

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 健二

平成29（2017）年 5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に関する研究	----- 1
中島 健二	
(資料) 1. 当研究班で作成した手引き・ケアマニュアル等	----- 8
2. 当研究班で検討した概要・診断基準・重症度分類	----- 9
(1) 球脊髄性筋萎縮症	
(2) 筋萎縮性側索硬化症	
(3) 脊髄性筋萎縮症	
(4) 原発性側索硬化症	
(5) 進行性格上性麻痺	
(6) パーキンソン病	
(7) 大脳皮質基底核変性症	
(8) ハンチントン病	
(9) 神経有棘赤血球症	
(10) シャルコー・マリー・トゥース病	
(11) 脊髄空洞症	
(12) 遺伝性ジストニア	
(13) 前頭側頭葉変性症	
3. 当研究班で検討した臨床調査個人票	----- 105
(1) 球脊髄性筋萎縮症	
(2) 筋萎縮性側索硬化症	
(3) 脊髄性筋萎縮症	
(4) 原発性側索硬化症	
(5) 進行性格上性麻痺	
(6) パーキンソン病	
(7) 大脳皮質基底核変性症	
(8) ハンチントン病	
(9) 神経有棘赤血球症	
(10) シャルコー・マリー・トゥース病	
(11) 脊髄空洞症	
(12) 遺伝性ジストニア	
(13) 前頭側頭葉変性症((行動異常型)前頭側頭型認知症)	
(14) 前頭側頭葉変性症(意味性認知症)	
II . 分担研究報告	----- 155
1 . シャルコー・マリー・トゥース病患者レジストリー(CMTPR)の現状と課題	----- 156
中川 正法	
2 . 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査	----- 160
斎藤 加代子	
3 . ALSの経過、予後に影響する臨床的因子	----- 162
祖父江 元	
4 . 筋萎縮性側索硬化症の呼吸機能評価における横隔膜超音波検査の有用性	----- 166
戸田 達史	
5 . ALSの進行様式に関する定量的解析	----- 168
横田 隆徳	
6 . ALS診断における、SMN遺伝子検索の有用性に関する研究	----- 172
小野寺 理	
7 . 家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関する遺伝子解析	----- 175
青木 正志	

8. 家族性および孤発性筋萎縮性側索硬化症の分子医学 辻 省次	-----	1 7 7
9. 筋萎縮性側索硬化症運動皮質興奮性の病期変化 ：上位運動ニューロン評価における診断感度向上を目指して 桑原 聡	-----	1 7 8
10. 原発性側索硬化症に関する研究 上位運動ニューロン障害の評価法について 森田 光哉	--	1 8 1
11. ALS-FTD-Q-J横断調査 渡辺 保裕	-----	1 8 4
12. FTLDの臨床画像バイオマーカー開発に関する研究 祖父江 元	-----	1 8 6
13. 難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態 都道府県アンケートより 吉良 潤一	-----	1 8 9
14. レビー小体病バイオリソース構築 村山 繁雄	-----	1 9 1
15. JALPAC研究における生体試料リソース構築に関する研究 池内 健	-----	1 9 4
16. JALPAC研究の現状 登録時医療情報についての解析 中島 健二	-----	1 9 7
17. 当科におけるJALPACへの取り組み 阿部 康二	-----	2 0 2
18. 進行性核上性麻痺(PSP)の病理学的スペクトラムに関する研究 吉田 眞里	-----	2 0 4
19. 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～ 饗場 郁子	-----	2 1 0
20. 紀伊ALS/PDC療養の手引きの作成 小久保 康昌	-----	2 1 5
21. Japan Dystonia Consortium の構築 梶 龍兒	-----	2 1 9
22. 神経有棘赤血球症の診療の手引の作成に関する研究 佐野 輝	-----	2 2 1
23. ハンチントン病ガイドラインの作成 長谷川 一子	-----	2 2 4
24. 脊髄空洞症の発症素因に関する検討～自己免疫機序に関して 佐々木 秀直	-----	2 2 6
25. 特発性基底核石灰化症(IBGC)に関する研究 診療ガイドラインの作成に向けて 保住 功	-	2 2 9
26. パーキンソン病療養の手引きの改訂 高橋 良輔	-----	2 3 2

27.	経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成 村田 美穂	-----	2 3 5
28.	パーキンソン病における早期診断バイオマーカーの探索研究 服部 信孝	-----	2 3 7
29.	パーキンソン病における自動車運転事故のリスクファクターについて ~パーキンソン病治療薬と自動車事故との関係について~ 野元正弘	-----	2 4 0
30.	臨床調査個人票を用いたパーキンソン病における認知症と関連因子の検討 望月 秀樹	----	2 4 3
31.	神経疾患における二足及び四足歩行の定量的解析 辻 省次	-----	2 4 6
III . 研究成果の刊行に関する一覧表			----- 2 4 7

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 独立行政法人国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

神経変性疾患である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)脳内鉄沈着神経変性症、12)脊髄空洞症、13)前頭側頭葉変性症、14)Charcot-Marie-Tooth病、15)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、16)特発性基底核石灰化症の16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・特任教授

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 池内 健  
所属・職 新潟大学脳研究所・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 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 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

氏名 保住 功  
所属・職 岐阜薬科大学薬物治療学・教授

## A．研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発性側索硬化症（PLS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、2)Parkinson病（PD）関連疾患：PD、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病（HD）、神経有棘赤血球症（NA）、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症（FTLD）、6)Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、7)ジストニア、8)脳内鉄沈着神経変性症（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）、10)特発性基底核石灰化症（IBGC）の16疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

## B．研究方法

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

## 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. 神経変性疾患の臨床調査個人票、概要・診断基準等に関する検討、ICDコードに関する意見提出

神経変性疾患に関し、SBMA、ALS、SMA、PLS、PSP、PD、CBD、HD、NA、CMT、脊髄空洞症、遺伝性ジストニア、FTLDの臨床調査個人票、概要・診断基準等に関して確認・検討した。

指定難病として指定されている神経変性疾患の診断に必要な遺伝子検査の実施状況などを調査した。

神経変性疾患領域の指定難病に対する「疾病、傷害及び死因の統計分類」基本分類コード（ICDコード）付与に関し、それぞれの疾患が該当するICDコードについて意見を難病対策課に提出した。

### 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) 新たな診断基準や診断感度向上に向けて、磁気刺激を活用した上位運動ニューロン障害評価（桑原班員）や、進行に対する上位運動ニューロン障害の影響（横田班員）、横隔膜超音波検査による呼吸機能評価の有用性について検討した（戸田班員）。

2) 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（祖父江班員）。

3) 各都道府県難病担当部局課係に対するアンケート調査を実施し、難病法施行後も難病医

療ネットワーク事業の県による差が大きいが、共通して専門的な知識を有する人材確保の困難さが課題であることが明らかになった（吉良班員）。

4) オランダで開発されたALSの行動・性格変化や認知症に関するアンケート調査であるALS-FTD-Qについて解析し（Watanabe Y et al. J Neurol Sci. 2016）、研究班Hpに掲載し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>）、普及を図っている（渡辺班員）。

5) 家族性ALSや孤発性ALSにおける遺伝子解析により、診断・診断基準への活用について検討した（青木班員、小野寺班員）。

## (2) 脊髄性筋萎縮症（SMA）

SMA患者登録システムを構築し、遺伝学的に確定診断された小児期発症のSMAについて我が国で初めて自然歴調査を行い、運動機能の獲得・喪失のスペクトラムが広いことが示された（斎藤班員）。これらの結果を踏まえ、2012年に「SMA診療マニュアル」を作成しているが、今後、診療ガイドラインを作成する予定である（斎藤班員）。

## (3) 原発性側索硬化症（PLS）

診断基準の改訂・改善のため、電気生理学的検査による上位ニューロン障害評価の有用性について検討した（森田班員）。

## (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進めた。

2) 患者・家族向けの「療養の手引き」を改訂し、本研究班Hpに掲載してダウンロード可能（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/parkinson.pdf>）とすると共に冊子版としても印刷発行し、関係機関への送付も可能とした。（高橋班員）。

3) PD患者の自動車運転に対するアドバイスのガイドラインへの記載に向けて、自動車運転に関する調査を行った（野元班員）。

4) ガイドラインの改訂に向けて、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、認知症が進行期PDで多く、L-dopa製剤の投与者に多い傾向を認めた（望月班員）。

5) 診断・診断基準への活用に向けて、診断バイオマーカーの有用性についても検討した（服部班員）。

6) 経腸管持続ドパ投与療法のガイドライン作成に向けて、トラブルシューティングマニュアルを作成した（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41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) を進めた。事務局を鳥取大学に置いて実施中で、現在、149例（72.6±6.8歳）の登録が完了し、ゲノムDNA 91%、血漿93%、血清98%、脳脊髄液75%、リンパ芽球セルライン91%の収集率であった（池内班員、村山班員、阿部班員、横田班員、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記載しており、現在、印刷中であり、2017年中に「認知症疾患診療ガイドライン2017」として発行する（長谷川班員、中島）。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た（池内班員、長谷川班員、中島）。

#### (7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

1) 病理診断例における臨床診断基準のvalidationの検討である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を進めた（饗場班員、吉田班員）。

2) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能障害に関して「認知症疾患診療ガイドライン2017」において記載した。本ガイドラインは、現在、印刷中で、2017年中に発行する（中島）。

3) 認知機能以外に関するガイドラインは、日本神経治療学会と連携し、前述のPSPのガイドラインと共に作成作業を進めている（池内班員、長谷川班員、饗場班員、中島）。

4) 平成22年に発行されていた「CBD診療とケアマニュアル」を改訂した（第2版）。印刷発行すると共に、本研究班Hpで公開している（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/cbd.pdf>）。

5) JALPACによるCBDの自然歴調査・生体試料収集を進めた（池内班員、村山班員、横田班員、中島）。

6) 早期診断・診断基準におけるタウPETの活用の可能性について報告した（青木班員）。

#### (8) Huntington病（HD）

1) HDの認知機能に関するガイドラインは日本神経学会と連携し、「認知症疾患診療ガイドライン2017」の中で作成している。本ガイドラインは、現在、印刷中であり、2017年度中に発行する（中島）。

2) 運動機能障害など、認知機能障害以外を含めたHD全体としての診療ガイドラインは、日本神経治療学会と連携し、2016年度に原稿を作成した（長谷川班員）。今後、発行に向けて査読などの作業を進めていく。

3) 2013年に発行された療養の手引き「ハンチントン病と生きるーよりより療養のためにー」の改訂を行って、本研究班Hpで公開し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>）、印刷発行も行った（長谷川班員、中島）。

4) HDの進行に影響を及ぼす後天的要因に関する調査も含めた検討を進めるため、レジストリの構築について検討した（長谷川班員）。

#### (9) 神経有棘赤血球症（NA）

1) 「NAの診療の手引き」の原稿を作成し（佐野班員）。

2) 我が国のNA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

診断基準の改訂に向けて、脊髄空洞症例について自己抗体の有用性を検討し、1例ではあるが抗MOG抗体が陽性であることを認めた（佐々木班員）。

#### (11) 前頭側頭葉変性症（FTLD）

1) 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：祖父江班員）と連携してFTLDの前方向的臨床情報収集研究（FTLD-J）を構築した。実態調査や自然歴の調査を進めていく（祖父江班員）。

2) 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、「認知症疾患診療ガイドライン20

17」を作成した。現在、印刷中である（祖父江班員、池田研究協力者、中島）。

3) JaCALS、FTLD-Jと連携して「FTLD療養の手引き」を作成した（祖父江班員）。

#### (12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

昨年度に構築したCMT Patient Registry (CMTPR) システムにおいて患者登録を進め、318名が登録した（中川班員）。

#### (13)ジストニア

1) 「ジストニア診療ガイドライン」の作成を進めた（梶班員、長谷川班員）。

2) Japan Dystonia Consortiumを構築し、ジストニアのレジストリを進めた（梶班員）。

#### (14) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

・療養マニュアル（診療ガイドライン）の作成を検討した（長谷川班員）。

#### (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）

1) 「紀伊ALS/PDC療養の手引き」を作成し、印刷発行した。本研究班Hpにおいても公開した（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/als.pdf>）（小久保班員）。

2) 臨床データベースの作成について、三重大学を中心に検討会を立ち上げて検討を進めた（小久保班員）。

#### (16) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

診断・診断基準についての検討を行うと共に、稀少疾患である本症の診療ガイドライン作成に向けて、弧発例の患者の語りに基づく質的研究を行った（保住班員）。

### 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(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を進めた(村山班員)。

#### D. 考察

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

平成28年度は研究期間3年間の3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。

#### E. 結論

平成28年度には下記の研究を実施した。

1. 神経変性疾患16疾病を対象として、政策研究を進めた。
2. 各神経変性疾患について、ガイドラインの作成について検討し、診断基準・重症度分類の作成・改訂、改訂に向けての検討、患者・疫学調査やレジストリ構築について検討した。
3. PD、PSP、CBD、HD、FTLD、ジストニアに関する診療ガイドラインの作成を進めた。
4. 患者・介護者向けに、PD、HD、FTLDの療養の手引き、PSP、CBDのケアマニュアルを改訂・作成して印刷発行した。また、NAの手引き

についても作成を行った。

5. より精度の高い神経変性疾患の診断基準・重症度分類の作成に向けて、検討した。
6. 患者調査・疫学調査による実態把握や自然歴の解明などの解析、レジストリ研究を進めた。
7. 関連する実用化研究班とも連携し、神経変性疾患研究・医療についての議論を進めた。
8. 疾患別検討のみならず、神経変性疾患に共通する課題についても検討した。すなわち、
  - 1) 遺伝子診断体制や情報収集体制、難病医療ネットワーク、相談・支援を含めた療養体制の検討
  - 2) 我が国における神経病理診断体制の構築についての検討
  - 3) 各神経変性疾患の相互関連性や境界領域の検討などの検討を進め、神経変性疾患全体として検討を進めた。

## F．健康危険情報

### G．研究発表

#### 1．論文発表

1. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K, the ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci.* 2016, 367, 51-5.
2. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K,

- Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Aug;87(8):851-8. doi: 10.1136/jnnp-2015-311541. Epub 2016 Jan 8.
3. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi 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, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar;39:219.e1-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.030. Epub 2015 Dec 7. PMID:26742954
4. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav.* 2016, 6, e00557.

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

### H．知的所有権の取得状況

#### 1．特許取得

出願番号2016-017794、発明者：服部信孝、斉木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子悠、森 聡生、奥住文美、発明の名称：パーキンソン病診断指標、出願人：学校法人順

天堂、出願日：2016年 2月 2 日。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

## 1. 当研究班で作成した手引き・ケアマニュアル等のリスト

- (1) パーキンソン病の療養の手引き
- (2) PSP 進行性核上性麻痺診断とケアマニュアル Ver.4
- (3) 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療とケアマニュアル Ver.2
- (4) ハンチントン病と生きる - よりよい医療の為に - Ver.2
- (5) 前側頭葉変性症の療養の手引き
- (6) CMT 学校関係者向けパンフレット
- (7) 紀伊 ALS/PDC 療養の手引き

## **2. 当研究班で検討した概要・診断基準・重症度分類**

# 1 球脊髄性筋萎縮症

## 概要

### 1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下および筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳ごろで、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

### 2. 原因

X染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第1エクソン内にある CAG の繰り返し、38 以上に異常延長していることが本症の原因である(正常では 36 以下)。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。男性ホルモンが神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

### 3. 症状

神経症候としては、下位運動ニューロンである顔面、舌、及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などがみられ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、ブルガダ(Brugada)症候群を合併することがある。

### 4. 治療法

根治治療は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、脂質異常症などの合併症に対して治療を行う。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。

### 5. 予後

本症の神経症候は緩徐進行性で、徐々に筋力が低下し、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で車イス生活を余儀なくされることが多い。通常、誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が直接死因となることが多い。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
1223 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療は確立していない)

4. 長期の療養

必要(緩徐進行性である)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

< 診断基準 >

A. 神経所見: 以下の神経所見(ア) (イ) (ウ) (エ)のうち2つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である。

2. 発症者は男性であり、家族歴を有する。

3. アンドロゲン不全症候(女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など)

4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める。

C. 鑑別診断が出来ている。

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長

< 診断のカテゴリー >

上記のA. B. C. をすべてみたすもの、またはA. とD. の両方をみたすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養 (N)**

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

- 0 . 症候なし。
- 1 . 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2 . 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3 . 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4 . 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5 . 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 . 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
- 2 . 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 . なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 2 筋萎縮性側索硬化症

### 概要

#### 1. 概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に变性・消失していく原因不明の疾患である。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2～5年で死亡することが多い。

#### 2. 原因

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)のうち約5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮性側索硬化症(家族性 ALS)とよばれる。家族性 ALS の約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている(ALS1)。その他にも原因遺伝子が次々に報告されている。孤発性 ALS の病態としてはフリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害をきたすという仮説が有力である。また孤発性 ALS の多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

#### 3. 症状

ALS は発症様式により、(1)上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢型(普通型)、(2)構音障害、嚥下障害といった球症状が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)の3型に分けられることがある。これ以外にも呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や、体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例もあり多様性がみられる。

#### 4. 治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999年より本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なりハビリが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養を考慮する必要がある。また進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、早めに新たなコミュニケーション手段の習得を行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、適切なコンピューター・マルチメディア、意思伝達装置及び入力スイッチの選択により、コミュニケーションが可能となることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ症状が進行する前に予め、どのような治療法を選択するかの話し合いを早めに、十分に時間をかけて行うことが大切である。

#### 5. 予後

症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約3.5年といわれているが正確な調査は無く、個人差が非常に大きい。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3か月以内に死亡する例もある。

一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで 10 数年の経過を取る例もあり、症例ごとに細やかな対応が必要となる。

#### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
9,096 人
2. 発病の機構  
不明 (遺伝子異常等との関連が考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (根治的治療法はない)
4. 長期の療養  
必要 (進行性の経過をとる)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
研究班による ALS 重症度分類を用いて、2 以上を対象とする。

#### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

## < 診断基準 >

### 1. 主要項目

(1) 以下の ~ の全てを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

成人発症である。(生年月日から判断)

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つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。
- SODの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領域以上に上位及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:線維束性収縮電位、陽性鋭波、線維自発電位。

慢性脱神経所見:運動単位電位の減少・動員遅延、高振幅・長持続時間、多相性電位。

### (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、多発性筋炎、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) SODの遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

(2) まれ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) 身体領域の分け方と上位及び下位運動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 (胸随領域)	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 ホフマン反射亢進 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 バビンスキー徴候 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

<重症度分類>

2以上を対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養等)、人工呼吸器使用。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

### 3 脊髄性筋萎縮症

#### 概要

#### 1. 概要

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%に *SMN1* 遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1～2割において *SMN1* 遺伝子変異を認める。*SMN1* 遺伝子に変異がなく早期に呼吸障害を来すI型において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を認めることがある。

#### 2. 原因

原因遺伝子は、1995年、*SMN1* 遺伝子として同定された。I、II型のSMAにおいては、*SMN1* 遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、*SMN1* 遺伝子の近傍には、*NAIP* 遺伝子、*SERF1* 遺伝子などが存在し、それらはSMAの臨床症状を修飾するといわれている。早期に重症な呼吸障害を示すI型の一部において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を示す例がある。III、IV型においては、*SMN1* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

#### 3. 症状

I型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン (Werdnig-Hoffmann) 病

発症は出生直後から生後6か月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9か月である。

II型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ (Dubowitz) 病

発症は1歳6か月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー (Kugelberg-Welander) 病

発症は1歳6か月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の拳上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、II型と同様に側彎などの脊柱変形が顕著となりやすい。

IV型:成人期以降の発症のSMAをIV型とする。

小児期発症のI、II、III型と同様の *SMN1* 遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特

に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMA においては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

#### 4. 治療法

根治治療はいまだ確立していない。Ⅰ型、Ⅱ型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。Ⅰ型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。Ⅰ型、Ⅱ型において、非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法:NIPPV)は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。Ⅲ型、Ⅳ型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。Ⅰ型やⅡ型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

#### 5. 予後

Ⅰ型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状を来す。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。Ⅱ型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。Ⅲ型、Ⅳ型は生命的な予後は良好である。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

712人

##### 2. 発病の機構

不明(遺伝子変異の機序が示唆される)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

##### 4. 長期の療養

必要(進行性である)

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、modified Rankin Scale mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

< 診断基準 >

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準

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. 以下を含む鑑別診断ができている。

- (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

D. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。

- (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

< 診断のカテゴリー >

Definite: (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite: (1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつDを満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

<重症度分類>

生活における重症度分類で2以上または、modified Rankin Scale mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

生活における重症度分類

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。

日本版modified Rankin Scale mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

## 食事・栄養(N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 4 原発性側索硬化症

### 概要

#### 1. 概要

運動ニューロン疾患のうちで一次(上位)運動ニューロンのみが選択的、進行性に障害され、二次(下位)運動ニューロンは保たれる原因不明の疾患である。若年から中年以降にわたって幅広い年齢層に発症する。原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis:PLS)は、一次運動ニューロン障害が前面に出た筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)との鑑別が困難な場合があり、前頭側頭葉変性症との関連を指摘する意見もある。しかしながら、数は少ないものの PLS の剖検例は ALS や前頭側頭葉変性症とは異なる病理像を示しており、これらとは異なる疾患と考えられる。一方、臨床的には家族歴の明らかでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は困難であり、この点に留意する必要がある。

運動ニューロン疾患のうち約 1.6～4.4%が PLS と診断されている。わが国で 2005 年から 2006 年にかけて全国アンケート調査を実施したところ、日本での有病率は、筋萎縮性側索硬化症症例の2%という結果であった。

#### 2. 原因

本疾患の診断基準では家族歴がないということになっており、この基準を満たすものの原因については全く不明という現状である。なお常染色体劣性遺伝を示す家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子(ALS2)として同定された alsin が、その後若年型 PLS、遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子であるという報告もある。

#### 3. 症状

通常 40 歳以降に下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いが、中には上肢、まれではあるが嚥下・構音障害等の仮性球麻痺症状で初発する例も報告されている。進行性だが、一般的に筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐とされている。

筋萎縮や線維束性収縮は通常認められず、筋電図でも二次運動ニューロン障害を示す所見はないとされるが、罹病期間が長くなると軽度の二次運動ニューロン障害を示した症例も報告されている。

頭部画像では、萎縮が確認できない症例から中心前回に限局性した萎縮、前頭葉に広範な萎縮を認めた症例も報告されている。

#### 4. 治療法

根治的な治療はないが、痙縮に対して内服治療やリハビリテーションが行われる。

#### 5. 予後

筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐といわれている。

#### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
175人(研究班による)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的な治療はない)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準等あり)
6. 重症度分類  
研究班による ALS 重症度分類で2以上を医療費助成の対象とする。

#### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

< 診断基準 >

「Definite」および「Probable」を対象とする。

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
2. 成人発症、通常は 40 歳代以降
3. 孤発性(注: 両親に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、バビンスキー徴候、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 ビタミン B<sub>12</sub>)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(ライム(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 の増大が時にみ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. 末梢神経刺激による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

遺伝性痙性対麻痺

脊髄腫瘍

HTLV-1 関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)

多発性硬化症

連合性脊髄変性症(ビタミン B<sub>12</sub> 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)、

ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー(Gerstmann-Straussler-Scheinker)症候群、遺伝性成人発症ア

レキサングー病等)

診断のカテゴリー：

・Definite(確実例)：

「Probable」の条件を満たし、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。

・Probable(臨床的にほぼ確実例)：

臨床像として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、2.成人発症、3.孤発性、4.緩徐進行性の経過、5.3年以上の経過、6.錐体路の障害で生じる症候のみを示し、B.検査所見の1～6が診断基準を満たし、鑑別すべき疾患を除外できる。

#### <重症度分類>

以下の重症度分類において、2以上を医療費助成の対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用。

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 5 進行性核上性麻痺

### 概要

#### 1. 概要

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は、中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内およびグリア細胞内に蓄積する疾患である。病理学的にはアストロサイト内の tuft of abnormal fibers (tufted astrocytes) が PSP に特異的な所見とされている。神経学的には易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソンニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢保持障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害 (初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となつて、寝たきりになる。

#### 2. 原因

現在は不明である。パーキンソン病のような発症の危険因子に関する研究はまだ行われていない。

#### 3. 症状

40 歳以降、平均 60 歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲においてあるものに手が伸びつかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で、発症 3 年程度で出現し、その後水平方向も障害される。筋強剛は四肢よりも頸部や体幹に強い。初期には頸部、四肢ともに全く筋強剛を認めず、むしろ筋トーンスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頸部から下はまっすぐであることが多い。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頸部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記銘力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動、使用行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害 (無動、無言)、終了の障害 (保続) などもよくみられる。

さまざまな言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害ある場合は生命予後が不良である。

#### 4. 治療法

治療としては、初期には L - dopa が効く場合があるが、効果は長続きしないことが多い。少量の抗コリン

薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。抗うつ薬である塩酸アミトリプチリン、コハク酸タンドスピロンが奏功する場合もある。頸部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練、言語訓練、嚥下訓練などのリハビリテーションを併用する。

## 5. 予後

ADL 低下の進行は速く、わが国の剖検例の検討では車椅子が必要となるのに2～3年、臥床状態になるのに4～5年であった。平均罹病期間は5～9年という報告が多い。参考事項にあるパーキンソン病型や純粹無動症型は経過が緩徐で、罹病期間が10年以上であることも少なくない。死因は肺炎、喀痰による窒息などが多い。

### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数から推計)  
約8,100人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要(徐々にADL低下)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

## < 診断基準 >

### 1. 主要項目

(1) 40歳以降で発症することが多く、また、緩徐進行性である。

(2) 主要症候

垂直性核上性眼球運動障害(初期には垂直性衝動性眼球運動の緩徐化であるが、進行するにつれ上下方向への注視麻痺が顕著になってくる。)

発症早期(概ね1～2年以内)から姿勢の不安定さや易転倒性(すくみ足、立直り反射障害、突進現象)が目立つ。

無動あるいは筋強剛があり、四肢末梢よりも体幹部や頸部に目立つ。

(3) 除外項目

レボドパが著効(パーキンソン病の除外)

初期から高度の自律神経障害の存在(多系統萎縮症の除外)

顕著な多発ニューロパチー(末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害の除外)

肢節運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、神経症状の著しい左右差の存在(大脳皮質基底核変性症の除外)

脳血管障害、脳炎、外傷など明らかな原因による疾患

(4) 診断のカテゴリー

次の3条件を満たすものを進行性核上性麻痺と診断する。

(1) を満たす。

(2) の2項目以上がある。

(3) を満たす(他の疾患を除外できる)。

### 2. 参考事項

進行性核上性麻痺は、核上性注視障害、姿勢反射障害による易転倒性が目立つパーキンソニズム、及び認知症を主症状とする慢性進行性の神経変性疾患である。神経病理学的には、中脳と大脳基底核に萎縮、神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体が出現する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

その他の症候として、進行性の構音障害や嚥下障害、前頭葉性の進行性認知障害(思考の緩慢化、想起障害、意欲低下などを特徴とする)もみられる。

画像所見(CTあるいはMRI)として、進行例では、中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第三脳室の拡大を認めることが多い。

抗パーキンソン病薬への反応は不良である。一時的に抗うつ薬やドロキシドパで症状が改善することがある。

非定型例として「パーキンソン病型」、「純粹無動症」、「小脳型」と呼ばれる病型がある。「パーキンソン病型」では、パーキンソン病に似て、左右差が明らかで初期にはレボドパが中等度有効である。「純粹無動症型」は言葉あるいは歩行のすくみを主徴とし、筋強剛や振戦を欠く。眼球運動障害は末期になるまで出現しないことが多い。「小脳型」は、初期に小脳性運動失調が明らかである。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養 (N)**

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

- 0 . 症候なし。
- 1 . 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2 . 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3 . 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4 . 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5 . 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 . 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
- 2 . 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 . なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 6 パーキンソン病

### 概要

#### 1. 概要

黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変成疾患である。4大症状として(1)安静時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)無動・寡動、(4)姿勢反射障害を特徴とする。このほか(5)同時に2つの動作をする能力の低下、(6)自由にリズムを作る能力の低下を加えると、ほとんどの運動症状を説明することができる。近年では運動症状のみならず、精神症状などの非運動症状も注目されている。発症年齢は50～65歳に多いが、高齢になるほど発病率が増加する。40歳以下で発症するものは若年性パーキンソン病と呼ばれる。この中には遺伝子異常が明らかにされた症例も含まれる。

#### 2. 原因

現段階では不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。また、家族性パーキンソニズムの原因となる遺伝子異常が関与することや、環境因子が影響することも明らかとなっている。

#### 3. 症状

運動症状として、初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症する症例もあり、五十肩だと思って治療していたが良ならず、そのうち振戦が出現して診断がつくこともまれでない。しかし、姿勢反射障害やすくみ足で発症することはない。症状の左右差があることが多い。

動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。表情は変化に乏しく(仮面様顔貌)、言葉は単調で低くなり、なにげない自然な動作が減少する。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆるすくみ足が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。

パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻視、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。このほか睡眠障害(昼間の過眠、REM睡眠行動異常など)、自律神経障害(便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧)、嗅覚の低下、痛みやしびれ、浮腫など様々な症状を伴うことが知られるようになり、パーキンソン病は単に錐体外路疾患ではなく、パーキンソン複合病態として認識すべきとの考えが提唱されている。

#### 4. 治療法

病勢の進行そのものを止める治療法は現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。

##### (1) 薬物療法

現在大きく分けて8グループの治療薬が使われている。それぞれに特徴があり、必要に応じて組み合わせる。パーキンソン病治療の基本薬はL-dopaとドパミンアゴニストである。早期にはどちらも有効であるが、L-dopaによる運動合併症が起こりやすい若年者は、ドパミンアゴニストで治療開始すべきである。一方高齢者(一つの目安として70～75歳以上)および認知症を合併している患者は、

ドパミンアゴニストによって幻覚・妄想が誘発されやすく、運動合併症の発現は若年者ほど多くないので L-dopa で治療開始して良い。症状の出現の程度、治療効果、副作用などに応じて薬剤の選択を考慮する。

## (2)手術療法

手術は定位脳手術によって行われる。定位脳手術とは頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目標点の位置関係を三次元化して、外から見ることで見えない脳深部の目標点に正確に到達する技術である。手術療法も症状を緩和する対症療法であって、病勢の進行そのものを止める治療法ではないが、服薬とは異なり持続的に治療効果を発現させることができる。

## 5. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。患者によって進行の速さはそれぞれであるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、動作緩慢が主症状だと進行が速い。適切な治療を行えば、通常発症後 10 年程度は普通の生活が可能である。それ以後は個人差があり、介助が必要になることもある。しかし生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より 2～3 年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となつてからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。

### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)  
約 108,800 人(パーキンソン病関連疾患から推計)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要(進行性に増悪する)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
Hoehn&Yahr 重症度 3 度以上かつ生活機能障害度 2 度以上を対象とする

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

< 診断基準 >

以下の診断基準を満たすものを対象とする。(Probable は対象としない。)

1. パーキンソニズムがある。 1
2. 脳 CT または MRI に特異的異常がない。 2
3. パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。
4. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる。 3

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断する(Definite)。

なお、1、2、3 は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例(Probable)とする。

1. パーキンソニズムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。
  - (1) 典型的な左右差のある安静時振戦(4～6Hz)がある。
  - (2) 歯車様強剛、動作緩慢、姿勢反射障害のうち2つ以上が存在する。
2. 脳 CT または MRI における特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など他の原因によるパーキンソニズムであることを明らかに示す所見の存在をいう。
3. 薬物に対する反応はできるだけドパミン受容体刺激薬または L-dopa 製剤により判定することが望ましい。

## < 重症度分類 >

Hoehn&Yahr 重症度3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする。

### Hoehn&Yahr 重症度

---

- 0度 パーキンソニズムなし
  - 1度 一側性パーキンソニズム
  - 2度 両側性パーキンソニズム
  - 3度 軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要
  - 4度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
  - 5度 介助なしにはベッドまたは車椅子生活
- 

### 生活機能障害度

---

- 1度 日常生活、通院にほとんど介助を要しない
  - 2度 日常生活、通院に部分的介助を要する
  - 3度 日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能
- 

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 7 大脳皮質基底核変性症

### 概要

#### 1. 概要

大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は、大脳皮質と皮質下神経核(特に黒質と淡蒼球)の神経細胞が脱落し、神経細胞及びグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する疾患である。典型的には、(1)中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、および(3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBDの臨床像は極めて多彩であることが明らかになった。

#### 2. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞及びグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー(4リピートタウオパチー)に含められている。

#### 3. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛がもっとも頻度が高い。振戦はパーキンソン病と異なり、6～8Hz、不規則でjerkyであるという特徴がある。四肢のミオクローヌスおよびジストニアの出現頻度は半数以下である。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知機能障害、行動異常などがみられる。全般性認知機能障害は大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体外路徴候もみられる。

画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、CT/MRIは初期には正常であるが、進行とともに非対称性の大脳萎縮(前頭葉、頭頂葉)が認められる。SPECTで大脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

#### 4. 治療法

根本療法はなく、全て対症療法である。治療の目標症候は無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふらつきの副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対してはドネペジルを含めて有効とする報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。

体系的なりハビリテーションはないが、パーキンソン病および進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域 (ROM) 訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、言語訓練、嚥下訓練、高次機能訓練がメニューとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術 (PEG) を考慮する。

## 5. 予後

発症年齢は 40～80 歳代、平均 60 歳代である。死因は嚥下性肺炎または寝たきり状態に伴う全身衰弱が多い。予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間はパーキンソン病よりも短い (5～10 年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。

### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)  
3,500 人
2. 発病の機構  
不明 (異常リン酸化タウの蓄積が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要 (進行性である)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

## < 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(単に挙上したり、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
  - パーキンソン病、レビー小体病
  - 進行性核上性麻痺
  - 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
  - アルツハイマー病
  - 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)
- (5) 診断のカテゴリー
  - 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

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、両側性あるいはびまん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ースが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が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。ガリアス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。

< 重症度分類 >

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養 (N)**

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

- 0 . 症候なし。
- 1 . 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2 . 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3 . 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4 . 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5 . 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 . 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
- 2 . 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 . なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 8 ハンチントン病

### 概要

#### 1. 概要

常染色体優性遺伝様式をとり、舞蹈病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする慢性進行性神経変性疾患である。ハンチントン病はポリグルタミン病の1つで、病因遺伝子は第4染色体短腕4p16.3のHTTである。遺伝子産物はhuntingtinとよばれる。浸透の高い遺伝病とされており、環境による発症率の差異は報告されていない。ポリグルタミン病の特徴としての表現促進現象が見られる。

主として成人に発症し、好発年齢は30歳台であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症が見られる。男女差はない。約10%の症例は20歳以下で発症し、若年型ハンチントン病と称する。

優性遺伝のため多くは両親のどちらかが本症に罹患しているが、小児期発症例(特に幼児期発症例)の場合には、表現促進現象のため小児発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかにとっての発症前診断となってしまうこともあり留意する必要がある。罹病期間は一般に10~20年である。

臨床像では舞蹈運動を主症状とする不随意運動と精神症状とがある。舞蹈運動は早期には四肢遠位部に見られることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わる。運動の持続障害があり、転倒、手の把持持続障害の要因となる。精神症状には人格障害と易刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。

#### 2. 原因

ハンチントン病はポリグルタミン病の1つである。臨床症状とhuntingtinのCAGリピート数との間には、関連があり、リピート数が多いほうが若年に発症し、かつ重篤である傾向がある。また、世代を経るごとにリピート数は増加する傾向があり(表現促進現象)、病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来での繰り返し数の増大の要因として、精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが推定されている。huntingtinは様々な組織で発現されているが、現時点ではhuntingtinの機能は不明である。

#### 3. 症状

多くの症例で舞蹈運動を中心とする不随意運動、運動の持続障害、精神症状を様々な程度で認める。臨床像は家系内でも一定ではない。発症早期には巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態もしくは易刺激性などを認めるのみである。やや進行すると舞蹈運動などの不随意運動が明らかとなり、随意運動も障害される。不随意運動はジストニアやアテトシス、ミオクローヌス、振戦であることもある。さらに進行すると構音、構語障害が目立つようになり、人格の障害や認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活全てに要介助、次いで失外套状態となる。

#### 4. 治療法

現時点では根治治療はない。舞蹈運動など不随意運動及び精神症状に対して対症療法を行う。主としてドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬、舞蹈運動治療薬としてテトラベナジンを使用する。その他疾患

進行修飾治療として、クレアチン、CoQ10、リルゾール、胆汁酸誘導体、多糖体などの投与が試みられているが、現在のところ有効性は確立されていない。

#### 5. 予後

慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年である。死因は低位栄養、感染症、窒息、外傷が多い。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成26年度医療受給者証保持者数)

933人

##### 2. 発病の機構

不明(ポリグルタミン病の1つであるが、発症機構の詳細は不明である。)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(現時点では根治治療はない)

##### 4. 長期の療養

必要(慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

#### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

## < 診断基準 >

### 1. 遺伝性

常染色体優性遺伝の家族歴

### 2. 経所見

- 1) 舞踏運動(コレア)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、筋強剛、無動などのパーキンソニ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 解析によりハンチントン病遺伝子に 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

ウイルソン病、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. 診断のカテゴリー

次の ~ のすべてを満たすもの、あるいは および遺伝子診断で確定診断されたものをハンチントン病と診断する。

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。

脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大が認められる。

鑑別診断の全疾患が除外できる。

### 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、本人また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)確実にハンチントン病の家系の一員である。
  - c)本人または保護者が、ハンチントン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、臨床事項がハンチントン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。

<重症度分類>

機能的評価: Barther Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

## 1. 精神症状・能力障害二軸評価

### (1) 精神症状評価

○ 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

### (2) 能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 9 神経有棘赤血球症

### 概要

#### 1. 概要

神経有棘赤血球症には、数疾患が含まれている。代表は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群である。その他、ハンチントン病類似型 (Huntington disease-like2) やパンテトン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pahtothenate kinase associated neurodegeneration: PKAN) (ハラーフォルデン・シュパッツ症候群 (Hallervorden Spatz syndrome)) などもこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球を認め、神経学的には舞蹈運動を中心とする不随意運動を認める。我が国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

#### 2. 原因

神経有棘赤血球症のうち、代表疾患である有棘赤血球舞蹈病および McLeod 症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされており、診断基準も明確なものとなっている。他方、その他様々なタイプについては、疾患概念等更なる調査を要する。

#### 3. 症状

口の周りにみられる不随意運動が多い。舞蹈運動(コレア)として、自分の意志とは無関係に生ずる顔面・四肢のすばやい動きを認め、ハンチントン病よりも口の周り、特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りや舌を噛んでしまい、変形してしまうことが多い。手足の不随意運動としては、上肢では顔の周りをなでるような運動が多く、歩行の際には腰を折るような運動が加わることが多く見られる。認知障害は比較的軽く、むしろある事柄にこだわりを持つというような強迫症状や固執性を示すことが多い。

#### 4. 治療法

原因遺伝子の機能に関しては、いまだ不明な点が多く、根治療法は開発されていない。対症療法として舞蹈運動に対しては抗精神病薬が使用され、てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。

#### 5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴には不明な点が多い。

### 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満 (研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明 (遺伝子の変異が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (根本的治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要 (進行性である)

## 5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

## < 診断基準 >

「有棘赤血球舞蹈病」、「McLeod 症候群」の確定診断例、または臨床診断例を対象とする。

### 1) 有棘赤血球舞蹈病

#### 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)の舞蹈運動が目立ち、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: 遺伝学的検査

VPS13A 遺伝子に異常を認める。

#### D: 鑑別診断

次の疾患が除外できる。

症候性舞蹈病 : 小舞蹈病、妊娠性舞蹈病、脳血管障害

薬剤性舞蹈病 : 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

代謝性疾患 : ウィルソン病、脂質症

他の神経変性疾患: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

#### E: 診断のカテゴリー

確定診断例: VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

臨床診断例: 以下の4項目を認める。

- 1) 常染色体劣性遺伝様式の遺伝歴がみられる。
- 2) 口周囲・体幹・四肢の舞蹈運動を認める。
- 3) 有棘赤血球が陽性である。
- 4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

### 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) 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。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 XK 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

#### C: 遺伝学的検査

XK 遺伝子に異常を認める。

#### D: 鑑別診断

次の疾患が除外できる。

症候性舞踏病 : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

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

代謝性疾患 : ウィルソン病、脂質症

他の神経変性疾患: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

#### E: 診断

確定診断例: XK 遺伝子異常の検出による。

臨床診断例: 以下の4項目を認める。

- 1) 伴性劣性遺伝様式の遺伝歴がある。
- 2) 体幹・四肢の舞踏運動を認める。
- 3) 有棘赤血球が陽性である。
- 4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上もしくは能力障害評価2以上を対象とする。

## 1. 精神症状・能力障害二軸評価

### (1) 精神症状評価

- 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくつかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

### (2) 能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。  
 ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p><b>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
2	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p><b>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 10 シャルコー・マリー・トゥース病

### 概要

#### 1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease:CMT)は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

#### 2. 原因

これまでに 40 種類の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。我が国では CMT の遺伝子診断に関し、DNA chip を用いたハイスループットな診断法が確立され、大きな進展が見られている。遺伝子異常を示す CMT の割合はそれほど高くなく、今後、我が国に多い遺伝子異常の検討が必要である。

#### 3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

#### 4. 治療法

CMT の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。治療薬の開発に関しては、(1)神経栄養因子、(2)プロゲステロン阻害薬および刺激薬、(3)クルクミンなどの研究が進められている。ロボットスーツ「HAL®」を含むロボット工学の応用も進行中である。

#### 5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害(排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

#### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
6,250 人(研究班による)
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の関与が指摘されるが発病に至る機序は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(重症例では、人工呼吸器を要する)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

#### 情報提供元

「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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 中島健二

## < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

以下の臨床症状(のうち2項目)を満たす。

### (ア)筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害(凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など)が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

### (イ)感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

### (ウ)家族歴がある。

### (エ)他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併を認める場合もある。

神経伝導検査の異常(のうち2項目)を満たす。

### (ア)正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

### (イ)正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

### (ウ)他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考: 現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

*peripheral myelin protein 22(PMP22)*、*myelin protein zero(MPZ)*、*gap junction protein beta 1(GJB1)*、*early growth response 2(EGR2)*、*ARHGEF10*、*periaxin(PRX)*、*lipopolysaccharide-induced TNF- factor(LITAF)*、*neurofilament light chain polypeptide(NEFL)*、*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1(GDAP1)*、*myotubularin-related protein 2(MTMR2)*、*SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2(SH3TC2)*、*SET-binding factor 2(SBF2)*、*N-myc downstream regulated 1(NDRG1)*、*mitofusin 2(MFN2)*、*Ras-related GTPase 7(RAB7)*、*glycyl-tRNA synthetase(GARS)*、*heat shock protein 1(HSPB1)*、*HSPB8*、*lamin A/C(LMNA)*、*dynammin 2(DNM2)*、*tyrosyl-ARS(YARS)*、*alanyl-ARS(AARS)*、*lysyl-ARS(KARS)*、*aprataxin(APTX)*、*senataxin(SETX)*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1(TDP1)*、*desert hedgehog(DHH)*、*gigaxonin 1(GAN1)*、*K-Cl cotransporter family 3(KCC3)*など。

## 診断のカテゴリー

、 を満たすものを Probable とする。

Probable のうち を満たすものを Definite とする。

< 重症度分類 >

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 117 脊髄空洞症

### 概要

#### 1. 概要

脊髄内に空洞(syrinx)が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

#### 2. 原因

キアリ(Chiari)I型奇形、種々の dysraphism(脊椎ひれつ)を伴うもの、繫留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されている。

#### 3. 症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され(解離性感覚障害)、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

#### 4. 治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞-くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法は一定程度確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

#### 5. 予後

治療により寛解が得られる場合もあるが、継続的な治療が必要な場合もある。

### 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 3,000 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は確立しているが、根治療法はない。)

#### 4. 長期の療養

必要(治療により寛解が得られた場合には不要であるが、継続的な療養な場合もある。)

#### 5. 診断基準

あり(神経変性疾患に関する調査研究班)

## 6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

### < 診断基準 >

脊髄空洞症の診断基準において、症候性脊髄空洞症と診断された場合を対象とする。ただし、無症候性脊髄空洞症及び続発性脊髄空洞症を除く。

## I. 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺
- 4) ホルネル(Horner)症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害
- 5) ホルネル(Horner)症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嘔声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

## II. 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物があってもよい)。体内金属等によってMRI検査が施行できない場合には、水溶性造影剤によるCTミエログラフィーにより空洞を確認できる。
- 2) キアリ(Chiari)奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

### 注1) 空洞症のMRI所見

T<sub>1</sub>強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって、脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

### 注2) キアリ(Chiari)奇形の定義

- 1型: 小脳扁桃が大後頭孔より3mm以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2型: 小脳下部(主に虫部)と延髄が大後頭孔より下垂し、第4脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤または脊髄髄膜瘤を伴う。

## III. 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること

- 1) 脳幹部・高位脊髄腫瘍
- 2) 環軸椎脱臼
- 3) 頸椎椎間板ヘルニア
- 4) 加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症

- 5) 運動ニューロン疾患
- 6) 若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)
- 7) 特発性側弯症

#### IV. 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。

#### V. 診断のカテゴリー

##### A) 症候による分類

- 1) 症候性脊髄空洞症  
上記Ⅰ、Ⅱ-1)、Ⅲの全てを満たす脊髄空洞症
- 2) 無症候性脊髄空洞症  
検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、Ⅱ-1)とⅢを満たすもの

##### B) 成因による分類

- 1) キアリ (Chiari) 奇形 1 型を伴う脊髄空洞症
  - 2) キアリ (Chiari) 奇形 2 型に伴う脊髄空洞症
    - a) 開放性二分脊椎 (脊髄髄膜瘤または脊髄破裂)
    - b) 潜在性二分脊椎 (脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む)
    - c) 上記二分脊椎を伴わないもの
  - 3) 頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、キアリ (Chiari) 奇形を欠く脊髄空洞症
  - 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症
  - 5) 外傷に続発した脊髄空洞症
  - 6) そのほかの続発性脊髄空洞症
  - 7) 上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症
- 4) 5) 6) を続発性脊髄空洞症とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養(N)**

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 120 遺伝性ジストニア

### 概要

#### 1. 概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿勢の異常を来すことが多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期(遅くても 30 歳代)に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿勢の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

#### 2. 原因

DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズも多くは病因遺伝子が同定されている。

#### 3. 症状

持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じる。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に伴ってジストニアが出現することや、特定の感覚的な刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タイピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

#### 4. 検査所見

NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。DYT シリーズでは DYT3 以外では画像検査での異常所見は明らかでない。

無セルロプラスミン血症 (aceruloplasminemia) ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを認め、神経フェリチン症 (neuroferritinopathy) ではフェリチン値低値を認める。

#### 5. 治療

薬物治療(抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など)やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術(後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法)がある。

全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法(淡蒼球内節)が著効することが多い。

#### 6. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

#### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
未解明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症治療は存在するが、根治療法は未確立)
4. 長期の療養  
必要(症状が継続し、進行性の経過をたどる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする。

#### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

「ジストニアの成因と治療に関する研究班」

「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」

研究代表者 国立病院機構相模原病院 神経内科学 医長 長谷川一子

## <診断基準>

いずれかの病型で確定診断されたもの(Definite)を対象とする。

### 遺伝性ジストニアの診断基準

#### A. 症状

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

#### B. 特徴とされる所見

1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する。
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する(動作特異性)。
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(定型性)。
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック)。

#### C. 検査所見

1. 表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する(共収縮)。
2. 多くの例で病因遺伝子が確認される(下記図、表参照)。

#### D. 診断、鑑別診断

(1)以下の疾患を鑑別する。

ウィルソン(Wilson)病、遺伝性神経変性疾患:SCA1、2、3、17、PARK2、6、15、家族性痙性対麻痺、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病、レット症候群、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアなど。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

ジストニアと他の不随意運動との鑑別として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパズム、ジスキネジアが挙げられる。

(2)ジストニアを示す遺伝性疾患であることを確認し、下記のフローチャートを参考に診断を進める。

(3)DYT シリーズ各病型とNBIA シリーズの各病型相互の鑑別も必要で、表1および表2および各病型の診断指針に基づき、いずれの病型かが確定されたものを対象とする。

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

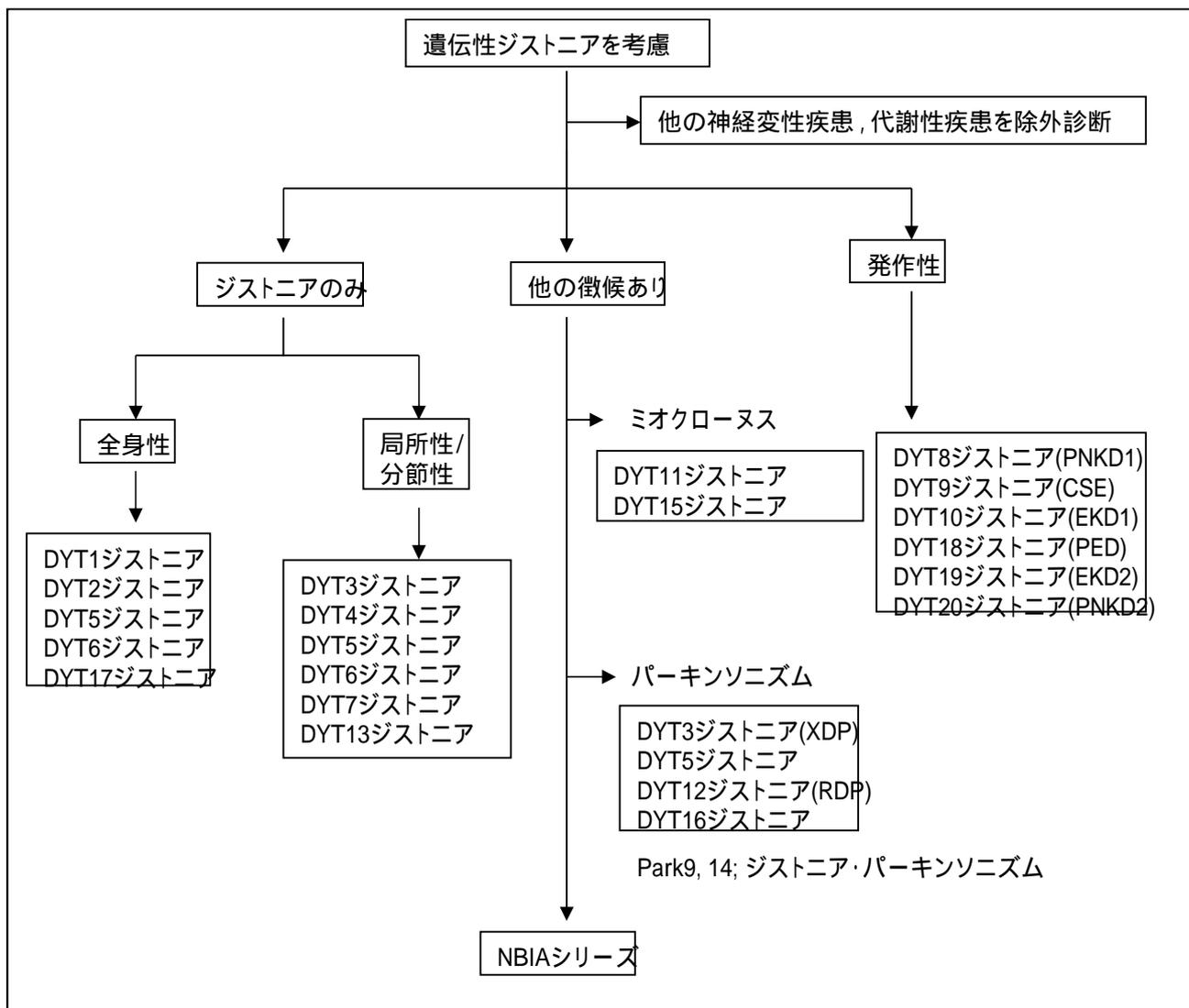


表1 遺伝性ジストニア(DYT シリーズ)

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	<i>DYT1</i> ・ <i>TOR1A</i>	9q34	torsinA	小児	全身性ジストニア。部分症状にとどまるものもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	-	-	-	小児	全身性ジストニア	スペインのロマ
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	<i>TAF1</i>	Xq13.1	TAF1	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア、ジストニア運動が著明、しだいにパーキンソニズムに	フィリピンに多発
DYT4 ジストニア	AD	<i>DYT4</i>	-	-	13 ~ 37 歳	喉頭ジストニア、やがて全身性	オーストラリアの1家系
DYT5 ジストニア 瀬川病	AD	<i>GCH1</i>	14q22.1-22.2	GCH1	小児	歩行障害、日内変動、睡眠による改善、レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	<i>DYT6</i> <i>THAP1</i>	8q21-22	THAP1	5 ~ 35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア、上肢ジストニア。一部は全身性に。	米国メノナイト・欧米
DYT7 ジストニア	AD	<i>DYT7</i>	18p	-	28 ~ 70 歳 平均 43 歳	局所性ジストニア: 頸部、喉頭、上肢	北西部ドイツ・中欧
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	<i>PNKD1</i> <i>MR-1</i>	2q33-35	MR1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア、舞蹈運動、アテトーシス	多地域
DYT9 ジストニア CSE	AD	<i>CSE</i>	1p	-	2 ~ 15 歳	非運動誘発性発作性ジストニア、非発作時の対麻痺	ドイツの1家系
DYT10 ジストニア EKD1	AD	<i>EKD1</i>	16p11.2-q12.1	-	小児 / 成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	<i>SGCE</i>	7q21	SGCE	小児 / 青年	全身性 / 局所性ジストニア、ミオクローヌス。アルコール反応性	欧米
DYT12 ジストニア RDP	AD	<i>ATP1A3</i>	19q13	ATP 1A3	14 ~ 45 歳	急性発症完成の顔面部ジストニアとパーキンソニズム	北米
DYT13 ジストニア	AD	<i>DYT13</i>	1p36.13-36.32	-	5 ~ 40 歳代 平均 16 歳	頭部/頸部/上肢の分節性ジストニア	イタリアの1家系
DYT14 ジストニア(DYT5 に同じなので削除)							スイスの1家系
DYT15 ジストニア	AD	<i>DYT15</i>	18p11	-	小児 / 青年	ジストニアとミオクローヌス	カナダの1家系
DYT16 ジストニア	AR	<i>DYT16</i> <i>PRKRA</i>	2q31.3	PRKRA	2 ~ 18 歳 12 歳頃が多	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル
DYT17 ジストニア	AR	<i>DYT17</i>	20p11.22-q13.12	-	14 ~ 19 歳	頸部捻転から分節性、全身性に進展	レバノンの1家系
DYT18 ジストニア PED	AD	<i>SLC2A1</i>	1p35-p31.3	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア、舞蹈アテトーシス	欧米
DYT19 ジストニア EKD2	AD	<i>EKD2</i>	16p13-q22.1	-	7 ~ 13 歳	運動誘発性発作性でジストニアか舞蹈運動	インドの1家系
DYT20 ジストニア PNKD2	AD	<i>PNKD2</i>	2q31	-	小児期 ~ 50 歳代	非運動誘発性発作性ジストニアが手足に	カナダの1家系

ATP1A3: Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting ATPase alpha-3 chain

CSE: Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

EKD: Episodic kinesigenic dyskinesia

GCH1: GTP cyclohydrolase 1

GLUT1: Glucose transporter 1

MR-1: Myofibrillogenesis regulator 1

PED: Paroxysmal exercise-induced dyskinesia

PNKD: Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia

PRKRA: Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator

RDP: Rapid-onset dystonia parkinsonism

SGCE: -sarcoglycan

TAF1: TAF1 (TATA box-binding protein-associated factor 1) RNA polymerase II

THAP1: thanatos-associated protein (THAP) domain containing, apoptosis associated protein 1

XDP: X-linked dystonia-parkinsonism

表2 NBIA の特徴

	疾患	遺伝様式	遺伝子	発症年齢	臨床症状	MRI 所見
NBIA1	Classical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	< 6 歳	歩行障害 ジストニア 痙直 網膜色素変性症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄枕着</li> </ul>
	Atypical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	平均 14 歳 (1 ~ 28 歳)	言語障害 (錯語、講語障害) ジストニア 痙直 認知障害 精神症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄枕着</li> </ul>
NBIA2a	Classical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 1 歳 (0.5 ~ 2.5 歳)	精神・運動発達遅滞 体幹低緊張 ジストニア 痙直 小脳失調 てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA2b	Atypical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 4.4 歳 (1.5 ~ 6.5 歳)	社会的退行 失調 言語発達遅滞	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA3	神経フェリチン症 (Neuroferritinopathy)	AR	<i>FTL</i>	平均 39 歳 (13 ~ 63 歳)	認知障害なし 舞踏運動 ジストニア	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> <li>● 被殻と尾状核の空胞化</li> </ul>
NBIA4	無セルロプラスミン血症 (aceruloplasminemia)	AR	<i>CP</i>	平均 51 歳 (16 ~ 72 歳)	認知症 網膜病変 小脳失調	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> </ul>
	FAHN	AR	<i>FA2H</i>	3 ~ 11 歳	精神発達遅滞 ジストニア 錐体路障害 失調 眼症状 (視神経萎縮、眼球運動障害) てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球への鉄枕着</li> <li>● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮</li> </ul>

NBIA: Neurodegeneration brain iron accumulation, PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration, PANK2: pantothenate kinase 2, PLA2G6: Phospholipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritin light chain CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration

## < DYT1 ジストニア >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体優性 (遺伝子座 9q34、遺伝子 *DYT1* = *Tor1A*、遺伝子産物 torsinA)
- (2) 発症年齢: 小児期。20 歳以上はまれである。
- (3) 神経所見: 全身性ジストニアが多い。  
上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。  
局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。
- (4) 臨床検査所見: 画像検査では異常を認めない。
- (5) 鑑別診断: ジストニアを示す他の一次性、二次性ジストニア
- (6) Definite (確定診断): *DYT1* 遺伝子での GAG 欠失を検出する。浸透率が低いので、他の疾患を除外できる  
ことが必要である。
- (7) 参考事項: 一次性全身性ジストニア (捻転ジストニア) の代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬  
川病とともに第一に疑う。局所性ジストニア、成人発症などの報告もある。*DYT1* 遺伝子の浸透  
率は 30% とされる。*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失の検出は比較的容易である。

### 2. 疾患概念

第9染色体 9q34 にある *DYT1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性、若年発症の一次性全身性ジストニアである。*DYT1* 遺伝子産物は torsinA タンパクで、*DYT1* ジストニアでは野生型 torsinA の 302、303 番の2個の連続するグルタミン酸が1個になっている。

### 3. 疫学

我が国の疫学調査の結果から全国で 100 人未満と推定できる。

症状: 平均発症年齢は約 12 歳である。29 歳以後の発症はまれである。90 ~ 95% の症例でジストニアが下肢か腕に始まり、ついで他の身体部分に広がる。下肢に始まる症例の方が上肢で始まるものより若年発症の傾向があり、全身型に移行する可能性が高く、進行も早い。一般に 5 ~ 10 年間進行する。進行により罹患部位の変形を来す。頸部ジストニアでは屈曲、捻転が見られる。瞬間的な頭部の動きを伴うこともある。上半身では捻転運動、異常姿勢により著明な屈曲を来す。脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転が生じる。歩行困難から歩行不能になる例もある。知能は正常である。高齢発症、局所性ジストニアにとどまるもの、外傷など誘因があるもの、球症状で始まるものなど変異が大きい。最近もさまざまな非典型例が注目されている。

### 4. 病型

上肢型: 書痙などで始まり、周辺に広がる。反対側にも生じ、やがて上半身、頸部にひろがる。

下肢型: 歩行異常で始まり、内反尖足など異常肢位をとる。体幹にひろがって屈曲、捻転を生じる。

3 ~ 26 歳に症状発現の "window" があり、上肢か下肢のジストニアを生じる。65% はその後 5 ~ 10 年で進行して全身性か多巣性になる。残り 10% は分節性で、25% が局所性にとどまる。部位から言うと上肢が最多で 95% 以上である。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。体幹・頸部は 25 ~ 35%、頭部は 15 ~ 20% で少ないのが特徴である。

### 5. 検査所見

形態的な画像所見は正常である。FDG-PET では、前補足運動野 (6 野)、頭頂皮質 (40/7 野)、被殻、帯状回 (24/32 野)、小脳皮質で代謝の亢進が見られた。

## 6. 診断

26 歳までに発症の全身性ジストニアでは *DYT1* 遺伝子変異を調べるべきである。非典型例も多い。

## 7. 遺伝子変異

*DYT1* 遺伝子変異は第5エクソンの GAG3塩基の欠失である。浸透率が 30%であることに対して、対立アリルに保護的な変異が想定されている。216 番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが、これが対立アリルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった。また、同一アリルに、そして、同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と216番アスパラギン酸の両者があることによって *DYT1* が浸透し病変を生じることも示唆された。これらのことで、浸透率が 60%程度までの減少が説明される。

## < DYT 5 ジストニア / 瀬川病 / ドパ反応性ジストニア >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体優性 (遺伝子座 14q22.1-22.2, 遺伝子 *GCH1*, 遺伝子産物 *GCH1*)
- (2) 発症年齢: 10 歳以下に多い。
- (3) 神経所見: 下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
- (4) 臨床検査所見: 画像所見に異常はない。  
髄液中ホモバニリン酸の低下。
- (5) 鑑別診断: 他のレボドパ反応性ジストニア  
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
- (6) Definite (確定診断): 日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し、GTP cyclohydrolase I (*GCH1*) 活性の低下か *GCH1* の変異が見られることによる。
- (7) 参考事項: 不完全浸透で、女性優位 (4:1 またはそれ以上) に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ピオプテリン、ネオプテリンの低下は *DYT5* を強く示唆する。*GCH-1* の変異の検出はやや困難である。

### 2. 疾患の概念

*GCH1* の活性低下に基づき、レボドパによく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアである。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。

### 3. 疫学

我が国の疫学調査では 100 ~ 200 人の症例が推定されている。

### 4. 臨床症状・検査所見

下肢優位の姿勢ジストニア (下肢の尖足あるいは内反尖足) が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認め、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 歳以降になると姿勢時振戦 (8 ~ 10Hz が多い) が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが登場する。知能は正常である。検査所見に異常は認めない。手の動作性ジストニアなど部分症状を来す例がある。

### 5. 治療・予後

L-ドーパによく反応し、L-ドーパ反応性ジストニア (Dopa responsive dystonia: DRD) の一つである。比較的少量で反応し、効果減弱は少ない。日内変動が著明のときドーパゴニストを用いる。剖検で黒質のメラニン

色素の減少をみとめるが、細胞死はないと考えられている。

## 6. 遺伝子変異

L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4) はチロシン水酸化酵素の補酵素で、この合成酵素が GCH1 である。14 q22.1-q22.2にある。一瀬らによって瀬川病における活性低下と、遺伝子変異が見いだされた。変異は GCH1 の全長にわたって見られる。変異と症状の関連は見いだされない。

## 7. 類似疾患 (他のドパ反応性ジストニア)

GCH1 以外のピオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体劣性の瀬川病で Q381K<sup>12</sup> ついで L205P<sup>13</sup> のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異も見られる。ピオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、セピアプテリン還元酵素 (sepiapterin reductase)、carbinolamine-4a-dehydratase<sup>1</sup>、ジヒドロプテリジン還元酵素 (dihydropteridine reductase) の変異も報告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

## < DYT6 ジストニア >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体優性 (遺伝子座 8q21-22、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1)
- (2) 発症年齢: 5 ~ 38 歳、平均 16 歳
- (3) 神経所見: 上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。  
30% は全身性に進展する。  
ADL を障害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。
- (4) 鑑別診断: 他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。
- (5) Definite (確定診断): 常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し、*THAP1* に変異が見られる。
- (6) 参考事項: 限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト (Amish-Mennonite) の 2 家系 (M, C) で報告され、その後 1 家系 (R) が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

### 2. 疾患の概要

青年期発症の特発性捻転ジストニアで、優性遺伝様式をとる。2009 年に *THAP1* 遺伝子変異が見出された。浸透率は 35 歳までに 60% である。

発症部位は、半数は上肢で、残りの半数は頭部 (喉頭、舌、顔面) や頸部である。下肢発症は 1 例のみ。2 例では局所性ジストニアにとどまり、8 例が分節性、12 例が全身性あるいは多巣性で下肢にも及ぶ。下肢に及ぶものは半数であるが移動補助具の必要なものは 2 例である。上肢障害 19 例、発声障害は半数である。ADL を障害するのは頭頸部のジストニアとそれに伴う発声困難である。

DYT1 との鑑別は DYT1 が下肢から発症することが多いのに比較して、頭頸部から発症することが多いこと、構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが、発症年齢、症状の分布ともによく似ている。

## < DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1 (PNKD1) >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝形式: 常染色体優性遺伝 (遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物 MR-1)

(2)発症年齢:小児期

(3)神経所見:非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を1日数回～数か月に1回程度生じる。

アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

(4)臨床検査所見:脳画像(CT、MRI)や脳波を含めて特記すべきことはない。

(5)鑑別診断:他の発作性ジストニア・ジスキネジア(表3)

(6)Definite(確定診断):非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏運動、アテトーシスが見られ、*MR-1* 遺伝子に変異が認められる。

(7)参考事項:発作時に痙攣や意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。

## 2. 疾患の概要

乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・コココーラ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

## 3. 遺伝子異常: *MR-1*(myofibrillogenesis regulator 1)の変異

表3 発作性ジスキネジアの分類

	持続時間	遺伝性	孤発性	二次性	治療薬
PKD 発作性運動誘発性ジスキネジア	5分以内 多くは30秒以内	EKD1 = DYT10 EKD2 = DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	5分以上 多くは30分～3時間	PNKD1 = DYT8 PNKD2 = DYT20 CSE = DYT9	?	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム?
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは5～30分	PED = DYT18	?	頭部外傷など	ケトン食

EKD: Episodic kinesigenic dyskinesia

CSE: Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

## < DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙攣対麻痺(CSE) >

### 1. 診断指針

(1)遺伝様式:常染色体優性(遺伝子座 1p)

(2)発症年齢:2～15歳

- (3)神経所見:非運動誘発性の発作性のジストニアを四肢に生ずる。発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約 20 分間で2 / 日 ~ 2 / 年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。
- (4)その他の症状:知能低下を合併する場合もある。
- (5)臨床検査所見:脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。  
脳画像(CT、MRI)に特記すべきことはない。
- (6)鑑別診断:他の発作性ジストニア(表参照)
- (7)Definite(確定診断):非運動誘発性の発作性のジストニアがみられ、間歇期に痙性対麻痺を伴う。
- (8)参考事項:運動、アルコール摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

### < DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1(EKD1) >

#### 1. 診断指針

- (1)遺伝様式:常染色体優性(遺伝子座 16p11-q21)
- (2)発症年齢:小児 ~ 成人
- (3)神経所見:急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10 ~ 30 秒で5分を越えない発作を1日に数十回 ~ 数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。
- (4)その他の症状:他の特徴的な症候は知られていない。
- (5)臨床検査所見:脳画像(CT、MRI)や脳波を含めて異常がない。
- (6)鑑別診断:他の発作性ジストニア。
- (7)Definite(確定診断):急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。
- (8)参考事項:発作は一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時に痙攣や意識障害を伴わない。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。

#### 2. 疾患の概要:

発作性運動誘発性コレオアテトーシス(Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: PKC)は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア(Episodic kinesigenic dyskinesia: EKD)、良性家族性乳児痙攣(benign familial infantile convulsion: BFIC)、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス(infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis: ICCA)があり、EKD1、BFIC2、ICCAの遺伝子座は16番染色体のセントロメア付近にあり対立遺伝子疾患の可能性はある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は10秒程度と短い。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があって、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

### < DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群(MDS) >

#### 1. 診断指針

- (1)遺伝様式:常染色体優性(遺伝子座 7q21、遺伝子 SGCE、遺伝子産物 SGCE)
- (2)発症年齢:小児期から青年期

(3)神経所見:ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。

(4)その他の症状:精神科的異常を伴うことが多い。

(5)臨床検査所見

画像所見:異常がない。

(6)鑑別診断:他の優性遺伝を示すジストニア。

(7)Definite(確定診断):ミオクローヌス・ジストニアあるいは本態性ミオクローヌスの症例で、イプシロン・サルコグリカン(SGCE)遺伝子の変異を見出すことによる。

(8)参考事項:アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。不完全浸透性で男性に発症が多い。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

## 2. 疾患の概要

ミオクローヌス・ジストニアが優性遺伝性疾患として確立したのは1988年のQuinn NPらによる。臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア(痙性斜頸)、上肢ジストニア(書痙)となる。典型的には20歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなることもある。精神障害多発(強迫性障害(OCD)、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんはDYT11を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

遺伝様式は常染色体優性遺伝。不完全浸透。父-息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprintingとされる。SGCE遺伝子が父親由来のみのものが発現することは、はじめマウスのSGCE遺伝子でみいだされた。

遺伝子変異はイプシロン・サルコグリカン(SGCE)のノンセンス変異、小欠失によるフレームシフト、ミスセンス変異により機能喪失型の変異がもたらされるが、これが、ヘテロに見られる。染色体異常によるSGCE全欠失(ヘテロ)も報告された。また、最近エクソン欠失も明らかになり、定量的PCRが必要とされている。典型的なミオクローヌス・ジストニアでSGCE変異の見出される割合は20%にすぎない。

<DYT12ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム(RDP) / 小児交互性片麻痺(alternating hemiplegia of childhood:AHC) / 小脳失調症深部反射消失凹足視神経萎縮感覚神経障害性聴覚障害(cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss:CAPOS)>

当初、RDPのみが知られていたが、最近、上記の3病型があることが確認された。3疾患は臨床症状がオーバーラップしていることもある。

## 1. 診断指針

[RDP]

- (1)遺伝様式:常染色体優性(遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 *ATP1A3*)
- (2)発症年齢:14～45歳
- (3)神経所見:急性に発症する。2～3分から1か月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。
- (4)その他の症状:精神科的異常を伴うことが多い。
- (5)臨床検査所見:特に異常ない
- (6)鑑別診断:急性発症ジストニア・パーキンソニズムとして鑑別する。
- (7)Definite(確定診断):急性発症でほぼ停止性のジストニア・パーキンソニズムを示し、*ATP1A3*に変異を認める。
- (8)参考事項:ジストニアは顔面口部に強く *DYT1*、*DYT5*と反対の勾配を示す。パーキンソン症状として振戦は報告されていない。常染色体優性遺伝であるが不完全浸透である。家族発症は必ずしも示さない。

#### [AHC]

- (1)遺伝様式:常染色体優性遺伝様式
- (2)発症年齢:乳児期～幼児期(18か月以前)
- (3)神経所見:発作性反復性の片麻痺発作で(弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む)発症する。四肢麻痺発作の場合もある。麻痺側は一定せず交互性である。麻痺の程度は様々で発作は通常数分もしくは数時間であるが、数日持続する症例も見られる。ジストニア姿勢やコレオアテトーシス、眼球運動異常(眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状(発汗、皮膚紅潮もしくは蒼白、呼吸不全など)を認める。発達障害、進行性の認知症状を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。てんかん発作を伴う症例も報告されている。家系内に軽症のAHCを認める事もある。
- (4)臨床検査所見:画像所見を含め、特記する事項はない。
- (5)遺伝子検査:遺伝子変異:*ATP1A3*、遺伝子産物:*Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain*、遺伝子座:19q13
- (6)鑑別診断:もやもや病、ミトコンドリア病(MELAS、PDHC異常症など)、てんかん(トッド(Todd)麻痺)、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症(ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など)
- (7)Definite(確定診断):遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。

#### [CAPOS]

- (1)遺伝様式:常染色体優性遺伝様式
- (2)発症年齢:乳児期～小児期
- (3)神経所見:発作性反復性にCAPOSが発熱とともに見られる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失する。神経症状は緩徐進行性に増悪し、歩行障害、四肢失調、視力障害、難聴となる。嚥下困難も認められる。認知機能は保たれる。
- (4)臨床検査所見:MRIが増には異常を認めない。

(5)遺伝子検査:遺伝子変異:ATP1A3、遺伝子産物:Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座:19q13

(6)鑑別診断:もやもや病、ミトコンドリア病(MELAS、PDHC 異常症など)、てんかん(トッド(Todd)麻痺)、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症(ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など)

(7)Definite(確定診断):遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。

(8)参考事項:家系内に不全型の症例が見られることが報告されている。

## 2. 疾患の概要

優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し、特徴的な急性発症経過をとる。Brashearらは36例のATP1A3変異の見られる症例を解析した。9家系で7種の変異があり4家系は同一変異である。5家系では発症者は1名で、T613Mではde novo変異も見られ、ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は8歳から55歳で10代20代に多い。平均22歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることがある。発症は常に急激で、2～3分から30日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが、2回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面>上肢>下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作も見られる。

### < DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア(PED) >

#### 1. 診断指針

(1)遺伝様式:常染色体優性(遺伝子座1p35-p31.3、遺伝子SLC2A1、遺伝子産物GLUT1)

(2)発症年齢:小児期

(3)神経所見:運動練習、持続的な運動、特に歩行の後で不随意運動がおこる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどを生じる。5分から30分の発作を1日に1回～1月に1回繰り返す。

(4)その他の症状:てんかん発作を伴うものが多い。

(5)臨床検査所見:MRIで多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見。FDG-PETで異常側視床の取り込み低下。

(6)鑑別診断:発作性ジスキネジアとして鑑別する。DYT8-10、18-20の遺伝子座が確定している。

(7)Definite(確定診断):運動練習誘発性のジスキネジアでSLC2A1にヘテロの変異が見られる。

(8)参考事項:誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1欠乏症候群は対立遺伝子疾患でPEDと同じくSLC2A1のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

#### 2. 疾患の概要

運動練習で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどがPKDとPNKDの間であることが特徴とされた。

遺伝子異常は2008年Weberらが溶血性貧血を伴うPEDでGLUT1(glucose transporter 1)の欠失ヘテロ変異(Q282-S285del)を見出した。3代4例(男性3例女性1例)発症の家系で、てんかん、軽度の発達遅滞、髄液グルコース値低下、有棘赤血球を伴う溶血性貧血、赤血球内鉄含有量低下を伴っていた。PEDの病因遺

伝子は *SLC2A1*、変異タンパクは GLUT1 であることが結論された。

### < DYT19 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 2 (EKD2) >

#### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体優性 (遺伝子座 16p13-q22.1)
- (2) 発症年齢: 7 ~ 13 歳
- (3) 神経所見: 急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞蹈運動を生じる。2分以内の発作を1日に1 ~ 20 回繰り返す。自然軽快が多い。
- (4) その他の症状: てんかんをきたすものがある。
- (5) 臨床検査所見: 脳画像 (CT、MRI) は異常がない。
- (6) 鑑別診断: 他の発作性ジストニア。とくに EKD1 (DYT10)。
- (7) Definite (確定診断): 急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる。:
- (8) 参考事項: 症状は EKD1 (DYT10) と大差がない。確実なのはインドの1家系のみ。

#### 2. 疾患の概要

インドの報告では初発年齢は7 ~ 13 歳、平均 9.6 歳で、ジストニア (8人) か舞蹈運動 (9人) の発作がある。四肢に多く顔面にも見られ、軽度の構音障害もきたす。意識は保たれるが、前兆として皮膚の蟻走感が生じる (6人)。5秒から2分の発作で1日に1 ~ 20 回見られる。強いと立っていらなくなるが、わずかに気付かれるほどの軽いものもある。片側、両側ともにある。突然の運動により引き起こされることが多いが、過呼吸でも寒冷、緊張感でも生じうる。自然寛解が9人に見られ再発はしなかった。てんかん2人であるが、抗てんかん薬は著効した。

遺伝子座: 16p13-q22.1 とされ、EKD1 (日本) に隣接する。アフリカ系米国人の PKC はこの両者にまたがる。ICCA とも近く EKD1 とは対立遺伝子であるかもしれないが、EKD2 はこれらとは異なるとされる。PKC には EKD1、EKD2 に連鎖しないものもある。

### < Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: NBIA 1 (旧名 Hallervorden-Spatz syndrome) >

#### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体劣性 (遺伝子座 22q13.1、遺伝子 *PKAN2*  
遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)  
MIM ID \*606157、Gene map locus: 22q13.1)
- (2) 発症年齢: classical type: 6歳以下 (6か月 ~ 12歳)、atypical type: 14歳 (1 ~ 28歳)
- (3) 頻度: 1 ~ 3/1,000,000

#### 2. 臨床症状

10歳以下で発症する進行性のジストニア、構音障害、固縮、網膜色素変性を示す。

75%の症例は classical type とされ、歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わってくる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞蹈運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体外路症状も通常見られる。発症早期に色素性網膜変性症は明らかで、2/3の症例で合併する。症状は進行性で発症から10 ~ 15年で歩行不能となる。てんかんはまれである。

25%を占める atypical type の症例では、10歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical type よりも程度は軽症で、15～40年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約1/3の症例で精神症状(行動障害あり)か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。

中間表現型と呼ばれる10歳代以前に発症するが進行が遅い型、10歳代に発症し進行が速く20歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粹アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、早期発症パーキンソニズムを示す症例などが報告されている。

HARP 症候群(hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, pallidal degeneration, OMIM 607236)も遺伝子変異が PANK2 に見られたことから PKAN に包含された。

### 3. 検査所見

MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは1.5テスラ以上のMRIのT2強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。PANK2変異の見られるPKANでは全例陽性であるため、MRI所見からPKANの診断に至る例が少なくない。NBIAの中でもPKANにのみ見られる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartigのシリーズではeye-of-the tiger signが見られる症例のうち15%でPANK2変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。

8%の症例で有棘赤血球症を示す。

### 4. 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像でPKANを疑いMRIでeye-of-the tiger signを認めた場合にはPKANを強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

### 5. 鑑別診断

- (1)セルロプラスミン値、血清銅(R/O Wilson 病)
- (2)神経セロイドリポフスチン症(Neuronal ceroid lipofuscinosis)
- (3) -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症
- (4)乳児神経軸索ジストロフィー (infantile neuroaxonal dystrophy) および他のNBIAの疾患群
- (5) fucosidosis
- (6)childhood-onset ataxia (esp. SCA3, SCA7)

### 6. 遺伝子変異と病態生理

PKANに見られる PANK2 遺伝子変異は極めて多様である。Hartigの72症例のシリーズでは48例の96のアレルで変異が見出され、33種の変異が検出された。ミスセンス変異、exon欠失、小欠失によるframe shift、aberrant splicing があり保存部位の全長にわたり見られた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのはc.1583C>T(p.Thr528Met)で、C.573delC(p.S191RfsX13)変異はポーランド人でのみ見られた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異はc.1561G>A変異でp.Gly521Argとミスセンス変異を示し25%を占める。このほかc.1583C>T(p.Thr528Met)、c.1351C>T(p.Arg451X)、c.1413-1G>T(IVS)が多い。c.1561G>A変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し、神経細胞の一部にも見られる。細胞外鉄枕着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質で見られるが、他の部位ではあきらかではない。神経細胞脱落、グリオシス、二次性脱髄は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

## 7. 治療

- (1) 有効な治療はない。
- (2) ジストニアに対してボツリヌス(筋注)、バクロフェン(経口および髄注)やトリヘキシフェニジル(経口)が有用である。
- (3) パーキンソニズムは一般に L-DOPA は無効である。
- (4) GPi-DBS が有用との報告もある。
- (5) ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が必要である。

## < 乳児神経軸索ジストロフィー (Infantile neuroaxonal dystrophy: INAD)、NBIA2 >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体劣性(遺伝子座 22q13.1、原因遺伝子 PLA2G6(phospholipase A2, group VI)  
INAD の 79%の症例で同定された)  
MIM ID #256600

- (2) 発症年齢: classical type: 1歳(5か月~2.5歳)、atypical type: 4.4歳(1.5~6.5歳)
- (3) 頻度: 1/1,000,000

### 2. 臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部反射亢進、四肢麻痺を示す。

Classical type では精神運動退行と体幹の低緊張、進行性の四肢麻痺を生後6か月から3年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、1/3の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後5年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状(視神経萎縮、斜視、眼振など)を認める。1/3の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は9.4歳である。

Atypical type の発症時期は classical type よりおそく10代が多い。主症状は不安定さ、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は classical type と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

Karak 症候群は、臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、MRI で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄枕着を認めるヨルダンの家系として報告されたが、PLA2G6 遺伝子変異が同定されたため、INAD に含まれることになった。

### 3. 検査所見

筋電図検査で脱神経所見、脳波検査で速波を認めるが、神経伝導速度低下は1/3に認めるのみである。

MRI 画像では95%の症例で小脳萎縮、50%の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオシスに対応してT2強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。Atypical type のMRI像では小脳萎縮は83%の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

PLA2G6遺伝子変異陽性症例の87%で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

#### 4. 遺伝子変異と病態生理

PLA2G6遺伝子では44遺伝子変異が同定され、32がミスセンス変異、5が小欠失によるframeshift、2ノンセンス、1スプライス部位変異、1大欠失の報告がある。

Classic typeではnull allelesでatypical typeは複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオシスを全般に認め、小脳ではPurkinje cellとgranule cellとの双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般に見られる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径30~100μmであり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer病変およびPD病変もみられ、黒質では典型的なLewy小体を、大脳皮質や基底核ではシヌクレイン陽性のLewy小体をみ、また、リン酸化陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドやLewy小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化的ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。PLA2G6遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについて極めて重要な酵素をコードしているが、鉄沈着との関連は不明である。

#### 5. 治療

- (1) 有効な治療はない。
- (2) ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。
- (3) てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

### <神経フェリチン症(Neuroferritinopathy: NBIA3) >

#### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体優性(遺伝子座19q13.3-q13.4、原因遺伝子FTL geneの第4exonの460insA変異、まれに458dupA、遺伝子産物FTL: ferritin light chain)  
MIM ID #606159
- (2) 発症年齢: 平均39歳(13~63歳)
- (3) 頻度: 世界で100例以下

#### 2. 臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを1~2肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が50%、局所性ジストニア43%、パーキンソニズム7.5%で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発生困難は見られる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。5~10年で他肢に広がり、発症後20年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たないことが多い。

458dupAは進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる(460insAとの差異)。日本人家系(c.469\_484dup16nt)も報告され10歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発生困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、神経フェリチン症(neuroferritinopathy)で見られる典型的な錐体

外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC 変異もフランス系カナダ人 / オランダ人家系で見られ、60 歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎～頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G > A 変異がスペイン～ポルトガル家系で見られ、10 代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムも見られる。

### 3. 検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は 1/4 に留まる。

MRI で発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質が T2 強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468\_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2\*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

### 4. 遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量 21k のフェリチン重鎖 (ferritin heavy chain 1: FTH1) と分子量 19k のフェリチン軽鎖 (ferritin light chain: FTL) からなり、合計 24 個集まって中空の殻状構造になり内部に最大 4500 個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖は Fe<sup>2+</sup> を Fe<sup>3+</sup> に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にあり Fe<sup>2+</sup> 鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄 / 硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内で mitoferrin となりミトコンドリアの内膜に存在する。Fratxin はミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄 / 硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

神経フェリチン症 (Neuroferritinopathy) における遺伝子変異部位はいずれも FTL C 末端側にあり、フェリチン 12 面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点で exon4 に 6、exon3 に 1 つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異:

DNA スクレオチド変異 (同義)	タンパク質アミノ酸変異
c.474G > A	p.Ala96Thr
c.442dupC (c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC (498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA (c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje 細胞の脱落とグリオーススを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらは Perl 染色、および抗フェリチン抗体で陽性である。フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

神経フェリチン症 (Neuroferritinopathy) では鉄の沈着が酸化的ストレスを生じ、heme-oxygenase-1 (酸化的

ストレスで誘導される)を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻では caspase-3 と p53 の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化的ストレスによる鉄沈着、次いでミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

## 5. 治療

- (1) 有効な治療はない。
- (2) 鉄キレート剤は無効
- (3) ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。
- (4) 舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
- (5) 脳深部刺激(DBS)は1例報告があり無効
- (6) パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効

## 6. 鑑別診断

- (1) ハンチントン病(Huntington disease)、SCA17
- (2) DYT1 ジストニア(dystonia)
- (3) Choreoacanthocytosis、McLeod 症候群
- (4) SCA2、3
- (5) 若年性パーキンソニズム

## <無セルロプラスミン血症(Aceruloplasminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency):NBIA4) >

### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式: 常染色体劣性(遺伝子座 3q23-q24、原因遺伝子 CP、  
遺伝子産物 セルロプラスミン(ceruloplasmin)  
変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体  
MIM ID #604290)
- (2) 発症年齢: 成人発症 平均 51 歳(16 ~ 72 歳)
- (3) 頻度: 5000 人、1/2,000,000 人(日本)

### 2. 臨床症状

無セルロプラスミン血症(Aceruloplasminemia)は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3主徴として糖尿病(神経所見に10年以上先行することがある)、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50歳以上で見られる。網膜変性症は宮島らによれば93%の症例で見られるが、視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は5症例あり、糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動-アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

### 3. 検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇(正常の12倍程度)をみる。血清セルロプラスミン、フェロキナーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅(10 $\mu$ g/dL以下)、鉄濃度(45 $\mu$ g/dL以下)は低下する。フェリチン濃度(850ng/mL)は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 1/2 である。

MRI では T2 強調画像で脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体の MRI では小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でも見られ、肝臓で著しい。

#### 4. 遺伝子変異と病態生理

無セルロプラスミン血症(Aceruloplasminemia)ではセルロプラスミン遺伝子の変異が見られる。40 程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の 95% の担体であり、フェロキシダーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化ストレスが増大する。脳内での酸化ストレスが増大していることは 4-水酸化ノネールやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の 2 ~ 5 倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄枕着は見られるが、肝硬変像はない。膵臓 細胞に鉄枕着を認め、糖尿病の原因と推定される。

#### 5. 鑑別診断

- (1) NBIA の他疾患
- (2) ウィルソン(Wilson)病
- (3) メンケス(Menkes)病
- (4) HFA associated hereditary hemochromatosis

#### 6. 治療

- (1) 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系 - 不随意運動や失調症状に有効とされた。

### < Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) : dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia, spastic paraplegia 35 >

#### 1. 診断指針

- (1) 遺伝様式 常染色体性劣性(遺伝子座 16q21-q23.1、原因遺伝子 *FA2H*、遺伝子産物 FAHN)  
MIM ID #612319
- (2) 発症年齢: 3 ~ 11 歳
- (3) 頻度 1/1,000,000 以下

#### 2. 臨床症状

3 ~ 11 歳で発症する錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の 1 つで、7 家系の報告がある。対

麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害を認め、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

### 3. 検査所見

MRI で淡蒼球の鉄枕着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める

図 FAHN (A) と PKAN (B)

大脳萎縮は FAHN に強い。

### 4. 治療

(1)ジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。脳深部刺激療法(DBS)、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。

(2)二次的な合併症の予防

< 重症度分類 >

Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 127 前頭側頭葉変性症

### 概要

#### 1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来すため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

#### 2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログランニューリン遺伝子などに変異が見つかったりしている。

#### 3. 症状

##### 行動障害

- ・常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊(周回)や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められる。
- ・脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動(我が道を行く行動)や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- ・注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- ・被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- ・食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- ・自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- ・共感や感情移入が困難となる。

##### 言語障害、意味記憶障害

- ・意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。
- ・意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- ・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、(行動異常型)前頭側頭型認知症においても認められることがある。

##### その他

- ・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- ・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- ・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

#### 4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

#### 5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

#### 6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

### 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 12,000 人

#### 2. 発病の機構

不明(タウ、TDP-43、プロテグリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

### 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

〔 前頭側頭葉変性症の診断基準 〕

(行動異常型)前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の A～F の症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動<sup>a)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心または無気力<sup>b)</sup>

C. 共感や感情移入の欠如<sup>c)</sup>: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 2) 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性<sup>d)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的または儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化<sup>e)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求または異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査所見:

前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症

- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6)臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たすもの。

注1)高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2)画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注3)行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注4)神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

- a) 例:万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあっけらかんとしている。  
例:葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。  
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。
- b) 発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。
- c) 例:風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。
- d) 例:同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど
- e) 例:アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

## 2. 意味性認知症

(1)必須項目<sup>a)</sup>:次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

- A. 物品呼称の障害
- B. 単語理解の障害

(2)以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

- A. 対象物に対する知識の障害<sup>b)</sup>(特に低頻度/低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書<sup>c)</sup>
- C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
- D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査: 前方優位の側頭葉に MRI/CT での萎縮がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断: 以下の疾患を鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断: (1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a) 例: これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b) 例: 富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c) 例: 団子 “だんし”、三日月 “さんかつぎ”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像(CT/MRI)	機能画像(SPECT/PET)	その他
(行動異常型) 前頭側頭型認 知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界 明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病 変を伴うこともある(脳血管障害が原 因と考えられるものは除く。)	両側性の前頭葉、側頭葉 前部の血流(代謝)低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前 部の血流(代謝)低下	
アルツハイマ ー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側 頭頭頂葉外側の血流(代 謝)低下	
レヴィ小体型 認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポ ータ - の取り込み低下 MIBG 心筋シンチの取り 込み低下
血管性認知症	主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 (傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞 を含む) ・連合野病変 (頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉 - 後頭葉連合野梗塞) ・境界域梗塞(前頭葉前部、頭頂葉) 小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗 塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流(代謝)低下 前頭葉の血流(代謝)低下	
進行性核上性 麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁 蓋部の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポ ータ - の取り込み低下
大脳皮質基底 核変性症	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非 対称性萎縮、大脳白質病変、 中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉または 頭頂葉の非対称性血流 (代謝)低下と同側の視 床・線条体の非対称性血 流(代謝)低下	

#### <重症度分類>

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

#### (行動異常型)前頭側頭型認知症

- 0:社会的に適切な行動を行える。
- 1:態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2:行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3:対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。
- 4:対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

#### 意味性認知症

- 0:正常発語、正常理解。
- 1:最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。
- 2:しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。
- 3:コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。
- 4:高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
- 2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

### **3. 当研究班で検討した臨床調査個人票**

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明 発症者続柄 1. 父 2. 母 3. 子 4. 同胞(男性) 5. 同胞(女性) 6. 祖父(父方) 7. 祖母(父方) 8. 祖父(母方) 9. 祖母(母方) 10. いとこ 11. その他 続柄( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1. 要介護 2. 要支援 3. なし		要介護度	1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1. 歩き回るのが問題はない 2. いくらか問題がある 3. 寝たきりである				
身の回りの管理	1. 洗面や着替えに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 自分でできない				
ふだんの活動	1. 問題はない 2. いくらか問題がある 3. 行うことができない				
痛み/不快感	1. ない 2. 中程度ある 3. ひどい				
不安/ふさぎ込み	1. 問題はない 2. 中程度 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 主要所見 (該当する項目に☑を記入する)

1. 球症状	1. あり( 嚥下障害 構音障害 舌萎縮) 2. なし
2. 四肢の腱反射の低下	1. あり 2. なし
3. 下位運動ニューロン徴候	1. あり(部位 a. 脳神経領域 b. 頸部・上肢領域 c. 体幹領域 d. 腰部・下肢領域) 2. なし
4. 手指振戦	1. あり 2. なし

## B. 臨床/検査所見 (該当する項目に☑を記入する)

1. 成人発症で緩徐に進行性である	1. 該当 2. 非該当
2. 発症者は男性であり、家族歴を有する	1. 該当 2. 非該当
3. アンドロゲン不全症候	1. あり( 女性化乳房 睾丸萎縮 女性様皮膚変化) 2. なし
針筋電図	
検査実施	1. 実施 2. 未実施 実施日 西暦 年 月 日
4. 神経原性変化の所見 (高振幅電位, 多相性電位など)	1. あり(部位 a. 上肢領域 b. 体幹領域 c. 下肢領域) 2. なし

## C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1. 実施 2. 非実施
アンドロゲン受容体遺伝子内の CAG リピート異常伸長を認める (リピート数: )	

## D. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
1. ALS 2. Kugelberg-Welander 病 3. 頸椎性筋萎縮 4. 多発性筋炎 5. 進行性筋萎縮症	

## &lt;診断のカテゴリー&gt; (該当する項目に☑を記入する)

確実：A-1～4のうち2つ以上、B、Dのすべてをみたとす
確実：A-1～4のうち2つ以上、Cの両方をみたとす
いずれにも該当しない

**症状の概要、経過、特記すべき事項など**

--

**発症と経過**

経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他
----	--------------------------

**治療その他**

経管栄養	1.経鼻胃管 2.胃瘻・腸瘻 3.未施行 導入日 西暦 年 月
経静脈栄養	1.実施 2.未実施 導入日 西暦 年 月
非侵襲的陽圧換気 (BiPAP 等)	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.未施行 導入日 西暦 年 月
気管切開	1.実施 2.未実施 導入日 西暦 年 月
気管切開 + 人工呼吸器	1.装着 2.未装着 導入日 西暦 年 月

**重症度分類に関する事項**

**modified Rankin Scale (mRS)**

0.まったく症候がない 1.症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)
2.軽度の障害 (発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)
3.中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4.中等度から重度の障害 (歩行や身体的要求には介助が必要である)
5.重度の障害 (寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)

**食事・栄養**

0.症候なし 1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4.補助的な非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など) を必要とする 5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

**呼吸**

0.症候なし 1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

**人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)**

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。  
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

基本情報

受給者番号							
姓(かな)		名(かな)					
姓(漢字)		名(漢字)					
郵便番号		住所					
生年月日		西暦	年	月	日	性別	1.男 2.女
出生市区町村							
出生時氏名(変更のある場合)		姓(かな)		名(かな)			
		姓(漢字)		名(漢字)			
家族歴		1. あり 2. なし 3. 不明 発症者続柄 1. 父 2. 母 3. 子 4. 同胞(男性) 5. 同胞(女性) 6. 祖父(父方) 7. 祖母(父方) 8. 祖父(母方) 9. 祖母(母方) 10. いとこ 11. その他 続柄( )					
発症年月		西暦	年	月			
社会保障	介護認定	1. 要介護 2. 要支援 3. なし			要介護度	1 2 3 4 5	
生活状況							
移動の程度		1. 歩き回るのに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 寝たきりである					
身の回りの管理		1. 洗面や着替えに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 自分でできない					
ふだんの活動		1. 問題はない 2. いくらか問題がある 3. 行うことができない					
痛み/不快感		1. ない 2. 中程度ある 3. ひどい					
不安/ふさぎ込み		1. 問題はない 2. 中程度 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる					

診断基準に関する事項

A. 症状(新規)

脳神経				
眼球運動障害	1.あり 2.なし	嚥下障害	1.あり 2.なし	
構音障害	1.あり 2.なし	舌萎縮	1.あり 2.なし	
運動系				
	脳神経領域	頸部・上肢領域	体幹領域(胸膈領域)	腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	1.下顎反射亢進 2.口尖らし反射亢進 3.偽性球麻痺 4.強制泣き・笑い	1.上肢腱反射亢進 2.ホフマン反射亢進 3.上肢痙縮 4.萎縮筋の腱反射残存	1.腹壁皮膚反射消失 2.体幹膈腱反射亢進	1.下肢腱反射亢進 2.下肢痙縮 3.バビンスキー徴候 4.萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	1.顎 2.顔面 3.舌 4.咽・喉頭	1.頸部 2.上肢帯 3.上腕	1.胸腹部 2.背部	1.腰帯 2.大腿 3.下腿 4.足
下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見でも代用可				
呼吸障害の有無	1.あり 2.なし			
歩行、姿勢、協同運動				
小脳症状(体幹失調・四肢失調)の有無				1.あり 2.なし
錐体外路症候				
無動	1.あり 2.なし			
筋強剛	1.なし 2.軽微な筋強剛、または他の部位の随意運動で誘発される筋強剛 3.軽度~中等度の筋強剛 4.高度の筋強剛、しかし関節可動域は正常 5.著明な筋強剛、正常可動域を動かすには困難を伴う			
その他				
筋力				
参考:筋力のグレード 0:筋の収縮なし 1:筋収縮はあるが関節は動かない 2:重力に抗しない運動可能 3:重力に抗して可動域全体にわたって運動可能 4:重力と弱い抵抗に抗して、可動域全体にわたって運動可能 5:正常				

頸部前屈	0 1 2 3 4 5		
肩関節外転（三角筋など）	右：0 1 2 3 4 5	左：0 1 2 3 4 5	
肘関節屈曲（上腕二頭筋など）	右：0 1 2 3 4 5	左：0 1 2 3 4 5	
手関節背屈	右：0 1 2 3 4 5	左：0 1 2 3 4 5	
股関節屈曲（腸腰筋など）	右：0 1 2 3 4 5	左：0 1 2 3 4 5	
足関節背屈	右：0 1 2 3 4 5	左：0 1 2 3 4 5	
筋萎縮を認める部位	1. 頸筋群 2. 右上肢 3. 左上肢 4. 右上肢帯筋 5. 左上肢帯筋 6. 傍脊柱筋 7. 右腰帯筋 8. 左腰帯筋 9. 右下肢 10. 左下肢 11. 顔面筋		
感覚障害			
しびれ感	1. あり 2. なし	深部覚低下	1. あり 2. なし
温痛覚低下	1. あり 2. なし	疼痛感	1. あり 2. なし
その他	1. あり 2. なし（障害）		
自律神経系			
膀胱直腸障害	1. あり 2. なし	起立性低血圧	1. あり 2. なし
発汗障害	1. あり 2. なし	その他	1. あり 2. なし（障害）
認知機能・精神症状			
認知症・認知機能低下	1. あり 2. なし		

## B. 検査所見（新規）

針筋電図			
検査実施	1. 実施 2. 未実施	実施日	西暦 年 月 日
進行性脱神経の所見 （線維束性収縮電位、陽性鋭波、線維自発電位）	1. あり 2. なし	部位	1. 脳神経領域 2. 頸部・上肢領域 3. 体幹領域 4. 腰部・下肢領域
慢性脱神経の所見 （運動単位電位の減少・動員遅延、高振幅・長持続時間、多相性電位）	1. あり 2. なし	部位	1. 脳神経領域 2. 頸部・上肢領域 3. 体幹領域 4. 腰部・下肢領域

## C. 遺伝学的検査（新規）（該当する項目に☑を記入する）

遺伝子検査の実施	1. 実施 2. 非実施
1. Cu/Zn SOD (SOD1) 2. TDP-43 (TARDBP) 3. FUS/TLS 4. その他	

## D. 鑑別診断（新規）

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
脳幹・脊髄疾患 1. 腫瘍 2. 多発性硬化症 3. 頸椎症 4. 後縦靭帯骨化症	
末梢神経疾患 1. 多巣性運動ニューロパチー 2. 遺伝性ニューロパチー	
筋疾患 1. 筋ジストロフィー 2. 多発性筋炎 3. 封入体筋炎	
下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患 1. 脊髄性（進行性）筋萎縮症	
上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患 1. 原発性側索硬化症	

## <診断のカテゴリー>（該当する項目に☑を記入する）

成人発症かつ進行性で、Aで1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、AまたはBで2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候を認め、Dを満たす
成人発症かつ進行性で、身体の1領域以上にAの上位運動ニューロン徴候及びAまたはBの下位運動ニューロン徴候を認め、Cのいずれかを満たし、Dを満たす
いずれにも該当しない

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

## 発症と経過

初発症状(新規)	
嚥下障害	1.あり 2.なし 3.不明
構音障害	1.あり 2.なし 3.不明
頸部筋力低下(首下がりなど)	1.あり 2.なし 3.不明
上肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明 優位部: 1.近位 2.遠位 3.びまん性 左右: 1.右 2.左 3.両側
下肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明 優位部: 1.近位 2.遠位 3.びまん性 左右: 1.右 2.左 3.両側
呼吸障害	1.あり 2.なし 3.不明
初発症状(自由記載)( )	
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他

## 治療その他

経管栄養	1.経鼻胃管 2.胃瘻・腸瘻 3.未施行 導入日 西暦 年 月
経静脈栄養	1.実施 2.未実施 導入日 西暦 年 月
非侵襲的陽圧換気(BiPAP等)	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.未施行 導入日 西暦 年 月
気管切開	1.実施 2.未実施 導入日 西暦 年 月

## 重症度分類に関する事項

### 生活における重症度分類

<ol style="list-style-type: none"> <li>家事・就労はおおむね可能。</li> <li>家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。</li> <li>自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。</li> <li>呼吸困難、痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。</li> <li>気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)人工呼吸器使用。</li> </ol>
--

### 現在の日常生活動作(ADL)

言語	1.発話正常 2.発話障害が認められる 3.繰り返し聞くと意味が分かる 4.声以外の伝達手段と発話を併用 5.実用的発話の喪失
書字	1.正常 2.遅いまたは書きなぐる(全単語が判読可能) 3.一部の単語が判読不可能 4.ペンは握れるが、字を書けない 5.ペンが握れない
歩行・移動	1.正常 2.やや歩行が困難 3.杖などの器物または人による介助歩行 4.歩行不可能(車椅子などで生活) 5.脚を動かすことができない(全面介助移動)
着衣、身の周りの動作	1.正常にできる 2.努力して、一人で完全にできる 3.ときおり手助けまたは代わりの方法が必要 4.しばしば手助けが必要 5.全面介助である
唾液分泌	1.正常 2.口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰(夜間はよだれが垂れることがある) 3.中等度に過剰な唾液(わずかによだれが垂れることがある) 4.顕著に過剰な唾液(よだれが垂れる) 5.著しいよだれ(絶えずティッシュやハンカチを必要とする)
寝床での動作	1.正常 2.幾分遅く、ぎこちないが助けを必要としない 3.独りで寝返りをうったり、寝具を整えられるが非常に苦勞する 4.寝返りを始めることはできるが、独りで寝返りをうったり、寝具を整えることができない 5.自分ではどうすることもできない
階段登り	1.正常 2.遅い 3.軽度の不安定または疲勞 4.介助が必要 5.登れない

食器用具の使い方 (経管栄養なし)	1.正常 2.幾分遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない 3.フォークは使えるが、はしは使えない 4.食物は誰かに切ってもらわなくてはならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べる事ができる 5.誰かに食べさせてもらわなくては行けない
指先の動作 (経管栄養実施の場合)	1.正常 2.ぎこちないが全ての指先の作業ができる 3.ボタンやファスナーを留めるのにある程度手助けが必要 4.看護者にわずかに面倒をかける 5.全く何もできない

### 嚥下

嚥下	1.正常な食事習慣 2.初期の摂食障害、時に食物をつまらせる 3.形態をかえて食べる必要有(きざみ食等) 4.補助的な経管栄養または点滴を必要とする 5.全面的に経管栄養か点滴(経口摂取不可能)
----	--

### 呼吸

呼吸困難	1.なし 2.歩行中に起こる 3.日常動作のいずれかで起こる 4.座位または臥位いずれかで起こる 5.極めて強く呼吸補助装置を考慮する
起座呼吸	1.なし 2.息切れのため夜間の睡眠がやや困難 3.眠るのに支えとする枕が必要 4.座位でないと眠れない 5.全く眠ることができない
呼吸不全 (呼吸が自然にできない)	1.なし 2.間欠的に呼吸補助装置(bipap)が必要 3.夜間に継続的に呼吸補助装置(bipap)が必要 4.1日中呼吸補助装置(bipap)が必要 5.挿管または気管切開による人工呼吸が必要

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状 検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

基本情報

受給者番号					
姓(かな)	姓(かな)		名(かな)		
姓(漢字)	姓(漢字)		名(漢字)		
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)		名(かな)		
	姓(漢字)		名(漢字)		
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

診断基準に関する事項

**診断**

1. 脊髄性筋萎縮症Ⅰ型(タイプ1、重症型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hofmann)病)
2. 脊髄性筋萎縮症Ⅱ型(タイプ2、中間型、デュボビッツ(Dubowitz)病)
3. 脊髄性筋萎縮症Ⅲ型(タイプ3、軽症型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病)
4. 脊髄性筋萎縮症型(タイプ4、成人発症型)
5. その他の脊髄性筋萎縮症 病名( )

A. 症状

脳神経					
嚥下障害	1.あり 2.なし	哺乳障害	1.あり 2.なし		
反射					
四肢の腱反射の低下	1.あり 2.なし				
運動系					
下位運動ニューロン症候	1.あり 2.なし	部位	1.脳神経領域 2.頸部・上肢領域 3.体幹領域 4.腰部・下肢領域		
上位運動ニューロン症候	1.あり 2.なし	部位	1.脳神経領域 2.頸部・上肢領域 3.体幹領域 4.腰部・下肢領域		
呼吸障害の有無	1.あり 2.なし	顔面の線維束性収縮	1.あり 2.なし		
手指・舌の線維束性収縮	1.あり 2.なし	その他の線維束性収縮	1.あり 2.なし		
筋力					
筋萎縮	1.あり 2.なし				
筋萎縮を認める部位	1.頸部 2.上肢領域 3.体幹領域(脊柱) 4.腰部・下肢領域 5.顔面				
筋力低下	1.あり 2.なし				
筋力低下:坐位	1.可能 2.不可能	筋力低下:起立	1.可能 2.不可能		
筋力低下:歩行	1.可能 2.不可能	筋力低下:階段昇降	1.可能 2.不可能		
筋力低下:顔面筋罹患	1.あり 2.なし				

## B. 検査所見

血液検査	
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日
1.血清クレアチンキナーゼ(CK)値が正常上限の10倍以下である 基準値: IU/L	IU/L 1.該当 2.非該当 3.不明
針筋電図	
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日
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 部位:1.上肢領域 2.体幹領域 3.下肢領域	1.該当 2.非該当 3.不明
3.運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である 測定値/正常下限値 %	1.該当 2.非該当 3.不明

## C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1.実施 2.非実施
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 その他の遺伝子変異 ( )	

## D. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
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	

## <診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

Definite: 下位運動ニューロン症候を認め、上位運動ニューロン症候は認めず、経過は進行性で、かつBの1~3を満たし、Dの鑑別すべき疾患を全て除外したもの
Definite: 下位運動ニューロン症候を認め、上位運動ニューロン症候は認めず、経過は進行性で、かつCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を全て除外したもの
いずれにも該当しない

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

## 発症と経過

初発症状 (新規)	
嚥下障害	1.あり 2.なし 3.不明
上肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明 優位部 1.近位 2.遠位 3.びまん性 部位 1.片側 2.両側
下肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明 優位部 1.近位 2.遠位 3.びまん性 部位 1.片側 2.両側
呼吸障害	1.あり 2.なし 3.不明
歩行	1.可能 2.不可能 3.不明
歩行不能となった時期	歳 か月から
運動発達遅滞(小児期のみ評価)	顎定の時期 か月 独立座位の時期 か月
	起立の時期 か月 独歩の時期 か月
哺乳障害	1.あり 2.なし 3.不明
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他 進行性の状況 1.急速 2.緩徐 3.極めて緩徐(数十年)

## 治療その他

経管栄養	1.経鼻胃管 2.胃瘻・腸瘻 3.未施行	導入日	西暦	年	月
非侵襲的陽圧換気 (BiPAP 等)	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.未施行	導入日	西暦	年	月
気管切開	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月

### 重症度分類に関する事項

#### 生活における重症度分類

- 1.学校生活・家事・就労はおおむね可能 2.学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立
- 3.自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4.呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある
- 5.非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)人工呼吸器使用、気管切開を受けている

#### modified Rankin Scale (mRS)

- 0.まったく症候がない 1.症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)
- 2.軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)
- 3.中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4.中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)
- 5.重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする) 6.死亡

#### 食事・栄養

- 0.症候なし 1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
- 2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
- 4.補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする 5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

#### 呼吸

- 0.症候なし 1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
- 3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
- 4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み		1.あり 2.なし			
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能	トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助	不可能	歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

診断基準に関する事項

A. 症状

身長	cm	体重	kg
脳神経			
眼球運動障害	1.あり 2.なし	痙性構音障害	1.あり 2.なし
嚥下障害	1.あり 2.なし	舌萎縮	1.あり 2.なし
運動系			
	脳神経領域	頸部・上肢領域	体幹領域(胸膈領域)
上位運動ニューロン症候	1.下顎反射亢進 2.口尖らし反射亢進 3.偽性球麻痺 4.強制泣き・笑い	1.上肢腱反射亢進 2.ホフマン反射亢進 3.上肢痙縮 4.萎縮筋の腱反射残存	1.腹壁皮膚反射消失 2.体幹部腱反射亢進
小脳症状(体幹失調・四肢失調)の有無	1.あり 2.なし		
錐体外路症候の有無	1.あり 2.なし		
筋力			
肩関節外転(三角筋など)	右:0 1 2 3 4 5	左:0 1 2 3 4 5	
肘関節屈曲(上腕二頭筋など)	右:0 1 2 3 4 5	左:0 1 2 3 4 5	
手関節背屈	右:0 1 2 3 4 5	左:0 1 2 3 4 5	
握力	右: kg	左: kg	
股関節屈曲(腸腰筋など)	右:0 1 2 3 4 5	左:0 1 2 3 4 5	
足関節背屈	右:0 1 2 3 4 5	左:0 1 2 3 4 5	
筋萎縮を認める部位	1.頸筋群 2.右上肢 3.左上肢 4.右上肢帯筋 5.左上肢帯筋 6.傍脊柱筋 7.右腰帯筋 8.左腰帯筋 9.右下肢 10.左下肢 11.顔面筋		
認知症・認知機能低下	1.あり 2.なし	呼吸障害	1.あり 2.なし
膀胱障害	1.あり 2.なし	発汗障害	1.あり 2.なし

## B. 検査所見

血液検査			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
1.血清生化学	1.異常あり 2.異常なし		
2-1.血清梅毒反応	1.陽性 2.陰性	ビタミンB12	pg/mL
2-2.抗HTLV-1抗体	1.陽性 2.陰性	抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体	1.陽性 2.陰性 3.未検査
脳脊髄液検査			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
3.所見	1.異常あり 2.異常なし		
針筋電図			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
4.進行性脱神経の所見 (fibrillation potentials, positive sharp waves)	1.あり 2.なし 部位 1.脳神経領域 2.頸部・上肢領域 3.体幹領域 4.腰部・下肢領域		
慢性脱神経の所見 (長持続時間・高振幅電位、多相性電位など)	1.あり 2.なし 部位 1.脳神経領域 2.頸部・上肢領域 3.体幹領域 4.腰部・下肢領域		
筋線維収縮	1.あり 2.なし	insertional activityの増大	1.あり 2.なし
MRI 検査			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
5.頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変	1.あり 2.なし		
6.脳脊髄の高信号病変	1.あり 2.なし		
中心前回に限局した萎縮	1.あり 2.なし		
PET 検査			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
中心溝近傍でのブドウ糖消費	1.増加 2.減少 3.通常		
経頭蓋磁気刺激試験(上下肢にかかわらず、異常のあり・なしで記載)			
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日		
中枢運動伝導時間の延長	1.なし 2.あり		
刺激閾値	1.正常・低下 2.上昇 3.MEP得られず		
末梢神経刺激による複合筋活動電位	1.異常あり 2.異常なし 3.未検査		

## C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1.実施 2.非実施
<i>SOD1</i> <i>TDP-43</i> <i>FUS/ALS</i> その他 ( )	

## D. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.筋萎縮性側索硬化症 2.遺伝性産性対麻痺 3.脊髄腫瘍 4. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 5.多発性硬化症 6.連合性脊髄変性症(ビタミンB12欠乏性脊髄障害) 7.アルコール性ミエロパチー 8.肝性ミエロパチー 9.副腎白質ジストロフィー 10. fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17) 11.ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー (Gerstmann-Straussler-Scheinker) 症候群 12.遺伝性成人発症アレキサンダー病	

## <診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

Definite (確実例) : 「Probable」の条件を満たし、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
Probable (臨床的にほぼ確実例) : 臨床像として(1)産性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症、(2)成人発症、(3)孤発性、(4)緩徐進行性の経過、(5)3年以上の経過、(6)錐体路の障害で生じる症候のみを示し、Bの1~6が診断基準を満たし、Dの疾患を除外できる

いずれにも該当しない

### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

### 発症と経過

発症時の年齢（新規）	1. 40歳以上 2. その他（発症時の年齢 歳）		
初発症状（新規）			
構音障害	1.あり 2.なし 3.不明		
嚥下障害	1.あり 2.なし 3.不明		
頸部筋力低下（首下がりなど）	1.あり 2.なし 3.不明		
上肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明	優位部 1.近位 2.遠位 3.びまん性	左右 1.右 2.左 3.両側
下肢筋力低下	1.あり 2.なし 3.不明	優位部 1.近位 2.遠位 3.びまん性	左右 1.右 2.左 3.両側
その他の初発症状（	）		
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.3年以上の経過 5.その他		

### 治療その他

経管栄養	1.経鼻胃管 2.胃瘻・腸瘻 3.未施行	導入日 西暦	年	月
経静脈栄養	1.実施 2.未実施	導入日 西暦	年	月
非侵襲的陽圧換気（BiPAP等）	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.未施行	導入日 西暦	年	月
気管切開	1.実施 2.未実施	導入日 西暦	年	月

### 重症度分類に関する事項

#### 生活における重症度分類

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難、痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用。

### 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦	年	月	離脱の見込み 1.あり 2.なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行			
生活状況	食事	自立 部分介助 全介助	車椅子とベッド間の移動	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	整容	自立 部分介助/不可能	トイレ動作	自立 部分介助 全介助
	入浴	自立 部分介助/不可能	歩行	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	階段昇降	自立 部分介助 不能	着替え	自立 部分介助 全介助
	排便コントロール	自立 部分介助 全介助	排尿コントロール	自立 部分介助 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。  
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 症状

脳神経					
構音障害	1.あり 2.なし	嚥下障害	1.あり 2.なし		
垂直性核上性眼球運動障害	1.あり 2.なし	眼振	1.あり 2.なし		
四肢の腱反射	1.正常 2.低下 3.亢進	バビンスキー/チャドック徴候	1.陽性 2.陰性		
歩行、姿勢、協調運動					
歩行障害	1.歩行正常 2.歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし加速歩行や前方突進現象は認めない 3.困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進現象がみられることもある 4.介助歩行 5.歩行不可				
姿勢の安定性 (立ち直り反射障害と後方突進現象)	1.なし 2.後方突進現象があるが、自分で立ち直れる 3.後方突進現象があり、支えないと倒れる 4.きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる 5.介助なしには起立が困難				
小脳症状(体幹失調・四肢失調)の有無					1.あり 2.なし 3.不明
易転倒性					1.あり 2.なし 3.不明
大脳皮質徴候					
他人の手徴候	1.あり 2.なし	皮質性感覚障害	1.あり 2.なし		
肢節運動失行	1.あり 2.なし	神経症状の著しい左右差の存在	1.あり 2.なし		
錐体外路症候					
振戦					
安静時	1.なし 2.ごくわずかでたまに出現 3.軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間歇的に出現する 4.中等度の振幅で大部分の時間出現している 5.大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している				
静止時	1.なし 2.ごくわずかでたまに出現 3.軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間歇的に出現する 4.中等度の振幅で大部分の時間出現している 5.大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している				

運動時	1.なし 2.ごくわずかでたまに出現 3.軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間歇的に出現する 4.中等度の振幅で大部分の時間出現している 5.大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している		
筋強剛	1.なし 2.軽微な筋強剛。または他の部位の随意運動で誘発される筋強剛 3.軽度～中等度の筋強剛 4.高度の筋強剛。しかし関節可動域は正常 5.著明な筋強剛。正常可動域を動かすには困難を伴う		
体幹部や頸部に強い筋強剛/頸部後屈	1.あり 2.なし		
無動	1.あり 2.なし		
自律神経系			
排尿障害	1.あり 2.なし	頑固な便秘	1.あり 2.なし
認知機能・精神症状			
抑うつ症状	1.あり 2.なし	幻覚(非薬剤性)	1.あり 2.なし
認知症・認知機能低下	1.あり 2.なし		

## B. 検査所見

緩徐進行性である	1.該当 2.非該当		
画像所見			
MRI 検査の実施	1.実施 2.未実施 MRI 撮影日 西暦 年 月		
顕著な大脳萎縮/白質病変	1.あり 2.なし 部位 1.前頭 2.頭頂 3.側頭 4.その他 高度な側 1.右 2.左		
線条体の萎縮または異常信号	1.あり 2.なし	第三脳室拡大	1.あり 2.なし
脳幹萎縮(中脳)	1.あり 2.なし	脳幹萎縮(橋)	1.あり 2.なし
小脳萎縮	1.あり 2.なし		
その他の所見			
SPECT 実施の有無	1.実施 2.未実施 実施時期 西暦 年 月		
脳血流低下の有無	1.あり 2.なし 部位 1.前頭 2.頭頂 3.側頭 4.後頭 5.基底核 6.小脳 7.脳幹		

## C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.パーキンソン病 2.脳血管性パーキンソニズム 3.薬物性パーキンソニズム 4.多系統萎縮症 5.大脳皮質基底核変性症 6.多発ニューロパチー(末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害) 7.脳血管障害・脳炎・外傷	
鑑別すべき使用薬剤	
フェノチアジン、ブチロフェノン系薬剤、非定型抗精神病薬	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用
ベンズアミド誘導体(チアプリド、スルピリド、クレボプリド、メトクロプロミド)	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用
レセルピン	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

緩徐進行性でCが全て除外可。さらに以下の3項目のうち2項目を認める。	1.該当 2.非該当
垂直核上性眼球運動障害 発症早期からの姿勢の不安定さや易転倒性 無動または筋強剛	

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

## 発症と経過

初発症状 (新規)			
筋強剛	1.あり 2.なし 3.不明	姿勢保持の障害	1.あり 2.なし 3.不明
振戦	1.あり 2.なし 3.不明	無動	1.あり 2.なし 3.不明

発症年齢	歳	初発症状（自由記載）
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他	

### 治療その他

抗パーキンソン病薬の効果	
L-DOPA 製剤使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用 治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
その他の治療薬の有無	1.あり 薬剤名( ) 2.なし 治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
栄養と呼吸	
気管切開	1.実施 2.未実施 導入日 西暦 年 月
鼻腔栄養	1.あり 2.なし 導入日 西暦 年 月
胃瘻	1.あり 2.なし 導入日 西暦 年 月

### 重症度分類に関する事項

#### modified Rankin Scale (mRS)

0.まったく症候がない	1.症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動が行える)
2.軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)	
3.中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える)	4.中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)
5.重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)	6.死亡

#### 食事・栄養

0.症候なし	1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする	3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4.補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする	5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

#### 呼吸

0.症候なし	1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない	2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる		
4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要	5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要	

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	自立 部分介助 全介助	車椅子とベッド間の移動	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	整容	自立 部分介助 不可能	トイレ動作	自立 部分介助 全介助
	入浴	自立 部分介助 不可能	歩行	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	階段昇降	自立 部分介助 不能	着替え	自立 部分介助 全介助
	排便コントロール	自立 部分介助 全介助	排尿コントロール	自立 部分介助 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日: 西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。



## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 主要所見 (該当する項目に☑を記入する)

1.パーキンソニズムがある。( (1)または(2)のいずれかに該当する )		1.該当 2.非該当
(1)典型的な左右差のある安静時振戦(4~6Hz)がある。		
(2)以下のうち2項目以上が存在する 歯車様強剛 動作緩慢 姿勢反射障害		
構音障害	1.あり 2.なし	嚥下障害 1.あり 2.なし
四肢の腱反射	1.正常 2.低下 3.亢進	パピンスキー/チャドック徴候 1.陽性 2.陰性
他人の手徴候/把握反射/反射性ミオクローヌスのいずれか		1.あり 2.なし
四肢の症状の顕著な非対称性		1.あり 2.なし
2.歩行、姿勢、協調運動		
パーキンソニズムの要素による歩行異常	1.パーキンソニズムの要素はなし 2.歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし加速歩行や前方突進現象は認めない。 3.困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進現象がみられることもある。 4.介助歩行 5.歩行不可	
前屈姿勢の有無	1.なし 2.軽度の前屈姿勢(高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈) 3.中等度の前屈姿勢、一側にやや傾くこともある。 4.高度の前屈姿勢、脊椎後彎を伴う。一側へ中等度に傾くこともある。 5.高度の前屈、究極の異常前屈姿勢	
姿勢の安定性 (立ち直り反射障害と後方突進現象)	1.なし 2.後方突進現象があるが、自分で立ち直れる。 3.後方突進現象があり、支えないと倒れる。 4.きわめて不安定で、何もなくても倒れそうになる。 5.介助なしには起立が困難	
椅子からの立ち上がり	1.正常 2.可能だがおそい。一度でうまくいかないこともある。 3.肘掛けに腕をつけて立ち上がる必要がある。 4.立ち上がろうとしても椅子に倒れ込むことがある。しかし最後には一人で立ち上がれる。	

	5.立ち上がるには、介助が必要。		
小脳症状（体幹失調・四肢失調）の有無	1.あり 2.なし		
3.錐体外路症候			
安静時振戦	1.なし 2.ごくわずかでたまに出現 3.軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間隔的に出現する 4.中等度の振幅で大部分の時間出現している 5.大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している		
筋強剛（歯車様強剛）	1.なし 2.軽微な筋強剛。または他の部位の随意運動で誘発される筋強剛 3.軽度～中等度の筋強剛 4.高度の筋強剛。しかし関節可動域は正常 5.著明な筋強剛。正常可動域を動かすには困難を伴う		
体幹部や頸部に強い筋強剛/頸部後屈	1.あり 2.なし		
4.自律神経系			
頻尿（排尿困難）	1.あり 2.なし	頑固な便秘	1.あり 2.なし
発汗異常	1.あり 2.なし	起立性低血圧	1.あり 2.なし
5.認知機能・精神症状			
抑うつ症状	1.あり 2.なし	幻覚（非薬剤性）	1.あり 2.なし
肢節運動失行	1.あり 2.なし	失行（肢節運動失行以外）	1.あり 2.なし
認知症・認知機能低下	1.あり 2.なし		

#### B. 検査所見（該当する項目に☑を記入する）

1.脳CT又はMRIの特異的異常がない 特異的異常： 多発脳梗塞 被殻萎縮 脳幹萎縮 著名な脳室拡大 著名な大脳萎縮 その他	1.該当 2.非該当		
2.画像所見			
CT/MRI 検査の実施 1.実施 2.未実施	CT 撮影日 西暦 年 月	MRI 撮影日 西暦 年 月	
顕著な大脳萎縮/白質病変 1.あり 2.なし	部位 1.前頭 2.頭頂 3.側頭 4.その他	高度な側 1.右 2.左	
線条体の萎縮または異常信号 1.あり 2.なし	第三脳室拡大 1.あり 2.なし	多発脳梗塞 1.あり 2.なし	
被殻萎縮 1.あり 2.なし	脳幹萎縮（中脳/橋）1.あり 2.なし	小脳萎縮 1.あり 2.なし	
DAT イメージング 1.実施 2.未実施	実施時期 西暦 年 月	特異的結合比（SBR） 右（ ） 左（ ） 平均（ ）	
MIBG 心筋シンチグラフィ 1.実施 2.未実施	実施時期 西暦 年 月	H/M比 早期像（ ） 後期像（ ）	

#### C. 鑑別診断（該当する項目に☑を記入する）

1.以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。 1.脳血管性パーキンソニズム 2.薬物性パーキンソニズム 3.多系統萎縮症 4.その他	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
2.パーキンソニズムを起こす薬物・毒物に曝露	1.曝露なし 2.曝露あり
3.鑑別できる使用薬剤	
フェノチアジン、ブチロフェノン系薬剤、非定型抗精神病薬	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用
ベンズアミド誘導体（チアプリド、スルピリド、クレボプリド、メトクロプラミド）	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用
レセルピン	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用

#### <診断のカテゴリー>（該当する項目に☑を記入する）

Definite：A-1、B-1、C-2の曝露なし、および 治療その他（抗パーキンソン薬で改善）を満たす
Probable：A-1、B-1、C-2の曝露なしは満たすが、治療その他で薬物反応を未検討
いずれにも該当しない

#### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

### 発症と経過

初発症状(新規)			
筋力強剛	1.あり 2.なし 3.不明	姿勢反射の障害	1.あり 2.なし 3.不明
振戦	1.あり 2.なし 3.不明	動作緩慢	1.あり 2.なし 3.不明
無動・暴動	1.あり 2.なし 3.不明		
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他		

### 治療その他

1. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる			
抗パーキンソン病薬の効果		1.あり 2.なし	
L-DOPA 製剤使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
ドパミン受容体作動薬の使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
塩酸アマタジン使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
抗コリン薬使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
セレギリン塩酸塩使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
エンタカポン使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
ゾニサミド使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
イストラデフィリン使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
その他の治療薬の有無	1.あり 2.なし 薬剤名	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
2. 参考			
症状の日内変動の有無		1.あり 2.なし 3.不明	
ジスキネジアの有無		1.あり 2.なし 3.不明	
3. 定位脳手術			
定位脳手術の有無	1.あり 2.なし 3.不明	実施年月 西暦 年 月	種類 1.破壊術 2.刺激術
4. 栄養と呼吸			
気管切開	1.実施 2.未実施	導入日 西暦 年 月	
鼻腔栄養	1.あり 2.なし	導入日 西暦 年 月	
胃瘻	1.あり 2.なし	導入日 西暦 年 月	

### 重症度分類に関する事項(該当事項に☑を記入する)

病期	
Hoehn & Yahr 重症度	0度(パーキンソニズムなし) 1度(一側性パーキンソニズム) 2度(両側性パーキンソニズム。姿勢反射障害なし) 3度(軽~中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要) 4度(高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能) 5度(介助なしにはベッド車椅子生活)
日常生活機能障害度	
1度(日常生活、通院にほとんど介助を要しない) 2度(日常生活、通院に部分的介助を要する) 3度(日常生活に全面的介助を要し独力では歩行起立不能)	

### modified Rankin Scale (mRS)

- 0.まったく症候がない 1. 症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)  
 2. 軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)  
 3. 中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4. 中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)  
 5. 重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする) 6. 死亡

**食事・栄養**

0. 症候なし 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない  
 2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する  
 4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする 5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している

**呼吸**

0. 症候なし 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある  
 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる  
 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

**人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)**

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能	トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助	不可能	歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名 \_\_\_\_\_ 指定医番号 \_\_\_\_\_

医療機関所在地 \_\_\_\_\_ 電話番号 ( ) \_\_\_\_\_

医師の氏名 \_\_\_\_\_ 印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 症状

脳神経					
構音障害	1.あり 2.なし	嚥下障害	1.あり 2.なし	垂直性核上性眼求運動障害	1.あり 2.なし
歩行、姿勢、協調運動					
パーキンソニズムの要素による歩行異常	1.パーキンソニズムの要素はなし 2.歩行は緩慢小刻みでひきずることもあり、しかし加速歩行や前方突進現象は認めない 3.困難を伴うが、一人で歩ける 加速歩行、小刻み歩行、前方突進現象がみられることもある 4.介助歩行 5.歩行不可				
姿勢の安定性 (立ち直り反射障害と後方突進現象)	1.なし 2.後方突進現象があるが、自分で立ち直れる 3.後方突進現象があり、支えないと倒れる 4.きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる 5.介助なしには起立が困難				
小脳症状(体幹失調・四肢失調)の有無	1.あり 2.なし				
大脳皮質徴候					
口腔ないし四肢の失行	1.あり 2.なし	皮質性感覚障害	1.あり 2.なし		
他人の手徴候	1.あり 2.なし				
錐体外路(運動障害)徴候					
安静時振戦	1.なし 2.ごくわずかでたまに出現 3.軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間隔的に出現する 4.中等度の振幅で大部分の時間出現している 5.大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している				
筋強剛	1.なし 2.軽微な筋強剛 または他の部位の随意運動で誘発される筋強剛 3.軽度~中等度の筋強剛 4.高度の筋強剛 しかし関節可動域は正常 5.著明な筋強剛 正常可動域を動かすには困難を伴う				
ジストニア	1.あり 2.なし	ミオクローヌス	1.あり 2.なし		
自律神経系					
尿失禁・夜間頻尿	1.あり 2.なし	頑固な便秘	1.あり 2.なし		

認知機能・精神症状			
抑うつ症状	1.あり 2.なし	幻覚(非薬剤性)	1.あり 2.なし
失語	1.あり 2.なし	認知症・認知機能低下	1.あり 2.なし

### B. 検査所見

画像所見			
CT /MRI 検査の実施	1.実施 2.未実施	CT 撮影日 西暦 年 月	MRI 撮影日 西暦 年 月
顕著な大脳萎縮/白質病変	1.あり 2.なし	部位 1.前頭 2.頭頂 3.側頭 4.その他	高度な側 1.右 2.左
線条体の萎縮または異常信号	1.あり 2.なし	第三脳室拡大	1.あり 2.なし
脳幹萎縮(中脳/橋)	1.あり 2.なし	小脳萎縮	1.あり 2.なし
SPECT 実施の有無	1.実施 2.未実施	実施日 西暦 年 月	
脳血流低下の有無	1.あり 2.なし	部位 1.前頭 2.頭頂 3.側頭 4.後頭 5.基底核 6.小脳 7.脳幹	

### C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
1.パーキンソン病、レビー小体病 2.進行性核上性麻痺 3.多系統萎縮症 4.アルツハイマー病 5.筋萎縮性側索硬化症 6.意味型失語あるいはロゴペニック型原発性進行性失語 7.局所性の器質的病変	

### <診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

以下の4項目を満たす	1.該当 2.非該当
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. Cの鑑別すべき他疾患を除外できる	

### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

### 発症と経過

初発症状 (新規)			
筋強剛	1.あり 2.なし 3.不明	姿勢保持の障害	1.あり 2.なし 3.不明
振戦	1.あり 2.なし 3.不明	無動	1.あり 2.なし 3.不明
失行	1.あり 2.なし 3.不明	認知症・認知機能低下	1.あり 2.なし 3.不明
異常行動	1.あり 2.なし 3.不明	性格変化	1.あり 2.なし 3.不明
発症年齢	歳 初発症状(自由記載)		
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他		

### 治療その他

抗パーキンソン病薬の効果			
L-DOPA 製剤使用の有無	1.使用中 2.未使用 3.過去に使用	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
その他の治療薬の有無	1.あり 2.なし 薬剤名	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明	
定位脳手術			
定位脳手術の有無	1.あり 2.なし 3.不明	実施年月 西暦 年 月 部位 1.視床下核 2.淡蒼球 3.視床 種類 1.破壊術 2.刺激術	
栄養と呼吸			
気管切開	1.実施 2.未実施	実施年月 西暦 年 月	
鼻腔栄養	1.実施 2.未実施	実施年月 西暦 年 月	

胃瘻	1.実施 2.未実施	実施年月	西暦	年	月
----	------------	------	----	---	---

### 重症度分類に関する事項

#### modified Rankin Scale (mRS)

- 0.まったく症候がない 1.症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)  
 2.軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)  
 3.中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4.中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)  
 5.重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする) 6.死亡

#### 食事・栄養

- 0.症候なし 1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない  
 2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する  
 4.補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする 5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

#### 呼吸

- 0.症候なし 1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある  
 3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる  
 4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み		1.あり 2.なし			
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

**基本情報**

受給者番号							
姓(かな)		名(かな)					
姓(漢字)		名(漢字)					
郵便番号		住所					
生年月日		西暦	年	月	日	性別	1.男 2.女
出生市区町村							
出生時氏名(変更のある場合)		姓(かな)		名(かな)			
		姓(漢字)		名(漢字)			
家族歴		1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )					
発症年月		西暦	年	月			
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし			要介護度	1 2 3 4 5	
生活状況							
移動の程度		1.歩き回るのが問題はない		2.いづらか問題がある		3.寝たきりである	
身の回りの管理		1.洗面や着替えに問題はない		2.いづらか問題がある		3.自分でできない	
ふだんの活動		1.問題はない		2.いづらか問題がある		3.行うことができない	
痛み/不快感		1.ない		2.中程度ある		3.ひどい	
不安/ふさぎ込み		1.問題はない		2.中程度		3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	

**診断基準に関する事項**

**A. 症状**

錐体外路症候							
1-1.不随意運動		1.なし 2.舞蹈運動 3.パリスム 4.アテトシス 5.振戦・ミオクローヌス 6.自咬症 7.ジストニア 8.不明					
1-2.運動持続障害		1.あり 2.なし					
1-3.パーキンソニズム		1.なし 2.仮面様顔貌 3.筋錐剛 4.無動					
精神機能							
2.性格変化・精神症状		1.なし 2.易怒性 3.無頓着 4.攻撃性 5.不明					
3.知的障害(記憶力低下、判断力低下)		1.あり 2.なし 3.不明					
反射							
四肢腱反射亢進		1.あり 2.なし		バビンスキー徴候		1.あり 2.なし	
末梢神経障害		1.あり 2.なし					
筋力							
筋萎縮		1.あり 2.なし					
歩行、運動障害							
歩行、協調運動、眼球運動障害		1.なし 2.介助歩行 3.車いす 4.臥床状態 5.協調運動障害 6.衝動性眼球運動増大 7.不明					

**B. 検査所見**

画像検査							
CT/MRI 検査の実施		1.実施 2.未実施		CT 撮影日	西暦	年	月
				MRI 撮影日	西暦	年	月
尾状核萎縮を伴う側脳室拡大		1.あり 2.なし		大脳皮質萎縮		1.あり 2.なし	

**C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)**

遺伝子検査の実施		1.実施 2.非実施	
ハンチントン病遺伝子異常 (CAG リピートの伸長)		1.あり 2.なし	

本人の検査結果	1.未実施 2.陰性 3.陽性
家族の検査結果	1.未実施 2.陰性 3.陽性 続柄( )

#### D.鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。		1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
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.ウィルソン病 2.脂質症	
他の神経変性疾患	1.歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 2.有棘赤血球症を伴う舞蹈病	

#### <診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

以下の1.~5.を満たす
以下の3.を満たし、C.で本人の検査結果が陽性である
いずれにも該当しない
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.A.症状の1~3のいずれか1つ以上がみられる 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.Dの全疾患が除外できる

#### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

#### 発症と経過

初発症状 (新規)	1.不随意運動 2.性格変化・精神症状 3.知的障害 4.パーキンソニズム
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他

#### 治療その他

気管切開	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月
経鼻胃管	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月
胃瘻・腸瘻	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月

#### 重症度分類に関する事項

Barthel Index	
食事	1.自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える(10点) 2.部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)(5点) 3.全介助(0点)
車いすからベッドへの移動	1.自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)(15点) 2.軽度の部分介助または監視を要する(10点) 3.座ることは可能であるがほぼ全介助(5点) 4.全介助または不可能(0点)
整容	1.自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
トイレ動作	1.自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)(10点) 2.部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する(5点) 3.全介助または不可能(0点)
入浴	1.自立(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
歩行	1.45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず(15点) 2.45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む(10点) 3.歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能(5点) 4.上記以外(0点)
階段昇降	1.自立、手すりなどの使用の有無は問わない(10点) 2.介助または監視を要する(5点) 3.不能(0点)

着替え	1.自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む(10点) 2.部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える(5点) 3.上記以外(0点)
排便コントロール	1.失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
排尿コントロール	1.失禁なし、収尿器の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
合計点数	/100点

精神症状評価

1. 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2. 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性的幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6. 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

能力障害評価

1. 精神障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。
2. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
3. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて援助を必要とする。
4. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時援助を要する。
5. 精神障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	自立 部分介助 全介助	車椅子とベッド間の移動	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	整容	自立 部分介助/不可能	トイレ動作	自立 部分介助 全介助
	入浴	自立 部分介助/不可能	歩行	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	階段昇降	自立 部分介助 不能	着替え	自立 部分介助 全介助
	排便コントロール	自立 部分介助 全介助	排尿コントロール	自立 部分介助 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。



## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない		2.いづらか問題がある	3.寝たきりである	
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない		2.いづらか問題がある	3.自分でできない	
ふだんの活動	1.問題はない		2.いづらか問題がある	3.行うことができない	
痛み/不快感	1.ない		2.中程度ある	3.ひどい	
不安/ふさぎ込み	1.問題はない		2.中程度	3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	

## 診断基準に関する事項

## A. 症状 (該当する項目に☑を記入する)

脳神経					
構音障害	1.あり 2.なし	嚔下障害	1.あり 2.なし		
反射					
四肢腱反射	1.正常 2.亢進 3.低下	バビンスキー徴候	1.あり 2.なし		
末梢神経障害	1.あり 2.なし				
筋力					
筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失	1.あり 2.なし				
歩行、姿勢、協同運動					
歩行障害	1.なし 2.介助歩行 3.車いす 4.臥床状態 5.不明				
錐体外路症候					
不随意運動	1.なし 2.舞蹈運動 3.パリスム 4.アテトーゼ 5.振戦・ミオクローヌス 6.自咬症 7.ジストニア 8.パーキンソニズム 9.チック 10.不明				
認知機能					
性格変化・精神症状	1.なし 2.反社会的行動 3.脱抑制・奇行 4.自殺企図 5.強迫症状 6.不明				
知的障害(記憶力低下、判断力低下)	1.あり 2.なし 3.不明				
合併症					
てんかん	心筋症	溶血性貧血	肝脾腫		

## B. 検査所見

画像検査					
CT/MRI 検査の実施	1.実施 2.未実施	CT 撮影日	西暦	年	月
		MRI 撮影日	西暦	年	月
尾状核萎縮を伴う側脳室拡大	1.あり 2.なし	大脳皮質萎縮	1.あり 2.なし		
末梢血で有棘赤血球	1.あり 2.なし 3.不明	リポタンパク質	1.正常 2.欠如 3.不明		
血清CK値	1.上昇 2.正常 3.不明	赤血球膜表面XKタンパク質欠損	1.あり 2.なし 3.不明		

Kell 抗原の発現	1.減少 2.正常 3.不明	XK 蛋白質の欠損	1.あり 2.なし 3.不明
針筋電図所見	神経原性変化 1.あり 2.なし 3.未実施 筋原性変化 1.あり 2.なし 3.未実施	末梢神経伝導検査	1.異常あり 2.異常なし 3.未実施

**C. 遺伝学的検査** (該当する項目に☑を記入する)

遺伝形式			
1.常染色体劣性遺伝	2.常染色体優性遺伝	3.伴性劣性遺伝	
遺伝子検査の実施			1.実施 2.非実施
1.VPS13A 遺伝子の変異	2.XK 遺伝子の異常		

**D. 鑑別診断**

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。			1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
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.ウィルソン病	2.脂質症	
他の神経変性疾患	1.歯状核赤核炎蒼球レイ体萎縮症	2.ハンチントン病	

**<診断のカテゴリー> (該当する項目を選択する)**

<p>有棘赤血球舞蹈病</p> <p>確定診断例：CでVPS13A遺伝子変異が検出されている</p> <p>臨床診断例：以下の4項目を認める</p> <p>1) 常染色体劣性遺伝様式の遺伝歴がみられる      2) 口周囲・体幹・四肢の舞蹈運動を認める</p> <p>3) 有棘赤血球が陽性である      4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である</p> <p>いずれにも該当しない</p>
<p>McLeod症候群</p> <p>確定診断例：CでXK遺伝子異常が検出されている</p> <p>臨床診断例：以下の4項目を認める</p> <p>1) 伴性劣性遺伝様式の遺伝歴がある      2) 体幹・四肢の舞蹈運動を認める</p> <p>3) 有棘赤血球が陽性である      4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である</p> <p>いずれにも該当しない</p>

**症状の概要、経過、特記すべき事項など**

--	--

**発症と経過**

初発症状 (新規)	1.不随意運動 2.性格変化・精神症状 3.知的障害
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他

**治療その他**

気管切開	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月
経鼻胃管	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月
胃瘻・腸瘻	1.実施 2.未実施	導入日	西暦	年	月

**重症度分類に関する事項**

Barthel Index	
食事	1.自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える(10点) 2.部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)(5点) 3.全介助(0点)
車いすからベッドへの移動	1.自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)(15点) 2.軽度の部分介助または監視を要する(10点) 3.座ることは可能であるがほぼ全介助(5点) 4.全介助または不可能(0点)

整容	1.自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
トイレ動作	1.自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)(10点) 2.部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する(5点) 3.全介助または不可能(0点)
入浴	1.自立(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
歩行	1.45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず(15点) 2.45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む(10点) 3.歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能(5点) 4.上記以外(0点)
階段昇降	1.自立、手すりなどの使用の有無は問わない(10点) 2.介助または監視を要する(5点) 3.不能(0点)
着替え	1.自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む(10点) 2.部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える(5点) 3.上記以外(0点)
排便コントロール	1.失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
排尿コントロール	1.失禁なし、収尿器の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
合計点数	/100点

#### 精神症状評価

- 1.症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
- 2.精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
- 3.精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
- 4.精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
- 5.精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
- 6.活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

#### 能力障害評価

- 1.精神障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。
- 2.精神障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
- 3.精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて援助を必要とする。
- 4.精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時援助を要する。
- 5.精神障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦	年	月	離脱の見込み
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能
	入浴	自立	部分介助	不可能
	階段昇降	自立	部分介助	不能
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助
				車椅子とベッド間の移動
				トイレ動作
				歩行
				着替え
				排尿コントロール
				自立
				軽度介助
				部分介助
				全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。  
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

病型	1.脱髄型(CMT 1) 2.軸索型(CMT 2) 3.中間型(CMT-1) 4.不明
----	---

## A. 症状

筋力低下	1.あり 2.なし 部位 1.呼吸筋 2.咽喉頭筋 上肢 1.遠位部のみ障害 2.近位部まで障害 下肢 1.遠位部のみ障害 2.近位部まで障害	筋萎縮	1.あり 2.なし 上肢 1.遠位部のみ障害 2.近位部まで障害 下肢 1.遠位部のみ障害 2.近位部まで障害
感覚障害	1.あり 2.なし 部位 1.遠位部のみ障害 2.近位部まで障害		
痛覚低下	1.あり 2.なし 部位 1.足関節まで 2.下腿遠位まで 3.下腿近位部まで(膝関節含む) 4.膝関節より近位まで		
振動覚低下	1.あり 2.なし 部位 1.つま先まで低下 2.足関節まで低下 3.膝関節まで低下 4.膝関節まで消失		
凹足	1.あり 2.なし	扁平足	1.あり 2.なし
嚙下機能障害	1.あり 2.なし	側弯	1.あり 2.なし
運動失調	1.あり 2.なし	声帯麻痺	1.あり 2.なし
視力障害	1.あり 2.なし	錐体路障害	1.あり 2.なし
錐体外路障害	1.あり 2.なし	自律神経障害	1.あり 2.なし

## B. 検査所見(この1年間での検査。該当する項目に☑を入れる)

神経伝導検査						
検査実施	1.実施 2.未実施	実施日	西暦	年	月	日
	右・左	遠位潜時(ms)	活動電位 Peak-Peak	伝導速度 (m/s)	伝導ブロック	時間的分散

			Level -Peak			
正中神経 (右・左) 運動	1.右 2.左	ms	mV	m/s	1. + 2. -	1. + 2. -
正中神経 (右・左) 感覚	1.右 2.左	ms	μV	m/s		
尺骨神経 (右・左) 運動	1.右 2.左	ms	mV	m/s	1. + 2. -	1. + 2. -
尺骨神経 (右・左) 感覚	1.右 2.左	ms	μV	m/s		
脛骨神経 (右・左) 運動	1.右 2.左	ms	mV	m/s	1. + 2. -	1. + 2. -
腓腹神経 (右・左) 感覚	1.右 2.左	ms	μV	m/s	1. + 2. -	1. + 2. -
神経伝導検査の結果	運動神経複合活動電位の明らかな低下 1.該当 2.非該当					
他の末梢神経の神経伝導検査の結果	軸索障害または脱髄性障害を認める 1.該当 2.非該当					
神経生検						
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日					
腓腹神経神経生検	1.実施 2.未実施					
その他の神経生検	1.実施 2.未実施 実施の場合 1.有髄線維脱落 2.節性脱髄 3.onion-bulb 4.tomacula 5.その他					
神経生検所見	( )					
脳脊髄液所見						
検査実施	1.実施 2.未実施 実施日 西暦 年 月 日					
蛋白	mg/dL		細胞数		/μL	

**C. 遺伝学的検査** (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1.実施 2.非実施			
<i>peripheral myelin protein 22 (PMP22)</i>	<i>myelin protein zero (MPZ)</i>	<i>gap junction protein beta 1 (GJB1)</i>	<i>early growth response 2 (EGR2)</i>	
<i>ARHGEF10</i>	<i>periaxin (PRX)</i>	<i>lipopolysaccharide-induced TNF-factor (LITAF)</i>		
<i>neurofilament light chain polypeptide (NEFL)</i>	<i>ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1)</i>			
<i>myotubularin-related protein 2 (MTMR2)</i>	<i>SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2)</i>	<i>SET-binding factor 2 (SBF2)</i>		
<i>N-myc downstream regulated 1 (NDRG1)</i>	<i>mitofusin 2 (MFN2)</i>	<i>Ras-related GTPase 7 (RAB7)</i>		
<i>glycyl-tRNA synthetase (GARS)</i>	<i>heat shock protein 1 (HSPB1)</i>	<i>HSPB8</i>	<i>lamin A/C (LMNA)</i>	<i>dynammin 2 (DNM2)</i>
<i>tyrosyl-ARS (YARS)</i>	<i>alanyl-ARS (AARS)</i>	<i>lysyl-ARS (KARS)</i>	<i>aprataxin (APTX)</i>	<i>senataxin (SETX)</i>
<i>tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1)</i>	<i>desert hedgehog (DHH)</i>	<i>gigaxonin 1 (GAN1)</i>	<i>K-CI cotransporter family 3 (KCC3)</i>	
その他( )				

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Probable : 以下の臨床症状のうち2項目を満たし、神経伝導検査のうち2項目を満たす
<input type="checkbox"/> Definite : Probableのうち遺伝学的検査を満たす
臨床症状： 筋力低下 / 筋萎縮 感覚障害 家族歴 他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併
神経伝導検査： 正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下 正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下 他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

**症状の概要、経過、特記すべき事項など**

--

**発症と経過**

現在の仕事・学業・社会生活	1.就学前(幼稚園まで) 2.児童・学生(小学生~大学生・大学院生) 3.仕事を持って働いている 4.仕事をする意思はあるが、現在仕事についていない(休職中を含む)
---------------	---

### 治療その他

この1年間に受けた医療処置

- 1.特別に作製した靴 2.靴の中底(インソール) 3.短下肢装具 4.長下肢装具 5.上肢装具 6.杖 7.車椅子(手動)  
 8.車椅子(電動) 9.リハビリ(作業療法・上肢リハビリ) 10.リハビリ(理学療法・下肢リハビリ) 11.リハビリ・自主トレーニング  
 12.サプリメント 13.鎮痛剤

#### 手術療法 (新規)

手術部位	手術を受けた年齢	関節固定	骨切り	腱の移行	神経の手術	脊椎変形の矯正	その他の手術
足 1回目	歳	1.あり 2.なし					
足 2回目	歳	1.あり 2.なし					
手 1回目	歳	1.あり 2.なし					
手 2回目	歳	1.あり 2.なし					
股関節 1回目	歳	1.あり 2.なし					
股関節 2回目	歳	1.あり 2.なし					
脊椎 1回目	歳	1.あり 2.なし					
脊椎 2回目	歳	1.あり 2.なし					
膝 1回目	歳	1.あり 2.なし					
膝 2回目	歳	1.あり 2.なし					
その他の部位	歳	1.あり 2.なし					
その他の部位( )							

#### 手術療法 (更新) 手術部位は自由記載

手術部位	手術を受けた年齢	関節固定	骨切り	腱の移行	神経の手術	脊椎変形の矯正	その他の手術
	歳	1.あり 2.なし					
	歳	1.あり 2.なし					
	歳	1.あり 2.なし					
	歳	1.あり 2.なし					

### 重症度分類に関する事項

Barthel Index	
食事	1.自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える(10点) 2.部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)(5点) 3.全介助(0点)
車いすからベッドへの移動	1.自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)(15点) 2.軽度の部分介助または監視を要する(10点) 3.座ることは可能であるがほぼ全介助(5点) 4.全介助または不可能(0点)
整容	1.自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
トイレ動作	1.自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)(10点) 2.部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する(5点) 3.全介助または不可能(0点)
入浴	1.自立(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
歩行	1.45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず(15点) 2.45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む(10点) 3.歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能(5点) 4.上記以外(0点)

階段昇降	1.自立、手すりなどの使用の有無は問わない(10点) 2.介助または監視を要する(5点) 3.不能(0点)
着替え	1.自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む(10点) 2.部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える(5点) 3.上記以外(0点)
排便コントロール	1.失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
排尿コントロール	1.失禁なし、収尿器の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
合計点数	/100点

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み		1.あり 2.なし			
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能	トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助	不可能	歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日:西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない		2.いづらか問題がある	3.寝たきりである	
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない		2.いづらか問題がある	3.自分でできない	
ふだんの活動	1.問題はない		2.いづらか問題がある	3.行うことができない	
痛み/不快感	1.ない		2.中程度ある	3.ひどい	
不安/ふさぎ込み	1.問題はない		2.中程度	3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	

## 診断基準に関する事項

## A. 主要所見 (該当する項目に☑を記入する)

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める	1.該当 2.非該当 3.不明
1)片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害 (障害髄節: ) 2)片側または両側上肢の筋力低下および萎縮 (障害髄節: ) 3)足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺 4)ホルネル(Horner)症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害 5)ホルネル(Horner)症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嘔声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候 6)側弯症	

## B. 検査所見

神経放射線	
1)MRIで脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあってもよい) MRIが施行出来ない場合には、水溶性造影剤によるCTミエログラフィーにより、脊髄内に空洞を認める	1.該当 2.非該当 3.不明
2)キアリ(Chiari)奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴う	1.該当 2.非該当 3.不明

## C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
脳幹部・高位脊髄腫瘍 環軸椎脱臼 頸椎椎間板ヘルニア 加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症 運動ニューロン疾患 若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病) 特発性側弯症	

## &lt;診断のカテゴリー&gt; (該当する項目に☑を記入する)

I) 症候による分類
------------

1) 症候性脊髄空洞症：A、B - 1)、Cの全てを満たす脊髄空洞症 2) 無症候性脊髄空洞症：検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、B - 1)とCを満たすもの いずれにも該当しない
) 成因による分類 1) キアリ (Chiari) 奇形1型を伴う脊髄空洞症 2) キアリ (Chiari) 奇形2型を伴う脊髄空洞症 3) 頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症 5) 外傷に続発した脊髄空洞症 6) そのほかの続発性脊髄空洞症 7) 以上のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症 上記のいずれにも該当しない

### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

### 発症と経過 (該当する項目に☑を記入する)

下記の疾患についての既往の有無	1.あり	2.なし	3.不明
ありの場合			
1. 難産を含めた分娩時異常および分娩時外傷	2. 脊椎外傷の既往 ( 歳時)	3. 腰椎麻酔や脊椎神経ブロックの既往 ( 歳時)	
4. 脊椎疾患の既往 ( 歳時)	5. 髄膜炎の既往 ( 歳時)		

### 治療その他

手術療法	1.実施	2.未実施	3.不明	
施行した手術に☑を記入する 大孔部減圧術 (西暦 年 月施行) S-S シャント術 (西暦 年 月施行) 癒着剥離術 (西暦 年 月施行) L-P シャント術 (西暦 年 月施行) その他 (術式: ) (西暦 年 月施行)				
手術後の神経放射線所見 (西暦 年 月施行)				
MRI 等で空洞所見の変化	1.改善	2.不変	3.増悪	4.検査未施行
対症療法の有無 (薬剤名 )	1.あり	2.なし		

### 重症度分類に関する事項

#### modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない	1. 症候はあっても明らかな障害はない ( 日常の勤めや活動は行える )
2. 軽度の障害 ( 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える )	
3. 中等度の障害 ( 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える )	4. 中等度から重度の障害 ( 歩行や身体的要求には介助が必要である )
5. 重度の障害 ( 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする )	

### 食事・栄養

0. 症候なし	1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする	3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
4. 補助的な非経口的栄養摂取 ( 経管栄養、中心静脈栄養など ) を必要とする	5. 全的に非経口的栄養摂取に依存している

**呼吸**

0. 症候なし 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある  
 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる  
 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

**人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）**

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能	トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助	不可能	歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	姓(かな)		名(かな)		
姓(漢字)	姓(漢字)		名(漢字)		
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	姓(かな)		名(かな)	
	姓(漢字)	姓(漢字)		名(漢字)	
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護	2.要支援	3.なし	要介護度 1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

診断	
(1)遺伝性ジストニアの病型	1.DYTシリーズ 2.NBIAシリーズ
(2)遺伝形式	1.常染色体優性 2.常染色体劣性 3.伴性劣性 4.伴性優性 5.母系遺伝 6.不明
(3)本人の遺伝子診断	1.実施 2.未実施
(4)本人の遺伝子診断未実施の場合 家族の遺伝子診断	1.実施 2.未実施
(5)遺伝性ジストニアの種類	
DYTシリーズの種類	1.DYT1 2.DYT2 3.DYT3 4.DYT4 5.DYT5 6.DYT6 7.DYT8 8.DYT8 9.DYT9 10.DYT10 11.DYT11 12.DYT12(a.RDP b.AHC c.CAPOS) 13.DYT13 14.DYT15 15.DYT16 16.DYT17 17.DYT18 18.DYT19 19.DYT20 20.その他(具体的に: )
異常の認められた遺伝子 (DYTシリーズ)	1.TOR1A 2.TAF1 3.DYT4 4.GCH1 5.THAP1 6.DYT7 7.PNKD1 8.MR-1 9.CSE 10.EKD1 11.SGCE 12.ATP1A3 13.DYT13 14.DYT15 15.PRKRA 16.DYT17 17.SLC2A1 18.EKD2 19.PNKD2 20.その他(遺伝子: )
NBIAシリーズの種類	1.NBIA1(Classical PKAN) 2.NBIA1(Atypical PKAN) 3.NBIA2a(Classical INAD) 4.NBIA2b(Atypical INAD) 5.NBIA3(神経フェリチン症) 6.NBIA4(無セルロプラスミン血症) 7.FAHN 8.その他(具体的に: )
異常の認められた遺伝子 (NBIAシリーズ)	1.PANK2 2.PLA2G6 3.FTL 4.CP 5.FA2H 6.その他(遺伝子: )

## A. 臨床所見

(1)不随意運動(該当するものすべてに をする)	
不随意運動の表現型	1.ジストニア 2.振戦 3.ミオクローヌス 4.舞蹈運動 5.チック 6.アテトーゼ 7.バリスム 8.筋痙攣 9.スパズム 10.ジスキネジア 11.その他(症状: )

ジストニアの発現部位	1. 眼部と上部顔面 2. 下部顔面 3. 下顎 4. 舌と咽頭 5. 喉頭 6. 頸部 7. 体幹 8. 上肢 9. 下肢
(2)ジストニアの性状	
1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する(動作特異性)	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(定型性)	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック)	1. あり 2. なし 3. 不明
(3)パーキンソン症状(該当するものすべてに をする)	
1. 筋強剛 2. 無動 3. 姿勢反射障害	
(4)その他の神経症状(該当するものすべてに をする)	
1. 認知症 2. 精神・運動発達遅滞 3. 失語 4. 失行 5. 失認 6. 眼球運動障害 7. 垂直性眼球運動障害 8. 眼振 9. 構音障害 10. 嚔声 11. 小脳性運動失調 12. 低緊張 13. 運動性末梢神経障害 14. 感覚性末梢神経障害 15. 腱反射亢進 16. 痙縮 17. 痙縮による歩行障害 18. Babinski 徴候陽性 19. 自律神経障害 20. 起立性低血圧 21. 蓄尿障害 22. 排尿障害 23. てんかん発作	
(5)その他の症候(該当するものすべてに をする)	
1. 網膜色素変性症 2. 視神経萎縮 3. 難聴 4. 性腺萎縮	

## B. 検査所見

表面筋電図	
表面筋電図の実施の有無	1. 実施 2. 未実施 検査日時 西暦 年 月
共収縮の有無	1. 拮抗関係にある筋が同時に収縮する 2. なし
画像検査	
MRIの実施の有無	1. 実施 2. 未実施 検査日時 西暦 年 月
異常の有無と所見	異常 1. あり 2. なし
	異常所見ありの場合
	1. eye-of-the tiger sign 1. あり 2. なし
	2. 鉄沈着所見 1. あり 2. なし ありの場合の沈着部位: 1. 淡蒼球 2. 黒質 3. 小脳歯状核 4. 大脳脚 5. その他(部位: )
	3. 脳萎縮 1. あり 2. なし ありの場合の脳萎縮部位: 1. 大脳 2. 尾状核 3. 被殻 4. 淡蒼球 5. 脳幹 6. 小脳 7. その他(部位: )
4. その他の異常 1. あり 2. なし 異常の内容( )	
脳脊髄液検査	
脳脊髄液検査の実施の有無	1. 実施 2. 未実施 検査日時 西暦 年 月
ネオプテリン値	ネオプテリン値:(測定値) 1. 正常 2. 低下 3. 上昇 4. 不明
ピオプテリン値	ピオプテリン値:(測定値) 1. 正常 2. 低下 3. 上昇 4. 不明
脳波検査	
脳波検査の実施の有無	1. 実施 2. 未実施 検査日時 西暦 年 月
異常の有無と所見	徐波化 1. あり 2. なし 発作波 1. あり 2. なし その他の異常( )

## C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
ウィルソン(Wilson)病 SCA1 SCA2 SCA3 SCA17 PARK2 PARK6 PARK15 家族性痙性対麻痺	
ハンチントン(Huntington)病 神経有棘赤血球症 GM2 ガングリオシドーシス GM1 ガングリオシドーシス	
ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病 レット症候群 パーキンソン病 パーキンソン症候群 脳血管障害	

抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア
DYT1： 他の一次性、二次性ジストニア
DYT5： 他のレボドパ反応性ジストニア 常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
DYT6： 他の優性遺伝を示すジストニア
DYT8、 DYT9、 DYT10、 DYT18、 DYT19： 他の発作性ジストニア
DYT12：【RDP】 急性発症ジストニア 【AHC】【CAPOS】 もやもや病、 ミトコンドリア病( MELAS PDHC異常症) てんかん(トッド麻痺) 片麻痺性片頭痛 グルコース・トランスポーター1異常症 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 その他の先天性代謝異常症(ホモシスチン尿症、ハルトナップ病、その他( ))
NBIA1： セルロプラスミン値、血清銅(R/O Wilson病) 神経セロイドリポフスチン症 -hexosaminidase A欠損症、 GM1-galactosidase欠損症 NBIAの他疾患 fucosidosis childhood-onset ataxia (esp. SCA3、SCA7)
NBIA3： DYT1ジストニア Choreoacanthocytosis McLeod症候群 若年性パーキンソニズム
NBIA4： NBIAの他疾患 メンケス病 HFA associated hereditary hemochromatosis

### <診断のカテゴリー>

「診断」(5)の「 DYTシリーズの種類」あるいは「 NBIAの種類」のいずれかの項目に該当し、Cの疾患を全て除外できる。	1.該当 2.非該当
---	------------

### 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

### 発症と経過

初発症状(自由記載)	
経過	1.進行性 2.進行後停止 3.軽快 4.その他

### 重症度分類に関する事項

機能障害:Barthel Index(合計 点)

食事	自立(10) 部分介助(5) 全介助(0)	車椅子とベッド間の移動	自立(15) 軽度介助(10) 部分介助(5) 全介助(0)
整容	自立(5) 部分介助/不可能(0)	トイレ動作	自立(10) 部分介助(5) 全介助(0)
入浴	自立(5) 部分介助/不可能(0)	歩行	自立(15) 軽度介助(10) 部分介助(5) 全介助(0)
階段昇降	自立(10) 部分介助(5) 不能(0)	着替え	自立(10) 部分介助(5) 全介助(0)
排便コントロール	自立(10) 部分介助(5) 全介助(0)	排尿コントロール	自立(10) 部分介助(5) 全介助(0)

### 人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	自立 部分介助 全介助	車椅子とベッド間の移動	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	整容	自立 部分介助/不可能	トイレ動作	自立 部分介助 全介助
	入浴	自立 部分介助/不可能	歩行	自立 軽度介助 部分介助 全介助
	階段昇降	自立 部分介助 不能	着替え	自立 部分介助 全介助
	排便コントロール	自立 部分介助 全介助	排尿コントロール	自立 部分介助 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。  
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成28年〇月〇日健発〇第〇号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 診断基準 (該当する項目に☑を記入する)

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(2) 次のA-Fのうち3項目以上を満たす	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
A. 脱抑制行動: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす 1) 社会的に不適切な行動 2) 礼儀やマナーの欠如 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
B. 無関心(アパシー)または無気力 1) アパシー(動機、意欲、興味の消失) 2) 無気力(行動の開始の減少)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
C. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如 2) 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
D. 固執・常同性: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす 1) 単純動作の反復 2) 強迫的(常同的)または儀式的な行動 3) 常同言語	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
E. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす 1) 食事嗜好の変化 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加 3) 口唇の探求または異食症	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず遂行機能障害がみられる	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(3) 発症年齢が65歳以下である	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(4) 画像検査所見: 前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮か、PET/SPECTで代謝や血流の低下がみられる(脳血管障害が原因と考えられるものは除く) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付する	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(5) 以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。鑑別できた疾病には☑を記入する。 アルツハイマー病      レヴィ小体型認知症      血管性認知症 進行性核上性麻痺      大脳皮質基底核変性症      統合失調症 うつ病などの精神疾患      発達障害	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明

**<診断のカテゴリー>**

臨床診断：(1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たす	1.該当 2.非該当
-----------------------------	------------

**症状の概要、経過、特記すべき事項など**

--

**発症と経過**（該当する項目に☑を記入する）

近親発症者の病型
(行動異常型) 前頭側頭型認知症    意味性認知症    進行性非流暢性失語    筋萎縮性側索硬化症    その他(病型)

**治療その他**（該当する項目に☑を記入する）

非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）	導入日	西暦	年	月	1.実施 2.未実施 3.不明
-------------------------	-----	----	---	---	-----------------

**重症度分類に関する事項**（該当する項目に☑を記入する）

0.社会的に適切な行動を行える
1.態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化
2.行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるか明らかな変化
3.対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化
4.対人相互関係が総て一方向性である高度の障害

**人工呼吸器に関する事項**（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦			年	月	離脱の見込み	1.あり 2.なし		
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器    2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行    2.夜間に継続的に施行    3.一日中施行    4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印    記載年月日：西暦    年    月    日    自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## 基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ( )				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1	2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いづらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いづらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いづらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

## 診断基準に関する事項

## A. 診断基準 (該当する項目に☑を記入する)

(1)必須項目: 次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている A. 物品呼称の障害 B. 単語理解の障害	1.該当 2.非該当 3.不明
(2)以下の4つのうち少なくとも3つを認める A. 対象物に対する知識の障害(特に低頻度/低親密性のもので顕著) B. 表層性失読・失書 C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する D. 発話(文法や自発語)は保たれる	1.該当 2.非該当 3.不明
(3)発症年齢が65歳以下である	1.該当 2.非該当 3.不明
(4)画像検査所見: MRI/CTで側頭葉前部に限局性萎縮がみられる (脳血管障害が原因と考えられるものは除く) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付する	1.該当 2.非該当 3.不明
(5)以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する アルツハイマー病 レヴィ小体型認知症 血管性認知症 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核変性症 うつ病などの精神疾患	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明

## &lt;診断のカテゴリー&gt;

臨床診断: (1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たす	1.該当 2.非該当
------------------------------	------------

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

### 発症と経過 (該当する項目に☑を記入する)

近親発症者の病型					
(行動異常型)	前頭側頭型認知症	意味性認知症	進行性非流暢性失語	筋萎縮性側索硬化症	その他(病型)

### 治療その他 (該当する項目に☑を記入する)

非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)	導入日	西暦	年	月	1.実施 2.未実施 3.不明
-------------------------	-----	----	---	---	-----------------

### 重症度分類に関する事項 (該当する項目に☑を記入する)

0.正常発語、正常理解
1.最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。
2.しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害
3.コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害
4.高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能

### 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦			年	月	離脱の見込み	1.あり 2.なし		
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助	不可能	トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助	不可能	歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

## II. 分担研究報告書

## シャルコー・マリー・トゥース病患者レジストリー（CMTPR）の現状と課題

中川正法<sup>1)</sup>、滋賀健介<sup>2)</sup>、辻 有希子、梅原一輝<sup>3)</sup>、水野敏樹<sup>3)</sup>

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

### 研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）および関連疾患の原因遺伝子は 80 種類以上報告されているが、わが国における CMT の分子疫学や診療エビデンスの確立は不十分である。本研究では、CMT 患者レジストリー「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、わが国における CMT の分子疫学と 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備する。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 システムを構築し運用を開始した。患者自身による WEB 登録に加えて、郵送による調査票の回収、調査研究班事務局からのメール調査を併用することとした。平成 28 年 12 月末までに、318 名の患者登録があった。約 6 割が遺伝子検査を受けていた。CMTPR システムの課題として、インターネットの使い方がわからない・使っていない、登録 CMT 患者へのインセンティブ、登録件数に地域偏在、重症度の評価方法の検証、臨床専門家・遺伝医学専門家による登録内容のチェック体制、登録事務局体制の強化、研究の継続性、国際レジストリーとの連携などがあげられる。CMTPR システムの普及により、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

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

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、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

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12月末の時点で、318名が利用登録し、292件のアンケート記入(複数回答を含む)があった(図2)。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6県(2017年1月4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数ヶ月毎に行った。

★登録の手順は以下の通りです。

- 1) インターネットで「cmt-japan.com」を入力し検索
- 2) 「CMTPR」のタブをクリック



図1. CMTPRの登録手順.

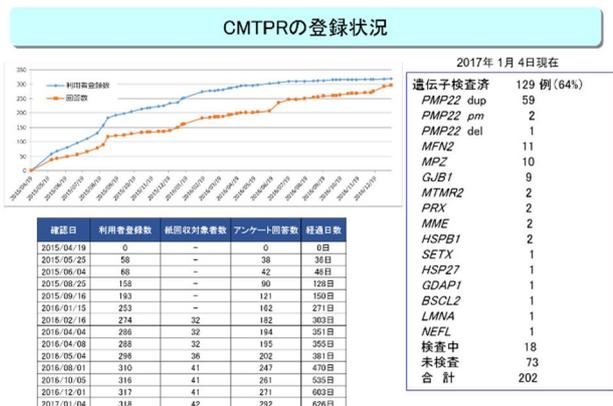


図2. 2016年12月末 現在の登録状況.

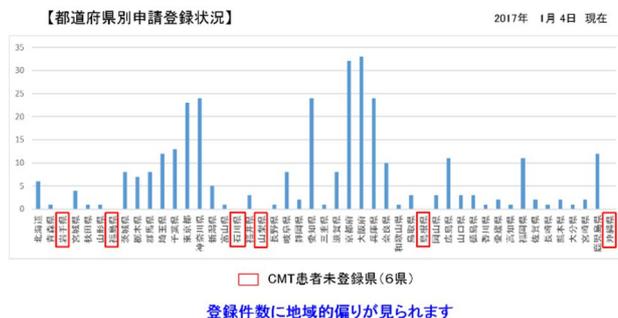


図3. 都道府県別のCMTPRの登録状況. 登録状況に地域的な偏りがみられる.

#### 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。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6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 患者会やアジア諸国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、将来的な臨床治験の体制を整える。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行く。

## 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

Ohara R, Imamura K, Morii F, Egawa N, Tsukita K, Enami T, Shibukawa R, Mizuno T, Nakagawa M, Inoue H. Modeling drug-induced neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Nov 9. doi: 10.1002/cpt.562. [Epub ahead of print]

中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略. *日内会誌* 105(9):1855-1863, 2016

中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病. 田村 晃他編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版. メジカルビュー社 東京 pp630-636, 2016

Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol.* 2016 Apr;79(4):659-72.

Tsuji Y, Noto Y, Shiga K, Yokota I, Nakagawa M, Mizuno T. Does hand dominance affect peripheral nerve excitability? *Clin Neurophysiol.* 2016

Apr;127(4):1921-2.

Kyotani A, Mizuno T, Nakagawa M, Tokuda T, Yamaguchi M, et al. Knockdown of the Drosophila FIG4 induces deficient locomotive behavior, shortening of motor neuron, axonal targeting aberration, reduction of life span and defects in eye development. *Exp Neurol.* 2016;277:86-95, 2016.

中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 42(13):623-626, 2016

## 2. 学会発表

Masanori Nakagawa, Kensuke Shiga, Yu-ichi Noto, Yukiko Tsuji, Toshiki Mizuno. The 13th International Congress of Human Genetics. 「Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry in Japan.」  
Kyoto Kokusaikaikan, April 5, 2016, Kyoto.

Masanori Nakagawa. The inaugural meeting of the Asia-Pacific CMT Consortium. 「Overview of inherited neuropathies in Japan」  
Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia August 22th (Monday), 2016

Masanori Nakagawa. International Conference of the Genetic Society of Korea 2016 (ICGSK 2016). 「Clinical and genetic aspects of hereditary neuropathy in Japan」  
Ramada Plaza in Jeju, Korea, November 11th (Friday), 2016

中川正法.  
第 113 回日本内科学会総会・講演会 教育講演  
「シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略」  
平成 28 年 4 月 17 日(日) 東京国際フォーラム、

東京

第 57 回日本神経学会学術大会

シンポジウム : Hot topics 3 : Cutting edge of  
metabolic/hereditary neuropathies.

Masanori Nakagawa

「Therapeutic strategy for Charcot-Marie-  
Tooth disease」

平成 28 年 5 月 18 日(水) 神戸コンベンション  
センター

中川正法、滋賀健介、能登祐一、辻 有希子、水  
野敏樹

第 27 回日本末梢神経学会学術集会

「シャルコー・マリー・トゥース病患者 WEB 登  
録システム (CMTPR) の現状と課題」

平成 28 年 8 月 27 日(土) 大阪国際会議場

#### 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

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査

研究代表者：斎藤加代子<sup>1),2)</sup>  
 金子芳<sup>1),2)</sup>、荒川玲子<sup>2)</sup>

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

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 ~ s 型に分類される（表 1）。5q13 に原因遺伝子の SMN1(survival motor neuron 1)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

女子医大倫理委員会の承認の下、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 151 例に、本人または代諾者に文書による同意を得て、質問紙方式にて調査。112 例を解析した。

C.研究結果

対象 112 例のうち 109 例; 97.3% ( 型 44/47; 93.6%、型 42/42; 100%、型 22/23; 95.6%)において SMN1 遺伝子 exon 7 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。型において侵襲的陽圧換気が必要とするまでの時期を定額の有無にて亜型に分け（表 2）検討したところ有意差があった(p<0.0001)。型において座位保持が不可能（運動機能で型）になるまでの時期を座位保持獲得時期が正常範囲内・範囲外にて亜型に分け検討したところ有意差が認められた(p=0.02)。また、型において独歩が不可能になるまでの時期を、最高運動機能が平地歩行までだった群と階段昇降まで可能であった群とで亜型に分けて検討したところ有意差が認められた(p=0.02)。

D.考察

日本における小児期発症の SMA 患者 112 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（図 1）。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

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:多形	Normal	多くは孤発 常染色体優性か劣性

表1) SMAの病型と分類

Type	Maximal motor function*	Subtypes	Number of subjects			Age at entry: median (range)
			M	F	Total	
I	Never sits independently	I a Head control (-)	19	19	38	56.0m (0y7m-16y9m)
		I b Head control (+)	4	5	9	32.0m (1y7m-35y7m)
		total	23	24	47	
II	Never stand independently	II a Acquired sitting independently > 8mo	6	4	10	71.0m (2y5m-39y10m)
		II b Acquired sitting independently ≤ 8mo	14	18	32	89.0m (1y9m-44y)
		total	20	22	42	
III	Stand & walk independently	III a Climbing up stairs (-)	6	4	10	198.5m (5y2m-52y11m)
		III b Climbing up stairs (+)	8	5	13	185.0m (4y9m-57y6m)
		total	14	9	23	

\*Neuromuscular Disorders 25 (2015) 593-602

表2) 対象112例の詳細と本研究における亜型分類

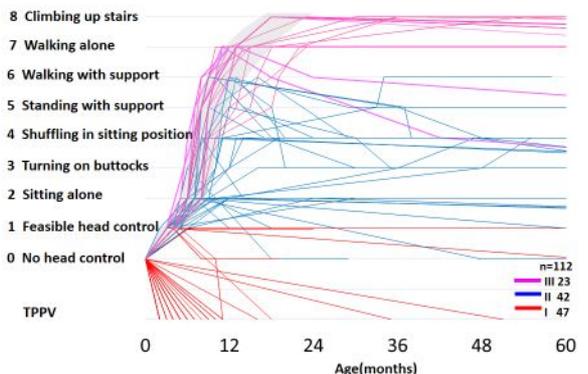


図1) SMA能動機能の進展過程

連続性がある事が示唆された（図 1）。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<0.0001、p=0.02)、臨床経過の予測に有用と考えた。、および型の亜型間で、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) Arakawa M, Arakawa R, Tatsumi S, Aoki R, Saito K, 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*. 2014;453(3):368-374.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Arakawa R, Arakawa M, Kaneko K, Otsuki N, Aoki R, Saito K. Imaging flow cytometry

analysis to identify differences of survival motor neuron protein expression in patients with spinal muscular atrophy. *Pediatric Neurology*. 2016;61:70-75

- 8) Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *J Hum Genet*. 2016;61:931-942
- 9) 斎藤加代子, 久保祐二. 脊髄性筋萎縮症0型. 2014:530-532. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ no.27 神経症候群(第2版)
- 10) 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. 2015:126-127. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦編. 診断と治療社. 東京.
- 11) 斎藤加代子. 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) 斎藤加代子, 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ブ口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 as 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, 斎藤加代子. 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) 斎藤加代子. 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) 斎藤加代子. 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

## ALS の経過、予後に影響する臨床的因子

祖父江 元<sup>1)</sup>

横井大知<sup>1)</sup>、熱田直樹<sup>1)</sup>、中村亮一<sup>1)</sup>、藤内玄規<sup>1)</sup>、伊藤瑞規<sup>1)</sup>、坪井崇<sup>1)</sup>、勝野雅央<sup>1)</sup>、和泉唯信<sup>2)</sup>、梶龍兒<sup>2)</sup>、谷口彰<sup>3)</sup>、森田光哉<sup>4)</sup>、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、対象患者を発症年齢で50歳未満、50歳代、60歳代、70歳以上の4つの群に分類し、発症年齢が日本人の孤発性ALS患者の臨床経過に与える影響について部位別に検討した。まず初発症状の割合についての検討結果、球症状は高齢であるほど割合が多く、四肢筋力低下は若年者に多い傾向がみられた。次に重要なエンドポイントまでの期間について解析した結果、呼吸不全や球筋廃絶までの期間は高齢であるほど短かったが、上肢機能廃絶までの期間については発症年齢による影響はみられなかった。さらに発症年齢がALSFRS-Rの進行性低下に与える影響について解析した結果、球スコアの変化に最も強く影響し、上肢スコアについては高齢であるほど予後が悪いわけではなく、50歳代が最も予後が良いという結果であった。これらの結果は、発症年齢が孤発性ALS患者の臨床像、経過・予後に与える影響は、部位により異なることを示しており、孤発性ALSの背景における、病態生理学的多様性が示唆された。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位運動ニューロンおよび下位運動ニューロンの変性をきたす進行性の神経変性疾患である。孤発性ALS患者は抗TDP-43抗体陽性細胞質内封入体をはじめとする共通の病理像を呈するが、臨床経過、日常生活動作(ADL)の低下速度、生命予後は患者により大きく異なる。我々は先行研究において孤発性ALS患者の発症年齢が、生存期間とADLの低下に共通して影響する因子であることを示した。今回、発症年齢が孤発性ALS患者の経過・予後に与える影響をより詳しく明らかにするために、多施設共同ALS患者前向きコホートJaCALSのデータを用いた解析を行った。

### B.研究方法

2006年1月から2013年12月までにJaCALSに登

録されたALS患者のうち、家族歴がなく改訂版El Escorial診断基準においてpossible以上の基準を満たす例は765例であった。そのうちSOD1を含めた主要な家族性ALSの遺伝子異常が判明した17例、発症から5年以上経過して登録した67例、登録時に気管切開下陽圧換気を導入していた10例、登録のみで追跡が1度もない23例を除外した孤発性ALS患者648例を対象とした(表1)。

対象患者を次の4つの年齢群に分類した(50歳未満、50-59歳、60-69歳、70歳以上)。初めに各年齢群別の初発症状の割合について調査し、2群間の比較をカイ二乗検定でおこなった。次に各年齢群別に発症から重要なイベント(死亡、人工呼吸器装着、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、寝返り不能)までの期間について調査し、Kaplan-Meier曲線を作成しログランク検定をおこなった。

ただし今回の研究は発症から5年後までの検討であり、5年でイベントに達していない例は打ち切りとした。さらに発症から5年後までのALSの代表的な機能スケールであるALSFRS-Rの経時的なスコア(総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコア)を調査し、生存期間の影響も調整したJoint modeling解析をおこない発症年齢がスコアの変化にあたる影響について検討した。なお、ALSFRS-Rの項目のうち、言語、唾液分泌、嚥下のスコアの合計を球スコア、書字、摂食動作、着衣、身まわりの動作のスコアの合計を上肢スコア、寝床での動作、歩行、階段登りのスコアの合計を下肢・体幹スコア、呼吸3項目のスコアの合計を呼吸スコアと定義した。

Clinical feature	
Age at onset (years±SD)	62.1±11.0
Distribution of age of onset (n=648)	
below 50 years	86
50-59 year	156
60-69 year	252
70 year or older	154
Gender (% male)	57.4
Initial symptoms (%)	
Dysarthria	25.3
Dysphagia	6.2
Respiratory Disturbance	0.6
Weakness of upper limb	45.7
Weakness of lower limb	28.5
Weakness of neck	2.2
Use of riluzole (%)	61.7

表1. 対象患者の臨床背景

## 倫理面への配慮

JaCALS参加全31施設において倫理委員会の承認を得ており、すべての登録患者から文書でのインフォームドコンセントを得ている。

## C. 研究結果

孤発性ALSの初発症状として構音障害、嚥下障害、呼吸障害、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下の割合について各年代別にまとめた。初発症状としての構音障害および嚥下障害は高齢であるほど割合が多く、特に構音障害は50歳未満(16.3%)と比べて60-69歳が27.8%( $p < 0.05$ )、70歳以上が31.2%( $p < 0.05$ )と有意に増加した。一方で初発症状としての四肢筋力低下は若年者に多い傾向にあり、特に上肢筋力低下は50歳未満(55.8%)と比べて70歳以上が41.8%と有意に減少した( $p < 0.05$ ) (図1)。

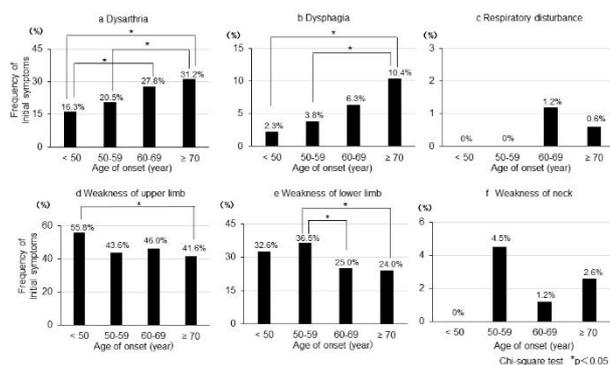


図1. 発症年齢と初発症状の分布

孤発性ALS患者において発症年齢が各重要なイベントまでの期間についてどのように影響しているか検討した。死亡もしくは気管切開下陽圧換気と定義したプライマリーエンドポイント、発語不能、嚥下不能に至るまでの期間、すなわち呼吸不全や球筋廃絶までの期間は、高齢であるほど予後が悪かった( $p < 0.001$ )。一方で上肢機能廃絶や寝返り不能までの

期間は発症年齢による影響はみられなかった。独立歩行不能までの期間については発症年齢による影響はみられたが ( $p=0.02$ )、70歳以上を除いた3群間では有意差はみられなかった(図2)。

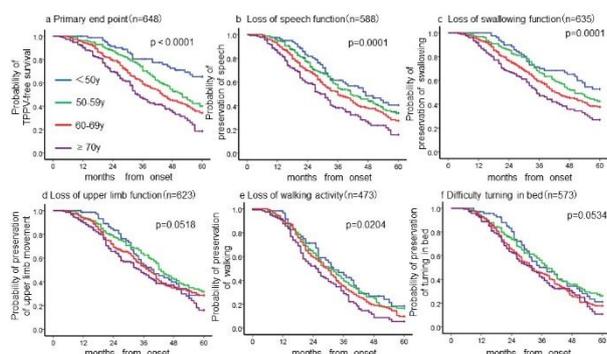


図2. 発症～イベントまでの年齢別 Kaplan-Meier 曲線

Joint modeling 解析をおこない、生存期間による影響を調整して ALSFRS-R の進行性の低下に与える臨床因子を検討した。発症年齢、性別、初発症状(球症状、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下)の有無、リルゾール使用の有無を候補因子と定義し、発症年齢が与える影響について検討した。50歳未満を基準として、他の年代のスコアを算出した。マイナスの Estimated score は各年代の ALSFRS-R 機能スコアを減少させる効果の度合いを表している。総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアについて発症年齢の影響を検討した(図3)。発症年齢は球スコアの変化に最も強く影響し、Estimated score は高齢であるほど悪いという結果であった(60-69歳:  $-0.70$  ( $p=0.0291$ )、70歳以上:  $-1.58$  ( $p < 0.001$ ))。さらに70歳以上は50歳未満と比べて総スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアの進行性の低下に有意な影響を及ぼした( $p < 0.01$ )。一方で上肢スコアは高齢であるほど予後が悪いわけではなく、50-59歳は Estimated score が  $0.99$  ( $p=0.002$ ) となり50歳未満よりも予後が良好であった。

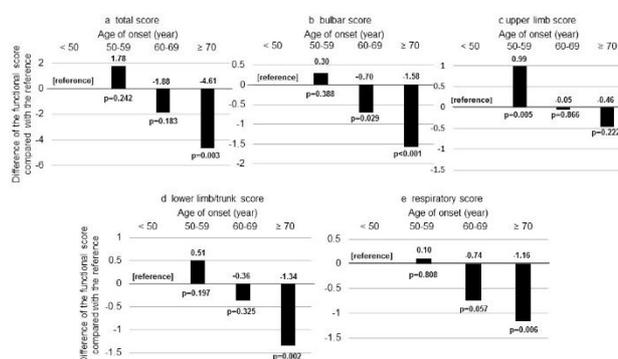


図3. 発症年齢が ALSFRS-R 総スコア・サブスコアの経時的変化にあたる影響

#### D. 考察

今回の解析では、孤発性 ALS 患者において発症年齢は球筋や呼吸筋の進行性の機能低下には強い影響を及ぼすが、上肢筋の進行性の機能低下には明確な影響はみられなかった。すなわち発症年齢が臨床経過にあたる影響は筋力低下の部位により異なることが示された。

発症年齢により孤発性 ALS の臨床経過が異なる理由の一つに加齢の影響が考えられる。高齢であるほど運動ニューロン数の減少、運動ニューロンの保護を司る ADAR2 活性の低下、嚥下、呼吸、四肢の筋力の低下がみられることがわかっており、高齢者は運動ニューロンの予備能が低いことが示唆される。高齢であるほど予後が悪く、機能低下の進行が速い背景となっていることが想定される。

しかしながら今回の研究で示された通り、発症年齢の影響は部位により異なることから、加齢による運動ニューロンの予備能の低下のみで説明することは困難である。特に上肢機能の進行性の低下については発症年齢の影響が乏しく、50-59歳の方が50歳未満に比べて上肢スコアの予後が良かった。このように発症年齢が与える影響が部位により様々であることは、孤発性 ALS 患者における遺伝学的、病態生理学的背景の多様性に起因している可能性がある。

孤発性 ALS の発症や進行には複数の機能的因子や遺伝的因子が関与していると考えられている。その一つの例として既知の ALS 関連遺伝子において

複数の遺伝子異常がある群では単一の遺伝子異常がある群と比べて発症年齢が10歳若い等、複数の遺伝的素因が関与していることが示されている。我々の結果から、50歳未満の若年ALS群は、上肢筋力低下・上肢機能低下が早く起こりやすい素因を持つ群が多く含まれることが示唆された。その一方で高齢のALS群は特に球症状や呼吸機能について加齢による運動ニューロン予備能の減少に伴う影響を強く受けている可能性がある。今後の課題として家族性ALSだけでなく、孤発性ALSにおいても遺伝的多様性について検討していく必要があると考えている。

#### E. 結論

発症年齢は孤発性ALSにおいて球筋や呼吸筋の予後・機能低下に対して強い影響を与えるが上肢筋には影響が少ない。発症年齢が及ぼす影響が部位により異なることは孤発性ALS患者の背景における遺伝的・病態生理学的多様性を示唆する。

#### F. 健康危険情報

特記なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, Nakamura R, Hirakawa A, Ito M, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Oda M, Abe K, Mizoguchi K, Kano O, Kuwabara S, Kaji R, Sobue G; JaCALS. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016;263:1129-1136

##### 2. 学会発表

横井大知、熱田直樹、祖父江元、他 Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. 第27回ALS/MND国際シンポジウム 2016年12月ダブリン

#### H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記なし。

筋萎縮性側索硬化症の呼吸機能評価における横隔膜超音波検査の有用性

[班員] 氏名： 戸田 達史<sup>1)</sup>

[共同研究者] 氏名： 野田佳克<sup>1</sup>，関口兼司<sup>1</sup>，幸原伸夫<sup>2</sup>，濱口浩敏<sup>3</sup>，菊田典生<sup>1</sup>

所属： <sup>1</sup> 神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学  
<sup>2</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科  
<sup>3</sup> 北播磨総合医療センター神経内科

**研究要旨**

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の呼吸筋評価にはスパイロメトリーによる評価が一般的であるが、顔面筋力低下や認知症のある患者には正確に評価することが困難であった。ALS の呼吸筋力の客観的な評価のため、横隔膜超音波検査の有用性を検討する。方法は、当院通院中の ALS 患者 31 例（Spinal onset 25 例，Bulbar onset 6 例）を対象とした。横隔膜超音波検査はリニアプローブを使用し、臥位にて前腋窩線正中部の安静呼吸時の横隔膜の厚み（Diaphragm thickness）を測定した。また、横隔膜神経伝導検査、呼吸機能検査、動脈血液ガスも測定した。結果は ALS 患者は平均年齢  $61.5 \pm 13.0$  歳、発症から  $24.0 \pm 20.6$  カ月で、Diaphragm thickness は %FVC ( $r = 0.62, p < 0.001$ )、横隔膜 CMAP 振幅 ( $r = 0.69, p < 0.001$ ) といずれも相関した。結論として、ALS 患者において、Diaphragm thickness は FVC、横隔膜 CMAP 振幅と相関した。横隔膜超音波検査は非侵襲的で患者の協力を必要としないため、ベッドサイドで簡便に施行することが可能で、ALS の呼吸機能を把握する上で有用であるという成果が期待された。

**A. 研究目的**

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の呼吸筋評価にはスパイロメトリーによる評価が一般的であるが、顔面筋力低下や認知症のある患者には正確に評価することが困難であった。ALS の呼吸筋力の客観的な評価のため、横隔膜超音波検査の有用性を検討する。

**B. 研究方法（倫理面への配慮）**

当院通院中の ALS 患者 31 例（Spinal onset 25 例，Bulbar onset 6 例）を対象とした。横隔膜超音波検査は 12MHz のリニアプローブを使用し、臥位にて前腋窩線正中部の第 7-8、8-9 肋間の高さで安静呼吸時の横隔膜の厚み（Diaphragm thickness）を測定した。横隔膜神経伝導検査は、胸鎖乳突筋後縁で最大上電気刺激を行い、剣状突起から 5 cm 上に陰極（G1）、G1 から肋骨縁に沿って 16 cm に陽極（G2）を置いて、横隔膜 CMAP 振幅を陰性、陽性頂点間で測定した。また、呼吸機能検査にて FVC、FEV1% も測定した。インフォームドコンセントを全被験者へ行い承諾を得た。

**C. 研究結果**

ALS 患者は平均年齢  $61.5 \pm 13.0$  歳、発症から  $24.0 \pm 20.6$  カ月で、Diaphragm thickness は FVC ( $r = 0.62, p < 0.001$ )、横隔膜 CMAP 振幅 ( $r = 0.69, p < 0.001$ ) といずれも相関した。また、Spinal onset と Bulbar onset との比較では、Diaphragm thickness と FVC、

横隔膜 CMAP 振幅の相関係数はいずれも Spinal onset で高かった。

**D. 考察**

近年、超音波検査が装置の解像度の向上もあり、様々な筋や神経を評価する目的で臨床応用され始めている。横隔膜も ICU など超音波を利用して、筋の構造や機能を評価した報告が散見される。M モードを用いる方法は、測定誤差が大きく、左側や皮下脂肪の厚い症例などでは観察困難であり、今回、我々は、高周波のリニア型プローブの B モードを用いて Zone of apposition での横隔膜の厚さを観察する方法を使用した。横隔膜の厚さは、最大吸気時の厚さの測定は患者の努力の誤差と、技術的に困難な症例が多いことから、測定誤差の少ない安静呼吸時に厚さの測定をした。Boonらは、横隔膜エコー検査は一側の横隔膜機能不全の臨床診断における感度が93%、特異度が100%と報告しており、Pintoらは、ALS患者の横隔膜CMAP振幅と%FVCの間に相関があることを示しているが、これまでに神経筋疾患患者の横隔膜エコー検査とFVCおよび横隔膜CMAP振幅の関係を検討した研究はなく、今回、我々は3者がそれぞれ相関することを初めて示した。

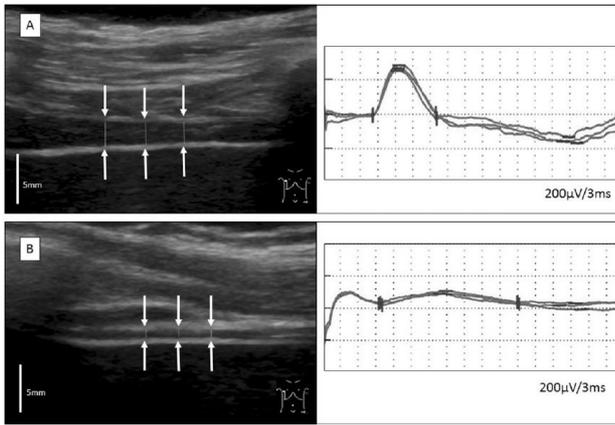


図1. 横隔膜超音波、CMAP

Aは正常コントロールの横隔膜超音波によるDiaphragm thickness (右)とCMAP振幅(左)。BはALS患者の横隔膜超音波所見とCMAP振幅。Muscle and nerve 2016.より引用。

## E. 結論

ALS患者において、Diaphragm thicknessはFVC、横隔膜CMAP振幅と相関した。横隔膜超音波検査は非侵襲的で患者の協力を必要としないため、ベッドサイドで簡便に施行することが可能で、ALSの呼吸機能を把握する上で有用であ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

Y Noda et al: Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity. Muscle Nerve. 2016 Apr;53(4):522-7.

### 2. 学会発表

0-15-1:筋萎縮性側索硬化症の呼吸機能評価における横隔膜超音波検査の有用性, 第57回日本神経学会学術大会, 2016-05-19

02-5-09:筋萎縮性側索硬化症における横隔膜超音波検査の有用性, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016-10-28

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## ALS の進行様式に関する定量的解析

横田隆徳<sup>1)</sup>，叶内 匡<sup>2)</sup>，大久保卓哉<sup>1)</sup>，赤座実穂<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部

<sup>3)</sup> 東京医科歯科大学大学院 生命機能情報解析学分野

### 研究要旨

昨年度までの研究で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行型を、局所症状の重症化速度と局所から他身体領域への症状進展速度との関係に基づき、3群に分類しうることを示した。今年度は、その進行型と上位運動ニューロン障害との関連について検討した。対象は孤発性 ALS 患者 48 名。上位運動ニューロン障害の有無は臨床徴候（腱反射亢進および/あるいは病的反射）を指標とし、診療録から後方視的にデータを収集した。局所症状の重症化速度、局所から他身体領域への症状進展速度、およびその両者の関係を定量化する指標 のそれぞれにつき、上位運動ニューロン障害の有無により二群に分け、Mann-Whitney U test による差の検定を行った。いずれの指標も上位運動ニューロン障害の有無による差を認めず、上位運動ニューロン障害と進行型との間に特定の関係は見出だせなかった。

### 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 つに分けて考えうることを提唱しているが（Kanouchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012）、昨年度までの研究で、local progression の速度と regional spread の速度をそれぞれ定量化し、両者の関係から、孤発性 ALS の進行を、 領域進展優位群、 局所進行優位群、

中間群の 3 群に定量的に分類しうることを示した（図 1）。

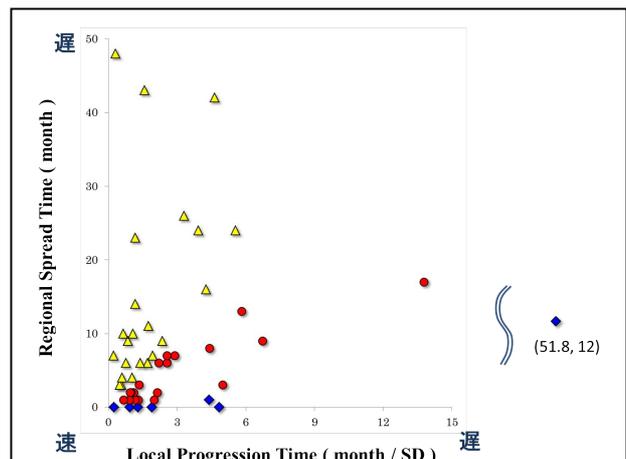


図 1 クラスタ解析による群分け  
領域進展優位群（青い菱形）、 中間群（赤い丸）、 局所進行優位群（黄色の三角）

この進行型分類は、ALS の進行機序を何かしら反映している可能性があると考えられるが、ALS は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両者

が変性する疾患であり、ALS 病変は上位運動ニューロンから始まり、それが下位運動ニューロンへと広がると考えている研究者もいる (Vucic S et al. Brain 2008, Braak H et al. Nat Rev Neurol 2013)。そこで今年度は、この進行型分類と上位運動ニューロン障害との関係について検討した。

## 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 48 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、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、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を用いた (local progression time : 単位は月/SD)。具体的な計算式を以下に示す。

Local progression time =  $1 \div \text{CMAP 振幅減少率}$  (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 =  $\text{標準化振幅減少量} \div \text{発症から初回検査までの時間 (月)}$

標準化振幅減少量 =  $(\text{初回検査時の遠位 CMAP 振幅} - \text{正常平均値}) \div \text{正常標準偏差}$ 。

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  $\theta$  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)。

上位運動ニューロン障害の有無は、臨床徴候を指標とし、初回の神経伝導検査に直近の診察時に当該領域における腱反射の亢進および/あるいは病的反射が陽性の場合に障害ありとした。初発肢の上位運動ニューロン障害の有無により 2 群に分け、local progression time、regional spread time、および  $\theta$  について、それぞれ Mann-Whitney U test による差の検定を行った。有意水準は  $p <$

0.05 とした。同様に、各パラメータの差の検定は、症状が次に進展した領域における上位運動ニューロン障害の有無により分けた 2 群でも行った。

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。

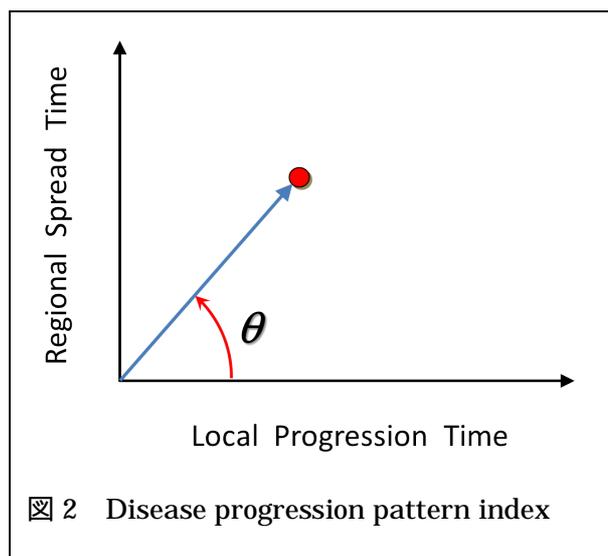


図 2 Disease progression pattern index

## C. 研究結果

### 1. 患者プロフィール

初発肢に上位運動ニューロン障害を認めなかったのは男性 10 例、女性 8 例の計 18 例 (50 ~ 70 歳、中央値 61.5 歳)、上位運動ニューロン障害を認めたのは男性 13 例、女性 17 例の計 30 例 (40 ~ 82 歳、中央値 65.0 歳) であった。

症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めなかったのは男性 7 例、女性 4 例の計 11 例 (50 ~ 69 歳、中央値 61.0 歳)、上位運動ニューロン障害を認めたのは男性 15 例、女性 20 例の計 35 例 (40 ~ 78 歳、中央値 63.0 歳) であった (1 例は不明)。

### 2. 各指標の値および解析結果

初発肢に上位運動ニューロン障害を認めなかった群の local progression time は 0.6 ~ 13.8 ヶ月 (中央値 1.5)、regional spread time は 0 ~ 43 ヶ月 (中央値 9.5)、 $\theta$  は 0 ~ 0.49 (中央値 0.41) であった。一方、初発肢に上位運動ニューロン障害を認めた群の local progression time は 0.2 ~ 51.8 ヶ月 (中央値 1.8)、regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月 (中央値 6.0)、 $\theta$  は 0 ~ 0.49 (中央値 0.38) であった。いずれのパラメータ

も、両群間で有意な差は認めなかった (p 値はそれぞれ 0.78, 0.26, 0.45) (図 3)。

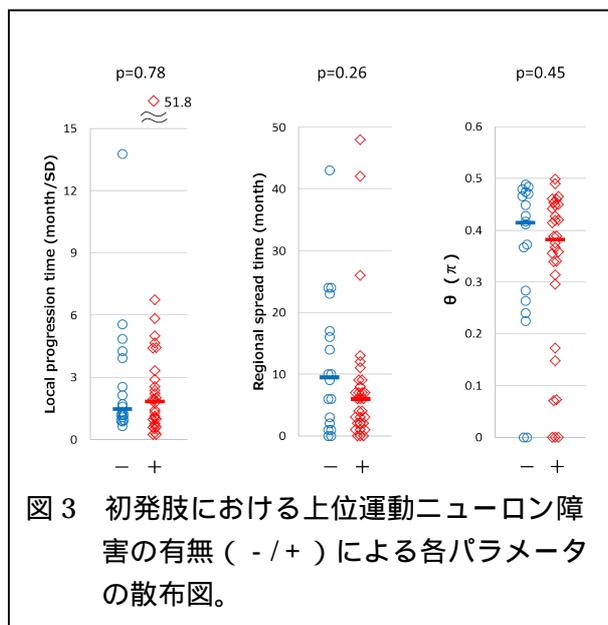


図 3 初発肢における上位運動ニューロン障害の有無 ( - / + ) による各パラメータの散布図。

症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めなかった群の local progression time は 0.3 ~ 13.8 ケ月 (中央値 1.3)、regional spread time は 0 ~ 48 ケ月 (中央値 6.0)、 $\theta$  は 0 ~ 0.50 (中央値 0.41) であった。一方、症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めた群の local progression time は 0.2 ~ 51.8 ケ月 (中央値 1.8)、regional spread time は 0 ~ 43 ケ月 (中央値 6.0)、 $\theta$  は 0 ~ 0.49 (中央値 0.38) であった。いずれのパラメータも、両群間で有意な差は認めなかった (p 値はそれぞれ 0.96, 0.83, 0.88) (図 4)。

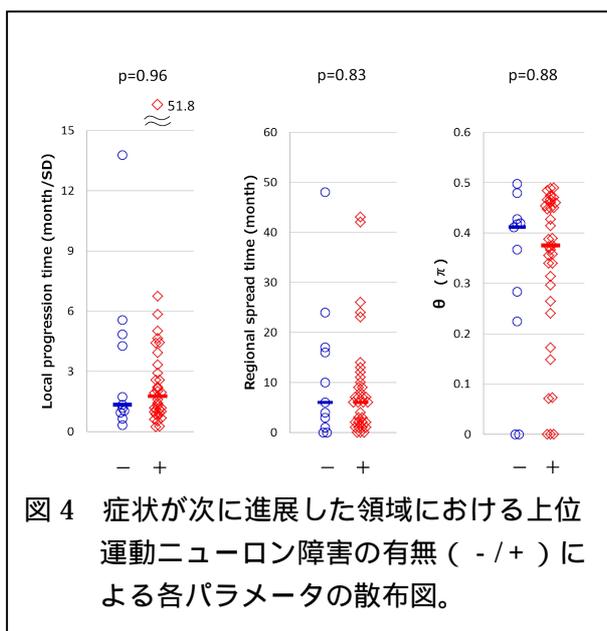


図 4 症状が次に進展した領域における上位運動ニューロン障害の有無 ( - / + ) による各パラメータの散布図。

#### D. 考察

Local progression time は、初発肢における下位運動ニューロン変性の速度の指標であるが、それが同肢における上位運動ニューロン障害の有無により差がなかったことは、ALS において上位運動ニューロン障害と下位運動ニューロン障害がそれぞれ別々に独立して進行している可能性や、上位運動ニューロン障害が下位運動ニューロン障害に何らかの影響を及ぼしてはいても、下位運動ニューロン変性に関するそれ以外の要素があるために、関連がマスクされ明らかとならない、などの可能性が推察される。

#### E. 結論

臨床徴候を指標とした上位運動ニューロン障害の有無は、local progression と regional spread から見た ALS の定量的な進行型と特定の関連はない。

#### 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、関口輝彦、横田隆徳 . 新たな視点による筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の進行様式に関する定量解析の試み . 第 57 回日本神経学会学術大会 . 神戸、2016.5.18.
2. 叶内 匡、関口輝彦、東田修二、横田隆徳 . 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における下位運動神経の障害速度に上位運動神経障害は関係するか . 第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会 . 福島、2016.10.28.

#### 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

## ALS 診断における SMN 遺伝子検索の有用性に関する研究

小野寺 理<sup>1)</sup>,

石原 智彦<sup>2)</sup>, 小山 哲秀<sup>3)</sup>, 他田 真理<sup>4)</sup>, 柿田 明美<sup>4)</sup>, 熱田 直樹<sup>5) 6)</sup>, 祖父江 元<sup>5) 6)</sup>

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科, 3) 同 システム脳病態学分野, 4) 同 病理学分野, 5) 名古屋大学 6) JaCALS 事務局

### 研究要旨

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は代表的な成人発症の運動神経疾患であり, 上位下位運動神経が障害される。一部の ALS は, 下位運動神経徴候が先行し, 成人型脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) との鑑別が問題になる。SMA の確定診断は, 原因遺伝子 *Survival motor neuron: SMN1* および *SMN2* の copy number status (CNS) 変異の証明による。本研究では ALS 鑑別診断における, *SMN* 遺伝子 CNS 検索の有用性について検討した。本邦の ALS 遺伝子データベース JaCALS および, 当施設保有の遺伝子検体を用いて, ALS 診断群 503 例, コントロール 399 例にて *SMN* 遺伝子 CNS 検索の解析を行った。その結果, ALS 群において SMA 患者は見出されず, 臨床的に鑑別がされていると考えられた。一方で ALS 群では対照群と比して, *SMN2* 遺伝子コピー数の減少が有意に多く認められ, 発症のリスクファクターであることが示唆された。今後は *SMN* CNS が ALS の進行に与える影響についても検証する予定である。

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は代表的な成人発症の運動神経疾患で, 上位下位運動神経が障害される。一部の ALS は, 下位運動ニューロン徴候が先行, 顕在化し, 下位運動ニューロン疾患: Lower motor neuron disease (LMND) との鑑別が問題となる。代表的な LMND に脊髄性筋萎縮症: Spinal muscular atrophy (SMA) がある。SMA は発症年齢から 4 型に分類され, ALS との鑑別には成人型の SMA type4 が問題となる。SMA の臨床像は, 原因遺伝子 *Survival motor neuron: SMN* の copy 数多型: copy number status (CNS) により規定される。*SMN* 遺伝子には相同遺伝子, *SMN1*, *SMN2* が存在し, *SMN1* の欠損が SMA の原因となり, *SMN2* の copy 数が発症年齢, 重症度を規定する。本研究は ALS 診断における *SMN*

遺伝子 CNS 検索の有用性について検討する。

### B. 研究方法

Droplet digital PCR (ddPCR) を用いて, *SMN1,2* 遺伝子の CNS を測定した。本邦の ALS データバンク JaCALS および当施設保有遺伝子検体から ALS 503 例, コントロール 399 例の解析を行った。1) ALS 診断群における, SMA 症例 (*SMN1* 欠損例) の有無。2) 両群間での *SMN* CNS の差異について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

1) ALS 診断群 503 例における, *SMN1* CNS は 0 copy 0 例 (0%), 1 copy 6 例 (1.2%), 2 copy 470 例 (93.4%), 3 copy 24 例 (4.8%), 4 copy 3 例 (0.6%)

であった．*SMN1* を欠損する遺伝学的な SMA 症例は存在しなかった（表 1）．

表 1 : *SMN1* copy 数

SMN1 copies	Control % (n)	ALS % (n)	Odds Ratio (95% CI)	p
0	0	0		
1	1.3 (5)	1.2 (6)	0.95 (0.29-3.14)	0.93
2	91.2 (364)	93.4 (470)	1.36 (0.83-2.24)	0.21
3	7.0 (28)	4.8 (24)	0.66 (0.38-1.16)	0.15
4	0.5 (2)	0.6 (3)	1.19 (0.20-7.16)	0.84
Total	399	503		

2) 一方で *SMN2* CNS の検討では，ALS 群とコントロール群に統計学的に有意な差異を認めた．*SMN2* 遺伝子を 1 copy のみ有する例は，ALS 診断群で 191/503 例（38.0%），コントロール群では 123/399 例（30.8%）であり，ALS 群で有意に多く認められた（オッズ比 1.37:1.04-1.81  $p=0.03$ ）（表 2）．

表 2 : *SMN1* copy 数

SMN2 copies	Control % (n)	ALS % (n)	Odds Ratio (95% CI)	p
0	4.8 (19)	7.0 (35)	1.50 (0.84-2.65)	0.16
1	30.8 (123)	38.0 (191)	1.37 (1.04-1.81)	0.03
2	62.9 (251)	53.3 (268)	0.67 (0.51-0.88)	0.003
3	1.5 (6)	1.8 (9)	1.19 (0.42-3.38)	0.73
4	0 (0)	0 (0)		
Total	399	503		

#### D. 考察

今回の検討では ALS 診断群には，*SMN1* 欠損例，すなわち SMA 症例は存在しなかった．一般に ALS は 50 代以降の発症が大半であることに對し，SMA は小児期に発症する．例外的に SMA type4 は成人期に発症するが，20 歳代までの発症が大多数とされる．今回の結果からは，高齢発症の SMA type4 が存在し ALS と診断されることは極めてまれと考えられた．

一方で ALS 群では対照群と比して，*SMN2* 遺伝子コピー数の減少が有意に多く認められ，発症のリスクファクターであることが示唆された．*SMN2* 遺伝子コピー数の減少は，SMN 蛋白質の発現量に影響する．今回の検討例で，*SMN* 遺伝子

CNS を基にして SMN 蛋白質発現量を計算し（Veldink, Neurology, 2005），ALS 群，コントロール群で比較すると，SMN 蛋白低下群は ALS 診断群で 207/503 例（41.2%），コントロール群では 122/399 例（30.6%）であり，ALS 群で有意に多く認められた（オッズ比 1.58 : 1.20-2.09  $p=0.001$ ）（表 3）．

表 3 : SMN 蛋白量

SMN protein level	Control % (n)	ALS % (n)	Odds Ratio (95% CI)	p
< 2.4	30.6 (122)	41.2 (207)	1.58 (1.20-2.09)	0.001
= 2.4	60.7 (242)	52.1 (262)	0.71 (0.54-0.92)	0.01
> 2.4	8.8 (35)	6.8 (34)	0.75 (0.46-1.23)	0.26
Total	399	503		

SMN protein level  
 Decrease (< 2.4)  
 Normal (= 2.4)  
 Increase (> 2.4)

SMN protein level =  
*(SMN1 CNS) + (0.2 \* SMN2 CNS)*  
 (Veldink H. Neurology 2005)

SMN 蛋白量の減少と ALS 発症のメカニズムについて考察する．我々は ALS 罹患組織で SMN 蛋白陽性核内小体 GEM が減少し，その結果，選択的なスプライシング異常が生じる事を見出している（Ishihara, Hum Mol Genet, 2013）．また SMN 蛋白量が運動神経細胞の生存に影響することが報告されている（Natalia, Cell Rep, 2017）．

*SMN* CNS と ALS 発症については，海外において複数の報告があるが，controversial な結果となっている（Wang, J Neurol Sci, 2015）．これは，*SMN* CNS に地域差が存在することも一因と考えられる（Sangare, Ann Neurol, 2014）．本邦においても，*SMN* CNS が ALS 発症に影響することが示された点は重要である．

また *SMN2* CNS と ALS 進行速度との関連が報告されている（Veldink, Neurology, 2005）．我々の検討した症例群においても，*SMN* CNS と ALS 進行速度との関連について検討を進めていく予定である．

#### E. 結論

本研究の結果，ALS の鑑別において，SMA type4 の重要性は低いことが示された．一方で本邦においても *SMN2* CNS と ALS の発症に関

連がある事が示された。今後は、SMN CNS と ALS 進行速度との関連について検討を進めていく予定である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takeuchi R, Tada M, Shiga A, Toyoshima Y, Konno T, Sato T, Nozaki H, Kato T, Horie M, Shimizu H, Takebayashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for clinico-pathologic subtypes. *Acta Neuropathol Commun.* 23;4(1) 61 2016

Koyama A, Sugai A, Kato T, Ishihara T, Shiga A, Toyoshima Y, Koyama M, Konno T, Hirokawa S, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res.* 8;44(12)5820-36. 2016

### 2. 学会発表

第 57 回 日本神経学会学術大会

Ishihara T, Toyoda S, Koyama A, et al. The SMN gene copy number states in Japanese ALS patients.

## 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。

## 分担研究報告書

# 家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関する遺伝子解析

研究分担者：青木 正志

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

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす難治性神経変性疾患の代表である。ALS 全体の 5～10%を占める家族性 ALS の本邦における遺伝学的背景を明らかにすべく自験 111 家系を対象に網羅的遺伝子解析を実施し、その 49.5%を解明した。一方、ALS 同様の難治性神経変性疾患のひとつ、大脳皮質基底核症候群（CBS）脳における病理学的特徴はアストロサイト斑などタウ蓄積である。<sup>18</sup>F-THK5351 PET を用いることで CBS 患者のタウ凝集体を画像化でき、<sup>18</sup>F-THK5351 が生体脳内タウ凝集体に結合する有力なトレーサーたり得ることを示した。

### A. 研究目的

研究 1：筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす成人発症の神経変性疾患であり、その 5～10%には家族性発症がみられる（家族性 ALS）。この家族性 ALS では現在まで 20 以上の関連遺伝子が同定されているが、その頻度や病態は不明である。家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体において ALS 関連遺伝子を網羅的に検索し、遺伝学的背景を明らかにするとともに、遺伝子型と表現型の関連を解明する。

研究 2：大脳皮質基底核症候群（CBS）患者の生体脳内タウ凝集体を <sup>18</sup>F-THK5351 PET を用いて明瞭に画像化・可視化する。

### B. 研究方法

研究 1：これまで日本人家族性 ALS 111 家系を集積し、サンガーシークエンスにより 36 家系に *SOD1* 遺伝子変異、12 家系に *FUS* 遺伝子変異を同定したが、その他 63 家系において原因遺伝子が不明であった。原因遺伝子未同定のうち、解析可能であった 45 家系（51 例）に対して ALS もしくは運動ニューロン疾患関連 35 遺伝子のターゲットリシークエンス解析を行った。*C9ORF72* 遺伝子リピート伸長は repeat-primed PCR 法で確認した。さらに、得られた臨床情報から遺伝子型と表現型の関連を解析した。

研究 2：CBS 患者 5 名と健常者 8 名に <sup>18</sup>F-THK5351 PET を施行した。PMOD ソフトを用いて両側中心前回、中心後回、上前頭回、上頭頂回、淡蒼球、被殻、尾状核、黒質、中下側頭回、海馬、扁桃核、小脳皮質などに VOI をおき、各領域の SUV 値

を算出した。各領域と小脳皮質との比（SUVR）を用いて CBS 患者群と健常者群の集積について比較検討した。

### （倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）に従って実施された。また、すべて東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

研究 1：*SOD1* 変異においては、下位運動ニューロン障害主体で下肢発症例の多い H46R 変異、L126S 変異を複数認めた。また、末梢神経障害で発症した L8V 変異を有する非典型例を経験し報告した。*FUS* 変異の家系は、若年で上肢や頸部からの発症、急速進行例が多いという特徴があった。原因遺伝子未同定例のうち 6 例に既知の *ANG*、*OPTN*、*SETX*、*TARDBP* 遺伝子変異を同定した。欧米およびアジア人コホートにおける網羅的遺伝子解析研究との比較により、家族性 ALS の原因遺伝子の変異頻度における人種差があり、欧米人で最多の *C9ORF72* 遺伝子リピート伸長はアジア人で極めて稀であり、一方アジア人では *SOD1* 遺伝子変異が最も多く、ついで *FUS* 変異の頻度が高いことが明らかとなった。

研究 2：CBS 患者群は健常者群と比較して、両側中心前回、中心後回、上前頭回、上頭頂回、淡蒼球で有意に <sup>18</sup>F-THK5351 の集積亢進を認めた。これらの集積亢進領域は、CBS におけるタウ蓄積部位と一致していた。

## 分担研究報告書

### D. 考察

本研究により日本人家族性 ALS の自験 111 家系の約半数（49.5%）について、遺伝学的背景を明らかにすることができた。既報との比較からも、家族性 ALS における遺伝子変異の頻度には人種差があり、分子病態の多様性が示唆された。病的変異が同定されなかった 34 家系については引き続きエクソーム解析をおこなっており、さらなる遺伝学的解明が期待される。

一方、<sup>18</sup>F-THK5351 PET によって CBS 患者のタウ凝集体を画像化でき、<sup>18</sup>F-THK5351 は CBS 患者のタウ凝集体に結合する有力なトレーサーのひとつであることが示唆された。今後さらに症例数を増やして解析を進めるとともに、同一症例の経時的変化についても解明が期待される。

### E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の遺伝学的背景の解明が進んだ。ALS 同様の難治性神経変性疾患である CBS 患者の生体脳におけるタウ凝集体画像化は、診断のみならず代替バイオマーカーともなり得る可能性がある。これらの研究成果は ALS や CBS に限らず、広く難治性希少疾患を対象とした行政・難病施策への貢献につながると期待される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Nisiyama A, Warita H, Takahashi T, Suzuki N, Nishiyama S, Tano O, Akiyama T, Watanabe Y, Takahashi K, Kuroda H, Kato M, Tateyama M, Niihori T, Aoki Y, Aoki M. Prominent sensory involvement in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the L8V *SOD1* mutation. **Clin Neurol Neurosurg** 2016; 150: 194-196.

Nisiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y, Aoki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2017; 53: 194.e1–194.e8.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. *In vivo* visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by <sup>18</sup>F-THK5351 PET. **Neurology** 2016; 87: 2309-2316.

#### 2. 学会発表

西山亜由美, 加藤昌昭, 新堀哲也, 鈴木直輝, 割田 仁, 井泉瑠美子, 青木洋子, 青木正志. Comprehensive targeted resequencing analysis in Japanese ALS patients. 第 56 回日本神経学会学術大会(新潟) 2015 年 5 月 20~23 日.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, ..., Aoki M. Assessment of tau pathology in patients with corticobasal syndrome using <sup>18</sup>F-THK5351 PET. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Berlin) June 22, 2016.

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

家族性および孤発性筋萎縮性側索硬化症の分子疫学  
研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

## 研究要旨

Exome解析のデータを集計し,ALSの病因遺伝子の網羅的解析結果から,日本人のALSの分子疫学を明らかにする.

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は,進行性の運動ニューロン変性をきたす神経変性疾患である.一般にALSの5~10%は家族性(familial ALS: FALS)であるが,残りの9割は孤発性(Sporadic ALS; SALS)である.遺伝的病因は,欧米ではFALSの約2/3,SALSの約11%の症例で同定されているが,人種による差も大きく,本邦においてその病態は十分には明らかになっていない.日本人のALSの分子疫学についてExome解析のデータを用いて明らかにする.

### B. 研究方法

76人のFALS患者(家系発端者)と359例のSALS患者を解析対象とした.FALSの一部症例については,*SOD1*,*TARDBP*等の病因遺伝子のDNAマイクロアレイあるいは直接塩基配列解析法を用いた解析を先行して実施し,*C9ORF72*の異常伸長の有無をrepeat-primed PCR法で解析した.全症例に対し,Exome解析(Illumina HiSeq2500)を行い,非同義変異,挿入・欠失変異について検討した.新規塩基置換に対して正常対照800例でスクリーニングを行った.解析結果から,分子疫学としてまとめた.

倫理面への配慮:DNA抽出に際して全研究参加者から文書で同意を得た.本研究は東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における承認を受けている.

### C. 結果及びD. 考察

FALS症例で,44例(58%)にALSの病原性変異を検出した(*SOD1*(28例),*FUS*(8例),*TARDBP*(2例),*ERBB4*(1例),*C9ORF72*(2例),*VCP*(1例),*TBK1*(1例),*HNRNPA1*(1例)).

FALS症例のExome解析で同定した*HNRNPA1*の新規遺伝子変異は,家系内発症者2名で変異の共分離を確認し,機能解析での検討からも病原性変異と考えられた.一方で日本人のFALS症例の約4割は病因遺伝子が依然として未同定であり,家

系収集と継続した新規の病因遺伝子の探索が必須である.

SALS症例の解析では,11例(3%)に既知のALS遺伝子の病原性変異を検出した(*SOD1*(6例),*FUS*(2例),*TARDBP*(2例),*C9ORF72*(1例)).

### E. 結論

当科のALSの分子疫学についてまとめた.次世代シーケンサーによる遺伝子解析能力の向上からALSの病因遺伝子が数多く同定されているが,これらの病因遺伝子の網羅的な変異解析に,Exome解析は有用であった.

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

瀬川 茉莉, 星 明彦, 成瀬 紘也, et al.  
Valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の1例. 臨床神経学. 55:12:pp 914-920:2015

#### 2. 学会発表

Hiroya Naruse, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, et al. Mutational and functional studies on *HNRNPA1* mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis in the Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 2016.

筋萎縮性側索硬化症運動皮質興奮性の病期変化：  
上位運動ニューロン評価における診断感度向上を目指して

研究分担者 桑原聡 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)を診断するためには、臨床的に上位運動ニューロン徴候を検出することが必須である。しかし、上位運動ニューロン障害を検出しにくい場面も稀ではない。閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査は上位運動ニューロン障害を検出する検査法として近年注目されており、診断ツールとして有用である可能性が指摘されている。特にその中でも、SICIと呼ばれるパラメータが診断に有用であることが示されている。そこで、SICIと病期との関係を横断的に解析した。SICIは病期と共に低下するという結果が得られた。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断には、上位および下位運動ニューロン徴候の検出が必須である。下位運動ニューロン障害の検出には臨床徴候以外に筋電図検査が有用であるものの、上位運動ニューロン障害の検出には臨床徴候以外の有用な評価手段がないのが現状である。

閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査(TTTMS)は上位運動ニューロン障害を検出する検査法として近年注目されており、診断ツールとして有用である可能性が指摘されている。特に short interval intracortical inhibition (SICI)と呼ばれるパラメータは、高い感度および特異度でALSおよびその類似疾患を鑑別できることが報告されている(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。

一方、SICIが病期と共にどのように変化していくかは明らかとなっていない。SICIの病期変化を明らかとすることを目的として研究を行った。

### B.研究方法

ALS患者189名を対象に、TTTMSを実施し、フォローアップした。これらの結果を、58名の健常データと比較検討した。

TMSパラメータとしては、resting motor threshold (RMT), motor evoked potential (MEP) latency, MEP amplitude, MEP/compound muscle action potential (CMAP)比率, central motor conduction time (CMCT), cortical silent period (CSP), SICI at 1ms, SICI at 3ms, averaged SICI (ISI 1-7ms), intracortical facilitation (ICF) (ISI 10-30ms)

を解析対象とした。

病期の定義としては、以下の3つを用いた。

罹病期間割合、罹病期間、ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)。については、死亡まで観察し得た患者を対象として、発病から検査までの期間を発病から死亡までの期間で除した(Mills, Brain. 2003)。

TMSパラメータと病期との関係を、単変量および臨床情報を含めた多変量で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。インフォームドコンセントを行ったうえで、書面による同意書を得て検査を行った。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

### C.研究結果

ALS患者の平均年齢は61.3歳、117名が男性であり、64名が球症状発症であった。検査時罹病期間は平均11ヶ月であり、平均ALSFRS-Rは41.3であった。その後の経過観察中に、105名が死亡した。

健常者と比べて、ALS患者ではMEP latencyの延長、MEP/CMAP比率の増加、CMCTの延長、CSPの短縮、SICI at 1ms, 3ms averaged SICIの有意な低下が認められた。

病期との関係の解析では、の病期定義では、SICI at 3ms ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.21$ ), averaged SICI ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.21$ )が病期と共に低下していた。の病期定義では、CMCT ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.25$ )が病期と共に延長していく結果が得られた。の病期定義では、SICI at 3ms ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.20$ )が病期と共に低下した。

TTTMS を 2 回検査しえた患者 12 名で、初回および 2 回目の SICI を比較検討した。2 回検査では初回と比べて、有意に SICI at 3ms ( $p < 0.05$ )および averaged SICI ( $p < 0.05$ )が低下していた。

#### D. 考察

ALS 患者では健常者と比べて、MEP latency の延長、MEP/CMAP 比率の増加、CMCT の延長、CSP の短縮、SICI の低下が認められた。SICI は、病期の進行と共に低下していた。SICI は、運動皮質の抑制性ニューロン、GABAA 受容体の働きを反映するものと考えられている。ALS 剖検脳を用いた研究で、運動野の parvalbumin-positive 抑制性介在ニューロンの変性脱落や、GABAA 受容体の mRNA 発現低下が報告されており、これらが SICI 低下に関与している可能性ある。SICI が病期と共に徐々に低下してくるということは、これらの抑制性ニューロンの発現あるいは機能が、徐々に低下してくることを示唆しているのかもしれない。

ALS 診断において、臨床徴候としての上位運動ニューロン徴候を検出することは必須である。しかし、ALS では筋萎縮を伴うことが多く、上位運動ニューロン徴候の検出が困難な症例も少なくない。今回の研究結果から、ALS 患者では TTTMS を用いて繰り返し検査を行うことで、ALS 病期進行と共に SICI が低下してくる可能性が示唆された。この結果は、臨床的に上位運動ニューロン徴候を認めず、TMS 検査でも異常を認めないような診断が難しい症例においても、繰り返し検査を行うことで、診断がより確からしくなる可能性を示唆しているのかもしれない。

#### E. 結論

ALS 患者では、病期の進行と共に皮質抑制性ニューロンの働きが低下していく。

#### 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: Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):821-30.

2: Iwai Y, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. Axonal Dysfunction Precedes Motor Neuronal Death in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158596.

3: Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):551-63.

4: Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Hideki Kimura, Yu-ichi Noto, Yukari Sekiguchi, Yuta Iwai, Toshio Shimizu, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa and Satoshi Kuwabara; Increased motor axonal persistent sodium currents predict rapid functional declines in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2016;4(3):108-111

5: Shibuya K, Park SB, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Simon NG, Huynh W, Noto Y, Götz J, Kril JJ, Ittner LM, Hodges J, Halliday G, Vucic S, Kiernan MC. Motor cortical function determines prognosis in sporadic ALS. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):513-20.n;35(5):551-63.

6: Yamamoto T, Tateno F, Sakakibara R, Furukawa S, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Fuse M, Koga Y, Yanagisawa M, Kuwabara S. Urinary Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy Compared with Other Parkinsonian Disorders. *PLoS One*. 2016 Feb 17;11(2):e0149278.

7: Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169405.

##### 2. 学会発表

1. 荒木信之, 山中義崇, Aupama Poudel, 劉韋氷, 朝比奈正人。パーキンソン病診断における胃電図の有用性について。第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年、神戸。

2. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Fuse M, Yanagisawa M, Koga Y, Kuwabara S. The utility of sphincter electromyography and post-void residuals for parkinsonian syndrome. 第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年、神戸。

3. 山本達也, 榊原隆次, 内山智之, 朝比奈正人, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 古閑靖子, 桑原聡。パーキンソン病と多系統萎縮症鑑別における残尿量と括約筋筋電図の有用性。第 10 回パーキンソン病運動障害疾患コンGRESS。2016 年、京都。

4. Kazumoto Shibuya, Susanna B. Park, James Howells, William Huynh, Yuichi Noto, Nortina Shahrizaila, Jose Matamala, Steve Vucic,

Matthew C. Kiernan Laterality of motor cortical function measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会。2016年、福島。

**H . 知的財産権の出願・登録状況（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

## 原発性側索硬化症に関する研究 上位運動ニューロン障害の評価法について

研究分担者 森田光哉  
自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 / 附属病院 リハビリテーションセンター

### 研究要旨

原発性側索硬化症は上位（一次）運動ニューロンが選択的に障害される疾患であるが、その診断は主に臨床徴候によってなされている。診断基準には経頭蓋磁気刺激法を参考所見として含むものがあるが、上位運動ニューロン障害を客観的に評価する生理学的指標が求められている。今回我々は経頭蓋磁気刺激法に加えて、F波およびH反射について、その指標となりうるかについて検討を行った。

### A 研究目的

原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis: 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報告がなされた。その診断は主に臨床徴候によっているが、上位（一次）運動ニューロン障害を客観的に評価するために有用な電気生理学的検査を検討することを目的とした。

### B 研究方法・対象

運動ニューロンが侵される疾患のうち、上位運動ニューロンのみが障害される PLS および遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraplegia: HSP)、下位運動ニューロン障害を呈する球脊髄性筋萎縮症(spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA)、両者が障害される筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）を対象とし比較検討した。

方法として、経頭蓋磁気刺激法(Transcranial magnetic stimulation: TMS)における 刺激閾値、中枢運動伝導時間、F波における chronodispersion、振幅、出現頻度、H反射での H/M 比について検討した。検査条件は表 1 に示す。

（倫理面への配慮）

検討した検査法は既に臨床で使われているものであり、倫理的問題はない。

### C 研究結果

上位運動ニューロン障害を呈する PLS と HSP では、TMS において刺激閾値の上昇、中枢運動伝導時間の延長が全症例に認められた。

また上位運動ニューロン障害を示す症例では、正中神経の F 波出現率が高い傾向があり(図 1)、腓骨神経、脛骨神経での H 反射が誘発されやすい傾向が認められた(表 2)。

### D 考察

F波やH反射は脊髄前角細胞興奮性の変化を反映すると言われている。F波における Chronodispersion(F波の立ち上がり潜時の差)は痙性疾患では短縮するとされ、また振幅の増大や出現頻度の増加も報告されている。またH反射は痙縮の評価においては、腱反射亢進との相同性があるとされ、振幅の増大を認めることが報告されている。

今回我々は正中神経、腓骨神経、脛骨神経にお

ける F 波および H 反射について検査を行った。Chronodispersion および F/M 比については出現頻度が正常者でもほぼ 100%である脛骨神経において検討したが、疾患による差異は認められなかった。F 波の出現頻度について正中神経、腓骨神経で検討を行ったところ、上位運動ニューロンのみが障害される PLS と HSP では、ALS、SBMA と比較して正中神経での F 波出現頻度の増加が認められた。また H 反射については、上位運動ニューロン障害がある PLS、HSP、ALS での陽性率が高い傾向は確認できた。しかしながら、振幅を H/M 比で検討した結果では、正常値が約 30-70% と言われていることから、ALS および HSP で振幅が増大している症例は認められたものの、腱反射との関連を確認することはできなかった。

	F 波		H 反射	
電気刺激	矩形波		矩形波	
持続時間	0.2ms		1ms	
頻度	1Hz		1Hz	
回数	16 回			
	刺激部位	導出	刺激部位	導出
正中神経	-6cm	短母指外転筋	肘上部	橈側手根屈筋
腓骨神経	腓骨頭	前脛骨筋	腓骨頭	前脛骨筋
脛骨神経	-9cm	拇趾外転筋	膝窩部	ヒラメ筋 (+は臑)

表 1 F 波/H 反射の検査条件

## E 結論

実施した電気生理学的検査のうちでは TMS の感度および特異度が高いように思えるが、病初期での検出率の違いなども検討する必要がある。また正中神経での F 波出現率が、上位運動ニューロンのみが障害される PLS および HSP で増加しており、また H 反射の陽性率が上位運動ニューロン障害を示す疾患で高い傾向が認められたが、今後再現性などを検討する必要がある。

## 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

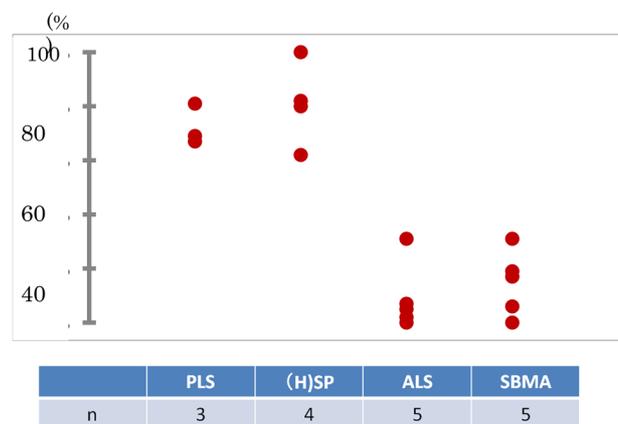


図 1 F 波出現率 (正中神経)

	PLS	(H)SP	ALS	SBMA
n	2	4	5	5
正中神経	0	1	0	0
腓骨神経	1	2	0	0
脛骨神経	2	4	3	1

表 2 H 反射陽性率



## ALS-FTD-Q-J 横断調査

わたなべ やすひろ

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

所属：<sup>1)</sup>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，<sup>2)</sup>独立行政法人国立病院機構松江医療センター神経内科，<sup>3)</sup>北里大学医学部神経内科学，<sup>4)</sup>東京都立神経病院，<sup>5)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学，<sup>6)</sup>独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科，<sup>7)</sup>昭和大学藤が丘病院脳神経内科，<sup>8)</sup>吉野内科・神経内科医院，<sup>9)</sup>きのこエスポール病院，<sup>10)</sup>徳島大学病院神経内科，<sup>11)</sup>愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科，<sup>12)</sup>独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科，<sup>13)</sup>ビハーラ花の里病院神経内科，<sup>14)</sup>山陰労災病院神経内科脳神経内科，<sup>15)</sup>淀江クリニック，<sup>16)</sup>赤碓診療所，<sup>17)</sup>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-Questionnaire 日本語版（ALS-FTD-Q-J）を用いた縦断検討を開始した。全国 17 施設で、行動・性格変化（ALS-FTD-Q-J）と認知機能（MoCA-J）を中心に ALS 症例，bvFTD 症例の経過を経時的に観察した。認知症のない ALS（ALS-intact）例 21 例，行動障害を伴う ALS（ALS-bi）例 2 例，認知機能障害を伴う ALS（ALS-ci）例 2 例，ALS-bvFTD 1 例でフォローアップ検査の実施が可能であった。うち ALS-intact から ALS-ci へのコンバートが 2 例，ALS-intact から ALS-ci へのコンバートが 1 例，ALS-bi から ALS-intact へのリポートを 1 例認め、それ以外の症例は不変であった。今後症例の蓄積とともに、各群の特徴が描出されるものと考えられる。

### A. 研究目的

我々は筋萎縮性側索硬化症（ALS）および前頭側頭型認知症（FTD）の行動・性格変化の評価に関する多施設共同研究を実施している。昨年の本会議で ALS / behavioral variant 型 FTD（bvFTD）の評価スケールである ALS-FTD-Questionnaire 日本語版（ALS-FTD-Q-J）の日本人における有用性を報告した。原著では ALS-FTD-Q は Frontal Assessment Battery（FAB）や Montreal Cognitive Assessment（MoCA）と中等度の相関し、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）や運動機能との相関は乏しかった。一方、本邦では HADS との中等度の相関を示したものの FAB や MoCA 運動機能との相関しなかった。現在、

本研究は ALS から FTD への移行する因子を明らかにすることを目的として縦断研究に移行している。

### B. 研究方法

全国 17 施設の共同研究として ALS，ALS-bvFTD，bvFTD 例に対して調査を行った。匿名化の上、臨床情報を得た。ALS 症状を有する例では FBI，ALS Functional Rating Scale-Revised（ALSFRS-R），FAB，MoCA，HADS 他を実施し、初回検査の 6 ヶ月間隔を目安にフォローアップ検査を実施した。初回検査の MoCA（カットオフ値 20 点）および ALS-FTD-Q-J（カットオフ値 29 点）の結果により症例を認知症のない ALS（ALS-intact），行動障害を伴う ALS（ALS-bi: ALS-behavioral

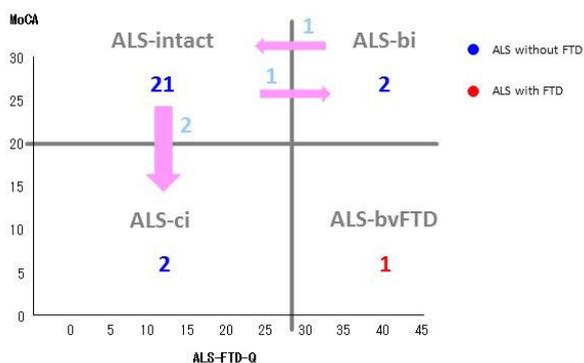
impairment), 認知機能障害を伴う ALS (ALS-ci: ALS-cognitive impairment), ALS-bvFTD の 4 グループに分類し, フォローアップでのコンバーター群, リバーター群, 不変群での因子を検討する.

(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-intact 21 例, ALS-bi 2 例, ALS-ci 2 例, ALS-bvFTD 1 例でフォローアップ検査の実施が可能であった. うち ALS-intact から ALS-ci へのコンバートが 2 例, ALS-intact から ALS-ci へのコンバートが 1 例, ALS-bi から ALS-intact へのリバートを 1 例認め, それ以外の症例は不変であった. 現時点ではコンバート, リバート, 不変に關与する因子に關して一定の傾向を得ていない.



### D. 結論

症例を追加しながらフォローアップ検査を実施している. 症例の蓄積に伴い各群の特徴が描出されるものと考えられる.

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Watanabe Y, et al: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367: 51-55, 2016.

#### 2. 学会発表

1) Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire. Watanabe Y, et al. 27th International Symposium on ASL/MND, Dublin, December, 2016.

2) 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価(ALS-FTD-Q-J), 渡辺保裕ほか, 第 57 回神経学会学術大会, 神戸, 2016.

#### 3. 著書その他

なし

### 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

FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に関する研究

研究代表者 祖父江 元 名古屋大学 医学系研究科

本年度は、前頭側頭型認知症 (FTLD) の療養の手引きを作成した。次に、FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に向け、1) 孤発性 TDP-43 型 FTLD の早期病態を捉える目的で孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の早期行動障害指標および画像バイオマーカー開発、2) FTLD の自然歴を観察しうるコホートの確立を目的として研究を進めた。早期行動障害指標としては、尾状核を含む神経回路意思決定課題である確率逆転学習が ALS では健常者に比して事象毎の価値修正が有意に低く、探索行為が少ないことを見出した。画像解析でも、軽度の尾状核を含む神経回路障害を認めた。また、神経内科、精神科 19 施設から構成される FTLD の臨床、血液、画像情報を前方向的に収集するコホート (FTLD-J) を構築した。

A. 研究目的

孤発性前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、三大認知症の中で働き盛りを含めて若年から高齢まで幅広い年齢で発症し、経過中激しい行動異常や情動異常を認め、社会的損失や家族の負担は極めて大きい疾患でありながら、対症療法を含めて最も治療方法が無いという特徴を有する。病態抑止治療法開発のためには、早期診断に資するバイオマーカーの開発と自然歴の把握は極めて重要である。そこで、1) 孤発性 TDP-43 型 FTLD の早期病態を捉える目的で孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における早期行動障害指標の開発と画像バイオマーカー開発、2) FTLD の自然歴を観察しうるコホートの確立を目的とした。

B. 研究方法

FTLD を主に診療している神経内科医および精神科医に依頼をし、全て Q&A 方式で療養の手引きの作成を進めた。

1) 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発：我々は、これまで拡散 MRI および病理所見の検討から、ALS の行動異常初期病変として尾状核と、そのネットワーク病変が重要な役割を果たすことを見出してきた。本ネットワークの障害に関連する臨床指標として、意思決定課題である確率逆転学習を認知症の無い ALS 43 例、健常者 85 名に実施し、代表的なモデルフリーの強化学習である Q 学習を用いて有利刺激（報酬）の影響の受けやすさや事象毎の行動修正の強さを反映する 値と搾取（固執）の強さを反映する 値を算出し比較した。また、強化学習が背率していた認知症の無い ALS 18 例と年齢と性を一致させた健常者 18 例を対象として MRI を用いて解剖学的ならびに機能的神経回路解析を行った。2) FTLD コホートの構築：全国神経内科施設と精神科施設合計 17 施設から構築される Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients (FTLD-J) の構築を進めた。

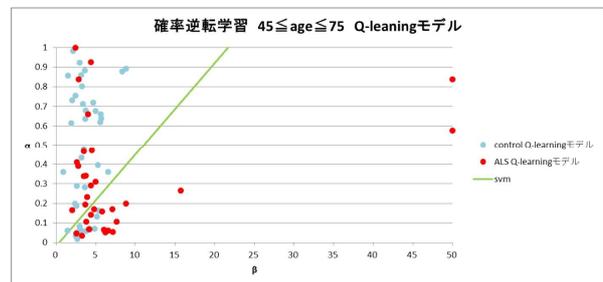
C. 研究結果

療養の手引きを作成し、年度内に配布予定である。



1) 確率逆転学習では、AIC モデルを用いて強化学習が成立したと判断される ALS 32 例を解析対象とした。さらに健常者 85 名から、強化学習が成立し、年齢と性を一致させた 37 例を対照とした。ALS では健常者に比して有意に  $\alpha$  は低く、 $\beta$  は高かった。  $\alpha$  を指標として、support vector machine を用いると、ALS と健常群を高率に分類することが可能であった(異常群の比率は ALS 53%、健常 24%、 $P < 0.001$ )。

強化学習の成立した ALS 32例と健常者 37例における確率逆転学習の違い



$\alpha$  (学習率) が低く (価値を修正しない)、 $\beta$  (逆温度) が高い (探索をしない) ALSが健常に比して有意に多い  
→ 我が道を行く (FTLD的) タイプの行動を取る

また、ALS における確率逆転学習異常群と正常群において、罹病期間、ALSFRS-R、教育歴、MMSE、ACE-R、

FAB、数唱、Stroop test、語流暢性、RCPM に有意差は無かった。

また拡散 MRI では尾状核を seed として解析した probabilistic diffusion tractography にて ALS の描出が健常者よりも不良であった。

2) FTLD-J は、体制整備が完了し、複数の施設の倫理委員会承認が進み、サイトビジットを終え、症例登録が開始された。

#### FTLD-J の構築が順調に進行

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

臨床情報、DNA、髄液、脳画像などを all Japan で前向きに収集・解析



#### D. 考察

これまで、我々は、FTLD-TDP は高率に ALS と同様に脊髄 TDP-43 病理を有し (JAMA Neurol 2015)、孤発性 ALS の背景病理は大多数 TDP-43 であり (Neurobiol Aging 2016、BMJ Open 2013)、ALS では脳容積画像や拡散テンソル画像にて前頭側頭葉の異常を認め (ALS/FTD 2011)、早期からアパシーを示すこと (J Neuro Sci 2011) を報告してきた。これらの結果から、孤発性 ALS における初期の行動障害を孤発性 FTLD-TDP の初期像のプロトタイプとして解析対象とした。また、認知機能に関連する病変として尾状核を中心とした異常を画像 (ALS/FTD 2016) および病理 (J Neuropathol Exp Neurol. 2016) にて示してきた。そこで、尾状核と関連ネットワークに深く関連する意思決定課題から四肢筋力低下や言語障害を有する ALS において施行可能で、動物実験でも応用が可能である確率逆転学習を用いて検討を行った。確率逆転学習は、いわゆる強化学習に属するため、代表的な強化学習の解析方法である Q 学習モデルを用いて検討した。今回、ALS では、健常者に比して 低値を示したが、これは事象毎の価値修正が弱い、1 回 1 回の結果に影響されにくい際に認める異常を意味する。さらに 高値は探索行為が少ないことを意味する。これらの意味付けは FTLD-TDP で認める行動障害の背景と類似する可能性があると考えた。また、ALS における確率逆転学習異常群と正常群において他の高次脳機能検査で有意差が無いことから、確率逆転学習からみた意思決定の障害は、従来の高次脳機能検査とは異なる機能の障害を評価していると考えられた。今回の検討でも MRI にて尾状核関連ネットワークの

異常を見出しつつあるが、さらに症例数を重ねて画像の神経基盤を明らかにする。

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、19 施設の参加を得て開始することが出来た。FTLD-J では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り、今後、症例数を蓄積していく予定である。

#### E. 結論

FTLD の手引きを作成するとともに、孤発性 FTLD の早期診断へ向けた臨床指標開発、画像バイオマーカー開発を推進するとともに、神経内科と精神科が協力した自然歴解明体制が整った。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, et al. Altered tau Isoform ratio caused by loss of FUS and SFPQ function leads to FTLD-like phenotypes. Cell Rep. 2017;18:1118-31.
2. Masuda M, Senda J, Watanabe H, et al. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17:571-9
3. Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, et al. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3:537-46.
4. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27346748.
5. Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, et al. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2016;263:1129-36.
6. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, et al. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:851-8.
7. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. ; Japanese

Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging. 2016;39:219.e1-8.

#### 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

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調査研究班（分担）研究報告書

難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態 都道府県アンケートより

研究分担者 吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・教授）

研究協力者：岩木三保、福重麻耶、原田幸子（福岡県難病医療連絡協議会）

小早川優子、山崎亮（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

#### 研究要旨

難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態を明らかにするため、47 都道府県庁の難病担当部局課係を対象とし、郵送式質問紙調査を行った。アンケートの回収率は 100%であった。難病医療ネットワーク事業は、全都道府県で実施されていた。年間予算は、100 万未満から 2,000 万以上まで幅があった。難病医療コーディネーターは、42 都道府県に 60 名配置されていた。最も実施率が高かった事業項目は、医療・療養上の各種相談への対応であった。以前から課題とされてきた難病医療ネットワーク事業の業務（難病医療コーディネーターの活動指針）の明確化が急務と考える。

#### A.研究目的

難病法施行後の重症難病患者入院施設確保事業および難病医療提供体制整備事業（以下、難病医療ネットワーク事業）の実態を明らかにすることで、課題を抽出する。

#### B.研究方法

47 都道府県庁の難病担当部局課係を対象とし、郵送式質問紙調査を行った。難病医療ネットワーク事業と難病相談支援センター事業について、正式事業名、事業の運営主体・運営場所、事業内容、事業費予算、難病医療コーディネーターの配置状況、両事業の連携実態について調査を行った。

（倫理面への配慮）

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実施した。調査の趣旨は、趣意書にて説明した。

#### C.研究結果

アンケートの回収率は 100%であった。難病医療ネットワーク事業は、全都道府県で実施されていた。事業名は全国で異なっており、年間予算も 100 万未満から 2,000 万以上まで幅があった。難

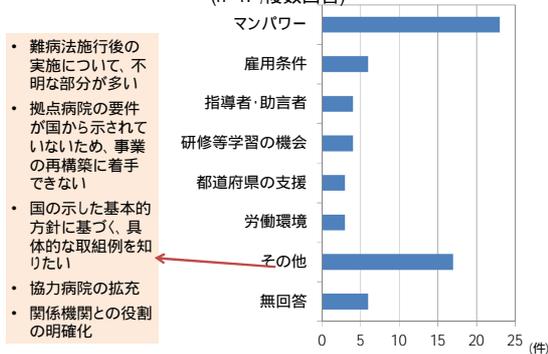
病医療コーディネーターは、42 都道府県に 60 名配置されており、5 県では配置されていなかった。最も実施率が高かった事業項目は、医療・療養上の各種相談への対応であった（図 1）。

課題としてマンパワー不足が 48.9%で指摘され、専門の知識を持った人材の確保が困難という意見が多かった（図 2）。また難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実施について、不明確な部分が多いという指摘が散見された。難病相談支援センターとの連携については、別事業のためルールは設けていないとした都道府県がほとんどだったが、相互の会議や研修会に参加したり、相談内容に応じて連絡を取り合ったりしていた。連携の実態がないと回答した県もあった。

図1 難病医療ネットワーク事業 実施項目  
(n=47,複数回答)



図2 難病医療ネットワーク事業の課題  
(n=47,複数回答)



#### D. 考察

難病法施行後も難病医療ネットワーク事業の県による差異は大きいですが、共通して専門的な知識を有する人材の確保の困難さが課題であることがわかった。難病相談支援センターとの有機的な連携も今後の課題であり、ネットワークとの連携により難病患者の支援体制がより充実すると期待される。

#### E. 結論

都道府県窓口に対する調査で、全国の事業進捗を把握することができた。さらに、難病医療コーディネーターへの実務レベルでの実態調査を行い、以前から課題とされてきた難病医療ネットワーク事業の業務の明確化に努める必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### 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)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:在宅での医療処置や意思伝達装置に焦点をあてて、日本難病医療ネットワーク学会誌(印刷中)。

2)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): 23-26, 2016。

##### 2. 学会発表

1) 岩木三保、福重麻耶、小早川優子、吉良潤一。難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態～都道府県アンケートより～。日本難病医療ネットワーク学会機関誌, 2016,4(1),p63。

#### 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。

## レビー小体病バイオリソース構築

研究分担者 村山繁雄<sup>1)</sup>

報告者氏名 仙石鍊平<sup>1)</sup>、金丸和富<sup>2)</sup>、中野雄太<sup>3)</sup>、高田忠幸<sup>4)</sup>、金田大太<sup>1)</sup>、藤ヶ崎純子<sup>4)</sup>、齊藤祐子<sup>5)</sup>

- 1) 東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2)脳卒中科、3)バイオリソースセンター、  
4)テーマ神経病理  
5) 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（10～12ポイント程度）400字程度

在宅高齢者救急支援総合センターである東京都健康長寿医療センターで、レビー小体病リソース構築を試みた。認知症・パーキンソン病パス入院時、髄液バイオマーカー測定残検体・血清 apoE4 多型決定後の残血清を包括研究同意の下に蓄積した。診断には嗅覚検査、神経心理検査、UPDRS、MRI、MIBG 心筋シンチ、DAT scan、脳血流シンチを適宜加えた。自律神経不全症が前景に出ている場合、皮膚生検による  $\alpha$  シヌクレイン沈着の確認を行った。これら症例の縦断追跡を試み、ブレインバンクドナー登録コーディネーションを行った。患者死亡時開頭剖検・ブレインバンク登録を行う努力を行った。現在まで、パス入院で髄液測定例は累積 3,427 例、今年度 4 月からは 138 例であった。ブレインバンク総登録例は 1,130 例で、今年度登録例は 48 例であった。これらのデータは認知症・運動機能障害でのレビー小体病理の疫学に貢献すると考える。（399 字）

#### A.研究目的

レビー小体病は、レビー小体病理を基盤とする錐体外路症状、認知症状、自律神経症状を三大中核症状とする。高齢者コホートにおいてはこれらが preclinical、prodromal、symptomatic のステージで存在することが、連続剖検例の検討より明らかである。今回レビー小体病リソース構築の試みを報告する。

#### B.研究方法

当施設受診運動・認知障害を呈する症例に同意の元、以下の検討を加えた。外来診療において、画像診断としては、MRI（含嗅球体積測定）、MIBG 心筋シンチを必須とし、脳血流シンチ、DAT scan を選択検査とした。レビー小体病疑い例にはパス入院で、UPDRS、嗅覚検査、神経心理検査（MMSE/ HDRS/ Rivermead Behavioral Memory Test/ FAB/ GDS）、Tilt テスト、リハビリ

測定し、残髄液・血清を包括研究同意によりリソース化を行った。

髄液は一般検査に加え、アルツハイマーバイオマーカーとしてのタウ、リン酸化タウ、アミロイド 蛋白 1-42 に加え、HVA、5HIAA を機能マーカーとして測定した。

自律神経障害が前景に出ている症例かつ MIBG 心筋シンチ低下、嗅覚検査以上、発汗試験異常が確認出来た症例には皮膚生検により、末梢自律神経系に免疫組織学的に シヌクレインが沈着しているかどうかの有無を確認した。神経病理専門医と、ブラインド下に病理専門医の診断を問い、両者が一致する場合は OK とし、両者がくいちがう場合、主任研究者が最終判断を行った。

既往外科手術歴がある場合、手術検体へのシヌクレイン沈着の有無を同様に検討した。

また開頭剖検例全例に対して中枢神経系・末梢自律神経系を抗リン酸化シヌクレイン抗体免疫染色でスクリーニングし、他の変性型蓄積蛋白と同時に検討することで、プロファイルを作製した。この結果として、レビー小体病リソースを構築した。

パーキンソン症状としての寡動、姿勢反射障害、安静時振戦のいずれか、嗅覚機能低下、MIBG心筋シンチグラフィ・DAT scanのいずれかの低下、髄液HVA、5HIAAのいずれかの低下を満たすものをレビー小体病疑い例とし、組織学的にシヌクレイン沈着を認める例をほぼ確実例、剖検で神経病理学的に確認した例を確実例とした。

疑い・ほぼ確実例については髄液1.5mlアリコット4本、血清1mlをリソースとして蓄積した。

確実例については、スライスした半脳、交感神経節、胃・食道移行部を凍結組織リソースとして構築した。

### C. 研究結果

認知症・パーキンソン病パス入院で髄液バイオマーカー測定を行い、残検体を蓄積できた症例数は今年度4月から138例、累積3427例である。

今年度疑い例6例、ほぼ確実例2例、確実例16例であった。疑い例1例は皮膚生検で陽性が確認できなかった症例で、これまでで初めてのことである。

確実例中運動・認知機能障害を呈した症例は4例であった。

### D. 考察

レビー小体病理は高齢者のベースを形成する点で、アルツハイマー病理について頻度が高い。抗リン酸化シヌクレイン抗体免疫染色により特異度・感度ともに良好な状況でスクリーニングが行うことが可能となっている。

現在変性疾患蛋白伝搬仮説が提出されており、シヌクレインはプリオンとしての性質を全て満たすとPrusinerが強調している。複数の異常

蛋白が体内で進展している過程が同時進行しているのが高齢者の変性型老化病理であるとの観点が必要である。この中で、レビー小体病理だけが末梢神経系にも広がる独自性を持つ。その意味で内科的管理が重要である点は言うまでもない。一方死後脳だけのリソース構築では不十分で、全身剖検を前提に、末梢自律神経系のリソース化も重要である。特にアルツハイマー病で問題となっているpreclinical、prodromalのレベルでのリソース構築にはコホートリソースをベースにすることが必須である。かつ全身剖検を前提にしないと、疾患の全体像を捉えることが困難である。

我々のところは在宅高齢者支援総合救急病院であり、剖検例はコホート全体を代表すること、開頭剖検を得る努力の結果70%の開頭率であること、さらに全身剖検が前提にあることより、レビー小体病確実例のリソース構築システムとしては本邦では唯一であり、国際的にもSun Cityのみが同様のシステム構築を行っている。ただSun Cityは神経病理専門医一人が全身病理も担当しているのに対し、我々の施設は4人の病理専門医がいること、神経病理診断も4人の専門医が担当していることで、優位性を持つ。

一方髄液を用いた診断として、髄液シヌクレインの定量は有意差は出るが重なりが多く、現時点で診断には役に立たない。またRT-QUICによる検出も特異度・感度が低く、現時点での実用性はない。ただ、サロゲートバイオマーカーとしては、髄液の持つ意味が重要であることはADの経験からも明かである。しかし剖検まで待つと症例数が少なく、かつ探索的研究への供与が難しい。

我々の試みは、これらの問題点の克服を目指したもので、今後更に蓄積を継続する予定である。

### E. 結論

レビー小体病疑い・ほぼ確実例の髄液・血清、確実例の血清・凍結半脳・末梢自律神経系をリソースとして構築し、レビー小体病の克服に向ける

努力を継続した。

## **F.健康危険情報**

特記事項なし。

## **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**

Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S: Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2016, 31:135-8.

### **2. 学会発表**

Murayama, S., Sengoku, R., Kaneda D., Kanamearu, K., Fujigasakai, J., Saito, Y.: The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists. Baltimore USA. 2016.6.16-19

## **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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

JALPAC 研究における生体試料リソース構築に関する研究

池内 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

研究要旨

神経変性疾患における有用なバイオマーカー開発の重要性が増している。病理背景をふまえた神経変性疾患の病型診断に加え、神経症状および認知機能障害が出現する前の段階での早期診断、将来の発症予測、病態修飾薬の効果判定項目など、その応用範囲が拡大している。探索的研究による新規バイオマーカーの成果は多数論文報告がされている一方で、臨床現場で実用化に結びついた神経変性疾患のバイオマーカーは極めて少ない。新規バイオマーカー探索に求められる技術と実用化にむけたフェーズで求められる要素は大きく異なっており、このギャップを埋める努力が必要である。そのためには、神経変性疾患で行われている種々の多施設共同研究における脳脊髄液および血液サンプルの取り扱いについての標準化が求められる。本研究では、JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD）研究における生体試料構築に関する現状を報告し、神経変性疾患におけるバイオマーカー開発と実用化に向けた取り組みを考察する。

A. 研究目的

神経変性疾患におけるバイオマーカー開発と実用化に向けて必要な事項を明らかにすることを目的に、JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD）研究における生体試料リソースの構築について検討した。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

JALPAC 研究は新潟大学および実施関連施設での倫理委員会の承認を得た上で実施している。

JALPAC 研究参加施設は以下の通りである。北海道大学、東北大学、自治医科大学、老年病研究所、群馬大学、順天堂大学越谷病院、千葉東病院、千葉大学、都立神経病院、精神・神経医療研究センター、順天堂大学、東京都健康長寿医療センター、東京大学、東京医科歯科大学、東邦大学大森病院、相模原病院、山梨大学、富士見高原病院、新潟大学、新潟病院、東名古屋大学、愛知医科大学、名古屋大学、三重大学、三重病院、京都府立医科大学、大阪大学、兵庫中央病院、神戸大学、岡山大学、岡山旭東病院、鳥取大学、三朝温泉病院、松江医療センター、ピハール花の里病院、倉敷平成病院、岡山旭病院、徳島大学、高知大学、福岡大学、産業医科大学。

C. 研究結果

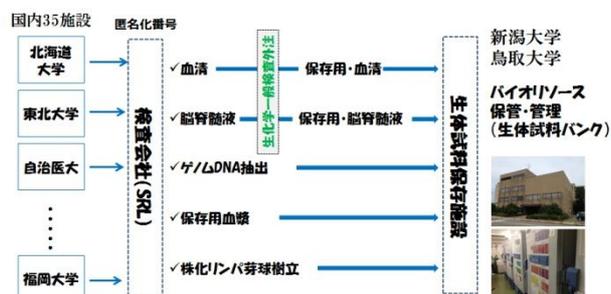
JALPAC 研究は進行性核上性麻痺、大脳皮質

基底核変性症を中心としたパーキンソン症候群を対象にした全国 41 臨床施設が参加する縦断的コホート研究である。JALPAC 研究は、患者レジストリ、生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 本柱として進められている。

ゲノム DNA、血漿、血清、脳脊髄液、リンパ芽球セルラインを生体試料として同意が得られた被験者から採取する。統一したプロトコルで生体試料を収集するために、血液、脳脊髄液を採取する採血管などを組み入れた資材を作成し、予め各施設に配付した。指定された資材を用い検体採取を行い、採取された検体は民間の検査会社（SRL）を介して同じロジスティックを利用して収集される。収集された検体は生体試料リソースとして新潟大学と鳥取大学の生体試料バンクで品質を担保しながら保管を行い、バイオマーカー開発に役立つように活用する（図 1）。

現在までに JALPAC 研究では 149 例の組み入れが進んでいる。生体試料は、ゲノム DNA

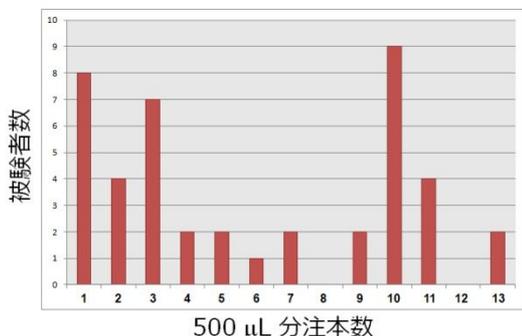
図 1. JALPAC 研究における生体試料収集



136例(91%)、血漿138例(93%)、血清146例(98%)、リンパ芽球セルライン136例(91%)、脳脊髄液111例(79%)と高い収集率が得られている。進行性核上性麻痺を対象にdavnetideを用いた国際臨床治験(NCT01110720)における脳脊髄液・採取率が16%(48/304)であることを考えると、JALPAC研究の脳脊髄液の採取率は高い値と思われる。一方で、採取された脳脊髄液量が十分ではないケースが少なくないという問題点があり、今後の課題と考えられた(図2)。

脳脊髄液バイオマーカーとしてLuminex xMAPテクノロジーによりアミロイドβ42、総タウ、リン酸化タウ、MesoScale Discovery技術によりアミロイドβ38、β40、β42測定を実施し、順次解析を進めている。

図2. JALPAC研究における脳脊髄液の採取量



#### D. 考察

神経変性疾患におけるバイオマーカー開発の意義は幾つか挙げられる。まず背景病理を考慮した臨床診断の補助診断としての役割が考えられる。アルツハイマー病においては脳脊髄液中のアミロイドβ42、総タウ、リン酸化タウ測定によりアルツハイマー病・病理の存在がバイオマーカーから推測可能である。進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症では有用な診断バイオマーカーは確立していない。二つ目の意義としては、早期診断マーカーとしての役割があげられる。神経変性疾患では症状が出現する以前から脳内病理が進行しており、そのような早期の病理変化を反映するバイオマーカーが求められる。三つ目の意義は、病態修飾薬の効果判定に有用なコンパニオンマーカーとしての役割である。Davnetideを用いた進行性核上性麻痺の臨床治験では脳脊髄液・タウとニューロフィラメントが2次エンドポイント項目として評価されている(Boxer et al. 2014)。

探索的研究による新規バイオマーカーの同定

に関する論文成果は毎年多数発表されているものの、複数のコホートで結果が再現され、臨床現場での実用化にまで結びついたバイオマーカーは極めて少ない。新規バイオマーカー探索に求められる技術と実用化に向けたフェーズで求められる要素は大きく異なっており、このギャ

図3. バイオマーカーの開発のステップ



ップを埋める努力が求められている(図3)。

そのために必要な論点は幾つかあるが、ここでは生体試料の取り扱いにおける標準化と生体試料リソース構築について考えてみたい。マーカー測定の再現性に影響を与える因子として採血の時間、食事の影響、採血針の種類、採血の順番、遠心の条件などが挙げられる。各施設ではそれぞれのプロトコルに従ってサンプル採取が行われているのが現状であろう。神経変性疾患を対象とした欧米での主要な多施設共同臨床研究でも検体の取り扱いについては種々の異なるプロトコルが用いられており、国際的にも問題になっている。欧米では最近、認知症の臨床研究における血液サンプルの取り扱いについてのガイドラインが発表された(表1)。本研究班においても幾つかのコホート研究において生体試料の収集が進行中、あるいは予定されており、可能な範囲で標準化を進めていくことが望まれる。

表1. バイオマーカー標準化に向けた血液サンプル取り扱いガイドライン

(O'Bryant SE et al. *Alzheimers Dement* 2016 から一部改変)

1. 空腹時採血を推奨 (空腹状態の時間を記載)
2. 採血針 21 ゲージ針が望ましい (19~23 ゲージ針を使用)
3. 採血管の順序 (不要な採血管は削除)
  - a. 血液培養, b. 凝固検査, c. 血清, d. ヘパリン添加, e. EDTA 添加
  - f. 解糖阻害剤添加, g. PAXgene RNA 採血管
4. 処理
  - a. 採血後2時間以内に凍結などの処理を完了
  - b. 血清・血漿分離は採血後できるだけ早く実施 (2時間以内を推奨)
  - c. 血清用採血管は採血後, 室温で30~60分垂直方向に立て静置後に遠心
  - d. 血漿用採血管は採血後5~10回ゆっくりと転倒混和
  - e. 遠心条件 (RCF) は回転数 (rpm) でなく重力 (g) で手順書や論文に記載
  - f. 最初の遠心は2,000g 10分で行う
  - g. 分注はポリプロピレン製のチップを用いポリプロピレン製のチューブ (スクリーナー蓋が望ましい) に分注
5. 保存
  - a. 長期保存は-80°C もしくは液体窒素で行う。ドライアイスを用いた輸送の場合、測定前にチューブの気層を換気するか融解の前に-80°C (もしくは-70°C) フリーザーに一次的に保存する
  - b. 小分け分注 (通常 0.5mL 以下) で保存することを推奨。不必要な融解・凍結は避ける

神経変性疾患の病態修飾薬の開発が視野に入るに従い、患者由来の生体試料リソースを研究基盤として構築する重要性が認識されている。脳脊髄液、血漿、血清、ゲノムDNA、リンパ芽球セルライン、RNAなどが生体試料に含まれる。特にタンパク、二次代謝物、RNAは生体内から取り出されると、その保存状態によりプロファイルを大きく変える可能性がある。それ故、神経変性疾患のバイオマーカー開発には、多施設において同じ手順で採取され品質が担保された生体試料リソースの構築が重要になる。

JALPAC 研究では生体試料の採取、輸送、保存についてのワークフローを取り決め、品質を担保した生体試料の収集に努めている。被験者の善意に基づいて提供いただいた生体試料であり、その成果を実用化に結びつけ臨床の現場に還元することを一義的に考えるべきであろう。そのためには有限な生体試料リソースを研究者の間で効率的に活用できるシステム作りが求められる。

## E. 結論

神経変性疾患のバイオマーカーの実用化は診療の向上、病態解明・治療法の開発研究に大きく寄与する。生体試料の採取、輸送、保存、分注に関する取り扱いの標準化と品質を担保した生体試料リソースの構築を JALPAC 研究を通して今後も推進していく。

## 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

Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016

Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and clinical spectrum of a four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016

## 2. 学会発表

三浦 健, 青木賢樹, 高嶋修太郎, 真野篤, 堅田慎一, 目崎直実, 石黒敬信, 石黒舞乃, 畠野雄也, 相川あかね, 石澤伸, 竹内亮子, 田中英智, 豊島靖子, 春日健作, 三瓶一弘, 柿田明美, 高橋 均, 池内 健, 西澤正豊. Globular glial tauopathy の臨床的特徴. 自験例2例と既報例の比較. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.21. 神戸市

村山繁雄, 中野雄太, 藤ヶ崎 純子, 初田裕幸, 伊藤義彰, 池内 健, 長谷川成人, 齊藤 祐子. Globular glial tauopathy の分子病理. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.21. 神戸市

田中英智, 豊島靖子, 三浦健, 池内健, 高橋均, 柿田明美. Globular glial tauopathy type II: 運動ニューロン徴候と不随意運動を示した一剖検例の臨床病理像 第57回日本神経病理学会 2016.6.2. ホテルニューキャッスル(弘前市)

Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC project. 20th International Congress of Movement Disorder Society. 2016.6.20. Berlin, Germany

Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S Kenji Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project): Progression of milestones by clinical types. CurePSP International Symposium 2016.10.27. New York, USA

## 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

JALPAC 研究の現状:登録時医療情報についての解析

中島健二<sup>1)</sup>，○瀧川洋史<sup>2)</sup>，池内 健<sup>3)</sup>，JALPAC 研究グループ

- 1) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター
- 2) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野
- 3) 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

**研究要旨**

進行性核上性麻痺（PSP）/大脳皮質基底核変性症（CBD）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である JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD) 研究が進められている．平成 26 年 11 月から平成 28 年 12 月までに JALPAC 研究に登録された PSP 88 症例を対象に発症年齢，性別，罹病期間，臨床亜型，Barthel Index (BI)，PSP Rating Scale 日本語版 (PSPRS-J) について検討した．Richardson 症候群において，罹病期間と BI および PSPRS-J は有意な正の相関関係を認めしたが，非 RS では，相関関係は認めなかった．PSPRS-J の下位項目を独立変数とした重回帰分析では，箸使い/ボタンかけ/洗顔，尿失禁，感情失禁，強制把握/模倣行為/道具使用，嚥下障害，随意的上方視，随意的側方視，椅子からの起立，歩行が，BI を予測する因子となることが示唆された．1 年後の経過をフォローアップし，追加登録された 36 症例について， $\Delta$ PSPRS-J (2 回目の登録-初回登録 PSPRS-J) を検討すると RS (n=16)，PSP-PAGF (n=2)，PSP-P (n=4)，PSP-C (n=3) では，それぞれ  $12.8 \pm 7.7$  ( $10.7 \pm 6.0$ /年)， $3.5 \pm 2.1$  ( $3.4 \pm 2.2$ /年)， $8.5 \pm 19.4$  ( $5.9 \pm 13.2$ /年)， $5.3 \pm 5.8$  ( $4.6 \pm 5.0$ /年) であり，PSPRS-J の下位項目を独立変数とした重回帰分析では，積極性の有無，強制把握/模倣行為/道具使用，嚥下障害，振戦，頸部固縮またはジストニアが， $\Delta$ PSPRS-J を予測する因子となることが示唆された．PSP における ADL を評価するときには，歩行などの運動機能だけでなく，高次脳機能にも留意する必要がある．

**A.研究目的**

進行性核上性麻痺（PSP）症例では，病期の進行に伴い，ADL が低下してくる．PSP 症例の ADL について，Barthel Index (BI)，ならびに，PSP Rating Scale 日本語版 (PSPRS-J) を用いた評価を行い，比較検討することを目的としている．

**B.研究方法**

PSP/大脳皮質基底核変性症（CBD）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である JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD) 研究に平成 26 年 11 月から平成 28 年 12 月までに登録された PSP 88 症例 [probable Richardson’s syndrome (probable RS) 43 例，possible RS 11 例，PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF) 12 例，

PSP-parkinsonism (PSP-P) 13 例，PSP-cerebellar ataxia (PSP-C) 9 例] (表 1) を対象として，発症年齢，性別，罹病期間，臨床亜型，BI，PSPRS-J について検討した．統計学的には危険率 5% 未満を有意差ありとした．

表 1．PSP 症例の内訳

臨床亜型	症例数 (M/F)	発症年齢 (歳)	罹病期間 (年)
RS	54(32/22)	68.0±7.5	5.4±2.8
probable RS	43(23/20)	68.1±7.9	5.6±2.5
possible RS	11 (9/2)	67.8±6.4	4.9±3.7
PSP-PAGF	12 (9/3)	62.5±7.2	5.8±1.5
PSP-P	13 (9/4)	67.0±5.3	9.9±4.5
PSP-C	9 (6/3)	69.7±5.7	4.6±1.7

- RS : Richardson’s syndrome
- PSP-PAGF : PSP-pure akinesia with gait freezing
- PSP-P : PSP-parkinsonism
- PSP-C : PSP cerebellar ataxia

## JALPAC 研究グループ：

新潟大学（池内 健，小野寺理，下畑享良），国立病院機構東名古屋病院（饗場郁子），自治医科大学（森田光哉），京都府立医科大学（徳田隆彦），東京都健康長寿医療センター（村山繁雄），国立病院機構松江医療センター（中島健二，足立芳樹），神戸大学（戸田達史），名古屋大学（祖父江元），東京都立神経病院（菅谷慶三），高知大学（大崎康史），倉敷平成病院（高尾芳樹），三朝温泉病院（森尾泰夫），群馬大学（池田佳生），国立病院機構相模原病院（長谷川一子），国立病院機構千葉東病院（新井公人），岡山旭東病院（柏原健一），山梨大学（瀧山嘉久），国立精神・神経医療研究センター病院（村田美穂），順天堂大学（服部信孝），愛知医科大学加齢医科学研究所（吉田眞理），徳島大学（和泉唯信），ビハーラ花の里病院（織田雅也），東京大学（辻 省二），老年病研究所（岡本幸市），三重大学（小久保康昌），千葉大学（桑原 聡，平野成樹），順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院（森 秀生，頼高朝子），東北大学（青木正志），岡山大学（阿部康二），福岡大学（坪井義夫），大阪大学（望月秀樹），北海道大学（佐々木秀直），産業医科大学（足立弘明），東京医科歯科大学（横田隆徳），国立病院機構兵庫中央病院（舟川 格），富士見高原病院（吉田敏一），東邦大学医療センター大森病院（狩野 修），国立病院機構三重病院（佐々木元），山形大学（斎藤尚宏），国立病院機構新潟病院（大田健太郎），鳥取大学（瀧川洋史）。

### （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

JALPAC 研究には，平成 28 年 12 月現在においてベースラインとして 152 例が登録された。症例

登録から 1 年が経過した症例のうち 36 例が追加登録され，延べ 188 例の臨床情報，生体試料が登録された（図 1）。ベースラインの 152 例（男性 81 例，登録時平均年齢  $72.7 \pm 7.0$  歳，発症時平均年齢  $67.2 \pm 7.7$  歳）の内訳は，PSP 87 例，CBD/大脳基底核症候群 37 例，parkinsonism-dementia complex 7 例，前頭側頭型認知症 2 例，対照コントロール 5 例などであった。ベースライン登録時には，臨床情報 138 例（93.2%），生体試料（血清 148 例（100%），血漿 140 例（98.6%），脳脊髄液 110 例（74.3%）），遺伝子試料（ゲノム DNA 139 例（94.6%），セルライン 138 例（93.9%）），ならびに，画像情報（MRI）99 例（66.9%）が収集された。一方，本プロジェクトに 2015 年 11 月末までに登録された 78 例のうち 1 年後の経過をフォローアップできた症例は，44 例（56.4%）であり，追加登録された症例が 36 例，死亡確認例が 8 例であった。死亡確認された 8 例のうち 5 例については病理解剖が実施された。

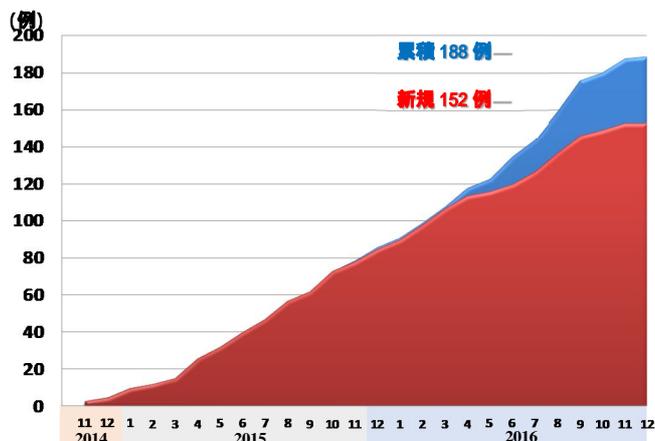


図 1. JALPAC 登録症例

Richardson 症候群（RS；probable RS + possible RS）において，罹病期間と BI（ $p=0.0002$ ），ならびに，PSPRS-J（ $p<0.0001$ ）は統計学的にも有意な相関関係を認めたと，非 RS では，有意な相関関係は認めなかった。BI と PSPRS-J の比較では，RS，ならびに，非 RS のいずれにおいても強い相関関係を認めた。PSPRS-J の下位項目を独立変数として年齢，性別，臨床亜型による補正を含めた重回帰

分析では、箸使い/ボタンかけ/洗顔、尿失禁、感情失禁、強制把握/模倣行為/道具使用、嚥下障害、随意的上方視、随意的側方視、椅子からの起立、歩行が、BIを予測する因子となることが示唆された ( $R=0.963$ ,  $p<0.0001$ )。

また、1年後の経過をフォローアップし、追加登録された36症例について、 $\Delta$ PSPRS-J (2回目の登録-初回登録 PSPRS-J)と定義して検討するとRS ( $n=16$ )、PSP-PAGF ( $n=2$ )、PSP-P ( $n=4$ )、PSP-C ( $n=3$ )の $\Delta$ PSPRS-Jはそれぞれ  $12.8\pm 7.7$  ( $10.7\pm 6.0$ /年)、 $3.5\pm 2.1$  ( $3.4\pm 2.2$ /年)、 $8.5\pm 19.4$  ( $5.9\pm 13.2$ /年)、 $5.3\pm 5.8$  ( $4.6\pm 5.0$ /年)であった (図2)。PSPRS-Jの下位項目を独立変数として年齢、性別、臨床亜型による補正を含めた重回帰分析では、積極性の有無、強制把握/模倣行為/道具使用、嚥下障害、振戦、頸部固縮またはジストニアが、 $\Delta$ PSPRS-Jを予測する因子となることが示唆された ( $R=0.898$ ,  $p=0.0029$ )。

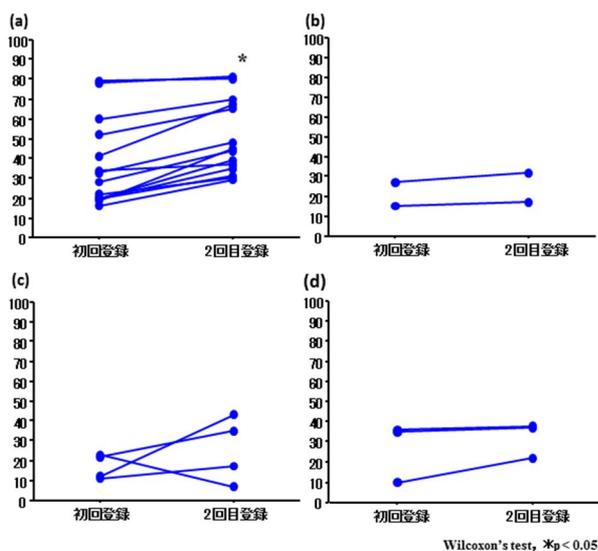


図2. 臨床亜型別の $\Delta$ PSPRS-J

(a) RS:Richardson's syndrome, (b)PSP-PAGF: PSP-pure akinesia with gait freezing, (c)PSP-P: PSP-parkinsonism, (d)PSP-C: PSP cerebellar ataxia

#### D. 考察

JALPAC 研究によって登録された PSP 症例の PSPRS-J と BI との相関が確認され、臨床症状の

解析も進められ始めている。症例登録は継続中であり、多数例の収集によって自然死、ならびに、予後予測因子に關与する因子が検討され、治験などへの貴重な基礎情報が得られることが予想される。また、臨床情報と結びついた生体試料、遺伝子試料は、疾病の病態機序のみならず、臨床亜型、バイオマーカー、進行・予後に關連する因子、遺伝子を明らかにし、特に病態に關連した分子の解明は、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

RS では、PSPRS-J や BI は罹病期間と強い相関を示したが、非 RS では相関を認めず、臨床経過が異なることが示唆された。また、PSP における ADL の変化を評価するときには、歩行などの運動機能だけでなく、高次脳機能にも留意する必要がある。

#### 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) Wada-Isoe K, Tanaka K, Uemura Y, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Yamawaki M, Kishi M, Nakashima K. Longitudinal course of mild parkinsonian signs in elderly people: A population-based study in Japan. J Neurol Sci 2016; 362, 7-13.
- 2) Yamakawa MY, 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 $\beta$  deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. Nutr Neurosci 2016; 19(1), 32-42.

- 3) 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. *J Biochem* 2016; 159(2), 247-260.
  - 4) Adachi T, Yasui K, Takahashi T, Fujihara K, Watanabe Y, Nakashima K. Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in a Patient with Recurrent Optic Neuritis Involving the Cerebral White Matter and Brainstem. *Internal Medicine* 2016; 55(10):1351-1354.
  - 5) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K, ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci* 2016; 367, 51-55.
  - 6) Tanaka K, Nakayasu H, Yutaka Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, Kusunoki S, Nakashima K. Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Intern Med* 2016; 55(18), 2717-2722.
  - 7) Takigawa H, Kowa H, Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine. *Acta Neurol Scand* 2016; 135(2), 225-230.
  - 8) Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav*; 6(12):e00557. doi: 10.1002/brb3.557.
  - 9) 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* 2016; 133(5), 373-379.
- ## 2.学会発表
- 1) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Difference of REM sleep behavior disorder between the onset of before and after Parkinson's disease. 20TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
  - 2) Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC project 20TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
  - 3) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanajima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K and the ALS-FTD-Q-J research group. Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q-J). 27th International Symposium on ALS/MND

- 4) Nakanisi M, Watanabe Y, Nakasima K.  
Cell-sheet Transplantation In A Mouse Model Of Amyotrophic Lateral Sclerosis.  
27th International Symposium on ALS/MND
- 5) Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, 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 project): Progression of milestones by clinical types.  
CurePSP International Research Symposium.
- 6) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二. Difference of REM sleep behavior disorder between the onset of before and after Parkinson's disease.  
第 57 回日本神経学会学術集会
- 7) 渡辺保裕, 伊藤悟, 足立正, 中島健二. 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価( ALS-FTD-Q-J ).  
第 57 回日本神経学会学術集会
- 8) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺の自然史と経腸栄養による治療介入についての検討.  
第 57 回日本神経学会学術集会
- 9) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二. パーキンソン病, レム期睡眠行動異常症の主観的, 客観的な消化管機能.  
第 4 回日本睡眠学会
- 10) 瀧川洋史, 池内 健, 森田光哉, 饗場郁子, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Barthel Index ならびに PSPRS-J による進行性核上性麻痺症例の ADL 評価に関する検討.  
第 34 回日本神経治療学会総会
- 11) 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 34 回日本神経治療学会総会
- 12) 宇根漣央, 山川三穂, 中西真実, 渡辺保裕, 河田康志, 中島健二. Cu/Zn superoxide dismutase と相互作用する蛋白の同定—蛋白分解系と凝集コアの関与について—.  
第 34 回日本神経治療学会総会
- 13) 原田孝弘, 伊藤 悟, 佐々木貴史, 林 幸子, 古和久典, 中島健二. 鳥取県における筋萎縮性側索硬化症( ALS )患者の呼吸器装着と療養に関する調査.  
第 34 回日本神経治療学会総会
- 14) 澤田誠, 和田健二, 田頭秀悟, 中島健二. パーキンソン病における自覚的すくみ足の変化に関する調査.  
第 34 回日本神経治療学会総会
- 15) 前田朋子, 濱田実央, 田子朋恵, 森脇英子, 和田健二, 中島健二. 認知症疾患医療センターの運営実績と課題.  
第 34 回日本神経治療学会総会
- 16) 種田建太, 足立 正, 渡辺保裕, 古和久典, 足立芳樹, 中島健二. 片側下肢筋力低下で発症し SOD1L126S 変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 例.  
第 115 回日本内科学会中国地方会
- 17) 田尻佑喜, 和田健二, 濱田実央, 澤田誠, 田頭秀悟, 中島健二. PD-MCI 患者の縦断的認知機能評価についての検討.  
第 35 回日本認知症学会学術集会
- 18) 山本幹枝, 和田健二, 岸 真文, 山下典生, 中島 健二. 地域住民における認知機能と脳皮質下灰白質容積の検討.  
第 35 回日本認知症学会学術集会

#### 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、本年度新たに進行性核上性麻痺患者3名と、大脳皮質基底核変性症患者2名のリクルートを行った。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。

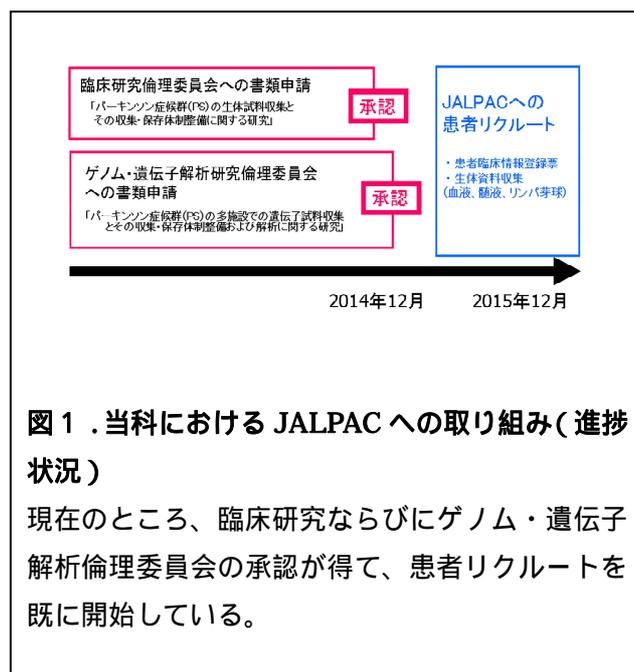


図1. 当科における JALPAC への取り組み(進捗状況)

現在のところ、臨床研究ならびにゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認が得て、患者リクルートを既に開始している。

## 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) 6名
  - 68歳男性 経過12年 PSPRS-J 41、父親と従姉妹に類症
  - 70歳男性 経過 6年 PSPRS-J 31
  - 74歳女性 経過 4年 PSPRS-J 20
  - 73歳男性 経過 2年 PSPRS-J 25
  - 77歳男性 経過 2年 PSPRS-J 18
  - 79歳男性 経過 1.5年 PSPRS-J 25
- 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 3名
  - 82歳男性 経過1.5年 右手の使いづらさから発症
  - 73歳女性 経過 3年 右手の使いづらさから発症
  - 74歳男性 経過 3年 左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。

進行性核上性麻痺（PSP）の病理学的スペクトラムに関する研究

研究分担者 吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所  
共同研究者：伊藤慶太<sup>1</sup>、安井敬三<sup>2</sup>、三室マヤ<sup>3</sup>、岩崎靖<sup>3</sup>  
所属：<sup>1</sup>碧南市民病院神経内科、<sup>2</sup>名古屋第二赤十字病院神経内科  
<sup>3</sup>愛知医科大学加齢医科学研究所

**研究要旨**

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）の臨床病理像のスペクトラムは従来考えられていたより幅広いことが認識されつつある。易転倒性、核上性注視麻痺などを呈する典型的なりチャードソン症候群(PSP-RS)に加え、初期から小脳性運動失調が前景となる例、パーキンソニズムを主体とする例、すくみ足歩行を主徴とする純粋無動症型など基底核・脳幹部・小脳に強い変性を示す群がある一方、大脳皮質基底核症候群(CBS)や進行性非流暢性失語症(progressive non-fluent aphasia, PNFA)を呈する例、あるいは前頭側頭型認知症を呈する例など大脳皮質の巣病変が臨床症状に影響を与える群が存在し、臨床診断を困難にしている。PSP-PNFAの病理学的な病変分布の特徴を抽出し、PSPの臨床診断期基準の問題点、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration, CBD)との鑑別点を指摘した。

**A. 研究目的**

PSP-PNFAと臨床病理学的に診断された症例の病理学的な病変分布を検討し、PSP-RSとの相違点と類似点、CBDとの鑑別の留意点を考察し、現在の臨床診断基準にフィードバックすることを目的とした。

**B. 研究方法**

PSP-PNFA 2例を臨床病理学的に検討した。病理学的検索は、20%中性ホルマリン固定パラフィン包埋された前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄の細胞脱落とグリオーシス、Gallyas-Braak 嗜銀染色、リン酸化タウ(AT8)、4Rタウ(RD4)免疫染色における神経細胞とグリア細胞のタウ陽性封入体を検討した。

(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た愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの研究の一部として承認されている。

**C. 研究結果**

【症例1】死亡時76歳男性  
【臨床経過】63歳時「右頭部がボーっとする」「言いたいことが言葉に出しにくい」ということを主訴に神経内科を受診したが、神経学的には著変を認めなかった。64歳時「半年前頃より呂律が回らない」ことを訴え再受診したが、四肢には明かな自覚症状は乏しく陳旧性脳梗塞後遺症と診断された。緩徐に構音障害が進行し、67歳時に運動性失語と診断された。72歳頃より起立困難、嚥下易障害、73歳頃より右片側性錐体外路系症状、垂直性眼球運動障害、後方転倒傾向などを呈した。会話は全く不能となり身振りで自分の意志を伝えるようになった。SLTAでは、復唱のみならず話すことに関連する項目はすべて0/10と2年前の結果に比べ著明な低下、それに加えて漢字で重名、仮名で中等度の錯書が出現していた。聴理解は複雑な文になるとerrorとなり、2,3回繰り返す、もしくは短い文にすると理解ができた。この時点でCBDと診断し、特定疾患申請が行われた。嚥下機能もさらに悪化しPEG造設し、ADLの悪化に伴い歩行不能、臥床状態となり、74歳時気管切開施行、76歳時CO2ナルコーシスに陥り、人工呼吸器管理となるも76歳時に死亡した。全経過は13年、臨床的に発語失行を初発症状とし、緩徐進行性発語失行と初期に臨床診断され、後に大脳皮質基底核症候群(CBS)と診断された。

【病理学的所見】脳重 1160g、肉眼的には左優位に中心前回、運動前野、上側頭回、頭頂葉の萎縮を示した。断面では左大脳皮質の外側面(弁蓋部、

上側頭回) 傍正中部の中等度～高度の萎縮、淡蒼球、視床下核の萎縮、黒質、青斑核の退色、中脳被蓋、橋被蓋の軽度萎縮、上小脳脚の著明な左右差(左<右) 小脳歯状核の褐色調変化を認めた。組織学的には前頭葉(運動前野・補足運動野、弁蓋部、中心前回) 頭頂葉、上側頭回の軽度から中等度の神経細胞脱落とグリオシス、中心前回は、弁蓋部や穹隆面に優位に、Betz 巨細胞の単純萎縮を伴う変性を認めた。淡蒼球(外節、内節) 視床下核、黒質、中脳被蓋、赤核、小脳歯状核、上小脳脚の変性を認めるが、大脳皮質の病変と比較すると通常の PSP に比して比較的軽度であった。大脳皮質、淡蒼球、赤核、上小脳脚、小脳歯状核(左優位; 上小脳脚、歯状核は右優位) には著明な左右差を認めた。G-B 染色、AT8, 4 リピートタウ免疫染色では、タウ陽性 NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads が大脳皮質・白質の変性の強い領域を中心に広範囲に多数出現し、大脳基底核、脳幹部、小脳にも認め PSP と病理診断された。老人性変化は、NFT Braak stage I, 老人斑、レビー小体や嗜銀顆粒はみられず、多発性脳梗塞、頸椎症性頸髄症の合併を認めた。

#### 【症例 2】死亡時 82 歳男性

#### 【臨床経過】

79 歳頃話にくさで発症し、81 歳時に物忘れと簡単な料理しかできなくなったことを主訴に神経内科を初診した。発語は開鼻声、音の歪み、プロソディ異常があり、発語、書字ともに助詞の省略を認めた。神経学的異常は口尖らし反射陽性、頸部・左上肢・両下肢に軽度の鉛管様固縮を認めた。頭部 MRI では左シルヴィウス裂周囲の萎縮と SPECT では血流低下を軽度認めた。高次脳機能検査では、MMSE29, RCPM30/36, MOCA-J18/30、全般的な認知機能は保持され、記憶力低下は年齢相応であった。SLTA では言語理解は良好だが非流暢性発話、失文法、軽度喚語困難、文法理解障害を軽度認めた。保続、発動性低下および口腔顔面失行も認め、PNFA と診断した。アマンタジンを開始すると助詞の省略はや

や改善した。買い物や料理、独力で区役所に行き事務手続きするなど会話以外には支障を認めなかった。初診から数か月後急性胆管炎のため死亡した。臨床的には PNFA を呈する PSP を疑った。

#### 【病理学的所見】

脳重 1280g、外表からは中心前回の外側領域を含む軽度の両側前頭葉萎縮を認め、断面では中心前回の外側領域と前頭葉に軽度の萎縮を認めた。脳幹部は、黒質の軽度の退色を認めるが、青斑の色調は保たれ、脳幹部被蓋には強い萎縮はみられず、小脳歯状核は著変なかった。脊髄前根には明瞭な萎縮はみられなかった。組織学的には中心前回、前頭葉皮質の層構造は保たれ Betz 巨細胞を含め強い細胞脱落はみられないが、大脳皮質表層のグリオシスと分子層の粗鬆化を認めた。基底核は淡蒼球の神経細胞脱落は目立たず、視床下核に軽度のグリオシスを認めた。黒質は軽度の神経細胞脱落と遊離メラニンを貪食する macrophage を認め、青斑も軽度の神経細胞脱落を認めたが、迷走神経背側核は保たれていた。黒質、青斑、動眼神経核には HE で globose 型 NFT を認めた。

G-B 染色、AT8, 4 リピートタウ免疫染色では、タウ陽性 NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads を中心前回、前方上側頭回外側部に認め、被殻、淡蒼球、視床下核、尾状核、視床外側腹側核、黒質、動眼神経核、赤核、上丘、青斑、橋被蓋、小脳歯状核などに NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads を認め PSP と病理診断された。大脳皮質では中心前回、前方上側頭回外側部にタウ陽性構造を多数認めた。老人性変化は、NFT Braak stage II、AT8 stage II、老人斑は A Thal phase 1、CERAD A、Braak A、CAA は軽度、嗜銀顆粒やレビー小体、FTLD-TDP の所見、血管性病変はみられなかった。

#### D. 考察

症例1は全経過13年、症例2は全経過3年であり罹病期間の長短に差があるが、左右差を伴う大脳皮質の変性を、中心前回弁蓋部、上側頭回前方を主体に認めた点が共通していた(図)。通常PSP-RSにおける大脳皮質のタウの出現分布は、中心前回と運動前野の穹隆面に多く、一部は上側頭回前方にも軽度に出現する傾向を示す点で、分布の相違を認めた。タウの出現量は通常PSP-RSの皮質・白質より多かった。一方、通常PSP-RSで強い変性を認める基底核や脳幹部被蓋、小脳歯状核などの変性はやや軽い傾向を認めた。全経過3年の症例2では、すでに大脳皮質の変性の優位性が認められていることから、タウ沈着の始まりや進展が病変分布の差異を方向づけ、臨床症状の顕在化に反映していると考えられた。また全経過13年の症例1では、経過が長期にわたっているにもかかわらず、白質変性はCBDより軽い傾向を示し、PSPとCBDを画像上鑑別する上での着目点になると考えられた。

PSP-PNFAの臨床病理像を呈した報告例では、中心前回のタウ沈着が多く、典型的なPSPの症例に比して脳幹部や基底核の変性が軽いことが指摘されており、今回の検討結果に合致していた。

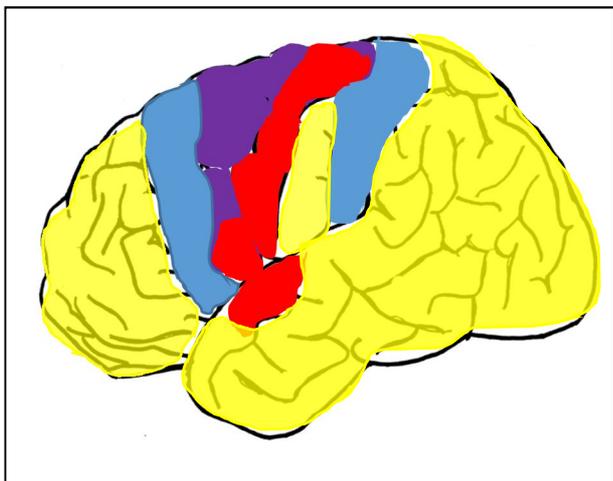


図 PSP-PNFAの大脳皮質のタウの分布図(赤色の部分のタウの沈着が強い)

## E.結論

PSP-PNFAでは病理学的に左右差を伴う4リピートタウの病理が、中心弁蓋部、上側頭回を主体に初期から出現する可能性が示唆され、逆にPNFAではPSPは重要な鑑別疾患となり得る。現在のPSPの臨床診断基準では、十分に包含されていない症例が存在することに留意し、今後の臨床診断基準の検証、改定に生かすべき点と考えられた。

## 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. Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLTD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2016 Nov;10(6):492-501. PMID: 27929803
2. Yamasaki R, Fujii T, Wang B, Masaki K, Kido MA, Yoshida M, Matsushita T, Kira JI. Allergic Inflammation Leads to Neuropathic Pain via Glial Cell Activation. *J Neurosci*. 2016 Nov 23;36(47):11929-11945. PMID: 27881779
3. Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease.

- Brain. 2016 Dec;139(Pt 12):3170-3186. PMID: 27797808
4. Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:150-155. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.033. PMID: 27612591 Free PMC Article
  5. Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, Niwa K, Noguchi Y, Tsuzuki T, Mimuro M, Sone J, Watanabe H, Katsuno M. Yoshida M, Sobue G. Pathological background of subcortical hyperintensities on diffusion-weighted images in a case of neuronal intranuclear inclusion disease. *Clin Neuropathol*. 2016 Nov/Dec;35(6):375-380. PMID: 27719745
  6. Iguchi Y, Eid L, Parent M, Soucy G, Bareil C, Riku Y, Kawai K, Takagi S, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Julien JP. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43. *Brain*. 2016 Dec;139(Pt 12):3187-3201. PMID: 27679482
  7. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh JI, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda SI. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol*. 2016 Sep 8. doi: 10.1111/bpa.12443. [Epub ahead of print] PMID: 27608278
  8. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology*. 2017 Feb;37(1):78-85. doi: 10.1111/neup.12327. PMID: 27436355
  9. Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. An autopsy case of a centenarian with the pathology of senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Psychogeriatrics*. 2016 Jul 13. doi: 10.1111/psyg.12198. [Epub ahead of print] PMID: 27411668
  10. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Jun 26. pii: nlw053. [Epub ahead of print] PMID: 27346748
  11. Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A $\beta$  deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2016 Aug;132(2):313-5. doi: 10.1007/s00401-016-1588-3. No abstract available. PMID: 27314593
  12. Ikumi K, Ando T, Katano H, Katsuno M, Sakai Y, Yoshida M, Saida T, Kimura H, Sobue G. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jun 7;3(4):e247. doi: 10.1212/NXI.0000000000000247. No abstract available. PMID: 27308307 Free PMC Article
  13. Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito

- M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*. 2016 May 24;86(21):1964-74. doi: 10.1212/WNL.0000000000002694. PMID: 27164673
14. Torii Y, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Habuchi C, Umeda K, Matsunaga S, Mimuro M, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. An autopsy case of cortical superficial siderosis with persistent abnormal behavior. *Neuropathology*. 2016 Dec;36(6):544-550. doi: 10.1111/neup.12301. PMID: 27090856
15. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2016 May;31(5):760-2. doi: 10.1002/mds.26618. No abstract available. PMID: 27030358
16. Sumi-Akamaru H, Beck G, Shinzawa K, Kato S, Riku Y, Yoshida M, Fujimura H, Tsujimoto Y, Sakoda S, Mochizuki H. High expression of  $\alpha$ -synuclein in damaged mitochondria with PLA2G6 dysfunction. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Mar 30;4
17. Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa M. Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains. *Sci Rep*. 2016 Mar 16;6:23281. doi: 10.1038/srep23281. PMID: 26980269 Free PMC Article
18. Ogawa C, Natsume J, Yamamoto H, Ishihara N, Tashiro A, Kidokoro H, Negoro T, Yoshida M, Watanabe K. Autopsy findings of a patient with acute encephalitis and refractory, repetitive partial seizures. *Seizure*. 2016 Feb;35:80-2. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.005. No abstract available. PMID: 26803054 Free Article
19. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Tatsumi S, Mimuro M, Kuwano R, Hasegawa M, Yoshida M. An autopsied case of unclassifiable sporadic four-repeat tauopathy presenting with parkinsonism and speech disturbances. *Neuropathology*. 2016 Jun;36(3):295-304. doi: 10.1111/neup.12274. PMID: 26610886
20. Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb;131(2):267-80. doi: 10.1007/s00401-015-1503-3. PMID: 26538150 Free PMC Article
21. 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*. 2016 Feb;36(1):50-5. doi: 10.1111/neup.12237. PMID: 26303144
22. 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*. 2016 Mar;16(2):139-44. doi: 10.1111/psyg.12128. PMID: 25919332
23. 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.* **2016** Jan;26(1):95-101. doi: 10.1111/bpa.12264.

## 2.学会発表

1. 三室マヤ他。紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症の病理像。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
2. 守吉秀行他。脳アミロイド 関連血管炎・関連炎症を疑い脳生検を施行した 3 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
3. 林祐一他。骨髄肉腫の対する末梢血幹細胞移植前処置に関連した Fatal posterior reversible leukoencephalopathy syndrome の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
4. 吉田真理。筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 1 日弘前市
5. 岩崎靖他。進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 1 日弘前市
6. 齊藤由扶子他。不規則頻呼吸を特徴とした全経過 15 年の進行性核上性麻痺 (PSP) の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
7. 岩瀬環他。脳血管障害を繰り返し、閉塞性動脈硬化症で両下肢を失い、経管栄養 10 年で 100 歳に至った高齢者の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
8. 岩瀬環他。超高齢発症の認知症の百寿者の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
9. 植松高史他。運動症状の発症 2 年で死亡に至ったパーキンソン病の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
10. 石原健司他。臨床病理学的に上位運動ニューロンに強い障害を認めた FTL D-MND の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
11. 和座雅浩他。下位運動ニューロン系の変性が乏しかった FTL D-TDP の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
12. 森恵子他。MRI で広範な白質病変と DW でリボン状の皮質下白質高信号を認め、パーキンソニズムと認知症を呈した核内封入体病の一部剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
13. 馬淵直紀他。亜急性進行性多発脳神経麻痺を来した 1 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 弘前市
14. 岩田麻衣他。四肢筋力低下と高 CK 血症を呈し原因検索中、突然死したサルコイドーシスが疑われた 1 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
15. 吉田真理。レビー小体型認知症の病理と臨床 臨床症状の病理学的背景。第 35 回日本認知症学会学術集会 2016 年 12 月東京都

## 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)

研究分担者 饗場郁子<sup>1)</sup>

下畑享良<sup>2)</sup>、小野寺理<sup>3)</sup>、池内健<sup>4)</sup>、豊島靖子<sup>5)</sup>、柿田明美<sup>5)</sup>、高橋均<sup>5)</sup>、吉田眞理<sup>6)</sup>、村山繁雄<sup>7)</sup>、中野雄太<sup>8)</sup>、徳丸阿耶<sup>9)</sup>、横田隆徳<sup>10)</sup>、大久保卓哉<sup>10)</sup>、内原俊記<sup>11)</sup>、秋山治彦<sup>12)</sup>、長谷川成人<sup>13)</sup>、矢部一郎<sup>14)</sup>、青木正志<sup>15)</sup>、長谷川隆文<sup>15)</sup>、長谷川一子<sup>16)</sup>、新井哲明<sup>17)</sup>、大島健一<sup>18)</sup>、新里和弘<sup>18)</sup>、横田修<sup>19)</sup>、小森隆司<sup>20)</sup>、若林孝一<sup>21)</sup>、齋藤祐子<sup>22)</sup>、櫻井圭太<sup>23)</sup>、足立正<sup>24)</sup>、瀧川洋史<sup>24)</sup>、中島健二<sup>25)</sup>

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

### 研究要旨

病理学的に大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)と診断された症例において遺伝子・生化学・臨床像およびMRI画像の中間解析を行った。わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。わが国における CBD の最終臨床診断は CBD/CBS が 39%、進行性核上性麻痺 26%、アルツハイマー型認知症 13%であった。初期には Lewy 小体病と診断されている例が約 3 分の 1 を占め、大脳皮質徴候が少なく運動徴候が多いという傾向がみられた。MRI では PSP pattern（中脳被蓋の萎縮が優位な症例）が最も多かった。今後中央病理診断、遺伝子、生化学解析の結果を合わせ、最終的な検討対象例を絞り込み、解析を行う予定である。

### 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

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

対象は病理診断にて 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。中央病理診断を行う研究機関（弘前大学、都立神経病院、国立精神・神経医療研究センター）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)法等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。

### (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

現時点で把握している CBD 病理診断例 78 名のうち、凍結あり症例は 34 例（男性 33 名、女性 34 名）で、発症時平均年齢 64.9 歳、死亡時平均年齢 72.6 歳、平均罹病期間 7.1 年であった。この中から情報が得られた症例について中間解析を行った。

### (1) 遺伝子(*MAPT*)解析 (n=24)

解析を行った 24 名の中で 6 種類の Benign polymorphism を認めた。FTDP-17 の 1 家系で報告のある pathogenic mutation が 1 例で認められた。

### (2) 生化学解析 (n=29)

29 名中 25 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。1 症例は CBD の特徴(37kD)を有するが、アルツハイマー病に類似した特徴もあり、判断が難しく、バンドが検出されなかった症例を 2 例認めた。

### (3) 病理中央診断

6 名で確認作業中。

### (4) 臨床像 (n=16)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 39%、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP) 26%、アルツハイマー型認知症 13%、前頭側頭型認知症 3%、パーキンソン症候群 10%、パーキンソン病(Parkinson disease : PD)3%であった。CBD の初期診断で最も多いのは PSP25%、ついで PD と CBD が 19%で、PD とレヴィー小体型認知症(Dementia with Lewy body)を合わせて 32%と約 3 分の 1 がレヴィー小体病と診断されていた。

大脳皮質徴候の出現頻度（診察時/全経過）は、認知機能障害 56%/80%、行動変化 46%/71%、失行 14%/25%、失語 21%/45%、う

つ 13%/38%、皮質性感覚障害 0%/10%、他人の手徴候 0%/7%であった。一方運動徴候は、四肢強剛 94%/94%、動作緩慢あるいは動作のぎこちなさ 88%/94%、姿勢の不安定さ 75%/94%、転倒 75%/94%、歩行異常 80%/93%、振戦 27%/33%、四肢ジストニア 27%/29%、ミオクローヌス 13%/13%であった。

半数以上の患者で出現していた症候の平均出現時期は、歩行障害 0.9 年、異常行動 1.4 年、言語障害 1.8 年、転倒 1.8 年、認知障害 2.9 年、尿失禁 3.6 年、垂直性注視麻痺 4.1 年、嚥下障害 4.9 年であった。

#### (4) MRI (n=14)

脳萎縮の局在は前頭葉萎縮が最多(14/14 症例)であった。その他、非対称性大脳萎縮(11/14)、大脳脚萎縮(10/14)、脳梁萎縮(9/14)などの所見が高頻度に認められた。非対称性の大脳白質病変は 6 症例に描出され、皮質下にも病変が存在する 4 症例が典型的な CBD pattern (非対称性の皮質下白質病変、非対称性の萎縮を呈する)と考えられた。全体としては、PSP pattern(中脳被蓋の萎縮が優位な症例)が 6 症例(43%)と最多で、残り 4 症例は Unclassified pattern(軽度の非対称性脳萎縮を有するが、白質病変や中脳被蓋の萎縮など特徴的な所見を呈さない症例)に分類された。

#### D. 考察

わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。また CBD の臨床病型は CBD、PSP は欧米とほぼ同じだが、FTD が少なく、失語が主となるタイプはなかった。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 13%存在していた。初期診断名は欧米に比べ、CBD が少なく、PSP、PD、DLB と初期診断されている割合が多かった。この要因は、今回の参加施設は神経内科が多いことに起因すると考えられた。

MRI で PSP パターンが多かったが、これは臨

床像が PSP であった症例が多かったことと関連していると推察された。今後臨床・画像・病理の関連を検討する必要がある。

遺伝子解析では 1 例に FTDP17 家系で既知の pathogenic mutation が存在し、生化学解析では通常の CBD パターンと異なる結果を示す症例もみられた。今後、遺伝子・生化学・臨床・病理所見を合わせて診断の位置づけを総合的に検討し、最終的に解析する対象を絞り込む予定である。

#### E. 結論

わが国における CBD の最終臨床診断は CBD/CBS が 39%、PSP 26%、AD 13%であった。初期には Lewy 小体病と診断されている例が約 3 分の 1 を占め、大脳皮質徴候が少なく運動徴候が多いという傾向がみられた。MRI では PSP pattern(中脳被蓋の萎縮が優位な症例)が最も多かった。今後中央病理診断、遺伝子、生化学解析の結果を合わせ、最終的な検討対象例を絞り込み、解析を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and Imaging Findings of Progressive Supranuclear Palsy With Predominant Cerebellar Ataxia. *Mov Disord* 31(5):760-762 2016.5
- 饗場郁子. 内科医がおさえておくべきパーキンソン病診療のポイント 代表的なパーキンソン病類縁疾患 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核症候群. *内科* 118(2):223-228 2016.8.1
- Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru AM, Ito

K, Shimoji K, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Ogawa M, Morimoto S, Aiba I, Matsukawa N, Shibamoto Y. Volume of Interest Analysis of Spatially Normalized PRESTO Imaging to Differentiate between Parkinson Disease and Atypical Parkinsonian Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2017 Jan 10;16(1):16-22.

## 2. 学会発表

- ・饗場 郁子 .教育コース 25(生涯教育)PSP , CBD ,MSA の臨床診断を病理からふりかえる . 第 57 回日本神経学会学術大会 (兵庫県神戸市神戸国際会議場) 2016.5.20
- ・篠遠 仁, 島田 斉, 小久保康昌, 丹羽文俊, 佐々木良元, 森本 悟, 遠藤浩信, 北村聡一郎, 平野成樹, 饗場郁子, 宮村正典, 佐原成彦, 葛原茂樹, 樋口真人, 須原哲也 . Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula . 第 57 回日本神経学会学術大会 (兵庫県神戸市神戸国際会議場) 2016.5.20
- ・松田直美, 森野 陽, 高松泰行, 饗場郁子 . 進行性核上性麻痺における timed up and go test に影響を与える要因 .第 57 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 (兵庫県神戸市 国際展示場) 2016.5.20
- ・森野 陽, 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子 . 進行性核上性麻痺患者の自宅における FIM 運動項目に影響を与える要因 .第 57 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 (兵庫県神戸市 国際展示場) 2016.5.21
- ・饗場郁子 . 病理診断された PSP/CBD の臨床像 . 第 57 回日本神経学会学術大会 (兵庫県神戸市 神戸ポートピアホテル) 2016.5.21
- ・岩崎 靖, 三室マヤ, 饗場郁子, 奥田 聡, 吉田眞理 . 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例 . 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 (青森県弘前市 ホテルニューキャッスル) 2016.6.2
- ・齋藤由扶子, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼 晃, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理 . 不規則頻呼吸を特徴とした全経過 15 年の進行性核上性麻痺 PSP の 1 剖検例 . 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 (青森県弘前市 ホテルニューキャッスル) 2016.6.2
- ・Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K (Kyoto, Japan). A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: The JALPAC project. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders(BERLIN GERMANY)2016.6.19-23
- ・Aiba I, Saito Y, Yokokawa Y, Kenjo M, Katayama T, Hashimoto R, Sakakibara S, Inukai A, Mimuro M, Iwasaki Y, Yoshida M (Nagoya, Japan). Clinical predictors of progressive supranuclear palsy (PSP) pathology in PSP syndrome. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders(BERLIN GERMANY)2016.6.19-23
- ・岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 饗場郁子, 奥田 聡 . 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例 . 第 145 回日本神経学会東海北陸地方会 (名古屋市熱田区名古屋国際会議場) 2016.6.25
- ・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 橋本里奈, 榊原聡子, 犬飼 晃, 櫻井圭太, 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理 . 左右差の著明なパーキンソンニズムを呈した進行性核上性麻痺の DaT SPECT 所見と病理所見の関連 . 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都 京都ホテルオークラ) 2016.10.6
- ・Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, 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 Project): Progression of  
Milestones by Clinical Types. 2016  
International Research Symposium (Jersey  
City, New Jersey, USA) 2016.10.28

**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

## 紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成

研究分担者 小久保康昌<sup>1</sup>  
研究協力者 森本 悟<sup>2</sup>、佐々木良元<sup>3</sup>、葛原茂樹<sup>4</sup>

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、について療養の手引きを作成する。

〔結果および考察〕3年間の臨床研究の成果をまとめ、パブリックコメントを経た後に紀伊 ALS/PDC の患者および家族のための療養の手引きを作成した。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを完成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページにおいて公開するとともに、印刷物を関係各位に広く配布する。

### A. 研究目的

最終年度である 2016 年度には、

1. 3年間の臨床研究の成果をまとめ、パブリックコメントを経た後に紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを完成する。
2. 手引きは、神経変性班と紀伊 ALS/PDC のホームページ上で公開し、印刷物を広く関係者に配布する。

### B. 研究方法

以下の著者によって療養の手引き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（現 国立病院機構 松江医療センター）

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・画像）
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？（薬物療法）
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）
  - 1) パーキンソン体操
  - 2) 筋肉や関節を柔らかくする運動
  - 3) 症状の改善に役立つ訓練
10. 介護やケアの留意点は何ですか？（介護、ケア）
11. どんな制度が利用できますか？（福祉サー

ビス)

- 1) 難病医療費助成制度
  - 2) 介護保険制度
  - 3) 身体障害者福祉法
  - 4) 障害者の日常生活および社会生活を総合的に支援するための法律（障害者総合支援法）
12. 参考資料
  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
  15. 発行研究班

昨年度の本学会議で提示した療養の手引き原案について修正を行ったのちに、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告知期間をもうけた。その後、リハビリテーションや福祉サービスに関する資料の追加、イラストの挿入等を行った。

(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

手引きの一部を掲載する。

#### 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  $\beta$ -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  $\alpha$ -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。

#### 3. どんな人になるのですか？ 小久保康昌

この病気の原因は不明で、発症の仕組みや、病気を予防する方法についてもまだ明らかではありません。前項にも書かれていますように、この病気には地域的な拡がりの特徴があります。これまでの研究から、この病気は紀伊半島に集中していることがわかっています。推定では、現在の患者さんの数は100人前後ではないかと考えられ、稀な病気です。紀伊半島の中でも分布には偏りがあり、特に患者さんが多く見られる地域があります。

ほとんどの方が50歳代、60歳代の中年以降に発病します。最近の報告では、女性の方が男性より若

干多いとされていますが、その差は大きなものではありません。

#### 8. どんな治療がありますか？ 森本 悟

現在までのところ他の神経変性疾患と同様に、紀伊ALS/PDCに対する有効な治療法は確立されていません。紀伊ALS/PDCに伴って出現する様々な症状に対しては対症療法を行います。例えば「動作の鈍さ」、「筋肉や関節の硬さ」、「振

るえ」といったパーキンソン症状に対しては、パーキンソン病治療薬が用いられます。その中にはL-dopa製剤（商品名：メネシット、マドパー、ネオドパストン、イーシードパールなど）やドパミン受容体刺激薬（商品名：ニュープロパッチ、ミラベックス、レキップなど）があります。これらの薬は病気の初期段階では有効な場合がありますが、効果は一過性で長続きしないことが多いようです。また、「力が入りづらい」、「筋肉が痩せてくる」といったALS症状が主体の方には、進行速度を緩めることを目的に、リルゾール（商品名：リルテック）というお薬を使用します。最近、神経保護作用のあるエダラボン（商品名：ラジカット）が、新しい治療薬として保険適応が認められました。認知症症状（物忘れ、意欲減退など）には、アルツハイマー病の治療薬であるドネペジル塩酸塩（商品名：アリセプト）、メマンチン（商品名：メマリー）、ガランタミン（商品名：レミニール）、リバスチグミン（商品名：イクセロンパッチ、リバスタッチ）などを用いる事があります。

#### D. 考察

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを作成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページに掲載するとともに冊子を広く関係者に配布し、周知、利用していただく。

#### E. 結論

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを完成し、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。本手引きが、患者さんやご家族の日々の療養生活の一助となれば幸いである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  1. 三室マヤ、吉田眞理、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊パーキンソン認知症複合 (Kii parkinsonism-dementia complex) Clinical Neuroscience 2016;34:10-11
  2. 学会発表
    1. Yasumasa Kokubo, Kenji Ishii, Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ryogen Sasaki, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic PET study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan, Asia Oceania Congress of Neurology AOCN 2016
    2. Yasumasa Kokubo, Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Fumitoshi Niwa, Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Hironobu Endo, Soichiro Kitamura, Shigeki Hirano, Ikuko Aiba, Masanori Miyamura, Naruhiko Sahara, Shigeki Kuzuhara, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara. Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula, 10th International Conference on Frontotemporal Dementias (ICFTD 2016)

3. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像, 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
4. 三室マヤ, 吉田眞理, 佐々木良元, 岩崎靖, 小久保康昌, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症の病理像, 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
5. Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Shigeki Kuzuhara. Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
6. 森本悟、石川充、岡本理志、小久保康昌、駒野肇、赤松和土、葛原茂樹、白石泰三、岡野栄之. iPS 細胞を用いた Kii amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex (Kii ALS/PDC)疾患モデルの確立. 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
7. Hiroyuki Ishiura, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Jun Mitsui, Yoko Fukuda, Katsushi Tokunaga, Kenju Hara, Masatoyo Nishizawa, Ryozo Kuwano, Jun Goto, Shoji Tsuji. Preliminary genome-wide association analysis of ALS/PDC in Kii Peninsula of Japan 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
8. Yasumasa Kokubo. Clinical features of Kii ALS.PDC, 1st. International Conference of ASIDAN,2016
9. 小久保 康昌,石井 賢二,森本 悟,三室マヤ, 佐々木 良元,村山 繁雄,葛原 茂樹. Dopaminergic PET study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex, Kii, Japan. MDSJ 2016
10. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara. Guidance for daily living of Kii ALS/PDC. 第 35 回日本認知症学会 2016
11. 篠遠仁、島田斉、小久保康昌、佐々木良元、森本悟、平野成樹、葛原茂樹、樋口真

人、須原哲也. 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合症例のタウイメージング. 第 35 回日本認知症学会 2016

12. Yasumasa Kokubo, Tatsuo Mano, Satoru Morimoto, Shigeki Kuzuhara, Atsushi Iwata. Epigenetic study in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex, Kii, Japan.27th International Symposium on ALS/MND,2016

#### 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

## Japan Dystonia Consortium の構築

研究分担者 梶 龍兒

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野教授)

### 研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療にフィードバックする目的で Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。2016 年度はおよそ 50 症例においてコンサルテーションを受け、表現型より候補遺伝子の解析を行ったところ、既知の DYT 遺伝子に新規変異を認めた。また、家族歴があるにも関わらず、既知の DYT 遺伝子に変異が認められなかった症例もあり、さらなる遺伝学的多様性の存在が明らかになった。

### A. 研究目的

ジストニアの大部分においては、特異な画像所見や生化学的異常は認められないことが多く、診断はもっぱら表現型の詳細な解析によるところが多い。また、遺伝性ジストニアにおいては、浸透率の変化により一見孤発性に思われる症例が多く認められる。わが国における全国的な臨床疫学的研究、病態解明を目的とするコンソーシアムを 2014 年に立ち上げ、臨床情報・遺伝情報を蓄積して診断・治療ガイドライン作成・改訂の基礎資料とする。

### B. 研究方法

神経内科医師を通して、ジストニア患者の臨床情報を集取し、表現型の解析を行った。表現型に一致する遺伝性ジストニアがあれば、遺伝子検査を行った。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 28 年 3 月 18 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

遺伝子解析し変異を認めた症例においては、既報告の表現型と遺伝子型の関連は一致していた。運動起原性ジスキネジア(PKD)やミオクローヌス・ジストニア(M-D)においては、PRRT2 や SGCE 遺伝子に変異を認めない症例もあり、さらなるジストニア遺伝子の存在が示唆された。また、小脳変性症に伴うジストニア症例もあり、SCA6 に異常リピート伸長変異を認めた。

### D. 考察

現在、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が可能となっているが、遺伝子変化 (genetic variation) と表現型との結びつきは、マニュアル操作である。ジストニアにおいては、詳細な表現型の解析により、候補遺伝子を絞り込むことができる。しかし、浸透率の変化により家族歴が明らかでない症例が多く、それは遺伝性神経疾患の中でもジストニアは際立っている。また未知のジストニア遺伝子の存在が、本研究においても示唆されており、そうした症例をプーリングし、横断的な解析が必要である。

## E.結論

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、表現型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。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再確認した。

## 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

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlacchio and Ryuji Kaji Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16. *JAMA Neurology* 2016;73:888-890

### 2.学会発表

沖 良祐, 宮本 亮介, 瓦井 俊孝, 和泉 唯信, 梶 龍兒 特異な頭頸部不随意運動を呈した STUB1 関連脊髄小脳変性症の一例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都))

星野 恭子, 寺尾 安生, 林 雅晴, 長尾 ゆり, 木村 一恵, 八森 啓, 瓦井 俊孝, 梶 龍兒 軽度知的退行を呈した DYT11 (myoclonus-dystonia syndrome = MDS) の 1 例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都ホテルオークラ))

瓦井 俊孝, 宮本 亮介, 坂本 崇, 松本 真一, 山

崎 博輝, 島谷 佳光, 和泉 唯信, 西田 善彦, 梶 龍兒 Japan Dystonia Consortium の構築  
第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2016 年 10 月 6 日-10 月 8 日 (京都))

## 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

## 神経有棘赤血球症の診療の手引の作成に関する研究

研究分担者 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・教授

### 研究要旨

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。現在まで本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関するガイドライン等は存在しない。今回、中核群の中で頻度の高い有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群に関して診療の手引きの作成を行った。今後は今回作成した診療の手引きを通して、正確な診断、治療や介護方針の決定、将来の疫学調査などへの応用が期待される。

### A. 研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）と McLeod 症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められ、少数例として Huntington disease-like 2（HDL2）やパントテン酸キナーゼ関連神経変性（pantothenate kinase associated neurodegeneration; PKAN）もこの群に含まれる。分子遺伝学的研究の進歩により、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかにされ、遺伝子診断により確定診断が可能となっている。現在まで本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関する手引書等は存在しない。今回、中

核群の中で頻度の高い ChAc と MLS に関して診療の手引の作成を行った。

### B. 研究方法

精神神経症候が類似しており、治療や療養方針が共通する項目を含むハンチントン病の療養手帳の項目を参照にし、診療の手引の作成を行った。ハンチントン病療養手帳の項目から必要項目を抜粋し、共同研究者との間で分担を決め、それぞれの項目について記載し、ハンチントン病の診療ガイドライン作成グループ、NIBA の診療ガイドライン作成グループとも協議し策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、診療の手引書の作成であり、過去の文献などからの情報分析が主体であるため倫理面における問題はない。

## C. 研究結果

合計 11 の大項目と、それぞれの項目について計 46 の小項目についての神経有棘赤血球症の診療の手引を作成した。

## D. 考察

ChAc や MLS は神経有棘赤血球症の中核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でいてエビデンスは未だに乏しいの現状である。このため、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成には至らず、現在までの知見に基づく診療の手引の作成にとどまっている。今後はさらなるエビデンスの蓄積とともに、より精度の高いガイドライン作成が望まれる。

## E . 結論

神経有棘赤血球症の中核群である ChAc と MLS に関する診療の手引を作成した。今後は本手引書をもとに更なる疫学調査等を行うとともに、両疾患について臨床的および基礎医学的な病態生理を含めたエビデンスを蓄積する必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Benninger F, Afawi Z, Korczyn AD, Oliver KL, Pendziwiat M, Nakamura M, Sano A, Helbig I, Berkovic SF, Blatt I: Seizures as presenting and prominent symptom in Chorea-Acanthocytosis with c.2343del VPS13A gene mutation. *Epilepsia*, 57: 549-556, 2016

Sakimoto H, Nakamura M, Nagata O, Yokoyama I, Sano A: Phenotypic abnormalities in a chorea-acanthocytosis mouse model are modulated by strain background. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 472: 118-124, 2016

Sasaki N, Nakamura M, Kodama A, Urata Y, Shiokawa N, Hayashi T, Sano A: Chorein interacts with  $\alpha$ -tubulin and HDAC6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in HEK293 cells. *FASEB J.*, 30: 3726-3732, 2016

Narumi S, Natori T, Miyazawa H, Kato T, Yonezawa H, Nishino I, Nakamura M, Sano A, Terayama Y: A case of McLeod syndrome with novel genetic mutation, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 4: 115-117, 2016

## H . 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし



## ハンチントン病ガイドラインの作成

報告者氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>

共同報告者氏名 貫名信行<sup>2)</sup>，村田美穂<sup>3)</sup>，豊島至<sup>4)</sup>，新井哲朗<sup>5)</sup>，天野直二<sup>6)</sup>

齋藤加代子<sup>7)</sup>，広瀬源二郎<sup>8)</sup>，戸田達史<sup>9)</sup>，猿渡めぐみ<sup>1)</sup>，公文彩<sup>1)</sup>

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科 2) 順天堂大学医学部神経変性疾患病態探索講座 3) 国立精神神経センター病院神経内科 4) 国立病院機構あきた病院 5) 筑波大学医学部精神神経科 6) 信州大学医学部精神神経科 7) 東京女子医科大学付属遺伝子医療センター 8) 浅ノ川病院 9) 神戸大学神経内科

### 研究要旨

ハンチントン病診療ガイドラインの策定作業を継続している。現時点までに診断指針の改定，申請書の改定，重症度分類の付帯を行い，その上でガイドライン策定を開始した。現在，最終確認を行っており，評価委員の承認後，患者会による評価を得た後，発行する予定である。

#### A. 研究目的

指定難病であるハンチントン病 Huntington's disease:HD の診断指針の策定，申請書の改定を行い，HD 診療ガイドラインを策定する。

難病（全国で 1000 人未満）であり，パブリックコメントについてのコンセンサスの問題もあるため，ガイドライン評価者および患者会による監修を受けることとしている。

#### B. 研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にワーキンググループで検討した。また，ガイドラインについても検討した。

（倫理面への配慮）

文献検索が主体のため，とくに倫理面で問題となることはない。

#### D. 考察

HD の診断指針は遺伝子診断により確定診断ができるため，海外にもない。この度の難病法の法執行にあたり，HD の診断指針を刷新した。今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが期待される。

#### C. 研究結果

- 1) 診断指針策定と診断のための申請書の改定を行った。また，重症度基準を定めた。
- 2) HD 診療ガイドライン策定については Q & A 方式を採用し，CQ を決定し策定作業を行った。現時点では最終稿を作成終了し，確認作業を行っている。このためガイドライン策定は平成 29 年度に完了予定である。小児期発症 HD に関する臨床上的問題，遺伝子診断を巡る問題，希少

#### E. 結論

HD 診断指針と難病申請書の改訂を行った。HD ガイドラインの最終原稿を作成し，評価を得る段階にある。

#### F. 健康危険情報：特になし

#### G. 研究発表：

Watanabe H, Atsuta N,,,Hasegawa K, ,,Sobue G: A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. JNNP

2016

Nakamura R, Sone J, , , , , Hasegawa K, , , , Sobue G, JaCALS. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging 2016.

Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K.: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367:51-55, 2016.

長谷川一子, 石田篤子, 鎗田政男, 原輝文: パーキンソン病患者に於けるロピニロール塩酸塩徐放錠の長期使用実態かにおける安全性と有効性の評価 特定使用成績調査の報告 Progress in Medicine 36: 97-110, 2016.

長谷川一子: パーキンソン病 A病態と治療. 内山靖, 廣瀬隆一編集 神経症候障害学 病態とエビデンスに基づく治療と理学療法 文光堂 2016 pp169-182.

長谷川一子: 抗パーキンソン病薬. Pp130-135. Practical Neurosurgery8 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際. 飯原弘二, 清水宏明, 深谷親, 三國信啓編集 文光堂 2016

長谷川一子: パーキンソン病の症状評価と公的支援. 第5回 一日でわかる! パーキンソン病資料.

長谷川一子: duodopa. 脳 21 19: 94-103, 2016.

長谷川一子: 急性ジストニアの診断と治療.

診断と治療 105: 75-78, 2017

長谷川一子: ハンチントン病と基底核 Clin Neuroscience 35:75-79, 2017

#### 1. 学会発表

Hasegawa Kazuko: Huntington's disease - update. Symposium03 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

内野彰子, 藤ヶ崎純子, 長谷川一子, 柳下三郎, 大沼沙織, 荻野美枝子, 荻野豊, 中野裕太, 村山繁雄, 西山和利: Neuropathological examination of familial Parkinson's disease with LRRK2 I2020T mutation. 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

宮下真信, 大沼広樹, 中村聖悟, 大沼沙織, 堀内恵美子, 長谷川一子, 公文綾, 小林由香: 当院におけるテトラベナジンの使用経験. 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

#### 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 |

#### 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 |

脊髄空洞症の発症素因に関する検討～自己免疫機序に関して

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<sup>1)</sup>、関 俊隆<sup>2)</sup>、高橋利幸<sup>3)</sup>、中島一郎<sup>3)</sup>、青木正志<sup>3)</sup>、  
寶金清博<sup>2)</sup>

所属：1)北海道大学神経内科  
2)北海道大学脳神経外科  
3)東北大学神経内科

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、腫瘍などに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。しかしながら、実際には家族性脊髄空洞症はまれである。このことは、病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させる。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアクアポリン 4 (AQP4) の発現が亢進していることが報告されている。また、抗 AQP4 抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。その結果、抗 AQP4 抗体は全例で陰性であったが、抗 MOG 抗体はキアリ奇形 1 型を伴う 1 例において陽性であった。1 例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗 MOG 抗体の特異度は抗 AQP4 抗体陰性視神経脊髄炎症例において高いことも報告されていることより、空洞形成に関与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要である。

主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされる。

A. 研究目的

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、腫瘍などに関連して生じることが多い。

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、その有病率  
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。脊髄空洞症の発症素因は解明  
されていないが、家族歴症例が報告されてい

ること、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ものと考えられている。そこでわれわれは本研究班において家族性脊髄空洞症の疫学調査を実施し、本邦において家族例は極めてまれであることを昨年度報告した。このことは、病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させるものであった。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアクアポリン4 (AQP4)の発現が亢進していることが報告されている(Hemley SJ et al. J Neurotrauma 2013; 30: 1457-67)。抗AQP4抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。また最近、視神経脊髄炎類似の臨床像を惹起し得る自己抗体として抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体も注目されている。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。

## B. 研究方法

本研究に文書にて同意を得た脊髄空洞症患者 24 例 (キアリ奇形 1 型を伴う症例 19 例、キアリ奇形 2 型を伴う症例 1 例、頸椎融合症を伴う症例 1 例、特発性 3 例) の血漿を用いて解析した。平均採血時年齢は  $34.4 \pm 16.7$ (S.D.) 歳で、平均発症年齢は  $25.2 \pm$

14.2(S.D.) 歳。測定は東北大学神経内科で cell-based assay 法にて実施された。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究科倫理委員会にて承認された研究である。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

## C. 研究結果

抗 AQP4 抗体は全例で陰性であったが、抗 MOG 抗体はキアリ奇形 1 型を伴う 1 例において陽性であった。この陽性例は 13 歳時に頸髄後索障害による運動失調で発症し、確定診断後に大後頭孔減圧術が施行され神経症状は改善し、MRI においても空洞の縮小が確認された症例であった(図)。一連の経過で後索障害と錐体路障害が認められたが、ジャケット型解離性感覚障害などの感覚障害は認められなかった点が非典型的であった。手術後 15 年経過した現在まで再発を認めていない。

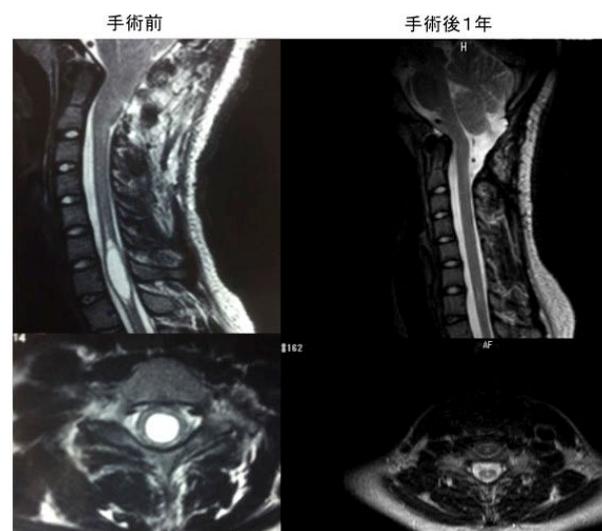


図. 該当症例の頸髄 MRI。

術後において空洞は著明に改善している。

## D. 考察

1 例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗 MOG 抗体の特異度は抗 AQP4 抗体陰性視神経髄炎症例において高いことも報告されていることより(Waters P et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e89)、空洞形成に關与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要である。

## E. 結論

- 1 . 脊髄空洞症患者血漿を用いた抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体の測定結果を報告した。
- 2 . キアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症の 1 例において、抗 MOG 抗体が陽性であった。
- 3 . 該当症例は解離性感覚障害を認めない点が非典型的であったが、それ以外のリン両所見および経過は脊髄空洞症として典型的経過を辿るものであった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kitta T, Yabe I, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H, Shinohara N. Clinical efficacy of istradefylline on lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease. *International Journal of Urology* 23; 893-894, 2016
- 2) 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* 25; 936-950, 2016

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

- 4) 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* 26; 359-370, 2016

### 2. 学会発表

- 1) 矢部一郎、矢口裕章、加藤容崇、三木康生、谷川 聖、白井慎一、高橋育子、藤岡伸助、國枝保幸、西原広史、田中伸哉、坪井義夫、若林孝一、佐々木秀直；家族性進行性核上性麻痺症候群家系の遺伝子解析結果に基づいた孤発性進行性核上性麻痺の遺伝子解析研究。第 57 回日本神経学会学術集会。神戸，2016

## 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

## 特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する研究 - 診療ガイドラインの作成に向けて -

保住 功<sup>1)</sup>

栗田尚佳<sup>1)</sup>、位田雅俊<sup>1)</sup>、山田 恵<sup>2)</sup>、林 祐一<sup>2)</sup>、犬塚 貴<sup>2)</sup>、竹内 登美子<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、<sup>2)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

<sup>3)</sup> 富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学講座

### 研究要旨

継続して全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の登録、DNAの収集を行った。収集できた症例のDNAの遺伝子検索を行った。また収集できた検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行い、髄液中の無機リン（Pi）が有用なバイオマーカーとなる可能性を見出した。一方、家族性IBGC（FIBGC）患者の4割を占めている *SLC20A2* 遺伝子変異患者（IBGC3）の語りに基づく質的研究を行った。質的分析による患者のニーズは、結婚や出産に関する遺伝カウンセリング、症状の進行に対する不安への早期専門医の介入と治療法の確立、家族性疾患ゆえの苦悩に共感できる患者会等の支援体制の3つであることが明らかとなった。

### A. 研究目的

特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目指す。患者の検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行う。患者の語りに基づく質的研究を行い、患者ニーズに応えるより良い診療ガイドラインの作成を目指す。

### B. 研究方法

収集できた患者のDNAについて、既報の *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR-1* 遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行う。頻度の高い *SLC20A2*、*PDGFB* について、また家族例やいとこ婚を重点的に検索する。

収集できた患者の検体（血液・髄液・毛髪）からバイオマーカーの検索を行う。今回、*SLC20A2* ノックアウト（KO）マウスの髄液中の無機リン（Pi）が高値であることが報告されたことから、重点的に髄液中のNa, K, Cl, Ca, Pについて検索を行った。

患者の語りに基づく質的研究を行う。特に今回は家族性IBGC（FIBGC）患者の4割を占めている *SLC20A2* に変異を認める患者（IBGC3）6名について半構成的インタビューを行った。同意を得て録音した内容は逐語録（テキストデータ）とし、質的データ解析ソフトMAXQDA10を用いて質的帰納的分析（コード化、サブカテゴリー化、カテゴリー化）を行った。

尚、Diffuse Neurofibrillary Tangle with

Calcification (DNTC) は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、新たなプローブの有効性に対する予備的検討も行った。

### (倫理面への配慮)

DNA の採取、遺伝子検索においては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。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 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

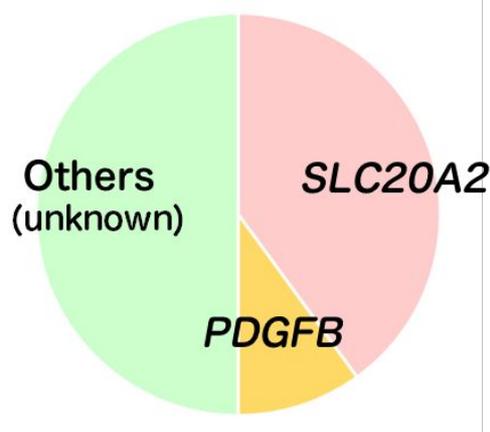
患者検体(髄液)の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

患者と家族の語りに基づく質的研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに富山大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。録音等に関しても、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、データは匿名化、データ管理を厳格に行い、研究を遂行した。

### C. 研究結果

平成 28 年 12 月 16 日現在登録患者の症例数は 296 症例 家族例 20 家系であった。うち所見や検査から除外された症例は 15 症例であった。その内訳は副甲状腺疾患関連 4 例、ミトコンドリア脳筋症 4 例、エカルディ・グティエール症候群 3 例、SENDA 1 例、コケイン症候群 1 例、膠原病 1 例、脳炎後 1 例であった。登録された IBGC 患者は 281 症例であった。家族性 (FIBGC) の中で、*SLC20A2* に変異を認めた家系が 8 家系 (40%)、*PDGFB* に

### FIBGCの原因遺伝子頻度



変異を認めた家系が 2 家系 (10%)であった。

*SLC20A2* に変異を認めた患者 (IBGC3) の髄液中の Pi の値は、他の IBGC 患者や疾患コントロール (iNPH, MSA-C, ALS) の髄液中の Pi の値と比較検討して、統計学的に有意に高かった ( $P < 0.001$ )。 (未発表)

*SLC20A* に変異を認めた患者 (IBGC3) の語りに基づく質的研究における解析から得られた患者のニーズは、結婚や出産についての戸惑いを解決するための遺伝カウンセリング、情報の少なさからくる誤った思いこみや、症状進行に伴って生じる不安・疑問に対する早期専門医の介入と治療法の確立、家族性疾患ゆえの苦悩に共感できる患者会等の支援体制の 3 つであった。

なお、DNTC におけるタウ PET 検査の実施にむけた *in vitro* での予備的な検討では、DNTC2 症例の剖検脳で、皮質のタウ病変が PBB3 を用いたオートラジオグラフィにて明瞭に検出された。PBB3 は *in vivo* PET でも DNTC のタウ蓄積病変を画像化できる可能性が非常に高いと考えられた。

### D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も平均月 1~ 数件、続いており、ほとんど無症状の患者を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者数 281 症例の数倍は存在するものと推

測される。FIBGC で原因遺伝子が見つかった家系は約半数で、諸外国の報告とほぼ一致している。しかし、わが国ではまだ確定的な *PDGBRB* 変異(我々の検索で1家系疑われたが、家系内調査で原因遺伝子である確証が得られなかった) *XPR-1* に変異を認める症例は報告されていない。今後、IBGC の病態解明のためにも、新たな新規遺伝子の発見が望まれる。また臨床症状の多様性から見ても、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。

IBGC 患者のバイオマーカーの検索はこれまで、我々の髄液中の重金属、毛髪中の重金属、患者髄液の二次元電気泳動による網羅的な解析によっても、実用的、有用なものは得られなかった。今回、*slc20A2* KO マウスの髄液中の検索から見つかった Pi 高値である所見は、ヒトでも有用なバイオマーカーとなる可能性が高い。今後症例数を増やすなどして、確証していきたい。これは疾患のバイオマーカー、病態解明に役立つだけでなく、今後、治療薬の効果を見る上でも有用なものとなる。

IBGC3 患者で明らかにされた患者のニーズは、診療ガイドラインを作成していく上で、指針となる。また他の *PDGB* 変異患者( *IBGC5* ) や弧発性の患者においても、患者と家族の語りに基づき質的研究を行い、比較検討し、それぞれの患者群における特徴を明らかにしたい。個別的な診療ガイドラインをまとめることは真に患者の気持ちに寄り添った有用なものとなる。

PBB3 によるタウ PET は今後、IBGC と DNTC の鑑別、病態解明に多いに役立つ。

## E. 結論

IBGC 患者の髄液中の Pi が良いバイオマーカーとなる可能性を見出した。IBGC3 患者の語りに基づき質的研究で、患者視点を取り入

れた診療ガイドライン作成の方向性が見出された。

## G. 研究発表

### 1 論文発表

1. Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, Nishio Y, Hozumi I. Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease SpringerPlus 2016; 5:1713.
2. Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson D, Trojanowski J, Lee VM-Y, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang M-R, Higuchi M. Distinct binding of two PET ligands, PBB3 and AV-1451, to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. Brain. 2017; in press.
3. 保住 功 脳内石灰化と認知症 老年期認知症研究会誌 2017; 20:32-35 .

### 2 学会発表

1. S. Sekine, I. Hozumi, H. Inoue et al, Modeling idiopathic basal ganglia calcification using patient iPSCs. 第57回日本神経学会学術大会 2016/5/18~21 神戸
2. M. Yamada, I. Hozumi et al. 本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) の臨床的・遺伝学的検討 (第2報) 第57回日本神経学会学術大会 2016/5/18~21 神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### (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

研究分担者 高橋良輔 京都大学医学研究科臨床神経学・教授

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

### 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ご協力、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。今年度は用語や表現の全体の統一、イラストの追加などを進めた。現在、改訂版の「パーキンソン病の療養の手引き」は、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）のホームページからダウンロード可能となっている。今後は多くの方々へ提供してご意見をいただき、表現や用語をより親しみやすく、よりわかりやすいものとすべく改訂を重ねたい。

### 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、当時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」（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>）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

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。前回の療養の手引き作成以降の診療の進歩に対応するため、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。

今年度は、用語や表現の全体の統一、イラストの追加などを進めた。

## 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 | [岩手大: 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  | [熊本再春荘: 栗崎 玲一] |
| 3. 診断     |                |
| 診断/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]

    進行期治療 [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

用語については、原則的に「神経学用語集 改訂第 3 版」に従った。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を選択した。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」に従った。

## 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、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、本研究班の事業と

して改訂版を作成した。今後は多くの方々に提供してご意見をいただき、表現や用語をより親しみやすく、よりわかりやすいものとするべく改訂を重ねたい。

## **F.健康危険情報**

該当なし

## **G.研究発表**

### **1. 論文発表**

- 1.高橋良輔・研究分担者『パーキンソン病の療養の手引き』(2016年12月) [「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> ] からダウンロード可能]
- 2.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 - その充実とレベルアップを目指して - 』、154 - 160、2016

### **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

## 経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成

向井洋平 村田美穂  
国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

### 研究要旨

2016年9月から経腸管持続ドパ投与療法（LCIG）が本邦でも保険適応となった。LCIGは胃瘻作成、ポンプの携行や操作が必要である等、患者には既存の治療法と異なる負担が生じる。進行期パーキンソン病患者を対象とし、医療機器を用いる治療法と言う点で、競合する治療法には深部脳刺激療法（DBS）がある。LCIGとDBSの特性や導入・維持コストを考慮した導入基準が必要と考えられた。

胃瘻、胃瘻-空腸チューブ、ポンプ、カセットに関連したトラブルが決して少なくない頻度で発生することは、患者・医療者双方に負担となりうる。我々はLCIGの治験では国内最大数の被験者を担当した経験があり、それ基に日本の医療事情に対応したトラブルシューティングマニュアルを作成した。

### A. 研究目的

2016年9月から経腸管持続ドパ投与療法（Levodopa-carbidopa intestinal gel、以下LCIG）が保険適応となった。胃瘻作成、ポンプの携行が必要である等、患者には既存の治療法と異なる負担が生じる。今後本邦での本治療法の普及を見据え、導入基準を提案する。深部脳刺激療法（DBS）とのコスト比較を行う。

また、LCIGはデバイス関連の不具合をはじめとする問題が多発する、コストが高いといった欠点がある。国内最多のLCIG治験患者を治療した経験を基に、トラブル対処法マニュアルを作成する。

### B. 研究方法

Pubmedを用いて文献検索を行い、短期/長期効果、機器を用いた進行期パーキンソン病治療法の比較、副作用・有害事象について情報収集をした。導入適応について提案した。LCIGとDBSの導入・維持コストを試算し、比較した。トラブル対策マニュアルを作成した。

（倫理面への配慮）倫理的に問題となる研究ではなかった。

### C. 研究結果

#### 1) LCIGに関する文献検索結果のまとめ

LCIGに関する研究は治療法の性質上、二重盲検は少数例のみで、多くはオープンラベル研究であった。ただし、長期的な効果の持続はほぼ確認できていると考えられた。LCIGはオフ時間を短縮し、生活に支

障をきたすジスキネジアのないオン時間を延長する、オン時のUPDRS Part3は変化せず、最適に調整された経口/経皮のパーキンソン病治療薬を超えた効果はえられない（運動症状の変動は抑えられる）、非運動症状への効果も示されているが、非運動症状を主要エンドポイントに設定した大規模研究はない、静止時振戦にはDBSの方が有用、デバイス関連の不具合が多発する、dopamine dysregulation syndromeやビタミン欠乏に由来する末梢神経障害のリスクがある、導入した後にいつ中止するか基準がない、高価であるといった特徴があった。

#### 2) LCIGに関するトラブルシューティングについて

当施設での7名の治験患者の治験期間（2014年3月25日-2016年9月30日）の合計は147か月であった。チューブトラブルで予定外の緊急対応を要したことが14回あった。また、治験期間中に定期交換20回を行い、この処置中に何らかのトラブルが発生したのは6回であった。最多のチューブトラブルはキックの12件であり、チューブ交換を要したのが4件、透視下でのチューブ操作のみキックが解除されたのが8件であった。また、PEGチューブの体外部分が破損した症例が1例あった。被覆部のため日光（紫外線）の影響は考えにくく、また体外部であるため消化液による劣化でもないと考えられた。ADL完全自立の被験者であり、チューブへの物理的刺激が影響した可能性は否定できないが、チューブ全体に細かいひび割れが生じていたこともあり、現状のチューブの寿命は2年程度が限度である可能性を示していると考えられた。

PEG-Jチューブの先端はpig tailとなっているため、ガイドワイヤーを挿入して操作する必要があるが、ガイドワイヤーがpig tail先端付近からチューブ外へと

露出する事例が頻発した。消化管を内部から傷つける可能性があり、現状のデバイスは留置操作において危険性を伴うと判断した。

当施設での経験を基に、患者/家族から連絡を受けた際、頻発するトラブルには誰でも対処できるように手順を明記した対処法のフローチャートを作成した。また、連絡網について神経内科医師、外科医師、外来看護師、病棟看護師、治験管理部などが協力し、トラブル発生後の連絡網や対処法のフローチャートを作成した。

#### **D. 考察**

LCIG は著明な運動合併症を呈する患者に一定の効果を得られる一方、これまで神経内科医が経験したことがないトラブルに遭遇する確率は、文献からも経験則からも決して低いとは言えないのは明らかである。特にチューブトラブルにおいては透視/内視鏡操作(sedation 含む)が必要となる可能性があり、病院内の複数の部署の協力が必要である。また夜間や休日などは、LCIG 治療の経験が浅い医療者が患者からの相談に対応する機会も生じうると考えられる。円滑な運用には、誰でも理解できるように明文化され、かつ、各医療施設の状況に応じた内容のトラブルシューティングマニュアルの作成が有用と考えられた。

#### **E. 結論**

LCIG はパーキンソン病の運動合併症の治療に有用である。一方でトラブルに対する対処手順を医療機関毎の実情に合わせて準備しておく必要がある。

#### **F. 健康危険情報**

特になし

#### **G. 研究発表**

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；該当なし
2. 実用新案登録；該当なし
3. その他；該当なし

## パーキンソン病における早期診断バイオマーカーの探索研究

服部 信孝

斉木 臣二

波田野 琢

順天堂大学大学院医学研究科神経学

パーキンソン病(PD)を非侵襲的・早期に診断することは、早期治療介入による廃用性障害の予防および期待されている先制医療を実現する上でも不可欠である。今回我々は、PD患者及びコントロールからなる2つのコホートにおいて、血漿サンプルの脂肪酸β酸化の定量的評価を試みた。方法としては、液体クロマトグラフィー・質量分析計およびキャピラリー電気泳動・質量分析計を併用し、目的代謝産物を測定した。長鎖アシルカルニチン群（炭素数12-20）がPD患者で有意に低下しており、Receiver Operating Characteristics Curve分析では、Area of under the curve=0.895、0.846と診断意義を得られた。また早期例（ヤールステージI）については、AUC=0.895、0.932とさらに良好な結果を得ることが出来た。今後、本変化の生じる時期を明らかにすることが重要と考えられた。

### A.研究目的

血漿成分からパーキンソン病（PD）早期診断に資する代謝産物を同定すること。

### B.研究方法

#### I. 患者群

PD診断基準はMovement Disorders Society clinical diagnostic criteria (*Mov Disord* 30:1591, 2015)を使用した。PD群からは炎症性疾患・嚥下性肺炎・腫瘍性疾患に罹患歴のある症例を除外した。コントロールは中枢神経変性疾患に罹患しておらず、炎症性疾患・現在進行形の感染症・膠原病を伴わないものとした。以下それぞれの患者群の特徴を示す。

コホート1（1<sup>st</sup> cohort）

- 1) PD： 109例（67.3±9.99歳）
- 2) コントロール： 32例（62.9±12.4歳）

コホート2（2<sup>nd</sup> cohort）

- 1) PD： 145例（67.5±10.2歳）
- 2) コントロール： 45例（63.8±15.3歳）

#### II. 代謝産物解析方法

採血当日0時から絶食（飲水・内服は可）とし、採血当日の朝食を欠食とし、AM9:00-12:00に静脈

血を採血し、4℃で保存し2時間以内に遠心分離を行い、血漿を500μlずつ分注し、液体窒素中に保存した。代謝産物の解析には液体クロマトグラフィー・質量分析計およびキャピラリー電気泳動・質量分析計を用いた。

#### III. 統計解析

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またはMann-Whitney U test (Wilcoxon 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。

### C.研究結果

#### I. PD群とコントロール群の比較

図1に示すように、PD群において長鎖アシルカルニチン群の著明な低下を認めた。特にAC(12:0)、AC(12:1)、AC(14:0)、AC(14:1)、AC(14:2)、AC(16:0)、AC(16:1)については両コホートにおいてPD群は有意な低下を示した。

化合物名	PD群のコントロールに対する比率			
	1 <sup>st</sup> cohort		2 <sup>nd</sup> cohort	
	Ratio	P-value <sup>a</sup>	Ratio	P-value <sup>a</sup>
Creatinine	1.08	0.0876	0.894	0.0073
Creatine	1.01	0.758	0.943	0.143
3-Methylhistidine	0.991	0.718	0.998	0.816
Carnitine	1.02	0.635	0.949	0.0491
AC(2:0)	1.04	0.444	0.94	0.198
AC(4:0), Isobutyrylcarnitine	1.25	0.0354	0.934	0.109
AC(4:0), Butyrylcarnitine	-	-	1.15	0.235
AC(8:0)	1.09	0.645	0.956	0.312
AC(12:0)	0.505	<0.0001	0.675	0.0146
AC(12:1)	0.546	<0.0001	-	-
AC(12:1)-1	-	-	0.762	0.0176
AC(12:1)-2	-	-	0.632	0.0002
AC(13:1)	0.608	<0.0001	-	-
AC(14:0)	0.532	<0.0001	0.766	0.0252
AC(14:1)	0.662	0.0043	0.72	0.0173
AC(14:2)	0.628	<0.0001	0.735	0.0187
AC(14:3)	0.86	0.0415	-	-
AC(15:0)	1.02	0.449	-	-
AC(15:0)-1	-	-	0.292	<0.0001
AC(15:0)-2	-	-	0.235	<0.0001
AC(16:0)	0.543	<0.0001	0.767	0.0205
AC(16:1)	0.582	<0.0001	0.824	0.0421
AC(16:2)	0.716	0.0006	-	-
AC(18:0)	0.599	<0.0001	0.82	0.0734
AC(18:1)	0.566	<0.0001	0.803	0.0739
AC(18:2)	0.588	<0.0001	-	-
AC(20:1)	0.697	0.0007	0.952	0.664

図 1. PD 群とコントロール群の長鎖アシルカルニチン群

## II. PD 重症度と長鎖アシルカルニチン群の相関

さらに Hoehn and Yahr ステージ (H&Y) 毎に長鎖カルニチン群を検討したところ、H&Y I にて長鎖アシルカルニチン群が低下していることを確認した。

1 <sup>st</sup> cohort	H&Y I/control								H&Y II/control								H&Y III/control								H&Y IV/control								Kruskal-Wallis test
	N=26		N=52		N=21		N=9		N=26		N=52		N=21		N=9		N=26		N=52		N=21		N=9										
	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p											
Carnitine	1.04	NS	1.03	NS	0.981	NS	0.939	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(2:0)	1.05	NS	1.03	NS	1.04	NS	1.04	NS	1.00	NS	1.00	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(4:0)	1.08	NS	1.37	*	1.10	NS	1.33	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(8:0)	1.01	NS	1.04	NS	1.23	NS	1.26	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(12:0)	0.445	***	0.479	***	0.588	***	0.662	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(12:1)	0.492	***	0.487	***	0.635	**	0.832	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(13:1)	0.452	***	0.640	***	0.581	**	0.909	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(14:0)	0.472	***	0.535	***	0.584	**	0.628	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(14:1)	0.674	NS	0.563	*	0.819	NS	0.858	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(14:2)	0.523	***	0.566	***	0.772	*	0.930	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(16:0)	0.485	***	0.581	***	0.497	***	0.724	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(16:1)	0.539	***	0.544	***	0.669	**	0.743	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(18:0)	0.497	***	0.654	***	0.564	***	0.667	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(18:1)	0.510	***	0.575	***	0.548	***	0.731	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										
AC(20:1)	0.604	*	0.704	*	0.737	NS	0.796	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS										

Abbreviations: H&Y: Hoehn and Yahr stage; AC: acylcarnitine; \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001; NS: not significant

図 2. H&Y ステージ毎の長鎖アシルカルニチン群

## III. 長鎖アシルカルニチン群の PD 診断的意義

さらに同代謝産物群の PD 診断的価値を検討したところ、何れの cohorts においても Area of under the curve= 0.895 (1<sup>st</sup> cohort), 0.931 (2<sup>nd</sup> cohort), sensitivity= 0.808 (1<sup>st</sup> cohort), 0.902 (2<sup>nd</sup> cohort), specificity= 0.906 (1<sup>st</sup> cohort), 0.844 (2<sup>nd</sup> cohort) のように PD 診断的意義が認められた。さらに H&Y I とコントロール群を比較した場合でも、Area of under the curve= 0.895 (1<sup>st</sup> cohort), 0.846 (2<sup>nd</sup> cohort),

sensitivity= 0.771 (1<sup>st</sup> cohort), 0.690 (2<sup>nd</sup> cohort), specificity= 0.938 (1<sup>st</sup> cohort), 0.867 (2<sup>nd</sup> cohort) のように強い診断的価値が認められたことから、長鎖アシルカルニチン群の低下は PD 早期診断に重要な意義を果たすと考えられた。

## D. 考察

長鎖アシルカルニチン群の変化はなぜ生じるか  
骨格筋ミトコンドリアの代謝概略を図 3 に示す。骨格筋は ATP 産生のエネルギーをグルコースまたは脂肪酸から得るべく、共通回路としてクエン酸回路・酸化リン酸化経路を利用する。脂肪酸はクエン酸回路で利用する AcCoA を脂肪酸β酸化により産生する。本研究では長鎖脂肪酸は何れもコントロールに比し高い傾向を示し(データを示さず)かつ長鎖アシルカルニチン群が低値を示したことから、同経路の機能低下が示唆された。

## 骨格筋ミトコンドリアの代謝

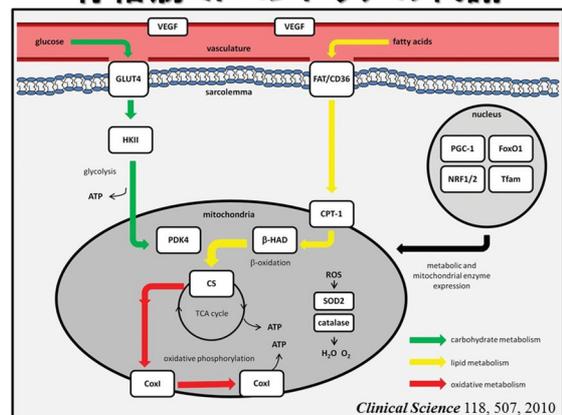


図 3. 骨格筋ミトコンドリアの代謝

本変化が H&Y I の軽症例に強く認められる点について考察する。H&Y III-IV においては長期罹患のため l-dopa 誘発性ジスキネジアなどを呈する症例が多く、骨格筋運動による脂肪酸β酸化への影響が考えられる。これまでの報告では、正常人・肥満者における運動直後の長鎖アシルカルニチン群は上昇することが知られており (PLOS ONE 5:e11519) 本研究では誤嚥性肺炎などの合併症をもつ PD を厳密に除外したため、症例数が不十分であったことも考えられる。今

後は、PD 運動症状発現前に長鎖アシルカルニチン群が変化を呈する可能性について検討し、その診断的意義について再検討すべきと考えている。

## E.結論

長鎖アシルカルニチン群は PD にて低下しており、早期診断バイオマーカーとして有用であると考えられた。

## F.健康危険情報

特になし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

Shinji Saiki, Taku Hatano, Kei-Ichi Ishikawa, Akio Mori, Yutaka Oji, Ayami Okuzumi, Takeshi Fukuhara, Motoki Fujimaki, Takahiro Koinuma, Yoko Imamichi, Miho Nagumo, Norihiko Furuya, Shuko Nojiri, Taku Amo, Kazuo Yamashiro and Nobutaka Hattori. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient  $\square$ -oxidation as early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Scientific Reports* (in submission)

### 2. 学会発表

1. 齊木臣二、西岡健弥、服部信孝 「神経変性疾患における代謝産物バイオマーカー同定とそれに基づく治療ストラテジー」 タウミー

ティング 2016年8月26日 学習院大学 東京都 (招待講演)

2. 齊木臣二、服部信孝 “Blood biomarkers for Parkinson's disease” 日本神経学会総会 2016年5月21日 神戸国際会議場 兵庫県 (シンポジウム)

3. 齊木臣二、波田野琢、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美、濃沼崇博、藤巻基紀、上野真一、福原武志、服部信孝 「パーキンソン病血液成分バイオマーカーの探索」 平成 28 年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班会議 2016年12月16日 都市センターホテル 東京都

## H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

### 1.特許取得

出願番号 2016-017794、発明者: 服部信孝、齊木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子悠、森 聡生、奥住文美、発明の名称: パーキンソン病診断指標、出願人: 学校法人順天堂、出願日: 2016年2月2日

### 2.実用新案登録

特になし

### 3.その他

特になし

パーキンソン病における自動車運転事故のリスクファクターについて

～パーキンソン病治療薬と自動車事故との関係について～

安藤利奈<sup>1)</sup>、野元正弘<sup>1)</sup>、山崎知恵子<sup>1)</sup>、永井将弘<sup>1)</sup>、西川典子<sup>1)</sup>、矢部勇人<sup>1)</sup>、  
饗場郁子<sup>2)</sup>、長谷川一子<sup>3)</sup>、青木正志<sup>4)</sup>、中島健二<sup>5)</sup>

- 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) 独立行政法人国立病院機構 相模原病院
- 4) 東北大学大学院医学系研究科 神経内科
- 5) 鳥取大学医学部脳神経内科

パーキンソン病（Parkinson disease：PD）では運動症状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が、適切な治療により運動症状は改善する。しかし、多くのPD治療薬は添付文章で「自動車運転はさせないこと」となっており、外来診療や服薬指導時に運転をしないように説明する。一方で、自動車運転は実際には生活上必要な交通手段であり、運転せざるを得ない患者も少なくない。また、傾眠や突発性睡眠では個人差も大きく、一方的に禁止を強く指導することは適切ではないため、現場では戸惑いが見られている。今回、PD患者の自動車運転の状況について聞き取り調査を行い、自動車事故の有無と治療との関係について検討を行った。対象は神経内科外来を受診したPD患者連続に対し、自動車運転の有無を確認し、現在運転中またはPD発症後に運転を中止した患者を対象に検討した。内服薬の調査では非麦角系DAの服用しながら運転を継続している症例は70.6%であった。また、重大自動車事故を経験している症例の事故時の内服薬検討では、非麦角系DAFを内服している患者が多いということにはなかった。これは、服薬指導により患者自身が眠気に対して適切な判断をし、運転している結果と考えられた。パーキンソン病治療薬においては一律に運転を禁止する服薬指導に代わり、指針の作成（添付文書の検討）が必要な課題と考える。

## A.研究目的

パーキンソン病（Parkinson disease：PD）では運動症状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おり、PD治療薬による治療で症状の改善が得られるものの、多くのPD治療薬の添付文章には「自動車運転をさせないこと」と記載されている。しかし、運転中止の助言を行うための明確な指標や指針はなく、また自動車運転は生活、仕事をしていく上で非常に重要な交通手段であり、外来診療や服薬指導時に運転をしないように説明しても、実際は運転せざるを得ない患者も少なくない。また、PD治療薬で懸念されている傾眠や突発性睡眠は個人差が大きく、一方的に禁止を強く指導することは適切ではな

いため、現場では戸惑いが見られている。このことから現場での大きな課題である、PD治療薬とPD患者の運転状況について調査し、事故との関連を検討した。

## B.研究方法

2014年8月～2016年8月の2年間に協力施設の神経内科外来を受診するPD患者および付き添いの家族に対して、来院順に同意を得てアンケートによる聞き取り調査を行った。アンケートによる聞き取りは専任の看護師/臨床心理士を配置し、診療とは独立して行った。また、家族からも情報を聴取した。

調査の内容は、年齢、性別、運転歴、PD罹病期間、運転継続の有無、突発性睡眠の有無、PD発症前後の自動車事故の有無と事故内容、調査時の

内服薬について詳細に聞き取りを行った。PD 発症後に自動車事故を経験した患者については、事故を起こした時期の診療記録を確認し、PD 治療薬の内容を調査した。また、PD の重症度評価として調査時の Hoehn-Yahr (H&Y) 重症度分類、認知機能検査として日本語版 Montreal Cognitive Assessment(MoCA-J)、Mini-Mental Scale Examination(MMSE)、日中の眠気の評価として Epworth Sleepiness Scale (ESS) を施行した。

### C. 研究結果

調査対象者は連続症例 362 名で、そのうち詳細な聞き取り調査を行った患者は 154 名であった。男性 80 名、女性 74 名で、年齢は平均 67.0 歳、PD 罹病期間は平均 6.9 年、運転歴は平均 40.5 年であった。H&Y 重症度分類はオン時で平均 2.5、MoCA-J score は平均 23.1 点、MMSE score は平均 27.7 点、ESS score は平均 5.0 点であった。内服薬の調査では、L-dopa 内服量は 360.6mg/day、Total levodopa equivalent dose (T-LED) は 530.3mg/day であった。

運転継続者は 154 名中 117 名 (76%) であり、患者背景は男性 62 名、女性 55 名、年齢平均 66.3 歳、PD 罹病期間は平均 6.1 年、運転歴は平均 41.6 年であった。H&Y 重症度分類はオン時で平均 2.4、認知機能は MoCA-J score が平均 23.4 点、MMSE score が平均 27.9 点であった。日中の眠気については ESS score が平均 4.8 点、内服薬については L-dopa 内服量が平均 345.1mg/day、T-LED は平均 501.1 mg/day であった。

PD 治療薬の詳細については、非麦角系 DA 服用者が 154 名中 51 名であり、51 名中 36 名 (70.6%) が運転を継続していた。運転継続者の非麦角系 DA の内訳は、ロチゴチン 10 名、プラミペキソール 18 名、ロピニロール 12 名、アポモルヒネ 1 名であった。麦角系 DA 服用者は 154 名中 21 名で、プロモクリプチン、カベルゴリン、ペルゴリドを内服している患者は各 9 割以上運転を継続していた。

追突事故や人身事故のような重大な事故について調査したところ、154 名中 21 名が運転中に重大事故を経験していた。その 21 名中 6 名は運転中に眠気や突発性睡眠のエピソードを認めていた。この 6 名の事故時の内服薬の詳細は、2 名が非麦角系 DA 内服中であり、1 名が麦角系 DA 内服中、3 名が DA 以外の内服を行っていた患者であった。この結果より、非麦角系 DA で特に眠気や突発性睡眠を伴う事故が多いということとはなかった。

次に、非麦角系 DA 内服患者とその他の PD 治療薬を内服している患者の ESS score を統計的に検討した。非麦角系 DA 内服患者の ESS score は平均 5.6 点 [0-15]、その他の患者の ESS score は 4.7 点 [0-19] であり、非麦角系 DA 内服の有無で ESS score に有意差を認めなかった ( $p=0.1479$ 、分散分析)。

### D. 考察

PD 患者は判断力の低下や視空間認知の低下も認めるため、運転技術の悪化が予想されている。一方で PD 患者は治療により運動症状の改善を認め、運転技術も改善すると予想される。現在、非麦角系 DA を処方する際に添付文書では「自動車運転や危険な機械の操作をさせないこと」と記載されており、処方する際には診療の現場や薬局でそのように情報提供を行っている。しかし、実際には処方している患者の約 70% が服薬指導を受けた上で自己責任において運転を継続していた。ADL の自立した PD 患者では自動車運転が生活上欠かせない交通手段の患者もあり、また、全員に突発性睡眠が起こるものではなく、現場では服薬指導に苦慮することも少なくない。一方、海外の添付文書は、非麦角系 DA について「Do not drive a car, operate a machine, or do other dangerous activities until you know how MIRAPEX affects you.」(ミラペックス®) と記載されており、突発性睡眠が生じないか確認して、起こるようなら運転を控えるような注意となっている。

る。

2008年に発表された医療機器等安全性情報では、平成16年～19年の非麦角系DAにおける自動車事故に関する副作用報告で、プラミペキソールでは計18名、ロピニロールでは計1名で突発性睡眠に伴う事故が報告されていた。

本研究では、非麦角系DAの内服者で自動車事故が多いという結果は得られなかった。この結果は、正しい服薬指導をもとに患者自身が眠気や突発性睡眠に注意し、かつ正しい判断を行ったうえで運転を継続していることを示す結果と考えられた。また、日中の眠気についても非麦角系DAとその他の内服薬で有意差は認めなかった。

本研究の結果をふまえ、PD患者の自動車運転に対する指針を提案する上で、PD患者の認知機能や運動症状だけではなく、治療における眠気や突発性睡眠などを正しく判断した上で、運転継続可能かどうか検討するなどの指針の作成が必要と考える。

#### E. 結論

PD患者においてPD治療薬と自動車運転の事故、突発性睡眠や眠気との関連について調査を行ったところ、防ぐべき重大な自動車事故との関係については、非麦角系DAを内服している患者が多いという結果ではなく、その他のPD治療薬を内服している患者と同等であった。PD患者の受動者運転に対する指針の提案では、運動症状や認知機能だけではなく、治療薬による突発性睡眠や眠気も考慮する必要がある。非麦角系DAの内服患者に対して一律に運転を禁止する服薬指導に代わり、注意喚起を行いつつ、最善の治療で日常生活をより豊かに送れるような指針の作成が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 2016

神経学会学術総会 2016

20th International Congress of Parkinson's Disease And Movement Disorders

臨床薬理学会 2016

#### H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

臨床調査個人票を用いたパーキンソン病における認知症と関連因子の検討  
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。我々はこれまで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さらには、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、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内容を報告してきた。昨年度の結果ではHoehn & Yahrの臨床重症度分類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、本邦の進行期パーキンソン病患者の療養においては認知症が問題と考えられた。今年度は過去5年のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票を用いて認知症を認めない患者における認知症の出現との関連をHoehn & Yahrの臨床重症度分類と抗パーキンソン病薬について検討し、重症度が重いほど認知症の出現が多いこと、L-dopa製剤を「使用」または「過去に使用」している患者に比べ、「未使用」の患者では認知症の出現が少ない結果であった。またうつ、認知症、精神症状、幻覚の中でいずれかが出現した患者で最も早く出現した症状を抽出したところ、認知症の割合が最も高い結果であった。パーキンソン病の臨床重症度が軽いほど、またL-dopa製剤未使用の患者で認知症の出現が少なく、進行期の問題症状において認知症の割合が高いことが示された。

**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。

一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昨年度は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調査を行った。Hoehn & Yahrの臨床重症度分類4度では認知症が26.9%であることに比べ、5度で

は62.3%であり、急な増加を認めた。これより、臨床調査個人票より認知症の出現に関連する因子について薬剤を中心に検討し、また進行期に問題となる症状について検討を行った。

**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。2010~2014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）147957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、パーキンソン病でかつ初回入力で「痴呆症状なし」の項目に入力がなされた96821例を対象とし、元々認知症を認めない患者における認知症（痴呆症状）の出現との関連を以下について検討した。

- ・Hoehn&Yahr 重症度分類
- ・各薬剤との関連（L-DOPA製剤、ドパミン受容体作動薬、抗コリン薬）

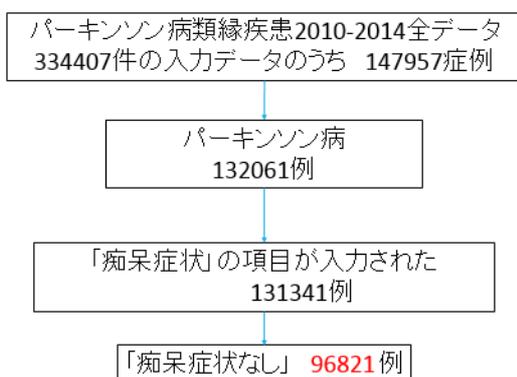
解析方法はアウトカムを「認知症あり（痴呆症状あり）」とした時の Kaplan-Meier 曲線を作成し、Cox 回帰分析を行った。

また「うつ」、「認知症」、「精神症状」、「幻覚」の項目のうちいずれかが出現した患者の中で、最も早く出現した症状(登録時に既に症状がある患者含む)を抽出した。

### C. 研究結果

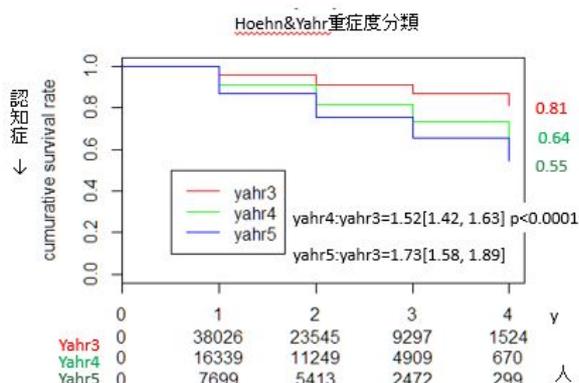
対象患者を図 1 に示す。

(図 1)



(1) Hoehn&Yahr 重症度分類について「認知症あり（痴呆症状あり）」をアウトカムとした時の Hoehn&Yahr 重症度分類 3 度、4 度、5 度について作成した Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

(図 2)

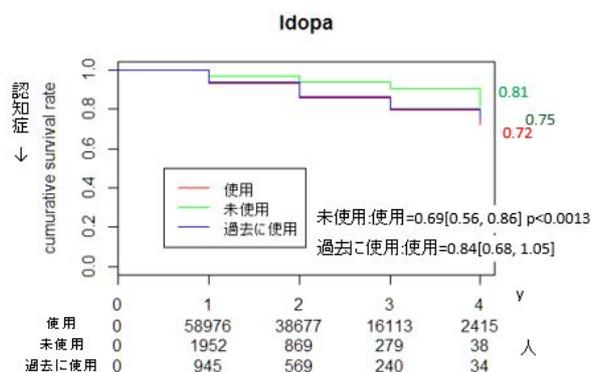


Hoehn&Yahr 重症度分類ごとの比較では Yahr3<Yahr4<Yahr5 と症状がより重度の群で有意に認知症の出現が多い結果であった。

(2) L-dopa 製剤について「認知症あり（痴呆症状あり）」をアウトカムとした時の L-dopa 製剤

「使用」、「過去に使用」、「未使用」について作成した Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

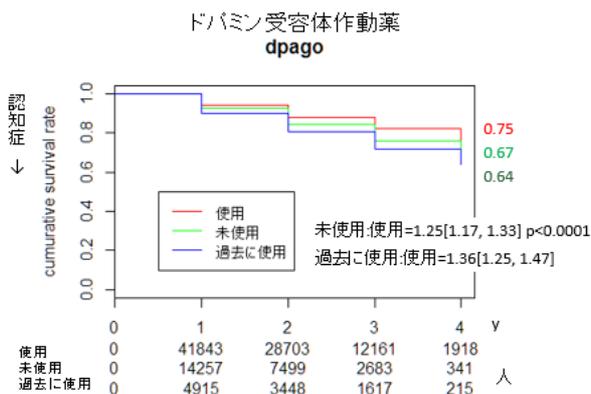
(図 3)



L-dopa 製剤を「使用」並びに「過去に使用」している患者が「未使用」の患者に比べ有意に多い結果であった。

(3) ドパミン受容体作動薬について「認知症あり（痴呆症状あり）」をアウトカムとした時のドパミン受容体作動薬「使用」、「過去に使用」、「未使用」について作成した Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

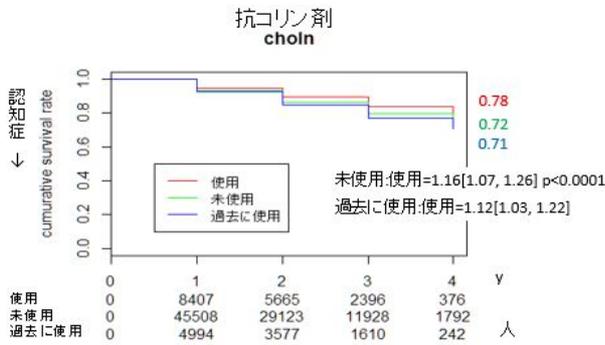
(図 4)



ドパミン受容体作動薬では「使用」している患者に比べ「未使用」並びに「過去に使用」の患者では認知症に移行している例が有意に多い結果であった。

(4) 抗コリン剤について「認知症あり（痴呆症状あり）」をアウトカムとした時の抗コリン剤「使用」、「過去に使用」、「未使用」について作成した Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

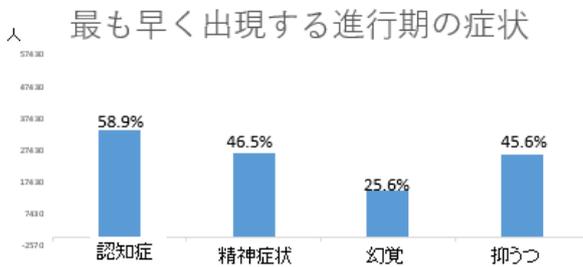
(図 5)



抗コリン剤では「使用」している患者に比し「未使用」並びに「過去に使用」の患者認知症に移行している例が有意に多い結果でした。

(5)進行期に問題となる症状のうち最も早く出現する症状を抽出し、図6に示す。

(図6)



認知症が最も割合多く、続いて精神症状、抑うつ、幻覚との順であった。複数の項目を合併する症例もあり、項目が重複する例も含む。

#### D. 考察

臨床重症度の増悪と認知症発症との関連が強いことが示された。今回の結果からは、認知症のリスクの高い患者でLdopaの使用頻度が高く、ドパミン受容体作動薬、抗コリン剤の使用頻度が低いことが示唆された。これらの結果は、高齢・認知症患者に対してドパミン受容体作動薬、抗コリン剤の使用を控えるように記載している2011年のパーキンソン病ガイドラインの内容が日常臨床における処方行動に反映されている可能性が考えられた。進行期に問題となる症状として認知症が早期より出現する症状として最も多いことが明らかとなった。

#### E. 結論

進行期パーキンソン病患者において早期より

出現する問題症状として認知症の出現に注意が必要である。

認知症の出現と臨床重症度、抗パーキンソン病薬の関連性についてパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票を用いて示した。ドパミン受容体作動薬、抗コリン剤における認知症出現の割合の傾向がL-dopaと異なる点について、今回の解析では単剤での検討であり、さらなる解析が必要と思われる。

#### 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

進行期 Parkinson 病における通院・診療状況調査  
神経治療 33 : 276 - 279, 2016

##### 2. 学会発表

進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況  
調査 第10回日本運動障害学会、京都、2016

#### 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

神経疾患における二足および四足歩行の定量的解析

辻省次 東京大学医学部附属病院神経内科

共同研究者：四津有人<sup>1</sup>、濱田雅<sup>2</sup>、佐々木拓也<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科、<sup>2</sup> 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨：ロコモーションの評価を行う際、歩行障害が重度となった患者では、そもそも二足歩行が困難となり、二足歩行の分析に用いる時間因子・空間因子による評価が出来ない。そこで我々は、ヒトの二足歩行が四つ這いから発達することに着目し、成人患者においても、四つ這いをロコモーションの評価に用いることとした。本研究では、まずは四足歩行の計測システムを開発した。重度の患者でもロコモーションの評価が行えるようになることが期待される。

#### A. 研究目的

パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患では運動障害により歩行障害を来す。二足歩行の評価として、歩幅・複歩幅・歩隔などの空間因子や、歩行周期・立脚相・遊脚相などの時間因子による定量的評価が行われている。しかし歩行障害が重度となった患者では、そもそも二足歩行自体が困難となり、上記因子による評価が出来ない。

そこで我々は、ヒトの二足歩行が四つ這いから発達することに着目し、成人患者においても、重度の患者でも行えうる四つ這いを評価することにした。本研究では、まずは四足歩行の計測システムを開発した。

#### B. 研究方法

ハードウェアは、歩行路 Walkway MW-1000 (アニマ社 東京) を特別に4倍に拡張した幅1200mm・奥行き4800mmの計測領域を持ち、総計57,600個のひずみゲージが10mm間隔で埋め込まれ、接地を検出することができる。サンプリング周波数は100Hzである。

ソフトウェアは、ハードウェアで計測した接地から、空間因子と時間因子を抽出するオリジナルのプログラムを用いた。

本研究はヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)」に則り、医学部倫理委員会の承認を得ている。対象からは、インフォームドコンセントを得ている。

#### C. 研究結果

四つ這いを定量的に評価するのに、空間的關係については、4肢のうち、ある肢に着目し、この肢が次に接地するまでの距離を計測することにより、二足歩行のストライド長に相当する数値を表現した。ま

た、この接地点を原点とする座標系を作り、他3肢の接地点をこの座標系で表現した。

時間的關係については、ある肢が次に接地するまでの時間を計測することにより、二足歩行の歩行周期に相当する数値を表現した。また、この肢の接地時刻を基準として、他3肢の接地時刻を計測し、接地のタイミングのずれを表現した。4肢の立脚時間を各々で計測した。

空間因子と時間因子を合わせて15の数値で四つ這いを定量化することに成功した。

#### D. 考察

四足歩行は、二足歩行より支持点が多く安定しているため、重度の患者でも評価可能である。さらに、二足歩行と四足歩行には共通の神経機構があると言われており、二足歩行できる症例でも四足歩行と併せて包括的に評価することで、病態理解が深まると考える。今後症例での計測を重ねていく。

#### E. 結論

四つ這いを定量化するシステムを構築した。症例研究を重ね、病態理解に役立てていく。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

Yozu A, Hamada M, Sasaki T, Tokushige S, Tsuji S, Haga N. Development of a novel system to quantify the spatial-temporal parameters for crutch-assisted quadrupedal gait. *Advanced Robotics*. 31: p80-87; 2017

#### H. 知的財産権の出願

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長谷川一子	パーキンソン病 A 病態と治療	内山 靖 廣瀬 隆一	神経症候障害学	(株)文光堂	東京	2016	169-182
長谷川一子	抗パーキンソン病薬	橋本信夫 清水宏明	脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際	(株)文光堂	東京	2016	130-135
梶 龍兒	不随意運動の診かた	梶 龍兒	不随意運動の診断と治療 改訂第 2 版	診断と治療社	東京	2016	33-57
瓦井俊孝	ジストニアの遺伝研究	梶 龍兒	不随意運動の診断と治療 改訂第 2 版	診断と治療社	東京	2016	117-136
		高橋良輔	パーキンソン病の療養の手引き			2016	
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病	田村 晃 他編	EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第 4 版 .	メジカルビュー社	東京	2016	1921-1922
野元正弘	パーキンソン病の内科的治療	山口 徹 ( 監修 ), 北原光夫 ( 監修 ), 福井次矢 ( 編集 ), 高木誠 ( 編集 ), 小室一成 ( 編集 )	今日の治療指針 2016 年度版	医学書院	東京	2016	58(956-959)
村田美穂	パーキンソン病のトータルケア	順天堂大学大学院教授 林 明人	MEDICAL REHABILITATION	全日本病院出版会	東京	2016	25-29

村田美穂	パーキンソン病の薬	佐藤猛, 服部信孝, 村田美穂編集	パーキンソン病・パーキンソン症候群の在宅ケア	中央法規	東京	2016	198-209
------	-----------	-------------------	------------------------	------	----	------	---------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato K, Yamashita T, Hatanaka N, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K.	Different clinical features in siblings with identical mutations of the Parkin gene (PARK2).	J Neurol Sci.	368:	147-149	2016
Tokuchi R, Hishikawa N, Sato K, Hatanaka N, Fukui Y, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K.	Differences between the behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease and Parkinson's disease.	J Neurol Sci.	369:	278-282	2016
Yamashita T, Hatakeyama T, Sato K, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Nishiyama Y, Kawai N, Tamiya T, Abe K.	Flow-metabolism uncoupling in the cervical spinal cord of ALS patients.	Neurol Sci.	[Epub ahead of print]		2017
Koyama A; Sugai A; Kato T; Ishihara T; Shiga A; Toyoshima Y; Koyama M; Konno T; Hirokawa S; Yokoseki A; Nishizawa M; Kakita A; Takahashi H; Onodera O.	Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43.	Nucleic Acids Res.	44(12):	5820-5836	2016
Nishiyama A, Warita H, Takahashi T, Suzuki N, Nishiyama S, Tano O, Akiyama T, Watanabe Y,	Prominent sensory involvement in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the L8V SOD1	Clin Neurol Neurosurg.	150:	194-196	2016

Takahashi K, Kuroda H, Kato M, Tateyama M, Niihori T, Aoki Y, Aoki M.	mutation.				
Takeuchi R;Tada M;Shiga A;Toyoshima Y;Konno T;Sato T;Nozaki H;Kato T;Horie M;Shimizu H;Takebayashi H;Onodera O;Nishizawa M;Kakita A;Takahashi H.	Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for clinico-pathologic subtypes.	Acta Neuropathol Commun.	4(1):	61	2016
Takigawa H,Kitayama M,Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K.	Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago:change throughout a decade.	Brain Behav.	6(12):		2016
Sakushima K, Yamazaki S, Hayashino Y, Fukuhara S, Yabe I, Sasaki H.	Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson 's disease.	J Neurol Sci	360:	153-157	2016
Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlacchio and Ryuji Kaji	Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16	JAMA Neurology.	73(7):	888-890	2016
Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu	Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire.	J Neurol Sci.	367:	51-55	2016

T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group.					
Sakimoto H, Nakamura M, Nagata O, Yokoyama I, Sano A	Phenotypic abnormalities in a chorea-acanthocytosis mouse model are modulated by strain background.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	472:	118-124	2016
Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, Sato K, Matsuzono K, Tsunoda K, Hatanaka N, Takemoto M, Takemi T, Takamatsu K, Abe K.	Potential multisystem degeneration in Asidan patients.	J Neurol Sci.	373:	216-222	2017
中川正法	シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略。	メディカル・サイエンス・ダイジェスト	42(13)	623-626	2016
野元正弘	尊厳死と終末期医療	愛媛医学	35(1)	33-34	2016
Nagai M, Iwaki H, Tsujii T, Nishikawa N and Nomoto M.	A comparison of moxifloxacin induced QTc interval prolongations between young and middle-aged males in a thorough QT/QTc study.	愛媛医学	35(2)	80-85	2016
戸田達史	ゲノム科学, iPS 細胞による神経難病の解明と分子標的治療	耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	30	1-3	2016
小仲邦、三原雅史、望月秀樹	進行期 Parkinson 病における通院・診療状況調査	神経治療	33(2)	276-279	2016
長谷川一子	急性ジストニアの診断と治療	診断と治療	105	75-78	2016

饗場郁子	内科医がおさえておくべき パーキンソン病診療のポイント 代表的なパーキンソン病類縁疾患 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核症候群	内科	118(2)	223-228	2016
中川正法	シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略	日内会誌	105(9)	1855-1863	2016
野元正弘	創薬と日本の将来：第三次坂の上の雲	日本医事新報	4804	55	2016
野元正弘	臨床研究と医学教育・診療	日本医事新報	4822	55	2016
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)	23-26	2016
岩木三保、福重麻耶、小早川優子、吉良潤一	難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態～都道府県アンケートより～	日本難病医療ネットワーク学会機関誌	4(1)	63	2016
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：在宅での医療処置や意思伝達装置に焦点をあてて	日本難病医療ネットワーク学会誌	4(2)	印刷中	2017
向井洋平、村田美穂.	向井洋平、村田美穂. J-PPMI (パーキンソン病発症予防のための運動症状発症前バイオマーカーの特定研究)	日本臨床	75(1)	151-155	2017
宮上紀之、野元正弘	パーキンソン病治療薬の臨床薬理	日本臨床	75(1)	2-6	2017
戸田達史	パーキンソン病の原因遺伝子 (特集：パーキンソン病)	日本臨牀	75(1)	21-27	2017
長谷川一子	duodopa.	脳 21	19	94-96	2016
戸田 達史	【パーキンソン病の基礎と臨床の最先端】 (No.1)パーキンソン病の病態と治療 パーキンソン病の遺伝的因子(解説/特集)	脳 21	19(4)	324-329	2016

水野由輝郎, 森まどか, 岡本智子, 大矢寧, 西野一三, 村田美穂.	免疫治療が効果的であった sporadic late onset nemaline myopathy の 2 例	臨床神経学	56(9)	605-611	2016
安藤利奈, 永井将弘, 岩城寛尚, 矢部勇人, 西川典子, 野元正弘	下肢の異常感覚で発症した Gerstmann-Straussler-Scheinker 病の 1 例	臨床神経学	56(1)	7-11	2016
西川典子, 久保円, 辻井智明, 野元正弘	脳神経疾患バイオマーカーとしての髄液中ネオプテリンとその他の候補物質の網羅的探索研究	臨床薬理の進歩	37	56-64	2016
保住 功	脳内石灰化と認知症	老年期認知症研究会誌	20	32-35	2017
藤本健一, 村田美穂, 服部信孝, 近藤智善.	大規模患者調査で明らかになったパーキンソン病の薬物治療の実態	BRAIN and NERVE(脳と神経)	68(9)	1087-1098	2016
長谷川一子	ハンチントン病と基底核	Clin Neuroscience	35 ( 1 )	75-79	2016
上田 健博 戸田 達史	【神経内科疾患の trends & topics 2017】 パーキンソン病(解説/特集)	Mebio	33(11)	10-17	2016
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	154-160	2016
三室マヤ, 吉田眞理, 小久保康昌, 葛原茂樹	紀伊パーキンソン認知症複合 (Kii parkinsonism-dementia complex)	Clinical Neuroscience	34(1)	10-11	2016
長谷川一子	パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩錠の長期使用実態下における安全性と有効性の評価 特定使用成績調査の報告 -	PROGRESS IN MEDICINE	36(6)	97-110	2016