

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者 中島健二（独）国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

神経変性疾患領域の1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)ジストニア、11)脳内鉄沈着を伴う神経変性症、12)脊髄空洞症、13)前頭側頭葉変性症、14)Charcot-Marie-Tooth病、15)筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、16)特発性基底核石灰化症、17)脊髄髄膜瘤の17疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成についての検討を行った。

研究分担者：

氏名 青木 正志
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授
氏名 桑原 聡
所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授
氏名 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院・特任教授
氏名 高橋 良輔
所属・職 京都大学医学研究科・教授
氏名 辻 省次
所属・職 東京大学医学部附属病院・特任研究員
氏名 戸田 達史
所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授
氏名 中川 正法
所属・職 京都府立医科大学附属北部医療センター・教授
氏名 長谷川 一子
所属・職 独立行政法人国立病院機構相模原病院・医長
氏名 池内 健
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 饗場 郁子
所属・職 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院・部長
氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 梶 龍児
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名 吉良 潤一
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授

氏名 小久保 康昌
所属・職 三重大学大学院・招へい教授
氏名 齊藤 加代子
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授
氏名 佐々木 秀直
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授
氏名 佐野 輝
所属・職 鹿児島大学大学院・教授
氏名 中島 孝
所属・職 独立行政法人国立病院機構新潟病院・院長
氏名 野中 雄一郎
所属・職 東京慈恵会医科大学医学部・講師
氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学医学部・教授
氏名 保住 功
所属・職 岐阜薬科大学薬物治療学・教授
氏名 松井 茂之
所属・職 名古屋大学・特任教授
氏名 村田 美穂
所属・職 国立研究法人国立精神・神経医療研究センター・病院長
氏名 村山 繁雄
所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長
氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学・准教授
氏名 吉田 眞理
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授
氏名 渡辺 保裕
所属・職 鳥取大学医学部・講師

A．研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発性側索硬化症（PLS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、2)Parkinson病（PD）関連疾患：PD、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病（HD）、神経有棘赤血球症（NA）、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症（FTLD）、6)Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、7)ジストニア、8)脳内鉄沈着を伴う神経変性症（NBIA）、9)筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）、10)特発性基底核石灰化症（IBGC）、17)脊髄髄膜瘤の17疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

B．研究方法

1) 診療ガイドラインの作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討する。
2) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルを作成する。
3) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に、我が国の知見も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した診断基準・重症度分類の作成に向けて検討する。
4) 患者レジストリを構築し、個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集も進める。
5) 神経変性疾患の診断における臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの臨床検査の有用性と活用を検討する。

（倫理面への配慮）

研究実施に際しては研究対象者への人権に配

慮し、（独）国立病院機構松江医療センター倫理委員会で承認を得て研究を実施した。

C．研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

a. ALS診断基準に関する検討

- 1) updated-Awaji基準の有用性を確認し、同基準に基づく現行の指定難病ALS診断基準の妥当性を確認した。
- 2) 診断基準の改訂に向けて閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査をALS患者305名、ALS類似疾患102名について検討し、閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査値を含んだALS診断スコアの有用性を確認した。

b. 診療ガイドラインの改訂作業を開始した。

c. 診断基準、重症度分類、ガイドラインの改訂に向けての準備的検討

- 1) ALS診断の検討に向けて、ALSの認知機能の包括的評価法であるEdinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)日本語版を作成した。
- 2) 診断の妥当性検証のために、病理診断と臨床診断を対比して検討した。

3) 関連研究班との連携による検討

- a) AMED研究班とも連携し、多施設共同患者コホートJaCALS研究を推進した。2017年11月末の段階で1412例のALS患者登録を行い、前向き縦断像の把握をしている。ゲノムDNA、不死化細胞の保存も行った。

webベースのJaCALS症例登録システム開発を開始し、要件定義を行った。

- b) 関連研究「高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬

化症 に対する第 相試験-医師主導治験-」に協力し、患者登録を開始した。

- c) ガイドライン改訂に向けて、関連研究班と連携して検討を進め、進行評価に関する画像検査の有用性を確認した。
- 4) 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動を行った。

2. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

a. 診療ガイドラインの作成

アンチセンス核酸脳脊髄腔内投与薬 nusinersenが保険収載されたが、これらについての医師の理解は十分でなく、「SMA診療ガイドライン」作成は、治療の速やかで適切な普及のため作成が緊急の課題となっている。すでに公開されている「診療マニュアル」を改訂して作成する予定の「SMA診療ガイドライン」について議論を開始した。作成委員を選出した。平成30年5月には第一回の作成委員会を開催し、改訂作業を開始する予定である。

b. 全国アンケート疫学調査

「SMA診療ガイドライン」の作成に向けて、日本神経学会専門医、日本小児神経学会専門医、同教育研修施設、特定機能病院、地域医療支援病院、国立病院機構に対する全国アンケート調査を実施し、集計した。現在、集計結果の解析を進めているところであり、今後のガイドライン作成に反映させていく予定である。

c. 成人型SMAの早期診断・早期診療提供体制の検討

成人型SMAの簡便な遺伝子診断法について検証した。今後、早期診断・早期診療提供体制について検討を進める。

d. 自然歴調査

臨床亜型別に自然歴を検討し、臨床経過、また、遺伝子特徴との関連を明らかにした。

e. 患者レジストリ研究

関連研究班に協力して患者レジストリ研究を進めている。現在、総数233例を収集した。今後、さらに患者登録を進めて行く予定である。

- f. 関連研究班が実施している治療研究に協力した。今後も継続して協力して進める予定である。

3. 原発性側索硬化症 (PLS) 診断基準に関する検討

本年度は、運動ニューロン疾患患者について診断基準を満たす症例を抽出し、痙性構音障害の重要性を確認した。

今後は、臨床個人調査票を用いた検討、診断基準の妥当性に関する検討を進めるよてりである。

4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

平成29年8月25日、リユープロレリン酢酸塩の効能に「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」が追加され、製造販売後における使用成績調査の調査項目が明らかになり、実施する臨床情報収集体制を整えた。

5. Parkinson病 (PD)

a. 診断基準の検討

国際的に、国際運動障害学会 (MDS) は新たな臨床診断基準を2015年に公表した。本邦においても新たな診断基準作成を検討する必要性が生じている。共同研究者を選任し、現在の診断基準の問題点の洗い出しを行った。今後、新しい診断基準について検討する予定である。

b. 指定難病臨床調査個人票の修正

指定難病のPD臨床調査個人票の修正について検討し、難病対策課に意見を提出した。

c. 診療ガイドラインの作成

日本神経学会と連携して診療ガイドライン原稿を作成し、パブリックコメントを経て修正も

終了した。日本神経学会により印刷中である。今後、本ガイドラインの普及に努める。

d. PD治験推進システムTeam JParis研究多施設で進める症例登録を進めた。本研究ホームページの開設、ニュースレターの発行を行った。今後、症例登録を進める。

e. iPadを用いたPDの遠隔診療に関する検討
遠隔診療の有用性と安全性を確認した。

f. 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動

6. 進行性核上性麻痺 (PSP)

a. 日本語版診断基準の作成

国際運動障害学会(MDS)が2017年に公表した新たな臨床診断基準を和訳して日本語版診断基準(案)を作成した。

b. 病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性検証

PSPでは病理診断と臨床診断の乖離が指摘されており、臨床診断の妥当性を検討した。

c. 重症度評価法PSP-RS (Golbe et al. 2007) 日本語版の作成

日本語版重症度評価法を作成した。今後、その妥当性を検討する予定である。

d. 診療ガイドラインの策定

1) PSPの認知機能障害に関するガイドライン
2017年に、日本神経学会と連携して「認知症患者診療ガイドライン2017」の中でPSPの認知機能障害に関するガイドラインを作成し、公開した。現在、英語版の作成を検討している。

2) 運動症状などを含めた疾患全体としてのガイドライン

疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成した。

e. 関連AMED研究班と連携して進めているレジストリ研究であるJALPAC研究

全国41施設が参加したJALPAC研究では、延べ収集症例数として260例(登録199例)を収集した。

今後、さらに症例数を増やすと共に、臨床情報・生体試料の解析を進める。

f. 一般市民・患者・家族向けの公開講座の開催

患者会(のぞみの会)向けの公開講座を、東京多摩、名古屋、松江で開催した。

7. 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

a. CBD剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証～多施設共同研究 (J-VAC study)

35例のCBD病理診断例について、中央病理診断を行い、臨床像、遺伝子解析、生化学解析を行った。

b. 診療ガイドラインの策定

1) 認知機能障害に関するガイドライン

2017年に、日本神経学会と連携して「認知症患者診療ガイドライン2017」の中でCBDの認知機能障害に関するガイドラインを作成し、公開した。現在、英語版の作成を検討している。

2) 疾患全体としてのガイドライン作成

運動症状などを含めた疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成した。

c. JALPAC研究

関連AMED研究班と連携してPSPを中心に立ち上げたレジストリ研究であるJALPAC研究において、CBD46例を収集した。今後、さらに収集を進めると共に、臨床情報・生体試料の解析を進める。

8. Huntington病 (HD)

a. 診療ガイドラインの作成と次の改訂に向けての検討

1) HDの認知機能障害に関して、日本神経学会と連携して「認知症患者診療ガイドライン2017」の一部として作成し、公開した。現在、英語版の作成を検討している。

2) 運動症状や精神症状などを含めた、HDの疾患全体としてのガイドライン原稿を作成した。

b. HDのレジストリ

HDレジストリについてホームページを開設し、レジストリシステムの検討を開始した。

c. PMDA依頼の臨床試験における評価項目策定への協力

PMDAから依頼のグローバル臨床試験の評価項目について我が国の現状や言語や文化的相違などについて意見を提出した。

9. 神経有棘赤血球症 (NA)

a. 「NA診療の手引き」の作成

「NA診療の手引き」を作成し、本研究班ホームページにより公開し、ダウンロードを可能とした。

b. 診療ガイドライン (診療マニュアル) の検討

本疾患のエビデンスは少ない。このため、診療ガイドラインの作成が困難な点がある。前項で作成した診療の手引きの改訂も含めて検討を進めている。

10. 脊髄空洞症

a. 本邦における頻度調査

家族性脊髄空洞症の本邦での頻度を調査し、結果を公表した。

b. 医療依存度調査

脊髄空洞症の術後後遺症や投薬状況など医療依存度を調査した。

c. 素因に関する検討

素因遺伝子について解析を進めている。

11. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

a. 診療ガイドラインの策定

日本神経学会と連携し、「認知症疾患診療ガイ

ドライン2017」の一部として前頭側頭葉変性症のガイドラインを作成し、公開した。現在、英語版の作成を検討している。

b. 患者向けの療養の手引き

「療養の手引き」を本研究班ホームページにアップロードし (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/ftld.pdf>)、ダウンロード可能とした。

c. ECAS日本語版作成

ALS・FTLDの認知機能包括的評価法であるECAS日本語版を作成した。

d. 病理診断と臨床診断の対比による臨床診断妥当性の検討

病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性を検証した。

e. 神経内科と精神科からなるレジストリ研究組織 (FTLD-J)

全国の神経内科、精神科19施設で立ち上げた。倫理委員会の認定作業も順調に関連研究班と連携し、剖検5例を含めた症例の蓄積が順調に進んでいる。

f. 市民公開講座の開催

市民公開講座を3回開催した。

12. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

a. レジストリ研究であるCMT患者登録システム (CMTPR)

関連研究班と連携して登録を推進し、自然経過の解明について検討した。成29年12月末で351名のCMT患者の登録があり、6ヶ月ごとのアンケート調査を実施し、アンケートは、392件の回答を得た。

b. 患者向けの公開講座開催

3回のCMT市民公開講座の開催を予定していたが、そのうち1回は台風のために沖縄での開催が中止となった。

13. ジストニア

a. 診療ガイドラインの作成

日本神経学会、関連研究班“「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」班（研究代表者：梶龍児）”と連携して作成作業を進め、原稿作成を終えたところである。

b. 遺伝性ジストニア診断基準改訂

遺伝性ジストニアの診断基準改訂を検討した。新しい病因遺伝子が発見に従い、今後も、繰り返し改訂を行う予定である。

c. レジストリ研究

関連研究班と連携してレジストリ研究を進めた。

14. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症（NBIA）

a. 診療ガイドラインの策定

本症に関してはエビデンスのある論文はほぼ皆無であるため、論述的ガイドラインとなる。現在、項目を確定し、文献検索、作成作業に入ったところである。

15. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）

a. 診療マニュアルの作成

診療マニュアル案を作成し、日本神経学会に承認申請を行っている。

b. レジストリ研究

登録項目を作成し準備データ登録を試行しており、現在約240例のデータ入力を完了した。

c. 関連研究班との連携した検討

ガイドライン作成に向けて関連研究班“「紀伊ALS/PDC 診療ガイドラインの作製と臨床研究の推進」班（研究代表者：小久保康昌）”と連携して研究を進めた。

d. 公開講座の開催

一般市民を対象に紀伊 ALS/PDC の紹介と研究の現状についての講演を行った。

16. 特発性基底核石灰化症（IBGC）

a. 診断基準の改定。

旧ファール病(特発性基底核石灰化症)研究班で暫定的に策定した診断基準を、本研究班にて、改訂し、修正の後、平成27年5月27日、日本神経学会から学会承認を得た。

b. 診療ガイドライン（マニュアル）の作成のための調査研究

診療ガイドラインの作成に取りかかったが、科学的根拠に基づいたエビデンスが極めて乏しく、Mindsの手順に従った「診療ガイドライン」の作成が困難であると思われた。そこで、日本神経学会のガイドライン統括委員会と協議を行い、ガイドラインに準じた「診療マニュアル」として作成を進めることとして作成を進めている。

c. レジストリの立ち上げ。

新たな患者登録用紙を作成した。今後、関連AMED研究班と連携して進める。

17. 脊髄髄膜瘤

a. ガイドライン

小児神経外科学会との連携し、診療ガイドラインを作成する。作成委員を決定した。

b. アンケート調査

「脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査」を実施した。アンケート回収率は52%で、平成28年度中に出生した脊髄髄膜瘤患児は122人（男児57人：女児65人）、脳神経外科医が診察している成人脊髄髄膜瘤患者は280人（男性120人：女性160人）であった。認知度は「よく知っている」は18.8%に留まり、「知っているが制度がよくわからない」「全く知らない」が79.4%を占め、一般総合病院ほどその傾向が多かった。また指定難病制度啓蒙のポスターを作

製しアンケート協力医療機関に送付した。

18. 神経変性疾患全体としての検討

なお、疾患別検討のみならず、神経変性疾患全体として全国的な診療体制構築、遺伝子診断体制整備、ブレインバンク構築、サイバニクス治療を含めたりハビリテーションに関する検討も行った。神経難病に対応している全国の難病コーディネータに関する多職種のニーズ調査を実施し、職種によりニーズが異なることを明らかにした。

また、2017年7月21日（金）にワークショップを開催し、12月22日（金）～23日（土）に班会議を開催して議論を進めた。

D . 考察

難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。原因不明（病態が不明なもの）、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障を示す疾病を対象として、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究を進めている。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行った。

平成29年度は新たな研究期間3年間の1年目として研究を進めた。本報告書でも示したように、概ね計画を達成できた。

E . 結論

平成29年度には下記の研究を実施した。

1. 神経変性疾患領域の17疾病を対象として、政策研究を進めた。
2. 関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会と連携すると共に、関連する実用化研究班などと連携して我が国における神経変性疾患全体、並びに担当各疾患に関する研究・診療について検討を進めた。
3. 診断基準の改訂に向けて、ALSではupdated-

Awaji基準の妥当性（感度・特異度）を検証し、PLSにおいては痙性構音障害を呈する症例を収集し、PDでは共同研究者を選任して現在の診断基準の問題点の洗い出しを行い、PSPでは国際診断基準の日本語版を作成し、IBGCでは改訂した診断基準の学会承認を日本神経学会から得た。

4. PSPの重症度評価法（PSP-rating scale：PSP-RS）日本語版を作成した。
5. 診療GLに関しては、PDについてドラフト版を作成してパブリックコメントによる修正を終えた。FTLD、PSP・CBD・HDの認知機能障害を含む「認知症疾患診療GL2017」を公開した。また、疾患全体としてのPSP・CBDのGL、ジストニアのGL、紀伊ALS/PDCの診療マニュアル案を作成した。HD、NBIA、ALSの改訂、NBIA、SMA、IBGC、脊髄髄膜瘤のGL作成を開始した。
6. 平成28年度に作成し、ダウンロードが可能にしたPD、FTLD、紀伊ALS/PDCの療養の手引き、HD、PSP、CBDケアマニュアルについて、患者会とも連携して普及に努めた。
7. 「SMA診療ガイドライン」の作成に向けて、全国疫学調査としてアンケート調査を行い、解析中である。家族性脊髄空洞症の本邦での頻度を調査し、結果を公表した。脊髄空洞症の術後後遺症や投薬状況など医療依存度を調査中である。
8. レジストリ研究として、JaCALS研究、SMAの患者レジストリ研究、リユープロレリン酢酸塩を使用開始したSBMA例の収集体制整備、治験参加意欲のあるPD患者レジストリであるTeam JParis、PSP・CBDの患者レジストリであるJALPAC研究、HD、FTLD-J、CMTのレジストリCMTPR、IBGCレジストリ研究を進めている。
9. 神経変性疾患に関する啓発活動も行った。
10. IBGCでは、今後、患者会を立ち上げ、公開講座を開催する。脊髄髄膜瘤におけるアンケート調査を行っている。
11. 成人型SMA、PD遠隔診療などの診断・診療体制について検討した。

12. HAL医療用下肢タイプの長期使用データの収集を開始した。神経難病に関して難病コーデイナータについても、検討した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表（資料として添付）

- 1) Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Naganawa S, Sobue. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *G. J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(11):901-907.
- 2) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci*. 2017;381:128-129.
- 3) Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology*. 2017; Doi:10.1111/neup.12434.
- 4) Kokubo Y, Ishii K, Morimoto S, Mimuro M, Sasaki R, Murayama S and Kuzuhara S. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis_parkinsonism-dementia complex in Kii, Japan. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2017;doi:10.4172/2161-0460.1000311.
- 5) Kokubo Y, Banack S, Morimoto S, Murayama S, Togashi T, Metcalf JS, Cox

PA, Kuzuhara S. -N-methylamino-L-Alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. *Neurology*. 2017;89:1091-1902.

2. 学会報告

- 1) 中島健二：日本神経治療学会の活動-現状と今後を考える，第35回日本神経治療学会総会，2017/11/ 17.
- 2) 中島健二：認知症疾患診療ガイドラインの改定，第36回日本認知症学会学術集会，2017/11/ 24.
- 3) 中島健二：認知症疾患臨床における治療の進歩，第36回日本認知症学会学術集会，2017/ 11/ 24.

ガイドライン、診断基準の発行（資料として添付）

- ・ 日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会：認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院、東京、2017
(http://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html)
- ・ 神経有棘赤血球症 診療の手引き
(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/神経有棘赤血球症.pdf>)
- ・ 特発性基底核石灰化症診断基準について
(http://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_04.pdf)

H . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし