

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE
OF CNS DEGENERATIVE DISEASES,
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE OF JAPAN

研究代表者 中 島 健 二

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座神経内科学分野

Chairman: KENJI NAKASHIMA, M.D

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences,
Faculty of Medicine, Tottori University

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告	
神経変性疾患領域における基盤的調査研究	1
中島 健二	
(資料)本年度の成果物：診断基準、重症度分類	11
CMT診療マニュアル	
. 分担研究報告書	
1. ALS 診断基準の現状：881 例のメタ解析	50
桑原 聡	
2. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査	52
吉良 潤一	
3. ALS-FTD-Q-J 横断調査	56
渡辺保裕	
4. ALS に対する換気補助療法の予後	58
祖父江 元	
5. 家族性 ALS における遺伝子解析	62
青木正志	
6. 筋萎縮性側索硬化症の病理学的伸展	64
吉田眞理	
7. ALS：新たな視点による進行様式の定量的解析	68
横田隆徳	
8. 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症における ALS-FTD-Q 調査研究	72
西山和利	
9. 原発性側索硬化症 (PLS) -アンケートに基づく臨床像解析	73
森田光哉	
10. 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査	76
齋藤加代子	
11. パーキンソン病療養の手引きの改訂	79
高橋良輔	
12. パーキンソン病症例の自動車運転についての調査	82
野元正弘	
13. 進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況の調査	85
望月秀樹	
14. パーキンソン病における cerebral microbleeds の頻度と 危険因子に関する調査	88
服部信孝	
15. SWEDD の全国調査	91
村田美穂	
16. JALPAC研究の症例登録状況について	94

中島健二	
17. 当科における JALPAC への取り組み	100
阿部康二	
18. 陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立	102
戸田達史	
19. タウ陽性アストロサイトの形態に着目してPSP関連タウオパチーの分類を試みる	105
小野寺理	
20. 大脳皮質基底核変性症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~ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ~multicenter study~ (J-VAC study).	109
饗場郁子	
21. ガイドライン作成の進捗状況	113
長谷川一子	
22. 本邦における有棘赤血球舞蹈病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告	122
佐野 輝	
23. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査(第二報)	125
佐々木秀直	
24. 前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状	129
祖父江 元	
25. Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システムの運用状況	132
中川正法	
26. Japan Dystonia Consortium の構築	135
梶 龍兒	
27. 脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性	139
横田隆徳	
28. 紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成	142
小久保康昌	
29. 次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析の診療への応用	146
辻 省次	
30. 高齢者タウオパチーの疫学的研究	149
村山繁雄	
31. 稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用	151
土井由利子	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
---------------------	--

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究者代表 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

研究要旨

神経変性疾患である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)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration、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/パーキンソン認知症複合の15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 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
氏名 長谷川一子
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長
氏名 饗場 郁子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長
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 阿部 康二
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 梶 龍兒
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 桑原 聡
所属・職 千葉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・招聘教授
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 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・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・教授
氏名 土井由利子
所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官
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 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
氏名 西山 和利
所属・職 北里大学医学部・教授
氏名 野元 正弘
所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授
氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学医学部・教授
氏名 村田 美穂
所属・職 (独)国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科診療部長
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 望月 秀樹
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学・講師
氏名 横田 隆徳
所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・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)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症(PKAN/NBIA)、9)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊ALS/PDC）の15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、診療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て検討する。
- 4) 個人情報の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。
- 5) 患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集を進める。
- 6) 対象とする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・遺伝子的な臨床検査の有用性と活用を検討する。

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. 神経変性疾患の診断基準に関する検討

神経変性疾患に関し、新たな臨床調査個人票の作成に向けて、診断基準について検討を加えた。ALS、PLS、SMA、CBD、HD、NAに関する診断基準の修正を提案した。個別の修正は、下記の各疾患別の研究結果における「診断基準の再検討」の項を参照されたい。

2. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

- 1) 診断基準の再検討：診断基準の鑑別診断に「封入体筋炎」を追加する提案を行った（添付資料「筋萎縮性側索硬化症ALS <診断基準>」を参照）。

- 2) ALSの診断基準について検討し、現在使用されているAwaji基準に比較してupdated Awaji基準は診断感度がより高いことを確認した（桑原班員）。

- 3) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホートJaCALS（研究代表者：祖父江班員）と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた。2015年12月末現在で、ALS患者1137例、コントロール337例が登録された（祖父江班員）。

- 4) ALSに関する医療ニーズと地域医療資源に関する調査(事務局:九州大学神経内科)を、本研究班班員および難病医療専門員に依頼して患者・家族へ配布したアンケートを回収し、解析を開始した。介護負担の軽減は依然大きな課題であり、今後、情報提供や制度利用の問題

点などを検討していく必要があることが示唆された（吉良班員）。

5) オランダの研究グループとの共同研究として、ALSの行動・性格変化や認知症に関する調査であるALS-FTD-Q（Raaphorst J et al Neurology 2012）について、事務局を鳥取大学に置いて146例の結果を収集し、我が国におけるALSの横断調査として集計中である。今後、縦断研究を予定している（渡辺班員）。

6) ALSの進展様式について定量的・客観的に検討し、三つの群に分かれる傾向を認めた（横田班員）。

7) ALSの喚起補助療法後の予後について検討し、若年群では陽圧喚起補助後の5年生存率が高齢群に比して低い傾向を認めた（祖父江班員）。

8) 遺伝性ALSの診断精度の向上に向けて、既知のALS関連遺伝子を検討し、遺伝子型と臨床型の関係を解析した（青木班員）。

9) ALSの病理解剖例についてもその進展様式について解析した（吉田班員）。

(2) 原発性側索硬化症（PLS）

1) 診断基準の再検討：診断基準の項における「臨床的にほぼ確実例（probable）」について、これまで「A：臨床像 1.」は、「緩徐に発症する痙性対麻痺・通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある」と記載していたが、この項について「A：臨床像 1.痙性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症」するとの意味であることを確認した（添付資料「原発性側索硬化症PLS <診断基準>」を参照）。

2) 日本全国に実施したアンケート調査結果に基づき、PLSの臨床像を19症例について解析し、17症例で緩徐進行性であることを確認した。今後、さらに解析を進める予定である（森田班員）。

(3) 脊髄性筋萎縮症（SMA）

1) 診断基準の再検討：SMAの診断基準における遺伝学的検査（遺伝子変異）について、SMN1遺伝子欠失、SMN1遺伝子の点変異または微小変異、IGHMBP2の変異、その他を追加することとした（添付資料「脊髄性筋萎縮症SMA <診断基準>」を参照）。

2) 小児期発症のSMAについて自然歴を調査し、運動機能のスペクトラムが広いことが示された（斎藤班員）。

(4) 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）

SBMAの臨床情報収集を進め、臨床的検討を進めている（祖父江班員）。

(5) Parkinson病（PD）

1) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を開始した。

2) Parkinson療養の手引きの改訂に向けて、原稿を作成した。今後、神経変性班のホームページに掲載してパブリックコメントを求める予定である（高橋班員）。

3) 自動車運転に関する調査を愛媛大学に事務局を置いて実施した。重症度が上がると大きな事故を起こしやすく、衝動制御障害 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)スコアが高値であった。今後さらに解析を進め、PD患者の運転に対してアドバイスできる情報が得られるよう、検討を進める（野元班員）。

4) 進行期PDの通院・診療状況に関して、臨床調査個人票を用いて検討した。進行期PDでは、認知症。栄養摂取が課題となっていることが示唆された（望月班員）。

5) Parkinson病の頭部MRIにおけるcerebral microbleedsについて検討し、自律神経による血圧変動が影響している可能性が示唆された

(服部班員)。

7) Parkinson病症状を示すがドパミントランスporterで異常を認めないSWEDDs (Scans Without Evidence of Dopamine Deficits) に関するアンケート調査を実施し、回収した。Parkinson病と診断された患者の約3%がSWEDDsに相当すると考えられ、海外からの報告と比較すると若干少なかった。今後、二次調査を予定している(村田班員)。

(6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) AMED “ 進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明 ” 班(研究代表者: 池内健新潟大学教授(本神経変性班研究協力者))と連携し、全国35施設が参加し、自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究 Consortium (JALPAC) を行っている。事務局を鳥取大学に置いて実施中で、現在、85例が登録され、順調に進んでおり、今後、さらなる収集と収集データの解析を進めている(中島)。

2) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において検討中で、認知機能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを日本神経治療学会と連携して作成作業を進めている(中島)。

3) 神経病理学的解析も進め、PSP類縁疾患の細分類について検討を進めた(小野寺班員)。

4) PSPの診断精度の改善に向けて、タウPETの有用性を検討し、診断のみならず、病期判定にも有用であることが示唆された(戸田班員)。

(7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

1) 診断基準の再検討: CBDの診断基準において、下記の4項目を満たすこととした(添付資料「大脳皮質基底核変性症CBD <診断基準>」を参照)。

1. 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病

期間が1年以上である

2. 錐体外路徴候の2項目以上がある: 非対称性の四肢の (1)筋強剛ないし無動 (2)ジストニア (3)ミオクローヌス

3. 大脳皮質徴候の2項目以上がある: (1)口腔ないし四肢の失行 (2)皮質性感覚障害 (3)他人の手徴候

4. 鑑別すべき他疾患を除外できる

2) 病理診断例における臨床診断基準の validationの検討を進めている(饗場班員)。

3) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能も対象としている認知症疾患診療ガイドライン、認知機能以外に関するガイドラインは、前述のPSPのガイドラインと共に作成作業を進めている(中島)。

4) JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を進めた(中島)。

(8) Huntington病 (HD)

1) 診断基準の再検討: HDの診断基準に関して、二つのカテゴリーを設けて下記1.~5.の5項目を満たす場合と、3.症状とC.遺伝学的検査の項目を満たす場合とした(添付資料「Huntington病HD <診断基準>」を参照)。

1. 経過が進行性である

2. 常染色体優性遺伝の家族歴がある

3. 症状の1~3のいずれか1つ以上

4. 脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

5. 鑑別すべき疾患が除外できる

C. 遺伝子検査の実施: ハンチントン病遺伝子異常(CAGリピートの伸長)

2) 診療ガイドラインの策定・改訂について、事務局を相模原病院に置き、日本神経治療学会と連携し、執筆担当者を決定し、今後作成作業を進める(長谷川班員)。

3) HDの進行に及ぼす後天的要因に関する調査について、患者レジストリーシステムの構築

について協議を進めた。今後、患者会とも連携して検討を進めた（長谷川班員）。

(9) 神経有棘赤血球症 (NA)

1) 診断基準の再検討：NAの診断基準に関して、遺伝子検査は臨床の現場において実施されないことも多いところから、遺伝子変異を同定されていない臨床診断例も診断可能となるように診断基準の変更を検討した(添付資料「神経有棘赤血球症NA <診断基準>」を参照)。

以下の1~3を認める。

口周囲・体幹・四肢の舞踏運動

有棘赤血球：陽性

他の鑑別疾患が鑑別できる

2) 診療ガイドラインの策定に向けて検討を進めている（長谷川班員、佐野班員）

3) 我が国におけるNA症例について、遺伝子的な特徴や臨床表現型について検討した（佐野班員）。

(10) 脊髄空洞症

家族例を中心とした全国アンケート調査に引き続いて二次調査を行い、稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在することを確認し、今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症5家系では、キアリー奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認めた（佐々木班員）。

(11) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) FTLDの前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。今後、全国的に収集を進めて行く予定である（祖父江班員）。

3) FTLDを含めた認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進めた。原稿の作成をほぼ終えた段階であり、今後、パブリックコメントに向けて検討

を進める（祖父江、中島）。

4) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明治療法開発研究班・JaCALS研究（研究代表者：祖父江元班員）と連携して12月1日に前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集研究 (FTLD-J) 会議を開催して協議し、実態調査や自然歴の調査体制の構築を検討した。

(12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

1) “シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究”班（研究代表者：中川正法班員）と連携して研究を進めており、CMT Patient Registry (CMTPR) システムを構築して診療状況や自然経過を検討する体制を整備し、現在患者登録を進めている。また、CMT診療マニュアル改訂2版を作成し、181ページの書籍（成果物資料として添付資料として表紙コピーを添付すると共に、一冊を提出）として発刊した（中川班員）。

(13) ジストニア

Japan Dystonia Consortiumを構築し、ジストニアの診断・治療ガイドライン作成に向けて取り組みを進めている（梶班員）。

(14) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症(PKAN/NB1A)

本症に関連し、脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性を検討し、その有用性が示唆された(横田班員)。

(15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)

紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成した。今後、本神経変性班と紀伊ALS/PDCのホームページに掲載してパブリックコメントを求める

予定である（小久保班員）。

3. 神経変性疾患全体に関連した取り組み

(1) 遺伝子診断サービス体制の構築

“神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究”班(研究代表者:辻省次班員)と連携して、遺伝子診断サービス体制の構築に関する検討を行った。さらに、神経変性疾患の遺伝子診断に関して、大規模ゲノム多様性データベースの構築の必要性についても検討した(辻班員)。

(2) ブレインバンクネットワーク構築

神経変性疾患の検討には神経病理診断が必要であり、そのネットワークの構築について検討した(村山班員)。

D. 考察

国が推進する難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。がん、生活習慣病、感染症、精神病、薬剤が原因の疾患など、他の研究事業で対象となっている疾患以外の疾病に関して、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といった4要素を満た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調査などを行っている。

平成27年度は研究期間3年間の2年目として研究を進め、本報告書でも示すように概ね計画を達成できたと考える。最終年度の来年度には、研究成果が提示できるような研究の進展が期待される。

E. 結論

平成27年には下記の研究を実施した。

・ALSの診断基準改訂について検討し、臨床情報・生体試料収集、医療ニーズに関するアンケート調査を回収し、その解析を進めた。ALS-FTD-Q調査を進め、調査例数は順調に増加して146例に達した。

・SMA、PLSの診断基準の改訂を検討した。

・PDの診療ガイドラインの改訂作業を進め、療養の手引きの改訂も執筆を進めた。運転、診療状況、自然史などの調査も進めた。

・PSPについて、JALPACを立ち上げて自然歴調査・生体試料収集研究を進め、登録症例は85例に達しており、順調に進んでいる。診療ガイドライン策定・改訂について、CQを作成し文献検索を行った。来年度、執筆を進める予定である。

・CBDに関して、診断基準の改訂を検討し、病理診断例における臨床診断基準の検証研究を多施設共同で進めている。PSPと同様に、診療ガイドラインの策定・改訂も進めており、JALPACによる自然歴調査・試料収集研究も進んでいる。

・HDの診断基準を検討し、また、ガイドライン策定も進め、後天的要因調査研究に向けてレジストリシステムの構築についての検討を行った。

・有棘赤血球舞踏病の診断基準の改訂について検討し、また、診療ガイドライン策定の検討を進めた。

・脊髄空洞症の家族例についてアンケート調査の解析を進めた。

・FTLDのガイドライン改訂、実態調査や自然歴調査を進め、療養の手引きの作成について検討した。

・CMTのRegistryシステムを構築し、療養の手引きを発行した。

・ジストニアの臨床情報調査体制を整備し、診療ガイドラインの検討を進めた。

・PKAN/NBIAに関連し、脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有用性を検討し、有用性を示唆する結果を得た。

・紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成しホームページに掲載し、現在、パブリックコメントを収集している。

・遺伝子診断サービス体制やブレインバンクネットワークの構築について検討した。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K.

Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. Acta Neurol Scand DOI: 10.1111/ane.12472, 2015.

2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. Psychiatry Clin Neurosci 69(8):477-82, 2015.

3) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H,

Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M.

Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. PLoS One. 10: e0120540, doi:10.1371/journal.pone.0120540.

論文リストは、“ III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ” を参照されたい。

G . 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

筋萎縮性側索硬化症 ALS < 診断基準 >

1 主要項目

(1) 以下の - のすべてを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

成人発症である。

経過は進行性である。

神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。

身体を、a.脳神経領域、b.頸部・上肢領域、c.体幹領域（胸髄領域）、d.腰部・下肢領域の4領域に分ける（領域の分け方は、2 参考事項を参照）。

下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見（または ）でも代用できる。

1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめ、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。

2. SOD1 遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に關与する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。

鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。

(2) 針筋電図所見

進行性脱神経所見：線維性収縮電位、陽性鋭波など。

慢性脱神経所見：長持続時間、多相性電位、高振幅の大運動単位電位など。

(3) 鑑別診断

脳幹・脊髄疾患：腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など。

末梢神経疾患：多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。

筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎、封入体筋炎など。

下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：脊髄性進行性筋萎縮症など。

上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：原発性側索硬化症など。

2 参考事項

(1) SOD1 遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

(2) 稀に初期から認知症を伴うことがある。

(3) 感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。ただし一部の例でこれらが認められることがある。

(4) 下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。

(5) 身体の領域の分け方と上位・下位ニューロン徴候は以下のものである。

	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域 (胸髄領域)	d. 腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	下顎反射亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い	上肢腱反射亢進 Hoffman 反射亢進 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存	腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進	下肢腱反射亢進 下肢痙縮 Babinski 徴候 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	顎、顔面 舌、咽・喉頭	頸部、上肢帯、 上腕	胸腹部、背部	腰帯、大腿、 下腿、足

原発性側索硬化症 PLS < 診断基準 >

A：臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺．通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある
2. 成人発症．通常は40歳代以降
3. 孤発性（注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない）
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髄路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinski 徴候、痙性構音障害 = 偽性球麻痺）のみを呈する

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髄の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している
3. MRI で中心前回に限局した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

筋萎縮性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、脊髄腫瘍、HAM、多発性硬化症、連合性脊髄変性症（ビタミンB12欠乏性脊髄障害）、その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17)、Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断：

- ・臨床的にほぼ確実例（probable）：

A：臨床像の1～6と、B：検査所見の1～6のすべてを充たし、Dの疾患が否定できること

- ・確実例（definite）：

臨床的に「ほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ限局した変性を示すこと（Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない）

脊髄性筋萎縮症 SMA < 診断基準 >

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
 - 筋力低下 (対称性、近位筋 > 遠位筋、下肢 > 上肢、躯幹および四肢)
 - 筋萎縮
 - 舌、手指の筋線維束性収縮
 - 腱反射減弱から消失
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない。
- (3) 経過は進行性である。

B. 臨床検査所見

- (1) 血清 creatine kinase (CK) 値が正常上限の 10 倍以下である
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の 70% 以上である

C. 遺伝学的検査：下記の遺伝子異常を認める

- (1) SMN1 遺伝子欠失
- (2) SMN1 遺伝子の点変異または微小変異
- (3) IGHMBP2 の変異
- (4) その他の遺伝子変異

D. 以下を含み、鑑別診断が来ている

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
- (5) 末梢神経疾患
- (6) 多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーなど
- (7) 筋疾患、筋ジストロフィー、多発筋炎など
- (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害：ポリオ後症候群など
- (9) 傍腫瘍症候群
- (10) 先天性多発性関節拘縮症
- (11) 神経筋接合部疾患

< 診断の判定 >

- (1) A および B を満たし、D の鑑別診断ができているもの
- (2) A および C を満たし、D のいずれでもないもの

大脳皮質基底核変性症 CBD < 診断基準 >

1 主要項目

- (1) 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が 1 年以上である。
- (2) 錐体外路徴候
 - 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
 - 非対称性の四肢のジストニア
 - 非対称性の四肢のミオクローヌス
- (3) 大脳皮質徴候
 - 口腔ないし四肢の失行
 - 皮質性感覚障害
 - 他人の手徴候(単に掌上したり、頭頂部をさまようような動きは、他人の手現象としては不十分である。)
- (4) 除外すべき疾患および検査所見
 - Parkinson 病、Lewy 小体病
 - 進行性核上性麻痺
 - 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
 - Alzheimer 病
 - 筋萎縮性側索硬化症
 - 意味型失語(他の認知機能や、語の流暢性のような言語機能が保たれているにもかかわらず、意味記憶としての、単語(特に名詞)事物、顔の認知ができない)あるいはロゴペニック型原発性進行性失語(短期記憶障害により復唱ができない)
 - 局所性の器質的病変(局所症状を説明しうる限局性病変)
 - グラニューリン遺伝子変異ないし血漿プログラニューリン低下
 - TDP-43 および FUS 遺伝子変異
- (5) 判定: 次の 4 条件を満たすものを大脳皮質基底核変性症と診断する。
 - (1) を満たす。
 - (2) の 2 項目以上がある。
 - (3) の 2 項目以上がある。
 - (4) を満たす。(他疾患を除外できる)

2 参考所見

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、特有の大脳皮質徴候と運動障害を呈する CBS を呈するが、これ以外にも認知症、失語、進行性核上性麻痺様の症候を呈することが、病理学的検討の結果からわかっている。

- (1) 臨床的には、以下の所見がみられる。
 - 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。
 - 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候が見られる。最も頻度が高く特徴的な症状は認知機能障害で、この他に四肢の失行、行動異常、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候などが出現する。
 - 錐体外路徴候として、パーキンソニズム(無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害)、ジストニア、ミオクローヌス、転倒などが出現する。
 - 上記神経所見は、病初期から顕著な一側優位性がみられることが多い。
- (2) 画像所見
 - CT、MRI、SPECT で、一側優位性の大脳半球萎縮または血流低下を認めた場合には、重要な支持的所見である。しかし、両側性あるいはび漫性の異常を認める例もあるので、診断上必須所見とはしない。
- (3) 薬物等への反応 レボドパや他の抗パーキンソン病薬への反応は不良である。抗うつ薬、ドロキシドパ、経頭蓋磁気刺激などが試みられているが、効果はあっても一時的である。
- (4) 病理学的所見 前頭・頭頂葉に目立つ大脳皮質萎縮が認められ、黒質の色素は減少している。顕微鏡的には皮質、皮質下、脳幹の諸核(視床、淡蒼球、線条体、視床下核、黒質、中脳被蓋など)に神経細胞減少とグリオシスが認められる。Pick 細胞と同様の腫大した神経細胞が大脳皮質および皮質下諸核に認められる。黒質細胞には神経原線維変化がみられる。Gallyas 染色やタウ染色ではグリア細胞にも広範な変性が認められ、特に astrocytic plaque は本症に特徴的である。

Huntington 病 HD < 診断基準 >

1 遺伝性 常染色体優性遺伝の家族歴

2 神経所見

- (1) 舞踏運動(chorea)を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし若年発症例では仮面様顔貌、筋固縮、無動などのパーキンソンズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの性格変化・精神症状
- (3) 記憶力低下、判断力低下などの知的障害（認知症）

3 臨床検査所見 脳画像検査（CT，MRI）で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

4 遺伝子診断

DNA 解析により Huntington 病遺伝子に CAG リピートの伸長がある。

5 鑑別診断

- (1) 症候性舞踏病 小舞踏病，妊娠性舞踏病，脳血管障害
- (2) 薬剤性舞踏病 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア その他の薬剤性ジスキネジア
- (3) 代謝性疾患 Wilson 病，脂質症
- (4) 他の神経変性疾患 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 有棘赤血球症を伴う舞踏病

6 診断の判定

次の ~ を満たすもの，あるいは 及び を満たすものを，Huntington 病と診断する。

経過が進行性である。

常染色体優性遺伝の家族歴がある。

神経所見で，(1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。

臨床検査所見で，上記の所見がみられる。

鑑別診断で，上記のいずれでもない。

遺伝子診断で，上記の所見がみられる。

7 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意

発症者については，本人又は保護者の同意を必要とする。

未発症者の遺伝子診断に際しては，所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また以下の条件を満たすことを必要とする。

- (a) 被検者の年齢が 20 歳以上である。
- (b) 確実に Huntington 病の家系の一員である。
- (c) 本人又は保護者が，Huntington 病の遺伝について正確で十分な知識を有する。
- (d) 本人の自発的な申し出がある。
- (e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき，陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は，臨床事項が Huntington 病によく似る場合があるので，両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお両疾患の遺伝子異常は異なり，その検査法は確立している。

神経有棘赤血球症 NA < 診断基準 >

遺伝子検査は臨床の現場において実施されないことも多いところから下記の< C . 確定診断 > は困難であり、遺伝子変異を同定していない臨床診断例も診断可能となる診断基準を作成し、下記に< 診断カテゴリー > として示す。

1. 神経有棘赤血球症

A : 臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。
- 3) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の不随意運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 4) 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 5) 体幹四肢にみられる不随意運動は舞蹈運動とジストニアを主体とする。
- 6) てんかんがみられることがある。
- 7) 脱抑制、強迫症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。
- 8) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失をきたす。

B : 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。
- 2) リポタンパクは正常である。
- 3) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

C : 確定診断 : VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

2. Mcleod 症候群

A : 臨床所見

- 1) 伴性劣性遺伝様式をとる。
- 2) 30-40 歳代に発症することが多い。
- 3) 舞蹈運動を主とする不随意運動を口周囲、四肢体幹に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることがある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
- 5) 筋障害(四肢筋)を認める。
- 6) てんかんがみられることがある。
- 7) 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。
- 8) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B : 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。
- 2) リポタンパクの欠如がない。
- 3) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 4) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 5) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 6) 赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C : 確定診断 : XK 遺伝子異常の検出による。

神経有棘赤血球症 NA <診断カテゴリー>

下記 1)～3)を満たすもの

1) 口周囲・体幹・四肢の舞蹈運動

2) 有棘赤血球：陽性

3) 下記の疾患が除外可能

症候性舞蹈病

1. 小舞蹈病

2. 妊娠性舞蹈病

3. 脳血管障害

薬剤性舞蹈病

1. 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア

2. その他の薬剤性ジスキネジア

代謝性疾患

1. Wilson 病

2. 脂質症

他の神経変性疾患

1. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

2. Huntington 病

ALS 診断基準の現状：881 例のメタ解析

分担研究者 桑原 聡

研究協力者 澁谷 和幹、三澤園子

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の診断基準としては世界神経学会から提唱された「改定 El Escorial 基準」が用いられ、臨床試験の組み入れ基準としても使われてきたが、診断感度が十分に高くないという問題点が指摘されていた。2008 年に国際臨床神経生理学より「Awaji 基準」が提唱されたことを受けて、これら 2 つの診断基準の感度を比較した報告がなされてきたが、結論は得られていなかった。今回 2015 年までに公表された 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された 8 論文についてメタ解析を行なった（individual patient data meta-analysis）。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。メタ解析による診断感度は改定 El Escorial 基準 58%、Awaji 基準 70%、updated Awaji 基準 73%であった。ALS 診断の感度は Awaji 基準より上昇し、さらに Updated Awaji 基準はさらに感度が高まることが明らかになった。

A．研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の Awaji 診断基準（2008）では、改定 El Escorial 基準の原則を踏襲しつつ筋電図所見をさらに重視した改訂を提唱している。この改訂の大きな特徴は（1）筋電図異常を臨床的な筋萎縮と等価としたこと、（2）線維束性収縮電位を急性脱神経所見として採用したことである。（2）により急性脱神経の検出感度は高まった。以後 Awaji 基準を用いると probable 以上の診断感度は改善するとの報告がなされている。ただし改訂 El Escorial 基準では 1 領域に上位運動ニューロン徴候があれば

「laboratory-supported probable」と判定できたものが、Awaji 基準の probable ALS では 2 領域に上位ニューロン徴候を認める必要があり、このために返って診断感度が低下するという新たな問題が生じている。これまでの報告のメタ解析により ALS 診断基準の現状を明らかにする。

B．研究方法

2015 年までに公表された Awaji および改定 El Escorial 基準の診断感度を比較した 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された

論文についてメタ解析を行なった（individual patient data meta-analysis）。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候、2 領域に下位運動ニューロン徴候あるいは筋電図異常があるもの」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。

*倫理面への配慮

本研究は千葉大学倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しては細心の留意を払った。

C．研究結果

8 論文、881 例の患者の元データの収集が可能であった。診断感度は改定 El Escorial 基準で 58%、Awaji 基準で 70%、updated Awaji 基準で 73%であった（表 1）。球発症の 234 例における診断感度は改定 El Escorial 基準で 55%、Awaji 基準で 72%、updated Awaji 基準で 73%であった。また発症 6 ヶ月未満の 140 症例の感度は改定 El Escorial 基準で 49%、Awaji 基準で 63%、updated Awaji 基準で 67%であった

表 1 . ALS における各診断基準の診断感度。

R-EEC : 改定 El-Escorial 基準。

	患者数	診断感度		
		r-EEC	Awaji	Updated Awaji
全例	881	58%	70%	73%
球発症	234	55%	72%	73%
四肢発症	546	62%	73%	76%

D . 考察

これまでに報告された改定 El Escorial 基準と Awaji 基準の診断感度を比較した 8 研究では、両者同等とするもの (n=3) Awaji 基準が優れるとするもの (n=4) さらに Awaji 基準が劣るとするもの (n=1) となっている。これらの相違はそれぞれの研究の対象とした母集団の差異による可能性が考えられる。今回の検討では 8 研究をメタ解析したこと、各症例の元データを収集したことにより、母集団の差異はほぼ解消されたものと思われる。その結果、診断感度は改定 El-Escorial 基準より Awaji 基準が優り、updated Awaji 基準ではさらに感度が高まること示された。

今後の ALS の臨床試験においては、出来るだけ早期に診断されたより初期の患者を対象にする必要があり、Awaji あるいは updated Awaji 基準の採用が望ましいものと思われる。

E . 結論

Awaji 基準により ALS 診断の感度は改定 El Escorial 基準より上昇する。Updated Awaji 基準はさらに感度が高まる。新規治験への組み入れ基準として updated Awaji 基準を用いることが望ましいと思われる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1: Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Sep;16(5-6):353-8.

2: Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Jun;16(3-4):230-6.

3: Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, Kuwabara S, Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol. 2014 Sep;128(3):423-37.

2.学会発表

1. 桑原聡 . ALS 診断基準の現状と展望 : 改定 El-Escorial 基準と Awaji 基準 . 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会。2015 年、大阪。

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

ALS 医療ニーズと地域医療資源調査

吉良 潤一¹⁾

小早川 優子¹⁾, 岩木 三保²⁾, 山崎 亮¹⁾

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2)福岡県難病医療連絡協議会

研究要旨

神経変性疾患のなかでも重症で介護負担や医療依存度の高い ALS について、患者と家族が必要としている医療資源を把握するため、全国的なアンケート調査を行った。集計の結果、訪問介護の頻度、痰の吸引や TPPV 施行時の介護者の確保、TPPV 導入時期、意思伝達装置導入時期に対する満足度が低い傾向にあった。また障害者総合支援法による重度訪問介護、重度障害者入院時コミュニケーション支援事業に対する認知度と利用率の低さが明らかとなった。介護負担の軽減は依然大きな課題であり、患者個人の病状や介護者の状況にあわせた適切な制度の利用や医療処置・福祉器具の導入を進めていく必要がある。そのためには、情報提供のあり方や利用率の低い制度の問題点を検討していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

神経変性疾患の自然歴に対応した医療ニーズと地域医療資源のギャップを調査し、地域特性に基づいた解消策を立案する。

B. 研究方法

全国の筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者およびその家族を対象に、ALS患者が療養していく上で必要と思われる公的支援制度・医療処置・福祉器具・情報源・心理的ケアの問題などについて、現状と満足度を問うアンケート調査を行った。アンケートは多項目選択式で、胃瘻や人工呼吸器に関してインフォームドコンセントがとれていない患者に対しては、これらについての設問を除いたアンケート用紙を準備した。九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、アンケート用紙の配布を班員の先生方と全国の難病医療専門員に依頼した。

C. 研究結果

26 都道府県から計 151 件の回答を得た。患者の年齢は平均 63.3 (±9.7) 歳、男女比は 1.85、発症からの経過は平均 6.4 (±5.9) 年であった。

まず心理的ケアについて、「診断時に不安に思ったことは？」との問いに、「病気の原因や治療

について」と回答に次いで、「療養場所について」「金銭面について」「公的支援制度について」との回答も多くみられた (図 1)。「病気に関する情報源は？」との問いには、「神経内科医」「看護師」「リハビリスタッフ」「保健師」の他、「インターネット」という回答も多くみられた (図 2)。「悩みを相談する場所は？」との問いには、「医師・看護師」に次いで「介護職」「難病医療専門員」「難病相談支援員」との回答が多かった (図 3)。

ALS 患者の多くが利用すると思われる「指定難病」「介護保険制度」「身体障害者手帳」「障害年金制度」の 4 つの公的支援制度について、「障害年金制度」は他の 3 つに比べ認知度が低かった (図 4)。また「これらの制度について誰から情報を得たか？」という問いでは、「医師」「保健師」「難病医療専門員」「難病相談支援員」「ケアマネージャー」との回答が多く、「インターネット・テレビ・新聞」という回答は少なかった (図 5)。

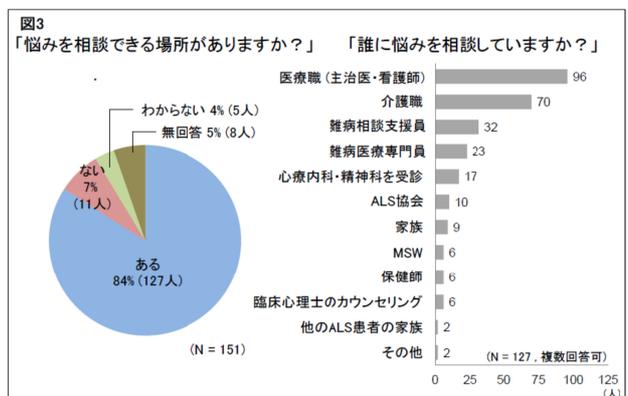
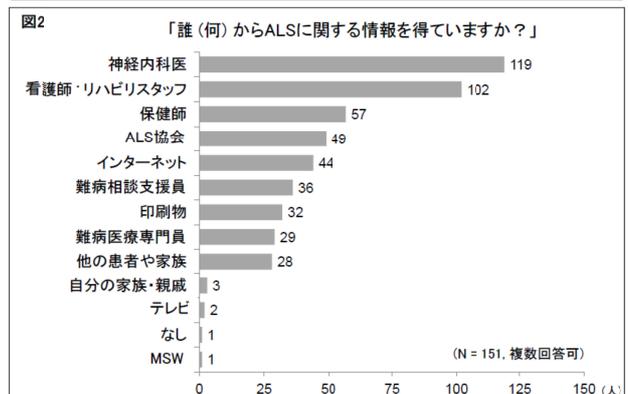
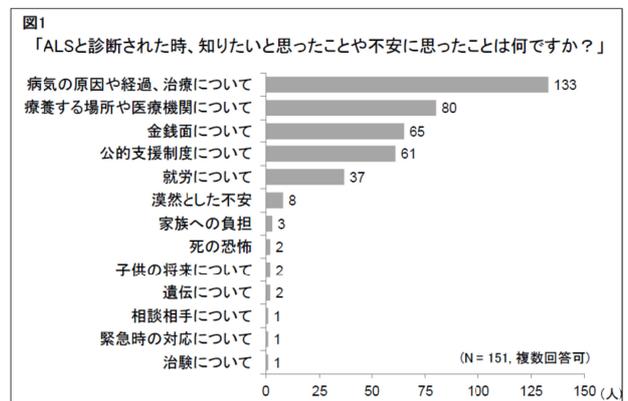
回答者のうち 137 人 (91%) が在宅療養中で、そのうち 74 人 (54%) が ADL 全介助、68 人 (50%) が痰の吸引・胃瘻・人工呼吸器のいずれか一つ以上の医療処置を行っていた。在宅療養中の患者の訪問診療・訪問看護・訪問介護について、

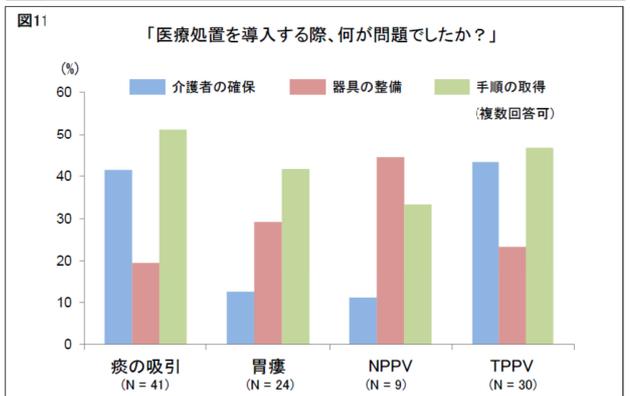
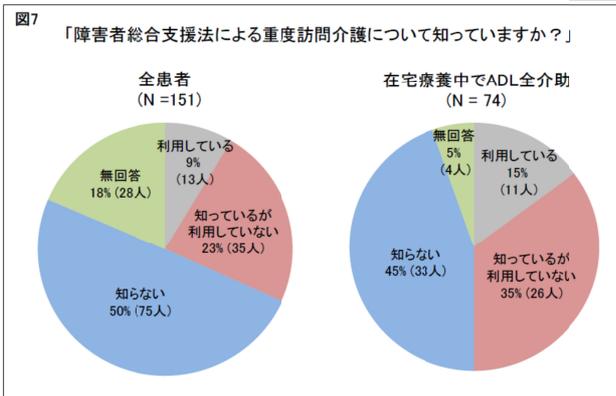
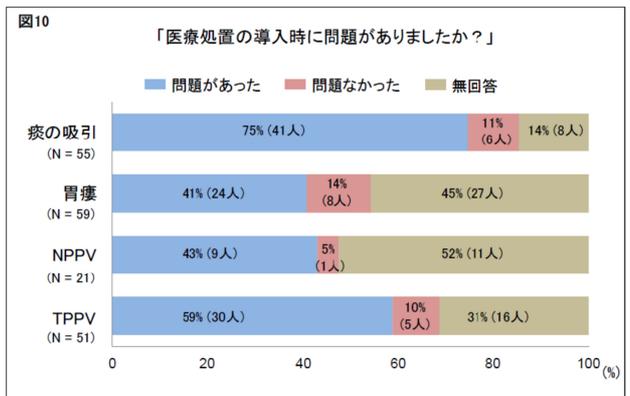
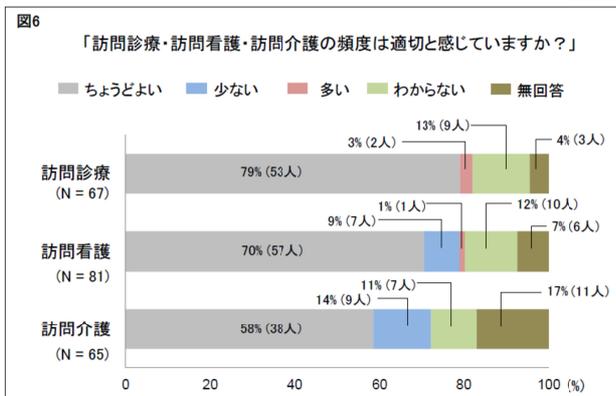
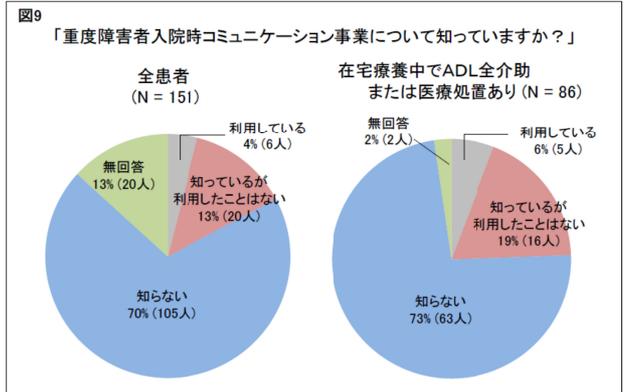
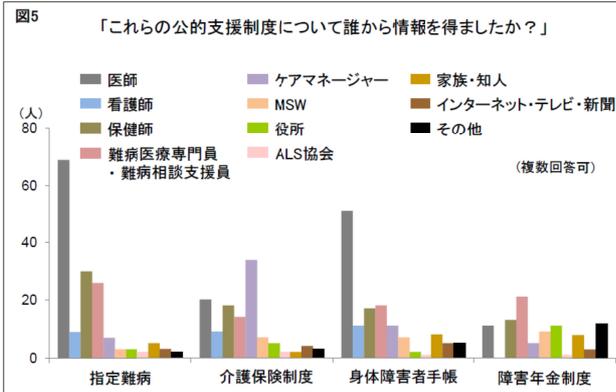
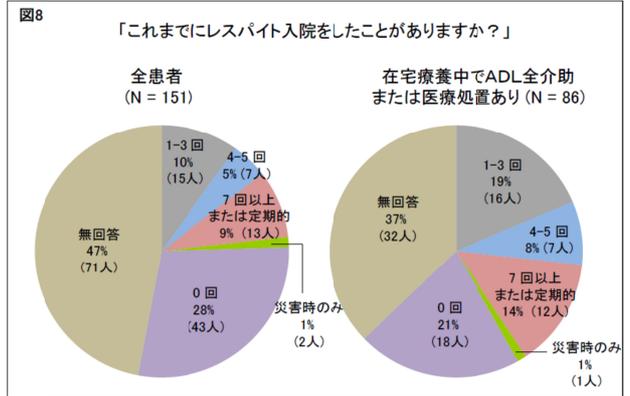
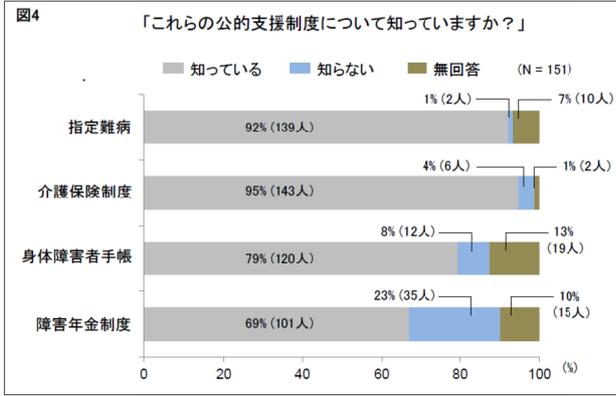
ADL が部分介助の患者の場合、それぞれの平均回数は訪問診療 2.7 ± 2.3 (回/月) (N=9)、訪問看護 2.1 ± 1.3 (回/週) (N=26)、訪問介護 1.7 ± 1.0 (回/週) (N=11)、ADL 全介助の患者では訪問診療 3.0 ± 1.9 (回/月) (N=58)、訪問看護 4.6 ± 3.0 (回/週) (N=65)、訪問介護 5.3 ± 4.8 (回/週) (N=53)であった。「これらの頻度について適切と感じているか？」との問いでは、訪問診療や訪問看護に比べ、訪問介護の頻度に対する満足度が低かった (図 6)。「障害者総合支援法による重度訪問介護について知っているか？」との問いに、在宅療養中で ADL 全介助の 74 人のうち「知っている」と回答したのは 37 人 (50%) で、そのうち「実際に利用している」と回答したのは 11 人 (15%) のみであった (図 7)。利用できない理由として、「近くに利用可能な事業所がない」という回答が複数あった。

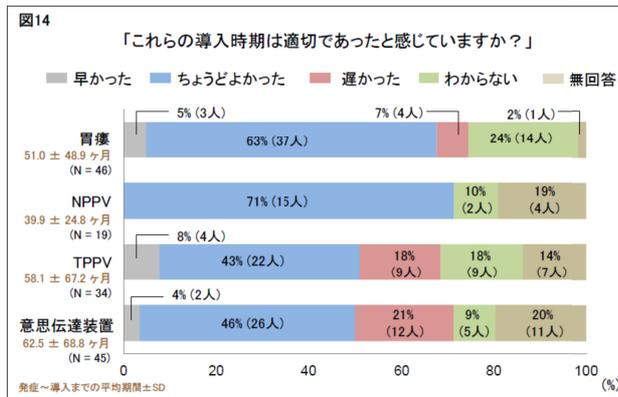
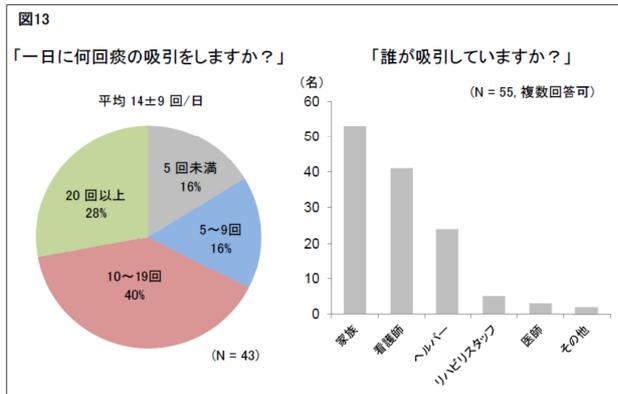
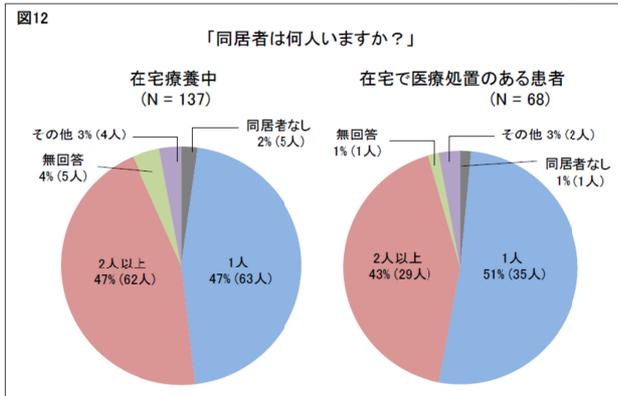
レスパイト入院について、全患者のうち「レスパイト入院をしたことがある」と回答したのは 37 人 (25%)、在宅療養中で ADL 全介助もしくは医療処置がある 86 名のうち「レスパイト入院をしたことがある」と回答したのは 36 人 (42%) で、介護度が高い患者でもレスパイト入院を利用している患者は半数に満たなかった (図 8)。「重度障害者入院時コミュニケーション事業について知っているか？」との問いに、在宅療養中で ADL 全介助もしくは医療処置がある 86 名のうち「知っている」と回答したのは 21 人 (25%)、「実際に利用している」と回答したのは 5 人 (6%) のみであった (図 9)。利用できない理由として、「近くに利用可能な事業所がない」「ヘルパーとの信頼関係の問題」との回答があった。

在宅療養中の 137 人のうち、医療処置を行っているのは痰の吸引が 55 人、胃瘻栄養が 59 人、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) が 21 人、気管切開下陽圧人工呼吸 (TPPV) が 51 人であった。「これらの導入に際し問題があったか？」という問いに、痰の吸引と TPPV は他の 2 つに比べ「問題があった」との回答が多く (図 10)、特に「介護者の確

保」が問題となっていた (図 11)。同居者をみると約半数は同居人が 1 人 (主に配偶者) であった (図 12)。痰の吸引について、1 日の平均吸引回数は 14 ± 9 回 (N=43)、家族はほぼ全例で施行しており、ヘルパーが施行しているのは約半数であった (図 13)。また胃瘻や人工呼吸器の導入時期について、TPPV は胃瘻と NPPV に比べ「遅かった」との回答が多かった。また意思伝達装置の導入時期についても、使用中の 45 人のうち 12 人 (21%) は「導入が遅かった」と回答した (図 14)。「遅かった」と回答した群と「早かった」と回答した群で、発症から導入までの期間に差はなかった。







D. 考察

今回のアンケート調査で満足度の低かったものとして、訪問介護の頻度、痰の吸引や TPPV 施行時の介護者の確保、TPPV 導入時期、意思伝達装置導入時期が挙げられる。ALS 患者の療養において介護負担はやはり大きな課題であり、また医療処置の導入時期を左右する一因にもなっていると考えられた。介護負担を軽減しうる制度として、障害者総合支援法による重度訪問介護の認知度・利用率はともに低かった。またレスパイト入院の利用率も高くはなく、重度障害者入院時コミュニケーション支援事業の認知度・利用率も低か

った。これらの制度についての情報提供の促進や、利用可能な事業所の拡大が必要と考えられる。

ALS の進行は個人差が大きく、介護者の状況によっても必要な医療資源は異なってくる。このことは他の神経変性疾患にも共通することであり、患者個人に対応した情報提供を行うためには、インターネット等による一方的な情報提供ではなく、医療従事者や福祉従事者からの積極的で継続的な関わりが必要である。また神経難病患者の療養に専門的知識をもつ難病医療専門員の関わりも重要と考えられる。

E. 結論

ALS 患者の療養状況と、それに対する満足度を調査した。介護者の確保が大きな問題であり、利用率の低かった制度の問題点や情報提供のあり方を提案していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小早川優子、吉良潤一．難病新法元年を迎えて．日在医会誌 17(2)：141-143．2016．

2. 学会発表

1) 小早川優子、岩木三保、山崎亮、吉良潤一．ALS 医療ニーズと地域医療資源調査～医療行為・福祉機器に対するニーズに焦点をあてて～．第 3 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015.11．宮城．

2) 岩木三保、小早川優子、吉良潤一．ALS 医療ニーズと地域医療資源調査～難病医療専門員へのニーズに焦点をあてて～．第 3 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015.11．宮城．

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

ALS-FTD-Q-J 横断調査

わたなべ やすひろ

渡辺 保裕¹⁾，伊藤悟¹⁾，足立正¹⁾，足立芳樹²⁾，花島律子³⁾，荻野美恵子³⁾，西山和利³⁾，木村英紀⁴⁾，梶田道人⁵⁾，熱田直樹⁵⁾，渡辺宏久⁵⁾，祖父江元⁵⁾，饗場郁子⁶⁾，市川博雄⁷⁾，吉野英⁸⁾，横田修⁹⁾，和泉唯信¹⁰⁾，矢部勇人¹¹⁾，野元正弘¹¹⁾，長谷川一子¹²⁾，織田雅也¹³⁾，楠見公義¹⁴⁾，神庭誠¹⁵⁾，青木哲哉¹⁶⁾，廣江ゆう¹⁷⁾，中島健二¹⁾

所属：¹⁾鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野，²⁾独立行政法人国立病院機構松江医療センター神経内科，³⁾北里大学医学部神経内科学，⁴⁾東京都立神経病院，⁵⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学，⁶⁾独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科，⁷⁾昭和大学藤が丘病院脳神経内科，⁸⁾吉野内科・神経内科医院，⁹⁾きのこエスポール病院，¹⁰⁾徳島大学病院神経内科，¹¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科，¹²⁾独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科，¹³⁾ピハークの里病院神経内科，¹⁴⁾山陰労災病院神経内科脳神経内科，¹⁵⁾淀江クリニック，¹⁶⁾赤碕診療所，¹⁷⁾養和病院精神科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）と行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）の行動・性格変化の評価尺度である ALS-FTD-Q の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を確立し妥当性を検討した。全国 17 施設で，FTD を合併しない ALS 症例（92 例），ALS-bvFTD 症例（6 例），bvFTD 例（16 例），健常者（32 名）を対象に調査を実施した。本検討において，ALS-FTD-Q-J は原著（オランダ）と同様に，ALS および bvFTD 症例における行動・性格変化を検出することが可能であった。原著では ALS-FTD-Q は FAB や MMSE といった認知機能尺度と中等度の相関し不安・抑うつ評価尺度との相関は乏しかった。一方，本邦での検討では ALS-FTD-Q-J は不安・抑うつ評価尺度との中等度の相関を示したものの FAB や MoCA といった認知機能尺度との相関に乏しかった。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は前頭側頭型認知症（FTD）と類似の行動・性格変化を呈しうる。しかし精神，運動症状のため患者からの聴取は一般に困難で，家族等からの問診が病態把握において重要となる。本研究は ALS / FTD 症例の精神症状の評価法の確立を目的とする ALS / behavioral variant 型 FTD（bvFTD）症例の精神症状の評価としてオランダより報告された ALS-FTD-questionnaire（ALS-FTD-Q, Neurology 2012;79:1377-1383）の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を作製しその妥当性を評価する。

B. 研究方法

全国 17 施設の共同研究として ALS 例，ALS-bvFTD 例，bvFTD 例，健常者に対して調査を行う。匿名化の上，臨床情報を得る。ALS 症状を有する例では Frontal Behavioral Inventory (FBI)，ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)，Frontal Assessment Battery (FAB)，Montreal Cognitive Assessment (MoCA)，Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)，他を実施する。日本版 ALS-FTD-Q の妥当性の検討とオランダと日本での ALS / bvFTD 症例の比較を行う。（倫理面への配慮）

主研究施設での倫理申請の上で，各施設での倫理申請を行った。

C. 研究結果および考察

ALS : 92 例 , ALS-bvFTD : 6 例 , bvFTD : 16 例 , 対照者 : 32 名の計 146 名を解析した . 各グループの ALS-FTD-Q-J の素点は ALS 群で 9.5 ± 8.7 (mean \pm SD) , 31.3 ± 7.4 (ALS-bvFTD) , 48.9 ± 14.0 (bvFTD) , 4.4 ± 4.1 (対照) で , 本評価尺度は ALS 群とその他の 3 群を統計学的な有意差をもって区別可能であった (図 1) .

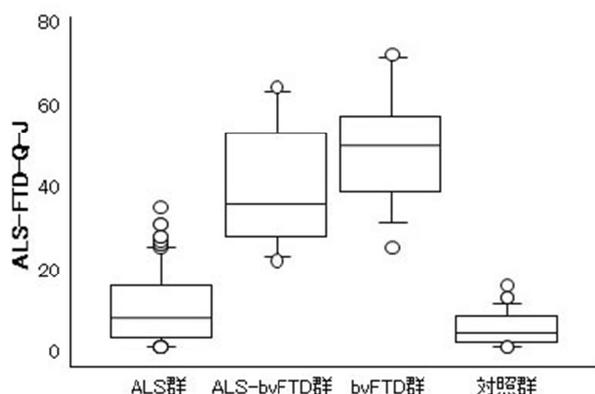


図 1 ALS-FTD-Q のスコア分布 (boxplot)

左より ALS 群 (92 例) , ALS-bvFTD 群 (6 例) , bvFTD 群 (16 例) , 対照群 (32 例) .

ALS-FTD-Q-J は同じ前頭葉行動評価尺度である FBI と , 原著と同様に高い相関を示した (原著 : $r = 0.79$, 本検討 : $r = 0.70$) . 原著では ALS-FTD-Q は FAB や MMSE と中等度の相関を示し (FAB : $r = 0.37$, MMSE : $r = 0.32$) , HADS との相関は乏しかった ($r = 0.18$) . 一方 , ALS-FTD-Q-J は HADS との中等度の相関を示した ($r = 0.36$) ものの , FAB ($r = 0.13$) や MoCA ($r = 0.07$) との相関に乏しかった .

D. 結論

ALS-FTD-Q-J は日本人の ALS / bvFTD 例の評価にも有用であることを示した . ALS / bvFTD 例の特徴を更に描出するために , 今後は縦断的に症例を追跡することを検討する .

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.

Watanabe Y. Care for FTD in Asia & FTLTD research network in Asia, Hotel New Otani, Kumamoto, January 17-18, 2015.

2) ALS-FTD-Q : 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動・性格評価 . 渡辺保裕ほか , 第 56 回神経学会学術大会 , 新潟 , 2015 .

3) Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire. Watanabe Y et al. XX World Congress of Neurology, Santiago, Chile, 2015.

3. 著書その他

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.

Watanabe Y. 厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究推進事業 (国際共同研究事業) アジアにおける若年性認知症 , 特に前頭側頭葉変性症における医療と介護の連係と非薬物的介入に関する研究 平成 26 年度 研究報告書 , 平成 27 年 (2015) 年 3 月 , p 99-101.

G. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ALS に対する換気補助療法の予後

祖父江 元¹⁾

横井大知¹⁾、熱田直樹¹⁾、中村亮一¹⁾、藤内玄規¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、坪井崇¹⁾、勝野雅央¹⁾、
和泉唯信²⁾、梶龍兒²⁾、谷口彰³⁾、森田光哉⁴⁾、JaCALS

1.名古屋大学神経内科、2.徳島大学神経内科、3.三重大学神経内科
4.自治医科大学神経内科

研究要旨 多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者前向きコホート JaCALS のデータから、我が国における ALS 患者への換気補助療法の実態と、その予後について検討した。非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法導入から、死亡もしくは気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法導入に至るまでの期間の中央値は約 12 カ月であり、発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であった（ <2.58 年：ハザード比 1.81、 $p=0.002$ ）。NPPV 導入 1 年後でも発語や嚥下機能は 40～50%の患者で残存していた。TPPV 導入後の 5 年生存率は 68.3%であり、発症年齢が独立した予後予測因子であった（ <62 歳：ハザード比 3.01、 $p=0.002$ ）。高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6%であった（ $p<0.001$ ）。TPPV 導入 1 年後でも上肢機能は約 20%で残存していた。TPPV 導入群は発症からの 5 年生存率が 87.6%と非導入群（46.4%）と比べて大きな違いがみられた（ $p<0.001$ ）。これらは ALS 患者への換気補助療法について、適切なインフォームドコンセント取得や支援体制整備のための重要な基礎情報である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の死因は呼吸不全であることが多く、換気補助療法は予後に大きく影響する。しかしながら我が国の ALS 患者に対する非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法および気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法の実態と、その予後について多施設での検討は十分ではない。今回、多施設共同 ALS 患者前向きコホートである JaCALS (Japanese Consortium for ALS research) のデータから我が国での ALS 患者に対する NPPV/TPPV 療法の実態と、その予後について検討した。

B. 研究方法

2006 年 1 月～2014 年 12 月までに JaCALS に登録された ALS 患者 1008 例のうち、NPPV 療法もしくは TPPV 療法を導入した症例を対象とした。NPPV 療法および TPPV 療法それぞれについて、導入後の予後、発症からの予後に与える影響、

導入群と非導入群の臨床背景の比較、以上の 3 項目について検討した。NPPV 療法の検討では、登録後に NPPV が導入された 167 例を対象とし、NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間、NPPV 導入後の機能予後について調査した。性別、発症年齢、導入時の ALSFRS-R 球症状スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸症状スコア、発症から NPPV 導入までの期間の 7 項目について Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。性別以外は中央値で 2 群に分類した。ALSFRS-R は球症状スコア（言語、唾液、嚥下）、上肢スコア（書字、食事、着替え）、下肢・体幹スコア（寝返り、歩行、階段昇降）、呼吸症状スコア（起坐呼吸、呼吸不全）の 4 つのサブスコアで解析した。機能予後について、NPPV 導入後に、運動機能（発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り）がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして呼吸症状が出現した例に限定し、NPPV 導入群と非導入群で発症から TPPV 導入もしくは死亡までの

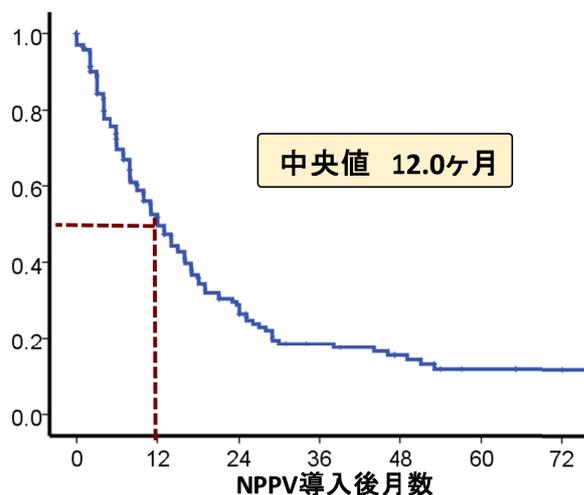
期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに NPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。次に TPPV 療法の検討では TPPV 導入日時が確認できた 174 例を対象とし、TPPV 導入後の生存期間および機能予後について調査した。性別、発症年齢、初発症状(上肢筋力低下、下肢筋力低下、球症状)の有無、NPPV 導入の有無、TPPV 導入前の胃瘻造設の有無、登録時のリルゾール内服の有無、発症から TPPV 導入までの期間の 10 項目について、Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。機能予後について、TPPV 導入後に、運動機能(発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り)がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして TPPV 導入群と非導入群で発症から死亡までの期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに TPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。

(倫理面への配慮) JaCALS のすべての参加施設において倫理委員会の承認を得ており、患者登録にあたっては全例で文書での同意を得た。

C. 研究結果

NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 12 ヶ月であった。

図 1. NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間



NPPV 導入後の予後について、Cox 回帰分析より発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であることが示された(ハザード比 1.81 $p=0.002$)。すなわち発症から NPPV 導入までの期間が短期であると予後が悪かった。機能予後については、NPPV 導入後 1 年経過しても約半数の患者は発語のみでのコミュニケーションおよびわずかな経口摂取が可能であったが、約 90%は独立歩行が不可能となった。NPPV 導入群の発症から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 5.1 年と非導入群(3.7 年)と比べて長かった。ただし NPPV 導入群(17.4%)は非導入群(28.1%)と比べて球症状で発症した割合が少なく($p=0.002$)、発症年齢も NPPV 導入群は平均 58.1 歳と非導入群(平均 63.0 歳)と比べて有意に若かった($p < 0.001$)。導入群と非導入群の背景が異なるため、NPPV が予後に与える影響はさらなる検証が必要である。

TPPV 導入後の 3 年生存率は 82.5%、5 年生存率は 68.3%であった。Log rank 検定では高齢群(62.0 歳)と若年群に生存曲線の有意差($p < 0.001$)があり、高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6%であった。さらに上記の 9 項目での Cox 回帰分析では、発症年齢のみ有意な予後因子であることが示された(ハザード比 3.01 $p = 0.001$)。

図 2 . TPPV 導入後の生存曲線

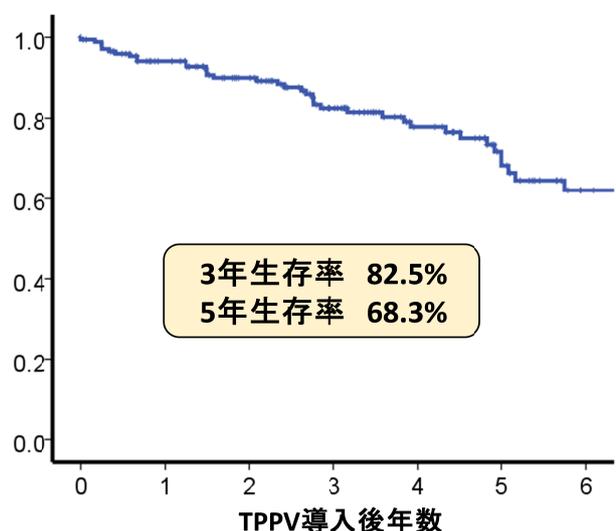
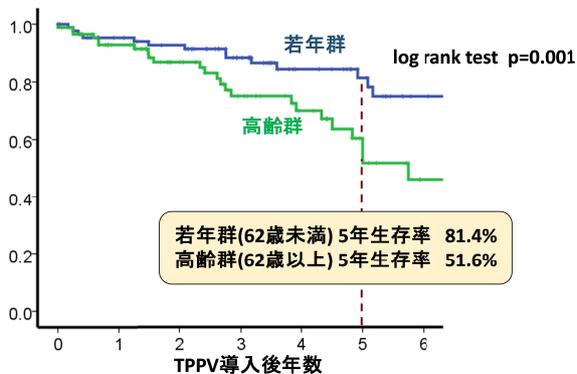


図3. TPPV 導入後の生存曲線 高齢群対若年群の比較



TPPV 導入後の死因は、肺炎が 36.6%、心不全が 17.1%、突然死・詳細不明が 17.1%、癌が 9.8%、肺塞栓症 4.9%、腎不全 4.9%、多臓器不全 4.9%、心筋梗塞 2.4%、事故 2.4%であった。機能予後については、TPPV 導入 1 年後も約 20%の患者はわずかながら経口摂取が可能であり、摂食動作、整容、ペンを握る動作いずれかが少しでも可能であった。さらに約 25%の患者は独力で寝返りも可能であった。ALS 発症時からの生存解析では TPPV 導入群の 5 年生存率は 87.6%であり、非導入群(46.4%)と大きな違いがみられた($p < 0.001$)。TPPV 導入群(20.8%)は非導入群(25.7%)の比較では、球症状で発症した割合が導入群 20.8%、非導入群 25.7% ($p=0.049$)とわずかに導入群で少なかったが、その他の初発症状の割合、年齢、性別に有意な差は認めなかった。

D. 考察

発症から NPPV 導入までの期間が短い例は呼吸筋への症状波及が早い例である可能性があり、その後の予後にも影響していると考えられる。今回の解析において、NPPV 導入群と非導入群について導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間を比較したところ、NPPV 導入群の方が中央値で 1.4 年長かった。ただし、高齢であることや球症状が強いことは NPPV 導入を選択しない誘因と考えられ、導入群と非導入群の臨床背景に大きな差がみられる。そのため、NPPV 導入が ALS 患者の予後に与える影響に

については、あらためての検証が必要である。NPPV 導入後の機能予後については、発語や嚥下といった球症状が比較的保たれている一方で、NPPV 導入 1 年後には約 90%が独立歩行困難となり、ADL も急速に悪化していることがわかる。

TPPV 導入からの生命予後には発症年齢が強く影響をした。高齢群の方が若年群よりも肺炎や心不全等の発症率が高いことが一つの要因として推測される。ALS 患者に対して TPPV を導入すると、発症からの 5 年生存率は約 90%となり、生命予後は決して悪くない疾患となる。機能予後についても、TPPV 導入 1 年経過しても、嚥下や上肢機能がある程度は保たれている患者が約 20%存在する。TPPV 導入により ALS 患者の長期生存が可能である現在において、残存する機能や失われていく機能に対して、どのような治療やサポートを行っていくのか、検討しておく必要がある。

今回の JaCALS のデータによる検討では、比較的観察期間が短い症例も一部含まれている。さらに縦断的な観察を継続し、長期に観察した症例数を増やして、解析の精度を上げていきたい。

E. 結論

我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の予後と実態について示した。換気補助療法、特に TPPV 療法は ALS 患者の生存期間に与える影響が大きく、実態を踏まえたインフォームドコンセントと支援体制の整備が必要である。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:230-6.

Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol.* 2015;262:1173-81.

2.学会発表

横井大知、熱田直樹、渡辺はづき、他 孤発性 ALS に対して発症年齢が自然歴に与える影響 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

渡辺はづき、熱田直樹、平川晃弘、他 我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：多施設共同 ALS コホートの解析から 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記なし。

家族性 ALS における遺伝子解析

研究分担者氏名： 青木正志¹⁾
共同研究者氏名： 鈴木直輝¹⁾、加藤昌昭¹⁾、割田 仁¹⁾、
井泉瑠美子¹⁾、西山亜由美¹⁾、秋山徹也¹⁾
島倉奈緒子¹⁾

所属：¹⁾ 東北大学大学院 医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

研究要旨

〔目的〕 家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

〔方法〕 常染色体優性遺伝形式が疑われる家族性 ALS 全 126 家系において、SOD1、FUS/TLS、TARDBP (TDP-43 遺伝子)、VCP、C9ORF72、PFN1、C9ORF72 の遺伝子解析を行った。

〔結果および考察〕 34 家系 (27%) に SOD1 変異、12 家系 (10%) に FUS/TLS 変異、そして 2 家系 (2%) に TARDBP 変異を認めた。残る 61% は未同定で現在検索中である。

SOD1 では、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R、L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な表現型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴があった。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。FUS/TLS フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では FUS/TLS 変異家系が 2 番目に多く、SOD1 同様に一定の遺伝子型 - 表現型関連が示唆された。

〔結論〕 家族性 ALS の遺伝子解析を行った。今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集を行なう。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その 5~10% に原因として遺伝子異常が報告されている。家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

B. 研究方法

当科にて 1991 年から家族性 ALS の遺伝子検体を収集しており、2015 年 12 月現在までに 126 家系の遺伝子検体を集積している。

この 126 家系について、SOD1、FUS/TLS、

TARDBP (TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1、
について遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報には鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

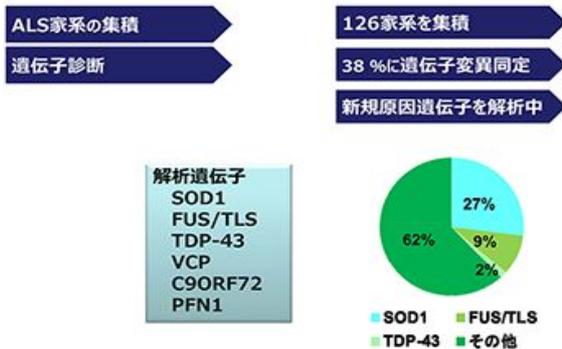
C. 研究結果

家族性 ALS と考えられる (常染色体優性遺伝形式が疑われる) 125 家系中 34 家系 (27%) に SOD1 遺伝子変異を、12 家系 (10%) に FUS/TLS 遺伝子変異、2 家系 (2%) に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 では、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多いH46R L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な表現型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴があった。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。FUS/TLS フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では FUS/TLS 変異家系が 2 番目に多く、SOD1 同様に一定の遺伝子型 - 表現型関連が示唆された。

(図)

家族性ALSにおける遺伝子解析



D. 考察

SOD1、FUS 遺伝子変異を持つ家系に関しては、遺伝子変異と臨床系にはある程度の関連が認められた。

今後の研究として、遺伝子変異が同定されていない残りの 62%の家系について、既知の ALS 原因遺伝子についてターゲットリシーケンスのための Haloplex パネルを改訂し解析を開始している。病的意義のある変異かどうかの検討も行っていく。

E. 結論

家族性 ALS の遺伝子解析を行った。これまでに集積した 126 家系の解析の結果は従来の報告と矛盾しない割合であった。残りの約 62%の家系では解析した範囲では遺伝子異常は認められず、その他の遺伝子の関与が考えられた。

今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集、解析手段の確立が重要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

秋山徹也, 鈴木直輝, 割田仁, 加藤昌昭, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 池田謙輔, 小野洋也, 四條友望, 青木正志. Genotype-phenotype correlation with FUS/TLS-linked familial ALS cases in Japan

第 56 回日本神経学会学術集会 2015 年 5 月 18-22 日 新潟

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

筋萎縮性側索硬化症の病理学的伸展

吉田眞理

三室マヤ、岩崎靖

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、従来の自律性神経細胞死という病態概念に対して、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。短期間に急速に進行するALSに、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかの評価は重要である。愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例105例のTDP-43の広がりをBrettschneiderらのstagingを用いて検討した。stage 1は0、stage 2は16例（15%）、stage 3は18例（17%）、stage 4は24例（23%）、stage 5は47例（45%）であった。リン酸化TDP-43の病理像は延髄から広がる傾向があるものの、必ずしも階層的な伸展を示しているとはいえなかった。辺縁系の病理像はUMN・LMNとは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。従来、神経変性疾患は、神経細胞が内在する遺伝子異常や封入体が形成される病態による神経細胞死（自律性神経細胞死、cell autonomous neuronal cell death）としてとらえられていた概念を、大きく変えようとしている。ALSは短期間に急速に進行する神経変性疾患であり、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかは重要である。孤発性ALSの大多数はTDP-43の封入体を形成するため、愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例におけるTDP-43の広がりを検討した。

B. 研究方法

ALSの連続剖検例120例（2004年～2013年）中SOD1遺伝子変異例、FUS封入体例、虚血性変化の強い例などの15例を除外した105例を神経病理学的に検討した。20%中性ホルマリン固定パラフィン包埋された各組織の

前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄（頸髄から腰仙髄までの各髄節）のリン酸化TDP-43封入体の分布を検討した。上位運動ニューロン（UMN）と下位運動ニューロン（LMN）の細胞脱落は軽度（1）、中等度（2）、高度（3）として評価、リン酸化非依存性TDPの核の染色性および胞体内の封入体、リン酸化TDP-43陽性神経細胞内封入体（NCI）、変性神経突起（DN）、グリア細胞内封入体（GCI）の有無をBraakらのTDP staging（Brettschneider J, et al. Ann Neurol 2013; 74:20-38）に準拠して検討した。免疫組織化学は4.5μ切片、anti-TDP-43（polyclonal rabbit, 1:2500; ProteinTech, Chicago, Illinois, USA）、antiphosphorylated TDP-43（pTDP-43 ser 409/410, polyclonal rabbit, 1:2500; CosmoBio, Tokyo, Japan）を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

105 例の死亡時年齢中央値 73.5 歳 (44-87 歳)、罹病期間中央値 24.5 ヶ月 (2-192 ヶ月)、男女比は 64 : 41 であった。初発部位は、球麻痺 (LMN) 22.8%、球麻痺 (UMN) 5.7%、上肢 (LMN) 40.9%、下肢 (LMN) 18.1%、下肢 (UMN) 2.8%、その他 9.5% であった。初発部位でその他に分類された症候は、全身のびまん性筋力低下、半身の筋力低下、呼吸不全が含まれた。

Brettschneider らの staging では、stage1 は UMN と LMN に限局、stage2 は延髄網様体や下オリーブ核、stage3 は被殻、尾状核などの基底核、stage4 は海馬歯状回などの辺縁系を含む前頭側頭葉、stage5 は動眼神経核にリン酸化 TDP-43 の伸展を示す。105 例の検討では stage 1 を示す例は 0、stage 2 は 16 例 (15%)、stage 3 は 18 例 (17%)、stage 4 は 24 例 (23%)、stage 5 は 47 例 (45%) であった。LMN の変性は、発症部位に強い傾向を認め、UMN は stage 2、3、5 ではより高度な変性を認めたが、stage 4 ではこの傾向は乏しかった。

LMN の細胞脱落の程度は、初発部位に強く、初発部位から離れるほど軽度になる傾向がみられた。LMN におけるリン酸化非依存性 TDP-43 の染色性では、前角細胞が比較的残存している部位でも核の染色性低下や消失を認めた。LMN の TDP-43、pTDP-43 の細胞質の封入体は、細胞体や神経突起、軸索に出現し、細胞脱落の軽い病巣には、びまん性の dot 状、顆粒状染色性を示すもの多数みられた。神経突起、軸索内にも顆粒状の染色性を認めた。また少数は後角の細胞にも同様の像を認めた。線維性凝集を示す skein-like inclusions や round inclusions を形成する前段階の病理像と考えられた。GCI は、前角細胞の脱落の進行

とともに増加する傾向がみられた。GCI の分布は前角内にとどまらず、後角や、前側索の白質にも出現していた。

UMN では Betz 巨細胞の TDP-43、pTDP-43 陽性像は必ずしも多くなく、中型、小型の神経細胞にも封入体を認め、変性が強くなると GCI の出現が増加する傾向を認めた。

UMN の変性程度と、pTDP-43 の staging を対比する (図 1) と、pTDP-43 の staging が高くなると UMN の変性も進行する傾向はあるものの必ずしも比例せず、特に stage4 では UMN の障害は軽度にとどまるものが多かった。

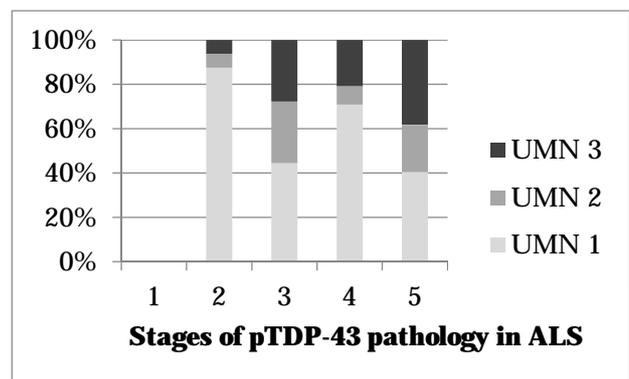


図 1 . pTDP-43 の stage と UMN 障害の対比

D. 考察

Brettschneider らの staging は、UMN、LMN から段階的に pTDP-43 陽性封入体が広がるとする仮説に基づく stage である。実際の剖検例で観察すると、LMN と UMN にだけ変性が留まっている症例は 0 であり、罹病期間のきわめて短い症例ですら、延髄網様体や下オリーブ核にも封入体を認めた。pTDP-43 陽性封入体は段階的に出現するというより同時多発的に形成されている可能性も考えられる。pTDP-43 陽性封入体が動眼神経核に出現する場合に stage5 と分類しているが、105 例の検討では 45% にみら

れ、動眼神経核の pTDP-43 陽性像の出現頻度は予想以上に高いと考えられた。ALS では通常の罹病期間内では眼球運動障害は認めない点から、細胞脱落はきわめて緩徐におきている可能性が示唆された。

E. 結論

105 例の検討ではリン酸化 TDP-43 の病理像が運動系にのみ限局した症例はみられず、延髄から封入体形成が順次増加する傾向があるものの、辺縁系の病理像は UMN・LMN とは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

論文発表

1. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology*. 2015 Aug 24. doi: 10.1111/neup.12237. [Epub ahead of print]
2. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Sep 25.
3. Iwase T, Yoshida M, Mizuno T, Sato S, Nokura K. An autopsy case of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man. *Neuropathology*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12225. [Epub ahead of print]
4. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):63-8.
5. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6): e0126930.
6. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):939-44.
7. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. Presenile onset of spinocerebellar ataxia type 1 presenting with conspicuous psychiatric symptoms and widespread anti-expanded polyglutamine antibody- and fused in sarcoma antibody-immunopositive

- pathology. *Psychogeriatrics* 2015 Sep;15(3):212-7
8. Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report. *Psychogeriatrics*. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12128.
 9. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of print]
 10. Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbospinalform Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. *Clin Neuropathol*. 2015 Jul-Aug;34(4):207-14. doi: 10.5414/NP300806.
 11. Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics*. 2015 Sep;15(3):198-203. doi: 10.1111/psyg.12105. Epub 2015 Mar 3.

2.学会発表

1. 吉田眞理 . 専門医に必要な神経病理学の素養と利用可能な教育資源、研修機会 . 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟
2. 吉田眞理、赤木明生、三室マヤ、岩崎靖、齊藤由扶子、饗場郁子、奥田聡 . Globular glial tauopathy の臨床病理学的スペクトラム . 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 . 2015 年 6 月福岡市
3. 吉田眞理、百歳老人脳の観察から見えてくるもの 第 34 回日本認知症学会学術集会 2015 年 10 月青森市
4. 吉田眞理 . 病理像からみた PSP と CBD . 第 34 回日本認知症学会学術集会 2015 年 10 月青森市
5. 吉田眞理 . 神経病理からみた不随運動のメカニズム . 第 9 回パーキンソン病・運動障害コンgres 2015 年 10 月 東京都
6. 吉田眞理 . 自律神経疾患の中核神経病理所見 . 第 68 回日本自律神経学会総会 2015 年 10 月名古屋
7. 吉田眞理 . PD,DLB,(MSA,PSP, CBD)などの黒質病変と画像診断の鑑別に役立つその他の病変 . 第 55 回日本核医学会学術総会 . 2015 年 11 月東京都
8. 吉田眞理 . 治療につながる中枢病理診断 . 第 33 回日本神経治療学会総会 . 2015 年 11 月名古屋

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

ALS：新たな視点による進行様式の定量的解析

横田隆徳¹⁾，叶内 匡²⁾，大久保卓哉¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

²⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行を局所症状の重症化（local progression）と局所から他身体領域への症状進展（regional spread）に分け、両者の進行速度の関係に基づき、進行機序を背景とするであろう ALS の新たな病型分類を試みた。対象は孤発性 ALS 患者 49 名。Local progression speed の指標には初発領域の CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するまでの時間の推定値を、regional spread speed の指標には初発から次の領域に症状が出るまでの時間を用い、診療録から後方視的にデータを収集した。これらをもとに両者の関係を定量化するための指標 disease progression pattern index を新たに定義。による階層的クラスター解析を行うことにより、ALS の進行様式を定量的、客観的に 領域進展優位群、中間群、局所進展優位群の 3 群に分けることができた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動症状が体の一部に初発しその後他の身体領域に広がることが多く、症状の広がる速度が速い症例ほど予後が不良であるとの報告がある（Turner MR *et al.* Amyotroph Lateral Scler 2010）。

近年、神経変性疾患の病態機序の一つとして、異常タンパクが隣接するニューロン間を伝播することで疾患が進行するという prion-like propagation 仮説が提唱されており（Goedert M *et al.* Trends Neurosci 2010）、治療の新たな標的となりうるのではないかと注目されている。我々は ALS の進行を 筋力低下や筋萎縮といった局所症状の重症化（local progression）と 局所から他身体領域への症状進展（regional spread）の 2 つに分けて考えることを提唱しているが（Kanouchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012）、細胞レベルでいうと、local progression は当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増えること、regional spread は異なる運動ニューロンプールにそれが広がることにそれぞれ相当する。ALS に

prion-like propagation という病態機序を想定するならば、regional spread だけでなく、local progression も同じ運動ニューロンプール内における cell-to-cell propagation の結果と考えることができる。もし病因因子が初発運動ニューロンから周囲の正常な運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播して ALS が進行するのであれば、病変は連続的に進展し、初発運動ニューロンプールでの障害進行速度（local progression speed）と他の身体領域に障害の広がる速度（regional spread speed）には何らかの正相関があるはずである。しかし、2011 年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班（分担）研究報告書で報告したように、針筋電図による我々の研究では ALS の病変進展は必ずしも連続的とは限らない（Sekiguchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014）。臨床的な観察からも症状の進行パターンは、一側の手（足）に初発し対側同肢、同側下肢（上肢）へと進展する典型的なものから、flail arm (leg) のような一部の症状が際立ち他身体領域になかなか進展しないものまで多様であり、疾患の進行

には複数の機序が関与している可能性がある。

昨年度の本調査研究で我々は、local progression speed と regional spread speed との関係に基づき、背景にあるであろう疾患の進行機序の違いによる ALS の新たな病型分類が可能かどうか、自験例 38 例を対象にパイロット研究を行った。その結果、両者の関係に基づく進行様式として相関型、局所進行優位型、領域進展優位型の少なくとも 3 型に分類しうる可能性があるのではないかと推察された (図 1)。

そこで今年度は、症例数をさらに増やすとともに、local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行様式の分類を、より客観性のある数学的解析手法を用いて行うことを目的とした。

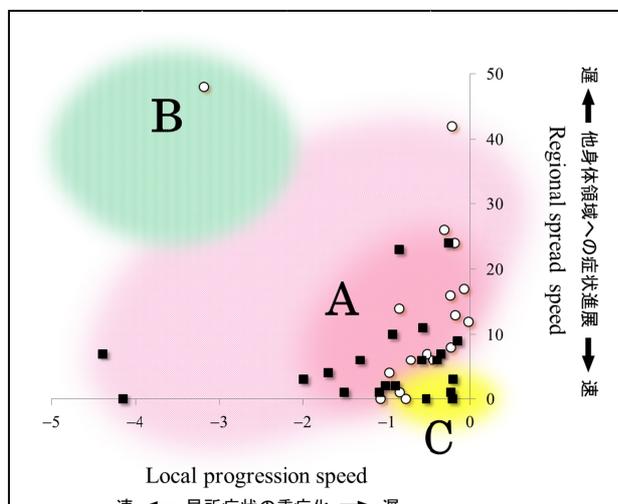


図 1 Local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行様式
A: 相関型、B: 局所進行優位型、C: 領域進展優位型。Local progression speed の指標に初発領域の CMAP 振幅減少率を、regional spread speed の指標には初発部位から次の身体領域に症状が出現するまでの時間を用いた。 は下肢初発群、 は上肢初発群 ()。

B. 研究方法

改訂 El Escorial 診断基準で clinically possible 以上の当院における孤発性 ALS 患者(昨年度の対象

群を含む)49 例を対象に診療録に基づく後方視的データ収集を行った。なお、local progression speed の定量的指標を算出するのに後述のとおり初発領域の複合筋活動電位 (CMAP) 振幅を利用するため、球部初発例は対象に含めなかった。

Regional spread speed の指標には、昨年度と同様、初発部位から次の別な身体領域に症状が広がるまでの時間 (1st-2nd symptom interval) を用いた (regional spread time: 単位は月)。

Local progression speed の指標には、昨年度用いた初発領域の CMAP 振幅減少率 (単位は SD/月。SD は正常値の標準偏差) ではなく、その逆数を用いることとした。これは CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するのに要する時間の推定値である (local progression time: 単位は月/SD)。この変更で、local progression speed と regional spread speed の指標の単位を同じ「時間」に揃えた。具体的な計算式を以下に示す。

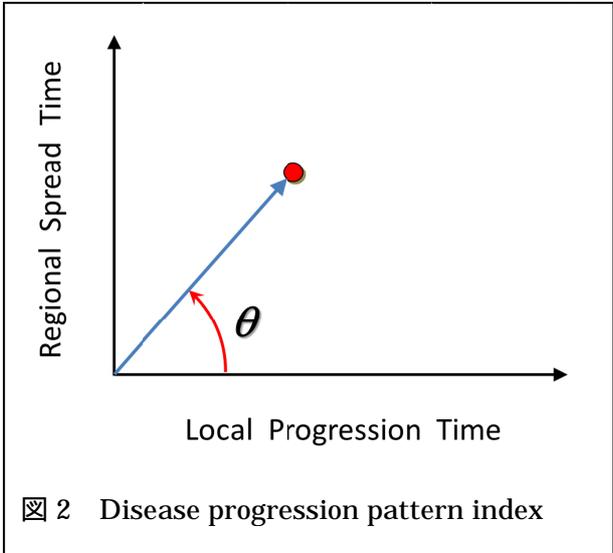
Local progression time = 1 ÷ CMAP 振幅減少率 (上肢初発例は短母指外転筋、下肢初発例は母趾外転筋)

CMAP 振幅減少率 = 標準化振幅減少量 ÷ 発症から初回検査までの時間 (月)

標準化振幅減少量 = (初回検査時の遠位 CMAP 振幅 - 正常平均値) ÷ 正常標準偏差。

Local progression time と regional spread time による散布図 (X-Y plot) を作成し、原点 (座標 0,0) からある患者データの点までのベクトルが X 軸となす角度 を算出、その患者の進行様式を表す新たな指標とした (disease progression pattern index: 図 2)。 による階層的クラスタ解析 (Ward 法) を行い、local progression time と regional spread time の関係に基づく進行様式の群分けを行った。

なお本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理委員会で承認された「筋力低下をきたす疾患の障害分布の検索」(1091 番) に基づいて行った。



C. 研究結果

1. 患者プロフィール

49 例の患者は 40 ~ 82 歳（平均 63.4 歳）の男性 25 例、女性 24 例で、改訂 El Escorial の診断カテゴリーは clinically definite 10 例、clinically probable 18 例、clinically probable-laboratory supported 8 例、clinically possible 12 例だった。初発部位別では上肢初発が 27 例、下肢初発が 22 例で、上肢初発 27 例のうち、症状が次に球部に進展したものは 6 例（全症例の 12.2%）、下肢に進展したものは 21 例（42.9%）あり、下肢初発 22 例中症状が次に上肢に進展したものは 17 例（34.7%）上肢をスキップして球部に非連続的に進展したものは 5 例（10.2%）であった。

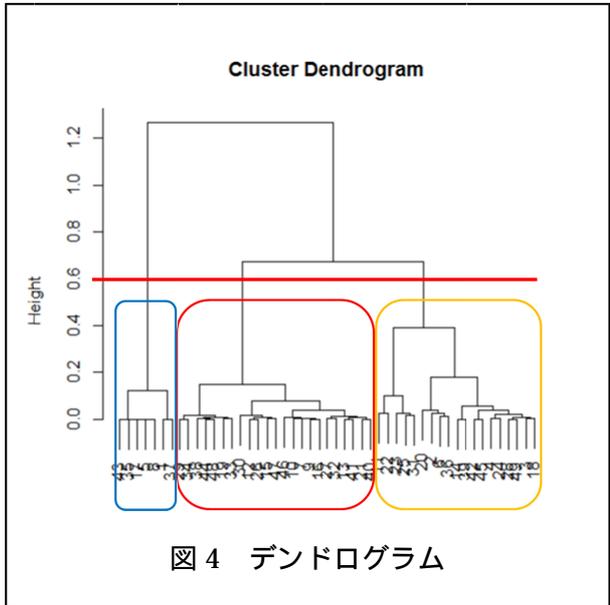
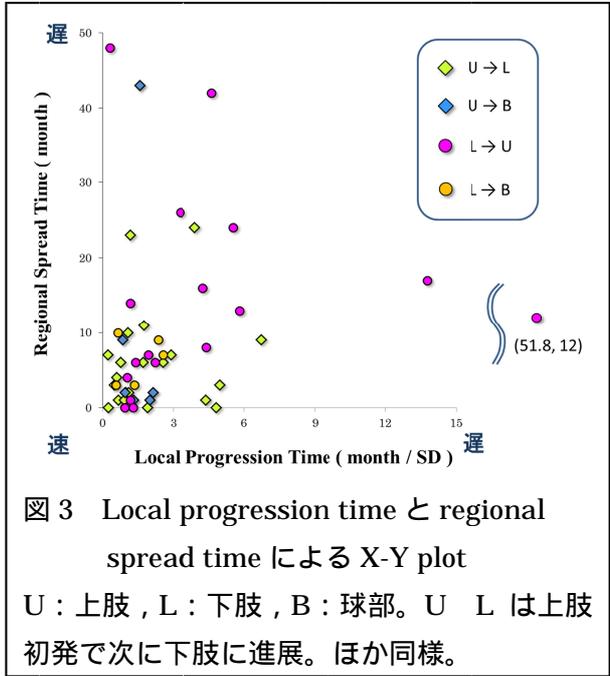
2. 各指標の値および解析結果

Local progression time は 0.2 ~ 51.8 ヶ月（平均 3.4） regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月（平均 9.4）であった。両者による X-Y plot を図 3 に示す。初発部位がどこかや次にどこに進展したかといったことによる特定のパターンは見出せなかった。

Disease progression pattern index は 0 ~ 0.49（平均 0.33）であった。によるクラスタリングの結果をデンドログラムで示す（図 4）。クラスター間距離 0.6 でカットすると、患者群は

= 0 ~ 0.07（平均 0.02）の 7 例、 =

0.15 ~ 0.39（平均 0.31）の 19 例、 =

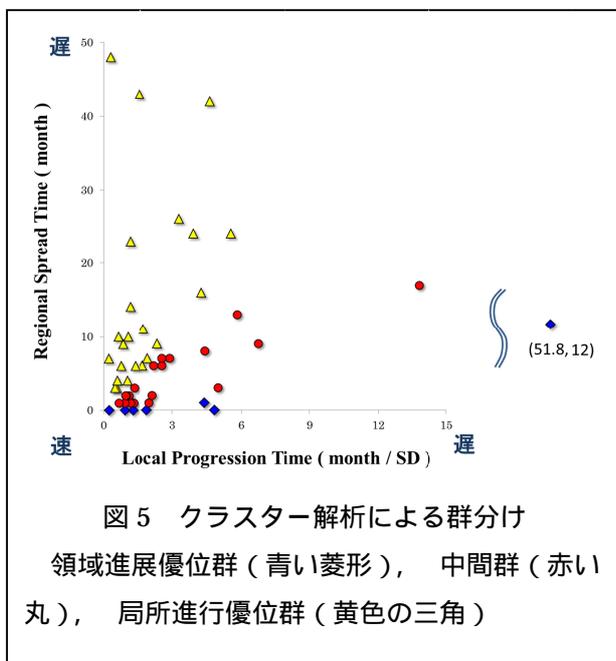


0.41 ~ 0.49（平均 0.45）の 23 例、という 3 群に分けられた。この群分けによる local progression time と regional spread time の X-Y plot を図 5 に示す。

D. 考察

ALS の進行様式を表す新たな指標として定義した disease progression pattern index は、local progression time と regional spread time の関係を定量化する指標である。が大きな値を取るほど、local progression time に比べて

regional spread time が長い、すなわち局所症状の進行に対し他の身体領域への進展が相対的に遅いことを示す。したがって、今回クラスター解析によって定量的に群分けされた3群（結果の～）のうち の小さい 群は局所進行に対し相対的に領域進展の速い群（領域進展優位群）といえ、逆に の大きい 群は局所進行に対し相対的に領域進展の遅い群（局所進行優位群）ということが出来る。群の違いは疾患進行に関わる病態の違いを反映している可能性があるかと推測するが、このような群分けの臨床的な意味については今後さらなる症例蓄積と検討が必要である。



E. 結論

今後治療の新たな標的となる可能性のある疾患の進行機序を想定した新しい視点での診断分類を策定するための基礎的検討を行った。

Local progression と regional spread の関係を定量的に表す disease progression pattern index により ALS の進行様式を定量的、数学的に評価、解析する手法を確立し、階層的クラスター解析により ALS の進行様式を領域進展優位群、中間群、局所進行優位群の3群に分類することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 叶内 匡、横田隆徳．シンポジウム3 ALS の電気生理 update：電気診断基準と病態へのアプローチ．筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病変進展機序への電気生理学的アプローチ．第45回日本臨床神経生理学学会学術大会．大阪、2015.11.5．

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症における ALS-FTD-Q 調査研究
報告者氏名 花島律子¹⁾、荻野美恵子¹⁾、西山和利¹⁾
報告者所属 1) 北里大学医学部神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis:ALS）は前頭側頭葉型認知症（fronto-temporal dementia:FTD）と類似した行動変化や性格変化など神経心理学的症候、行動学的異常を呈することがある。しかし精神障害や運動障害のために患者からの聴取は困難なことが多く、家族等からの問診が重要となる。そこで鳥取大学脳神経内科の渡辺保裕らは ALS/FTD 症例の精神症状の評価法を確立することを研究目標とする横断研究を開始した。即ち ALS/behavioral variant 型 FTD 症例の精神症状の評価としてオランダから報告された ALS-FTD-questionnaire（ALS-FTD-Q）の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を作成し、それを用いる検討の妥当性を評価することとした。我々はこの横断研究の参加症例を増やすため協力した。

A.研究目的

研究班員である渡辺保裕（鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野）らが報告する ALS-FTD-Q-J 横断研究に対しての参加症例を増やすことを目的とした。

B.研究方法

研究方法は上記の渡辺らの方法を参照されたい。倫理面については、当施設での倫理委員会にも承認をとっていることを追記したい。

C.研究結果、D.考察、E.結論、F.健康危険情報

研究結果、考察、等については、上記の渡辺らの報告を参照されたい。当施設では倫理委員会での承認に予定外の時間を要したこと、組み入れる症例の選定に困難を伴ったこと、から 2 症例での ALS-FTD-Q-J 実施にとどまった。検査結果は渡辺保裕らに送り、全体解析に使用された。

G.研究発表

当施設から単独の論文発表や学会発表はない。

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
当施設からの取得はない。
- 2.実用新案登録
当施設からの取得はない。
- 3.その他
当施設からの取得はない。

原発性側索硬化症（PLS）-アンケートに基づく臨床像解析-

研究分担者 森田光哉¹⁾

研究協力者 秋本千鶴²⁾

1) 自治医科大学 リハビリテーションセンター/内科学講座神経内科学部門

2) とちぎリハビリテーションセンター 神経内科

研究要旨

日本全国を対象とした PLS 臨床アンケートを元に本邦における PLS の臨床像を解析した。対象は 19 症例で、発症年齢は 50 歳台が多く、男女差は殆どなく、初発症状は下肢筋力低下と構音障害が多かった。臨床経過は発症から 10 年以上経過している症例が 7 症例であり、17 症例で緩徐進行性だった。アンケート時の症状は、各 13 症例で構音障害と嚥下障害があり、4 症例で胃瘻/腸瘻による経管栄養併用、3 症例で認知機能障害、2 症例で呼吸障害（人工呼吸器なし）があった。筋力低下は上肢よりも下肢で強く、ADL では半数以上に階段昇降が困難であった。今後は、痙性構音障害を呈する症例を対象に解析する予定である。

A 研究目的

原発性側索硬化症（PLS）は上位運動ニューロンが選択的、進行性に障害される神経変性疾患として Charcot らによって 1874 年に報告がなされた。運動ニューロン疾患のうち 1.6% から 4.4% が PLS と診断されているがその実態は未だ不明な点も多い。本邦における PLS の実態を把握する目的でアンケート形式の調査を施行した。

B 研究方法・対象

一次調査として、昨年度に全国の日本神経学会認定 776 施設にアンケート調査を行い、457 施設から回答を得た。PLS 症例は 45 施設に 85 症例確認された。今回二次調査として、臨床調査に承諾して頂いた 37 施設 78 症例に臨床情報アンケートを送付した。15 施設から 19 症例の回答を回収し、その結果を解析した。臨床情報アンケートでは、発症年齢や性別、血族婚や近親発症の有無、経過などの基本的項目、初発症状、現在もしくは最終診察時の臨床症状、検査結果、鑑別診断、現在の日常生活動作（ADL）評価、そして治療について調査した。なお、調査票は厚生労働省難病特定疾患個人調査票を元に作成した。

C 研究結果

19 症例の平均発症年齢は 58 ± 11 歳（38～77 歳）であり、年齢層としては 50 歳代が 8 症例と最多だった。

た。男女比は男性 9 症例、女性 10 症例でほぼ 1:1 だった。血族婚を 1 症例に認めたが家族内発症はなかった。症例によって発症した年が 1992 年から 2012 年まで、最終診察を行なった年が 2012 年から 2015 年とばらつきを認め、経過を追えた期間は最短が 26 ヶ月、最長が 280 ヶ月だった。未記載の 3 症例を除いた経過年数は、5 年未満が 4 症例、5 年以上 10 年未満が 5 症例、10 年以上が 7 症例だった。死亡が 1 症例あり経過年数は 118 ヶ月で胆管癌にて亡くなっていた。臨床経過は進行性が 17 症例、進行後停止が 2 症例だった。初発症状（もしくは初診時の症状）は複数回答可で一番多かったのが下肢筋力低下の 12 症例、次が構音障害の 11 症例だった。

アンケート調査時あるいは最終診察時の臨床症状として、各 13 症例に構音障害と嚥下障害があり、2 症例に呼吸障害、3 症例に認知機能障害があった。上位運動ニューロン徴候としては上下肢腱反射亢進、下顎反射亢進が大多数であり、上下肢痙縮、バビンスキー徴候を半数以上で認めた（図 1）。小脳症状を認めた症例はなく、錐体外路症状として 4 症例に無動を、7 症例に筋強剛があった。筋強剛は軽微なものを 3 症例に、軽から中等度のものを 2 症例に、そして関節可動域制限を伴う著明強剛を 2 症例に認めた。筋力は MMT3 以下の低下を下肢にのみ 5 症例にあったが、上肢や頸部の筋力は多くの症例で MMT4 以上だった（図 2）。握力は、症

例により多少の左右差を認めましたが、一番多かったのは11から20kgで左5症例、右4症例だった。握力10kg以下は右4症例、左6症例にあり、そのうち握力0kgは右1症例、左3症例にあった。筋萎縮は7症例で認め、萎縮筋の分布はびまん性萎縮1症例および限局性萎縮6症例だった。限局性萎縮の部位は上肢よりも下肢で、近位よりも遠位で多い傾向があった。顔面、頸部、脊柱筋群には筋萎縮を認めなかった。

検査所見は、髄液検査を16症例で施行しており、3症例で異常(2例はタンパク上昇)があった。針筋電図は17症例で施行しており、進行性脱神経所見を4症例で、慢性脱神経所見を9症例で認めた。なお、針筋電図の施行時期は発症1年未満から13年までと幅があった。脳MRIは全例で施行され、5症例で中心前回に限局した萎縮、2症例で脳脊髄の高信号病変、1症例で頸椎/大後頭孔領域の脊髄圧迫所見を認めた。磁気刺激法(MEP)は3症例で施行され各1症例で中枢伝導時間の延長および刺激閾値の亢進があった。PET検査を施行した症例はなかった。

鑑別診断では、一番鑑別が困難であると挙げられた疾患は筋萎縮性側索硬化症の8症例、次は家族性痙性対麻痺の4症例、17番染色体連鎖家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム(FTDP17)の3症例だった(図3)。

アンケート調査時あるいは最終診察時の重症度は、「3.自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上が出来ず、日常生活に介助を要する」と「4.呼吸困難、痰の咯出困難、あるいは嚥下障害がある」がそれぞれ32%ずつと一番多かった。次は「2.家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りの事)はおおむね自立」で26%だった。重症度と経過月数の間には明らかな関連を認めなかった(図4)。日常生活動作(ADL)を5段階(正常、軽症、中等症、重症、最重症)で評価したところ、正常と軽症を足した割合が50%を超えたのは、唾液分泌、嚥下、書字、そして食事用具の使用の4項目だった。また重症と最重症を足した割合が50%を超えたのは、階段昇りだった(図5)。

治療では、4症例で経管栄養を併用しており、いずれの症例でも胃瘻・腸瘻造設されていた。経静脈栄養を用いている症例はなかった。呼吸障害は2症例(経過70ヶ月および120ヶ月)あり、いずれの症例でも人工呼吸器は導入されていなかった。

D 考察

今回我々はPLSの臨床像についてアンケート調査を行いその結果を解析した。症例の中には厳密にはPLSと診断出来ないようなものも含まれている事、筋萎縮性側索硬化症や遺伝性痙性対麻痺との鑑別が困難な症例があるという事もPLSという疾患の特徴と思われる。今後はこれら鑑別困難な疾患の可能性が一番少ないと思われる、痙性構音障害で発症し緩徐進行性の経過を示している症例に絞って個別に解析を進めて行く予定である。

E 結論

今回のアンケートを元に作成した臨床的特徴を表にまとめた(表1)。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

なし

H 知的所有権の取得状況

特になし。

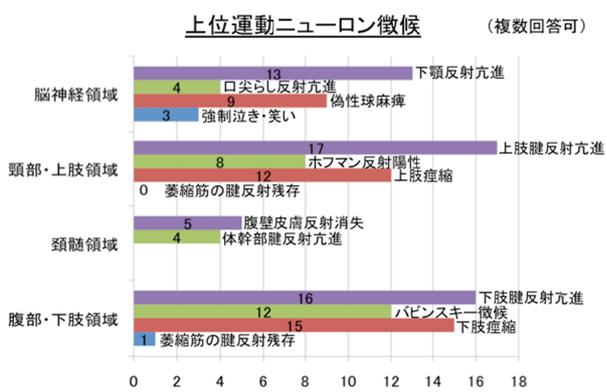


図1 アンケート調査時もしくは最終診察時に認められた上位運動ニューロン徴候。反射亢進を多くの症例で認めた。

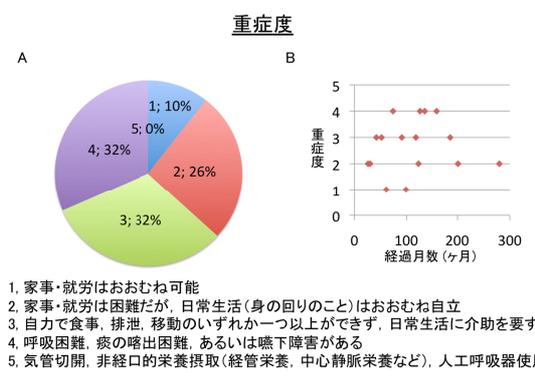


図4 アンケート調査時もしくは最終診察時の重症度。A 重症度分類とその内訳, B 経過月数と重症度には明らかな相関がなかった。

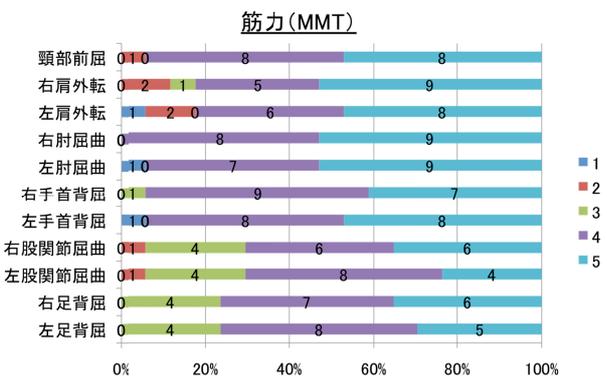


図2 アンケート調査時もしくは最終診察時の徒手筋力テスト (MMT) 結果。検査可能だった17症例の結果で、下肢でMMT3以下の低下を5症例で認めている。

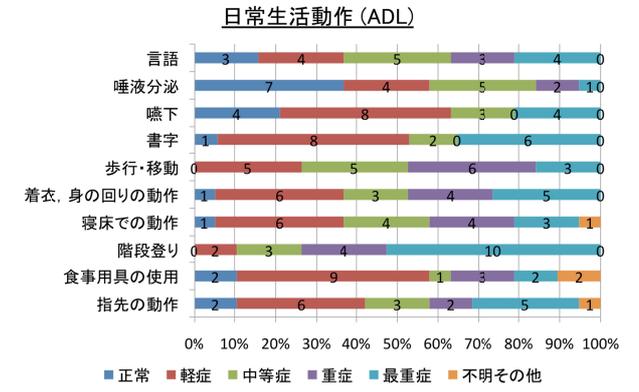


図5 アンケート調査時もしくは最終診察時の日常生活動作 (ADL)。最重症は階段登りで多く、正常は唾液分泌が多かった。

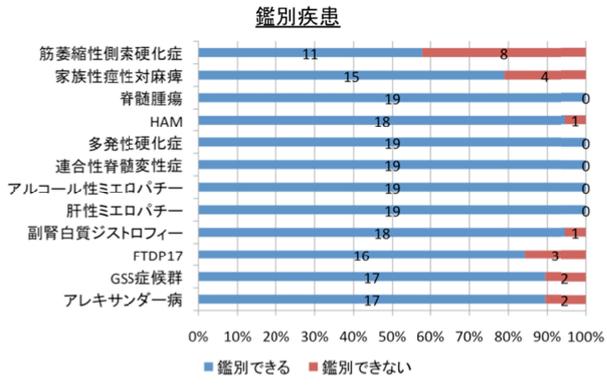


図3 鑑別疾患一覧。
 HAM: HTLV-1 associated myelopathy, FTDP17: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked chromosome 17, GSS 症候群: Gerstmann-Straussler-Scheinkers 症候群

表1 アンケートに基づく本邦における PLS 臨床像

一般的項目	
発症年齢・性別	58±11歳 (38~77歳) 女性53% 男性47%
臨床経過	発症後 10年以上生存7症例 5~10年生存5症例
初発症状	下肢筋力低下・構音障害を半数以上に認める
神経症状 (現在もしくは最終診察時)	
脳神経系	構音障害・嚥下障害を半数以上に認める 経管栄養・胃瘻4症例
認知機能障害	3症例にあり
呼吸機能障害	2症例にあり 人工呼吸器の使用なし
上位運動	腱反射亢進(上肢>下肢>下顎)、痙縮(下肢>上肢)、パピンスキー徴候、偽性球麻痺を半数以上に認める
錐体外路症状	筋強剛7症例 無動3症例
筋力(MMT)	多くはMMT4~5であるが、4~5症例で下肢にMMT3以下あり
筋萎縮	7症例にあり (下肢>上肢 かつ 遠位筋>近位筋 の傾向)
自律神経系	深部覚低下2症例 痺れ1症例
鑑別困難な疾患	筋萎縮性側索硬化症8症例 家族性性性対麻痺4症例
重症度 (現在もしくは最終診察時)	
総合的な重症度	3分の2で何らかの介助が必要 3分の1で自立
ADL低下項目	階段登り、歩行・移動、着衣・身の回りの動作、寝床での動作

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査

報告者氏名：斎藤加代子^{1),2)}

金子芳^{1),2)}、荒川玲子²⁾

1)東京女子医科大学大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野

2)東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、臨床経過よりⅠ型～Ⅲ型に分類される。本症では遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されているが、治療研究における有効性評価には自然歴や臨床実態の把握は不可欠である。本研究で、Ⅰ型における侵襲的陽圧換気を必要とするまでの時期および、Ⅱ型における座位保持が不可能になるまでの時期は、臨床経過と統計学的に有意に関連がある事が明らかになった。

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、発症年齢、最高到達運動機能、経過によりⅠ型～Ⅲ型に分類される（表1）。5q13に原因遺伝子のSMN1(survival motor neuron1)が同定され、臨床型を修飾するSMN2遺伝子とNAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein)遺伝子が存在する。本症では根本治療はいまだ確立していないが、遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されている。本研究では小児期発症のSMAにおける運動機能の自然歴を把握し、臨床実態を明らかにする事で、治療研究における有効性評価に寄与することを目的に、臨床を分析し、SMN1遺伝子と近傍の遺伝子を解析し、日本人の臨床型と遺伝学的解析結果の関係を検討した。

B.研究方法

SMA患者登録システムの登録者と東京女子医科大学附属遺伝子医療センター通院患者計142例の同意を得て、質問紙方式にて調査をした。

C.研究結果

対象80例（図1）のうち77例；96.3%（Ⅰ型30/32；93.8%、Ⅱ型39/39；100%、Ⅲ型8/9；88.9%）においてSMN1遺伝子exon7のホモ接合性欠失を認めた。3例はSMN1遺伝子が1コピーの欠失変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合であった。定額獲得時期はⅠ型（4/32例で獲得） 4.60 ± 0.89 ヵ月、Ⅱ型（38例） 4.11 ± 3.07 ヵ月、Ⅲ型（9例） 3.67 ± 0.5 ヵ月であった。座位保持獲得時期はⅠ型（39例） 9.79 ± 6.43 ヵ月、Ⅱ型（8例） 6.88 ± 1.55 ヵ月であり、つかまり立ち獲得時期はⅠ型（7例） 10.0 ± 1.41 ヵ月、Ⅱ型（9例） 8.78 ± 1.64 ヵ月であった（図2）。Ⅰ型において侵襲的陽圧換気を必要とするまでの時期を定額の有無にて亜群に分け検討したところ有意差があった（ $p=0.0025$ ）。Ⅱ型において座位保持が不可能（運動機能でⅢ型）になるまでの時期を座位保持獲得時期が正常範囲内・範囲外にて亜群に分け検討したところ有意差が認められた（ $p=0.04$ ）。また、SMN2exon7コピー数、NAIPCOPY数においても病型との相関が認められた。

病型	病名	発症経過	最高運動機能	遺伝形式
	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型	発症<6ヶ月 死亡<2歳(95%)	Never sit	常染色体劣性
	Dubowitz病 慢性乳児型	発症<1歳半 経過>10歳	Never stand	常染色体劣性
	Kugelberg-Welander病 若年型	経過:緩徐 寿命:短くない	Stand & walk alone	常染色体劣性 まれに優性
	成人型	発症>20歳 重症度:多彩	Normal	多くは孤発 常染色体優性が劣性

表1) SMAの病型と分類

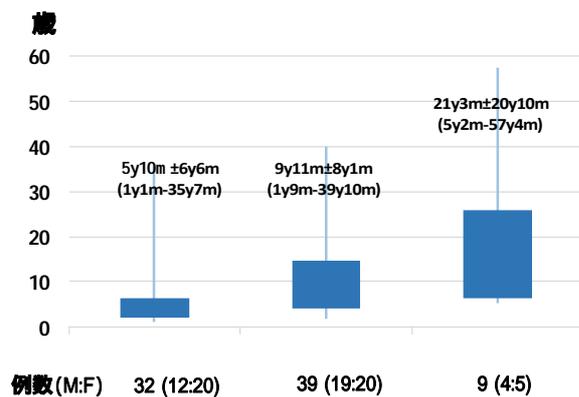


図1) 対象80例の型別年齢分布

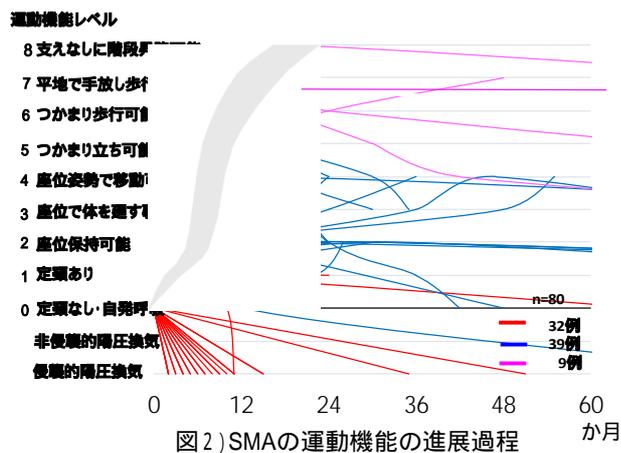


図2) SMAの運動機能の進展過程

D. 考察

日本における小児期発症のSMA患者80名の自然歴を検討した。運動機能の進展過程を解析し、各病型間に連続性がある事が示唆された。定額の有無はTPPV導入の時期に、座位獲得の時期は座位保持喪失のまでの期間にそれぞれ有意に関係し($p=0.0025$ 、 $p=0.04$)、臨床経過の予測に有用と考えた。型別の亜群間で、機能喪失の有意差がある事から、現在

進行している治験および、将来の臨床試験の有効性評価に有用である事が示された。*SMN2*、*NAIP* 遺伝子のコピー数とSMAの病型には関係がある事が統計学的有意差をもって示された。

E. 結論

本研究は、日本における小児期発症のSMAに対し初めての自然歴研究であり、治験の有効性評価に寄与し得る。遺伝学的検査で確定診断されたSMAにおいて、運動機能のスペクトラムが広い事が改めて明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubo Y, Nishio H, Saito K. A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015;60:233-239.
- 2) Furukawa Y, Ogawa G, Hokkoku K, Hatanaka Y, Aoki R, Saito K, Sonoo M. Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2015;7:153-154.
- 3) Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Nishimura N, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity. *Pediatric Neurology* 2015;52:638-641.
- 4) Sa'adah N, Imma Fatimah Harahap, Nurputra DK, Rochmah MA, Morikawa S, Nishimura N, Ahmad Hamim Sadewa, Indwiani Astuti, Sofia Mubarika Haryana, Saito S, Saito K, Nishio H. A rapid accurate and simple screening method for spinal muscular atrophy: high-resolution melting analysis using dried blood spots on filter

paper. Clin Lab 2015;62:575-580.

- 5) Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. Brain Dev 2015;37:669-676.
- 6) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 2015:126-127. 松原洋一, 吳繁夫, 左合治彦編. 診断と治療社. 東京.
- 7) 齋藤加代子. 運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症. 2015:307-309. 永井良三編. 診断と治療社. 東京.

2. 学会発表

- 1) Arakawa M, Arakawa R, Saito K. A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy. Bit's 8th Annual world protein & peptide conference, 2015.4.27, Nanjing, China.
- 2) 齋藤加代子, 荒川玲子, 齋藤利雄, 西尾久英. 小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験. 第57回日本小児神経学会学術集会, 2015.5.29, 大阪.
- 3) Arakawa M, Arakawa R, Aoki R, Nomoto A, Saito K, Shibasaki M. A novel evaluation method of survival motor neuron protein a biomarker of spinal muscular atrophy. 20th International Congress of the World Muscle Society, 2015.10.4, Brighton, UK.
- 4) 荒川玲子, 大月典子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 齋藤加代子. イメージングフローサイトメトリー法を用いた新規 SMN タンパク質解析法. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.16, 東京.
- 5) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)について. メディアセミナー“フロッピーインファント”(からだのやわらかい赤ちゃん)の病気 脊髄性

筋萎縮症(SMA)の医療の進歩と患者の声, 2015.10.28, 東京.

- 6) 齋藤加代子. From bench to bedside: Diagnosis and treatment of the intractable disease. 第4回織田記念国際シンポジウム, 2015.11.20, 東京.

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

パーキンソン病療養の手引きの改訂

高橋良輔¹⁾、渡邊宏久²⁾、野村哲志³⁾、前田哲也⁴⁾、馬場康彦⁵⁾、下畑享良⁶⁾、齋木英資⁷⁾、
栗崎玲一⁸⁾、澤本伸克⁹⁾、平野成樹¹⁰⁾、金子鋭¹¹⁾、西川典子¹²⁾、高橋牧郎¹³⁾、下泰司¹⁴⁾、
服部信孝¹⁴⁾、山本敏之¹⁵⁾、大江田知子¹⁶⁾、高橋一司¹⁷⁾、柏原健一¹⁸⁾、山門穂高¹⁾、
中島健二³⁾、野元正弘¹²⁾、長谷川一子¹⁹⁾
京都大学神経内科¹⁾、名古屋大学脳とこころの研究センター・神経内科²⁾、
鳥取大学脳神経内科³⁾、秋田県立脳血管研究センター神経内科診療部⁴⁾、
東海大学神経内科学⁵⁾、新潟大学脳研究所神経内科⁶⁾、北野病院神経内科⁷⁾、
NHO 熊本南病院神経内科⁸⁾、京都大学人間健康科学⁹⁾、千葉大学神経内科¹⁰⁾、
関西医科大学神経内科¹¹⁾、愛媛大学薬物療法・神経内科学¹²⁾、大阪赤十字病院神経内科¹³⁾、
順天堂大学脳神経内科¹⁴⁾、国立精神・神経医療研究センター病院神経内科¹⁵⁾、
NHO 宇多野病院神経内科¹⁶⁾、埼玉医科大学神経内科¹⁷⁾、岡山旭東病院神経内科¹⁸⁾、
NHO 相模原病院神経内科¹⁹⁾

研究要旨

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」が、「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として平成 17 年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約 10 年が経過し、この間に非運動症状が注目されて多くの知見が集積され、治療についても顕著な進歩があった。こうした背景から、本研究班の事業として改訂版を作成することとなった。神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心に協力、ご執筆をいただき、Q&A 形式の構成でイラスト・図を多用し、患者・介護者の立場に立った工夫された原稿をいただいた。現在、改訂版の手引きの完成に向け、用語や表現の全体の統一、イラストの追加などを進めている。改訂版第一版完成後は、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）や難病ドットコム（http://jpma-nanbyou.com/）のホームページへの掲載や患者会への周知をお願いし、ご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

A. 研究目的

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」は平成 17 年 3 月「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として作成された。親しみやすい Q&A 形式で構成され、多くのイラストと大きな字による平易・簡潔な記載で、一般の方にも読みやすい工夫がされている。この

手引きは、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）のホームページ（<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>）や難病ドットコム（<http://jpma-nanbyou.com/>）からダウンロードすることが可能となっている。現在まで、病気に関するわかりやすい手引き書（本文 75 ページ）として広く活用されてきたが、発行後約 10 年が経過した。この間に、病態理解

については、生活の質に大きな影響を与える因子として自律神経障害、睡眠障害、精神症状、認知機能障害等の非運動症状が注目されて多くの知見が集積された。また、治療についても、ドパミンアゴニストの選択肢が増え、手術療法も進歩した。こうした背景から、本研究班の事業として改訂版を作成することになった。

B.研究方法

前回の療養の手引き作成以降の診療の進歩に対応し、改訂版の手引き「パーキンソン病：療養の手引き 良く知ろう、パーキンソン病とその治療」を作成する。改訂版には、非運動症状と、新しい治療選択肢についての記載を加えることとした。

形式は平成 17 年度版を踏襲して、Q&A 形式で構成し、イラスト・図を多用して、患者・介護者の立場に立ったわかりやすい記載を目指すこととした。

C.研究結果

神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心にご協力、ご執筆をいただき、多くの患者さんやご家族に活用いただけるよう平易・簡潔に記載された原稿を、以下の内容でいただいた(敬称略)。

【目次】

1. 総論 [京大: 高橋 良輔]
2. 臨床症状
運動症状 [京大: 高橋 良輔]
非運動症状
自律神経症状 [名大: 渡邊 宏久]
睡眠障害 [鳥取大: 野村 哲志]
精神症状/認知障害 [秋田脳: 前田 哲志]
[福岡大: 馬場 康彦]
疼痛/感覚障害 [新潟大: 下畑 享良]
治療の運動合併症 [北野: 斎木 英資]
合併する身体疾患 [熊本南: 栗崎 玲一]
3. 診断

- 診断基準/検査 [京大: 澤本 伸克]
鑑別診断 [千葉大: 平野 成樹]
4. 経過 [関西医大: 金子 鋭]
5. 治療
運動症状
早期治療/選択薬 [愛媛大: 西川 典子]
進行情治療 [大阪日赤: 高橋 牧郎]
外科的治療 [順天堂: 下 泰司/服部信孝]
リハビリテーション [国立精神神経セ: 山本 敏之]
非運動症状
自律神経症状 [名大: 渡邊 宏久]
睡眠障害 [鳥取大: 野村 哲志]
精神症状/認知障害 [秋田脳: 前田 哲志]
[福岡大: 馬場 康彦]
疼痛/感覚障害 [新潟大: 下畑 享良]
6. 日常生活における注意
運転/転倒予防など [宇多野: 大江田 知子]
自律神経症状など [埼玉医大: 高橋 一司]
7. 患者・家族への支援 [岡山旭東: 柏原 健一]
8. 開発中の診断/治療法 [京大: 山門 穂高]

D.考察

現在、改訂版の手引きの完成に向け、用語や表現の統一、イラストの追加などを進めている。用語は、「神経学用語集 改訂第 3 版」に基本的に従う。しかし、例えば'dopamine agonist'の和訳は、「神経学用語集」では'ドパミン作動薬'であるが、一般的には'ドパミンアゴニスト'が使われることが多く、非専門家向けの手引きであることを考慮して後者の選択も検討している。また、pathological gambling (病的賭博)、hypersexuality (性欲亢進)など「神経学用語集」に記載がない用語は、「パーキンソン病ガイドライン 2011」に従う方針とする。また、改訂版第一版の完成に向けた準備と並行して、神経内科診療チーム看護師からのフィードバックも受け、さらに親しみやすい手引きを目指している。

改訂版第一版完成後、広報については、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(中島班)や難病ドットコムのホームページへの掲載や、患者会への周知をお願いします。さらに、読者アンケートなども行って、用語の選択も含めたご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

E. 結論

「パーキンソン病と関連疾患(進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症)の療養の手引き」が平成17年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約10年が経過したことから、本研究班の事業として改訂版を作成することとなった。神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心にご協力、ご執筆をいただき、前回の療養の手引き作成以降の診療の進歩に対応した改訂版の原稿をご準備いただいた。現在、完成に向け、用語や表現の統一、イラストの追加などを進めている。改訂版第一版完成後は、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(中島班)のホームページへの掲載や患者会への周知をお願いします、ご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 生野正嗣、高橋良輔「パーキンソン病と類縁疾患」臨床と研究 92 巻 6 号 728 - 732、2015
2. 服部信孝、村田美穂、高橋良輔、武田篤、坪井義男「パーキンソン病の進歩ー病態解明そして新規治療はどこまで進んだかー」日本医師会雑誌 第 144 巻第 8 号、1561 - 1574、2015

3. 樽野陽亮、高橋良輔「パーキンソン病の治療」Medical Practice 第 33 巻 臨時増刊号「最新のガイドラインを生かした日常内科診療」2016 年 - その充実とレベルアップを目指して -」(印刷中)

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

パーキンソン病症例の自動車運転についての調査

安藤 利奈¹⁾、野元 正弘¹⁾

山崎知恵子¹⁾、永井将弘¹⁾、西川典子¹⁾、矢部勇人¹⁾、饗場郁子²⁾、青木正志³⁾、中島健二⁴⁾

1) 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科

2) 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科

3) 東北大学大学院医学系研究科 神経内科

4) 鳥取大学医学部脳神経内科

パーキンソン病（PD）では自動車運転や高所での作業、危険を伴った機器の操作では事故のリスクが高まることが予想されている。2014年より自動車運転の状況のアンケートを進めていくなかで、事故を経験した例や運転中に眠気を感じている例がみられた。今回、自動車運転の状況についての聞き取り調査に加えて、衝動制御障害・日中の眠気について調査を行った。神経内科外来通院中のPD患者連続症例を対象に自動車運転について聞き取り調査を行った。対象は144名で年齢平均は66.9歳であった。UPDRS part の平均は26.4で、罹病期間に伴い上昇していた。発症後に大きな事故を起こした7例とその他の137例で比較すると、H&Y分類、UPDRS、MMSE、衝動制御障害評価スコアであるQUIPは大きな事故経験者で有意差をもって重症度、あるいはスコアが高いことが確認できた。また、QUIPスコアとパーキンソン病重症度は相関がなく、独立した因子であると考えられた。年齢、運転歴、L-dopa内服量、MoCA-J、眠気評価スコアであるESSは2群間で有意差を認めなかった。

A.研究目的

パーキンソン病（Parkinson disease：PD）では自動車運転や高所での作業、危険を伴う機器の操作では事故のリスクが高まることが予想されている。また、PDが進行すると運転時の判断力低下や運転時のハンドリングミスが増えることが報告されているものの、運転中止の助言を行うための明確な指標はない。このため、自動車運転に対して指導ガイドラインの作成を目的に調査を行う。

2014年8月よりPD患者を対象に自動車運転の状況について同意を得てアンケートによる調査を行っている。調査を進めていくなかで、事故を経験した例や運転中に眠気を感じている例が見られたことから、今回はPD患者のQOLに関連が深く、かつ様々な環境因子や治療状況を考慮しなければならない自動車運転の状況に加えて、衝動制御障害、日中の眠気について調査を行った。

B.研究方法

2014年8月以降に神経内科外来を受診するPD患者で自動車運転経験者に対し、来院順にPD患者および付き添いの家族に対して同意を得てアンケートによる調査を行った。アンケートによる聞き取りは専任の看護師を配置し、診療とは独立して行った。基本情報として、年齢、性別、H&Y分類、UPDRS、薬剤治療状況に加えて、認知機能評価としてMoCA-J、MMSE、移動手段環境の把握として家族構成等を調査した。運転状況アンケート内容は以下の内容で実施した。自動車運転経験の有無、通院手段、日常生活での運転の頻度と時間、および走行距離、これまでの運転歴（年数）、運転の目的、運転時の安全性についての自身の印象、運転中止の助言の有無、日常生活における自動車運転への依存度、PDの診断を受けた頃の運転の状況、運転をやめた理由（中止した方に対して）、運転時の事故の有無と受傷について、運転に対する家族の評価（家族への聞き取り）を含むアンケート用紙を作成し、各施設の臨床研究

倫理委員会の承認を得て実施した。衝動制御障害については、日常診療の一部として Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease(以下、QUIP)を用いて評価を行った。日中過眠については、Epworth sleepiness Scale (以下、ESS)を用いて評価を行った。

C.研究結果

2015年11月31日までにアンケート調査を終了した144人についてまとめを行った。まず患者背景として、男性77人、女性67人。年齢は平均66.9歳(range:42歳~87歳) 運転歴は平均40.9年(range:13~67年)であった。罹病期間は平均6.8年(range:0.7~23.5年)であった。Parkinsonismの評価としてH&Y分類の平均は2.6(range:1~4)で2~3の症例が81%と大半を占めていた。UPDRS part Ⅰは平均1.4(range:0~8) part Ⅱは平均7.8(range:0~28) part Ⅲは平均1.4(range:1~64) part Ⅳは平均1.8(range:0~12)であった。内服状況については、L-dopa内服量は平均352.7mg(range:0~850) Total Levodopa equivalent dose (以下、Total LED)は平均537mg(range:0~1560)であった。Total LED、UPDRS重症度は罹病期間に伴い上昇を認めた。

認知機能評価ではMMSEの平均が27.7点(range:11~30点) MoCA-Jの平均が22.9点(range:10~30点)であり、年齢に伴って低下を認めた。運転の中止を考慮する上で、通院や生活などの交通手段で重要な因子となる家族構成については、独居が10人、本人世帯のみが72人、親世代や子供世代との同居が62人であった。

日中の過眠について、ESSスコアは平均4.9(range:0~19)であり、11点以上の患者を8人認めた。衝動制御障害については、QUIPスコア平均は0.4(range:0~4)であり、ESS、QUIPともに罹病期間に伴い上昇を認めた。

自動車運転の状況調査では、運転の頻度が発症前と変わっていない患者が18%、頻度を減らして

いる患者が58%、運転を中止している患者が24%であった。普段の通院状況については、自動車を自ら運転している患者が31%、家族の運転で受診している患者が55%、公共交通機関を利用している患者が11%であった。現在運転している患者におけるPD発症後の運転変化は発症前と変わらないと回答した患者が7%、運転操作が鈍くなった患者が29%、運転操作が下手になった患者が36%、運転時の注意力が低下した患者が17%であった。変化がないと回答した患者の80%が家族から運転の変化を指摘されており、家族からの評価も大切であることが示唆された。

次に現在運転している患者における運転中止勧告の状況について聞き取りを行った結果は、中止をすすめられたことがあると回答した患者が30%であり、家族や配偶者からすすめられている患者が多くみられた。また、運転継続者における運転中止への意思については全くないと回答した患者が大半を占めているものの、その20%が周囲から中止を勧められていた。

運転を中止している患者に対し、中止した理由を問う項目では家族から中止をすすめられた患者が最多であり、その他自己判断で中止した患者、事故をきっかけにやめた患者、体力の衰えや他の疾患などの身体症状のために中止したと回答した患者がみられた。また、運転を中止したことで困っていると回答した患者は27人認められた。困っている患者の多くは、生活の自由度が減った、家族に負担がかかる、趣味にいけないなど感じていた。

次に、パーキンソン病発症後の事故の有無で有意な項目があるか解析した。パーキンソン病発症後に車を擦るなどの些細な事故も含め起こしていない群115例をA群、車を擦るなどの些細な事故を起こした23例をB群、大きな事故(運転手や相手が怪我をするような人身事故や車が廃車になるような物損事故)を起こした7例をC群として分類し、統計的に解析した。解析は年齢、運転歴、L-dopa内服量、H&Y分類、UPDRS part

、 part 、 part 、 part 、 L-dopa 内服量、 QUIP、 ESS で行った。 A 群と B 群では有意差を認める項目は認めなかった。しかし、 A+B 群と C 群で比較すると H&Y 分類、 UPDRS、 MMSE、 QUIP で有意差を認めた。しかし、一方で運転歴や L-dopa 内服量、 MoCA-J、 ESS では有意差は認めなかった。

次に QUIP と大きな事故の有無について検討した。大きな事故を経験した群では QUIP スコアが高いことが明らかとなった。また、 QUIP スコアとパーキンソン病の重症度との関連を解析したが、 QUIP スコアとパーキンソン病重症度を表す H&Y 分類、 UPDRS part ともに相関はなく、 QUIP が独立因子であることが考えられた。

D. 考察

今回のパーキンソン病を対象としたアンケート調査で、認知機能は MMSE、 MoCA-J 共に、年齢に伴って低下した。また、パーキンソン病発症後に大きな事故を経験している患者をその他の患者と比較すると、事故経験者は H&Y 分類、 UPDRS、 MMSE の重症度が有意差をもって高値であった。 QUIP スコアも事故経験者で高値であることが明らかであった。一方、年齢や L-dopa 内服量、 MoCA-J、 ESS スコアは有意差を認めなかった。パーキンソン病の重症度が高くなると事故を起こしやすくなることは予想されていたが、 QUIP スコアについては予想されていなかった。パーキンソン病の重症度が高くなることで QUIP スコアが伴って高くなるのかを検討したが、重症度とは相関しなかった。そのことから、 QUIP はパーキンソン病重症度とは独立因子であることが示唆された。

今後はパーキンソン病の重症度や QUIP スコアを用いて、自動車事故のリスクを予測できる項目を検討する必要があると思われる。

E. 結論

今回、パーキンソン病患者の自動車運転に関するアンケート調査の報告を行った。予防すべき大きな自動車事故の有無と関連のある項目は、

UPDRS、 MMSE、 QUIP スコアであり、パーキンソン病の重症度が高くなると大きな事故を起こしやすいことが確認できた。 QUIP スコアとパーキンソン病重症度は相関がなく、独立した因子であると考えられた。今後も調査を継続し、運転に対してアドバイスできる情報が得られるよう、運動症状や認知機能評価、家族の評価、事故の有無等を解析していく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項なし

2. 学会発表

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 2015
神経学会学術総会 2015

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況の調査
報告者氏名 小仲邦 三原雅史 望月秀樹

研究要旨

進行期パーキンソン病患者の増加に伴い、進行期における医療、療養状況、社会資源の利用の問題点を把握する必要がある。昨年は当大学病院における進行期パーキンソン病患者の療養の実態を調査したがさらに範囲を拡大し、2013年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票(更新分)54471件より Hoehn & Yahr の臨床重症度分類 Stage3~5 のパーキンソン病患者を抽出し、診療状況、療養状況について一部 2004 年の臨床調査個人票と比較し調査した。身障手帳の取得の割合が介護認定より低い、Stage4 における認知症が 26.9%であることに比し、Stage5 では 62.3%と大幅な増加を認め、また Stage5 では胃瘻増設の割合が 23.3%と急な上昇を認めた。2004 年と比し、入力件数の著明な増加、Stage5 の患者の割合の増加、外科治療では脳深部刺激療法が主流となったことが特徴であったが使用薬剤の傾向には著変は認めなかった。本邦の進行期パーキンソン病患者の療養の実態を示した。進行期では特に認知症、栄養摂取の方法が問題となると考えられた。

A.研究目的

パーキンソン病患者の増加に伴い、進行期における医療、社会資源の利用の問題点を把握する必要がある。

進行期パーキンソン病は患者数が多い、療養期間が長い、進行期特有の症状に対し専門的な加療を必要とするといった特徴があり、神経難病専門医と地域の一般内科医、介護、看護、リハビリテーションといった包括的なサポート体制を長期に渡って維持、継続することが重要となる。

昨年は当大学病院における Hoehn & Yahr の臨床重症度分類 4 度と 5 度の進行期パーキンソン病患者の療養の実態を調査したがさらに範囲を拡大し、全国の臨床調査個人票を集め、本邦における進行期患者の療養の実態を明らかにし、問題点を明らかにすることを試みた。

B.研究方法

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理審査にて承認がなされた。2013 年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査

個人票（更新分）54471 件より Hoehn & Yahr の臨床重症度分類 3～5 度のパーキンソン病患者を抽出し、診療状況、療養状況について一部 2004 年の臨床調査個人票と比較し、調査した。

C.研究結果

2013 年度における基本情報を表 1 に示した。16 の都府県でデータが未入力であった。

表 1

登録件数 基本情報

2013	
登録件数	54471件
平均年齢	74.9±12.7歳
男：女	21924/32546(1:1.48)
初発年齢	64.9±13.2歳
Hoehn&Yahr分類3度	24921(45.8%)
4度	13579(24.9%)
5度	15971(29.3%)

図 1 では重症度毎に身体障害者手帳及び介護保険の有無についての患者数を示した。図 2 では患者の社会活動について重症度毎に人数を示した。図 3 はパーキンソン病の進行期において問題となる症状である認知症と抑うつ的人数を重症度毎に示した。

図 1

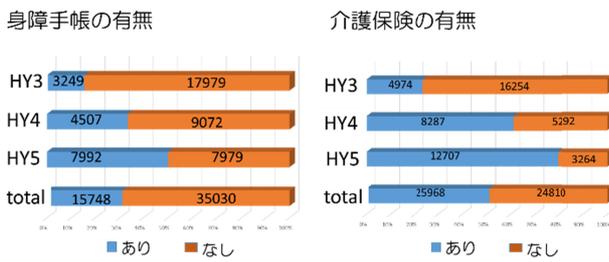


図 2

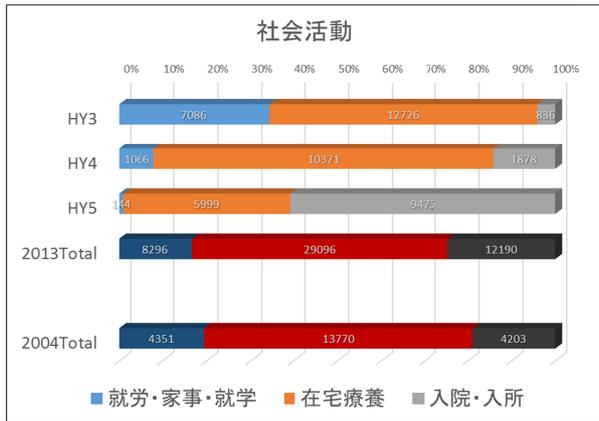


図 3

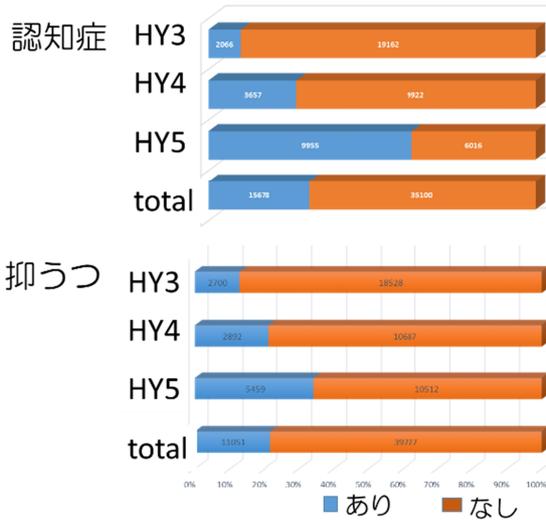


図 4 は重症度毎に胃瘻と気切を施行されている患者数を示す。表 2 は谷口ら（厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況，臨床神経，2008）の 2004 年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票（新規及び更新分）との基本情報の比較をした表である。図 5、図 6 はそれぞれ社会生活と外科治療の部位について 2004 年度と人数の比較をした図である。2013 年度に使用されていた

薬剤の割合は L-dopa 製剤が 93.9%，ドパミン受容体作動薬 57.6%，塩酸アマンタジン 21.2%，抗コリン薬 10.1%，塩酸セリギリン 22.2%，塩酸ドロキシドパ 14.0%であった。

図 4

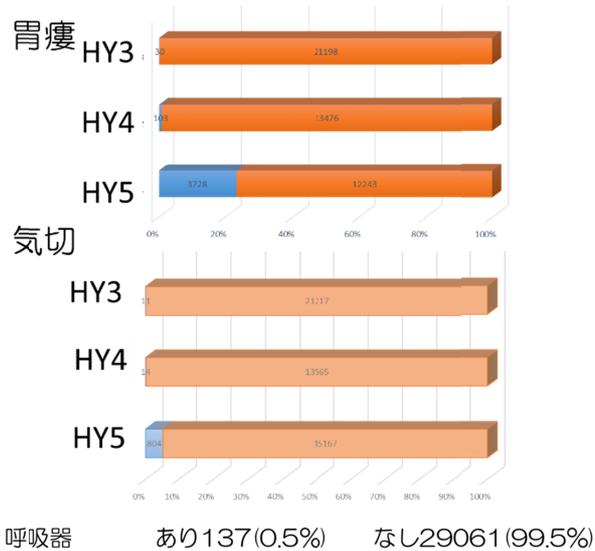


表 2

	2004	2013
登録件数	23058件	54471件
平均年齢	71.3±9.2	74.9±12.7歳
男:女	9349/13709(1:1.46)	21924/32546(1:1.48)
初発年齢	62.7±10.8	64.9±13.2歳
Hoehn&Yahr分類3度	11241(48.8%)	24921(45.8%)
4度	5317(23.1%)	13579(24.9%)
5度	5801(25.2%)	15971(29.3%)

図 5

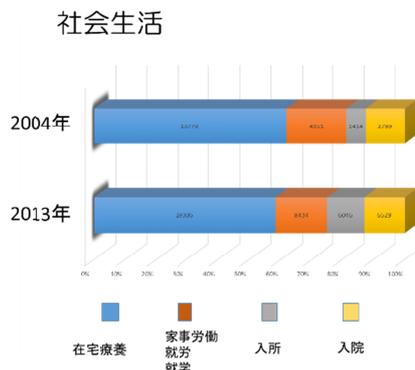
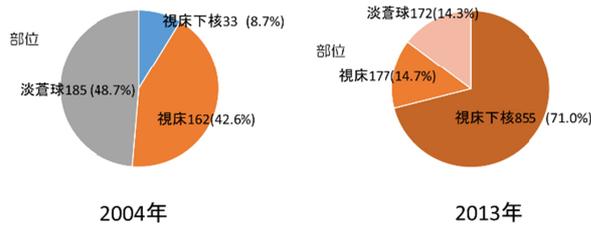


図 6

外科治療 部位



D. 考察

身障手帳の取得は介護保険の認定より少なく、身障手帳の利用の実際を明らかにし、医療制度の効率化を図る必要性が考えられた。通院状況ではヤール5度になると入院、往診の著明な増加が見られた。社会生活においてもヤール5度になると在宅療養より入院入所の急激な増加を認めた。進行期に問題となる症状ではヤール4度では認知症が26.9%であることに比べ、ヤール5度では62.3%であり、急な増加を認めた。栄養摂取についてはヤール5度では胃瘻の割合が23.3%と高く、栄養摂取の方法が問題であることが示唆された。気切はヤール5度では5.3%であったが呼吸器の装着の割合は0.5%と低いことが示された。2004年度との比較では入力件数の増加、ヤール5度の患者の割合に増加がみられたこと、脳深部刺激療法が主体となり視床下核が主な刺激部位になったことが目立った変化であった。社会活動では入所の割合の増加を認め、施設の普及または重症者数の増加が反映された可能性が考えられた。谷口らの2004年度の報告と使用されている薬剤の傾向に著変は見られなかった。

E. 結論

進行期のパーキンソン病患者の療養状況について一部2004年のデータと比較して示した。社会制度の利用の実態、認知症、栄養摂取の方法が問題となることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

大阪府における進行期パーキンソン病患者の実態及び社会資源利用についての調査 第9回日本運動障害学会、東京、2015

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 t

パーキンソン病における cerebral microbleeds の 頻度と危険因子に関する調査

服部 信孝

山城 一雄

波田野 琢

順天堂大学 神経学講座

パーキンソン病患者における cerebral microbleeds (CMBs) の頻度とその危険因子について調査するため、当科でパーキンソン病と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 167 名の診療録について後ろ向きに調査をおこなった。パーキンソン病患者の 17.4% に CMBs を認め、そのうち深部・テント下型 CMBs は 65.5%、脳葉限局型 CMBs は 34.5%であった。多変量解析では高血圧、起立性低血圧および虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型 CMBs と関連していた。一方で抗血小板薬の使用が脳葉限局型 CMBs と関連していた。本調査によりパーキンソン病患者では自律神経障害による血圧変動が CMBs のリスクになる可能性が示唆された。CMBs は認知機能障害と関連することが報告されており、パーキンソン病における CMBs の影響について、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

Cerebral microbleeds (CMBs) は、頭部 MRI T2*強調画像でドット状の低信号域としてみられる脳小血管病変マーカーで、病理学的検討により血管周囲の局所的なヘモジデリン沈着を反映していることが報告されている。基底核や脳幹、小脳などの穿通枝領域にみられる CMBs (深部・テント下型 CMBs) は高血圧性血管障害と関連し、脳梗塞や脳出血の患者に多く認める。一方で皮質や皮質下に限局性にみられる CMBs (脳葉限局型 CMBs) はアミロイドアンギオパチーと関連しておりアルツハイマー病患者において多く認める。CMBs の出現には年齢や高血圧、糖尿病、抗血栓薬など、様々な臨床的要因が関連している (Brain 2007: 130; 1988-2003)。

起立性低血圧はパーキンソン病 (PD) で高頻度に認める自律神経障害であるが、MRI でみられる大脳白質障害と関連していることが報告されている (J Mov Disord 2013; 6; 23-27)。今回、我々はパーキンソン病における CMBs の頻度とその危険因子について、

B. 研究方法

当科で PD と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 185 名の診療録を後ろ向きに調査をおこなった。起立性低血圧の有無の記載がない (n = 12)、アーチファクトにより画像評価が困難 (n = 2)、50 歳以下 (n = 4) の症例は除外し、167 名について解析をおこなった。

CMBs の場所は Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Neurology 2009; 73; 1759-1766) を用いて評価し、深部・テント下型 CMBs と脳葉限局型 CMBs の 2 つに分類した (図 1)。

統計解析は JMP Version 9.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて、連続変数に関しては Student t test あるいは Mann-Whitney U test、また名義変数に関してはカイ 2 乗検定にて群間比較をおこなった。さらに CMBs と独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

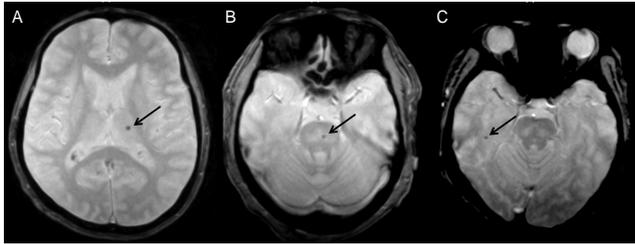


図 1. T2*強調画像にて視床(A)、橋(B)、側頭葉(C)にCMBを認める。

C. 研究結果

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsがみられ、そのうち55.2%で1個、34.5%で2から4個、10.3%で5個以上のCMBsを認めた。CMBsの約半数は視床と基底核に認めた(表1)。CMBs(+)群のうち深部・テント下型CMBsを有する患者は65.5%、脳葉限局型CMBsを有する患者は34.5%であった。

CMBsの場所	CMBsを認めるPD患者の数	CMBsの数	CMBsの頻度
テント下			
脳幹/小脳	6	13	19.1
深部			
基底核	11	19	27.9
視床	9	16	23.5
白質	2	4	5.9
脳葉			
前頭葉	4	4	5.9
頭頂葉	0	0	0
側頭葉	8	10	14.7
後頭葉	2	2	2.9
合計	29	68	100

表 1. CMBs の場所と頻度

CMBs(+)群はCMBs(-)群と比較して年齢が有意に高く($p = 0.03$)、さらに起立性低血圧($p = 0.02$)、高血圧($p < 0.0001$)、脳梗塞の既往($p < 0.0001$)、抗血小板薬の使用($p < 0.0001$)および抗凝固薬の使用($p < 0.0001$)の頻度が有意に高かった。CMBsのタイプ別にみると深部・テント下型CMBsの有無では年齢($p = 0.04$)および高血圧($p < 0.0001$)、虚血性脳卒中の既往($p < 0.0001$)の頻度に有意差を認めた。また脳葉限局型CMBsの有無では、高血圧($p = 0.02$)、また抗血小板薬($p < 0.0001$)およ

び抗凝固薬の使用($p = 0.01$)の頻度に有意差を認めた(表2)。

	深部/テント下型CMBs			脳葉限局型CMBs		
	あり	なし	p値	あり	なし	p値
年齢	n = 19 73.6 ± 7.7	n = 148 69.7 ± 7.9	0.04	n = 10 72.1 ± 8.0	n = 157 70.0 ± 7.9	0.42
性別(男性)	7 (37)	74 (50)	0.28	5 (50)	76 (48)	0.92
PD罹患年数(年)	11.5 ± 6.9	10.5 ± 5.4	0.47	9.2 ± 3.5	10.7 ± 5.7	0.41
H & Y scale	3.7 ± 0.9	3.3 ± 0.9	0.06	3.0 ± 0.8	3.4 ± 0.9	0.18
認知症	9 (47)	43 (29)	0.10	2 (20)	50 (32)	0.43
高血圧	12 (63)	33 (22)	<0.0001	6 (60)	39 (25)	0.02
糖尿病	1 (5)	11 (7)	0.73	1 (10)	11 (7)	0.72
脂質異常症	5 (26)	22 (15)	0.20	2 (20)	25 (16)	0.73
起立性低血圧	9 (47)	27 (18)	0.004	2 (20)	34 (22)	0.90
虚血性脳卒中の既往	6 (32)	3 (2)	<0.0001	1 (10)	8 (5)	0.51
冠動脈疾患の既往	0 (0)	5 (3)	0.42	1 (10)	4 (3)	0.18
喫煙						
非喫煙者	14 (74)	113 (76)	0.56	9 (90)	118 (75)	0.54
元喫煙者	5 (26)	29 (20)		1 (10)	33 (21)	
喫煙者	0 (0)	6 (4)		0 (0)	6 (4)	
内服薬						
L-dopa 1日用量 (mg)	682 ± 276	594 ± 263	0.17	505 ± 186	610 ± 269	0.23
抗血小板薬	4 (21)	11 (7)	0.05	5 (50)	10 (6)	<0.0001
抗凝固薬	1 (5)	6 (4)	0.80	2 (20)	5 (3)	0.01

表 2. 臨床背景

多変量解析では、年齢(オッズ比 1.07、95%信頼区間 1.00–1.14、 $p = 0.04$)、高血圧(オッズ比 5.88、95%信頼区間 2.19–16.8、 $p < 0.001$)、虚血性脳卒中(オッズ比 16.5、95%信頼区間 2.48–150.9、 $p = 0.003$)と抗血小板薬の使用(オッズ比 8.57、95%信頼区間 2.17–35.4、 $p = 0.002$)が、CMBsと関連していた。

また高血圧(オッズ比 4.46、95%信頼区間 1.41–14.9、 $p < 0.01$)、起立性低血圧(オッズ比 5.11、95%信頼区間 1.57–17.5、 $p = 0.007$)と虚血性脳卒中の既往(オッズ比 18.5、95%信頼区間 3.58–115.5、 $p < 0.001$)が深部・テント下型CMBsと、抗血小板薬の使用(オッズ比 16.0、95%信頼区間 3.67–74.9、 $p < 0.001$)が脳葉限局型CMBsと関連を認めた(表3)。

	オッズ比	95%信頼区間	p値
深部/テント下型CMBs			
年齢	1.07	0.99-1.16	0.08
高血圧	4.46	1.41-14.9	0.01
起立性低血圧	5.11	1.57-17.5	0.007
虚血性脳卒中の既往	18.5	3.58-115.5	<0.001
脳葉限局型CMBs			
抗血小板薬	16.0	3.67-74.9	<0.001
抗凝固薬	9.35	0.96-68.4	0.053

表 3. CMBs と関連する因子 (多変量解析)

D. 考察

本研究ではパーキンソン病の17.4%にCMBsを認めた。一般住民におけるCMBsの頻度は5%で、年齢とともに頻度は増加することが報告されている。アルツハイマー病では23%と、より多くCMBsを認めることが報告されている。脳血管障害においては、脳梗塞で34%、脳出血では60%と高頻度にCMBsがみられる(Brain 2007: 130; 1988-2003)。我々の結果は、韓国より報告されたパーキンソン病におけるCMBsの頻度(17.7%)とほぼ同じであった(Eur J Neurol 2015: 22; 377-383)。しかしながら、パーキンソン病患者のCMBsの頻度が健康成人と比較して多いかどうかについては、年齢をマッチングさせた健康成人との比較が必要である。

本研究では年齢と高血圧、虚血性脳卒中の既往及び抗血小板薬の使用がCMBsと関連していた。また部位別にみた場合には、高血圧と起立性低血圧、虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型CMBsと関連し、また抗血小板薬の使用が脳葉限局型CMBsと関連していた。CMBsと高血圧および虚血性脳卒中との関連は、多くの研究から報告されている(Brain 2007: 130; 1988-2003)。CMBsと抗血小板薬と関連については、いくつかの研究において関連が示されているが、関連がないとする報告もある(Stroke 2014: 45; 2811-2817)。

本研究では起立性低血圧と深部・テント下型CMBsに関連を認めた。起立性低血圧による脳血流循環障害や臥位高血圧の合併がCMBsの形成に影響している可能性が考えられる。しかしながら本研究では臥位高血圧の有無はわからないため、今後の検討課題である。

CMBsは無症候性病変ではなく、認知症のない高齢者(Cerebrovasc Dis Extra 2014: 4; 212-220)や脳卒中患者(Stroke 2013: 44; 1267-1272)の認知機能障害と関連していることが報告されている。我々の研究ではCMBsのある患者とない患者で認知症の頻度に有意差は認めなかったが、より詳細な認知機能の評価が必要と考える。

E. 結論

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsを認めた。深部・テント下型CMBsの頻度が高く、これらのCMBsは高血圧の他に起立性低血圧とも関連していることが示唆された。CMBsは認知機能と関連することが報告されており、パーキンソン病におけるCMBsの影響について、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2015;21:1076-1081.

2. 学会発表

星野泰延、山城一雄、田中亮太、波田野琢、西岡健弥、服部信孝 Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease 第56回日本神経学会学術大会 新潟 2015年5月21日

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

SWEDD の全国調査

報告者氏名 向井洋平¹⁾，村田美穂¹⁾

1)国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨

海外の多施設共同大規模試験において、臨床診断はパーキンソン病（PD）だが DaT（Dopamine transporter）SPECT や[18F]DOPA PET でドパミン神経の脱落がみられない症例が存在することが明らかになり、SWEDD（Scans Without Evidence of Dopamine Deficit）とよばれるようになった。本邦では DaT SPECT が 2014 年 1 月に保険適応になって間もなく、日本人の SWEDD 患者については不明な点が多い。本研究では神経内科専門医を対象としたアンケート調査を行い、本邦で初めての疫学情報収集を実施した。パーキンソン病と診断された患者の約 3% が SWEDD に該当すると推測した。これは海外の報告（4-15%）と比べてやや少なかった。SWEDD 患者の罹病期間は 7 年未満がほとんどで、年齢は 60-70 歳代が多かった。SWEDD の原疾患としては、原因不明 100 例、本態性振戦 22 例、血管性 16 例、薬剤性 13 例などであった。PD 治療薬が効かない、真の寡動がない、症状が進行しない、非典型的な症状があるなどの理由で、過半数の SWEDD 患者では DaT SPECT 実施前に担当医師が PD の診断に疑問を持っていた。SWEDD と診断後も治療方針が変わらなかった患者が 7 割以上を占めた。

A. 研究目的

海外で実施された複数のパーキンソン病（PD）の多施設共同大規模研究において、PD と診断された患者群の中に、DaT（Dopamine transporter）SPECT もしくは[18 F]-DOPA PET（DaT imaging）で線条体への集積が正常である被験者が 4-15% も存在することが明らかになった。臨床診断がパーキンソン病であるにもかかわらず、DaT imaging の所見が正常である患者は Scans Without Evidence of Dopamine Deficit（SWEDD）と呼ばれるようになった。病理所見からパーキンソン病は運動症状が出現する 4-5 年前から黒質・線条体のドパミン細胞の脱落が始まっているとされ、SWEDD は PD とはことなる病態であることが想定される。本邦では 2014 年に DaT SPECT が保険適応となって間もないため、日本人の SWEDD についての情報は乏しい。本研究の目的は、日本国内の SWEDD 患者の疫学的情報を収集することである。

B. 研究方法

日本国内在住の神経内科専門医へアンケート用紙を送付し、診療している PD ならびに SWEDD 患者数、SWEDD 患者の性別・年齢・罹病期間・初発症状・Hoehn Yahr 重症度分類・DaT SPECT で SWEDD と診断する前に PD と確信していたか・確信していなかった場合はどのような点が PD として非典型的であったか・SWEDD の診断後の治療法の変化・SWEDD の原因疾患についての情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は神経内科専門医を対象としたアンケート調査であり、患者に影響を及ぼす介入は行っていない。また患者個人を特定できる情報収集もおこなっていないため倫理面の問題は生じないと判断した。

C. 研究結果

神経内科専門医 4970 人にアンケートを送付し、

933人から回答を得た。うち SWEDD の診療経験がある医師は 78 名であった。報告された PD 患者の総数は 39532 例、うち SWEDD 患者は 235 例（男性 110 例、女性 124 名、性別記載なし 1 例）であった。DaT SPECT を実施していない施設もあるため、PD 患者全例に実施していると答えた神経内科医の PD 患者 3535 名と、そこに含まれていた SWEDD 106 名から、PD と診断された患者のうち約 3% が SWEDD であると推測した。

35 例の SWEDD 患者の罹病期間は 3 年未満が 53.6% であったが、3 年以上-7 年未満も 33% いた。年齢は 60-79 歳が 69% を占めた。

SWEDD の初発症状を表 1 に示す。

表 1. SWEDD 患者の初発症状（複数回答あり）

初発症状	SWEDD		パーキンソン病	
	本アンケート (N=173)	PPMI ¹⁾ (N=64)	PPMI ¹⁾ (N=423)	本邦の 報告 ²⁾
振戦 (静止時振戦を含む)	94例 (54.3%)			58.2%
静止時振戦	70例 (40.5%)	53例 (82.8%)	331例 (78.3%)	
寡動	65例 (37.6%)	51例 (79.7%)	321例 (75.9%)	20.9%
筋強剛	31例 (17.9%)	37例 (57.8%)	348例 (82.3%)	10.1%
姿勢反射障害	2例 (1.2%)	8例 (12.5%)	29例 (6.9%)	
歩行障害	6例 (3.5%)			24.0%
その他	11例 (6.4%)	9例 (14.1%)	71例 (16.8%)	

1) Ken Marek, PPMI Meeting. May 13, 2015

PPMI; Parkinson's Progression Markers Initiative

2) 柳沢信夫, 日内会誌, 1988

過半数の SWEDD 患者では DaT SPECT 前に担当医師が PD の診断に疑問を持っていた。PD として非典型的と考えた点は MIBG 心筋シンチが正常 (43%), パーキンソン病治療薬が効かない (37%), 真の寡動がない (28%), 症状が進行

しない (17%), PD として非典型的な症状がある (18%) などであった。

SWEDD と診断した後も、217 例中 158 例 (73%) が治療方針に変更がなかった。

SWEDD の原疾患を表 2 に示す。

表 2. SWEDD の原疾患

	本アンケート (N=173)	PRECEPT ³⁾ (N=90)
原因不明	100 (58%)	-
パーキンソン病	4 (2%)	42 (47%)
本態性振戦	22 (13%)	15 (17%)
薬剤性パーキンソン症候群	13 (8%)	0
心因性パーキンソン症候群	5 (3%)	3 (3%)
血管性パーキンソン症候群	16 (9%)	5 (6%)
ドーパ反応性ジストニア	2 (1%)	1 (1%)
ジストニア振戦	3 (2%)	0
MSA, PSP	7 (4%)	4 (4%)
正常圧水頭症	1 (1%)	2 (2%)
その他		18 (20%)

3) Marek K et al. Neurology. 82: 1791-1797, 2014

D. 考察

SWEDD はもともと海外で実施された多施設共同大規模研究でその存在が明らかになった経緯がある。これらの研究は発症早期パーキンソン病患者を対象としたものが多い。長期 follow 中に PD 以外の多くの疾患は正しく診断されると考えられ、SWEDD の頻度が先行データより低いのは、この母集団の違いによると思われる。一方で、早期症例での SWEDD の診断は over-diagnosis の可能性も否定できないが、本研究では 3 年以上 7 年未満が約 1/3 を占め、しかも、その時点であってもなお、臨床的には PD が最も疑われる (薬物反応は不十分ではあるが) 患者が一定数存在することが示された。この事実は SWEDD の病態は極めて興味深く、この病態を明らかにすることは極めて重要であることを示唆している。同時に、PD の臨床診断は実はかなり難しいことも示してい

る。薬物効果が不十分であるのに、漫然と抗 PD 薬を使用することいることは望ましくなく、診療に十分な配慮が必要であることが示された。

SWEDD の原疾患についての報告はいくつかあるが、大規模なものはほとんどない。表 2 では PRECEPT study のデータを比較のため提示したが、これは早期 PD 患者を対象に、SWEDD と診断された 4 年後においてなお、約半数の患者は臨床的には PD と考えられているところが興味深い。今回の我々の調査においては下人不明がと半数を超えているが、これも臨床的には PD と思われるが、DAT が落ちていないので PD とは言えないので原因不明としているものが大多数と思われる。その他の疾患としては本態性振戦の一部と思われるジストニア振戦、遺伝性ジストニアなどが報告されており、今回の調査でもそれぞれ数名認められた。今後、原因不明とされた SWEDD の原因疾患、病態を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

本邦で初めての SWEDD 全国調査を行い、その結果を報告した。今後、原因疾患を明らかにするための 2 次調査（画像データ・血液検体収集、遺伝子検査等）の実施や、SWEDD の原疾患診断アルゴリズムの作成を検討している。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 2016 年度第 57 回日本神経学会学術大会で発表予定

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

JALPAC 研究の症例登録状況について

中島健二¹⁾， 瀧川洋史¹⁾， 安井建一¹⁾， 渡辺保裕¹⁾， JALPAC 研究グループ
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

研究要旨

パーキンソン症候群(PS)には，進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)などの神経変性疾患が含まれる．これらの神経変性疾患は，原因不明で根治療法は未だない．希少疾患であることから多数例の生体試料収集は困難であり，更なる臨床研究を進めるには，詳細な臨床情報が整った生体試料の収集とともに生体試料バンクの設立が要望されている．本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設での PS の臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織として JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立し，詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備した．平成 26 年 11 月より症例登録を開始し，順調に登録数は増加し，平成 27 年 12 月現在において 83 例が登録され，詳細な臨床情報，生体試料，画像情報が収集された．

A. 研究目的

パーキンソン症候群(PS)のなかでも臨床的に進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)を疑う症例を主な対象として，詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備し，PSP/CBS の原因究明，治療方法の開発を目的としている．

B. 研究方法

本研究班の班員，ならびに，研究班には属さないが，PS 研究を積極的に進めている施設にも協力を依頼し，PS などの臨床情報，画像，生体試料，遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究体制の整備を行った．

JALPAC 研究グループ：

新潟大学(池内 健，小野寺理，下畑享良)，NHO 東名古屋病院神経内科(饗場郁子，榊原聡子)，自治医科大学内科学講座神経内科学部門(森田光哉)，京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学(徳田隆彦)，東京都健康長寿医療センター(村山繁雄，仙石鍊平，金田大太)，神戸大学大学院医学研究科神経内科学/分子脳科学

(戸田達史)，名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学(祖父江元)，東京都神経病院，高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学(大崎康史)，NHO 松江医療センター(足立芳樹)，倉敷平成病院(高尾芳樹)，三朝温泉病院(森尾泰夫)，群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学(池田佳生)，NHO 相模原病院神経内科(長谷川一子，堀内恵美子)，NHO 千葉東病院神経内科(新井公人)，岡山旭東病院神経内科(柏原健一)，山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座(瀧山嘉久，山城巨央)，独立行政法人国立精神・神経医療研究センター(村田美穂)，順天堂大学医学部脳神経内科(服部信孝)，愛知医科大学加齢医学研究所(吉田眞理)，徳島大学病院神経内科(和泉唯信)，ビハーラ花の里病院(織田雅也)，東京大学神経内科(辻 省二)，公益財団法人老年病研究所(岡本幸市)，三重大学大学院地域イノベーション学研究科(小久保康昌)，千葉大学大学院医学研究院神経内科学(桑原 聡，平野成樹，安田真人，網野 寛，仲野義和)，順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科(森 秀生)，東北大学神経内科(青木正志，菊池昭夫)，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学(阿

部康二, 佐藤恒太, 本倉恵美), 福岡大学医学部神経内科(坪井義夫), 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学(望月秀樹), 北海道大学大学院医学系研究科神経病態学講座神経内科学分野(佐々木秀直), 産業医科大学医学部神経内科学講座(足立弘明), 東京医科歯科大学脳神経病態学分野(横田隆徳), 兵庫中央病院(舟川 格)。(倫理面への配慮)

本研究は, 疫学研究に関する倫理指針, 臨床研究に関する倫理指針, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針について鳥取大学医学部倫理委員会に申請し, 承認を得て行った。

C. 研究結果

本研究に関して鳥取大学医学部倫理委員会に申請して承認を受け, 参加各施設の倫理委員会で本研究の承認を進めた。

本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設でのPSの臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織としてJALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立し, 研究体制を整備してきた。

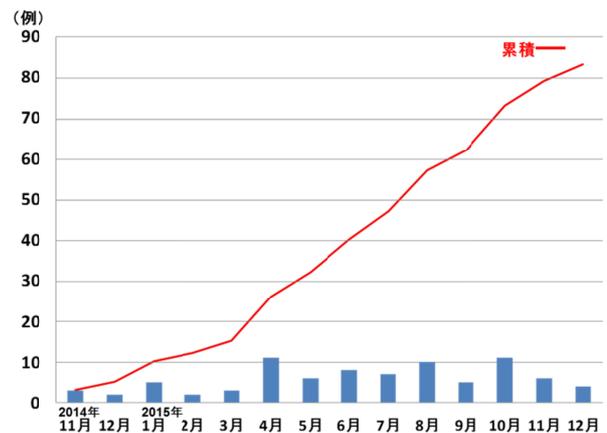
本研究には36施設が参加し, 24施設において倫理委員会の承認を受けている(図1)。平成26年11月より症例の登録, ならびに, 試料収集を開始した。

図1. JALPAC 研究参加施設



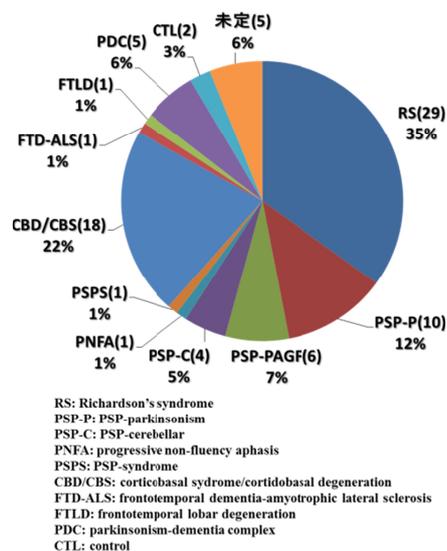
症例の登録は順調に増加し, 平成27年12月現在において83例(男性42例, 登録時平均年齢73.1 ± 7.6歳, 発症時平均年齢67.0 ± 8.5歳)が登録された(図2)。

図2. JALPAC 登録状況



登録症例の内訳は, PSP(亜型を含め)51例が最も多く, CBD/CBD 18例が次いでおり(図3), 詳細な臨床情報と生体試料(血清81例, 血漿76例, 脳脊髄液64例, ゲノムDNA76例, セルライン76例), 画像情報(55例)が収集された。

図3. JALPAC 登録症例



D. 考察

生体試料収集体制の整備によって, 詳細な臨床

情報の揃った生体試料を共通のプロトコールに基づいて収集する体制が整った。本研究によって多数例の臨床情報と生体試料が収集されることによって PSP/CBD の原因究明，治療方法の開発に貢献できることが期待される。

E. 結論

全国共同研究による PS の生体試料収集に向けて研究協力体制が整備された。今後，本研究をさらに推進することにより，多数例での生体試料収集が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

- 1) Mika Yamawaki, Kenji Wada-Isokie Yamamoto, Satoke Nakashita, Yusuke Uemura, Yoshimitsu Takahashi, Takeo Nakayama and Kenji Nakashima. Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study. *Brain and Behavior*, 2015 Mar;5(3):e00315. doi: 10.1002/brb3.315. Epub 2015 Feb 3.
- 2) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M. Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 Mar

20;10(3):e0120540. doi: 10.1371/journal.pone.0120540. eCollection 2015.

- 3) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4). 417-426.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 2015; 69. 477-482.
- 5) Yamakawa M, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Nakashima K, Kawata Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A β deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 2015.

- 6) Watanabe Y, Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida, Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, Nakashima K. Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ther Nucleic Acids* 2015, e253.
- 7) Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa, MY, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *Original Article* 2015; 4(4). 181-189.
- 8) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Original Article* 2015, 181-189, 2015.
- 9) Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, Nakashima K. Plasma Brain Natriuretic Peptide is a Marker of Prognostic Functional Outcome in Non-Cardioembolic Infarction. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(10). 2285-2290.

2.学会発表

- 1) Nomura T, Inoue Y, Nakasihma K. Olfactory Dysfunction in Patients with parkinson's disease complicated REM sleep behavior. *World Congress on Sleep Medicine*.
- 2) Nomura T, Tanaka K, Tajiri Y, Yamasaki S, Hamada M, Inoue Y, Wada K, Nakashima K. Association between dementia and probable

REM sleep behavior disorder (RBD) using the Japanese version of the RBD screening questionnaire in patients with Parkinson's disease.

19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS

- 3) Wada-Isoe K, Tanaka K, Kishi M, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Nakashima K. Longitudinal study of mild parkinsonian signs in elderly people in Japan. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 4) Tagashira S, Wada-Isoe K, Tanaka K, Tajiri Y, Nakashima K. A study on subjective and objective freezing phenomena in Parkinson's disease. *19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS*
- 5) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Adachi T, Ito S, Nakashima K. and The ALS-FTD-Q-J research grou. Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire. *XXII World Congress of Neurology-WCN* 2015.
- 6) Nakashita S, Tajiri Y, Wada-Isoe K, Nakashima K. The association with cognitive function in Lewy body disease: The study of serum biomarkers. *XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders*.
- 7) Takigawa H, Ikeuchi T, Aiba I, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, JALPAC study group, Nakashima K. Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC): a prospective

- multicenter PSP/CBD cohort study in Japan.
XXI World Congress on Parkinson's Disease
and Related Disorders.
- 8) Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T,
Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama
S, Nakashima K. A longitudinal observational
study of a cohort of patients with PSP/CBD:
the JALPAC study.
CurePSP International Research Symposium,
La Jolla, CA.
- 9) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核
上性麻痺における body mass index(BMI)と
神経症候に関する検討.
第 30 回日本静脈経腸栄養学会学術集会.
- 10) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. SOCE
dysfunction enhances alpha-synuclein
cytotoxicity.
第 56 回日本神経学会学術集会
- 11) 田頭秀悟, 和田健二, 田中健一郎, 田尻佑
喜, 中島健二. パーキンソン病におけるす
くみ現象の自覚と他覚に関する検討
第 56 回日本神経学会学術集会
- 12) 野村哲志, 井上雄一, 田中健一郎, 中島健
二. パーキンソン病患者における Restless
legs syndrome/leg motor restlessness の臨床
経過
第 56 回日本神経学会学術集会
- 13) 渡辺保裕, 中島健二, ALS-FTD-Q リサー
チグループ. ALS-FTD-Q: 筋萎縮性側索
硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動
第 56 回日本神経学会学術集会
- 14) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核
上性麻痺における誤嚥に関連した要因の
検討
第 56 回日本神経学会学術集会
- 15) 安井建一, 中下聡子, 足立芳樹, 渡辺保裕,
古和久典, 中島健二. CACNA1a 遺伝子
CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼ
す影響.
第 98 回日本神経学会 中国・四国地方会
- 16) 野村哲志, 柏原建一, 前田哲也, 坪井義夫,
瀧川洋史, 三嶋卓也, 中島健二. パーキン
ソン病に合併したレム睡眠期行動異常症
に対するラメルテオンの有効性(多施設オ
ープン試験)
第 40 回日本睡眠学会学術大会
- 17) 伊藤 悟, 中曾一裕, 中島健二. Inhibition
of TRPC1 induces cytotoxicity with
alpha-synuclein oligomerization.
第 38 回日本神経科学大会
- 18) 中下聡子, 和田健二, 田尻佑喜, 中島健二.
Lewy 小体病における血清バイオマーカーの縦断
的検討
第 34 回日本認知症学会学術集会
- 19) 野村哲志, 中島健二. パーキンソン病にお
ける睡眠の位置づけ-RBD を中心に-
第 68 回 日本自律神経学会
- 20) 中西真実, 渡辺保裕, 中島健二. 神経栄養
因子高発現間葉系幹細胞を用いた細胞シ
ート移植による ALS 治療の試み
第 33 回日本神経治療学会総会
- 21) 和田健二, 岸 真文, 中下聡子, 山本幹枝,
田中健一郎, 中島健二. 軽度パーキンソン
徴候の発症関連因子の検討.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 22) 安井建一, 矢部一郎, 吉田邦広, 金井数明,
澤井 撰, 新井公人, 伊藤瑞規, 小野寺理,
足立芳樹, 佐々木秀直, 桑原 聡, 祖父江
元, 西澤正豊, 中島健二. 脊髄小脳失調症
6 型の多施設共同自然史研究.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 23) 濱田実央, 和田健二, 田尻佑喜, 高橋佑佳,
中島健二. パーキンソン病における視空間
認知機能評価の検討.
第 33 回日本神経治療学会総会
- 24) 瀧川洋史, 上利 崇, 近藤慎二, 山本幹枝,
河瀬真也, 田頭秀悟, 渡辺保裕, 古和久典,
中島健二. Vim-DBS 後に GPi-DBS 追加が

有効であった進行期パーキンソン病の1
例

第99回日本神経学会中国・四国地方会

- 25) 瀧川洋史, 阪田良一, 岸 真文, 中下聡子,
渡辺保裕, 中島健二. パーキンソン病の臨
床像を呈しながら DAT-scan では異常を示
さなかった SWEDDs と考えられた 1 症例
第27回日本老年医学会中国地方会

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

特になし

当科における JALPAC への取り組み

報告者氏名 山下徹、太田康之、佐藤恒太、阿部康二
所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統委縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発が望まれている。そのため当科も2014年12月より、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行う JALPAC 研究に積極的に参加してきた。現在までのところ、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会への書類審査承認を受け、進行性核上性麻痺患者4名と、大脳皮質基底核変性症患者1名のリクルートを行ってきた。今後もさらに各疾患患者のリクルートならびに患者の正確な臨床情報と生体資料の収集を行っていく予定である。

A. 研究目的

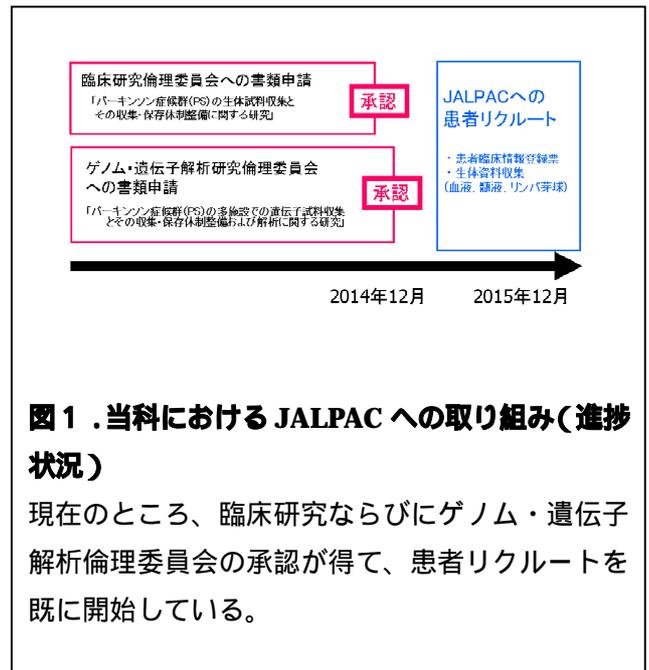
パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統委縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発に活用することを目的とする。

B. 研究方法

そのために、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行っている JALPAC 研究に積極的に参加、協力する。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査承認を受けた。



C. 研究結果

現在、JALPAC 研究に積極的に参加するために、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会へ申請を行い、承認された。現在、図 2 のように各疾患患者のリクルートを進めており、今後も継続的に生体資料の収集を行っていく予定である。

D. 考察

これまでは、病歴や神経学的所見、画像所見とも併せて比較的典型例と思われる進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症患者のリクルートを行ってきた。しかしながら、疾患スペクトラムの広がりを探るためにも、今後は各疾患の特徴を併せ持ったオーバーラップ疾患と思われる患者も含め、多様な患者群の登録を進めていく予定である。

E. 結論

今後も精力的に、PSP/CBD を中心とした多様な疾患群の患者リクルートを行っていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

これまでJALPACへの登録患者の内訳

- 進行性核上性麻痺 (PSP) 3名
68歳男性 経過12年 PSPRS-J 41、父親と従姉妹に類症
74歳女性 経過 4年 PSPRS-J 20
77歳男性 経過 2年 PSPRS-J 18
- 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 1名
82歳男性 経過1.5年 右手の使いづらさから発症

図 2 .これまでは比較的典型例に限定して患者のリクルートを行ってきた。

陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立

戸田 達史¹⁾

遠藤 浩信^{1),2)}、島田 斉²⁾、市瀬 正則²⁾、木村 泰之²⁾、

佐原 成彦²⁾、樋口 真人²⁾、桑原 聡³⁾、須原 哲也²⁾

¹⁾神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学、²⁾放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージングプログラム、³⁾千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学

研究要旨

進行性核上性麻痺(PSP)の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立を目的として、ヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 リガンドを用いて陽電子放射断層撮影(PET)を実施した。対象はNINDS-SPSP基準で診断した14名のPSP患者と年齢調節した健常者13名で、全例アミロイドタンパクが大脳皮質へ集積していないことを視覚的に確認した。タウPETでPSPの病理学的なタウ蓄積の分布に特徴的な淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、前頭葉、頭頂葉などにタウ蓄積の分布を示し、前頭葉、頭頂葉の白質のタウ蓄積は運動症状悪化と相関を認めた。さらに運動野の灰白質、白質においてPBB3、Gallyas silver, AT8染色を含む同一切片の3重染色を他施設提供脳で行い、PBB3染色がその他の染色とほぼ一致しており、タウ凝集体を標識できていることを再確認した。これらの結果よりタウPETはタウ蓄積の病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となる成果が期待された。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立は、診断精度の向上や疾患修飾薬の開発を促進する上で、極めて重要である。最近我々はヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、陽電子放射断層撮影(PET)用の新規薬剤である $[^{11}\text{C}]$ PBB3を開発し、本リガンドがPSPにおけるタウタンパク病変にも結合することを報告した(Neuron 2013)。本研究では、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3-PETを用いて、PSP群における臨床症状とタウ蓄積

の関係を評価し、客観的な重症度の評価法について検討した。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

NINDS-SPSP(National Institutes of Neurological Disorders and Stroke society for PSP)臨床診断基準を用いてPSPと診断した14例と、年齢調整をし、心理学的検査などで問題のなかった健常者13例を対象として、アミロイドタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]$ PiBおよびタウタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]$ PBB3を用

いた PET 検査を全例に施行した。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB-PET}$ によって、アミロイド タンパクが大脳皮質へ集積していないことを全例で視覚的に確認した。数学的に算出した領域を参照領域として全脳の各領域における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積の程度 (Binding potential: BP^*_{ND}) を求めた。これを局所におけるタウ蓄積の指標として、PSP 群と健常群との差、および PSP の臨床症状との関係を検討した。他施設より提供された PSP 患者脳の運動野同一切片において PBB3, Gallyas silver, AT8 染色を行った。本研究は放射線医学総合研究所の倫理委員会より承認を得て行った。インフォームドコンセントを全被験者もしくは患者に認知機能障害がある場合はその近親者へ行い承諾を得た。

C. 研究結果

健常群に比べて PSP 群では淡蒼球や視床下核、小脳歯状核など特徴的なタウ蓄積の分布が示された。また頭頂葉灰白質や前頭葉、頭頂葉などの白質においてもタウ蓄積が示唆された。PSP 群においては、前頭葉、頭頂葉白質の BP^*_{ND} と運動症状 (UPDRS part 1) に正の相関があり、非言語性知能 (RCPM) に負の相関を認めた。PBB3 蛍光染色では運動野の灰白質、白質において Gallyas silver 染色、AT8 染色とほぼ一致してタウ凝集体を認めた。

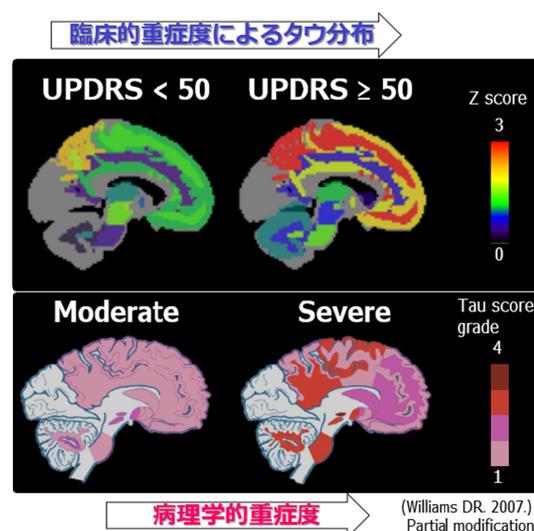
D. 考察

今回、PSP の病理学的なタウの分布に一致してタウ蓄積を生前評価することができた。さらに、前頭葉、頭頂葉白質においては運動症状の重症度と相関を認め、病理でも PBB3 はタウ蓄積を標識できていると示唆された。これらの結果から PSP の症状発現にタウの蓄積とそれに伴う神経障害が直接的に関わっている可能性が示唆された。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者との Z score を算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSP において病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうことが示唆された (図 1)。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者との Z score を算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSP において病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうことが示唆された (図 1)。

図 1



上段は $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ BP^*_{ND} から Z score を算出し、今回使用した各 ROI に UPDRS < 50 ($n = 7$), UPDRS ≥ 50 ($n = 7$) で群に分けて平均値を示した。下段はタウ蓄積の病理学的重症度を Williams らの報告から一部改変して引用。

E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3-PET}$ を用いて PSP の背景病理に一致した領域にタウ蓄積を生体内で評価すること

ができた。さらに前頭頭頂葉の白質における
タウ蓄積の程度は臨床症状の重症度と有意な
相関があり、タウ PET は病期や治療効果の客
観的指標となり得ることが期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

0-23-4: Progressive supranuclear palsy 患
者における臨床症候と¹¹C]PBB3 PET 集積の関
係, 第 56 回日本神経学会学術大会,
2015-05-21

Pe-024-3: Brain metabolic correlates of
tau accumulation in progressive

supranuclear palsy, 第 56 回日本神経学会学
術大会, 2015-05-21

E-08-6: Diagnostic utility and clinical
significance of tau PET imaging with
[¹¹C]PBB3, 第 56 回日本神経学会学術大会,
2015-05-22

Clinical significance of tau accumulation
assessed by [¹¹C]PBB3 PET in diverse
tauopathies. 島田 齊, et al. 2015 World
Molecular Imaging Congress, World
Molecular Imaging Congress, 2015-09-02

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 PBB3 を含む化合物の特許を島田、
樋口、須原が取得済み(PCT/JP2012/083286)。

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

タウ陽性アストロサイトの形態に着目して PSP 関連タウオパチーの分類を試みる

豊島靖子¹⁾、横山裕一²⁾、小野寺 理³⁾、高橋 均^{1、)}柿田明美¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野、2) 新潟大学医学部 精神神経科
3) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は臨床的にパーキンソニズムと認知症を呈し、病理組織学的にはタウ蛋白の異常蓄積を認めるタウオパチーの中の代表的な1疾患である。剖検例の検索では、神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を脳幹、基底核や大脳皮質に認め、房状アストロサイト（tuft-shaped astrocyte; TA）の出現を認める。本疾患は変性が一般的に広範にわたり、その程度や範囲が症例ごとに多様である。一方で、Pallido-nigro-luysian atrophy (PNLA)は、PSP 様の変性が淡蒼球-黒質-視床下核に限局し、TA に似たタウ陽性アストロサイトが少数認められる。このタウ陽性アストロサイトの形態学的特徴は明らかにされておらず、PNLA と PSP を病理組織学的に区別する存在になり得るかについての詳細な検討はなされていない。我々はアストロサイトのタウ病理に注目し、PSP 類縁疾患剖検例の臨床経過および病理組織学的所見を再検討した。その結果、TA 類似の特徴的な形態のアストロサイトを持つ群では、臨床的には早期発症、長期経過、寝たきりになりにくい特徴を認めた。さらにそれらの群のうちには病変分布と変性の程度が PSP と PNLA の中間と評価される群があり、PSP 類縁疾患は3群に分類されることが示唆された。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)¹⁾は、臨床的にパーキンソニズムと認知症を主症状とし、その臨床症状の多様性から、PSP form as Richardson's syndrome (RS)、PSP-parkinsonism (PSP-P)、PSP-corticobasal syndrome (CBS)、PSP-pure akinesia with gait freezing (PAGF) など、多くの病型が報告されている。一方、病理組織学的な検索では、神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を広範囲に認め、変性部位に tuft-shaped astrocyte (TA)の出現を特徴とする²⁾。本邦からの報告が多い Pallido-nigro-luysian atrophy (PNLA)³⁾ は、変性が淡蒼球、黒質、ルイ体に限局する PSP の亜型と考えられているが、これまで変性部位の広がり以外に、両者の病理組織学的相違点は明らかにされていない。我々は PNLA 剖検例において、TA に類似するものの突起が短く太い特徴的なタウ陽性アストロサイトを観察し、平成24年の班会議において報告した。

け、後方視的に臨床情報を詳細に検討することで、PSP 関連疾患の予後に関わる因子を抽出することができれば、臨床の場で診療に携わる医師や患者に有意義な情報となることが予想される。そこで我々は、PSP 関連疾患と病理診断された症例を、タウ蓄積アストロサイトの形態の違いを中心に分類し、それぞれの群の運動機能予後に関係する因子について臨床病理学的に検討した。

B. 研究方法

（研究を始めるにあたって、新潟大学医学部倫理委員会において承認を得た）

PSP 関連疾患と病理診断された連続剖検例 PSP 関連疾患 40 剖検例（含 PSP, atypical PSP, PNLA etc.）を対象として以下について検討した。

1. タウ陽性アストロサイトの形態学的観察

1) リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染、Gallyas-

Braak 染色 (G-B)

2) 三次元構造解析

3) 超微細構造解析

2. タウ陽性アストロサイトの形態により 2 群に分類

3. eTA 群 18 例のタウ病変分布によるクラスター解析

4. 病理組織学的所見解析 (神経細胞脱落およびタウ病変についての組織学的半定量解析)

5. 臨床データ解析 (両群の臨床経過を後方視的に解析)

6. 生化学的解析 (Western blotting: 淡蒼球のサルコシル不溶画分を用いた)

7. MAPT 遺伝子解析 (若年発症例)

C. 研究結果

1. タウ関連病理に関して、まず 2 種類のタウ陽性アストロサイト (TA と eTA) を同定した。TA (図 1 A, C) と比較して、eTA は、形態が不規則で核近傍に短く太い突起様にタウの蓄積が観察された (図 1 B, D)。G-B 銀染色によるアストロサイトの病理組織像により、40 例を 2 群に分類し、それぞれ TA 群 (n=22, 男 13/女 9) と eTA 群 (n=18, 男 8/女 10) とした。

AT8 陽性 TA は、細長い放射状の突起様構造を示し、eTA は、短く太い構造を示した。IMARIS を用いて同一サイズのボクセル内で測定した。

AT8 陽性構造物の比較では、TA が eTA より有意に大きく、それを構成する粒子の大きさが小さく数が多いという結果を得た (図 2)。

包埋前免染法を用いた免疫電子顕微鏡像では、TA 群では AT8 陽性構造が核から遠位に伸びる細長い突起として観察された。一方 eTA 群では AT8 陽性構造が核近傍に集中していた。電子顕微鏡強拡大像では、両群で約 10-13 nm 径の細管構造 (straight tubules) から成る繊維束が認められた

2. 3. TA 群は 22 例、eTA 群は 18 例であった。eTA 群 18 例は全体にタウ病理の程度が軽いとい

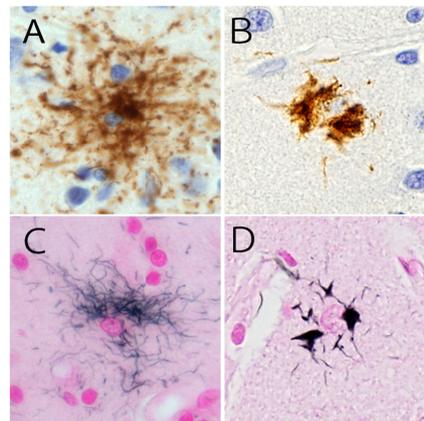


図 1. TA (A, C) と eTA (B, D)

A, B: AT-8 免疫染色 C, D: Gallyas-Braak 染色

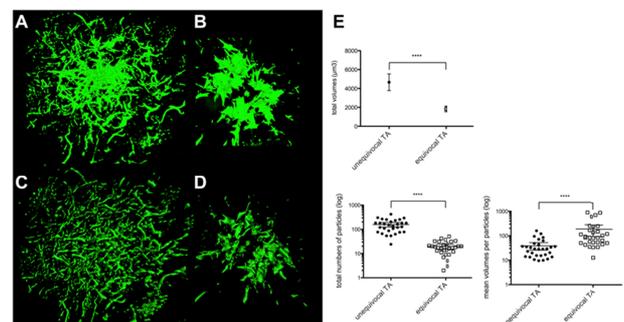


図 2. TA (A, C) と eTA (B, D) の比較で、大きさ (E 上段) と構成する粒子の数 (E 下段左) と大きさ (E 下段右) に有意差が認められる

う特徴があり、その中には病変が PNL に限局する症例と、PNL を超えて病変が広がっている症例があることがわかった。タウ病変分布によりクラスター解析を行った結果、運動野、橋核、小脳歯状核などのタウ病理の強さによって、18 例の eTA 群が 9 例ずつの 2 群に分類された。本研究では、この 2 群を PNLA type1、type2 とした (図 3)。

4. TA 群は eTA 群に比べ運動野、中脳被蓋、橋核、小脳歯状核の神経細胞脱落とタウ関連病理の程度が強かった一方、淡蒼球・黒質・視床下核 (PNL) では、神経細胞脱落の程度が PNLA

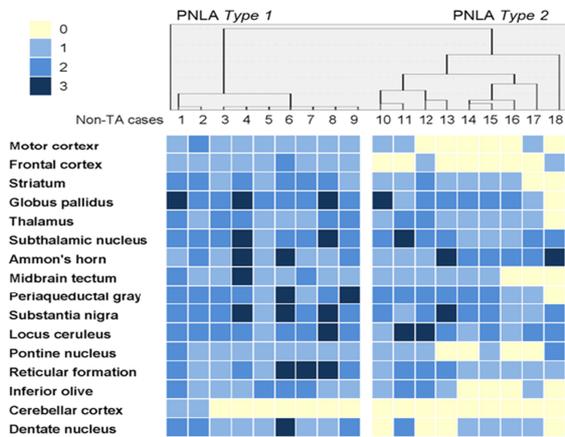


図 3. eTA 群 タウ病変の有無によるクラスター解析

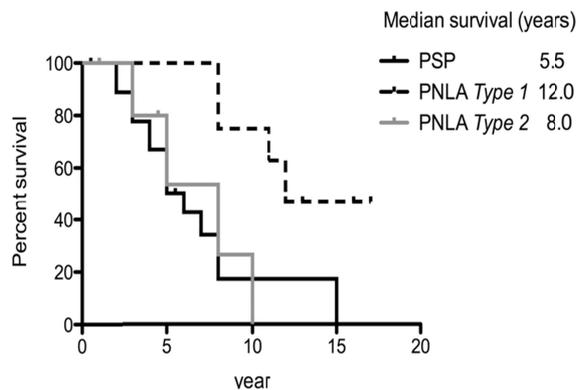


図 4. 発症から車イスになるまでの時間は PNLA type1 が有意に長い。

type1, 2 群が PSP 群より強かった。既報で PNLA の特徴とされているスフェロイドの出現は各群で差を認めなかった

5. 発症後 2 年以内の認知機能障害は、TA 群で有意に多くみられた ($p < 0.05$)。開眼失行を含む開眼困難は PNLA type1 群に優位に多く認められた ($p < 0.05$)。統計学的有意差を認めなかったものの、PSP の古典的の症状である垂直方向眼球運動制限、転倒、姿勢反射障害、寡動は初期の段階で TA 群に多い傾向があった。一方で、振戦とすくみ足は全経過中で eTA 群に多い傾向があった。図 4 に示すように、発症から歩行不能 (車イス) になるまでの生存期間中央値は PNLA type 1 群で有意に

長かった ($p < 0.05$)。PNLA の臨床的特徴とされる表現形である純粹無動症 (または predominantly akinesia) は、eTA 群のみで認められた。

6. 脱リン酸化後の画分では、TA 群 (PSP 群)、eTA 群 (PNLA type 1, type2) とともに CBD と共通の 4R を示すバンドを認めた。脱リン酸化未処理の画分では、CBD では 37kDa のバンドパターンを示したのに対し、TA 群 と eTA 群の低分子量 C 末断片化は 33kDa の従来の PSP バンドパターンを示した。

7. 若年発症を認めた 2 症例で MAPT 変異を検索したが、異常は認められなかった。

D. 考察

近年, Ahmed ら⁴⁾は 400 以上の PSP 連続剖検例のうち、PNL に強い変性を認めるものの、PSP で通常冒される運動野、線条体、橋核および小脳歯状核の変性とタウ蓄積が軽度にとどまる 8 症例を見だし、この群を PSP-PNLA として PSP の一亜系と位置づけた。Ahmed らはその病理組織学的特徴として軸索スフェロイドが淡蒼球と黒質に多数出現することと、少数の TA を認めたことを報告している。神経細胞脱落とタウ関連病理の強度に基づくと、PSP-PNLA は本研究の eTA 群に合致すると考えられた。Ahmed らは運動野や尾状核におけるタウ関連病理の強度が PSP と PSP-PNLA を区別する上で有用であるとしているが、本研究ではタウ関連病理の強さに加えてタウ陽性アストロサイトの形態の違いが PSP と PSP-PNLA を区別する上で重要であることが示唆された。さらに、本研究では軸索スフェロイドは PSP-PNLA (eTA 群) の特異的所見ではないと考えられた。

臨床データ解析の結果、eTA 群には早期発症、長期経過、運動機能が比較的保たれるという特徴が認められた。罹病期間の長さは、eTA 群において運動野の神経細胞脱落とタウ関連病理が軽度であることが関与している可能性が考えられる。また、eTA 群は病初期には PD と診断されやすく、

純粋無動症がみられやすいという特徴は興味深い。Ahmedらは典型的なPSPとの比較で、PSP-PNLAがより早期に発症し緩徐進行性であることを述べている。さらに、開眼失行はPSP-PNLAのみにみられたと報告しているが、本研究においても、開眼失行を含む開眼困難はとくにPNLA type1群でより高頻度に認められた。我々の研究ではPNLA type1の運動機能が他の群に比べて有意に末期まで保たれることが示されたが、診察上開眼困難を認めるような症例は機能予後が比較的良好と患者本人や家族に説明することが可能かもしれない。

Ahmedらの報告では、400例以上のPSP剖検例で8例(<2.0%)のみがPSP-PNLAと診断されたのに対し、本研究では40例のPSPとPSP関連疾患の連続剖検例に、18例のeTA群(PSP-PNLA)が含まれており、疾患頻度が大きく異なっていた。本研究に用いた剖検例に臨床診断困難例(初期にPSPと診断されにくい症例)が多く含まれているというバイアスはあるものの、本研究の結果と元々PNLAの報告が本邦から多くなされてきたという事実をふまえると、コーカサス人種と異なる人種的背景を持つ日本人において、PSP-PNLAと関連する何らかのリスクファクターが存在している可能性が高いと推察される。

不溶性タウのイムノブロットでは、TA群(PSP群)とeTA群のいずれにおいても4Rタウが確認された。さらに脱リン酸化処理前の不溶画分のイムノブロットでは33-kDaの断片を認め、PSPとPNLAで共通の生化学的特徴が示された。MoriらはPNLAのイムノブロット解析の結果、PNLAがPSPやCBDと同様の4Rタウオパチーであることを報告したが、我々の知る限り、これまでPNLAの症例でPSPの生化学的特徴が明確に示されたことはなく、重要な所見と考える

E. 結論

PSPの臨床病理学的スペクトラムは広く、その組

織学的病変分布とタウ蓄積アストロサイトの形態から、連続性を示す3群(typical PSP、PNLA type1、PNLA type2)の存在が示唆された。今回の研究では明らかにできなかったアストロサイトの形態の違いに関係する分子の探索や、予後を予測するために重要となる臨床症状上の特徴などをさらに検討する必要がある。

謝辞：本研究に際しまして、貴重な症例のご協力を頂きました国立病院機構相模原病院 長谷川一子先生に深謝いたします。

文献)

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J **Arch Neurol** 10:333-359, 1964
2. Komori T **Brain Pathol** 9:663-679, 1999
3. Contamin F, Escourolle R, Nick J et al. **Rev Neurol** 124: 107-120, 1971
4. Ahmed Z, Josephs KA, Gonzalez J, et al. **Brain** 131:460-472, 2008

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A et al. Pathological and clinical spectrum of progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. **Brain Pathol** in press

2. 学会発表

第55回神経病理学会総会学術研究会 横山裕一
ら「Astrocyteにおけるタウの蓄積像に着目したPSP関連タウオパチーの連続性について」
2014年6月 東京

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

なし。

大脳皮質基底核変性症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～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration～multicenter study～（J-VAC study）

饗場郁子¹⁾

下畑享良²⁾、小野寺理³⁾、池内健⁴⁾、豊島靖子⁵⁾、柿田明美⁵⁾、高橋均⁵⁾、吉田眞理⁶⁾、村山繁雄⁷⁾、中野雄太⁸⁾、徳丸阿耶⁹⁾、横田隆徳¹⁰⁾、大久保卓哉¹⁰⁾、内原俊記¹¹⁾、秋山治彦¹²⁾、長谷川成人¹³⁾、矢部一郎¹⁴⁾、青木正志¹⁵⁾、長谷川隆文¹⁵⁾、長谷川一子¹⁶⁾、新井哲明¹⁷⁾、大島健一¹⁸⁾、新里和弘¹⁸⁾、横田修¹⁹⁾、小森隆司²⁰⁾、若林孝一²¹⁾、齋藤祐子²²⁾、櫻井圭太²³⁾、足立正²⁴⁾、瀧川洋史²⁴⁾、中島健二²⁴⁾

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾、新潟大学脳研究所神経内科²⁾、同 分子神経疾患資源解析学³⁾、同 遺伝子機能解析学⁴⁾、同 病理学⁵⁾、愛知医大加齢医科学研究所⁶⁾、東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理（高齢者ブレインバンク）⁷⁾、同 バイオリソースセンター⁸⁾、同 放射線診断科⁹⁾、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野¹⁰⁾、東京都医学総合研究所脳病理形態研究室¹¹⁾、同 認知症プロジェクト¹²⁾、同 認知症・高次脳機能研究分野¹³⁾、北海道大学神経内科¹⁴⁾、東北大学大学院医学系研究科神経内科¹⁵⁾、国立病院機構相模原病院神経内科¹⁶⁾、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学¹⁷⁾、東京都立松沢病院精神科¹⁸⁾、岡山大学精神科¹⁹⁾、東京都立神経病院検査科²⁰⁾、弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座²¹⁾、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部²²⁾、名古屋市立大学医学研究科放射線医学分野²³⁾、鳥取大学脳神経医科学講座脳神経医科学講座脳神経内科学分野²⁴⁾

研究要旨

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、corticobasal syndrome (CBS)以外にさまざまな臨床病型が報告されている。CBDの生前における診断率はきわめて低く、2013年にArmstrongらにより発表されたCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)の感度・特異度は高くないことが、その後のvalidation studyにより示された。CBDを正しく診断するためにはわが国のCBD患者の臨床像を明らかにするとともに、Armstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出する必要がある。本年度は病理学的にCBDと診断され、遺伝子および生化学的解析にてCBDであることが確認された症例において臨床像および生前のMRI画像を検討し、Armstrong基準の感度を検証する多施設共同研究を計画した。

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は一部に過ぎず、さまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのためCBDの生前診断率はきわめて低い。2013年にArmstrongらによりCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)が提案されたが、その後のvalidation studyによれば、感

度・特異度は高くないことが示されている。わが国のCBD患者の臨床像を多施設共同で明らかにするとともに、CBDと臨床診断した例の背景病理を検討することによりArmstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出し、より精度の高い臨床診断基準を作成することを目標とする。本年度は、病理学的にCBDと診断された症例の臨床像を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法

対象は中央診断（弘前大学，都立神経病院，国立精神・神経研究センター）にて病理学的に CBD と確定診断され，遺伝子および生化学的解析にて CBD であることが確認された症例。中央診断を行う研究機関では，独立して年齢・性別のみの情報を基に，病理学的に CBD の診断基準（Dickson et al. 2002）を満たすかどうかを確認する。新潟大学にて *MAPT* 変異の有無を，東京都医学総合研究所にてウエスタンブロット(WT)法を用いて蓄積タウのバンドパターンが CBD に合致するかを検討する。また診療録から性別，発症年齢，死亡時年齢，初期の診断名，最終臨床診断名，発症時の症候，診療科，CBD Armstrong 診断基準の項目，CBS 改訂ケンブリッジ基準の項目，NINDS-SPSP の項目などを後方視的に調査するとともに，保管されている MRI を東京都健康長寿医療センター，名古屋市立大学へ送付し，神経放射線科医が萎縮の有無・部位，異常信号の有無などについて，性別・年齢のみの情報をもとに，客観的評価を行う。

CBS, PSPS, FBS, NAV の頻度と Armstrong 基準の感度，全 CBD に共通する臨床・画像所見と臨床病型別の臨床・画像特徴を検討する。PSPS を呈した CBD 群については，NINDS-SPSP 診断基準を検討し，NINDS-SPSP の除外項目で CBD を除外できるかどうかについても検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人情報については，連結可能匿名化された ID を付し，個人を特定できる個人情報は収集しない。対応表は各研究機関に保管し，他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施錠可能な部屋（東名古屋病院神経内科医局）の中に保管される。

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し，承認された。本研究で扱う

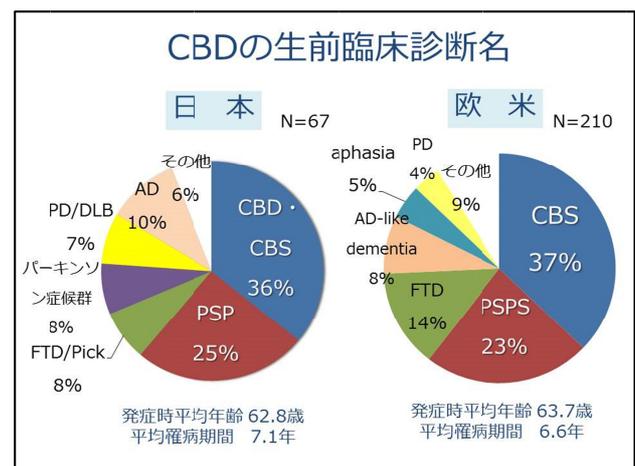
既存試料・情報の使用について，ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため，再同意の手続きは行わない。そのため，ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために，平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

C.結果

(1)病理診断 CBD 症例

現時点で把握している CBD 病理診断例は 67 名（男性 33 名，女性 34 名）で，発症時平均年齢 62.8 歳（不明 2 名あり），死亡時平均年齢 69.1 歳（不明 1 例あり），平均罹病期間 7.1 年であった。発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 36%，PSP 25%，AD 10%，FTD/Pick 8%，パーキンソン症候群 8%，PD/DLB 7% で，欧米とほぼ同じ割合であったが，失語が主となるタイプは 67 例中 1 例と少なかった。Armstrong 基準で臨床病型に加えられなかった AD-like dementia はわが国でも 1 割存在していた。

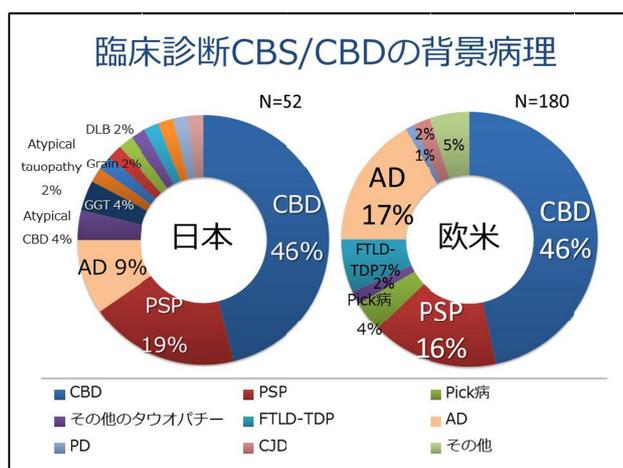


(2)臨床診断 CBS/CBD 症例

CBDmimics 例（臨床診断が CBS/CBD であったが病理診断が CBD でなかった例）は 28 名（男性 19 名，女性 9 名）で，発症時平均年齢は 66.9

歳，死亡時平均年齢は 77.4 歳であった。

これらに臨床診断 CBS/CBD かつ病理診断 CBD であった 24 例を加えた 52 例の背景病理の内訳は，CBD が 46% ，PSP 19% ，AD 9% ，globular glial tauopathy 4% ，Atypical CBD 4% ，Atypical tauopathy 2% で，CBD の割合は欧米とほぼ同等で，第 2・3 位が PSP, AD であるという点も同じであった。4R tauopathy は全体の 75% を占めた。



上記症例について，中央病理診断，遺伝子および生化学的解析を含めた研究をすすめ，H28 年度の本研究班班会議において結果を報告予定である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．総説 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療．BRAIN and NERVE (医学書院) 67(4):513-523 2015.4.1
- ・ Hazuki Watanabe, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Akihiro Hirakawa, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Jo Senda, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Hiroyuki Tomiyama, Akira

Taniguchi, Ikuko Aiba, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Masaya Oda, Osamu Kano, Koichi Okamoto, Satoshi Kuwabara, Kazuko Hasegawa, Takashi Imai, Masashi Aoki, Shoji Tsuji, Imaharu Nakano, Ryuji Kaji, Gen Sobue. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 16(3-4):230-236 2015.6

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第 7 章)神経・筋 多系統萎縮症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症．内科 115(6):1203-1209 2015.6
- ・饗場郁子，下畑享良，榊原隆次，吉田真理.特集 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺と自律神経障害.神経内科 83(1):44-53 2015.7.25

2. 学会発表

- ・饗場郁子，齋藤由扶子，金子真理子，川井充，吉岡勝，松尾秀徳，藤村晴俊，飛田宗重，乾俊夫，千田圭二，玉腰暁子．神経疾患在宅患者における転倒による重篤な外傷の発生率および特徴～J-FALLS 研究～.第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20
- ・松田直美，松下紗矢佳，清水啓伍，牧野至泰，久野華子，高松泰行，饗場郁子．進行性核上性麻痺における体重免荷トレッドミルトレーニングの介入効果．第 56 回日本神経学会学術大会メディカルスタッフポスターセッション 1 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20
- ・遠藤邦幸，伊藤大輔，平山哲之，宮嶋真理，両角佐織，安井敬三，榊原聡子，饗場郁子，田村拓也，齋藤由扶子，見城昌邦，犬飼晃，後藤洋二，真野和夫，梅村想，鷲見幸彦，小林麗，奥田 聡，長谷川康博．パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対するゾニサミド 25mg の有効性の検討．第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟 朱鷺メッセ)

セ) 2015.5.21

・犬飼晃, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子. Parkinson 病における線条体ドーパミン神経変性と運動/非運動症状. 第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.23

・吉田真理, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎靖, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 奥田聡. Globular glial tauopathies(GGT)の臨床病理学的スペクトラム. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.4

・饗場郁子, 吉田真理. パーキンソン症候群における臨床診断と病理診断の乖離. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.5

・ I. Aiba, Y. Saito, M. Kaneko, M. Kawai, M. Yoshioka, H. Matsuo, H. Fujimura, M. Tobita, T. Inui, K. Chida, A. Tamakoshi. Incidence and characteristics of serious injuries due to falls resulting from movement disorders- Japanese prospective fall study in elderly patients under home nursing care (J-FALLS). 19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (SAN DIEGO, CA, USA) 2015.6.17

・饗場郁子. 転倒を来す疾患・障害の臨床像と転倒予防対策 神経難病と転倒 特に進行核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) を中心に. 日本転倒予防学会・第 2 回学術集会(京都 京都テルサ) 2015.10.11

・安東由佳子, 植木美乃, 山脇健盛, 尾崎伊都子, 阿部朱美, 犬飼晃, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 川南勝彦, 松川則之, 小林敏生. パーキンソン病患者の QOL に関連する心理・社会的因子の検討. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 品川プリンスホテル) 2015.10.17

・岩崎 靖, 饗場郁子, 奥田 聡, 三室マヤ, 吉田真理. 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床像を示

した globular glial tauopathy (GGT). 第 43 回臨床神経病理懇話会・第 12 回日本神経病理学会近畿地方会 (滋賀 滋賀医科大学) 2015.11.1

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

ガイドライン作成の進捗状況

報告者氏名 長谷川一子¹⁾
HD-GL グループ, NBIA-GL グループ
所属 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

ハンチントン病と神経有棘赤血球症および神経鉄沈着症の診療ガイドラインを策定しつつある。本年度は各ガイドラインの項目決め, 担当, タイムスケジュールの設定, 評価委員の選定を行った。また, ハンチントン病ガイドラインについては神経治療学会の後援を受けることとなったため, 各ガイドライン委員に COI についての申告と審査依頼を神経治療学会に提出した。

A. 研究目的

難病法の制定に伴い, 稀少難病に関する診療のガイドライン: 以下 GL の策定が求められている。我々の担当はハンチントン病と神経有棘赤血球症, 神経鉄沈着症である。診療 GL 策定の目的はどのように稀少な難病であっても全国どこでも平均的な治療を受けられるようにすることにある。このためには患者, 患者家族, 医療関係者の実情に合わせた GL の策定が望まれる。

B. 研究方法

実情に合った GL を策定するために以下の点に留意した。

1. 患者, 家族のニーズにあった設問を選定する。
2. 医療関係者のニーズにあった設問を選定する。
3. 医療関係者の実情, 地域差によらない回答とする。
4. 文献レビューを行うが, 大規模臨床試験は亮疾患共にないため, エビデンスレベルが低い

文献に頼らざるを得ない点を明記する。

5. 4. の実情があるため, 公平性, 蓋然性のある専門家の意見も取り入れる。
6. ハンチントン病および神経有棘赤血球症については診療に精神症状の問題に関する比重が大きいため, 精神科医の参加をお願いする。
7. ハンチントン病については小児~幼児期発症群があるため, 小児神経医の参加をお願いする。

各 GL 委員は下記のとおりである。

1. ハンチントン病および神経有棘赤血球症 GL 神経内科 (長谷川, 村田, 貫名, 豊島), 精神神経科 (佐野, 天野, 新井, 池田), 小児神経 (齋藤) 評価委員 (廣瀬源二郎, 戸田達史, 中島健二), パブコメおよび有識者 (葛原茂樹, 金澤一郎, 武藤香織, 中井伴子 (患者会代表)), 事務 (公文綾, 猿渡めぐみ) (当初精神科医師については加藤医師に依頼していたが, 逝去のため新井, 池田両医師

に依頼した)

2. 神経鉄沈着症 GL

神経内科(高尾,吉田,豊島,村松,長谷川),
小児神経(舟塚,熊田),神経放射線(百島)

(倫理面への配慮)

ガイドライン策定に当たり,COIに関する文書を作成し,ハンチントン病ガイドラインについては神経治療学会に提出し,各委員について業務執行の承認を得た.神経鉄沈着症については学会の協賛は得られていないが,臨床研究ガイドラインに従い,ガイドライン策定を行っていくこととした.

C.研究結果

GL委員で参集し,項目,タイムスケジュールを決定した.タイムスケジュールは平成28年度に最終確認,評価終了,パブコメを得る,発表の予定である.

.ハンチントン病,神経有棘赤血球症GLの項目は以下のとおりである.

1.ハンチントン病について

1)ハンチントン病の頻度

2)成人型ハンチントン病の症状

- (1) どのような症状があるか?
 - (2) 初発症状で頻度が高いのは何か?
 - (3) 発症年齢は何歳ぐらいか?
 - (4) ハンチントン病の運動症状の特徴は?
 - (5) ハンチントン病の精神症状の特徴は?
 - (6) ハンチントン病の精神症状と統合失調症やうつなどの精神疾患とは異なるか?
 - (7) ハンチントン病の認知症状の特徴は?
 - (8) アルツハイマー病や血管性認知症とハンチントン病はどこが違うか?
 - (9) ハンチントン病の経過はどうか?
 - (10) ハンチントン病の罹病期間はどのくらいか?
 - (11) 臨床症状は症例毎に均一か?症状は一人一人異なるものか?
 - (12) ハンチントン病の死因はなにか?
- #### 3) 幼児発症~若年発症ハンチントン病の症状

(1) 幼児発症,若年発症ハンチントン病の定義はなにか?

(2) 幼児発症ハンチントン病の特徴はなにか?

(3) 若年発症ハンチントン病の特徴はなにか?

(4) 成人型ハンチントン病との差異はなにか?

(5) 何をもって幼児発症,若年発症ハンチントン病を疑うか?

(6) 介護をしていくうえで,成人型となにか異なることはあるか?

4)ハンチントン病の遺伝について

(1) ハンチントン病の遺伝様式と特徴はなにか?

(2) 父親からの遺伝の場合と母親からの遺伝の場合の差異はなにか?

(3) 遺伝子診断はどうか?

(4) グルタミン配列のグレーゾーンはどう判断するか?

(5) 海外での有病率の差異は何によるか?

(6) 親が発症しなくても,子どもや孫が発症することはあるか?

2. 遺伝子診断の実際とカウンセリング

1) 遺伝子診断概要

(1) 遺伝子診断はどのようなときに実施されるか?(at riskの場合は3)参照のこと)

(2) 遺伝子診断をしてはならない場合はあるか?

(3) CAGリピート数を告知する必要があるか?

(4) 本人に責任能力が無い場合どうする?

(5) 本人が発症し異常を有しており,発症したという現実と直面させるべきか?

2) 診断としての遺伝子検査について

(1) 確定診断のためには遺伝子診断は必要か?

(2) どのように検査を行うか?

(3) 費用はかかるか?

- (4) どこへ行けば検査を受けられるか？
 - (5) 遺伝子診断にはカウンセリングや心理カウンセリングはどうするか？
 - (6) 遺伝カウンセリングや心理カウンセリングが近隣で行えない場合はどうするか？
 - (7) 遺伝カウンセリングはどこで受けられるか？また、遺伝カウンセリング費用は高額のため、受けられないと言われた場合はどうするか？
 - (8) 小児期～若年発症者に対する遺伝子診断で留意点はあるか？
- 3) At risk に対する遺伝子診断について
- (1) at risk とは何か？どのような人が at risk か？
 - (2) 発症前診断はどのような手順で行われるか？
 - (3) 特に症状はなくても、リスクを持っている場合は、発症前診断をするべきか？
 - (4) 発症前診断を本人でなく周囲が受けさせたがっている場合、どのように対応したら良いか？
 - (5) 海外では着床前診断を試みているとのことだが、日本ではどうか？
 - (6) 遺伝子診断を必要としない場合はあるか？
 - (7) 遺伝子診断を希望しないが、家系内にハンチントン病の発症者がいる。どのような場合は遺伝的に問題がないとえるか？
3. ハンチントン病では遺伝子検査以外にはどんな検査をするか？
4. ハンチントン病の治療
- 1) 運動症状に対する治療はどうするか？
 - 2) うつ症状に対する治療はどうするか？
 - 3) 衝動性症状に対する治療はどうするか？
 - 4) 精神症状に対する治療はどうするか？
 - 5) 認知障害に対する治療はどうするか？
 - 6) 治療薬の副作用は何があるか？
 - 7) 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？

5. ハンチントン病で鑑別すべき疾患はなにか？
6. ハンチントン病の研究について（発症と進展のメカニズム，今後の展望）
- 1) ハンチントン病では脳や身体に何がおこっているか？
 - 2) ハンチントン病の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？
 - 3) ハンチンチンタンパクは何をしているのか？
 - 4) ハンチントン病での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？
 - 5) ハンチントン病の動物モデルの実験はどの程度すすんでいるか？
 - 6) 現在，研究で期待されている治療法の開発にはどのようなものがあるか？
 - 7) 日本ではどのような研究がおこなわれているか？
 - 8) ES 細胞や iPS 細胞はハンチントン病についても将来，治療に適用できそうか？
 - 9) 日本ではハンチントン病患者が参加できる研究にはどのようなものがあるか？
7. 療養編
- 1) 小児ハンチントン病
- (1) 知能低下が進んでいる場合、どのように対応したらよいか？知能低下を止める手立てはあるか？
 - (2) 痙攣発作が出たが、子どもでよく見られる痙攣発作と違いがあるか？治療はどうしたらいいか？
 - (3) るいそうがめだってきた場合、どう対応するか？
 - (4) 進行の早い若年性ハンチントン病では保護者にどう対応するか？
- 2) 成人ハンチントン病
- (1) 精神障害者手帳をとることは可能か？
 - (2) 仕事はどのくらいまで続けられるか聞かれた場合、どう答えたらよいか？
 - (3) 転倒や打撲に対してどのように予防する

- か？
- (4) 口や舌の不随意運動に対してどうしたら口腔ケアができるか？
 - (5) 不随意運動で着替えにくい、おしめがかえにくい場合の工夫はあるか？
 - (6) 入浴はどうするか？
 - (7) 口や舌の不随意運動により、経口摂取が困難となってきた場合にどう対処するか？
 - (8) 食べ物に対する強迫行為がある場合どうするか？
 - (9) コミュニケーション障害がある場合、どうするか？
 - (10) 不眠が強い場合、介護疲労が生じやすい。どう対処するか？
 - (11) 病気の進行と共に患者の性欲が増したばあいどう対処するか？
 - (12) 海外ではハンチントン病にもリハビリテーションが行われているが、日本ではどうか？また、効果はどうか？
 - (13) 経鼻チューブや胃ろうとなった場合、ほかの病気の場合と異なる注意点はありますか？
 - (14) ハンチントン病での事前指示書 (advance directives) はどうするか？何を記載すべきか？
 - (15) 成年後見人制度をどの時期にどのように考慮するか？
 - (16) どのような社会資源が使えるか？
 - (17) ハンチントン病患者の車の運転について、どのように指導したらよいか？
- 8 . カウンセリング
- (1) どのような場合にカウンセリングは有用か？
 - (2) 介護者のためのカウンセリングは有用か？また、どこに行けば受けられるのか？
 - (3) ハンチントン病患者が受診をしたがらない場合どう対応したら良いか？
 - (4) 配偶者が発症したようだが本人に自覚

- がない状況で、受診するように話した方が良いか？
- (5) 精神症状による DV などがある場合どうしたら対応するか？
 - (6) 精神症状が激しくて暴力的な患者を落ち着けるのにはどのような方法があるか？また、精神病院に一時入院することは可能か？
 - (7) 妻が出産後ハンチントン病と診断された場合、新生児と他の子どもの子育てにはどのような支援があるか？
 - (8) ハンチントン病を発症してからタバコや酒の量が増えていることについて、家族から相談を受けた場合、どのように対応すべきか？
 - (9) 家族内にハンチントン病患者がいることで、近隣の言動に子どもが傷つき、不登校となってしまった場合の対応は？
- 9 . 難治性疾患研究事業「神経変性疾患に関する研究」班所属施設一覧
- 10 . テトラベナジン臨床試験参加施設一覧
- 11 . 執筆者一覧
- 12 . あとがき
- ・神経有棘赤血球症 GL
- 1 . 神経有棘赤血球症について
 - 1) 神経有棘赤血球症の頻度
 - 2) 有棘赤血球舞踏病の症状
 - 3) どういう症状があるか？
 - 4) 初発症状で頻度が高いのは何か？
 - 5) 発症年齢は何歳ぐらいか？
 - 6) 有棘赤血球舞踏の運動症状の特徴は？
 - 7) 有棘赤血球舞踏の精神症状の特徴は？
 - 8) 有棘赤血球舞踏の精神症状と統合失調症やうつなどの精神疾患とは異なるか？
 - 9) 有棘赤血球舞踏の認知症状の特徴は？
 - 10) アルツハイマー病や血管性認知症と有棘赤血球舞踏はどこが違うか？
 - 11) 有棘赤血球舞踏の経過はどうか？

- 1 2) 有棘赤血球舞踏の罹病期間はどのくらいか？
- 1 3) 臨床症状は症例毎に均一か？症状は一人一人異なるものか？
- 1 4) 有棘赤血球舞踏の死因はなにか？
- 2 . Mcleod 症候群の症状
 - (1) どういう症状があるか？
 - (2) 初発症状で頻度が高いのは何か？
 - (3) 発症年齢は何歳くらいか？
 - (4) McLeod 現象とは何か
 - (5) McLeod 現象陽性の有病率？はどのくらいか？
 - (6) Mcleod 症候群の運動症状の特徴は？
 - (7) Mcleod 症候群の精神症状の特徴は？
 - (8) Mcleod 症候群の精神症状と統合失調症やうつなどの精神疾患とは異なるか？
 - (9) Mcleod 症候群の認知症状の特徴は？
 - (1 0) アルツハイマー病や血管性認知症と Mcleod 症候群はどこが違うか？
 - (1 1) Mcleod 症候群の経過はどうか？
 - (1 2) Mcleod 症候群の罹病期間はどのくらいか？
 - (1 3) 臨床症状は症例毎に均一か？症状は一人一人異なるものか？
- (1 4) Mcleod 症候群の死因はなにか？
 - (2) 神経有棘赤血球症の遺伝について
 - (7) 神経有棘赤血球症の遺伝様式と特徴はなにか？
 - (8) 遺伝子診断はどうか？
 - (9) 海外での有病率の差異は何によるか？
- 3 . 遺伝子診断の実際，：重複は HD の項目参照
McLeod 症候群の場合，血液検査で異常が指摘された場合はどうか？
- 4 . 神経有棘赤血球症では遺伝子検査以外にはどんな検査をするか？
 - 1) 血液塗抹の見方
 - 2) その他：神経伝導速度
- 5 . 神経有棘赤血球症の治療
 - 1) 運動症状に対する治療はどうか？
 - 2) てんかんに対する治療はどうか？
 - 3) うつ症状に対する治療はどうか？
 - 4) 衝動性症状に対する治療はどうか？
 - 5) 精神症状に対する治療はどうか？
 - 6) 認知障害に対する治療はどうか？
 - 7) 治療薬の副作用は何があるか？
 - 8) 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？
 - 9) 治療薬の副作用はどのようなものがあるか？
- 6 . 神経有棘赤血球症で鑑別すべき疾患はなにか？
- 7 . 神経有棘赤血球症の研究について（発症と進展のメカニズム，今後の展望）
 - 1) 神経有棘赤血球症では脳や身体に何がおこっているか？
 - 2) 神経有棘赤血球症の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？
 - 3) コレインタンパクと XK タンパクは何をしているのか？
 - 4) 神経有棘赤血球症での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？
 - 5) 神経有棘赤血球症の動物モデルの実験はどの程度すすんでいるか？
 - 6) 現在，研究で期待されている治療法の開発にはどのようなものがあるか？
 - 7) 日本ではどのような研究がおこなわれているか？
 - 8) ES 細胞や iPS 細胞は神経有棘赤血球症についても将来，治療に適用できそうか？
 - 9) 日本では神経有棘赤血球症患者が参加できる研究にはどのようなものがあるか？
- 8 . 療養編
 - 1) 精神障害者手帳をとることは可能か？
 - 2) 仕事はどのくらいまで続けられるか聞かれた場合、どう答えたらよいか？
 - 3) 転倒や打撲に対してどのように予防するか？
 - 4) 口や舌の不随意運動に対してどうしたら口

腔ケアができるか？

- 5) 咬舌, 咬唇を防止する補助具はあるか？
 - 6) てんかん発作での head drop に対する補装具はあるか？
 - 7) 不随意運動で着替えにくい, おしめがかえにくい場合の工夫はあるか？
 - 8) 入浴はどうするか？
 - 9) 口や舌の不随意運動により, 経口摂取が困難となってきた場合にどう対処するか？
 - 10) 食べ物に対する強迫行為がある場合どうするか？
 - 11) コミュニケーション障害がある場合, どうするか？
 - 12) 不眠が強い場合, 介護疲労が生じやすい. どう対処するか？
 - 13) 病気の進行と共に患者の性欲が増した場合どう対処するか？
 - 14) 海外では神経有棘赤血球症にもリハビリテーションが行われているが, 日本ではどうか？また, 効果はどうか？
 - 15) 経鼻チューブや胃ろうとなった場合, ほかの病気の場合と異なる注意点はありますか？
9. カウンセリング(遺伝カウンセリングを含む)

以下は部内調整が必要な項目

- 1) NA 遺伝様式による差異を記載する？
 - 2) McLeod 現象があるが, 臨床症状が明らかでない場合どうするか？
 - 3) 就労に問題が出やすいがどうするか？(よだれ, 音, くさい, 汚い)
10. 執筆者一覧
11. あとがき

・神経鉄沈着症

全国で 100 人未満の患者数と推定されるため, 難病テキストに準じた記載とすることと成った. 疾患により担当性をとることとし, 平成 28 年度には発行の予定である. 評価委員は中島班長.

D. 考察

ハンチントン病, 神経有棘赤血球症, 神経鉄沈着症の診療ガイドラインについて, 順調に作業を進めることができた.

E. 結論

各診療ガイドラインともに平成 28 年度にはパブコメを経て発表の予定である.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hatori N, Nishioka H, Hasegawa K, SWAN study: Comparison of ropinirole controlled-and immediate-release in Japanese patients with advanced Parkinson's study. Neurology and Clinical Neuroscience 2014 1-7.
2. Manabu Funayama, Kenji Ohe, Taku Amo, Norihiko Furuya, Junji Yamaguchi, Shinji Saiki, Yuanzhe Li, Kotaro Ogaki, Maya Ando, Hiroyo Yoshino, Hiroyuki Tomiyama, Kenya Nishioka, Kazuko Hasegawa, Hidemoto Saiki, Wataru Satake, Kaoru Mogushi, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Tatsushi Toda, Yoshikuni Mizuno, Yasuo Uchiyama, Kinji Ohno, Nobutaka Hattori: Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet Neurol 2015
3. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A,,,, Hasegawa K,, Takahashi H: Pathological and clinical aspectum of progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. Brain pathology 2015
4. Nakamura R, Sone J, Atsuta N,,,, Hasegawa K,,, Gen Sobue, JaCALS: Next-generation sequencing of the 28 ALS-related genes in ALS patients from a Japanese ALS cohort.
5. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H,,,,,Hasegawa

- K, ,,,Tsuji S: Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015 2: 417-426.
- 6 . 服部信孝,尾関宏文,長谷川一子: 進行期パーキンソン病患者における振戦・固縮など運動症状に対するロピニロール徐放錠の効果:国内第 相試験の追加解析 *臨床医薬* 31 : 735-741.2015
- 7 . Hattori N, Nishioka H, Hasegawa K et al: Comparison of ropinirole controlled- and immediate-release in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Neurolo Clin Neuroscie*2014
- 8 . Murata M, Haegawa K, Kanazawa I et al: Zonisamide improves wearing -off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disor* 30:1343-,2015.
- 9 . Kondo T, Mizuno Y, Japanese Istradefylline study group. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharm* 38:41-, 2015.
- 1 0 . Stewart T, Socci V, Aasly JO, ,,, Hasegawa K,,,,,: Phosphorylated arfa-synuclein in Parkinson's disease: correlation depends on disease severity. *Acta Neuropathologica com* 3:7-,2015.
- 1 1 . Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurology Clin Neuros* 2015: 1-6 doi:10.1111/ncn3.12026.
- 1 2 . Kalia LV, Lang AE,,,,Hasegawa K, et al: Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurology*17-2014.
- 1 3 . 長谷川一子: ハンチントン病 . 神経疾患最新の治療 2015-2017 pp162-163 小林祥泰, 水澤英洋, 山口修平編集 南口堂 2015
- 1 4 . 長谷川一子: ハンチントン病 . 難病辞典 尾崎承一編集 Gakken 2015 .
- 1 5 . 長谷川一子: Parkinson 病でみられるすくみ現象 . *神経内科* 83 : 2015
- 1 6 . 長谷川一子: Huntington 病 疫学, 診断, 治療 *神経治療学* 32 : 124-129, 2015
- 1 7 . 堀内恵美子, 長谷川一子: 大脳皮質基底核症候群 *Medical Practice*32 : 981-987, 2015 .
- 1 8 . 長谷川一子: パーキンソン病治療 ドパミンアゴニスト . 第 4 回日本パーキンソン病・パーキンソン病エッセシャルズ pp55-62,2015

2.学会発表

- 1 . 長谷川一子: ジストニアー定義とその多様さーシンポジウム 6 0 . 第 120 回日本解剖学会, 第 92 回日本生理学会大会 2015-3-21 ~ 23 神戸
- 2 . 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子, 柳下三郎, 三井純, 辻省次: CSF1R 変異を認めた MSA 剖検例 . 第 212 日本神経学会関東・甲信越神経地方会 2015-3-14 東京
- 3 . 長谷川一子: パーキンソン病の治療(アゴニスト) 第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患学会教育研修会 2015-3-21 札幌
- 4 . 長谷川一子, 中村聖悟, 横山照夫, 堀内恵美子, ストーセル . ヨナハン: FP-CIT からみた家族性パーキンソニズム 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 5 . 橋詰淳, 勝野正央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 矢部一郎, 青木正志, 森田光哉, 金井数明, 水澤英洋, 山本和孝, 長谷川一子, 西澤正豊, 宮嶋英明, 苅田典生, 中嶋健二, 辻野輝, 内野誠, 田中章景, 祖父江元: 球脊髄正筋萎縮症患者に対するリュープロレリン酢酸塩長期使用の効果 . 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 6 . 村田美穂, 小田原俊成, 長谷川一子, 玉井容一, 中村雅俊, 小阪憲司: A Placebo-controlled exploratory study of Zonisamide for Parkinsonism in DLB. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 7 . 堀内恵美子, 池山順子, 牧野寛之, 中村聖悟, 横山照夫, 川嶋乃里子, 長谷川一子: 脊髄小脳変性症の講演症状と画像所見の検討 . 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 8 . 川嶋乃里子, 公文綾, 常田亞紗美, 佐藤敦子, 宮下久美子, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子:

- Change of non-motor symptoms and QOL by istradefylline in PD patients. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 9 . 佐竹涉, 安藤祐子, 鈴木マリ, 富山弘幸, 永井義隆, 村山繁雄, 望月秀樹, 中嶋健二, 小幡文弥, 長谷川一子, 武田篤, 和田圭二, 辻省次, 山本光利, 村田美穂, 服部信孝, 戸田達史: exome association study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 10 . 猿渡めぐみ, 長谷川一子, 公文彩, 小林由香: パーキンソン病患者の認知機能評価における MoCA の有用性の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 11 . 小林由香, 公文彩, 猿渡めぐみ, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: パーキンソン病の認知機能障害における影響因について-WAIA|S-III を用いた検討 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 12 . 池山順子, 丸谷龍思, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: パーキンソン病患者の言語障害と Voice Handicap index. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 13 . 堀川拓海, 池山順子, 池中達央, 丸谷龍思, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子: 進行性核上性麻痺に対する Lee Silverman Voice Treatment BIG 実施の経験. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 14 . 公文彩, 猿渡めぐみ, 小林由香, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける精神症状の自己評価と認知機能. 第 56 回日本神経学会学術大会 2015-5-20 ~ 23 新潟
- 15 . 横山照夫, 中村聖悟, 堀内恵美子, 石山宮子, 長谷川一子, 柳下三郎: 既知 SCA が否定された家族性脊髄小脳変性症の一部検例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 2015 - 6-3 ~ 5 博多
- 16 . 中村聖悟, 長谷川一子, 横山照夫, 石山宮子, 田所悦子, 柳下三郎: シグナルプロセッシングを NF B は神経病理学的に示せるか? 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 2015 - 6-3 ~ 5 博多
- 17 . 齋藤裕子, 山田光則, 武田篤, 饗場郁子, 陣内研二, 女屋光基, 尾方克久, 藤村晴俊, 大原慎司, 小西吉裕, 大島健一, 長谷川一子, 村田美穂, 村山繁雄, 高梨雅史, 柿田明美, 西澤正豊, 吉田眞理, 渡邊宏久, 谷池雅子, 横田修: brain bank for neurologidal disease. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 2015 - 6-3 ~ 5 博多
- 18 . 堀川拓海, 丸谷龍思, 長谷川彰子, 谷嶋寿々子, 齋藤江美子, 長谷川一子: パーキンソン病患者における Lee Silverman voice treatment BIG の課題. 第 7 回国立病院機構関東信越ブロック 神経・筋疾患ネットワーク研究会 2015-6-26 柏崎
- 19 . 丸谷龍思, 堀川拓海, 長谷川一子: PD に nordc walking を導入して ~ その課題 ~ 第 7 回国立病院機構関東信越ブロック 神経・筋疾患ネットワーク研究会 2015-6-26 柏崎
- 20 . K.Hasegawa: Epidemiology of Huntington's disease in Japan. XXII World congress of Neurology Santiago 2015-10-31-11-5 SanTiago, Chile.
- 21 . Y. Kogayashi, A.Kumon, M. Saruwatari, S Nakamura, E Horiuchi: Examination of the influence factor in cognitive impairment in Parkinson's disease. XXII World congress of Neurology Santiago 2015-10-31-11-5 SanTiago, Chile.
- 22 . 長谷川一子: 不随意運動の診断と治療. マラソンレクチャー. 第 33 回 日本神経治療学会総会, 名古屋 2015 - 11 - 26 ~ 58 .
- 23 . 池山順子, 公文彩, 長谷川一子: パーキンソン病に於ける言語障害の自己認識 Voice Handicap Index を用いての検討 - . 14 回釧路ニューロサイエンス研究会 2015 - 7 - 3 ~ 4 釧路
- 24 . 大沼広樹: 進行性脳梗塞により発見された両側内頸動脈低形成の 73 歳女性 .14 回釧路ニューロサイエンス研究会 2015 - 7 - 3 ~ 4 釧路
- 25 . H.Onuma, S Nakamura, A. Kumon, E Horiuchi, K, Hasegawa: Is there any relationship between olfaction and depression in Parkinson's

- disease?. XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9
- 26 . A. Kumon , Y.Kobayashi, M. Saruwatari, N.Kawashima, K. Hasegawa: Is cognitive function influenced to the self-assesment about the psychological symptom in PD? XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9
- 27 . S. Onuma, K. Hasegwa, S. Nakamura, E. Horiuchi.
- 28 . Iodine-123-FP-CIT SPECT in familial Parkinsonism. XXI World Congress on Parkinson's disease and Related disorders Milan, Italy 2015-12-6~9 .
- 1 . 長谷川一子 : オープニングセミナー「ハンチントン病最近の進歩」. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 2 . 大沼沙織 ,長谷川一子 ,中村聖悟 ,堀内恵美子:FP-CIT による当院の家族性パーキンソニズムと孤発性パーキンソン病の検討 .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 3 . 中村聖悟 ,宮下真信 ,大沼広樹 ,大沼沙織 ,堀内恵美子 ,横山照夫 ,長谷川一子 : 123DP-CIT(DAT scan) を行った CBS の検討 . 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 4 . 池山順子 ,丸谷龍思 ,公文彩 ,堀内恵美子 ,長谷川一子 : パーキンソン病に於ける言語障害の自己認識 Voice Handicap Index を用いての検討 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 5 . 公文彩 ,小林由香 ,猿渡めぐみ ,川嶋乃里子 ,長谷川一子 : パーキンソン病に於ける精神症状の自己評価と認知機能 .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 6 . 猿渡めぐみ ,公文彩 ,小林由香 ,長谷川一子 : パーキンソン病患者の認知機能評価としての MoCA の有用性 .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 7 . 小林由香 ,公文彩 ,猿渡めぐみ ,中村聖悟 ,堀内恵美子 ,長谷川一子 : パーキンソン病の認知機能に於ける影響因の検討 .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 8 . 大沼広樹 ,長谷川一子 : Parkinson 病に於ける嗅覚障害とうつ病の関連について .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 9 . 宮下真信 ,長谷川一子 ,堀内恵美子 ,大沼沙織 ,中村聖悟 ,大沼広樹 ,公文綾 ,長谷川一子 : 当院に於けるテトラベナジンの使用経過の報告 .第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- 10 . 堀内恵美子 ,池山順子 ,中村聖悟 ,牧野寛之 ,平野成樹 ,李洪亮 ,川嶋乃里子 ,長谷川一子 : 脊髄小脳変性症の構音障害と画像所見に関する検討 . 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 Congress 2015 - 10-15 - 17 東京
- Megumi SARUWATARI , Yuka KOBAYASHI , Aya KUMON , Kazuko HASEGAWA : Usefulness of MoCA in cognitive function evaluation of Parkinson's disease patients. 19th International conbress of Parkinson's disease and Movement disorders. 2015-6-14~18, San Diego

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

本邦における有棘赤血球舞蹈病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告

中村雅之，佐々木なつき，崎元仁志，佐野 輝
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

研究要旨

有棘赤血球舞蹈病（ChAc）は，常染色体劣性遺伝型式の稀な遺伝性神経変性疾患である．臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血有棘赤血球症を呈し，神経病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAc は多彩な精神症状を高率に伴う．我々は，直接塩基配列決定法とコピー数バリエーション（CNV）解析による *VPS13A* 遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による遺伝子産物 chorein の検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになり，平成 22 年度に 20 名の日本人 ChAc 患者の変異分布の報告を行った．今回，新たに 13 名の ChAc 患者の遺伝子変異を同定した．前回の報告と合わせると，比較的頻度高い変異アレルは 4411C>T 変異と exon60_61 欠失変異であり，それぞれ 34.8%，27.3%であった．他の変異アレルは 1.5～3%の頻度で多岐に渡っていた．また，日本人 ChAc の遺伝子変異はほとんどが truncating mutation であり，*VPS13A* 遺伝子上に広く分布していた．また，我々は臨床表現型が微妙に異なる ChAc の分子的診断が確定した一卵性双生姉妹症例を経験した．遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており，ChAc の症状は環境因やエピジェネティカルな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された．

A. 研究目的

有棘赤血球舞蹈病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は，常染色体劣性の遺伝型式をとる稀な遺伝性神経変性疾患である．その臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血の有棘赤血球症を呈し，病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAc には気分障害や強迫症状などの多彩な精神症状を高率に伴うことが報告されている．ChAc の病因遺伝子は *VPS13A* (Vacuolar protein, sorting 13A) であり，遺伝子産物は chorein たんぱく質である．*VPS13A* 遺伝子は，全長 244kb，cDNA でも 10kb を超える巨大な遺伝子である．我々は，直接塩基配列決定法と CNV 解析による *VPS13A* 遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による chorein 検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになった．平成 22 年に日本人 ChAc 疑い患者 20 名に対して総合的分子診断法により変異の分布を解析した．今回，同様に解析を行った日本人 ChAc 疑い

患者 13 名に対して変異の分布を調べた．

B. 研究方法

VPS13A 遺伝子解析は 13 名の日本人 ChAc 疑い症例の白血球から RNA 抽出/cDNA 合成あるいは gDNA を抽出し，それぞれ *VPS13A* の翻訳領域あるいは *VPS13A* 上の 73 個の Exon 及びそれらに隣接する領域に対して直接シーケンシング法によって遺伝子変異を検索した．また，タンパク質抽出用の検体が入手できたものに対してはウエスタンブロット法による chorein 検出を合わせて行った．前回の報告の変異分布と合わせて 33 名の日本人 ChAc 遺伝子変異分布について解析する．一卵性双生児例はてんかんや精神症状のコントロール目的で同時入院し，治療に並行して臨床評価を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は，遺伝子解析は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行った．

C. 研究結果

	変異	頻度
Exon 37	4411C>T R1471X	23 (34.8%)
Exon 60_61	EX60_EX61del	18 (27.3%)
Exon 9	622C>T R208X	2 (3.0%)
Intron 26	2324+1G>T splice-site	2 (3.0%)
Exon 34	3889C>T R1297X	2 (3.0%)
Exon 39	4775 A>G_E1572G	2 (3.0%)
Exon 55	7675_7676del fs	2 (3.0%)
Exon 60	8325G>A splice-site	2 (3.0%)
Exon 3	EX3del	1 (1.5%)
Exon 12	928C>T Q310X	1 (1.5%)
Exon 15	1287del 429GfsX29	1 (1.5%)
Exon 15	1305G>A W435X	1 (1.5%)
Intron 20	2037+2T>G splice-site	1 (1.5%)
Exon 24_45	EX24_EX45dup	1 (1.5%)
Exon 25	2593C>T R865X	1 (1.5%)
Exon 32	3418_3419del 1140TfsX5	1 (1.5%)
Exon 35	3970_3973del 1324SfsX3	1 (1.5%)
Exon 53	7411C>T Q2471X	1 (1.5%)
Exon 57	8035G>A splice-site	1 (1.5%)
Exon 65	8848_8860del 2950NfsX13	1 (1.5%)
Exon 72	9403C>T R3134X	1 (1.5%)
	計	66

日本人 ChAc 疑い患者に対して変異の分布を解析したところ、新たに 13 例の日本人 ChAc 症例の分子的診断を行った。前回の報告と合わせて 33 例について変異アレルの頻度を表に示す。VPS13A 遺伝子 c.4411C>T 変異アレルや exon60_61 欠失変異アレルは比較的頻度高く、それぞれ 34.8%および 27.3%であった。その他の変異は 19 種類におよび、1.5%もしくは 3%の頻度であった。

一卵性双生児例は 2 例とも VPS13A 遺伝子の intron 26 と exon 60 上のスプライス異常を生じると考えられる変異を複合ヘテロ接合性に有しており、ウエスタンブロット法で chorein のバンドは欠失していた。2 例とも同時期にけいれん発作で発症し、徐々に体幹中心の舞踏運動や口舌周囲の不随意運動が出現し末梢血有棘赤血球症が観察された。両例とも頭部 MRI では両側尾状核頭部の緩徐進行性の萎縮を認めた。身体症状とし

て、両例とも口舌周囲や体幹の不随意運動を認めしたが、一例は口舌周囲により強い不随意運動を認め、舞踏運動が四肢にまで及んでいた (Unified Huntington Disease Rating Scale 10 点 vs. 33 点)。また、その症例は知的レベルもより低下しており (wais-III FIQ 68 点 vs. 53 点)、精神症状としても、より強い強迫症状 (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory 7 点 vs. 13 点) に加え、Capgras 症候群、Fregoli の錯覚、déjà vu などの多彩な精神症状を呈していた。

D. 考察

33 名の日本人 ChAc 疑い患者に対する総合的分子診断の結果、全例ホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に変異を有していた。4411C>T 変異アレルや exon60_61 欠失変異は比較的頻度高く、あわせて約 6 割を占めるが、それら以外の 4 割ほどの変異は VPS13A 遺伝子の翻訳領域に広く分布し、変異の種類も多岐にわたっていた。サンガー法による配列解析を VPS13A 遺伝子全エクソンに行っても変異を同定できないことがあり、その場合は CNV 解析や chorein 検出解析を加える必要があった。このように ChAc の分子診断の際にはシーケンシング法に CNV 解析や chorein 検出解析を加えた総合的な解析が必要なことが多い。また、ChAc は同一家系内でも発症年齢や表現型が多彩であることが知られているが、遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型に差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

E. 結論

日本人 ChAc 変異は多岐にわたっており、VPS13A 遺伝子上に広く分布していた。遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1.論文発表

Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2 e143, 2015

高取由紀子, 鮫島稔弥, 兒玉晃子, 児玉圭, 楠本朗, 春日井基文, 赤崎安昭, 佐野輝. 精神疾患患者における身体的治療の同意についての問題提起 -特徴的な4症例を通して- *総合病院精神医学* 26, 397-403, 2015

吉田健二, 森松暁史, 飯國洋一郎, 白田明子, 中村雅之, 佐野輝, 山根清美. Chorea-acanthocytosisの1例, *運動障害*, 24; 7-12, 2014

柿本泰男, 上野修一, 佐野輝. ヒト脳内ドパミンの分布とParkinson病によるドパミン減少の発見. *神経治療学* 32, 9-14, 2015

Akira Sano: ISAMU SANNO. FROM EAST TO WEST Pioneers in Parkinson's disease in Japan A historical overview of major achievements in research (QOL laboratory Corp.) 46-47 2014

2.学会発表

佐々木 なつき, 崎元 仁志, 横塚 紗永子, 濱村 尚

子, 福田 恭哉, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 溝淵 雅広, 佐野輝. 有棘赤血球舞蹈病の一卵性双生姉妹例の臨床表現型解析, 第37回日本生物学的精神医学会, 2015

Nakamura M, Sasaki N, Kodama A, Shiokawa N, Sano A. Chorein /HDAC6 interaction confers resistance to nutrient deprivation in chorein-overexpressing HEK293 cells, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Sakimoto H, Nagata O, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Effect of genetic background on the phenotype of chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Nagata O, Sakimoto H, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Behavioral and sperm motility analyses of male infertility in Chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

家族性脊髄空洞症の全国疫学調査（第二報）

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

共同研究者：矢部一郎¹⁾、松島理明¹⁾、白井慎一¹⁾、佐久嶋 研¹⁾、中島健二²⁾

所属：1)北海道大学神経内科

2)鳥取大学脳神経内科

研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設（回収率67.1%）より回答を得た。今回、家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5家系が家族性脊髄空洞症に該当した。いずれも両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及によりslit-like syrinxと呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinxと呼ばれる可逆性の病態も報告されている。本邦では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、有

病率は人口10万人あたり1.94人と推定されている（Sakushima K et al. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152）。脊髄空洞症は孤発性に発症する症例が多いが、文献を渉猟したところ原因の如何を問わずに家族性発症をみた例が35家系報告されている（表）。そのうち6家系が本邦からの報告である。また、一卵性双生児例も複数報告されている。先の疫学調査では全1,215症例中2例（0.6%）に家族歴が認められている。このような背景に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する

表；家族性脊髄空洞症の既報告

報告者	報告年	国籍	症例数	合併症
Nalbandoff SS	1899	Russia	2	ND
Preobrajenski PA	1900	Russia	3	ND
Karplus JP	1915	Germany	2	ND
Redlich A	1916	Austria	2	ND
Barre JA	1924	France	2	ND
van Bogaert L	1929	France	2	ND
Klara W	1958	Austria	2	Myotonic dystrophy
Wild H	1964	Germany	2 (MT)	No complication
Avena r ius HJ	1968	Austria	7	Myotonic dystrophy
Shiikina AV	1969	Russia	2+4+3	Nervous underdevelopment
Bentley SJ	1975	UK	2+2	Chiari malformation 1, Rheumatoid arthritis
Ishchenko MM	1976	Russia	4	Mental impairment
Caraceni T	1977	Italy	4	No complication
G-Roldan S	1978	Spain	3	Chiari malformation 1
Jefferson TO	1982	UK	2	Chiari malformation 1 mental impairment
Busis NA	1985	USA	2	No complication
Malessa R	1986	German	3	No complication
Fukada C	1988	Japan	2	Chiari malformation 2 hypoplastic cerebellum
Kubergger MB	1991	Russia	3	No complication
Colombo A	1993	Italy	2	Chiari malformation 1
Zakeri A	1995	USA	3	Chiari malformation 1
Wakano K	1997	Japan	5	Cervical canal stenosis
Seki T	1999	Japan	2 (MT) 2	Chiari malformation 1
Nagai M	2000	Japan	2	Spinal arachnoiditis
Mendelevich EG	2000	Russia	ND	ND
Yabe I	2002	Japan	2	Chiari malformation 1
Tubbs RS	2004	USA	2 (MT)	Chiari malformation 1
Robenek M	2006	Germany	3	Chiari malformation 1
Weisfeld-Adams JD	2007	UK	3	Chiari malformation 1
Koç K	2007	Turkey	2	No complication
Pasoglou V	2014	Belgium	6	Adhesive arachnoiditis

MT; monozygotic twin

症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族

性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにすることにより、将来予定される素因遺伝子解析研究の基礎資料を作成すべく、本研究を計画した。平成26年度に一次調査を実施した結果、2,791施設(回収率67.1%)より回答を得、8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設からdiscordant twin例について診察経験があるとの回答を得た。今回それらの症例の詳細を調査すべく二次調査を実施した。

B. 方法

本調査では、家族性脊髄空洞症をMRIまたはCTミエログラフィーにより空洞が確認できた症例で、類症の家族歴有する症例と定義した。一次調査で8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設からdiscordant twin例について診察経験があるとの回答があったので、これらの施設を対象に郵送または電話にて詳細を調査した。

C. 研究結果

一次調査で家族性脊髄空洞症の経験ありと回答した8施設中3施設で、discordant twin例について診察経験ありと回答した1施設で、症例を見直した結果、回答が誤りで該当症例では無いことが判明した。残る5施設の5家系においては両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

D. 考察

現時点で報告されている家族性脊髄空洞症は35家系あり、そのうち6家系が本邦からの報告である。一卵性双生児例も報告されている。併存症は多彩であるが、キアリ奇形を伴うものが最も多い。現時点でこれら家族性脊髄空洞症家系の素因遺伝子は未解明であるが、脊髄空洞症の病態を解明するためにも症例の蓄積と試料収集に加えて、それらを用いた分子遺伝学的解析が重要である。

E. 結論

1. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査の進捗状況を報告した。
2. 稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在する。
3. 今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症は5家系であり、いずれもキアリー奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認める家系であった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsu M, Kano T, Houzen H, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain* 8; 67, 2015
- 2) Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Sortilin-related receptor

CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 608: 6-11, 2015

3) Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease. *Brain Pathol* (in press)

4) Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 35: 432-440, 2015

5) Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, Hayashino Y, Yabe I, Fukuhara S, Sasaki H. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 360: 153-157, 2016

6) Li S, Zhang P, Kim NC, Kolatis R, Kanagaraj A, Yabe I, Tanino M, Tanaka S, Sasaki H, Kim HJ, Taylor P. Genetic interaction of hnRNPA2B1 and DnaJB6 in a drosophila model of multisystem proteinopathy. *Hum Mol Genet* (in press)

2. 学会発表

- 1) 矢部一郎, 加藤容崇, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 田中伸哉, 佐々木秀直. 家族性進行性核上性麻痺家系の遺伝子解析および

神経病理学的解析. 第 56 回日本神経学会学術
大会, 新潟, 2015.

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得; 該当なし
2. 実用新案登録; 該当なし
3. その他; 該当なし

前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状

祖父江元¹⁾

1)名古屋大学 医学系研究科

本年度は、前頭側頭型認知症（FTLD）の前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。FTLD-Jでは、幅広いphenotypeを対象に、臨床情報、遺伝子、生体試料、画像情報をセットとして、疾患の自然歴解明とともに、超早期診断方法や、disease modifying therapyの開発につなげ、多施設共同で画像データベースも構築する。統一的な臨床評価指標も決定し、本年度終わりから具体的に症例収集が全国規模で開始される。また、名古屋大学において予備的検討を行い、FTLD-TDPの剖検例からみた自然歴、前方向的自然歴を示すとともに、尾状核を中心とする画像的診断マーカー、尾状核の特異的な障害を検出する臨床指標の開発も行った。今後、FTLD-Jにて検証していく予定である

A.研究目的

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性により、特徴的な行動異常、情緒障害、言語障害、種々の程度の運動障害を示す非アルツハイマー型認知症である。病理学的には、TDP-43、タウ、FUSなど多様なタンパク質の集積を認め、病理背景解明につれ、臨床病型も多彩であることが明らかとなり、物忘れで発症し、臨床診断はアルツハイマー型認知症(AD)でありながら、病理学的にFTLDと判明する例や、高齢発症FTLDなどもしばしば認める。

その頻度は「前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究班」で行われた疫学研究に基づく全国の推定患者数は12,000人であり、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」疾患であり、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患であるという特定疾患の基準に合致する。

本年度は昨年度までの本研究班の活動実績を踏まえ、FTLDが指定難病となり、前方向的研究を推進する上で、大きなサポートが得られるようになった。また病気の解説および療養の手引きの

作成も進めており、FTLDに対する社会的な認知も広がりつつある。

このような背景の下、今回、神経内科と精神科が協力し、臨床的にTDP-43が背景病理と推定されるFTLDを中心として、長期間前方向的にフォロー出来るコホートを構築し、自然歴を包括的に解明するとともに、画像や髄液検査をはじめとして、背景病理を推定出来るバイオマーカーを探索し、将来的な治療法を開発することを目的とした。

また、我が国における臨床診断と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を進め、患者と家族の療養環境の改善を目指すことを目的とした。

B.研究方法

名古屋大学神経内科と熊本大学神経精神科において、対象とするFTLDの臨床病型、診断基準、臨床評価方法、バイオマーカー開発への展開が期待出来る検査項目や生体試料の設定などについて定め、エントリー基準やエントリーにおける流れを決めた。また、フォローアップする上で必要な臨床指標を定め、採血、画像の検査方法についても取り決めがなされることで、前方向的臨床情報収集体制を構築した。

C.研究結果

前方向的な重症度評価には Cambridge 行動質問票日本語版 (CBI-J) を用いることとした。CBI-J は、FTLD 症例における検討で、代表的な精神神経徴候評価尺度である NPI ($r = 0.68, p < 0.001$)、ADL の評価尺度である DAD ($r=0.77, p < 0.001$) と高い相関を示した。また、FTLD に Alzheimer 型認知症、筋萎縮性側索硬化症を含めた症例においても同様に高い相関係数を示した。

プロジェクト工程表

*同意取得 *初回 6M 12M 18M 24M 30M 36M 42M 48M 54M 60M

同意取得	倫理委員会書類	初回	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	54M	60M
初回	初回登録時シート	●										
経過 (1)	経過観察シート		●		●		●		●		●	
経過 (2)	通院困難時シート		適宜		適宜		適宜		適宜		適宜	
画像	MRI / CT / SPECT MRI or CTは必須	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●
血漿	EDTA-2Na 12ml残り	●										
髄液	専用容器	●										
DNA	EDTA-2Na 12ml	●										
高次脳機能	MMSE、語想起、FAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
行動障害	CBI-J	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
言語	WAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ADL	CBI-J, mRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
運動症状	歩行、転倒、嚥下	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
介護負担度	Zarit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

医師による評価
 医師によるオーダー等
 メディカルスタッフor 医師による評価
 *同意取得と初回評価は同日でも可。各種評価や検査の順序も、施設の状態や患者の状態に応じて変更でも可

FTLD-J の参加施設では、全ての施設において、CBI-J のみならず、他の高次脳機能検査を評価しうるメディカルスタッフが常駐していることを確認した。また、Siemens 3.0T MRI Verio を 6 施設が有しており、今後マルチサイト安静時機能的 MRI への展開も考慮していく予定である。

FTLD-J

Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients (15施設)



- 熊本大学
- 東京慈恵会医科大学
- 福岡県立医科大学会津医療センター
- 筑波大学
- 浅香山病院
- きのこエスポール病院
- 名古屋大学
- 横浜市立大学
- 鳥取大学
- 京都府立医科大学
- 福岡大学
- 新潟大学
- 徳島大学
- ビハール花の里病院
- 愛知医科大学

今後もさらなる施設に参加をお願いしていく予定

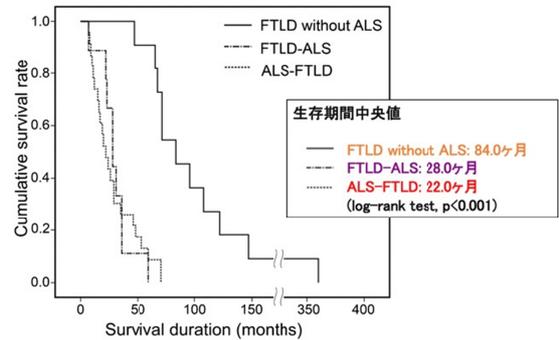
名古屋大学における予備的な検討では、本年度は FTLD の背景病理が tau であるのか TDP-43 であるのかを見分ける上で重要なタウ PET (THK5351 と PBB3) を導入した。進行性核上性麻痺、FTLD、

Alzheimer 型認知症などにおいて病型に応じた画像所見が得られてきており、来年度は幅広い臨床応用研究に利用していく。

FTLD の自然歴については、既に我々は、剖検例で確認した FTLD-TDP 症例の生存曲線を報告した (JAMA Neurol 2014)。臨床的に前方向的研究でも病理学的検討と同様に ALS 病理を合併した症例では生命予後や発症から入所までの期間は非合併例に比べて有意に不良であり、行動障害型前頭側頭型認知症と意味性認知症は生命予後は比較的良かったが、発症から入所までの期間は非流暢性失語群に比べて有意に不良であった。

バイオマーカー

剖検例で確認したFTLD-TDP症例の生存曲線

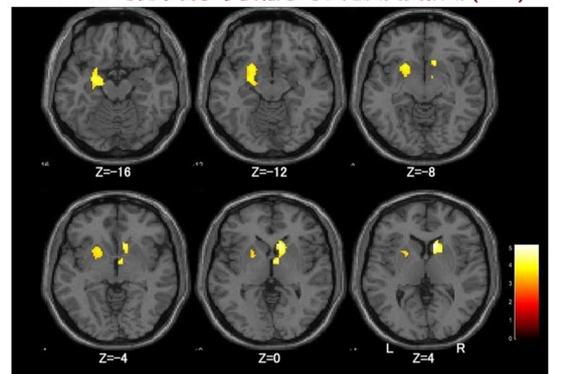


JAMA Neurol. 2014;71:172

バイオマーカーの探索では、FTLD-TDP では、尾状核、被殻、前方帯状回、側頭極の変性が行動障害型 AD と比較しても高度であり、頭部 MRI 脳容積画像でも、ALS-FTD において尾状核、被殻、視床、海馬などに萎縮を認めた。

バイオマーカー

ALS-FTD で健常者より萎縮していた灰白質領域 (VBM)



TBSS を用いて白質線維を評価した所、ALS でも軽度認知機能障害を認めている段階において、尾状

核周囲白質線維の障害を認め、ALS-FTD では同部位の障害がより高度であった。尾状核に関心領域を設定した probabilistic diffusion tractography では ALS-TDP では認知機能低下の無い症例から高度の症例まで尾状核と背内側前頭前野、外側眼窩前頭皮質とのネットワークが障害されており、ALS と FTLD-TDP では尾状核回路が認知行動障害の初期病変である可能性が示唆された。

一連の画像、病理所見から、尾状核の障害を検出する上で、比較的特異性が高い確率逆転学習課題を ALS において評価した所、ALS では逆温度値が高い、即ち、探索しない、思考の柔軟性を欠くと考えられる症例が 50%程度存在する可能性が示唆されている。本研究は、現在継続して検討中である。

D. 考察

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、精神症状と運動症状の両面から疾患を捉えていくことが特徴で、専門医による正確な臨床診断をベースとした幅広いフェノタイプを把握する(AD 的、パーキンソンの)ことが可能な点で、FTLD の臨床像の全貌把握に近づくことが期待出来る。

また、臨床症状・重症度(精神、運動症状)画像、死亡を前方向的にフォローして精神症状、運動症状の両面を含めた FTLD の自然歴を解明し、臨床治験の基礎資料とすることや、生体試料を集めて病態解明を目指すこと、さらには本邦における家族性と孤発性の実態を明らかにすることや病理像との対比を行うことも特徴である。

今後、孤発性 FTLD の自然歴解明、早期診断方法開発、バイオマーカー開発を目指し、基礎研究やモデル動物研究と融合、突合、比較、検証することにより、超早期診断方法の開発、進行の指標となるバイオマーカー開発、5年後を目処に治験へと展開することを目指している。

さらに FTLD にかかわる人材(若手医師、MSW、

メディカルスタッフ)育成にも力を注いでいく。

E. 結論

本邦初の孤発性 FTD の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) を構築した。今後、自然歴解明、病型把握、生体試料レジストリ構築による診断・病態評価に有用なバイオマーカー確立を展開していく。

また、名古屋大学において予備的に自然歴調査、早期診断方法開発へ向けた画像、病理的研究を行い、今後の多施設共同研究へ展開しうる結果を得た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, et al. Nat Commun. 2015;6:7098.

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16:230-

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. BMJ Open. 2014;4:e005213.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. JAMA Neurol. 2014;71:172-9.

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システムの運用状況

中川正法¹⁾、滋賀健介²⁾、能登祐一³⁾、辻 有希子³⁾ 水野敏樹³⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

3) 京都府立医科大学大学院・神経内科学

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班

研究要旨

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」システムを構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を整える。富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。最終的に、患者自身による WEB 登録と郵送による紙ベースでの登録および研究班事務局からの電話調査を併用することとした。2016 年 1 月 12 日時点で 250 名の登録があった。本システムにより、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

A. 研究目的

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

B. 研究方法

初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、試験運用を行った。今年度より患者登録を本格的に開始した（図 1）。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会承認されている（RBMR-C-818-1）。

C. 研究結果

富士通と委託契約を行い、CMTPR システムを構築した。最終的に患者自身による WEB 登録と研究班事務局からのメール調査および郵送による手書き記入式を併用することとした。2016 年 1 月 12 日の時点で、250 名が利用登録し、160 件のアンケート記入があった（図 2）。利用登録者

数とアンケート記入者数の差が大きい理由として、アンケート項目が多く入力に時間がかかる、インターネットの使い方がわからないことなどが推測された。現在、郵送による手書き記入用紙の配布、研究班事務局からのメールや電話での対応などを積極的に行っている。調査内容の作成に関して、現在の重症度を評価する方法に苦慮した。CMT 患者自身の主観的評価と医師による客観的評価の両方が行われることが理想である。しかし、現在、医療機関への定期的な通院をしていない CMT 患者がかなりいる可能性もあり、また、医師への負担なども考慮して、アンケート項目を作成した。今後は、今回の自覚的障害度評価法と CMT neuropathy scale (CMTNS) のような確立された評価法との相関性を調査する必要がある。

登録件数 0 県が 8 県（2016 年 1 月 12 日現在）あり（図 3）、地域による偏りをなくすためにも関連する大学や基幹病院の神経内科医への働きかけを強化する必要がある。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を開始した。

- ★登録の手順は以下の通りです。
- 1) インターネットで「CMT 京都」と入力し、検索
 - 2) 「京都府立医科大学大学院神経内科学教室 シャルコー・マリー…」を選択してクリック
 - 3) 「CMTPR」のタブをクリック



図 1 . CMTPR の登録手順 .

【CMTアンケート進捗状況】

2016年1月12日 現在

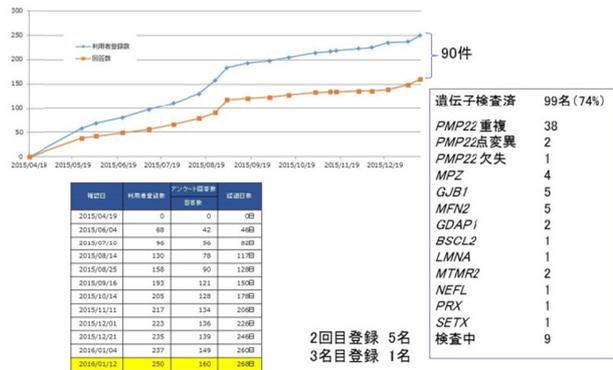


図 2 . 2016 年 1 月 12 日現在の登録状況 . 登録者数とアンケート回答者数に 90 件の開きがある .

【都道府県別申請登録状況】

2016年1月12日 現在

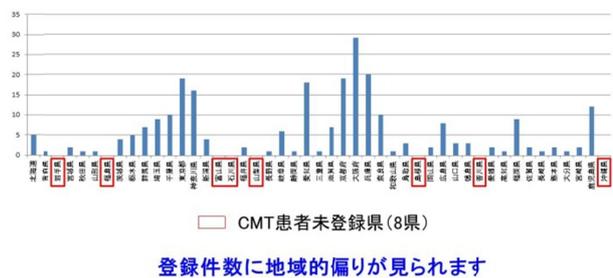


図 3 . 都道府県別の CMTPR の登録状況 . 登録状況に地域的な偏りがみられる .

D. 考察

CMT 患者レジストリーである CMT Patient Registry (CMTPR) は、CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録システムとして作成した。初期システム作成費および維持管理費にかなりの財政負担がかかった。

患者自身に登録して頂くために分かりやすい画面作成に苦慮した。インターネットを使っていない CMT 当事者も多く、郵送による手書き記入用紙の配布や研究班事務局からのメールや電話での対応が必要となった。登録件数 0 県が 8 県あり、登録状況に地域による偏りが生じている。今後とも関連する大学や基幹病院の神経内科医・小児科医への働きかけを強化していきたい。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を開始したが、今後はホームページへの CMT 関連情報の掲載も強化していく予定である。

今後、英国、米国の CMT 患者会とインターネットを通じて国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床試験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

E. 結論

CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」を構築した。本研究により、わが国における CMT 患者の疫学、診療状況、自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制が構築され则认为。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr;86(4):378-84.
2. Tokuda N, Noto Y, Kitani-Morii F, Hamano A, Kasai T, Shiga K, Mizuta I, Niwa F, Nakagawa M, Mizuno T. Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. Intern Med. 2015;54(15):1919-1922.
3. 中川正法 . CMT の治療 - 神経内科の立場から . Brain and Nerve 68(1): 43-50, 2016
4. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改訂 2 版。CMT 診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2015.

2. 学会発表

中川正法 . 「外科系医師が知っておきたい神経内科疾患の診断と治療」.

第 26 回日本末梢神経学会学術集会 イブニングセミナー . 2015 年 9 月 18 日 松本

中川正法、滋賀健介、能登祐一、辻 有希子、水野敏樹。「シャルコー・マリー・トゥース病患者 WEB 登録システム」.第 26 回日本末梢神経学会学術集会 パネルディスカッション . 2015 年 9 月 18 日 松本

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

Japan Dystonia Consortium の構築

梶 龍児¹⁾ 瓦井 俊孝¹⁾ 宮本 亮介¹⁾ 梶 誠児¹⁾ 野寺 裕之¹⁾ 宮崎 由道¹⁾ 宮城 愛¹⁾
小泉 英貴¹⁾ 松井 尚子¹⁾ 和泉 唯信¹⁾ 森垣 龍馬²⁾ 後藤 恵²⁾ 松本 真一³⁾ 坂本 崇⁴⁾

- 1) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野
- 2) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 難治性神経疾患病態研究分野
- 3) 神鋼病院 神経内科
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療ガイドライン作成に役立てるために Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。学会、ホームページで不随意運動の症例に関するコンサルテーションを幅広く呼び掛け、寄せられた症例の臨床情報、ビデオファイルを検討し、phenomenology からの評価を行った。さらに遺伝性ジストニアが疑われた場合、遺伝子検査を行った。86 症例のうち 24 症例 (27.7%) においてジストニア遺伝子異常が見出された。遺伝子異常と臨床表現型は既報告のものとはほぼ一致しており、Phenomenology の正確な判定により候補遺伝子を絞り込めることが可能である。遺伝性ジストニアでは世代間における浸透率の変化、重症度の変化が顕著な場合もあり、診断においては注意を要する。

A. 研究目的

ジストニアは神経ネットワークの異常により発症することが知られているが、分子レベル、細胞レベル、組織レベル、ネットワークレベルの各レベルにおいて、不明点が数多く存在する。さらに症状の多様性(static, tonic, dystonia plus など)の存在、特徴的な画像所見がないこと、また正確な Phenomenology の評価も難しいなどが病態解明を難しくしている。近年、遺伝子異常に基づくジストニア研究が進み、組織レベル、細胞レベルにおいても Striosome-matrix pathology が明らかとなっている。さらなる解明のためにはジストニア遺伝子解析を中心に研究を推し進める必要がある。

B. 研究方法

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコール・患者の個人情報保護は、徳島大

学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている(平成 23 年 7 月 12 日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」)。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて取得した。

C. 研究結果

臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
全身性ジストニア	36	7	DYT1, DYT5, DYT6, TH
発作性運動起原性ジスキネジア (PKD)	16	7	DYT10
発作性非運動起原性ジスキネジア (PKND)	2	0	-
ミオクローヌス・ジストニア	9	6	DYT11
癱性斜頸・Meige症候群	12	2	DYT25
分類不能	11	2	新規 DYT 遺伝子 (de novo 変異)
合計	86	24	

臨床病型	依頼件数	遺伝子異常検出件数	内容
Dystonia Plus	6	2	SCA36, STUB1-ARCA16, TH
			DYTCA副検

ミオクローヌス・ジストニアでは、SGCE-DYT11に変異を認めない家系があり、最近報告されたKCTD17-DYT26の可能性もある。また、STUB1-SCAR16変異によるジストニア、コアアテトーシス家系(図1)、Tyrosine hydroxylase変異によるDopa-responsive dystonia症例(図2)も見出した。

図1

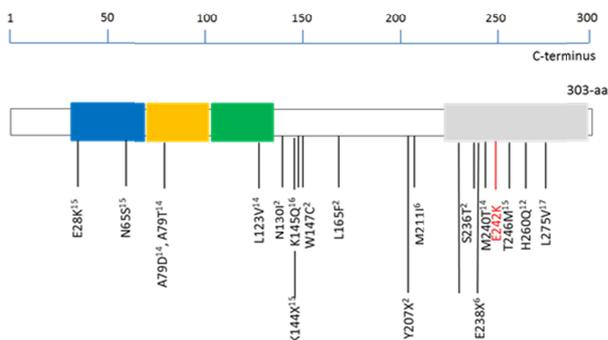
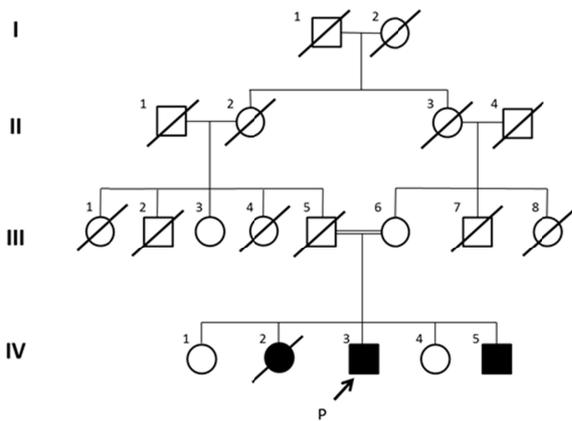


図1説明

上段；家系図、中段；患者に見られた異常肢位 (dystonic posture)、下段；現在報告されている変異部位と本例で認められた変異 (赤字)

図2

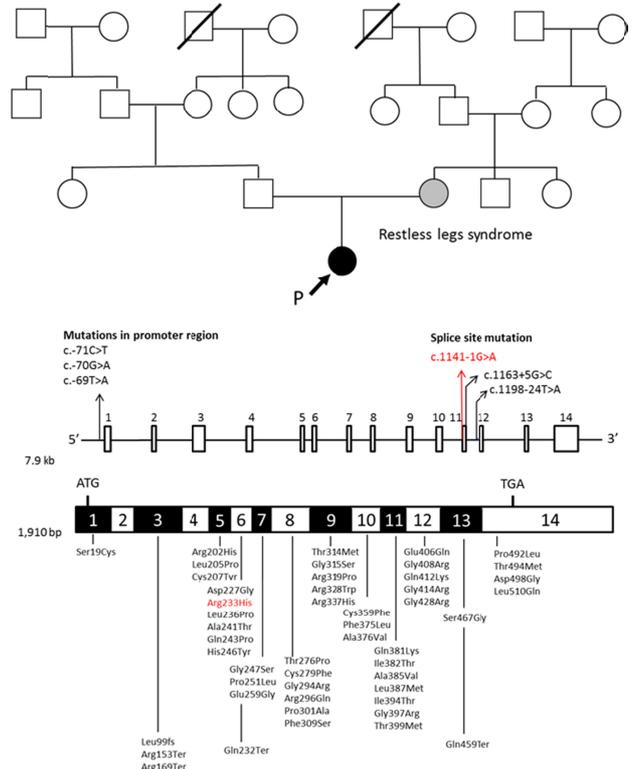


図2説明

上段；家系図、下段；報告されている変異と本例で認められた複合ヘテロ変異 (赤字)

さらに小脳変性症に伴うジストニア(DYTCA)症例において剖検を行い神経病理学的な評価を行ったところ、小脳-オリブ核経路に変性所見を認め、神経ネットワークレベルでの病態を明らかにした。

D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、Phenomenologyの正確な評価により候補遺伝子を絞り込むことができる。また、遺伝性ジストニアでは、家族歴は明らかでないことは珍しいことではなく、本研究においても再確認された。小脳変性症に伴うジストニア症例において、小脳を含む神経ネットワーク異常がジストニア発症に関与していることを分子・細胞・組織レベルで明らかにした。

E. 結論

Phenomenology の正確な評価と遺伝子検査により診断がより確定し、臨床の現場にフィードバックすることが可能である。また、遺伝子異常や病理組織所見を突破口に、未知のジストニア病態を明らかにできる可能性がある。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R. Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. **Neurology**. 2015;85:1522-1524.

Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. **Toxicon**. 2015;107:85-88.

Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. **J Neural Transm** (Vienna). 2015. [Epub ahead of print]

Miyamoto R, Kawarai T, Oki R, Matsumoto S, Izumi Y, Kaji R. Lack of C9orf72 expansion in 406 sporadic and familial cases of idiopathic dystonia in Japan. **Mov Disord**. 2015;30:1430-1431.

Goto S, Morigaki R, Okita S, Nagahiro S, Kaji R. Development of a highly sensitive immunohistochemical method to detect neurochemical molecules in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from autopsied human brains. **Front Neuroanat**. 2015;9:22.

Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor is associated with idiopathic dystonia. **J Clin Neurosci**. 2015;22:575-577.

2. 学会発表

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawarai, Ryosuke Oki, Yoshimichi Miyazaki, Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm. **The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**, San Diego, CA, USA. June 14-18, 2015

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Yoshihiko Nishida, Katsuhiko Adachi and Ryuji Kaji. Three sibships showing various involuntary movements by a novel homozygous STUB1 gene mutation. **60th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics**, Tokyo, Japan. December 14-17, 2015.

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Asako Tamura, Takashi Abe, Yasuhiro Funakoshi, Antonio Orlacchio, Ryosuke Oki, Hideo Mure, Ryoma Morigaki, Satoshi Goto, Yuishin Izumi, Hiroshi Naito, Hidekazu Tomimoto and Ryuji Kaji. Germline mosaicism of TUBB4A mutation

causes dystonia in two siblings. **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan.** May 20-23, 2015.

Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawai,
Ryosuke Oki, Seiji Kaji, Yoshimichi Miyazaki,
Yuishin Izumi and Ryuji Kaji. A Japanese family of hereditary geniospasm (chin trembling). **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, Japan.** May 20-23, 2015.

宮崎 由道, 宮本 亮介, 小泉 英貴, 瓦井 俊孝,
梶 龍兒 若年発症全身性捻転ジストニアに対するゾルピデム治療 **第56回日本神経学会学術大会 (新潟)** 2015

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

国際特許「乳児ボツリヌス症原因菌由来の高度精製 A 型ボツリヌス毒素製剤」

国際出願番号 : PCT/JP2007/070927 (平成 19 年 10 月 26 日国際出願)

国際公開番号 : WO 2008/050866 (平成 20 年 5 月 2 日国際公開)

欧州、米国、カナダ、日本で権利化済み

2.実用新案登録

3.その他

脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性

横田 隆徳¹⁾、三條 伸夫¹⁾、尾崎 心¹⁾、能勢 裕里江¹⁾、鈴木 基弘¹⁾、
三苫 博²⁾、吉井 俊貴³⁾、田沼 直之⁴⁾、大川 淳³⁾、

所属：1 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
2 東京医科大学医学教育講座
3 東京医科歯科大学大学院整形外科学
4 東京都医学総合研究所

研究要旨

脳表ヘモジデリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着することにより、緩徐に神経障害が進行する。脊髄硬膜の瘻孔が同定される症例では、瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤が有効である可能性が指摘されている。9例の症例について、瘻孔同定症例では瘻孔閉鎖術と髄液移行性のある鉄キレート剤投与をおこない、有効性についてSARA、ICARS、髄液マーカー、脳MRI、携帯型歩行解析装置による歩行解析で検討した。硬膜瘻孔は全例でTh1～3に限局しており、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。5例で瘻孔閉鎖術を行い、4例でキレート剤内服を行った。2例で術後も緩徐に症状の増悪を認め、術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認め、脳MRIのT2*画像で、島付近で低信号域が軽減した。非内服例では症状の緩徐な進行を認め、SSに対して止血と鉄キレート剤投与が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

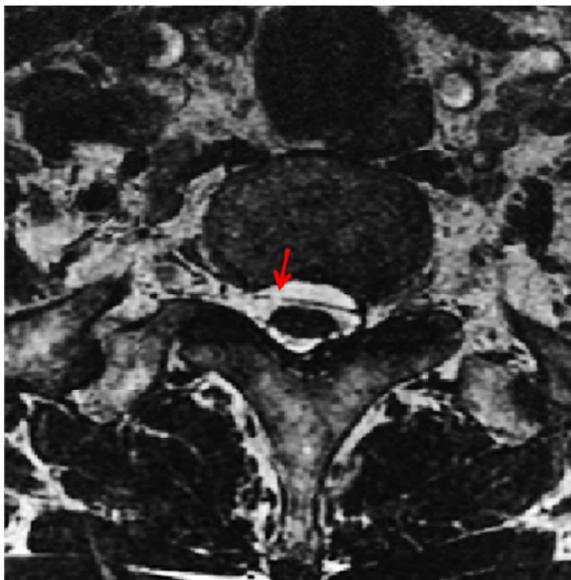
脳表ヘモジデリン沈着症（Superficial siderosis: SS）は種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し、小脳、脳幹部、脊髄、大脳の神経細胞の変性をきたす。小脳失調、感音性難聴、錐体路徴候の三徴、あるいは認知機能障害を含む四徴を主とする原因不明の進行性疾患である。約3分の1が腫瘍や外傷などの明らかな基礎疾患を有さないが、検索により脊髄硬膜の欠損などを同定できることがある。現在エビデンスのある治療方法はないが、硬膜欠損部位や瘻孔が確認された場合には、可能な限り閉鎖術による止血を行うが、術後も進行する例が多く、瘻孔閉鎖術の有効性は確立されていない。最近では、鉄キレート剤[1, 2] 投与の臨床試験が米国で進め

られている(第3相)が、既報においては、MRI画像上の沈着した鉄の変化や臨床症状の変化の評価が困難な状況にある。本疾患に対し、2012年より我々が取り組んでいる治療介入研究の有効性と評価方法に関して検証した。

B. 研究方法

2012年12月より2015年10月までに本研究にエントリーしたSS症例に対し、MRI-CISS画像にて瘻孔同定症例(下図参照)では瘻孔閉鎖術と、一部の症例に術後に髄液移行性のある鉄キレート剤(Deferiprone)を投与し、瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価はSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)

ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)、髄液マーカー (タウ蛋白、8-OHdG)、脳 MRI (T2*画像)、携帯型歩行解析装置による歩行解析を用いた。



(倫理面への配慮)

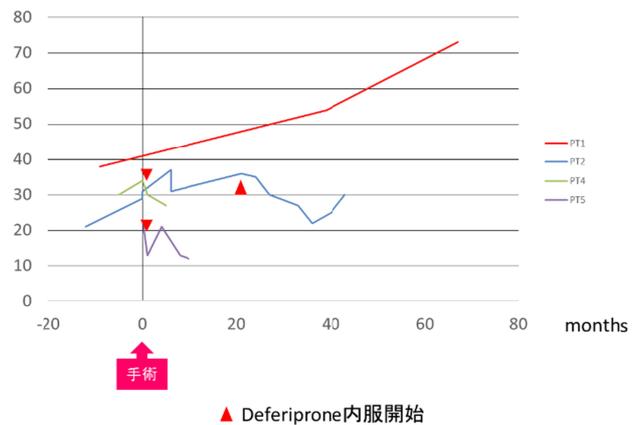
本研究は当院倫理審査委員会にて承認を受けており、症例は全て書面による同意を得てから行った。

C. 研究結果

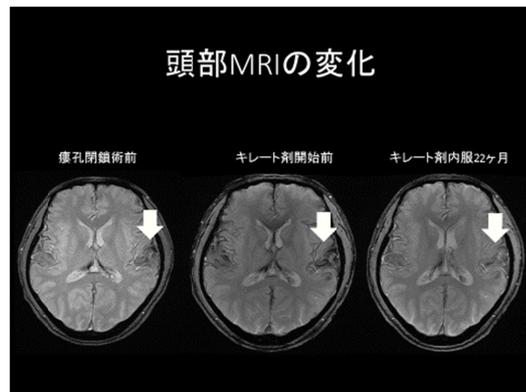
エントリーは9例で平均年齢は66.4歳、男7例、女2例であった。全例緩徐進行性の失調性歩行、難聴、構音障害、錐体路徴候を認めた。瘻孔はTh1-3に局限しており(下表)

		Age	瘻孔部位	瘻孔閉鎖術	Deferiprone
1	M	67	Th2-3	+	-
2	M	58	Th1-2	+	+
3	F	68	-	-	+
4	F	80	Th1-2	+	+
5	M	71	Th2-3	+	+
6	M	63	Th1-2	+	-
7	M	70	未検索	-	-
8	M	63	Th1-2	予定	予定
9	M	58	Th2-3	予定	予定

5例で瘻孔閉鎖術を施行した。うち2例で術後も緩徐に症状の増悪を認めた。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認めた(下図)。



また、脳 MRI の T2*画像では、鉄キレート剤内服 22 ヶ月目で側副溝や島付近で低信号域が軽減していた。



髄液バイオマーカーはタウ蛋白は術後減少し、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG は明かな変化を認めず、評価が困難であった。歩行解析装置による定量評価では、歩行率、歩行加速度、歩行周期のばらつきなどで改善が認められた。

D. 考察

硬膜瘻孔は全例で Th1 ~ 3 に局限しており、既報例においても同部位に局限して瘻孔が確認されていることより、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。外科的手術により、全例で止血しており、硬膜瘻孔に対しては手術が効果的であった。

硬膜瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤内服の有効性の評価については、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析、MRI T2*が有効であり、MRIの画像所見から、器質的にもSSは可逆性の領域があることが示唆された。

硬膜瘻孔後に症状が悪化した症例を含め、Deferiprone内服症例では症状が改善、あるいは横ばいで推移しており、Deferiprone内服により症状の進行を抑制、あるいは改善する可能性が示唆される。残念なことに、Deferiproneは我が国では販売されておらず、各患者は個人輸入で薬剤を購入しなければならないため、年間の負担額が100万円近くとなり、長期継続が困難である。

髄液中のタウ蛋白は減少したが、酸化ストレスマーカーについては異常高値が持続し、大部分の鉄は除去できておらず、酸化ストレスが持続している可能性が示唆された。

E. 結論

胸椎 Th1 ~ 3 部位の硬膜にはSSと関連する硬膜の脆弱性が存在する可能性がある。硬膜に瘻孔を有するSSは外科手術による止血と鉄キレート剤投与が有効であることが示唆された。

[参考文献]

[1] Levy M. et al, American journal of Neuroradiology 2011;32(1):E1-E2

[2] Levy M. et al, Stroke 2012;43(1):120-4

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis.

Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110

2. 学会発表

1. 笠井悠里葉、三條伸夫、能勢裕里江、尾崎心、鈴木基弘、吉井俊貴、石川欽也、田沼直之、李鍾昊、三苫博、笈慎治、大川淳、横田隆徳. 脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成

研究分担者 小久保康昌¹
研究協力者 森本 悟²、佐々木良元³、葛原茂樹⁴

1. 三重大学大学院地域イノベーション学研究科
2. 三重大学医学部腫瘍病理学講座
3. 国立病院機構三重病院神経内科
4. 鈴鹿医療科学大学看護学部

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを作成する。

〔方法〕1. 概念、2. 原因、3. 頻度・疫学、4. 症候・症状、5. 経過・予後、6. 診断・画像、7. 合併症、8. 薬物療法、9. リハビリテーション、10. 介護・ケア、11. 福祉サービス、について原案を作成する。

〔結果および考察〕今年度は、これまでの臨床研究の成果をまとめ、紀伊 ALS/PDC の患者および家族のための療養の手引き原案を作成した。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載し、広く一般の方からのパブリックコメントを募集する。お寄せ頂いた意見を参考に再修正し、来年度以降に完成、公開をめざす。

A. 研究目的

2015 年度の予定として、

1. 紀伊 ALS/PDC 療養の手引き案を作成する。
2. 本班会議および神経変性班と紀伊 ALS/PDC のホームページ上で手引き案を公開し、班員の先生方、関係の先生方からの意見とパブリックコメントを求める。

B. 研究方法

以下の著者によって療養の手引き原案を目次に沿って作成する。中島健二：鳥取大学医学部脳神経内科

葛原茂樹：鈴鹿医療科学大学 看護学部

小久保康昌：三重大学大学院地域イノベーション学研究科

佐々木良元：国立病院機構三重病院神経内科

森本 悟：三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学講座

目次

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか？（概念）
2. どうして起こるのですか？（原因）
3. どんな人がなるのですか？（頻度・疫学）
4. どんな症状があるのでしょうか？（症候・症状）
5. どういう経過をたどりますか？（臨床像）
6. どのようにして診断されるのですか？（診断）
7. どんな合併症を起こしますか？（合併症）
8. どんな治療がありますか？（治療法）

9. どのようなリハビリテーションがありますか？ (リハビリ)
10. 介護やケアの留意点は何ですか？ (介護、ケア)
11. どのような制度が利用できますか？ (福祉制度)
12. 関連資料
13. 紀伊 ALS/PDC 診断基準
14. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班名簿
16. 執筆者
15. 発行研究班
(倫理面への配慮)
- 本研究の基盤となっている疫学研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

原案の一部を掲載する。

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか？ (概念) (葛原)

Q1-1 ALS/PDC とはどんな病気ですか？

紀伊 ALS/PDC は紀伊半島の和歌山県から三重県にかけての南部地域で見られる神経難病の一つで、パーキンソン症状、認知症、筋萎縮症といった症状が単独で、あるいは重なってあらわれるのが特徴的な神経難病です。名前の由来は、この病気

に出現する筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) および、パーキンソン症状 (parkinsonism) と認知症 (dementia) が一緒に出てくる (複合 : complex) という PDC の英語の頭文字を組み合わせたものです。

2. どうして起こるのですか？ 佐々木良元
残念ながらこれまでのところ、他の多く

の神経難病と同様に原因はわかっていません。家族内発症が多いことから遺伝が原因と考えられたり、特定の地域に発症することから環境要因が原因と考えられたりしていますが、結論は出ていません。紀伊 ALS/PDC で亡くなった患者さんの脳を調べますと、他の神経難病でも認められるいくつかの異常な蛋白質があちこちに貯まっています。具体的には、アルツハイマー病にみられるタウ蛋白や β -アミロイド、ALS にみられる TDP-43、パーキンソン病にみられる α -シヌクレインなどです。今後、これらの蛋白質がどのようなメカニズムで異常化し貯まってしまうのかなどの研究が進むにつれ、病気の本体が解明され、根本的な治療法が見つかるかもしれません。

9. どのようなリハビリテーションがありますか？ 森本 悟

身体機能や日常生活能力をできるだけ良い状態で、そして長く維持できるように、リハビリテーションを行います。紀伊 ALS/PDC に特徴的なリハビリテーションというものはなく、お一人お一人お困りの症状に応じてリハビリテーションを行うこととなります。それぞれの方に適した指導は、担当医師・理学療法士・作業療法士・言語聴覚療法士などにご相談ください。

Q9 - 1. 身体の動きに関するリハビリは？

PD 体操を挿入

Q9 - 2. 日常生活に関するリハビリは？

筋力や通常の動作能力が十分にあっても、多様な症状のため、動きのコントロールが難しくなり日常の動作がぎこちなくなります。そこで日常生活に関する注意点として、転倒を予防するために手すりを付けるなどの生活環境を整えることが必要になります。また、認知症症状を悪化させないためには、引きこもり状態にならないように、デイサービスやデイケアを積極的に利用して、なるべく人とのコミュニケーションをとることが大

切です。本人の話におかしな点や主張があっても、初めから否定するのではなく耳を傾け、時にお話に寄り添うことも必要です。部屋や家に閉じこもりがちにならないように、家庭や社会の一員としてできる範囲で家族など周りがサポートしていきましょう。

但し、心身の症状が進んで介護が大変になってきた場合には、決して無理をせず介護保険サービスの利用などについて相談しましょう。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP
研究代表者挨拶
研究班員名簿
研究班の歴史
ワークショップ
班会議
班共同研究
謝辞掲載について
リンク

【対象疾患】
進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う
舞踏筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、
球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、原発性側索硬化症 (PLS)、
パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、
大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチントン病 (HD)、
有棘赤血球舞踏病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、
Charcot-Marie-Tooth disease病 (CMT)、ジストニア、
Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、
家族性認知症/パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC)

新着情報

Kii ALS / PDC
- Muro disease -
Mie University,
Graduate School of Regional Innovation Studies
Kii ALS/PDC Research Center

本研究班：<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

D. 考察

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載し、関係の先生方および広く一般の方からの意見を募集する。お寄せ頂いた意見を参考に再修正し、来年度の完成、公開をめざす。

E. 結論

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの原案を作成し、本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載した。パブリックコメントを元に修正を加えた後に、イラスト等を追加しよりわかりやすい手引きとする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.小久保康昌, 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合- 疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-, Brain and Nerve 2015;67;961-966
- 2.Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. The Lancet Neurology 2015;14;274-282

3.Tameko Kihira,Iori Sakurai,Sohei

Yoshida ,Ikuro Wakayama,Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma,Keiko Iwai,Yoshinori Kajimoto,Yasuhiro Hiwatani, Junko Kohmoto,Kazushi Okamoto,Yasumasa Kokubo,Shigeki Kuzuhara. Neutron Activation Analysis of Scalp Hair from ALS Patients and Residents in the Kii Peninsula, Japan, Biol Trace Elem Res,2015;164;36-42

2. 学会発表

- 1.Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Minuro, S. Kuzuhara, Clinical data base of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan, The XII World Congress of Neurology ,2015

- 2.S. Kuzuhara, S. Morimoto, M. Minuro, R. Sasaki, Y. Kokubo, CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF FAMILIAL ALS/PARKINSONISM-DEMENTIA COMPLEX (ALS/PDC) CASES IN THE KII PENINSULA, The XII World Congress of Neurology ,2015
- 3.小久保康昌, 森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊ALS/PDC- 臨床情報収集と療養の手引きの作成 -,第34回日本認知症学会,2015
- 4.Yasumasa Kokubo, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan- Current concept of Kii ALS/PDC (Muro disease) -,5th International research workshop on FTD in ALS,2015
- 5.小久保康昌,森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
- 6.佐々木良元、小久保康昌, 三室マヤ, 富本秀和, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
- 7.小久保康昌,三室マヤ,森本 悟,藤原雅也,広川佳史,白石泰三,長谷川成人,吉田真理,葛原茂樹. PDD との鑑別を要した紀伊 PDC の 1 剖検例, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015
- 8.三室マヤ,吉田真理,佐々木良元,赤木明生,岩崎靖,葛原茂樹,小久保康昌. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合 5 例の病理像, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析の診療への応用

田中 真生¹⁾
石浦 浩之¹⁾
三井 純¹⁾
森下 真一²⁾
辻 省次¹⁾

- 1) 東京大学医学部附属病院神経内科
- 2) 東京大学大学院新領域創成科学研究科

研究要旨

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエキソーム解析を施行した 717 症例のデータに基づき、病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および変異の同定、エキソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、VUS (Variant of unknown significance) 検出数、の 3 項目について検討を行った。結果、病原性を有する可能性のある変異が 209 例 (29.1%) において検出され、その有用性が示された。また、エキソーム解析データに基づいたコピー数変異の検出では、さらに 10 例 (1.4%) において病原性変異が検出された。また、1 例あたり平均 62 個の VUS が検出された。今後、臨床応用を考えるにあたっては、病原性変異の絞り込み方法の確立、エキソーム解析では検出が困難な変異への対応、VUS の解釈、品質管理など、様々な項目に関して検討が必要である。また、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成が必須であると考えられる。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析、特にエキソーム解析は、神経変性疾患の診断確定のためのツールとして期待されており、一定の成果を挙げつつあるが、今後臨床応用していく上でどのような課題があるかを考え、その対応方法について検討する。

B. 研究方法

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエキソーム解析を施行した 717 症例 (痙性対麻痺 264 例、脊髄小脳変性症 156 例、筋萎縮性側索硬化症 58 例、パーキンソン病 37 例、筋疾患 36 例、シャルコー・マリー・トゥース病 32 例、白質脳症 27

例、その他 107 例) のデータを元にして、(1) 病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および病原性変異の同定、(2) エキソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、(3) VUS (Variant of unknown significance) の検出数、の 3 項目について検討を行った。

エキソームデータ解析は、(1) 各塩基配列データのヒトゲノムリファレンス (hg19) 上への貼り付け (Borrows Wheeler Aligner)、(2) 遺伝子変異の検出 (Samtools)、(3) 遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異の除去 (当施設作成のプログラム)、(4) 各変異について当施設内コントロールの頻度情報および公開データベースの情報を付加 (当施設作成のプログラム)。ま

た、公開データベースについては、コントロール集団の変異頻度データとして、ExAC (The Exome Aggregation Consortium), Exome Variant Server (NHLBI Exome Sequencing Project), HGVD (Human Genetic Variant Database), 疾患関連の変異データベースとして HGMD (Human Gene Mutation Database), 遺伝性疾患に関する情報データベースとして OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) を使用した。

上記解析により得られた遺伝子変異リストの中から、病原性を有する可能性の高い変異の絞り込みについては、以下のようにして当施設作成のプログラムを用いて行った。(1) エラーの可能性の高い変異の除去(クオリティ 30 未満), (2) 健常者頻度の高い変異の除去(公開データベースおよび当科コントロールデータでアリル頻度 1%以上を除去), (3) 神経疾患の原因遺伝子の変異かつ、疾患の遺伝形式と遺伝型が一致している変異に絞り込み(OMIM の情報を利用), (4) ヘテロ接合性変異の場合、健常者アリル頻度 0.1%以上を除去。同プログラムにより絞り込まれた個々の変異について目視で確認を行い、(1) 変異が既報告もしくは機能喪失変異(LOF: loss-of-function mutation)かどうか、(2) 臨床診断名と OMIM 登録診断名が一致するかどうかを元にして、病原性変異として可能性のある変異かどうかを最終的に判定した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNA の採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

C. 研究結果

遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異(同義置換変異, イントロン領域の変異)

を除くと、エキソーム解析によって 1 例あたり平均 11100 個の変異が検出された。さらに、公開データベースおよび当科健常者解析データから得られた健常者における頻度情報、OMIM データベースから得られた神経疾患関連遺伝子のリストおよび遺伝形式情報を用いて、自作のプログラムを用いて変異の絞り込みを行ったところ、1 例あたり平均 6.2 個の変異が検出された。

これらの変異について、(1) 変異が既報告のある変異もしくは機能喪失変異かどうか、(2) 臨床診断名と OMIM に登録されている疾患名が一致するかどうか、の 2 項目に基づき、病原性変異の可能性があるかどうかについて判定を行い、最終的に病原性を有する可能性のある変異を 209 例(29.1%)において同定した。

また、既報のプログラムである Conifer を用いてコピー数変異の検出を行い、新たに 10 例(1.4%)において病原性を有する可能性の高い変異を検出した。

さらに、健常者において検出されず、疾患との関連の報告もこれまでに無い変異を VUS(variant of unknown significance) と定義し、検索を行ったところ、1 例あたり平均 62 個の VUS が検出された。

D. 考察

今回の解析で、717 例中 209 例において病原性を有する可能性のある変異が検出され、神経疾患の遺伝子診断において有用であることが示された。なお、209 例のうち 24 例では、病原性を有する可能性のある変異を複数個有していた。このような症例において、一方の変異のみが病原性を有していると判断して良いのか、両方の変異が共同して疾患発症に関わっていると考えたほうが良いかは、判断が難しいと考えられる。複数の遺伝子異常の関与による疾患発症についての知識は現時点では少なく、今後の情報の蓄積を待つ必要がある。

また、今回 1 例あたり 1 万個を超える多数の変

異の中から目的の変異を抽出するにあたり、可能性のある少数の変異に絞り込む作業を、自作のプログラムを用いて行った。エキソーム解析が行われるようになって以降、現在も新規病因遺伝子が次々と同定されており、過去に解析された症例についても、アップデートされた情報を用いた定期的な再解析・検討が必要であることを考えると、手作業での変異確認では限界があり、プログラムを用いた変異検出の自動化が必要と考えられる。

Conifer を用いたコピー数変異についての解析では、10 例において変異を検出した。コピー数変異を含め、エキソーム解析では検出が困難な変異は少なくなく、診断感度を高めるためには、他のゲノム解析技術も併用すべき場合があると考えられる。

また、今回の解析において、1 例あたり平均 62 個という多くの VUS が検出された。診断病名に一致する既知の遺伝子変異が見つからない場合、これらの VUS の中から病原性変異の可能性のある変異を探索することになるが、臨床診断名が正確でない場合にその病名をキーとして変異の検索を行うと、実際には関係のない遺伝子を病原性変異と判定する可能性がある。従って、病原性変異の絞り込みにはなるべく正確な臨床診断名が必要である。また、正確な臨床診断名に基づく場合であっても、VUS を病原性変異と判断する場合には、将来的な情報の蓄積（健常者で検出されることがわかった、別の VUS が病原性を有していることが判明した、など）によって評価が変わる可能性があることについて、十分に考慮に入れる必要がある。さらに、このように多数検出される VUS について解釈を行うためには、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成も必須であると考えられる。

また、今後臨床応用していくにあたっては、検査の品質管理について、必要な要件を満たし、品質保証をすることが不可欠であり、検体の管理、実験操作の標準化、データ処理の標準化など、検討すべき課題が残されている。

E. 結論

神経疾患を対象にしたエキソーム解析で、約 30% の症例について病原性を有する可能性のある変異を同定でき、その有用性が示された。今後臨床応用を考えるにあたっては、病原性変異の絞り込み方法の確立、エキソーム解析では原理的に検出が困難な変異への対応、VUS の解釈、品質管理など、様々な項目に関して検討が必要であり、また、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成が必須であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

高齢者タウオパチーの疫学的研究

報告者氏名 村山繁雄¹⁾

報告者氏名 中野雄太¹⁾、広吉祐子¹⁾、藤ヶ崎純子¹⁾、
池内 健²⁾、長谷川成人³⁾、齊藤祐子⁴⁾

- 1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
- 2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学
- 3) 東京都医学総合研究所認知症プロジェクト
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨

高齢者タウオパチーはアミロイド沈着を前提としないタウの沈着による神経変性を示す疾患群であり、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホトリソースである。GGT 例抽出のため高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例の中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体で追加検討したところ、2 例が GGT と再診断された。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。本検討により高齢者ブレインバンク内に頻度は低い GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診軽度認知機能障害者 (MCI) に認めたことは重要である。

A. 研究目的

高齢者タウオパチーはアミロイドの沈着を前提とせず、タウの沈着による神経変性を示す疾患群である。嗜銀顆粒性認知症 (AGD)、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)、Pick 病に加え、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。最近アミロイド PET が実用化された結果、アミロイド陰性老年期認知症に興味集中している。PART (primary age-related tauopathy) はこのような状況下に提唱された疾患概念であるが、NFTD とほぼ同義に用いられている。しかし他の高齢者タウオパチーとの関係は不明である。高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合

救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホトリソースである。Vienna Longitudinal Study of Aging (VLSA) の結果より GGT を抽出した Kovacs の要請で、我々のバンク内に同様の神経病理を示す例の抽出を試みた。

B. 研究方法

高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例は、Gallyas Braak 鍍銀染色と AT8 免疫染色、改良メセナミン銀染色と Abeta 11-28 免疫染色でのスクリーニングが行われている。この中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体 (RD3, RD4) で追加検討し、

GGT を抽出することを試みた。VLSA からの GGT 未染切片を Kovacs より提供を受け、陽性コントロールとした。形態的に GGT に合致する例には、凍結側 Western blot、タウ遺伝子異常のチェックを行った。

C. 研究結果

2 例が GGT と再診断された。一例は 93 歳男性で進行性非流暢性失語で発症し、MRI、FDG、CFT、Raclopride PET の所見から臨床診断は CBS であった。神経病理学的には中心前回に強調された高度の皮質変性を認め、4 repeat (R) tau-immunoreactive (IR) globular glial inclusion (GGI) を伴っていた。もう一例は 87 歳男性で、86 歳時から同じことを何度も聞く、置き忘れ・しまい忘れ増加、注意集中力が低下し、87 歳時当センター物忘れ外来初診し、軽度認知機能障害 (MCI) CT で側頭葉内側面軽度萎縮を認めた。受診 4 週間後左下肢動脈血栓で切断。結核性胸膜炎が再発し 7 ヶ月後に死亡。神経病理学的には扁桃核に強調された前頭側頭葉を中心とする 4 R tau-IR GGI を伴う変性を認めた。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。

D. 考察

高齢者ブレインバンク内に、頻度は低いが GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診 MCI 患者に認めたことは重要である。

E. 結論

GGT は高齢者タウオパチーの一型として存在している点を、本邦高齢者コホート連続剖検例においても確認できた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Gabor G. Kovacs¹, ...47名, Shigeo Murayama, ...23名, Dennis W. Dickson: Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. Acta Neuropathologica (in press)

2. 学会発表

Saito Y, Nakahara M, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: A case of frontotemporal dementia accompanying tau-immunoreactive astrocytes and ballooned neurons. Neuropathology 2002 Suppl A12

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。

稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用

土井由利子¹⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院疫学調査研究分野

研究要旨 本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.govを用い、HD研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。分析結果より、登録・結果の公表が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって有用であることが明らかとなった。今後、WHO主導による新たな国際標準の下（2015年4月14日の声明）臨床試験の登録・結果の公表がさらに進み、公表・結果バイアスが軽減されるものと期待される。

A. 研究目的

難病は、その稀少性がゆえに治療法や医薬品の開発が進み難いという背景があったが、「難病の患者に対する医療等に関する法律」のもと、安定的な医療費の助成および療養生活の環境整備とともに、医療に関する調査及び研究を推進することが明記され、より一層の、エビデンスの集積・分析・活用（エビデンスに基づく医療（EBM））が求められることとなった。臨床試験の実施は実用化研究事業、得られたエビデンスの集積・分析・活用は政策研究事業と整理され、本研究班では、政策研究事業として、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者のQOL調査などが進められている。

一般に、EBMでの推奨グレードを満たすためには、システマティックレビューにより収集・選択された複数の個別研究（臨床試験では複数のランダム化比較試験（RCT）、観察研究では複数のコホート研究）の集積と、メタアナリシスによる分析・評価が必須とされる。一方、システマティックレビューに基づくこの方法では、公表・報告されていない個別研究が含まれず、publication/outcome reporting biases（公表・報告バイアス）によるメタアナリシスへの影響を評価できないという欠点がある。特に、極めて稀少性の高い難病においては、患者数の確保が大きな障害となり、EBMに資する研究を困難にしており、研究が実施されたとしても様々な理由から、公表さ

れずに終わってしまう可能性が危惧される。

本研究では、神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つであるハンチントン病（HD）を取り上げ、ClinicalTrials.gov（後述）を用い、HD研究に関する登録・結果の公表の状況について記述分析を行い、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験事前登録の原則化の国際的な流れの中で、米国の国立医学図書館によるClinicalTrials.govは、世界最大規模の臨床試験の登録（202,378件の研究のうち38%が米国、46%は米国以外、6%が米国と米国以外、10%不詳）と結果（Food and Drug Administration（FDA）Amendments Act Section 801（FDAAA 801）の対象となる研究）に関する情報を標準化されたデータとして提供するサイトである

（<https://clinicaltrials.gov/>（2015年11月10日現在））。このサイトを用い、「Huntington disease」「Huntington's disease」「Huntington's chorea」をキーワードに検索を行い、HD研究の登録・結果の公表の状況について、記述分析を行った。加えて、文献をもとに、公表・報告バイアスを軽減する方法について検討した。

なお、本研究は、公表された情報に基づくものであるため、研究倫理審査の必要はない。

C. 研究結果

ClinicalTrials.govのサイト上で、前述のキーワードにヒットした131件のうち、対象者がHD患者であ

る 122 件の研究 (HD 以外の疾患が含まれる研究は除外) について、研究の種類 (薬物治療、外科的治療等、行動・認知療法等、その他) と進捗状況 (終了、募集中・募集前、不明) によって分類し、登録件数の多い順に列挙した (Table 1)。その内訳は、薬物治療 72 件 (終了 52 件、募集中・募集前 15 件、不明 5 件)、外科的治療 9 件 (終了 4 件、募集中・募集前 4 件、不明 1 件)、放射線治療 1 件 (不明 1 件)、行動・認知療法 9 件 (終了 2 件、募集中・募集前 6 件、不明 1 件)、その他 31 件 (終了 10 件、募集中・募集前 19 件、不明 2 件) であった。

The Cochrane Collaboration (コクラン共同計画) が発行するコクラン・レビューによれば、2007 年 12 月までに論文に発表された HD に関する人を対象とした研究 102 件のうち 22 件の RCT (参加患者数 1,254 人) についてシステマティックレビューが行われ、その結果、chorea (舞踏運動) に対する tetrabenazine (テトラベナジン) の治療効果が示唆された¹⁾。テトラベナジンは、HD の舞踏運動の治療薬として、米国では 2008 年²⁾、日本では 2013 年³⁾ に製造・販売が承認された。

テトラベナジンの臨床試験として ClinicalTrials.gov に登録されているのは 5 件 (NCT00219804、NCT01451463、NCT00632645、NCT01834911、NCT02509793) であった：NCT00219804、NCT01834911 および NCT02509793 は FDA 承認申請の臨床試験 (下線) 残り 2 件は非該当；NCT00219804 および NCT01451463 は研究終了 (2005 年 9 月、2013 年 4 月) 残り 3 件は研究進行中 (2015 年 12 月 ~ 2016 年 5 月に終了予定) であった。研究が終了した 2 件のうち、NCT00219804 については、FDAAA 801 適用外 (適用条件：2007 年 9 月 27 日以降に開始、同年 12 月 26 日時点で進行中) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかったが、学術誌への論文発表は行われていた (TETRA-HD)。もう 1 件の NCT01451463 については、FDAAA801 の適用外 (FDA とは別の承認申請臨床試験) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかった。PubMed 検索にて該当す

る論文のヒットもなかった。

研究が終了した 68 件のうち結果が ClinicalTrials.gov 上に公表されていた研究が 5 件あった (NCT00277355 (minocycline)、NCT00271596 (citalopram)、NCT00368849 (atomoxetine)、NCT01412151 (creatine)、NCT00670709 (biomarkers))。このうち、FDAAA 801 対象研究で学術誌に論文が発表されていた NCT00277355 について、ClinicalTrials.gov 上に公表された研究結果と論文⁴⁾ に発表された研究結果を比較した。その結果、両者の相違点は副作用 (Adverse Events (AE)) に関する情報で、前者では発生頻度が 5% 以上の全 AE について治療群・プラセボ群別に実数と%が公表されていたが (Table 2)、後者では限られた副作用名のみ (myocardial infarction、neoplasm、depression、dysphagia、nausea、diarrhea、dizziness insomnia) の記載であった (実数と%は無記載)。

D. 考察

全体的な傾向

Table 1 より、ClinicalTrials.gov に登録された HD 研究の件数が極めて少ないことが見て取れる。ClinicalTrials.gov は世界最大規模の臨床試験データベースサイトであるので、他のサイトと合わせても、現時点では、HD 研究のシステマティックレビュー、メタアナリシスの実施は困難と言えよう。ただし、薬物治療ではテトラベナジンの第 4 相試験、非薬物療法では運動療法の介入試験が増加傾向にあるので、これらの個別研究の蓄積が進めば、メタアナリシスが可能になると期待される。

その他の特徴としては、アウトカム評価に重要な画像診断に関する研究、HD 患者や HD at risk 者を対象とした前向き観察研究が増加している点である。

公表バイアス

論文として公表されていない研究については、ClinicalTrials.gov サイト上に研究責任者の連絡先が明記されているので、依頼をすれば、メタアナリシスに必要な研究結果を入手できる可能性がある。

報告バイアス

Table 2 より見て取れるように、FDAAA 801 の下、

標準化された研究結果報告方法に従って公開された AE に関する情報は貴重である。研究の継続（研究者/臨床家）、研究への参加（患者）の有用な判断材料となり得る。さらに、複数の個別研究のメタアナリシスにより、個別研究では検出されなかった AE 頻度の有意差（治療群・プラセボ群）が検出される可能性がある。

公表・報告バイアスの軽減に向けて

これまで、公表・報告バイアスによる治療・研究への弊害と投入された研究開発費の無駄については、多々、指摘されてきた⁵⁾。2006年、公表・結果バイアスを軽減するために全ての臨床試験が事前登録されることとなり、WHOは臨床試験検索エンジンポータルサイト International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を2007年に開設し、ClinicalTrials.gov や Japan Primary Registries Network (JPRN)などが登録データを提供している。

さらに、WHOは、2015年4月14日、臨床試験の結果公表に関する新たな声明を発表した^{6,7)}。要点は、(1)現在の臨床試験：Main findings；試験終了後12ヶ月以内に論文審査のある専門誌に投稿され、特別な理由がない限り、オープンアクセス・ジャーナルに掲載されること、Key outcomes(Table 2を参照)；試験終了後12ヶ月以内に臨床試験登録サイト上の結果報告セクションに公開されること。該当するセクションがない場合は、研究資金提供者または研究代表者が運用するウェブサイト上で無料公開されること。(2)過去の臨床試験：未公表・未報告の場合、ウェブサイト上で無料公開されるとともに、できれば、論文審査のある専門誌に掲載されること。(3)臨床試験ID：論文の本文中、文献探索データベース(PubMed等)の抄録中に必ず記載されること(臨床試験登録サイトとリンクが可能となる)。

E. 結論

HD研究に関する登録・結果の公表の状況に関する記述分析を通し、結果の公表・報告の公開が患者、臨床家、研究者および研究資金提供者にとって、

如何に有用かが明らかとなった。今後、WHO主導による新たな国際標準の下(2015年4月14日の声明)、臨床試験の登録・結果公表がさらに進み、バイアスが軽減されるものと期待される。

引用文献

1. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Cd006455.
2. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. *Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:690-4.
3. ハンチントン病研究グループ.ハンチントン病と生きる - よりよい療養のために - 「神経変性疾患に関する研究班」編. 2013年6月.
4. Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. *Mov Dis* 2010;25:2219-24.
5. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66.
6. WHO. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results (http://www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1).
7. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kienny M-P. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med* 2015;12:e1001819.

G. 研究発表

1. 論文発表

土井由利子. 国際標準に基づいた公表・結果バイアスの軽減に向けた取り組み. 保健医療科学 65 巻 1号. 2016年(予定).

その他、特記すべき事項はない。

Table 1 Clinical trials on Huntington's disease (HD) according to the status and type of studies

		Closed studies	Open studies	Unknown	Subtotal	
Pharmacological therapies	Dimebon	12	0	0	12	
	Creatine	6	0	0	6	
	Tetrabenazine	2	3	0	5	
	SEN0014196	4	0	0	4	
	Coenzyme Q10	1	0	2	3	
	PF-0254920	1	2	0	3	
	Pridopidine	2	1	0	3	
	ACR16	2	0	0	2	
	Anaplerotic	1	1	0	2	
	Memantine	1	0	1	2	
	Minocycline	2	0	0	2	
	SD-809	2	0	0	2	
		Subtotal	36	7	3	46
		AFQ056	1	0	0	1
		Amantadine	1	0	0	1
		Atomoxetine	1	0	0	1
		Bupropion	1	0	0	1
		Cannabinoids	1	0	0	1
		Citalopram	1	0	0	1
		Epigallocatechin Gallate	1	0	0	1
		Ethyl-EPA	1	0	0	1
		GSK356278	1	0	0	1
		Lithium and Divalproex	1	0	0	1
		OMS643762	1	0	0	1
		PBT2	1	0	0	1
		Phenylbutyrate	1	0	0	1
	Phosphodiesterase 4	1	0	0	1	
	Ramelteon	1	0	0	1	
	Riluzole	1	0	0	1	
	Subtotal	16	0	0	16	
	AVP-786	0	1	0	1	
	BN82451	0	1	0	1	
	ISIS-HTTRx	0	1	0	1	
	Laquinimod	0	1	0	1	
	PBF-999	0	1	0	1	
	Resveratrol	0	1	0	1	
	SRX246	0	1	0	1	
	VX15/2503	0	1	0	1	
	Subtotal	0	8	0	8	
	Cysteamine	0	0	1	1	
	Ursodiol	0	0	1	1	
	Subtotal	0	0	2	2	
Surgical therapies, others	Deep Brain Stimulation	2	3	0	5	
	Cellular therapy	2	1	1	4	
	Irradiation	0	0	1	1	
	Subtotal	4	4	2	10	
Behavioral therapies, others	Exercise	1	3	0	4	
	Dance	0	0	1	1	
	Music	1	0	0	1	
	Nutrition	0	1	0	1	
	Cognitive	0	2	0	2	
	Subtotal	2	6	1	9	
Others	HD Testing	2	1	0	3	
	Prenatal diagnostic tests	1	0	0	1	
	Adaptation to HD	1	1	0	2	
	Assessment: Cognitive	1	0	0	1	
	Assessment: Social-emotional	1	0	0	1	
	Assessment: Imaging	1	7	0	8	
	Assessment: Oculography	0	1	0	1	
	Assessment: Biomarkers	1	2	0	3	
	Mechanism: Metabolism	1	0	0	1	
	Mechanism: Brain development	0	1	0	1	
	Observational studies	1	6	2	9	
	Subtotal	10	19	2	31	
Total		68	44	10	122	

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015)

Closed studies: Completed, Active not recruiting, Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Withdrawn

Open studies: Recruiting, Not yet recruiting

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrial.gov

Title	Pilot Study of Minocycline in Huntington's Disease	
Status	This study has been completed.	
Sponsor:	Merit Cudkowicz	
Collaborator:	FDA Office of Orphan Products Development	
Information provided by (Responsible Party):	Merit Cudkowicz, Huntington Study Group	
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00277355	
Other Study ID Numbers:	FD-R-002588, DOMINO	
Health Authority:	United States: Food and Drug Administration	
History		
First received:	January 12, 2006	
Last updated:	April 17, 2013	
Last verified:	April 1, 2013	
Study Results		
Results First Received:	March 7, 2013	
Study Type:	Interventional	
Study Design:		
· Allocation:	Randomized	
· Endpoint Classification:	Safety/Efficacy Study	
· Intervention Model:	Parallel Assignment	
· Masking:	Double Blind (Subject, Investigator)	
· Primary Purpose:	Treatment	
· Condition:	Huntington Disease	
· Interventions:	Drug: minocycline Drug: matching placebo	
Recruitment Details		
Key information relevant to the recruitment process for the overall study, such as dates of the recruitment period and locations	Between April 2006 and June 2007, 134 patients were screened and 114 subjects were randomized at 12 Huntington Study Group clinical sites.	
Pre-Assignment Details: Significant events and approaches for the overall study following participant enrollment, but prior to group assignment	20 subjects were excluded from group assignment after screening: 14 failed inclusion criteria and 6 withdrew consent. Minocycline 90 days prior to baseline and open-label during trial not permitted. Other tetracyclines, investigational drugs, lithium, digoxin, methoflurane anesthesia, theophylline and lupus-symptom causing drugs not permitted.	
Reporting Groups Description	Minocycline 100 mg/twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization). Matching placebo twice daily (minocycline to placebo 3:1 ratio randomization).	
Participant Flow: Overall Study	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
STARTED	87	27
COMPLETED	73	22
NOT COMPLETED	14	5
· Withdrawal by Subject	3	3
· Lost to Follow-up	2	2
· Adverse Event	5	0
· Death	3	0
· Physician Decision	1	0
Baseline Characteristics	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
Number of Participants [units: participants]	87	27
Age [units: participants]		
<=18 years	0	0
Between 18 and 65 years	85	25
>=65 years	2	2
Mean (Standard Deviation)	47.1 (10.3)	47.8 (10.6)
Gender [units: participants]		
Female	46	15
Male	41	12

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrial.gov (continued)

Region of Enrollment [units: participants]		
United States	80	25
Canada	7	2
Outcome Measures		
Primary:	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method] [Time Frame: Baseline to 18 months]	
Measure Type	Primary	
Measure Title	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method]	
Measure Description	Establish preliminary estimate of minocycline's impact on progression of HD (measured by the change in Total Functional Capacity (TFC) score of Unified Huntington's Disease Rating Scale [UHDRS] between baseline & Month 18), and to assess futility of further study of minocycline. TFC consists of five ordinally scaled items assessing a person's capacity with: 1. occupation 2. financial affairs 3. domestic responsibilities 4. activities of daily living and 5. independent living. Total score ranges from zero (worst) to 13 (best).	
Time Frame	Baseline to 18 months	
Safety Issue	No	
Measured Values	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [LOCF Imputation Method] [units: units on a scale]	
Number of Participants Analyzed [units: participants]	Minocycline 100 mg Twice Daily 87	Matching Placebo Twice Daily 27
Mean (Standard Deviation)	1.55 (1.85)	1.15 (1.70)
Statistical analysis provided	No	
Secondary:	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method] [Time Frame: Baseline to 18 months]	
Measure Type	Secondary	
Measure Title	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method]	
Measure Description	TFC consists of five ordinally scaled items assessing a person's capacity with: (1) occupation; (2) financial affairs; (3) domestic responsibilities; (4) activities of daily living; and (5) independent living. Total score ranges from zero (worst) to 13 (best). Regression based imputation was used to impute missing values.	
Time Frame	Baseline to 18 months	
Safety Issue	No	
Measured Values	Change From Baseline to Month 18 in the Total Functional Capacity (TFC) Scale [Regression Based Multiple Imputation Method] [units: units on a scale]	
Number of Participants Analyzed [units: participants]	Minocycline 100 mg Twice Daily 87	Matching Placebo Twice Daily 27
Mean (Standard Deviation)	1.71 (1.96)	1.15 (1.70)
Statistical analysis provided	No	
Serious Adverse Events		
# participants affected /at risk	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
Total, serious adverse events	11/87 (12.64%)	1/27 (3.70%)
Myocardial infarction †	2/87 (2.30%)	0/27 (0.00%)
Chest discomfort †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Chest pain †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Death †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Localized infection †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumonia †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Ankle fracture *	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Deydration †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Tongue neoplasm malignant stage †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Cerebrovascular accident †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Agitated depression †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Anxiety †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Depression †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Renal failure *	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)

Table 2 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrials.gov (continued)

Choking †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Dyspnea †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumothorax †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pulmonary embolism †	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Aborted pregnancy †	0/87 (0.00%)	1/27 (3.70%)
Other Adverse Events		
Frequency Threshold	5%	
Total, other (not including serious) adverse events	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
	74/87 (85.06%)	23/27 (85.19%)
Dysphagia †	4/87 (4.60%)	2/27 (7.41%)
Nausea †	7/87 (8.05%)	0/27 (0.00%)
Diarrhea †	7/87 (8.05%)	3/27 (11.11%)
Irritability †	5/87 (5.75%)	1/27 (3.70%)
Bronchitis †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Gastrointestinal viral †	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)
Influenza †	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Nasopharyngitis †	5/87 (5.75%)	3/27 (11.11%)
Tooth abscess †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Back injury †	1/87 (1.15%)	2/27 (7.41%)
Contusion †	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Fall †	15/87 (17.24%)	6/27 (22.22%)
Joint sprain †	3/87 (3.45%)	3/27 (11.11%)
Skin laceration †	2/87 (2.30%)	4/27 (14.81%)
Weight decreased *	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Back pain †	8/87 (9.20%)	0/27 (0.00%)
Balance disorder †	9/87 (10.34%)	2/27 (7.41%)
Chorea †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Dizziness †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Anxiety †	7/87 (8.05%)	1/27 (3.70%)
Depressed mood †	6/87 (6.90%)	1/27 (3.70%)
Depression †	6/87 (6.90%)	4/27 (14.81%)
Insomnia †	8/87 (9.20%)	2/27 (7.41%)
Libido decreased †	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Obsessive thoughts †	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Suicidal ideation †	1/87 (1.15%)	3/27 (11.11%)
Nasal congestion †	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)
	† Events were collected by systematic assessment	
	* Events were collected by non-systematic assessment	
Limitations and Caveats		
Limitations of the study, such as early termination leading to small numbers of participants analyzed and technical problems with measurement leading to unreliable or uninterpretable data	No text entered.	
More Information		
Certain Agreements:	Principal Investigators are NOT employed by the organization sponsoring the study. There is NOT an agreement between Principal Investigators and the Sponsor (or its agents) that restricts the PI's rights to discuss or publish trial results after the trial is completed.	
Results Point of Contact:		
Name/Title:	Merit Cudkowicz, MD, MSc	
Organization:	Massachusetts General Hospital	
phone:	617-726-1873	
e-mail:	mcudkowicz@partners.org	

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015)

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	出版社名	(出版地名)	出版西暦年	頁
Akira Sano	ISAMU SANO	FROM EAST TO WEST Pioneers in Parkinson's disease in Japan A historical overview of major achievements in research	Toshiharu Nagatsu, Akira Takahashi, Nobuo Yanagisawa, Yoshikuni Mizuno, Tomoyoshi Kondo, Ryosuke Takahashi, Takahiro Mezaki, Christian Riederer, Peter Riederer	QOL Laboratory Corp		2014	46-47
Ishihara T, Nishizawa M, <u>Onodera O</u>	Conformational Disease and RNA Disease Theory in the Context of Neurodegenerative Diseases.	Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases:	Wada K.	Springer Berlin	Heidelberg;	2015	3-22

- 157 -

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Kobayakawa Y, Sakuni K, Kajitani K, Poirier F, Kadoya T, Horie H, <u>Kira J</u> , Nakabeppu Y	Galectin-1 deficiency improves axonal swelling of motor neurons in SOD1G93A transgenic mice.	Neuropathol Appl Neurobiol	41(2)	227-44	2015	有
Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, <u>Kuwabara S</u>	A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	16	353-358	2015	有
Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, <u>Kuwabara S</u> , Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions--multifocal hits and local factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	16	230-236	2015	有
Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, <u>Kuwabara S</u> , Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ	TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord	Acta Neuropathol.	128	423-437	2015	無

英文原著・症例報告

Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, <u>Takanori Yokota</u> , Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa.	Elevation of 8-hydroxy-2 - deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis.	Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110	4	108-110	2015	無
Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, <u>Yoshida M</u> , Inuzuka T.	Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of 99mTc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	358	447-452	2015	無
Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, <u>Yoshida M</u> , Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K.	G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases.	Neuropathology	2015 Aug 24	2015 Aug 24	2015	無
Iwase T, <u>Yoshida M</u> , Mizuno T, Sato S, Nokura K.	An autopsy case of hemiconvulsionhemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man.	Neuropathology	35	592-598	2015	無
Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, <u>Yoshida M</u> .	Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	357(1-2)	Aug.63	2015	無
Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, <u>Yoshida M</u> , Atarashi R, Nishida N.	Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases.	PLoS One.	Jun 12;10 (6):e0126930.	Jun 12;10 (6):e0126930.	2015	無
Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, <u>Yoshida M</u> , Toru S, Kobayashi T, Orimo S.	Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	86(9)	939-44.	2015	無
Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, <u>Yoshida M</u> , Fujita K.	Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report.	Psychogeriatrics. 2015 Apr 27.	doi:10.1111/psyg.12128	doi:10.1111/psyg.12128	2015	無
Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, <u>Yoshida M</u> .	An autopsied case of adult-onset bulbospinalform Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene	Clin Neuropathol.	34(4)	207-14.	2015	無
Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, <u>Yoshida M</u> , Fujita K.	Autopsy-confirmed hippocampalsparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation.	Psychogeriatrics.	15(3)	198-203.	2015	無
著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無

英文原著・症例報告

Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Daichi Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Akira A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, <u>Sobue G</u> , Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS)	Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort	Neurobiol Aging	in press		2016	有
Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, <u>Sobue G</u>	Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	16	230-236	2015	有
Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u>	Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	856-864	2015	有
Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, Kajita Y, Fujimoto Y, Ohdake R, Yoneyama N, Masuda M, Hara K, Senda J, Ito M, Atsuta N, Horiguchi S, Yamamoto M, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u>	Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation.	J Neurol	262	1173-1181	2015	有
Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u>	Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder.	J Neural Transm	122	1663-1672	2015	有
Watanabe H, <u>Sobue G</u>	Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	937	2015	有
Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, <u>Sobue G</u> , Wakabayashi T	Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function.	PLoS One	10	e0118072	2015	有

英文原著・症例報告

Sahashi K, Katsuno M, Hung G, Adachi H, Kondo N, Nakatsuji H, Tohnai G, Iida M, Bennett CF, <u>Sobue G</u>	Silencing neuronal mutant androgen receptor in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy.	Hum Mol Genet	24	5985-5994	2015	有
Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Ikenaka K, Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, <u>Sobue G</u>	Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors.	Hum Mol Genet	24	314-329	2015	有
Tohnai G, Adachi H, Katsuno M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Qiang Q, Ding Y, Watanabe H, Yamamoto M, Ohtsuka K, <u>Sobue G</u>	Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF-YA-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy.	Hum Mol Genet	23	3552-3565	2015	有
Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Adachi H, Izumi Y, <u>Morita M</u> , Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Osamu K, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G	Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.	16(3-4)	230-236	2015	無
Kubo Y, Nishio H, <u>Saito K.</u>	A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing	J Hum Genet	60	233-239	2015	無
Furukawa Y, Ogawa G, Hokkoku K, Hatanaka Y, Aoki R, <u>Saito K</u> , Sonoo M.	Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy	Muscle & Nerve	7	153-154	2015	無

- 159 -

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Nishimura N, Saito T, Kubo Y, <u>Saito K</u> , Nishio H.	Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity	Pediatric Neurology	52	638-641	2015	無
Nihayatus Sa'adah, Nur Imma Fatimah Harahap, Dian Kesumapramudya Nurputra, Mawaddah Ar Rochmah, Satoru Morikawa, Noriyuki Nishimura, Ahmad Hamim Sadewa, Indwiani Astuti, Sofia Mubarika Haryana, toshio Saito, <u>kayoko Saito</u> , Hisahide Nishio	A Rapid, Accurate and Simple Screening Method for Spinal Muscular Atrophy: High-Resolution Melting Analysis Using Dried Blood Spots on Filter Paper	Clin Lab	61	575-580	2015	無
Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, <u>Saito</u>	Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA	Brain Dev	37	669-676	2015	無

- 160 -

英文原著・症例報告

K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, saito T, Nishio H.						
Kato N, Sa'adah N, Rochmah MA, Harahap NI, Nurputra DK, Sato H, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, <u>Saito K</u> , Nishimura N, Nishio H, Takeuchi A.	SMA Screening System Using Dried Blood Spots on Filter Paper : Application of COP-PCR to the SMN1 Deletion Test	Kobe J.Med.Sci	60	E78-E85	2014	無
Arakawa M, Arakawa R, Tatsumi S, Aoki R, <u>Saito K</u> , Nomoto A.	A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry	Biochem Biophys Res Commun	453	368-374	2014	無
<u>Watanabe Y</u> , Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, Nakashima K	Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Mol Ther Nucleic Acids	4	e253	2015	有
Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa MY, <u>Watanabe Y</u> , Nakashima K, Kawata Y	Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions	J Biochem	159	247-260	2016	無
Yoko Sato, Eiji Nakatani, <u>Yasuhiro Watanabe</u> , Masanori Fukushima, Kenji Nakashima, Mari Kannagi, Yasuhiro Kanatani, Hiroshi Mizushima	Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area	Intractable Rare Dis Res	4	181-189	2015	無
Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, <u>Kokubo Y</u> , Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N.	CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study.	The Lancet Neurology	14	274-282	2015	有または無
Tameko Kihira, Iori Sakurai, Sohei Yoshida, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yoshinori Kajimoto, Yasuhiro Hiwatani, Junko Kohmoto, Kazushi Okamoto, <u>Yasumasa Kokubo</u> , Shigeki Kuzuhara.	Neutron Activation Analysis of Scalp Hair from ALS Patients and Residents in the Kii Peninsula, Japan	Biol Trace Elem Res	164	36-42	2015	
Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, <u>Sasaki H</u> , Wakabayashi K.	Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis.	Neurosci Lett	608	6-11	2015	無
Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, <u>Sasaki H</u> , Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K.	Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease.	Brain Pathology	印刷中			無

英文原著・症例報告

Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsu M, Kano T, Hohzen H, Yabe I, Utsumi J, <u>Sasaki H</u> .	Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Mol Brain	8(1)	67	2015	無 難治性疾患実用化研究事業「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療法開発をめざした病態解明」（青木班）への謝辞有
Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, <u>Sasaki H</u> , Wakabayashi K.	Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies.	Neuropathology	35	432-440	2015	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Li S, Zhang P, Kim NC, Kolatis R, Kanagaraj A, Yabe I, Tanino M, Tanaka S, <u>Sasaki H</u> , Kim HJ, Taylor P.	Genetic interaction of hnRNP A2B1 and DnaJB6 in a drosophila model of multisystem proteinopathy.	Hum Mol Genet	印刷中			無
Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, Hayashino Y, Yabe I, Fukuhara S, <u>Sasaki H</u> .	Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease.	J Neurol Sci	360	153-157	2016	有
Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Ohta Y, Yamashita T, <u>Abe K</u> .	Characteristic diffusion tensor tractography in multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia and cortical cerebellar atrophy.	J Neurol.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2015	有
Nakano Y, Matsuzono K, Yamashita T, Ohta Y, Hishikawa N, Sato K, Deguchi K, <u>Abe K</u> .	Long-Term Efficacy of Galantamine in Alzheimer's Disease: The Okayama Galantamine Study (OGS).	J Alzheimers Dis.	47(3)	609-17	2015	有
Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Yunoki T, Kono S, Matsuzono K, Nakano Y, Ohta Y, Yamashita T, Deguchi K, <u>Abe K</u> .	Differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease by MRI-based dynamic cerebrospinal fluid flow.	J Neurol Sci.	357(1-2)	178-82	2015	有
Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Matsuzono K, Nakano Y, Ohta Y, Yamashita T, Deguchi K, <u>Abe K</u> .	Dynamic Cerebrospinal Fluid Flow on MRI in Cortical Cerebellar Atrophy and Multiple System Atrophy-cerebellar Type.	Intern Med.	54(14)	1717-23	2015	有
Kawahara Y, Ikeda Y, Deguchi K, Kurata T, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Yunoki T, Omote Y, Yamashita T, <u>Abe K</u> .	Simultaneous assessment of cognitive and affective functions in multiple system atrophy and cortical cerebellar atrophy in relation to computerized touchpanel screening tests.	J Neurol Sci.	351(1-2)	24-30		有
Mika Yamawaki, kenji Wada-Isoe, Mikie Yamamoto, Satoke Nakashita, Yusuke Uemura, Yoshimitsu Takahashi, Takeo Nakayama & <u>kenji Nakashima</u>	Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study	Brain and Behavior			2015	
Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashiwara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, <u>Nakashima K</u> , Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M.	Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study.				2015	

英文原著・症例報告

Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, <u>Nakashima K</u> , Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin Transl Neurol.	2	417-26	2015	
Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, <u>Nakashima K</u>	Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. Psychiatry Clin Neurosci	Psychiatry Clinical Neurosciences	69	477-482	2015	

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Yamakawa MY, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, <u>Nakashima K</u> , Kawata Y	Anthocyanin suppresses the toxicity of Aβ deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease	Nutr Neurosci			2015	
Watanabe Y, Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, <u>Nakashima K</u>	Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Ther Nucleic Acids		e253	2015	
Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa MY, Watanabe Y, <u>Nakashima K</u> ,	Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions	J Biochem			2015	

英文原著・症例報告

Kawata Y						
Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, <u>Nakashima K</u> , Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H	Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area	Original Article	4	181-189	2015	
Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, <u>Nakashima K</u>	Plasma Brain Natriuretic Peptide is a Marker of Prognostic Functional Outcome in Non-Cardioembolic Infarction	Journal Stroke Cerebrovascular Diseases	24	2285-2290	2015	
Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., Kakuta, Y., Yuzuriha, T., Tanaka, N., <u>Murayama, S.</u> , Tamaoka, A.	Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders.	Neuropathology	35	245-53	2015	無
Uchino, A., Takao, M., Hatsuta, H., Sumikura, H., Nakano, Y., Nogami, A., Saito, Y., Arai, T., Nishiyama, K., <u>Murayama, S.</u>	Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain.	Acta Neuropathol Commun	3	35	2015	有
Ishigami, A., Masutomi, H., Handa, S., Nakamura, M., Nakaya, S., Uchida, Y., Murayama, S., Jang, B., Jeon, Y-C., Choi, E-K., Kim, Y-S., Kasahara, Y., <u>Maruyama, N.</u> , Toda, T.	Mass spectrometric identification of citrullination sites and immunohistochemical detection of citrullinated glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease brains.	Journal Neuroscience Research	93	1664-74	2015	無
Sumikura, H., Takao, M., Hatsuta, H., Ito, S., Nakano, Y., Uchino, A., Nogami, A., Saito, Y., Mochizuki, H., <u>Murayama, S.</u>	Distribution of phosphorylated -synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons.	Acta Neuropathol Commun	3	57	2015	有
Yoshimi, T., Kawabata, S., Taira, S., Okuno, A., Mikawa, R., <u>Murayama, S.</u> , Tanaka, K., Takikawa, O.	Affinity imaging mass spectrometry (AIMS): high-throughput screening for specific small molecule interactions with frozen tissue sections.	Analyst	21	7202-8	2015	無
Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, and <u>Tsuji S.</u>	Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhäuser syndrome.	J Hum Genet DOI 10.1038/jhg.2015.3	60	217-210	2015	無

英文原著・症例報告

Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and <u>Tsuji S.</u>	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin Transl Neurol.	2	417-426	2015	無
--	--	-------------------------	---	---------	------	---

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, <u>Tsuji S.</u> and Ando Y.	Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation.	Neuropathol Appl Neurobiol.	41	391-398	2015	無
Fujisawa T, Yamaguchi N, Kadowaki H, Tsukamoto Y, Tsuburaya N, Tsubota A, Takahashi H, Naguro I, Takahashi Y, Goto J, <u>Tsuji S.</u> , Nishitoh H, Homma K and Ichijo H.	A systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants.	Neurobiol Dis	82	478-86	2015	無
Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shiota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, <u>Tsuji S.</u> , Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M and Kitazawa S.	Spared modulation of errorsensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration.	J Neurophysiol			in press	無
Ishiura H and <u>Tsuji S.</u>	Epidemiology and molecular mechanism of frontotemporal lobar degeneration/amyotrophic lateral sclerosis with repeat expansion mutation in C9orf72.	J Neurogenet	29	2-3	2015	無

英文原著・症例報告

Paap B, Roeske S, Durr A, Schöls L, Ashizawa T, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Lehericy S, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Tallaksen C, Timmann D, <u>Tsuji S</u> , Schulz J, van de Warrenburg BP, Klockgether T	Standardized assessment of hereditary ataxia patients in clinical studies.	Movement Disorders Clinical Practice.			in press	無
Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, <u>Kaji R</u> .	Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy.	Neurology	85	15221524.	2015	有
Miyamoto R, Kawarai T, Oki R, Matsumoto S, Izumi Y, <u>Kaji R</u> .	Lack of C9orf72 expansion in 406 sporadic and familial cases of idiopathic dystonia in Japan.	Mov Disord	30	1430-1431	2013	有
Sako W, Murakami N, Izumi Y, <u>Kaji R</u> .	Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor is associated with idiopathic dystonia.	J Clin Neurosci	22	575-577	2015	無
Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, <u>Nakagawa M</u> , et al.	Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	86(4)	378-384.	2015	有
Tokuda N, Noto Y, <u>Nakagawa M</u> , Mizuno T, et al.	Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation.	Intern Med.	54(15)	19191922.	2015	有
Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, <u>Sano A</u> , Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H	New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	2	e143	2015	無
Hattori N, Nishioka H, <u>Hasegawa K</u> , SWAN study	Comparison of ropinirole controlled-and immediate-release in Japanese patients with advanced Parkinson's study.	Neurology and Clinical Neuroscience		doi:10.1111/ncn3.128	2014	無

英文原著・症例報告

Manabu Funayama, Kenji Ohe, Taku Amo, Norihiko Furuya, Junji Yamaguchi, Shinji Saiki, Yuanzhe Li, Kotaro Ogaki, Maya Ando, Hiroyo Yoshino, Hiroyuki Tomiyama, Kenya Nishioka, <u>Kazuko Hasegawa</u> , Hidemoto Saiki, Wataru Satake, Kaoru Mogushi, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Tatsushi Toda, Yoshikuni Mizuno, Yasuo Uchiyama, Kinji Ohno, Nobutaka Hattori	Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study.	THELANCETNEUROLOGY		1-9	2015	有
--	---	--------------------	--	-----	------	---

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A,,,, <u>Hasegawa K</u> ,,, Takahashi H	Pathological and clinical aspectum of progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology.	Brain Pathology		1-46	2015	無
Murata M, <u>Hasegawa K</u> , Kanazawa I et al	Zonisamide improves wearing - off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study.	Movement Disorders.	30	1343-1350	2015	無
Kondo T, Mizuno Y, Japanese Istradefylline study group	A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease.	Clinical Neuropharmacology	38	41-46	2015	無
Stewart T, Socci V, Aasly JO, ,,,, <u>Hasegawa K</u> ,,,,,	Phosphorylated arfa-synuclein in Parkinson's disease: correlation depends on disease severity.	Acta Neuropathologica com		doi:10.1186/s40478-015-0185-3	2015	無
Kalia LV, Lang AE,,,,, <u>Hasegawa K</u> , et al	Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease.	JAMA Neurology		doi:10.1111	2014	無
<u>Murata M</u> , Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R; Japan Zonisamide on PD Study Group.	Zonisamide improves wearingoff in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study.	Mov Disord.	30(10)	1343-1350	2015.9	無
Sumida K, Sato N, Ota M, Sakai K, Nippashi Y, Sone D, Yokoyama K, Ito K, Maikusa N, Imabayashi E, Matsuda H, Yamada K, <u>Murata M</u> , Kunimatsu A, & Ohtomo K.	Intraventricular cerebrospinal fluid temperature analysis using MR diffusion-weighted imaging thermometry in Parkinson's disease patients, multiple system atrophy patients, and healthy subjects.	Brain Behav.;5(6):	5(6)	e00340.	2015 Jun	無
Furusawa Y, Hanakawa T, Mukai Y, Aihara Y, Taminato T, Iawata Y, Takei T, Sakamoto T, <u>Murata M</u> .	Mechanism of camptocormia in Parkinson's disease analyzed by tilt table-EMG recording.	Parkinsonism Relat Disord.	21(7)	765-770	2015 Jul	無
Takahashi M, Suzuki M, Fukuoka M, Fujikake N, Watanabe S, <u>Murata M</u> , Wada K, Nagai Y, Hohjoh H.	Normalization of Overexpressed -Synuclein Causing Parkinson's Disease By a Moderate Gene Silencing With RNA Interference.	Mol Ther Nucleic Acids.	4	e241	2015.5	無

英文原著・症例報告

Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, <u>Murata M</u> , Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	ANN Clin Transl Neurol.	2 (4)	417-426	2015.4	無
Sano H, <u>Murata M</u> , Nambu A.	Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson ' s disease	J Neurochem.	134 (2)	371-381	2015.7	無
Kondo T, Mizuno Y: Japanese Istradefylline Study Group.	A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease.	Clin Neuropharmacol.	38(2)	41-46	2015	無

著 者 名	論 文 題 名	雑 誌 名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, <u>Murata M</u> , Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N.	High frequency of betapropeller protein-associated neurodegeneration(BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism.	Neurobiol Aging.	36(5)	2004.e15.	2015.5	無
Hirota Iwaki, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Hayato Yabe, Madoka Kubo, Ichiro Ieiri and <u>Masahiro Nomoto</u> .	Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson ' s disease.	Neurology and Clinical Neuroscience	3	68-73	2015	有

英文原著・症例報告

Rina Ando, Noriko Nishikawa, Tomoaki Tsujii, Hiroataka Iwaki, Hayato Yabe, Masahiro Nagai and Masahiro Nomoto	Human T-lymphotropic Virus Type- (HTLV-)-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosislike Symptoms.	INTERNAL MEDICINE	54	1105-1107	2015	無
Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Win T. Kyaw, Nachi Tanabe, Hiroataka Iwaki, Hayato Yabe, Rina Ando and Masahiro Nomoto	Treatment of Myasthenia Gravis in Patients with Elderly Onset at Advanced Age.	Japanese Clinical Medicine	6	9-13	2015	無
Nomoto M, Kubo S, Nagai M, Yamada T, Tamaoka A, Tsuboi Y, Hattori N; PD Study Group.	A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease: A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study.	Clin Neuropharmacol.	38(6)	241-7	2015	無
Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R; Japan Zonisamide on PD Study Group.	Zonisamide improves wearingoff in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study.	Mov Disord.	30(10)	1343-50	2015	無
Hiroataka Iwaki, Masaru Kuriyama, Shuichiro Neshige, Shinichi Takeshima, Takahiro Himeno, Kazuhiro Takamatsu, Yutaka Shimoe, Hiromitsu Kobayashi, Masahiro Nomoto, Akio Tanaka.	Acute ischemic stroke associated with nephrotic syndrome: Incidence and significance - Retrospective cohort study.	eNeurologicalSci	1	47-50	2015	無
Hatano T, Kurita N, Kobayashi M, Hattori N.	Teaching Video NeuroImages: Reemergent jaw tremor in Parkinson disease. (Video)	Neurology	85	e181	2015	無
Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N.	Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	pii: jnnp2014309676.	doi:10.1136/jnnp-2014-309676. [Epub ahead of print]	2015	無
Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N.	The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord.	21	1076-81	2015	無
Ogaki K, Koga S, Heckman MG, Fiesel FC, Ando M, Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Moussaoui-Lamodière EL, Soto-Ortolaza AI, Walton RL, Strongosky AJ, Uitti RJ, McCarthy A, Lynch T, Siuda J, Opala G, Rudzinska M, Krygowska-Wajs A, Barcikowska M, Czyzewski K, Puschmann A, Nishioka K, Funayama M, Hattori N,	Mitochondrial targeting sequence variants of the CHCHD2 gene are a risk for Lewy body disorders.	Neurology	85	2016-25	2015	無

英文原著・症例報告

Parisi JE, Petersen RC, Graff-Radford NR, Boeve BF, Springer W, Wszolek ZK, Dickson DW, Ross OA.						
Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, <u>Hattori N</u> , Aoki S.	Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease.	Eur Radiol.	Oct 29. [Epub ahead of print]		2015	無
Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, Nakahara T, Ando M, Hashimoto K, Nagase M, Saito Y, <u>Hattori N</u> .	Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord.	21	911-6.	2015	無

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, <u>Hattori N</u> .	CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study.	Lancet Neurol.	14	274-82.	2015	有
Nishikawa N, Shimo Y, Wada M, <u>Hattori N</u> , Kitazawa S.	Effects of aging and idiopathic Parkinson's disease on tactile temporal order judgment.	PLoS One.	10	e0118331	2015	無
Araki K, Yagi N, Ikemoto Y, Yagi H, Choong CJ, Hayakawa H, Beck G, Sumi H, Fujimura H, Moriwaki T, Nagai Y, Goto Y, <u>Mochizuki H</u> .	Synchrotron FTIR microspectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients.	Sci Rep.	5	17625	2015	
Choong CJ, Sasaki T, Hayakawa H, Yasuda T, Baba K, Hirata Y, Uesato S, <u>Mochizuki H</u> .	A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease.	Neurobiol Aging.	37	103-116	2016	
Tada S, Furuta M, Fukada K, Hirozawa D, Matsui M, Aoike F, Okuno T, Sawada JI, <u>Mochizuki H</u> , Hazama T.	Severe parkinsonism associated with anti-CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome and abnormal signal intensity in the bilateral basal ganglia.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	Published Online First 15 September 2015		2015	
Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Ito S, Nakano Y, Uchino A, Nogami A, Saito Y, <u>Mochizuki H</u> , Murayama S.	Distribution of α -synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons.	Acta Neuropathol Commun	Published Online First 15 September		2015	

英文原著・症例報告

			2015			
Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, <u>Mochizuki H</u> , Obata F, Okano H.	2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/ GSK-3 signaling pathway.	Hum Mol Genet.	24	4879-900	2015	
Asano T, Koike M, Sakata S, Takeda Y, Nakagawa T, Hatano T, Ohashi S, Funayama M, Yoshimi K, Asanuma M, Toyokuni S, <u>Mochizuki H</u> , Uchiyama Y, Hattori N, Iwai K.	Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration.	Neurosci Lett.	588	29-35	2015	
Hazuki Watanabe, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Akihiro Hirakawa, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Jo Senda, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Hiroyuki Tomiyama, Akira Taniguchi, <u>Ikuko Aiba</u> , Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Masaya Oda, Osamu Kano, Koichi Okamoto, Satoshi Kuwabara, Kazuko Hasegawa, Takashi Imai, Masashi Aoki, Shoji Tsuji, Imaharu Nakano, Ryuji Kaji, Gen Sobue	Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	16	230-236	2015	有
Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, <u>Onodera O</u> , Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H.	Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology.	Brain Pathol.	doi: 10.1111/bpa.12265.		2015	無

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
-----	------	-----	---	---	-------	--------------

英文原著・症例報告

<p>Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, <u>Toda I</u>, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.</p>	<p>Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.</p>	<p>Ann Clin Transl Neurol</p>	<p>2</p>	<p>417-426</p>	<p>2015</p>	<p>無</p>
<p>Oda T, Xiong H, Kobayashi K, Wang S, Satake W, Jiao H, Yang Y, Cha PC, Hayashi Y.K., Nishino I, Suzuki Y, Sugano S, Wu X, <u>Toda I</u>.</p>	<p>A de novo mutation of the MYH7 gene in a large Chinese family with autosomal dominant myopathy.</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>2</p>	<p>Article number: 15022</p>	<p>2015</p>	<p>無</p>

英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Kaji R	Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes.	Toxicon	107	85-88	2015
Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, <u>Kaji R</u> , Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA.	Strategies for treatment of dystonia.	J Neural Transm (Vienna)	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2015
Goto S, Morigaki R, Okita S, Nagahiro S, <u>Kaji R</u> .	Development of a highly sensitive immunohistochemical method to detect neurochemical molecules in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from autopsied human brains.	Front Neuroanat	9	22	2015
Sumi-Akamaru H, Beck G, Kato S, <u>Mochizuki H</u> .	Neuroaxonal dystrophy in PLA2G6 knockout mice.	Neuropathology	35	289-302	2015
Choong CJ1, Baba K1, <u>Mochizuki H1</u> .	Gene therapy for neurological disorders.	Expert Opinion on Biological Therapy	Published online: 05 Dec 2015		

邦文単行本

著 者 名	論 文 題 名	書 名	(編集者名)	出版社名	(出版地名)	出版西暦年	頁
岩木三保、吉良潤一	難病医療コーディネーターの役割． 神経難病の地域支援．	アクチュアル脳・神経疾患の臨床． すべてがわかる神経難病医療．	辻省二、西澤正豊	中山書店		2015	248-253
斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症	こどもの病気 遺伝について聞かれたら、	松原洋一、呉繁夫、左合治彦	診断と治療社	東京	2015	126-127
斎藤加代子	運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症	神経内科研修ノート	永井良三	診断と治療社	東京	2015	307-309
中川正法 他。		シャルコー・マリー・トウス病診療マニュアル改訂2版	中川正法	金芳堂	京都	2015	全頁
島田 斉，石川 愛，北村 聡一郎，樋口 真人	タウ PET イメージング	Annual Review 神経 2015	鈴木則宏，祖父江 元，荒木信夫，宇川義一，川原信隆	中外医学社	東京	2015	50-56

邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
小倉 礼、守吉秀行、中井紀嘉、西田卓、北川 諭、吉田眞理、安田武司、伊藤泰広	4/ 2のアポリポ蛋白E 遺伝子型を有した Amyloid- β -related cerebral angiitis の1例	臨床神経	55	561-566	2015	無
久保祐二、伊藤万由理、青木亮子、斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症における S MN 遺伝子のコピー数解析と遺伝カウンセリングへの応用	日本遺伝カウンセリング学会誌	35	99-104	2014	無
吉田 健二、森松 暁史、飯國洋一郎、白田 明子、中村 雅之、佐野 輝、山根 清美	Chorea-acanthocytosis の1例	運動障害	24	7-12	2014	無
高取由紀子、鮫島稔弥、兒玉晃子、児玉 圭、楠本朗、春日井基文、赤崎安昭、佐野 輝	精神疾患患者における身体的治療の同意についての問題提起 -特徴的な4症例を通して-	総合病院精神医学	26	397-403	2015	無
服部信孝、尾関宏文、長谷川一子	進行期パーキンソン病患者における振戦・固縮など運動症状に対するロピニロール徐放錠の効果：国内第相試験の追加解析	臨床医薬	31	735-741	2015	無
野元正弘	Pharmacovigilance における個と集団	薬剤疫学	20(1)	35-39	2015	無
中森 雅之、望月 秀樹	神経変性疾患の RNA 創薬は5年以内に成功するか？「No」の立場から	Frontiers in Parkinson Disease	8	141-143	2015	なし
戸田 達史	神経難病 研究と治療の現状と展望 (解説)	日本遺伝カウンセリング学会誌	36 巻 1 号	1~5	2015	無
戸田達史	特集 パーキンソン病最新情報 遺伝性パーキンソン病診断の最近の進歩	日医雑誌	144 巻 8 号	1585~1589	2015	無
佐竹渉、戸田達史	孤発性パーキンソン病の疾患遺伝子とその探索	BIO Clinica	30 巻 8 号	806~813	2015	無
島田 斉	パーキンソン病関連疾患タウイメージング.	MDSJ Letters	8	4-5	2015	無
遠藤 浩信、島田 斉	進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核症候群の tau PET	神経内科	82	153-159	2015	無
遠藤 浩信、佐原 成彦、島田 斉	神経放射線診断 最新情報と読影のビットフォール Tau PET	月刊 臨床神経科学	33	1156-1158	2015	無
北村 聡一郎、島田 斉	タウイメージング	最新医学	70	142-146	2015	無

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
小早川優子、吉良潤一	難病新法元年を迎えて	日本在宅医学会雑誌	17(2)		2016
吉田眞理	大脳皮質概論	BRAIN and NERVE	67 (4)	355-369	2015
斎藤加代子、久保祐二	脊髄性筋萎縮症 0 型	日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, 神経症候群, 第2版	27	530-532	2014
渡辺保裕、中島健二	筋萎縮性側索硬化症と認知症	日本医事新報	4758	57	2015
小久保康昌	紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合- 疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-	Brain and Nerve	67	961-669	2015
山下徹、阿部康二	ALS と Asidan (SCA36)	神経内科	第 82 巻 4 号	356-359	2015
中島健二	変貌する Parkinson 病診療	日本内科学会雑誌	104	1543-1545	

和田健二, <u>中島健二</u>	パーキンソン病における精神症状とその治療	変貌するパーキンソン病治療	33	994-999	
野村哲志, <u>中島健二</u>	パーキンソン病診療 睡眠障害	メディカルレビュー社	33	47-51	
野村哲志, <u>中島健二</u>	睡眠時無呼吸とレストレスレッグス症候群	循環器内科	77	175-182	
河野公範, 荒木智子, 土屋智, 山下英尚, 水野創一, 岡靖哲, 新野秀人, 川田誠一, 大槻学, <u>中島健二</u> , 野村哲志, 堀口淳	レストレス・レッグス症候群の日中の抑うつ, 不安・焦燥, 無気力に関する検討	精神医学	57	753-759	
中川正法	CMT の治療 - 神経内科の立場から	Brain and Nerve	68(1)	43-50	2016
柿本泰男, 上野修一, <u>佐野輝</u>	ヒト脳内ドパミンの分布と Parkinson 病によるドパミン減少の発見	神経治療学	32	9-14	2015
長谷川一子	Parkinson 病でみられるすくみ現象	神経内科	83	206-212	2015
村田美穂.	ドパミントランスポーターシンチグラフィ	神経内科	82(2)	129-134	2015
村田美穂.	パーキンソン病の治療 変貌する概念と治療戦略	エディトリアル カレントセラピー	33(10)	7	2015
村田美穂.	非運動症状に対する治療	Clinical Neuroscience	33(9)	1059-1062	2015
村田美穂.	加齢に伴う運動障害と Parkinson 病	日本内科学会雑誌	104	1572-1577	2015
村田美穂.	パーキンソン病発症前コホート研究	BIO Clinica	30(8)	23-27	2015
向井洋平, <u>村田美穂</u> .	Lewy 小体病とは	Clinical Neuroscience	33(3)	288-292	2015
向井洋平, <u>村田美穂</u>	SWEDDs (Scans without Evidence of Dopamine Deficit)	BRAIN and NERVE	掲載予定	掲載予定	2016
生野正嗣, <u>高橋良輔</u>	パーキンソン病と類縁疾患	臨床と研究	92 巻 6 号	728-732	2015
服部信孝, 村田美穂, <u>高橋良輔</u> , 武田篤, 坪井義男	パーキンソン病の進歩一病態解明そして新規治療はどこまで進んだかー	日本医師会雑誌	第 144 巻第 8 号	1561 - 1574	2015
樽野陽亮, <u>高橋良輔</u>	パーキンソン病の治療	Medical Practice 臨時増刊号「最新のガイドラインを生かした日常内科診療」2016 年 - その充実とレベルアップを目指して - 」	第 33 巻	印刷中	2016
<u>野元正弘</u> , 鈴木則宏, 前田哲也	総合診療医と Parkinson 病	日本内科学会雑誌	104(8)	1597-1607	2015
野元正弘	最新 薬物治療の実際 パーキンソン病の治療	CLINIC magazine	551(5)	23-27	2015
野元正弘	抗がん剤の開発と研究	愛媛医学	34(2)	103-104	2015
矢部勇人, <u>野元正弘</u>	P DLewy における黒質・線条体系の病態生理	Clinical Neuroscience	33(9)	990-991	2015
野元正弘	パーキンソン病講座 薬物治療	難病と在宅ケア	21(2)	35-38	2015
船山 学, <u>服部信孝</u> .	遺伝性パーキンソン病 研究の現状と展望	Bio Clinica	30	752-756	2015
森 聡生, 波田野琢, <u>服部信孝</u>	パーキンソン病の病因遺伝子, 特集 パーキンソン病診療 update	Pharma Medica	33	15-23	2015
馬場 孝輔 <u>望月 秀樹</u>	【Parkinson 病の治療 内科医に必要な新しい知見】 これからの Parkinson 病治療	日本内科学会雑誌	104	1591-1596	2015
奥野 龍禎 <u>望月 秀樹</u>	【免疫と精神神経疾患】 免疫とパーキンソン病・レビー小体型認知症	精神科	27	252-257	2015
小仲 邦 <u>望月 秀樹</u>	【パーキンソン病-変貌する実態と最新の治療】 診断と鑑別診断 二次性パーキンソニズムとの鑑別	Clinical Neuroscience	33	1050-1052	2015
下畑享良, <u>饗場郁子</u> , 西澤正豊	総説 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療	BRAIN and NERVE	67	513-523	2015
下畑享良, <u>饗場郁子</u> , 西澤正豊	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】 (第 7 章) 神経・筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症	内科	115	1203-1209	2015

饗場郁子, 下畑享良, 榊原隆次, 吉田真理	特集 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺と自律神経障害	神経内科	83	44-53	2015
------------------------	----------------------------------	------	----	-------	------