

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 26 年度～平成 28 年度 総合研究報告書

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・ケアマニュアル等のリスト | ----- 1 0 |
| 2. 当研究班で検討した概要・診断基準・重症度分類 | ----- 1 1 |
| (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 | ----- 1 0 7 |
| (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 | ----- 1 5 7 |
| 1 . シャルコー・マリー・トゥース病患者レジストリー (CMTPR)の構築と運用 | ----- 1 5 8 |
| 中川 正法 | |
| 2 . 臨床情報・生体試料の収集と解析：脊髄性筋萎縮症 (SMA) 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の 自然歴調査 | ----- 1 6 2 |
| 斎藤 加代子 | |
| 3 . FTLDの臨床画像バイオマーカー開発に関する研究 | ----- 1 6 7 |
| 祖父江 元 | |
| 4 . 新たに変異確定されたSENDAとatypical neuroferritinopathy陽電子放出断層撮影による進 行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立/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 | ----- 1 7 1 |
| 戸田 達史 | |
| 5 . ALSの進行様式に関する定量的解析、脳表ヘモジデリン沈着症の治療 | ----- 1 7 6 |
| 横田 隆徳 | |
| 6 . 神経変性疾患の臨床診断の精度上昇への取り組み | ----- 1 8 0 |
| 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、タウの画像化 | ----- 1 8 6 |

青木 正志

8. 次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析への応用に関する研究と神経疾患における二足および四足歩行の定量的解析 ----- 1 8 8
辻 省次
9. 筋萎縮性側索硬化症診断感度向上を目指して ----- 1 9 2
桑原 聡
10. 原発性側索硬化症に関する研究 ----- 1 9 5
森田 光哉
11. ALS-FTD-Q-J調査 ----- 1 9 8
渡辺 保裕
12. ALS医療ニーズと地域医療資源調査ならびに難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態調査 ----- 2 0 0
吉良 潤一
13. 高齢者タウオパチー・レビー小体病バイオリソース構築 ----- 2 0 2
村山 繁雄
14. JALPAC研究における生体試料リソース構築に関する研究 ----- 2 0 5
池内 健
15. 当科におけるJALPACへの取り組み ----- 2 0 8
阿部 康二
16. 進行性核上性麻痺(PSP)と大脳皮質基底核変性症(CBD)の連続剖検例の解析による疾患スペクトラムの実態把握に関する研究 ----- 2 1 0
吉田 眞里
17. 大脳皮質基底核変性症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～ ----- 2 1 8
饗場 郁子
18. 紀伊ALS/PDC療養の手引きの作成 ----- 2 2 4
小久保 康昌
19. Japan Dystonia Consortium の構築 ----- 2 3 1
梶 龍兒
20. 神経有棘赤血球症の診療の手引の作成に関する研究 ----- 2 3 4
佐野 輝
21. ハンチントン病, 遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究 ----- 2 3 7
長谷川 一子
22. 脊髄空洞症についての臨床研究 ----- 2 4 1
佐々木 秀直
23. 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 - 2 4 7
保住 功
24. パーキンソン病療養の手引きの改訂 ----- 2 5 1
高橋 良輔
25. SWEDDの全国調査・経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成 ----- 2 5 4
村田 美穂

| | | |
|---------------------------------------|-------|-------|
| 26. パーキンソン病臨床像の包括的検討 | ----- | 2 5 9 |
| 服部 信孝 | | |
| 27. パーキンソン病における自動車運転の指導ガイドライン作成の試み | ----- | 2 6 8 |
| 野元 正弘 | | |
| 28. 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 | ----- | 2 7 1 |
| 望月 秀樹 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 2 7 3 |

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 京都大学医学研究科・教授 |
| 所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・特任教授 | 氏名 辻 省次 |
| 氏名 長谷川一子 | 所属・職 東京大学医学部附属病院・教授 |
| 所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長 | 氏名 戸田 達史 |
| 氏名 饗場 郁子 | 所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授 |
| 所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長 | 氏名 土井 由利子 |
| 氏名 青木 正志 | 所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官 |
| 所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授 | 氏名 中川 正法 |
| 氏名 阿部 康二 | 所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授 |
| 所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授 | 氏名 西山 和利 |
| 氏名 池内 健 | 所属・職 北里大学医学部・教授 |
| 所属・職 新潟大学脳研究所・教授 | 氏名 野元 正弘 |
| 氏名 小野寺 理 | 所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授 |
| 所属・職 新潟大学脳研究所・教授 | 氏名 服部 信孝 |
| 氏名 梶 龍兒 | 所属・職 順天堂大学医学部・教授 |
| 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 村田 美穂 |
| 氏名 吉良 潤一 | 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 |
| 所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授 | 氏名 村山 繁雄 |
| 氏名 桑原 聡 | 所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長 |
| 所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授 | 氏名 望月 秀樹 |
| 氏名 小久保 康昌 | 所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授 |
| 所属・職 三重大学大学院・招聘教授 | 氏名 森田 光哉 |
| 氏名 齊藤加代子 | 所属・職 自治医科大学・講師 |
| 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 横田 隆徳 |
| 氏名 佐々木秀直 | 所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授 |
| 所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授 | 氏名 吉田 眞理 |
| 氏名 佐野 輝 | 所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授 |
| 所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授 | 氏名 渡辺 保裕 |
| 氏名 高橋 良輔 | 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。なお、IBGCは、2016年10月より本研究班の対象疾患となった。

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、個人情報の管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集も進める。
5. 神経変性疾患の診断における臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの臨床検査の有用性と活用を検討する。

C．研究結果

平成26年度～28年度3年間の研究結果を示す。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. 神経変性疾患領域全体としての検討

(1) 難病医療ネットワーク事業に関する調査

「難病医療資源の地域ギャップ解消をめざした難病医療専門員のニーズ調査と難病医療専門員ガイドブックの作成」班（研究代表者：吉良潤一班員）と連携して難病医療ネットワーク事業の展開について調査を行い、介護支援について検討した。その結果、42都道府県に60名の難病コーディネーターが配置されているが、専門的な知識をする人材確保の困難さが確認された。

(2) 神経変性疾患の遺伝子診断サービス体制に関する検討

「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）、「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明と治療法開発に関する研究」班（研究代表者：戸田達史班員）と連携し、神経変性疾患の遺伝子診断サービス体制について検討した。

(3) ブレインバンクネットワーク構築に関する検討

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、高齢者タウオパチー・レビー小体病リソースを構築した。さらに、全国共同研究としてのブレインネットワーク構築に関して検討を行った。

2. 神経変性疾患領域各疾患に共通した検討

(1) 診断基準、重症度分類の作成、改訂

神経変性疾患領域の全疾患について、各疾患

別に診断基準、重症度分類の作成・改訂を行った。さらに、診断基準・重症度分類の再改訂、ガイドラインの作成・改訂に向けて、エビデンスを収集して検討を行った。

また、神経変性疾患領域の指定難病について、臨床調査個人票の作成に協力して検討した。また、疾患概要の作成を含めて難病情報センターへの協力を行った。

3. 神経変性疾患領域各疾患別の検討

(1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

1) 診断基準、重症度分類に関する検討

・診断基準、重症度分類を改訂した。さらに、これらの再改訂に向けて、また、現行の「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013」の改訂に向けて、情報を収集すると共に、臨床症候、神経生理学的検査、画像、遺伝子などについて検討を行った。

現在使用されている診断基準のシステムティックレビューを含めた評価を行った。

臨床症候の進行様式について解析した。

電気生理検査の活用による評価を検討した。

超音波検査の活用による横隔膜評価 呼吸機能評価を検討した。

家族性ALSで報告されている遺伝子異常の活用を検討した。

行動・性格変化の評価法ALS-FTD-Qの日本語版を作成 (Watanabe Y et al. J Neurol Sci. 2016) し、研究班Hp (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>) に掲載した。

遺伝性ALSの診断法の改善のために既知のALS関連遺伝子について遺伝子型と臨床型の関係、孤発性ALSについての検討も進めた (Nishiyama A, et al. Clin Neurol Neurosurg. 2016)。病理解剖例の解析により進展様式について解析を進めた。

2) 疫学調査

・診断基準・重症度分類、ガイドラインの改訂に向けての疫学・臨床情報収集調査研究として、「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 JaCALS」班 (研究代表者: 祖父江元班員) と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集研究を全国30施設が参加して進めた。

・JaCALS研究班における解析により、陽圧換気補助後の5年生存率は若年者例に比較して高齢例で低い傾向がみられた。

(2) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

神経内科のみならず、小児神経学専門家と連携して研究を進め、「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するパルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験」班 (研究代表者: 斎藤加代子班員) と連携して検討を進めた。

診断基準、重症度分類の改訂を行った。さらに、診断基準・重症度分類について改訂の課題も含めて確認・検討した。

2012年に刊行された“脊髄性筋萎縮症の診療マニュアル”の改訂、診療ガイドラインの作成に向けて、臨床情報を収集し、SMAの遺伝子検査を含めた診断法について調査・議論を進めた。

小児期発症のSMA例について自然歴を検討し、運動機能のスペクトルが広いことが示された。

(3) 原発性側索硬化症 (PLS)

診断基準、重症度分類の改訂を行った。さらに、診断基準、重症度分類に関する改訂の課題も含めて検討を進めた。

2014年度に患者把握の目的に全国アンケート調査を行って75症例を確認し、2015年度に19例について臨床像を解析した。

2016年度には、診断基準改定・診断法改善に

向けて、臨床情報を収集して解析を行い、電気生理学的検査による上位ニューロン障害評価について検討した。

(4) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

現行の診断基準について、課題も含めて確認し、重症度分類を改訂した。患者調査、臨床情報収集を検討した。

(5) Parkinson病 (PD)

1) 診断基準、重症度分類の検討

現行の診断基準について改訂の課題も含めて確認し、重症度分類を改訂した。

2) 診療ガイドラインの改訂

日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業が進め、2017年度中の発行を目指して作業を進めている。また、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。

3) 療養の手引きの改訂

・患者・家族向けの「PD療養の手引き」を改訂し、2014年度に内容・項目を決定し、2015年度に原稿を作成し、2016年度に、本研究班Hpに掲載してダウンロード可能とし (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/parkinson.pdf>)、さらに、冊子版としても印刷発行し、関係機関へ送付した。

4) 診断基準・重症度分類、ガイドライン作成に向けて、疫学・臨床情報収集調査研究を行った。

PD患者の自動車運転に関する調査を行い、2014年度にアンケート作成と予備調査を行い、2015年度には重症度が高くなると、大きな事故を起こしやすくなり、衝動制御障害スコアが高値であることが明らかにし、2016年度にさらに解析を進め、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の必要性などを指摘した。

全国のPD患者臨床調査個人票について進行期の通院・診療状況について調査し、2015年度には進行期PDでは認知症・栄養摂取が課題となっていることを明らかにし、2016年度には抗PD薬と認知症発症リスクの関連について明らかにした。

自然歴、非運動症状調査、臨床サブタイプに関する調査した。

診断・診断基準への活用に向けて、頭部MRI検査にてmicrobleedsが自律神経障害による血圧変動との関連について、また、診断バイオマーカーの有用性についても検討した。

重症度評価に向けて、臨床症状評価法としての四つ這いによる評価法を検討した (Yozu A, et al. Advanced Robotics. 2017)。

PD症状を示すがドパミントランスポーター検査で異常を認めないScans Without Evidenc of Dopamine Defcits (SWEDDs)に関するアンケート調査を行い、PDの3%に認め、海外からの報告に比べると若干低い傾向であることが明らかになった。

(6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) 診断基準、重症度分類に関する検討

現行の重症度分類、診断基準についての課題も含めて検討した。

臨床亜型別の診断基準の作成についても前方視・後方視的に検討した。小脳性運動失調を主徴とするPSP-Cの診断基準を作成した。

PSPの病理学的な観点から疾患スペクトルについて検討を行った。

画像検査の診断基準や重症度判定への活用に関しても検討した。

タウPETの有用性が示唆された。

2) JALPAC研究

2014年度に自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究Consortium (JALPAC) を構築し、

2015年度には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）と連携して本研究を進めることとし、全国41施設が参加し、2016年度現在で、登録症例149例（72.6±6.8歳）となり、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%であった。

3) 診療ガイドラインの改訂・策定

PSPの認知機能障害については、日本神経学会と連携して改訂作業を進めている“認知症患者診療ガイドライン2017”に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

運動機能障害などの認知機能障害以外を含めたPSP全体としての診療ガイドラインを日本神経治療学会と連携して作業を進めている。

4) 診療とケアマニュアルの改訂

2013年に発行されていた「PSP診療とケアマニュアル」を改訂し（第4版）、2016年度に発行すると共に、本研究班Hpで公開している（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/PSPv4.pdf>）。

(7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準の改訂を行った。

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

診断基準の改訂に向けて、CBDにおけるタウ凝集体画像化の有用性についても検討した。

2) J-VAC study

病理診断例における臨床診断基準のvalidation研究を進め、同時に本症の自然歴について検討を進めている（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）。さらに、背景病理の確定した例での臨床診断基準についても検討している。2014年度にJ-VAC studyを構築し、2015年度に症例を収集し、2016年度に解析を進めた。

なお、CBDはPSPと鑑別が難しい例も多く、また、PSPとCBDは互いに臨床診断と病理診断が異なることも少なくない。そこで、JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を行った。

3) 診療ガイドラインの改訂・策定

PSPと同様に、日本神経学会と連携してCBDの認知機能を対象とした“認知症患者診療ガイドライン2017”に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

同時に、CBD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中である。

4) 診療とケアマニュアル

・2010年に発行されていた「CBD診療とケアマニュアル」を改訂し、第2版として2016年度に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>）。

(8) Huntington病（HD）

1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準の改訂を行った。

現行の重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

2) 診療ガイドラインの作成

「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」班（研究代表者：梶龍児班員）と連携して、診療ガイドラインの策定作業を進めた。

PSP・CBDと同様に、日本神経学会と連携してHDの認知機能を対象とした“認知症患者診療ガ

イドライン2017”に含めて作成を行っており、現在印刷中である。

運動障害などを含めた診療ガイドラインの策定・改訂も、事務局を相模原病院に置き、日本神経治療学会と連携して策定作業を進めた。

3) 療養の手引きの改訂

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－よりより療養のために－」の改訂を行って、2016年度に本研究班Hpで公開し（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>）、印刷発行も行った。

4) レジストリ研究

・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、レジストリシステムの構築の検討も行った。

(9) 神経有棘赤血球症（NA）

診断基準の改訂を行った。

重症度分類について改訂の課題も含めて確認・検討した。

診療の手引きの作成も行った。原稿について、研究班内でレビュー中である。今後、診療ガイドラインの作成も検討する予定である。

(10) 脊髄空洞症

現行の重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて確認・検討した。

家族例を中心に全国アンケート調査を実施した。

診断基準の改訂に向けて遺伝的素因や自己抗体になどについての検討を進めた。

(11) 前頭側頭葉変性症（FTLD）

1) 診断基準、重症度分類の検討

診断基準、重症度分類を作成した。

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて検討した。

2) 診療ガイドラインの改訂

FTLDに関して記載した“認知症疾患診療ガイドライン”の改訂を日本神経学会と連携して作業を進め、“認知症疾患診療ガイドライン2017”として作成した。なお、本“認知症疾患診療ガイドライン2017”は2014年に作業を開始し、2015年度にCQ作成、文献検索、推奨度決定、原稿作成を行い、2016年度に査読・パブリックコメントとそれらによる原稿修正を行い、2017年に発行予定で、現在印刷中である。

3) FTLD-Jの構築

「前頭側頭型認知症の分子標的治療薬・バイオマーカー開発によるdisease-modifying therapyへの展開」班（研究代表者：祖父江元班員）と連携し、神経内科と精神科が連携してFTLDの前方向的臨床情報収集研究組織であるFTLD-Jを立ち上げ、自然歴調査、生体試料収集を進めた。

4) 療養の手引きの作成

JaCALS、FTLD-Jと協力し、「FTLD療養の手引き」を作成し、印刷発行した。

(12) Charcot-Marie-Tooth病（CMT）

現行の重症度分類、診断基準について、今後の改訂の課題も含めて、確認した。

「シャルコーマリートウース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（研究代表者：中川正法班員）と連携して検討を進めた。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。

「CMT診療マニュアル」を改訂し、第2版として2015年度に出版した。

(13) ジストニア

重症度分類、診断基準について改訂の課題も含めて検討した。本症のなかのDYT12ジストニア

アと小児慢性特定疾病に指定されている小児交互性片麻痺 (alternating hemiplegia of childhood : AHC) が同じ遺伝子異常を有することが明らかにされ、本症の診断基準を修正した。

「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」班 (研究代表者：梶龍児班員) と連携して作業を進め、Japan Dystonia Consortiumを構築し、症例収集を進めた。また、日本神経学会と連携してジストニア診療ガイドラインの原稿を作成した。

(14) 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA)

現行の重症度分類、診断基準についての改訂の課題も含めて検討した。

療養マニュアル (診療ガイドライン) の作成を検討した。

(15) 紀伊ALS/PDC

「紀伊ALS/PDC 診療ガイドラインの作製と臨床研究の推進」 (研究代表者：小久保康昌班員) と連携して検討を進めた。

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作業を進めた。

「紀伊ALS/PDC療養の手引き」の作成に関し、2014年度に検討を開始し、2015年度に原稿を作成し、2016年度に印刷発行を行い、さらに、本研究班Hpにおいても公表し、ダウンロード可能とした (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/als.pdf>)。

(16) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

2016年10月より本研究班の対象疾患となった。

診断基準を策定し、現在、学会承認に向けて日本神経学会に策定した診断基準を提出し、討議をうけているところである。

重症度分類を策定し、今後、その学会承認を日本神経学会に対して求める予定である。

ガイドライン作成に向けての準備的検討として患者のニーズ調査を行い (Takeuchi T, et al. Springer Plus 2016)、今後、ガイドラインの作成を進める予定である。

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26～28年度の3年間に於いて、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

なし

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が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が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) 身体の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、ケーゲルベルグ・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 B₁₂)が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性(流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体(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-I-associated myelopathy: HAM)

多発性硬化症

連合性脊髄変性症(ビタミン B₁₂ 欠乏性脊髄障害)

その他(アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17(FTDP17)、

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

レキサンダー病等)

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、高齢になるほど発症率が増加する。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ることができ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。

体系的なリ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。

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"> ○ 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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「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。 ○ 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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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。 |

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) (ハラールフォルデン・シュパッツ症候群 (Hallervorden Spatz syndrome)) などこの群に含まれる。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>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"> ○ 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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「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。 ○ 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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「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。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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。 |
| 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"> ○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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。 |

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)*、*dynamamin 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(隔壁様構造物はある)。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

T₁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型を伴う脊髄空洞症
 - 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

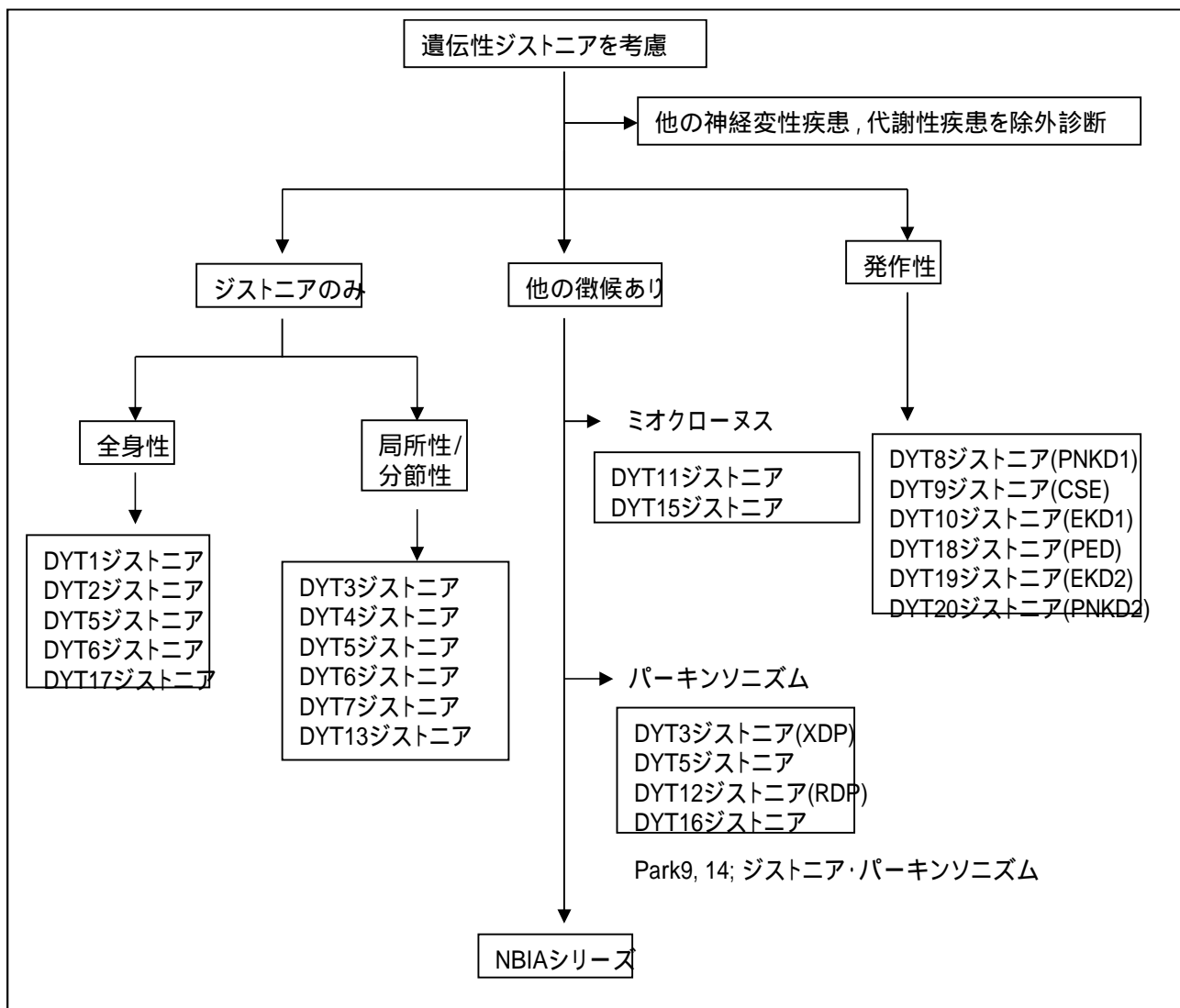


表1 遺伝性ジストニア(DYT シリーズ)

| 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⁺/K⁺-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"> ● Eye-of-the tiger sign ● 淡蒼球と黒質への鉄枕着 |
| | 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"> ● Eye-of-the tiger sign ● 淡蒼球と黒質への鉄枕着 |
| 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"> ● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着 ● 小脳萎縮 |
| 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"> ● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着 ● 小脳萎縮 |
| 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"> ● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着 ● 被殻と尾状核の空胞化 |
| 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"> ● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着 |
| | 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"> ● 淡蒼球への鉄枕着 ● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮 |

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%であることに對して、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ンズムなど
- (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。髄液中ヒオプテリン、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。14q22.1-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 Q381K¹² ついで L205P¹³ 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-dehydratase¹、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 を阻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 を阻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⁺/K⁺ 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⁺/K⁺ 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もある。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 の中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、グリオース、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。小脳のグリオースに対応して 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 Fe²⁺ を Fe³⁺ に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にあり Fe²⁺ 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 ヌクレオチド変異 (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、フェロキシダーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅(10 μ g/dL以下)、鉄濃度(45 μ 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、プログランユ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な生活が認められる。
- ・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^{a)}: 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^{b)}

C. 共感や感情移入の欠如^{c)}: 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^{d)}: 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^{e)}: 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^{注1)}。

(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^{注2)}。

(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^{a)}: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^{b)}(特に低頻度/低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書^{c)}
- 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^{注1)}。

(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^{注2)}。

(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 “さんかつき”

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. 頸椎症性筋萎縮 4. 多発性筋炎 5. 進行性筋萎縮症 | |

<診断のカテゴリー> (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(胸髄領域) | 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.体幹部腱反射亢進 | 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. <i>Cu/Zn SOD (SOD1)</i> 2. <i>TDP-43 (TARDBP)</i> 3. <i>FUS/TLS</i> 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(首下がりになど) | 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"> 家事・就労はおおむね可能。 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。 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。 呼吸困難、痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。 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。 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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いいけない |
| 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手先の作業ができる 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 | 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.座位または起立いずれかで起こる 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

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>診断</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>4. 脊髄性筋萎縮症型(タイプ4、成人発症型)</p> <p>5. その他の脊髄性筋萎縮症 病名()</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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) | 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

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.肘掛けに腕をつい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 | | | | | | 1.該当 2.非該当 |
| 特異的異常： 多発脳梗塞 被殻萎縮 脳幹萎縮 著大な脳室拡大 著大な大脳萎縮 その他 | | | | | | |
| 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.全て除外可 2.除外不可 3.不明 |
| 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 | | |
| 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・寡動 | 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 | |
| | 部位 1.視床下核 2.淡蒼球 3.視床 | 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 |
| 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 | | | | |
| 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 | 排便コントロール | 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

| | | | | | |
|---------------------|------------------------------------------------------------|----------|--|-----------|-----------|
| 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.筋強剛 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.衝動性眼球運動潜時増大 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.歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 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 | |
| <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> | |
| 能力障害評価 | |
| <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5. 精神障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。</p> | |

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 (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 | 嚥下障害 | 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、協働運動 | | | | | | |
| 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 | | | | 1.あり 2.なし 3.不明 | | |
| 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 | | |

| | | | |
|------------|-------------------------------------------------|-----------|------------------------|
| KeII 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.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.歯状核赤核炎蒼球ルイ体萎縮症 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4I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4I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 | 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

| | |
|----|---------------------------------------------|
| 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>dynamin 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 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 足 2回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 手 1回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 手 2回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 股関節 1回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 股関節 2回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 脊椎 1回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 脊椎 2回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 膝 1回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| 膝 2回目 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| その他の部位 | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 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 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | |
| | 歳 | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 1.あり 2.なし | 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) | 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

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 | |

<診断のカテゴリー> (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. 脊髄外傷の既往 (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 1.あり 2.なし (薬剤名) | |

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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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、診断基準上に特効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. 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障害されている | 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) 口唇的探求または異食症 | 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関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 |

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 | 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

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 |

<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. 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 |
| 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）の構築と運用

中川正法¹⁾、滋賀健介²⁾、辻 有希子、梅原一輝³⁾、水野敏樹³⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

3) 京都府立医科大学大学院・神経内科学

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 システムをシステム会社（富士通）と共同で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 システムの開始・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

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

B. 研究方法

初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシス

テム会社（富士通）と共同で構築し、試験運用を行った。昨年度より患者登録を本格的に開始した（図 1）。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。

（倫理面への配慮）

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

会で承認されている (RBMR-C-818-1)。

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 .

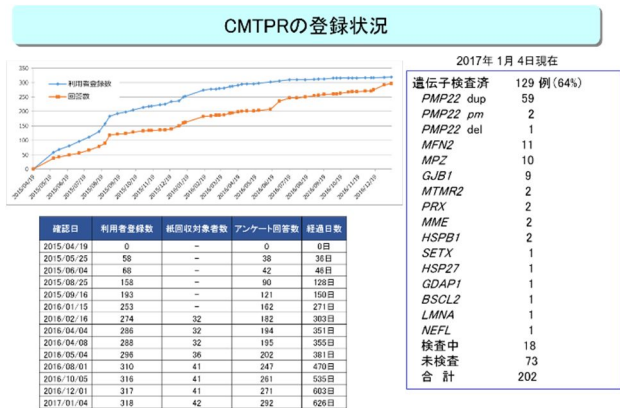


図 2 . 2016 年 12 月末 現在の登録状況 .

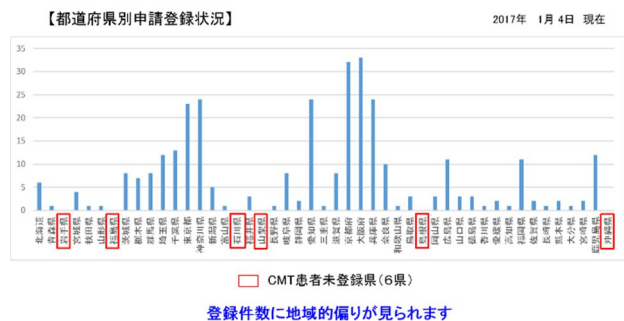


図 3 . 都道府県別の CMTPR の登録状況 .
登録状況に地域的な偏りがみられる .

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、将来的な臨床試験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

E. 結論

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

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

Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr;86(4):378-84.

Tokuda N, Noto Y, Kitani-Morii F, Hamano A, Kasai T, Shiga K, Mizuta I, Niwa F, Nakagawa M, Mizuno T. Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. Intern Med. 2015;54(15):1919-1922.

中川正法. CMT の治療 - 神経内科の立場から. Brain and Nerve 68(1): 43-50, 2016

シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改訂2版. CMT 診療マニュアル編集委員会編, 金芳堂, 京都, 2015.

2. 学会発表

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

中川正法 . 「外科系医師が知っておきたい神経内

科疾患の診断と治療」.

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

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

H.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他

臨床情報・生体試料の収集と解析：脊髄性筋萎縮症（SMA）
 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査

報告者 齋藤加代子^{1),2)}

報告者 久保祐二^{1),2)}、荒川玲子¹⁾、金子芳^{1),2)}、梅野愛子¹⁾、青木亮子¹⁾

¹⁾ 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

²⁾ 東京女子医科大学先端生命医科学専攻遺伝子医学分野

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（SMA）は脊髄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常染色体劣性遺伝性疾患である。患者自身が主体性を有する SMA 患者登録を 2012 年 10 月より開始している。2014 年には SMA に対してバルプロ酸ナトリウムを用いた医師主導治験を開始した。また、SMA における正確で簡便な遺伝子診断法を確立することを目的とした研究を行った。SMA の原因遺伝子は survival motor neuron 1 (SMN1) 遺伝子であり、SMN1 遺伝子と 5 塩基のみ異なる SMN2 遺伝子も存在する。Long-Range PCR を利用することで SMN1 遺伝子のみをシーケンスすることを可能にし、SMA III 型 3 症例において複合ヘテロ変異、SMA III 型 8 症例において hybrid SMN 遺伝子を示す遺伝子変異を同定した。本解析法により、これまでの検査方法では検出することが出来なかった遺伝子変異や hybrid SMN 遺伝子を検出することが可能になった。本症では遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されているが、治療研究における有効性評価には自然歴や臨床実態の把握は不可欠である。本研究で、I 型における侵襲的陽圧換気を必要とするまでの時期および、II 型における座位保持が不可能になるまでの時期は、臨床経過と統計学的に有意に関連がある事が明らかになった。

A. 研究背景・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る筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。発症年齢、最高到達運動機能、経過により I ~ III 型に分類される（表 1）。当施設では、SMA の治療において SMN 蛋白質を増やす機序を持つヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害効果を有するバルプロ酸ナトリウム（VPA）投与による有効性（病態改善効果）と安全性を調べる目的で、厚労科研補助金難治性疾患等実用化研究事業「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験準備研究」（研究代表者：齋藤加代子）がスタートし、医師主導治験を開始している。さらに、米国企業発信にて、SMN2 mRNA におけるエクソン 7 のスプライシングを抑えるアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の髄腔内投与のグローバル多施設共同治験が開始されている。このような SMA の臨床試験の進歩の中で、患者自身が主体性を有する患者登録を 2012 年 10 月より開始した。2016 年 12 月現在、登録者総数 215 名（図 1）であった。本研究では SMA の診断において、正確で簡便な遺伝子診断法を確立することを目的とした研究を行うと共に、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とした。

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

表 1) SMA の病型と分類

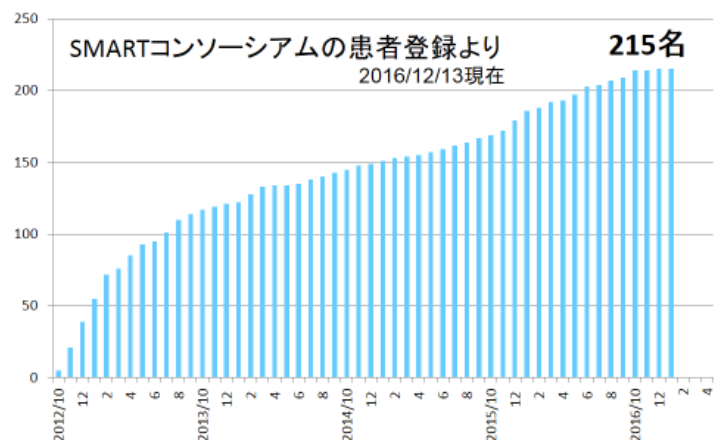


図 1 SMA 患者登録状況

B. 研究方法

対象:患者,互いに血縁関係のない SMA 患者 20 例 (型 1 例、 型 18 例、 型 1 例)を対象とした。SMA 型 1 例は先行研究で 1 コピーの *SMN1* 遺伝子を示し、その *SMN1* 遺伝子上に点変異 (c. 275G>C, p.W92S) が同定された症例であり (Nishio et al. 2007) 本研究で開発した方法を評価するためのサンプルとした。コントロール,血縁関係のない 10 例。

MLPA 法を用いたコピー数解析: MLPA 法を用いて *SMN* 遺伝子と近傍の遺伝子のコピー数を測定した。

MLPA: MRC-Holland 社製造の Salsa® MLPA® kit を使用。

New Long-Range PCR (nLR-PCR)を用いた *SMN1* 遺伝子解析: *SMN1* 遺伝子の単離は、*SMN2* 遺伝子と異なるエクソン 8 上の 1 塩基の違いを利用し、エクソン 1 の 654 bp 上流領域からの LR-PCR 法により *SMN1* 遺伝子領域 (28.2 kb) を特異的に増幅し、*SMN1* 遺伝子の全エクソン領域のシーケンスを行った。

B. 研究方法

本研究の「脊髄性筋萎縮症の患者登録」、「脊髄性筋萎縮症の遺伝子解析」および「脊髄性筋萎縮症の自然歴調査」は女子医大倫理委員会の承認を得ている。

遺伝子診断法として互いに血縁関係のない SMA 患者 20 例 (型 1 例、 型 18 例、 型 1 例)を対象とした。SMA 型 1 例は先行研究で 1 コピーの *SMN1* 遺伝子を示し、その *SMN1* 遺伝子上に点変異 (c. 275G>C, p.W92S) が同定された症例であり (Nishio et al. 2007) 本研究で開発した方法を評価するためのサンプルとした。コントロールは血縁関係のない 10 例とした。コピー数解析に MLPA 法 (MRC-Holland 社製造の Salsa® MLPA® kit) を用いた。*SMN1* 遺伝子解析において、*SMN1* 遺伝子の単離は、*SMN2* 遺伝子と異なるエクソン 8 上の 1 塩基の違いを利用し、エクソン 1 の 654 bp 上流領域からの LR-PCR 法により *SMN1* 遺伝子領域 (28.2 kb) を特異的に増幅し、*SMN1* 遺伝子の全エクソン領域のシーケンスを行った。

Long-Range PCR を利用することで *SMN1* 遺伝子のみをシーケンスすることを可能にし、複合ヘテロ変異および hybrid *SMN* 遺伝子を示す遺伝子変異を同定した。自然歴調査では 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 (表 2)。

| 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重症分類

C. 研究結果

1. New Long-Range PCR (nLR-PCR)を用いた *SMN1* 遺伝子解析法の評価

1-1. コントロールと *SMN1* 遺伝子エクソン 7,8 の欠失を示す患者 DNA の解析

コントロールは *SMN1* 遺伝子領域を特異的に増幅できるかの確認のために、患者 DNA は非特異的な増幅が起こらないことを確認するために用いた。コントロールは全例 (8 例) 28.2 kb の PCR 産物を確認した。患者 DNA (8 例) ではほとんど PCR 産物は確認できなかった (PCR 産物はコントロールと比較して有意に少なかった, $P < 0.05$) (図 2)。

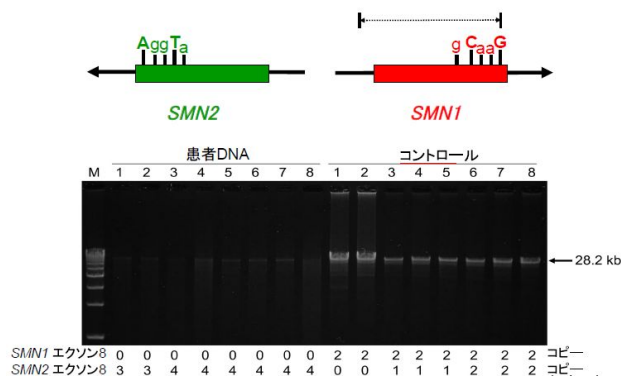


図 2 コントロールと患者 DNA の nLR-PCR による *SMN1* 遺伝子増幅

得られたコントロールの PCR 産物をシーケンスしたところ、全例において *SMN1* 遺伝子固有の配列を示した (図 3)。

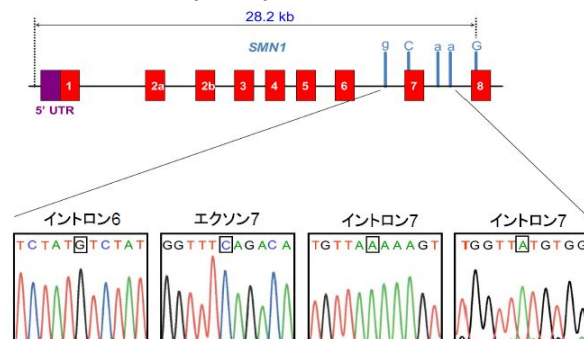


図 3 コントロールの PCR 産物のシーケンス

1-2. *SMN1* 遺伝子上に点変異 (c. 275G>C) を示す患者 DNA の解析

SMN 遺伝子 (*SMN1*, *SMN2* 遺伝子) の全エクソン領域のシーケンスを行ったところ、エクソン 3 に G と C を示す 2 つのシグナルを検出した (図 4a)。メイン (強度の高い) シグナルは G を示すシグナルであった。nLR-PCR により *SMN1* 遺伝子を単離しシーケンスを行ったところ、C を示すシグナルのみを検出した (図 4b)。

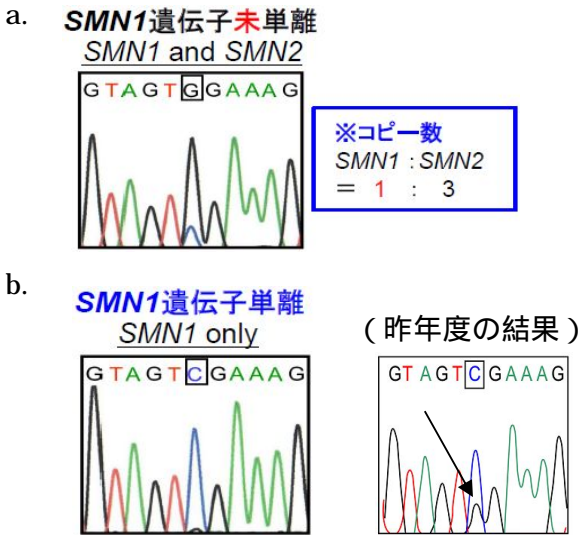


図 4 *SMN1* 遺伝子上に点変異 (c. 275G>C) を示す患者 DNA の nLR-PCR 解析

2. nLR-PCR の新しい活用例

SMN1 遺伝子エクソン 7 のみ欠失を示す患者 DNA (9 例) について、nLR-PCR により *SMN1* 遺伝子を単離し、シーケンスを行ったところ、図 5 に示すような 3 つのタイプの Hybrid *SMN* 遺伝子を検出した。

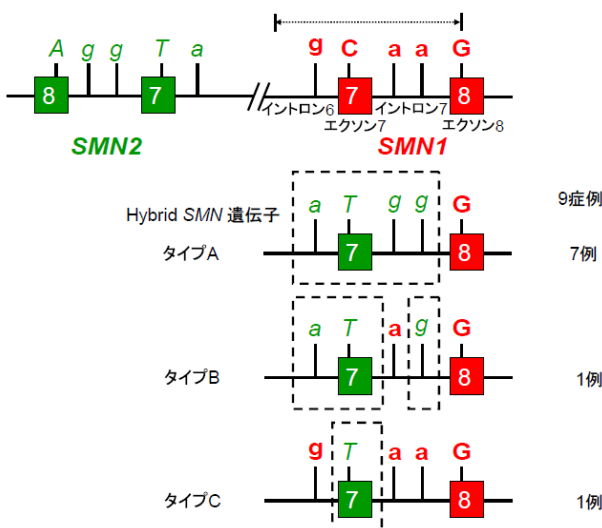


図 5 Hybrid *SMN* 遺伝子の検出

3. 小児期発症の SMA の自然歴

自然歴調査では対象 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

1. nLR-PCR を用いた *SMN1* 遺伝子解析法の評価

コントロールと *SMN1* 遺伝子エクソン 7, 8 の欠失を示す患者 DNA の解析により、nLR-PCR を用いることで *SMN1* 遺伝子のみを単離することができた (図 2, 3)。図 4 に示すように *SMN1* 遺伝子が 1 コピー、*SMN2* 遺伝子が 3 コピー存在するような *SMN1* 遺伝子コピー数が少ないような症例でもシーケンスでは *SMN1* 遺伝子だけのシグナルを検出することができた。プライマーや PCR 反応条件の最適化をしたことで、昨年度の方法よりもさらに特異性が向上した (図 4b)。

2. nLR-PCR の新しい活用例

SMN1 遺伝子エクソン 7 の欠失を示す患者 DNA でも *SMN1* 遺伝子エクソン 8 を保持していれば、nLR-PCR 解析ができることを示した。このような症例を解析したところ、図 5 に示すような Hybrid *SMN* 遺伝子を検出された。つまり、*SMN1* 遺伝子エクソン 7 は見かけ上欠失しているように見えただけで、実際には *SMN1* 遺伝子 - *SMN2* 遺伝子間で遺伝子変換 (gene conversion) が起こっていたことが明らかになった。また、タイプ A のような遺伝子変換が多く検出されたが、まれにタイプ B のような複雑な遺伝子変換やタイプ C のような小規模な遺伝子変換も存在することが示された。

3. nLR-PCR 解析による *SMN1* 遺伝子変異検出

nLR-PCR 解析により、図 6 に示すような *SMN1* 遺伝子変異を検出することができた (図 6 赤字)。

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H. Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients. *Brain Dev.*2014; 36(10):914-920.
- 2) 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.
- 3) Saito T, Nurputra DK, Harahap NI, Indra S.K.Harahap, Yamamoto H, Muneshige E, Nishizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S, Saito K, Nishio H. A study of valproic acid for patients with spinal muscular atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience.*2014:1-9.
- 4) Kato N, Sa'adah N, Rochmah MA, Harahap NI, Nurputra DK, Sato H, Nishimura N, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, Saito K, Nishio H, Takeuchi A. SMA Screening System Using Dried Blood Spots on Filter Paper : Application of COP-PCR to the SMN1 Deletion Test. *Kobe J Med Sci.*2014; in press.
- 5) Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. *Brain Dev* 2015;37:669-676.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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

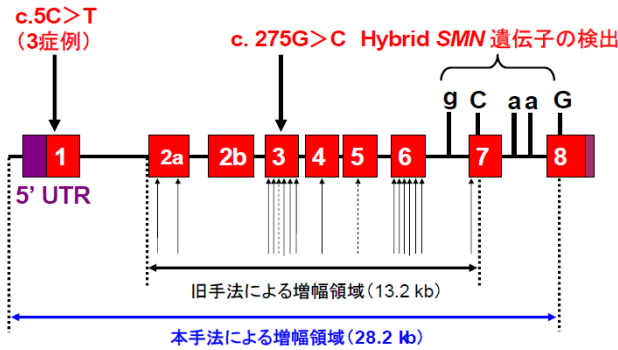


図6 nLR-PCR解析により検出されたSMN1遺伝子変異

4. 小児期発症のSMAの自然歴

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)。

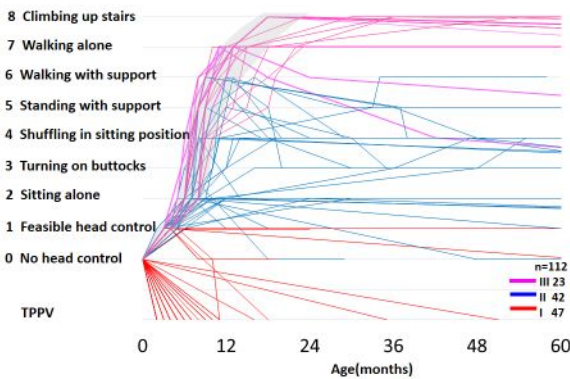


図1) SMA能動機能の進展過程

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。

E. 結論

本研究での解析法により、これまでの検査方法では検出することが出来なかった遺伝子変異や hybrid SMN 遺伝子を検出することが可能になった。また、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

type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity. *Pediatric Neurology* 2015;52:638-641.

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 斎藤加代子. パーソナルゲノム解析の医療応用と遺伝カウンセリングの実践. *医薬ジャーナル*, 2014; 50(3):77-957-961.
- 13) 斎藤加代子. 遺伝子検査施行時の倫理的対応. *周産期医学*. 2014; 44(2):153-156.
- 14) 浦野真理、斎藤加代子. 出生前診断の遺伝カウンセリング. *小児科臨床*. 2014;67(10):1631-1635.
- 15) 久保祐二、伊藤万由理、青木亮子、斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における *SMN* 遺伝子のコピー数解析と遺伝カウンセリングへの応用. *日本遺伝カウンセリング学会誌*. 2014; 10;35(3):99-104.
- 16) 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)
- 17) 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.
- 18) 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) 斎藤加代子. 遺伝医療：遺伝学的検査と遺伝カウンセリング. 第 33 回愛媛県小児神経研究会. 2014.7.5. 愛媛
- 2) 久保祐二、青木亮子、近藤恵理、斎藤加代子. 次世代シーケンサーを用いた *SMN1* 遺伝子欠失を認めない脊髄性筋萎縮症のゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会. 2014.11.20. 東京
- 3) 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.
- 4) 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プロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験. 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 2015.5.29, 大阪.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
特になし

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

この3年間に於いて、1) 前頭側頭型認知症 (FTLD) の療養の手引きを作成し、FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に向け、2) 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、3) FTLD の自然歴の予備的調査、4) 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。結果として療養の手引きを完成させ、早期行動障害指標として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認知症の無い ALS においても高率に異常所見を呈することを見出し、画像解析でも軽度の尾状核を含む神経回路障害が認知・行動障害に係わる指標として有用であることを明らかにし、病理から見た FTLD の自然歴を示すとともに、神経内科、精神科 19 施設から構成されるコホート (FTLD-J) を構築した。

A. 研究目的

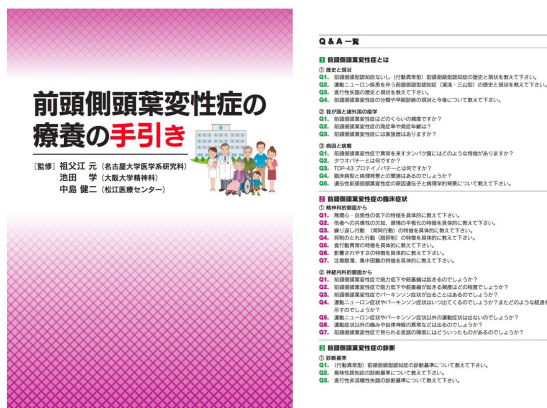
孤発性前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、三大認知症の中で働き盛りを含めて若年から高齢まで幅広い年齢で発症し、経過中激しい行動異常や情動異常を認め、社会的損失や家族の負担は極めて大きい疾患でありながら、対症療法を含めて最も治療方法が無いという特徴を有する。指定難病にも認定され、患者や家族への教育も益々大切となっている。一方で、病態抑止治療法開発のためには、早期診断に資するバイオマーカーの開発と自然歴の把握は極めて重要である。そこで、1) 療養の手引きの作成、2) 孤発性 TDP-43 型 FTLD の早期病態を捉える目的で孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における早期行動障害指標の開発と画像バイオマーカー開発、3) FTLD の自然歴の予備的調査、ならびに 4) FTLD の自然歴を前方向的に観察しうるコホートの確立を目的とした。

B. 研究方法

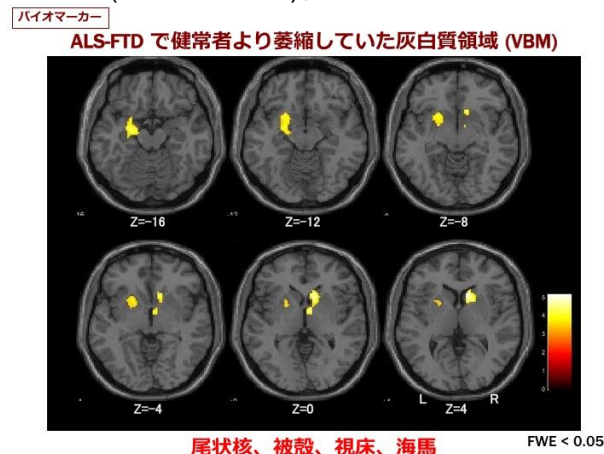
- 療養の手引きの作成：FTLD を主に診療している神経内科医および精神科医に依頼をし、全て Q&A 方式で療養の手引きの作成を進めた。
- 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発：まず、MRI を用いて ALS において早期から運動系以外に異常を示す領域を検討し、病理学的な確認も行うことで、尾状核と関連ネットワークの異常を見出した。この異常を検出する指標として確率逆転学習を ALS と健常者多数例に施行し、一部では画像解析も行った。
- FTLD の自然歴予備的調査：病理学的に確認した ALS、ALS-FTD、FTLD-TDP において自然歴を後方的に検討した。
- FTLD コホートの構築：全国神経内科施設と精神科施設合計 19 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

1) 療養の手引きを作成し、年度内に配布予定である。FTLD に係わる医療従事者にも通ずる内容とし、全て Q&A 形式とした。今後、適宜見直し、改訂の予定である。



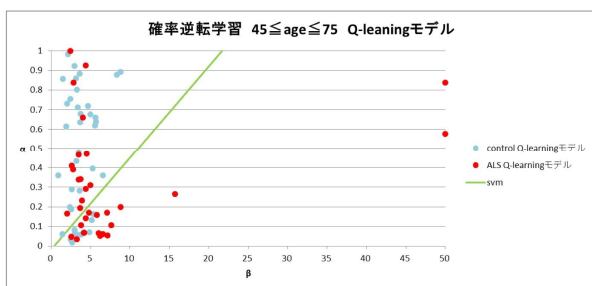
2) ALS において尾状核の萎縮が認知機能低下に伴って高度になることを明らかにした。また、TBSS では尾状核周囲の FA 値、MD 値、RD 値、AD 値がそれぞれ異常を示すこと、さらに尾状核に関心領域を設定した probabilistic diffusion tractography では、認知機能低下の無い ALS においても異常を示すことを示した (ALS/FTD 2016)。



さらに、病理学的にも尾状核ネットワークに異常のあることを確認した (J Neuropathol Exp Neurol. 2016)。

そこで、尾状核およびその神経回路の機能と関連する確率逆転学習を施行し、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 例を解析対象とするとともに、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 例を対照として比較検討をした。ALS では健常者に比して有意に α は低く、 β は高かった。 α と β 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%、 $P < 0.001$)。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。

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



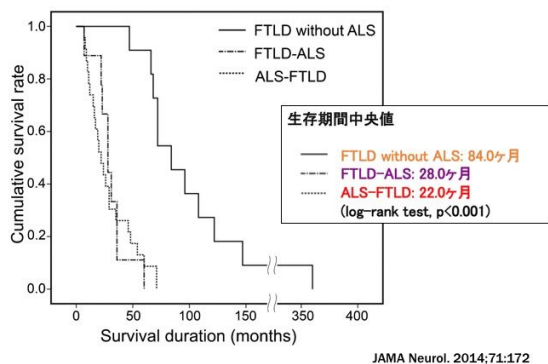
α (学習率) が低く (価値を修正しない)、 β (逆温度) が高い (探索をしない) ALS が健常に比して有意に多い
→ 我が道を行く (FTLD 的) タイプの行動を取る

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。

3) 自然歴に予備的な検討では、剖検例で確認した FTLD-TDP 症例の生存曲線を報告した (JAMA Neurol 2014)。

バイオマーカー

剖検例で確認した FTLD-TDP 症例の生存曲線



また、臨床的に前方向的研究でも病理学的検討と同様に ALS 病理を合併した症例では生命予後や発症から入所までの期間は非合併例に比べて有意に不良であり、行動障害型前頭側頭型認知症と意味性認知症では生命予後は比較的良かったが、発症から入所

までの期間は非流暢性失語群に比べて有意に不良であることを明らかにした。

4) 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

2016年12月2日東京国際フォーラムにて

神経内科・精神科19施設

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>神経内科</p> <ul style="list-style-type: none"> ・名古屋大学 ・北海道大学 ・東北大学 ・横浜市立大学 ・鳥取大学 ・京都府立医科大学 ・福岡大学 ・新潟大学 ・徳島大学 ・ビハラ花の里病院 ・愛知医科大学 | <p>精神科</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大阪大学 ・熊本大学 ・東京慈恵会医科大学 ・福島県立医大 ・会津医療センター ・筑波大学 ・浅香山病院 ・きのごエスポアール ・鹿児島大学 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

● 神経内科関連施設
● 精神科関連施設

D. 考察

1) 療養の手引き : FTLD は、神経内科と精神科の両科にまたがる疾患であるため、概説、臨床症状、診断、経過、病理、薬物療法、非薬物療法、社会的支援、家族への支援など、全般に渡り、それぞれの専門家に執筆を依頼し、作成した。本疾患に対する理解の普及にもつながるよう、患者、家族のみならず、医療従事者にも役立つ情報を組み込んだ。また、配布後の意見を参考に、より役立つ内容に変えていく予定である。

2) 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発 : 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。

3) FTLD の自然歴予備的調査：FTLD の臨床診断はいまだ容易ではなく、背景病理を正確に把握する方法は未開発であり、我々は病理学的に確定した FTLD-TDP の予後調査を行い、ALS 病変の合併が予後を大きく左右することを確認した。本結果は、神経内科と精神科が十分に協力をして、コホートを作成する重要性を意味する。

4) FTLD コホートの構築：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.
8. Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, et al. FUS regulates AMPA receptor function and FTLD/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun.* 2015;6:7098.
9. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:230-6.
10. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open.* 2014;4:e005213.
11. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71:172-9.
12. Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1365-71.
13. Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, et al. FUS-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD. *Sci Rep.* 2013;3:2388.
14. Takagi S, Iguchi Y, Katsuno M, et al. RNP2 of RNA recognition motif 1 plays a central role in the aberrant modification of TDP-43. *PLoS One.* 2013;8:e66966.

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

新たに変異確定された SENDA と atypical neuroferritinopathy
陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立
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¹

[共同研究者]

氏名：遠藤 浩信¹，野田佳克¹，島田 齊³，西田 勝也²，関口兼司¹

所属：¹神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学，²兵庫中央病院 神経内科，³放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

研究要旨

NBIA 患者で、新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につき報告する。症例 1、2 共に MRI で基底核の鉄沈着が疑われ、運動障害疾患を認めた。症例 1 は 40 歳の女性で頭部 MRI T1WI で黒質内部に低信号域を伴う高信号域 (Halo) が特徴的であった。エクソーム解析で本邦初の WDR45 遺伝子 exon 9 の c.700 C>T (p.Arg234*) 変異を認め、SENDA と診断した。症例 2 は 44 歳の女性で脳脊髄液 ferritin (fer) が著明に低下していた。FTL 遺伝子 exon 4 c.468_483dup 変異を認め新規変異の NF と診断した。NBIA は希少疾患であり、非典型例も多いため正確な診断が必要である。進行性錐体外路所見、MRI で基底核の鉄沈着所見に加え、中脳黒質の T1WI Halo (SENDA)、髄液 fer 低下 (NF) など NBIA の積極的な鑑別のため、遺伝子検査を行うことが重要である。

進行性核上性麻痺 (PSP) の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立を目的として、ヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、¹¹C]PBB3 リガンドを用いて陽電子放射断層撮影 (PET) を実施した。対象は NINDS-SPSP 基準で診断した 14 名の PSP 患者と年齢調節した健常者 13 名で、全例アミロイド

タンパクが大脳皮質へ集積していないことを視覚的に確認した。タウ PET で PSP の病理学的なタウ蓄積の分布に特徴的な淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、前頭葉、頭頂葉などにタウ蓄積の分布を示し、前頭葉、頭頂葉の白質のタウ蓄積は運動症状悪化と相関を認めた。さらに運動野の灰白質、白質において PBB3、Gallyas silver、AT8 染色を含む同一切片の 3 重染色を他施設提供脳で行い、PBB3 染色がその他の染色とほぼ一致しており、タウ凝集体を標識できていることを再確認した。これらの結果よりタウ PET はタウ蓄積の病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となる成果が期待された。

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 ± 13.0 歳、発症から 24.0 ± 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

NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation) は、顕著な錐体外路症状、認知機能障害、大脳基底核の鉄沈着を特徴とする神経変性疾患の一型である。今回、兵庫県における NBIA 患者で、新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につきまとめて報告する。

進行性核上性麻痺 (PSP) の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立は、診断精度の向上や疾患修飾

薬の開発を促進する上で、極めて重要である。最近我々はヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、陽電子放射断層撮影 (PET) 用の新規薬剤である ¹¹C]PBB3 を開発し、本リガンドが PSP におけるタウタンパク病変にも結合することを報告した (Neuron 2013)。本研究では、¹¹C]PBB3-PET を用いて、PSP 群における臨床症状とタウ蓄積の関係を評価し、客観的な重症度の評価法について検討した。

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)

頭部MRI、血液検査、遺伝子検査をそれぞれ行った。NF症例は脳脊髄液フェリチン(Fer)を測定した。

NINDS-SPSP(National Institutes of Neurological Disorders and Stroke society for PSP)臨床診断基準を用いてPSPと診断した14例と、年齢調整をし、心理学的検査などで問題のなかった健常者13例を対象として、アミロイドタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ およびタウタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いたPET検査を全例に施行した。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ -PETによって、アミロイドタンパクが大脳皮質へ集積していないことを全例で視覚的に確認した。数学的に算出した領域を参照領域として全脳の各領域における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積の程度(Binding potential: BP^*_{ND})を求めた。これを局所におけるタウ蓄積の指標として、PSP群と健常群との差、およびPSPの臨床症状との関係を検討した。他施設より提供されたPSP患者脳の運動野同一切片においてPBB3、Gallyas silver、AT8染色を行った。本研究は放射線医学総合研究所の倫理委員会より承認を得て行った。インフォームドコンセントを全被験者もしくは患者に認知機能障害がある場合はその近親者へ行い承諾を得た。

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5cm上に陰極(G1)、G1から肋骨縁に沿って16cmに陽極(G2)において、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

症例1は40歳の女性。祖父母がはとこ婚だが家族歴はなし。小児期でてんかん、精神発達遅滞で発症し、成人期より進行するパーキンソンズムを認めた。頭部MRIではT2WI/T2*WI/SWIで淡蒼球・黒質に低信号域があり、T1WIでは黒質内部に低信号域を伴う高信号域(Halo)を認めた。小脳・大脳にびまん性の脳萎縮を認めた。血清Ferritin(Fer)は低下を認め、小球性鉄欠乏貧血を認めた。脳脊髄液検査は施行できなかった。日本人で既報告のWDR45遺伝子変異の有無をサンガー法で検証したが、変異を検出しなかった(Saito H, et al. Nat Genet 2013)。さらなる遺伝子検査として、エクソーム解析を行いWDR45遺伝子に病原となりうる変異がないかを確認したところ、exon 9のc.700 C>T (p.Arg234*)変異を認め、SENDAと診断した。この部分はAが34リード、Gが17リードで、全体としては51リードであり、十分な精度でヘテロ判定した。同部位のサンガー法で患者はヘテロ変異を認め、その両親は変異をもたなかったことから、de novo変異と判断した。

症例2は44歳の女性。近親婚はなく、特記すべき家族歴はなかった。42歳から慢性頭痛があり受診した。頭部MRIではT2WIで後方の淡蒼球・被殻に対称性の高信号があり、その辺縁が低信号となっていた。43歳時に構音障害、情緒不安定など精神障害が出現。44歳時には軽度認知機能低下、四肢トーンス低下、左小脳失調および錐体路徴候、起立性低血圧を認めた。初診時は錐体外路徴候を認めなかったが、数ヵ月後よりジストニアなどの症状が出現した。頭部MRIでは小脳・大脳の萎縮があり、上述に加えT2*WI、SWIでは淡蒼球、被殻、視床、赤核、歯状核、大脳皮質に低信号域を認めた。血清Ferは基準内であったが、脳脊髄液Ferは著明に低下していた。FTL遺伝子exon 4にc.468_483dupTGGCCCGAGGCTGGG変異をサンガー法で認め、NFと診断した。

頭部MRI所見はT1WIで黒質HaloはSENDAに特徴的であった。SENDAの大脳萎縮はより顕著であった。T2WIではNFで淡蒼球に両側高信号で後方に低信号域を認め、SENDAは基底核が全体低信号を示した。

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

ALS患者は平均年齢 61.5 ± 13.0 歳、発症から 24.0 ± 20.6 ヵ月で、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

NBIAの診断には進行性の錐体外路所見に加え、頭部MRIで基底核のT2WI異常低信号域を認め、さらにT2*WIやSWIで鉄沈着を確認することが有用である。自験例では共に鉄沈着が示唆され、遺伝子変異の確定に至った。

症例1はヨーロッパ系白人の一例が報告されていたが(Haack TB, et al. Am J Hum Genet 2012)、本邦での報告はない初のナンセンス変異であった。

我々の症例と既報告を含めて29例をまとめると、平均年齢が34歳、神経症状悪化時の年齢は平均25歳で女性の割合が89.7%であった。

症状は言語表現の障害、精神運動発達遅滞、ジストニア、成人期認知機能障害が全例に認められ、パーキンソンズムが9割、けいれん発作が6割、レット症候群様のしづさが3割(23人中)に認められた。L-DOPA反応性はデータが利用できた12人に限ると100%であった。画像所見では淡蒼球、黒質のT2WI低信号が全例に認め

られ、特徴的な黒質のT1WI Haloは9割に認められた。SENDAは黒質T1WI Haloが診断に有用と思われるが、全例には認められず、認められなかった症例は男性例や15歳女性と若年例であった。

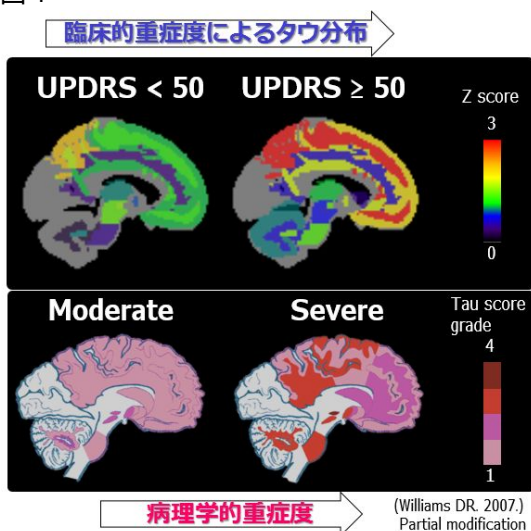
症例2はこれまでに報告のない新規変異であった。42歳で慢性頭痛があり、2年の経過でジストニア、構音障害、精神症状、錘体路徴候、小脳失調が進行した。これまでの報告ではジストニア、構音障害が全例に記載されていたが、数か月の経過で経過した。NFは表現型の多様性を持つため、確定診断にはFTL遺伝子の検査が重要となる(Nishida K et al. 2014)。

血清Ferは最初の報告では低下と報告されたが(Curtis AR, et al. Nat Genet 2001)、全例低下するものではない。脳脊髄液の著明なFer低下を認めたことから、バイオマーカーとなる可能性があり、血清Fer正常例でも脳脊髄液の検討が今後望まれる。NBIAは希少疾患であり、非典型例も多いことから、臨床情報のみで確定診断は困難である。今後エクソーム解析等によるゲノム医療の実用化が見込まれるため、正確な診断の上での、臨床情報収集、バイオマーカー探索は有効と考えられる。

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

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

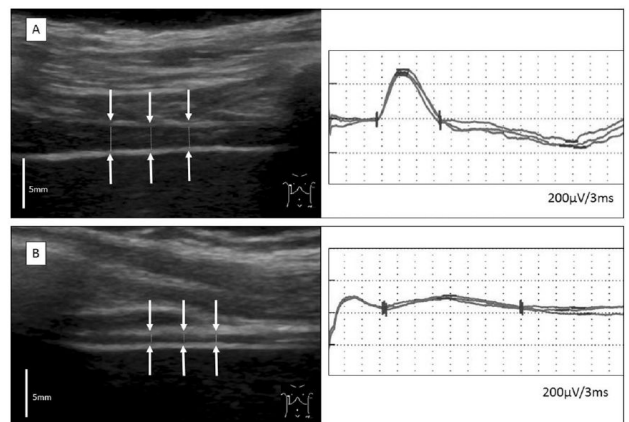
図1



上段は ^{11}C PBB3 BP^*_{ND} からZ scoreを算出し、今回使用した各ROIにUPDRS < 50 (n = 7)、UPDRS ≥ 50 (n = 7)で群に分けて平均値を示した。下段はタウ蓄積の

病理学的重症度をWilliamsらの報告から一部改変して引用。

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などで超音波を利用して、筋の構造や機能を評価した報告が散見する。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気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。



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

進行性錐体外路所見、頭部MRIで基底核の鉄沈着所見に加え、中脳黒質のT1WIで内部低信号/周囲高信号のHalo (SENDA)、脳脊髄液Fer低下(NF)などNBIAの積極的な鑑別のため、遺伝子検査を行うことが重要である。

^{11}C PBB3-PETを用いてPSPの背景病理に一致した領域にタウ蓄積を生体内で評価することができた。さらに前頭頭頂葉の白質におけるタウ蓄積の程度は臨床症状の重症度と有意な相関があり、タウPETは病期や治療効果の客観的指標となり得ることが期待された。

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. 研究発表

1. 論文発表

Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, et al. J Neurol Sci 342; 173-177: 2014.

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

O-23-4: Progressive supranuclear palsy 患者における臨床症候と ^{11}C PBB3 PET 集積の関係, 第56回日本神経学会学術大会, 2015-05-21

Pe-024-3: Brain metabolic correlates of tau accumulation in progressive supranuclear palsy, 第56回日本神経学会学術大会, 2015-05-21

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

Clinical significance of tau accumulation assessed by ^{11}C PBB3 PET in diverse tauopathies. 島田 斉, et al. 2015 World Molecular Imaging Congress, World Molecular Imaging Congress, 2015-09-02

O-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

O2-5-09: 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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

ALS の進行様式に関する定量的解析、脳表ヘモジデリン沈着症の治療

研究分担者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の進行を、局所症状の重症化と局所から他身体領域への症状進展という観点から定量的に解析し、疾患進行機序を背景とするであろう新たな病型分類の可能性を検討した。49 例の孤発性 ALS 患者を対象に、初発肢における複合筋活動電位の低下速度と、初発肢から次の別な身体領域に症状が進展する速度を定量化し、両者の関係について階層的クラスター解析をした結果、ALS の進行様式を（ ）局所進行優位群、（ ）領域進展優位群、（ ）中間群の 3 群に定量的に分類しうることを示した。上位運動ニューロン障害の有無はこの病型分類と特定の関連を見出せなかった。

脳表ヘモジデリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着することにより、緩徐に神経障害が進行する。9 例の症例について、瘻孔閉鎖術と髄液移行性のある鉄キレート剤投与をおこない、有効性について SARA、ICARS、髄液マーカー、脳 MRI、携帯型歩行解析装置による歩行解析で検討した。5 例で瘻孔閉鎖術を行い、4 例でキレート剤内服を行った。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認め、脳 MRI の T2*画像で、島付近で低信号域が軽減した。非内服例では症状の緩徐な進行を認め、SS に対して止血と鉄キレート剤投与が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

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）、細胞レベルでいうと、local progression は当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増えること、regional spread は異なる運動ニューロンプールにそれが広がることにそれぞれ相当する。ALS に prion-like propagation という病態機序を想定するならば、regional spread だけでなく、local progression も同じ運動ニューロンプール内における cell-to-cell propagation の結果と考えることができる。もし病因因子が初発運動ニューロンから周囲の正常な運動ニューロンへとドミノ倒し

に伝播して ALS が進行するのであれば、病変は連続的に進展し、初発運動ニューロンプールでの障害進行速度（local progression speed）と他の身体領域に障害の広がる速度（regional spread speed）には何らかの正相関があるはずである。しかし、針筋電図による我々の研究では ALS の病変進展は必ずしも連続的とは限らず（Sekiguchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014）、臨床的な観察からも症状の進行パターンは、一側の手（足）に初発し対側同肢、同側下肢（上肢）へと進展する典型的なものから、flail arm (leg) のような一部の症状が際立ち他身体領域になかなか進展しないものまで多様であり、疾患の進行には複数の機序が関与している可能性がある。

本研究の目的は、local progression speed と regional spread speed との定量的な関係に基づき、背景にあるであろう疾患の進行機序の違いによる ALS の新たな病型分類を試みることである。

脳表ヘモジデリン沈着症（Superficial siderosis: SS）は種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し、小脳、脳幹部、脊髄、大脳の神経細胞の変性をきたす。鉄キレート剤[1, 2] 投与の臨床試験が米国で進められている（第 3 相）。本疾患に対し、2012 年より我々が取り組んでいる治療介入研究の有効性と評価方法に関して検証した。

B. 研究方法

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

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

Local progression speed の指標には、CMAP 振幅が正常平均値から 1SD (SD は正常値の標準偏差) 低下するのに要する時間の推定値である local progression time (単位は月/SD) を用いた。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 θ 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 1)。による階層的クラスター解析 (Ward 法) を行い、local progression time と regional spread time の関係に基づく進行様式の群分けを行った。

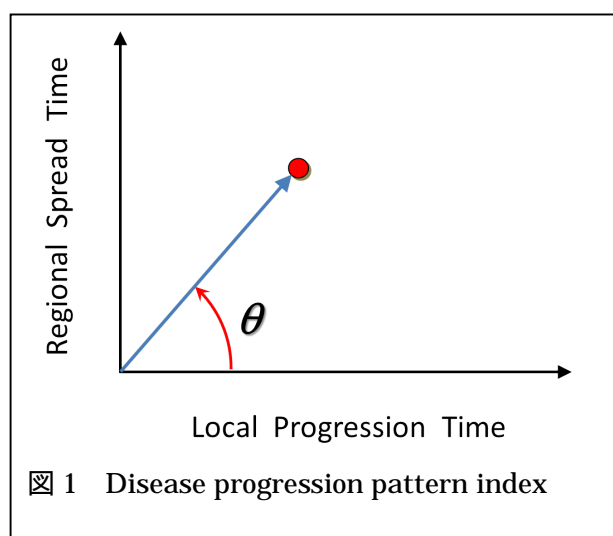


図 1 Disease progression pattern index

疾患進行に対する上位運動ニューロン障害の影響を検討するため、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 θ 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、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的場合に障害ありとした。

2012 年 12 月より 2015 年 10 月までに本研究にエントリーした SS 症例に対し、MRI-CISS 画像にて瘻孔同定症例 (右図参照) では瘻孔閉鎖術と、一部の症例に術後に髄液移行性のある鉄キレート剤 (Deferiprone) を投与し、瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価は SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)、髄液マーカー (タウ蛋白、8-OHdG)、脳 MRI (T2*画像)、携帯型歩行解析装置による歩行解析を用いた。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 患者プロフィール

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

2. 各指標の値および解析結果

Local progression time は 0.2 ~ 51.8 ヶ月 (平均 3.4)、regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月 (平均 9.4) であった。両者による X-Y plot を図 2 に示す。

Disease progression pattern index は 0 ~ 0.49 (平均 0.33) であった。によるクラスタリングを行い、クラスター間距離 0.6 でカットすると、患者群は () = 0 ~ 0.07 (平均 0.02) の 7 例、() = 0.15 ~ 0.39 (平均 0.31) の 19 例、() = 0.41 ~ 0.49 (平均 0.45) の 23 例、という 3 群に分けられた。この群分けによる local progression time と regional spread

time の X-Y plot を図 3 に示す。

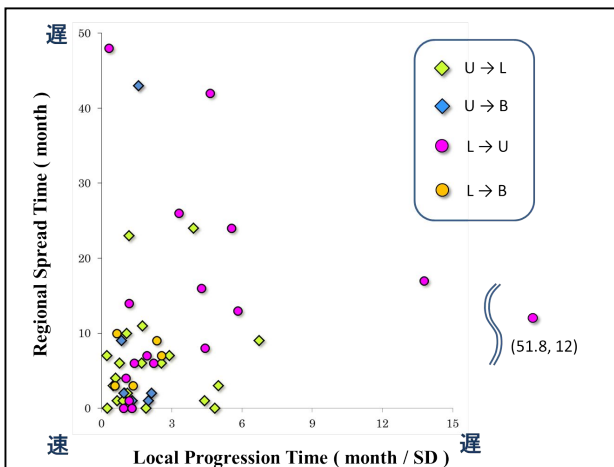


図 2 Local progression time と regional spread time による X-Y plot

U：上肢，L：下肢，B：球部。U→L は上肢初発で次に下肢に進展。ほか同様。

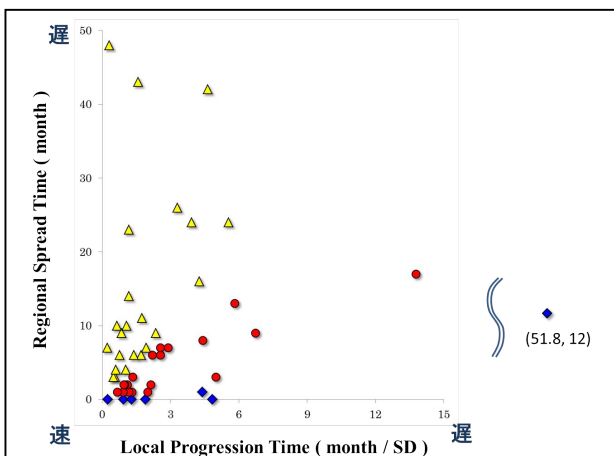


図 3 クラスタ解析による群分け

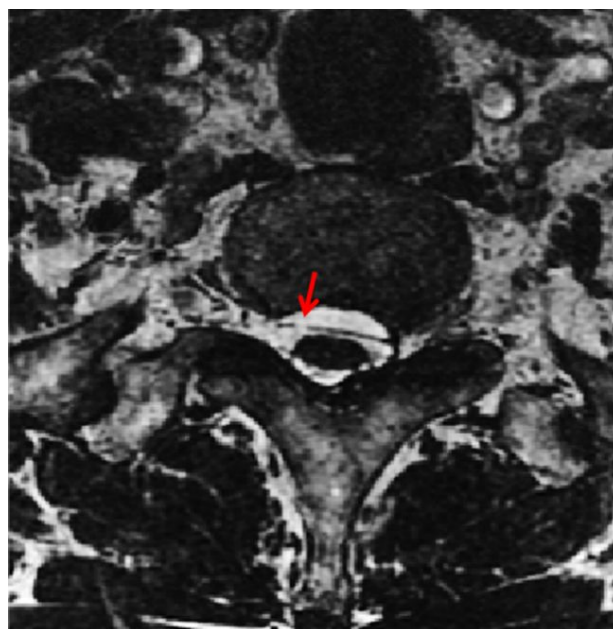
() 領域進展優位群(青い菱形), () 中間群(赤い丸), () 局所進行優位群(黄色の三角)

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)、 ρ 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)、 ρ 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)。

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 ヶ月 (中央値 1.3)、regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月 (中央値 6.0)、 ρ 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 ヶ月 (中央値 1.8)、regional spread time は 0 ~ 43 ヶ月 (中央値 6.0)、 ρ 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)。

エントリーは 9 例で平均年齢は 66.4 歳、男 7 例、女 2 例であった。全例緩徐進行性の失調性歩行、難聴、構音障害、錐体路徴候を認めた。5 例で瘻孔閉鎖術を施行した。うち 2 例で術後も緩徐に症状の増悪を認めた。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認めた。また、脳 MRI の T2*画像では、鉄キレート剤内服 22 ヶ月目で側副溝や島付近で低信号域が軽減していた。



D. 考察

ALS の進行様式を表す新たな指標として定義した disease progression pattern index は、local progression time と regional spread time の関係を定量化する指標である。が大きな値を取るほど、local progression time に比べて regional spread time が長い、すなわち局所症状の進行に対し他の身体領域への進展が相対的に遅いことを示す。したがって、今回クラスタ解析によって定量的に群分けされた 3 群 (結果の ~) のうちの小さい群は局所進行に対し相対的に領域進展の速い群 (領域進展優位群) といえ、逆にの大きい群は局所進行に対し相対的に領域進展の遅い群 (局所進行優位群) といえることができる。なお、上位運動ニューロン障害の有無によるの差はなく、local progression と regional spread から見た ALS の定量的な進行型と上位運動ニューロン障害との特定の関連はないことが示唆された。

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与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。

外科的手術により、全例で止血しており、硬膜瘻孔に対しては手術が効果的であった。

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

硬膜瘻孔後に症状が悪化した症例を含め、Deferiprone 内服症例では症状が改善、あるいは横ばいで推移しており、Deferiprone 内服により症状の進行を抑制、あるいは改善する可能性が示唆される。

E. 結論

今後治療の新たな標的となる可能性のある疾患の進行機序を想定した新しい視点での病型分類を策定するための基礎的検討を行った。Local progression と regional spread の関係を定量的に表す disease progression pattern index により ALS の進行様式を定量的、数学的に評価、解析する手法を確立し、階層的クラスター解析により ALS を領域進展優位群、中間群、局所進行優位群の 3 群に分類することができた。群の違いは疾患進行に関わる病態の違いを反映している可能性があるが、このような群分けの臨床的な意味については今後さらなる症例蓄積と検討が必要である。

硬膜に瘻孔を有する SS は外科手術による止血と鉄キレート剤投与が有効であることが示唆された。

[参考文献]

- [1] Levy M. et al, American journal of Neuroradiology 2011;32(1):E1-E2
- [2] Levy M. et al, Stroke 2012;43(1):120-4

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

1. Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110.

2. 学会発表

1. 叶内 匡、関口輝彦、水澤英洋、横田隆徳．筋萎縮性側索硬化症の初発部位における障害進行と他身体領域への症状進展の関係．第 55 回日本神経学会学術大会 福岡、2014.5.21 .
2. 叶内 匡、関口輝彦、横田隆徳．筋萎縮性側索硬化症の初発部位における障害進行と他身体領域への症状進展の関係．第 44 回日本臨床神経生理学会．福岡、2014.11.20 .
3. 叶内 匡、横田隆徳．シンポジウム 3 ALS の電気生理 update：電気診断基準と病態へのアプローチ．筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病変進展機序への電気生理学的アプローチ．第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会．大阪、2015.11.5 .
4. 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 .
5. 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会学術大会．福島、2016.10.28 .
1. 笠井悠里葉、三條伸夫、能勢裕里江、尾崎心、鈴木基弘、吉井俊貴、石川欽也、田沼直之、李鍾昊、三苫博、箕慎治、大川淳、横田隆徳．脳表へモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討．第 56 回日本神経学会学術大会．新潟、2015.5.21.

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

神経変性疾患の臨床診断の精度上昇への取り組み

小野寺 理¹⁾

下畑享良¹⁾，豊島靖子²⁾，金澤雅人¹⁾，西澤正豊¹⁾，高橋均²⁾，柿田明美²⁾，饗場郁子³⁾，池内健⁴⁾，村山繁雄⁵⁾，森田光哉⁶⁾，徳田隆彦⁷⁾，瀧川洋史⁸⁾，中島健二⁸⁾，横山裕一²⁾，石原 智彦⁹⁾，小山 哲秀¹⁰⁾，他田 真理²⁾，熱田 直樹^{11) 12)}，祖父江 元^{11) 12)}

1)新潟大学脳研究所神経内科，2)同病理学，3)独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科，4)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，5)東京都健康長寿医療センター，6)自治医科大学内科学講座神経内科学部門，7)京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学，8)鳥取大学医学部脳神経内科 9) 同分子神経疾患資源解析学科，10) 同 システム脳病態学分野，11) 名古屋大学 12) JaCALS 事務局

研究要旨

本研究では、変性疾患の診断精度を上げるための包括的な試みを3つの疾患にて行った。まず、小脳性運動失調が目立つ進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) の臨床像を明らかにし、臨床診断基準を作成した。病理学的に診断が確定した PSP-C 4 例と、臨床的に鑑別を要する多系統萎縮症 (MSA-C) 11 例の臨床像の比較を行った。この結果、PSP-C は成人発症、緩徐進行性で、体幹および四肢の小脳性運動失調、垂直性核上性注視麻痺、転倒を伴う姿勢保持障害を呈するものの、自律神経障害や hot cross bun sign を認めない疾患と考えられた。以上を踏まえ、臨床診断基準案を作成した。PSP の臨床病理学的スペクトラムは広く、次に、その組織学的病変分布とタウ蓄積アストロサイトの形態から、連続性を示す3群 (typical PSP、PNLA type1、PNLA type2) を見出し、その臨床症状上の特徴を抽出した。さらに筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、ALS の鑑別において、SMA type4 の重要性は低いことを示し、本邦においても SMN2 の遺伝子量多型と ALS の発症に関連がある事を示した。

本研究では、変性疾患の新たな診断分類、その症状に寄与する因子を同定することを目的とした。

初年度は、進行性核上性麻痺の新たな疾患分類として、初期から小脳性運動失調が目立ち、経過中、脊髄小脳変性症と臨床診断されている進行性核上性麻痺の一群 progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) (Kanazawa M et al. Mov Disord 24:1312-1318, 2009; Kanazawa M et al. Parkinsonism Relat Disord 19:1149-51, 2013) の臨床像を明らかにし、臨床診断基準を作成することを目的とした。

次年度は PSP の亜型と考えられている Pallido-

の予後に関わる因子を抽出することを目的とした。

最終年度は、代表的な成人発症の運動神経疾患である、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) について、代表的な下位運動ニューロン疾患: Lower motor neuron disease (LMND) である脊髄性筋萎縮症: Spinal muscular atrophy (SMA) の原因遺伝子 Survival motor neuron: SMN の copy 数多型: copy number status (CNS) の関連について検討した。

B. 研究方法

臨床的に鑑別を要する MSA-C と臨床像の比較を行った。具体的には、病理学的に診断が確定した PSP-C 4 例と MSA-C 11 例の臨床像を、診療録を用いて後方視的に比較した。病初期の鑑別が可能か検討することを目的として、発症から 2 年以内の臨床像を比較した。また頭部 MRI 所見についても検討を行った。

また PNLA に関しては PSP 関連疾患と病理診断された連続剖検例 PSP 関連疾患 40 剖検例を対象として検討した。

ALS については 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。

本研究はいずれも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

PSP-C は MSA-C と比較して、高齢で発症し (68.8 ± 4.4 歳 vs. 58.3 ± 7.4 歳; $P=0.009$), 垂直性核上性注視麻痺の頻度が高く (75% vs. 0% ; $P=0.011$), 発症 2 年以内の転倒も多かった (100% vs. 27.3% ; $P=0.026$)。また Gilman 分類を満たす著明な自律神経障害を認めなかった (0% vs. 90% ; $P=0.035$)。頭部 MRI では小脳は均整を保ったまま萎縮し、橋小脳槽の拡大を認めた (図 1)。進行期には第 4 脳室の開大も認めたが、hot cross bun sign を認めた症例はなかった。

以上を踏まえ、以下の臨床診断基準案を作成した。必須項目を、(A) 緩徐進行性、(B) 40 歳以上の発症、(C) 垂直性核上性注視麻痺、(D) 発症 2 年以内の体幹かつ四肢の小脳性運動失調、(E) 発症 2 年以内の転倒を伴う姿勢保持障害とし、除外項目を、著明な自律神経異常症と、頭部 MRI での hot cross bun sign とした。自律神経異常症は Gilman 分類の probable MSA に従い、尿失禁 (男

性では陰萎を伴う)、もしくは起立性低血圧 (起立後 3 分以内の収縮期 30 mmHg または拡張期 15 mmHg 以上の低下) の少なくともひとつを認めることとした。Probable PSP-C は A, B, C, D, E のすべてを認める症例とし、possible PSP-C は A, B, D, E を認める症例とした。

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

AT8 陽性 TA は、細長い放射状の突起様構造を示し、eTA は、短く太い構造を示した。IMARIS を用いて同一サイズのボクセル内で測定した。AT8 陽性構造物の比較では、TA が eTA より有意に大きく、それを構成する粒子の大きさが小さく数が多いという結果を得た。

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

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

TA 群は eTA 群に比べ運動野、中脳被蓋、橋核、小脳歯状核の神経細胞脱落とタウ関連病理の

程度が強かった一方、淡蒼球・黒質・視床下核 (PNL) では、神経細胞脱落の程度が PNLA type1, 2 群が PSP 群より強かった。既報で PNLA の特徴とされているスフェロイドの出現は各群で差を認めなかった

発症後 2 年以内の認知機能障害は、TA 群で有意に多くみられた ($p < 0.05$)。開眼失行を含む開眼困難は PNLA type1 群に優位に多く認められた ($p < 0.05$)。統計学的有意差を認めなかったものの、PSP の古典的症状である垂直方向眼球運動制限、転倒、姿勢反射障害、寡動は初期の段階で TA 群に多い傾向があった。一方で、振戦とすくみ足は全経過中で eTA 群に多い傾向があった。発症から歩行不能 (車イス) になるまでの生存期間中央値は PNLA type 1 群で有意に長かった ($p < 0.05$)。PNLA の臨床的特徴とされる表現形である純粋無動症 (または predominantly akinesia) は、eTA 群のみで認められた。

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

ALS の解析では、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。

一方で SMN2 CNS は、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, $p = 0.03$)。

D. 考察

病理学的に診断が確定した PSP-C 4 例と、臨床

的に鑑別を要する多系統萎縮症 (MSA-C) 11 例の臨床像の比較を行い、その結果をもとに臨床診断基準案を作成した。しかし病理学的に診断が確定された PSP-C 症例は 4 例と少ないことから、今後、全国調査による症例の蓄積を行い、診断基準の検証を行う必要がある。

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

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

ALS と SMN の関係では、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。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, コントロール群と比較すると、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)。

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、一定していない (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、PSP-C は、成人発症、緩徐進行性で、体幹および四肢の小脳性運動失調、垂直性核上性注視麻痺、転倒を伴う姿勢保持障害を呈するものの、自律神経障害や hot cross bun sign を認めない疾患と考えられた。以上を踏まえ作成した診断基準案を用いて症例の蓄積を行い、診断基準の検証を行う必要がある。

PSP の臨床病理学的スペクトラムは広く、そ

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

さらに ALS では、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

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, Shimizu T, Nagao M, Watabe K, Arai N, Oyanagi K, Onodera O, Hayashi M, Takahashi H, Kakita A, Isozaki E. Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). Acta Neuropathol Commun. 30;4(1) 107-2016
2. Jiang H, Shimizu H, Shiga A, Tanaka M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Familial amyotrophic lateral sclerosis with an I104F mutation in the SOD1 gene: Multisystem degeneration with neurofilamentous aggregates and SOD1 inclusions. Neuropathology. 37(1) 69-77. 2016
3. 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
4. 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
 5. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol.* 26(2) 155-66. 2016
 6. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, et al. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2(4) 417-26. 2015
 7. Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet.* 4;95(3) 294-300. 2014
 8. Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 40(6) 783-8. 2014
 9. Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S, Camu W, Neitzel B, Onodera O, van Rheenen W, Pinto S, Weber M, Smith B, Proven M, Talbot K, Keagle P, Chesi A, Ratti A, van der Zee J, Alstermark H, Birve A, Calini D, et al. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. *J Med Genet.* 51(6) 419-24. 2014
 10. Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: a pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology.* 34(4) 392-7. 2014

2.学会発表

Shimohata T, Kanazawa M, Takahashi H, et al. Clinicopathological features and diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C). Cure PSP 2014, International Research Symposium (Baltimore)

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

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 .

（総合）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、タウの画像化

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 家系を対象にサンガーシークエンスおよび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。¹⁸F-THK5351 PET を用いることで CBS 患者のタウ凝集体を画像化でき、¹⁸F-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 ¹⁸F-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：これまでに集積した日本人家族性 ALS 111 家系に対して、サンガーシークエンスにより *SOD1* および *FUS* 変異の有無を確認した。*C9ORF72* 遺伝子リピート伸長は repeat-primed PCR 法で確認した。以上の方法で未同定であった家系を対象に 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。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 ¹⁸F-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、扁桃体、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：まず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。*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。

63 家系において原因遺伝子が不明であったため、そのうち解析可能であった 45 家系（51 例）に対してターゲットリシークエンス解析をおこなった結果、6 例に既知の *ANG*、*OPTN*、*SETX*、*TARDBP* 遺伝子変異を同定した。*C9ORF72* 遺伝子の異常リピート伸長は一例も認められなかった。

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

（総合）研究報告書

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 ^{18}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。

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、 ^{18}F -THK5351 PET によって CBS 患者のタウ凝集体を画像化でき、 ^{18}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 ^{18}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 ^{18}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

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析の診療への応用に関する研究と 神経疾患における二足および四足歩行の定量的解析

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科教授

研究要旨

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエクソーム解析を施行した 717 症例のデータに基づき、病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および変異の同定、エクソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、VUS (Variant of unknown significance) 検出数、の 3 項目について検討を行った。結果、病原性を有する可能性のある変異が 209 例 (29.1%) において検出され、その有用性が示された。また、エクソーム解析データに基づいたコピー数変異の検出では、さらに 10 例 (1.4%) において病原性変異が検出された。また、1 例あたり平均 62 個の VUS が検出された。

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

神経変性疾患には、遺伝性疾患が占める割合が多く、また、同じような表現型においても遺伝的異質性が高い場合が少なくない。このような背景のもと、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を診療現場で活用するクリニカルシーケンシングの普及が期待されている。本研究では、クリニカルシーケンシングを神経変性疾患に適用し、その有効性と課題について検討した。

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

神経変性疾患の遺伝子診断目的に、当院でエクソーム解析を施行した 717 症例（痙性対麻痺

264 例、脊髄小脳変性症 156 例、筋萎縮性側索硬化症 58 例、パーキンソン病 37 例、筋疾患 36 例、シャルコー・マリー・トゥース病 32 例、白質脳症 27 例、その他 107 例）のデータを元にして、(1)病原性を有する可能性の高い変異の絞り込み手法の検討および病原性変異の同定、(2)エクソーム解析データに基づくコピー数変異の検出、(3)VUS (Variant of unknown significance) の検出数、の 3 項目について検討を行った。

エクソームデータ解析は、(1)各塩基配列データのヒトゲノムリファレンス (hg19) 上への貼り付け (Borrows Wheeler Aligner)、(2)遺伝子変異の検出 (Samtools)、(3)遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異の除去 (当施設作成のプログラム)、(4)各変異について当施設内コントロールの頻度情報および公開データベースの情報を付加 (当施設作成のプログラム)。また、公開データベースについては、コントロール集団の変異頻度データとして、ExAC (The Exome Aggregation Consortium)、Exome Variant Server (NHLBI Exome Sequencing Project)、HGVD (Human Genetic Variant Database)、疾患関連の変異デ

データベースとして HGMD (Human Gene Mutation Database), 遺伝性疾患に関する情報データベースとして OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) を使用した。

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

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。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

遺伝子産物機能に影響を与えないと想定される変異(同義置換変異, イントロン領域の変異)を除くと, エクソーム解析によって 1 例あたり平均 11100 個の変異が検出された。さらに, 公開データベースおよび当科健常者解析データから得られた健常者における頻度情報, OMIM データベースから得られた神経疾患関連遺伝子のリストおよび遺伝形式情報を用いて, 自作のプログラムを用いて変異の絞り込みを行ったところ, 1 例あたり平均 6.2 個の変異が検出された。これらの変異について, (1) 変異が既報告のある変異もしくは機能喪失変異かどうか, (2) 臨床診断名と OMIM に登録されている疾患名が一致するかどうか, の 2 項目に基づき, 病原性変異の可能性があるかどうかについて判定を行い, 最終的に病原性を有する可能性のある変異を 209 例(29.1%)において同定した。また, 既報のプログラムである Conifer を用いてコピー数変異の検出を行い, 新たに 10 例(1.4%)において病原性を有する可能性の高い変異を検出した。さらに, 健常者において検出されず, 疾患との関連の報告もこれまでに無い変異を VUS (variant of unknown significance) と定義し, 検索を行ったところ, 1 例あたり平均 62 個の VUS が検出された。

四つ違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 の数値で四つ違いを定量化することに成功した。

D. 考察

今回の解析で, 717 例中 209 例において病原性を有する可能性のある変異が検出され, 神経疾患の遺伝子診断において有用であることが示さ

れた。なお、209例のうち24例では、病原性を有する可能性のある変異を複数個有していた。このような症例において、一方の変異のみが病原性を有していると判断して良いのか、両方の変異が共同して疾患発症に関わっていると考えたほうが良いかは、判断が難しいと考えられる。複数の遺伝子異常の関与による疾患発症についての知識は現時点では少なく、今後の情報の蓄積を待つ必要がある。また、今回1例あたり1万個を超える多数の変異の中から目的の変異を抽出するにあたり、可能性のある少数の変異に絞り込む作業を、自作のプログラムを用いて行った。エクソーム解析が行われるようになって以降、現在も新規病因遺伝子が次々と同定されており、過去に解析された症例についても、アップデートされた情報を用いた定期的な再解析・検討が必要であることを考えると、手作業での変異確認では限界があり、プログラムを用いた変異検出の自動化が必要と考えられる。Coniferを用いたコピー数変異についての解析では、10例において変異を検出した。コピー数変異を含め、エクソーム解析では検出が困難な変異は少なくなく、診断感度を高めるためには、他のゲノム解析技術も併用すべき場合があると考えられる。また、今回の解析において、1例あたり平均62個という多くのVUSが検出された。診断病名に一致する既知の遺伝子変異が見つからない場合、これらのVUSの中から病原性変異の可能性のある変異を探索することになるが、臨床診断名が正確でない場合にその病名をキーとして変異の検索を行うと、実際には関係のない遺伝子を病原性変異と判定する可能性がある。従って、病原性変異の絞り込みにはなるべく正確な臨床診断名が必要である。また、正確な臨床診断名に基づく場合であっても、VUSを病原性変異と判断する場合には、将来的な情報の蓄積（健常者で検出されることがわかった、別のVUSが病原性を有していることが判明した、など）によって評価が変わる可能性があることについて、十分に考慮に入れる必要がある。さらに、このように多数検出されるVUSについて解釈を行うためには、大規模な日本人健常者のゲノム多様性のデータベース、病原性変異のデータベースの作成も必須であると考えられる。また、今後臨床応用していくにあ

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

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

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

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

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. 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
2. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nunoi H. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet*. 2016 Dec 8. doi: 10.1038/jhg.2016.149.

3. Williams KL, Topp S, Yang S, Smith B, Fifita JA, Warraich ST, Zhang KY, Farrarwell N, Vance C, Hu X, Chesi A, Leblond CS, Lee A, Rayner SL, Sundaramoorthy V, Dobson-Stone C, Molloy MP, van Blitterswijk M, Dickson DW, Petersen RC, Graff-Radford NR, Boeve BF, Murray ME, Pottier C, Don E, Winnick C, McCann EP, Hogan A, Daoud H, Levert A, Dion PA, Mitsui J, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, Kost J, Gellera C, Gkazi AS, Miller J, Stockton J, Brooks WS, Boundy K, Polak M, Muñoz-Blanco JL, Esteban-Pérez J, Rábano A, Hardiman O, Morrison KE, Ticozzi N, Silani V, de Bellerocche J, Glass JD, Kwok JB, Guillemin GJ, Chung RS, Tsuji S, Brown RH Jr, García-Redondo A, Rademakers R, Landers JE, Gitler AD, Rouleau GA, Cole NJ, Yerbury JJ, Atkin JD, Shaw CE, Nicholson GA, Blair IP. C9orf72 mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nat Commun.* 2016 Apr 15;7:11253.
 4. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saito H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2016 Jun;61(6):547-53.
 5. Ishiura H, Tsuji S. Epidemiology and molecular mechanism of frontotemporal lobar degeneration/amyotrophic lateral sclerosis with repeat expansion mutation in C9orf72. *J Neurogenet.* 2015;29(2-3):85-94.
 6. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology.* 2014 Feb 25;82(8):705-12.
- 2.学会発表 なし
- H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

筋萎縮性側索硬化症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教授

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断基準は、特異度が高いものの感度が低いことが問題となっている。El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準で、どちらの診断感度が高いか比較することを目的とした。また近年、上位運動ニューロン障害を検出する検査手法として、経頭蓋 2 連発磁気刺激検査 (TTMS)の有用性が注目されている。TTMS の診断への有用性を確立するため、TTMS パラメータの病期変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

診断基準研究

El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準の診断感度を比較した、8 つの研究のデータを用いて検討した。881 名の ALS 患者、および 205 名の ALS 類似の疾患の患者データを、El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準でどちらの診断感度が高いかを比較検討した。また、Awaji 診断基準に、“probable-laboratory supported” の項目を加え、改定 Awaji 基準とし、その感度も検討した。

TTMS 研究

ALS 患者 189 名を対象に、TTMS 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。

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)。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個

人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C. 研究結果

診断基準研究

Awaji 基準の診断感度は 0.70 (0.51-0.83)、改定 Awaji 基準の感度は 0.73 (0.56-0.85)、El Escorial 基準の感度は 0.58 (0.48-0.68)であった。ALS 類似疾患を Awaji 基準および改定 Awaji 基準が、ALS と診断した症例はなかった。発症部位で分類し解析すると、球発症での Awaji 基準の診断感度は 0.72 (0.51-0.86)、改定 Awaji 基準の感度は 0.73 (0.55-0.86)、El Escorial 基準の感度は 0.55 (0.42-0.68)であった。一方四肢発症では、Awaji 基準の診断感度は 0.73 (0.44-0.91)、改定 Awaji 基準の感度は 0.76 (0.50-0.91)、El Escorial 基準の感度は 0.62 (0.42-0.78)であった。

TTMS 研究

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。

TTMS 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

診断基準研究

Awaji 基準の感度は El Escorial 基準を比べて、12%高かった。特にこの感度上昇は、球症状発症の ALS で認められた。改定 Awaji 基準の診断感度は他に比べて高く、特に四肢発症で感度向上が認められた。

これまでいくつもの研究で、Awaji 基準および El Escorial 基準の感度が比較されている。そのうち多くの研究が、Awaji 基準の診断感度向上を報告している。今回、meta-analysis でも同様の結果であった。

また四肢発症では、いくつかの研究が Awaji 基準を用いることで診断感度が低下する可能性を指摘している。今回の研究では、そのような結果はなく、また、改定 Awaji 基準を用いることで診断感度が更に向上していた。

より早期に ALS 診断を行うためには、Awaji 基準あるいは、改定 Awaji 基準を用いる方が良いかもしれない。

TTMS 研究

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 TTMS 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

El Escorial 基準に比べて Awaji 基準の方が、診断感度には有用な可能性がある。

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

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. *Neurorol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):551-63. 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. *Neurorol 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*.

8: Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015 Aug 4;85(5):404-12.

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

Jun;16(3-4):230-6.

2.学会発表

1. 荒木信之, 山中義崇, Aupama Poudel, 劉韋冰, 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カンファレンス. 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。
5. 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤 充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原 聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴 パーキンソン病・多系統萎縮症との比較. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015、新潟。
6. 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴 パーキンソン病・多系統萎縮症との比較. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2015、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

原発性側索硬化症に関する研究

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

全国の日本神経学会認定施設を対象とした原発性側索硬化症（PLS）に関するアンケートを元に、神経内科医の認識および本邦での PLS の臨床像を解析した。PLS については、約 5 割の神経内科医が筋萎縮性側索硬化症（ALS）の一亜型とし、約 3 割が独立疾患とした。臨床像については二次調査で 19 症例の PLS 症例を解析した。さらに、痙性構音障害を呈する症例を対象として電気生理学的検査を行い、診断上の有用性を検討した。

A 研究目的

原発性側索硬化症(PLS) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一亜系として分類される事もあり、その疾患独立性についてのコンセンサスは得られていない。また臨床上、遺伝性痙性対麻痺との鑑別が困難である事も知られている。そこで PLS の疾患独立性およびその臨床像を明らかにするとともに、臨床診断に有用な電気生理学的検査について検討することを目的とした。

B 研究方法・対象

一次調査として全国の日本神経学会認定施設にアンケート調査を行い、PLS に対する認識および PLS 症例の有無について調査を行い、さらに二次調査として、臨床調査に承諾して頂いた 15 施設から 19 症例の回答を回収し、臨床像について調査した。

また電気生理学的検査の診断上の有用性を検討するため、痙性構音障害を呈している当院の 3 症例を対象として、経頭蓋磁気刺激法(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。

C 研究結果

PLS に関する認識では、独立疾患としたものが約 3 割、ALS の一亜型としたものが約 5 割であった(図 1)。19 症例の平均発症年齢は 58 ± 11 歳(38~77 歳)であり、男女比は男性 9 症例、女性 10 症例でほぼ 1:1 だった。初発症状 で多かったのが下肢筋力低下の 12 症例、次が構音障害の 11 症例だった(表 1)。

電気生理学的検査では、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、正中神経の F 波出現率が高い傾向があり(図 2)、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

PLS 症例をまとめると、やや男性に多く、発症年齢は 50 歳前後、罹病期間は 10 年前後、初発症状は 7 割が痙性対麻痺型で 1 から 2 割が球麻痺型、残りが痙性対麻痺と球麻痺の混合型とされている。PLS の臨床面での ALS との違いは、罹病期間が長い点と痙性対麻痺で発症する症例が多い点であるが、痙性対麻痺型で発症した場合には、遺伝性痙性対麻痺との鑑別が困難になる場合がある。また当初 PLS と診断した症例でも後に下位運動ニューロン障害が加わり、ALS へと診断が変更されることも多く、多くの神経内科医が PLS を ALS の亜型と考える要因となっ

ていると思われる。

実施した電気生理学的検査では TMS の感度および特異度が高いように思われた。

E 結論

アンケート調査を通じて神経内科医の PLS に対する認識および、現在 PLS と診断している症例の臨床像を解析した。また PLS の診断では TMS 検査が有用であることを確認し、今後は痙性構音障害を呈する症例を対象として、その疫学および臨床的特徴等を検討していく予定とした。

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。

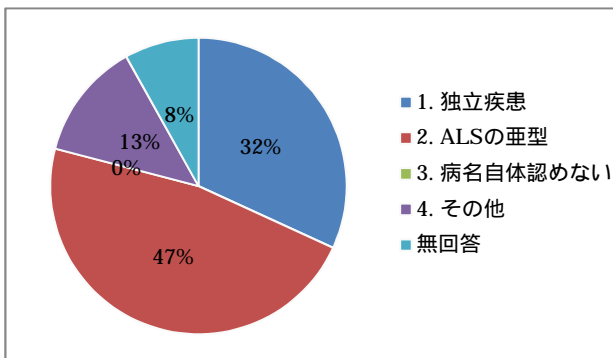
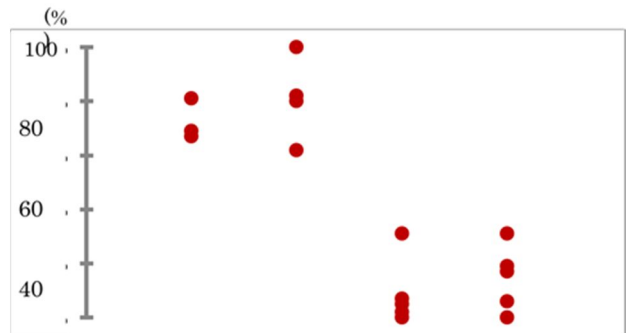


図1 神経内科医の PLS に対する認識

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

表1 アンケートに基づく本邦における PLS 臨床像



| | PLS | (H)SP | ALS | SBMA |
|---|-----|-------|-----|------|
| n | 3 | 4 | 5 | 5 |

図2 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 調査

わたなべ やすひろ

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

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

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）と行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）の行動・性格変化の評価尺度である ALS-FTD-Q の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を確立し妥当性を検討した。全国 17 施設で、FTD を合併しない ALS 症例（92 例）、ALS-bvFTD 症例（6 例）、bvFTD 例（16 例）、健常者（32 名）を対象に調査を実施した。本検討において、ALS および bvFTD 症例における行動・性格変化を検出することが可能であることを示した。原著では ALS-FTD-Q は FAB や MMSE といった認知機能尺度と中等度の相関し不安・抑うつ評価尺度との相関は乏しかった。一方、本邦での検討では ALS-FTD-Q-J は不安・抑うつ評価尺度との中等度の相関を示したものの FAB や MoCA といった認知機能尺度との相関に乏しかった。ALS-FTD-Q は国際間での ALS/FTD 患者の行動・性格変化を比較できる尺度となり得ると考えられた。現在本研究は ALS から FTD へ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。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

全国 17 施設の共同研究として認知症のない ALS

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

（倫理面への配慮）

主研究施設での倫理申請の上で、各施設での倫理申請を行った。

C. 研究結果および考察

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

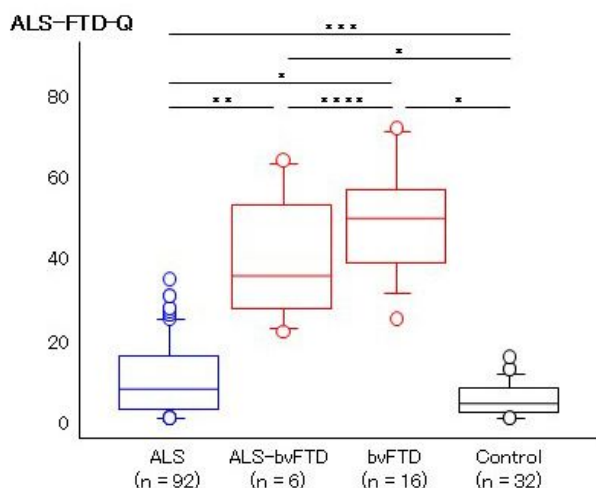


図 1 ALS-FTD-Q のスコア分布 (boxplot)

*: $p < 0.0001$, **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.01$, ****: $p < 0.05$, Mann-Whitney U test.

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

D. 結論

ALS-FTD-Q-J は日本人の ALS / bvFTD 例の評価にも有用であることを示した . ALS / bvFTD 例の特徴を更に描出するために , 現在本研究は縦断研究に移行している .

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

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

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

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

Watanabe Y, et al. 27th International Symposium on ASL/MND, Dublin, December, 2016.

5) 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

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.

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

G. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

ALS 医療ニーズと地域医療資源調査 ならびに難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態調査

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

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

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

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。

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。

B. 研究方法

公的支援制度・医療処置・福祉器具・情報源・心理的ケアの問題などについて、現状と満足度を問うアンケート調査を行った。アンケートは多項目選択式で、胃瘻や人工呼吸器に関してインフォームドコンセントがとれていない患者に対しては、これらについての設問を除いたアンケート用紙を準備した。アンケート用紙の配布は、班員の先生方と全国の難病医療専門員に依頼した。

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

C. 研究結果

26 都道府県から計 151 件の回答を得た。回答者のうち 137 人 (91%) が在宅療養中で、そのうち 74 人 (54%) が ADL 全介助、68 人 (50%) が痰の吸引・胃瘻・人工呼吸器のいずれか一つ以上の医療処置を行っていた。「障害年金制度」「障害者総合支援法による重度訪問介護」の認知度は 50% と低かった。訪問診療や訪問看護に比べ、訪問介護の頻度に対する満足度は低かった。レスパイト入院の実施率は 25% と低かった。胃瘻や人工呼吸器の導入時期について、TPPV は胃瘻と NPPV に比べ「遅かった」との回答が多かった。また意思伝達装置の導入

時期についても、使用中の45人のうち12人(21%)は「導入が遅かった」と回答した。

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。

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。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。

D. 考察

難病患者への情報提供のあり方や利用率の低い制度の問題点を検討していく必要があると考えられた。そのためには、神経難病患者の療養に専門的知識をもつ難病医療専門員の関わりが重要と考えられるが、難病医療ネットワーク事業では、専門的な知識を有する人材の確保の困難さが課題として挙げられていた。

E. 結論

当事者と都道府県窓口を対象とした調査を実施した。ALS当事者を対象とした調査では、療養状況と、それに対する満足度を調査した。介護者の確保が大きな問題であり、利用率の低かった制度の問題点や情報提供のあり方を提案していきたい。都道府県窓口に対する調査では、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

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)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)小早川優子、岩木三保、山崎亮、吉良潤一:ALS医療ニーズと地域医療資源調査:医療行為・福祉機器に対するニーズに焦点をあてて.日本難病医療ネットワーク学会機関誌,2015,3(1),p54.
- 2)岩木三保、小早川優子、山崎亮、吉良潤一:ALS医療ニーズと地域医療資源調査:難病医療専門員へのニーズに焦点をあてて.日本難病医療ネットワーク学会機関誌,2015,3(1),p91.
- 3)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

高齢者タウオパチー・レビー小体病バイオリソース構築
報告者氏名 村山繁雄¹⁾³⁾⁴⁾

報告者氏名 仙石鍊平¹⁾、金丸和富²⁾、中野雄太³⁾、高田忠幸⁴⁾、金田大太¹⁾、齊藤祐子⁵⁾
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、高齢者タウオパチー・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。診断には神経心理検査を含む神経所見、MRI、脳血流シンチを必須とし、MIBG 心筋シンチを適宜加えた。高齢者タウオパチーが疑われる場合、FDG, PIB, tau (PBB3, THK5351)PET を選択症例で撮像した。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 例であり、ブレインバンク総登録例は 1,130 例であった。これらのデータは認知症・運動機能障害での高齢者タウオパチー・レビー小体病の頻度、自然歴調査に貢献すると考える。（407 字）

A.研究目的

高齢者タウパチー・レビー小体病（LBD）は、アミロイド 蛋白（A β ）蓄積を前提とせず、タウないしレビー小体病理を基盤とする疾患群である。高齢者コホートにおいてはこれらがアルツハイマー病（AD）同様 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。我々は高齢者コホート連続剖検例を用い、本疾患群の発症頻度と、自然歴検討と同時にリソース構築を試みた。

B.研究方法

当施設受診運動・認知障害を呈する症例に、一次スクリーニングとして神経学的診察、MMSE、長谷川式簡易知能スケール検査、画像診断として MRI（含嗅球体積測定）、脳血流シンチを必須、MIBG 心筋シンチを選択検査とした。包括研究同意のもと、長期縦断研究参加同意者にはパス入院で、追加神経心理検査（Rivermead Behavioral Memory Test/FAB/GDS）髄液・血清 apoE4 表現型検査を行った。

トバイオマーカーとしてのタウ、リン酸化タウ（ptau）A β 1-42 と、ドーパミン代謝産物である HVA、セロトニン代謝産物でアル 5HIAA を機能マーカーとして測定した。残髄液・血清はリソース化した。

レビー小体病の生検診断の試みとして、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、嗅覚検査異常、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。

開頭剖検同意取得時高齢者ブレインバンク（BBAR）登録同意も採取した。凍結リソースとしては、スライスした半脳、標本部位以外の全脊

髄、交感神経節、胃・食道移行部を構築した。全例に対し ptau (AT8), リン酸化 シヌクレイン (psyn#64) リン酸化 TDP43 (pSer204/205), ubiquitin (Sigma) 抗体免疫染色でスクリーニングし、沈着プロファイルを検討した。

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累積 3427 例、BBAR 登録数は 1,130 例となった。

高齢者タウオパチーは、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型老年期認知症 (PART) 進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症を主たる疾患とするが、今回オーストリアウィーン研究所の援助により、global glial tauopathy (GGT) が BBAR 登録症例中にも 2 例存在することが明らかとなった。

また、preclinical PSP, prodromal PSP に加え、preclinical CBD の存在も明らかになった。

一方 LBD についても preclinical, prodromal が symptomatic の 1/10 程度に存在し、全てを合わせると高齢者の 1/3 に及ぶことが明らかとなった。さらに剖検所見との対比で、5HIAA、HVA の低値がレビー小体の存在を示唆する所見を得たことは大きい。

嗜銀顆粒性認知症については剖検脳における頻度は神経原線維変化とレビー小体の中間に属し、頻度においても同様であることは、Braakらの報告と一致する結果である。

なお今回 THK5351 タウイメージで陽性所見が得られた点は、今後の検討に期待が持たれる結果と考えられる。

D. 考察

高齢者タウオパチー・レビー小体病は高齢者の運動・認知機能障害の基盤を形成する点で、高齢者医療においては重要な位置を占める。抗リン酸化タウ、3 リピート (R), 4R タウ特異抗体、抗リン酸化 シヌクレイン抗体により、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、タウ、シヌクレインとも、プリオンとしての性質を持つことが仮説として提唱されている。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。

高齢者タウオパチーに関しては、最近行政解剖連続剖検例の検討より、嗜銀顆粒性認知症病理が自殺と、進行性核上性麻痺病理が焼死と関連が高く、臨床診断をされていないことが、富山大学法医学教室西野教授により報告されている。我々の検討でも嗜銀顆粒は高齢者の 50% には出現しており、躁鬱病との関連を最近我々は報告した。この点において十分な配慮が必要である。また進行性核上性麻痺は発症前症例を含めると、1% 程度は存在する可能性があり、高齢者の運動障害への関与が示唆される。この変化は高齢者の運動障害に関与している可能性があり、さらなる検討が必要である。

またレビー小体病理は変性型老化関連蛋白として唯一末梢神経系に拡がり、内科的管理を必要とする。また通常のブレインバンクにおける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と考えられる。我々はコホート例の全身剖検をベースに、preclinical, prodromal も含め包括的 LBD リソースを構築している点が、国際的にも独自である。

髄液診断として、HVA/5HIAA を当初より測定していたが、症例数蓄積によりこれらの低値がレビー小体病理の存在を示唆することを確認できた。RT-QUIC による検出についても、現在剖検診断のついた髄液が 130 例存在するので、確認的研究に用いる予定である。

E. 結論

高齢者タウオパチー・レビー小体病の、病理診断をベースにしたリソース構築、発症頻度、自然歴解明の試みを行い、この 3 年間に一定の成果を

得た。

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

1. 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. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A: Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology* 2015, 35:245-53.
3. Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M, Murayama S: Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2014, 7:1714-23.

2. 学会発表

1. Murayama, S., Sengoku, R., Kaneda D., Kanemaru, 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
2. Sengoku R, Sumikura H, Saito Y, Nishina Y, Miyagawa S, Komatsu T, Ikemura M, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S : Skin biopsy is useful for diagnostic tool of Lewy body disease. The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, USA. 2015. 6. 14-18
3. Murayama, S., Saito, Y. And the members of the

Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

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）
(総合)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¹⁾

1) 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。

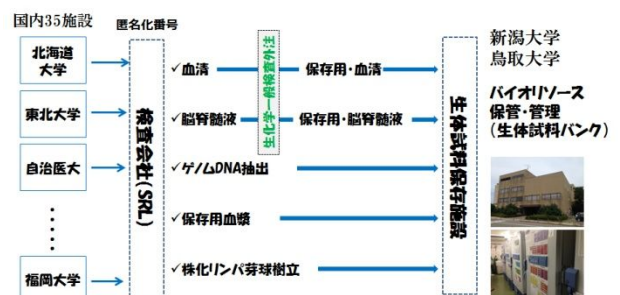
C.研究結果

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）。

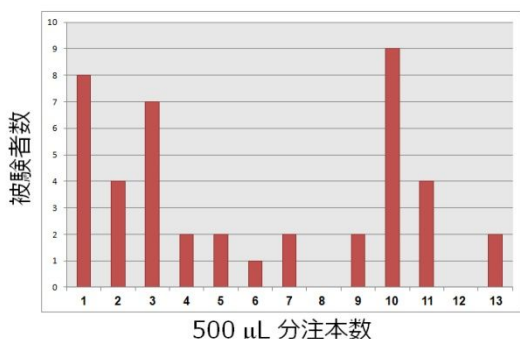
図 1. JALPAC 研究における生体試料収集



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 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



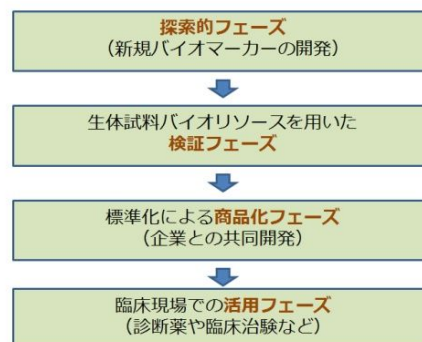
D. 考察

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が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

当科における JALPAC への取り組み

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

研究要旨

パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統委縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発が望まれている。そのため当科も2014年12月より、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行う JALPAC 研究に積極的に参加してきた。現在までのところ、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会への書類審査承認を受け、進行性核上性麻痺患者6名と、大脳皮質基底核変性症患者3名のリクルートを行ってきた。今後もさらに各疾患患者のリクルートならびに患者の正確な臨床情報と生体資料の収集を行っていく予定である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

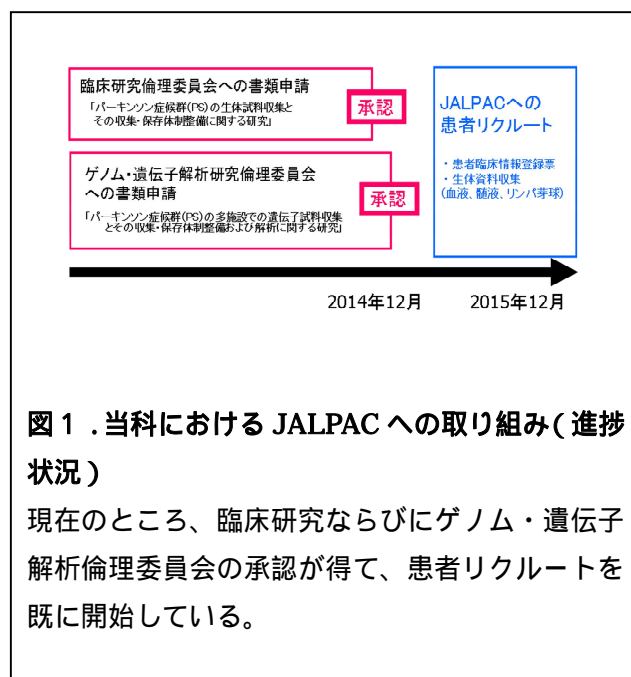


図1. 当科における JALPAC への取り組み(進捗状況)

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）と大脳皮質基底核変性症（CBD）の連続剖検例の解析による疾患スペクトラムの実態把握に関する研究

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 : 三室マヤ、岩崎靖

研究要旨

神経変性疾患の臨床診断基準は典型例を中核として作成されるため、臨床スペクトラムが広い疾患ではしばしば非典型例は除外されることになる。また確定診断は病理学的診断によるため、病理学的に確定診断された症例から疾患の実態を把握する作業は、継続的に必要である。PSP と CBD という臨床診断と病理診断が逆転しやすい 4 リピートタウオパチーについて、多数の剖検例の後方視的解析を行った。その結果 PSP と CBD では病変分布による臨床病理像のスペクトラムが広いこと、多様性の背景は病変分布のアクセントの強弱が背景にあることを示した。現在の臨床診断基準は典型例を診断することは可能だが、非典型例を診断するには不十分であることを確認し、PSP と CBD の鑑別点として注目すべき観点を整理した。

A.研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy、PSP）と大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration、CBD）は、臨床的にはパーキンソンニズムや認知症、大脳皮質巣症状を呈し、病理学的にはグリア細胞や神経細胞に 4 リピートタウの封入体形成を特徴とする孤発性タウオパチーである。近年、疾患概念の浸透、画像診断の進歩により PSP や CBD は決して稀な疾患ではなく、パーキンソン症候群や運動障害の重要な鑑別疾患の一つとなっている。PSP の有病率は人口 10 万人あたり約 5 人と報告されており、パーキンソン病の 120-170 人に比して少ないものの、臨床診断の向上により有病率はさらに上昇することが予想される。それに伴い、病理診断と臨床診断合致率にも変化が生じる可能性が示唆される。PSP、CBD の連続病理解剖例の解析による疾患スペクトラムの実態把握は、診断基準の妥当性評価や改訂の重要な基礎資料となる。

B.研究方法

- 1) 2010 年から 2013 年の 4 年間に愛知医科大学加齢医科学研究所で検索された連続剖検例 724 例中、臨床診断が PSP あるいは CBD であった症例、病理診断が PSP、CBD であった症例を抽出して診断の合致率を検討した。
 - 2) 臨床的に進行性非流暢性失語症（progressive non-fluent aphasia, PNFA）を呈する 2 例の病変分布を検討し、典型的な PSP の病理像と比較した。
- (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

- (1) PSP と CBD の臨床診断と病理診断の合致率
2010 年から 2013 年の 4 年間に PSP と臨床診断された症例は 20 例で、この中で 14 例（70%）が病理学的に PSP であった。臨床診断が PSP で病理診断が PSP ではなかった 6 例（30%）の内訳は、4 例が CBD、1 例がレビー小体型認知症、1 例は分類不能のタウオパチーであった。一方、病理学的

に PSP と診断された症例は 22 例あり、この中で DLB など他の神経変性疾患が主体で PSP の病理像が軽微であった 3 例を除外した 19 例の臨床診断を検討すると、臨床診断が PSP であったものは 14 例（74%）、PSP 以外の臨床診断では CBD2 例、パーキンソン病 1 例、多系統萎縮症 1 例、パーキンソン症候群 1 例であった。

2010 年から 2013 年の 4 年間に CBD と臨床診断されたものは 8 例で、この中で 3 例（38%）が病理学的に CBD であった。臨床診断が CBD で病理診断が CBD ではなかった 5 例（62%）の内訳は、PSP 2 例、Pick 病 1 例、アルツハイマー病 1 例、globular glial tauopathy (GGT)1 例であった。一方、病理学的に CBD と診断された症例は 7 例あり、臨床診断が CBD であったものは 3 例（43%）、CBD 以外の臨床診断であった 4 例は、PSP3 例、アルツハイマー病 1 例であった。

（2）症例 1 は死亡時 76 歳男性、全経過 13 年で臨床診断は CBS、症例 2 は死亡時 82 歳男性、全経過 3 年で臨床的に PNFA を呈する PSP が疑われた。

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。通常の 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の PSP-RS の皮質・白質より多かった。一方、通常の 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付け、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。

D. 考察

2010 年から 2013 年までの剖検例から検討した PSP と CBD の臨床診断と病理診断の合致率は、PSP では 70% であったのに対して、CBD では依然として低く 38% に留まっていた。CBD の疾患概念自体はかなり浸透していると考えられるにもかかわらず、臨床病理診断に解離が大きい要因は、まず PSP と CBD の病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや PET などの機能画像の探索がさらに必要である。また現在の CBD の診断基準の設定は、大脳皮質の巣症状の有無にかなり重きを置いているが、病理像が示す CBD の病変分布のスペクトラムを捉えきれていない可能性が示唆される。

左右差を伴う大脳皮質の萎縮は、必ずしも PSP や CBD の鑑別とはならないこと、一方 PSP では強い大脳皮質の変性を伴っていても白質の変性は CBD に比して軽い傾向が見られる点が相違点になると考えられた。

E. 結論

CBD、PSP の疾患概念自体は浸透しているにもかかわらず、特に CBD では臨床病理診断に解離が大きい。PSP と CBD の病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや機能画像の探索がさらに必要である。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(1):30-38
2. Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2014 Dec;34(6):555-70.
3. Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. *Acta Neuropathol Commun*. 2014, 2:161
4. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology*. 2015 Aug 24. doi: 10.1111/neup.12237. [Epub ahead of print]
5. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Sep 25.
6. Iwase T, Yoshida M, Mizuno T, Sato S, Nokura K. An autopsy case of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man. *Neuropathology*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12225. [Epub ahead of print]
7. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):63-8.
8. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6): e0126930.
9. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):939-44.
10. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. Presenile onset of spinocerebellar ataxia type 1 presenting with conspicuous psychiatric symptoms and widespread anti-expanded

- polyglutamine antibody- and fused in sarcoma antibody-immunopositive pathology. *Psychogeriatrics* 2015 Sep;15(3):212-7
11. Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report. *Psychogeriatrics*. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12128.
 12. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of print]
 13. Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbospinalform Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. *Clin Neuropathol*. 2015 Jul-Aug;34(4):207-14. doi: 10.5414/NP300806.
 14. Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics*. 2015 Sep;15(3):198-203. doi: 10.1111/psyg.12105. Epub 2015 Mar 3.
 15. 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 FTLD-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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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 β 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. Sumi-Akamaru H, Beck G, Shinzawa K, Kato S, Riku Y, Yoshida M, Fujimura H, Tsujimoto Y, Sakoda S, Mochizuki H. High expression of α -synuclein in damaged mitochondria with PLA2G6 dysfunction. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Mar 30;4
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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. 服部誠他。SOD1 遺伝子 His46Arg 変異による全経過 27 年の家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例。第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会。2014 年 6 月東京都
2. 久留聡。臨床的に脊髄性筋萎縮症様の病像を示した好酸性核内封入体病の 1 例。第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会。2014 年 6 月東京都

3. 岩崎靖他。ミオクローヌスが長期継続し、小脳、脳幹の変性が強かった大脳皮質基底核変性症の1剖検例。第55回日本神経病理学会総会学術研究会。2014年6月東京都
4. 片山泰司他。アルツハイマー病を合併した進行性核上性麻痺の1剖検例。第55回日本神経病理学会総会学術研究会。2014年6月東京都
5. 陸雄一他。記銘力障害を早期から呈し、樹状突起への著明な TDP-43 蓄積を認めた前頭側頭葉変性症の一例。第55回日本神経病理学会総会学術研究会。2014年6月東京都
6. 吉田眞理 . 専門医に必要な神経病理学の素養と利用可能な教育資源、研修機会 . 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月新潟
7. 吉田眞理、赤木明生、三室マヤ、岩崎靖、斉藤由扶子、饗場郁子、奥田聡 . Globular glial tauopathy の臨床病理学的スペクトラム . 第56回日本神経病理学会総会学術研究会 . 2015年6月福岡市
8. 吉田眞理、百歳老人脳の観察から見えてくるもの 第34回日本認知症学会学術集会 2015年10月青森市
9. 吉田眞理 . 病理像からみた PSP と CBD . 第34回日本認知症学会学術集会 2015年10月青森市
10. 吉田眞理 . 神経病理からみた不随運動のメカニズム . 第9回パーキンソン病・運動障害コンgres 2015年10月 東京都
11. 吉田眞理 . 自律神経疾患の中核神経病理所見 . 第68回日本自律神経学会総会 2015年10月名古屋
12. 吉田眞理 . PD, DLB, (MSA, PSP, CBD) などの黒質病変と画像診断の鑑別に役立つその他の病変 . 第55回日本核医学会学術総会 . 2015年11月東京都
13. 吉田眞理 . 治療につながる中枢病理診断 . 第33回日本神経治療学会総会 . 2015年11月名古屋
14. 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
15. 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
16. 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
17. 吉田眞理。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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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 FTLN-MND の剖検例。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

24. 和座雅浩他。下位運動ニューロン系の変性が乏しかったFTLD-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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 吉田眞理。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
- 29.

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

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¹⁾

下畑享良²⁾、小野寺理³⁾、池内健⁴⁾、豊島靖子⁵⁾、柿田明美⁵⁾、高橋均⁵⁾、吉田眞理⁶⁾、村山繁雄⁷⁾、中野雄太⁸⁾、徳丸阿耶⁹⁾、横田隆徳¹⁰⁾、大久保卓哉¹⁰⁾、内原俊記¹¹⁾、秋山治彦¹²⁾、長谷川成人¹³⁾、矢部一郎¹⁴⁾、青木正志¹⁵⁾、長谷川隆文¹⁵⁾、長谷川一子¹⁶⁾、新井哲明¹⁷⁾、大島健一¹⁸⁾、新里和弘¹⁸⁾、横田修¹⁹⁾、小森隆司²⁰⁾、若林孝一²¹⁾、齋藤祐子²²⁾、櫻井圭太²³⁾、足立正²⁴⁾、瀧川洋史²⁴⁾、中島健二²⁵⁾

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾、新潟大学脳研究所神経内科²⁾、同 分子神経疾患資源解析学³⁾、同 遺伝子機能解析学⁴⁾、同 病理学⁵⁾、愛知医大加齢医科学研究所⁶⁾、東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理（高齢者ブレインバンク）⁷⁾、同 バイオリソースセンター⁸⁾、同 放射線診断科⁹⁾、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野¹⁰⁾、東京都医学総合研究所脳病理形態研究室¹¹⁾、同 認知症プロジェクト¹²⁾、同 認知症・高次脳機能研究分野¹³⁾、北海道大学神経内科¹⁴⁾、東北大学大学院医学系研究科神経内科¹⁵⁾、国立病院機構相模原病院神経内科¹⁶⁾、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学¹⁷⁾、東京都立松沢病院精神科¹⁸⁾、岡山大学精神科¹⁹⁾、東京都立神経病院検査科²⁰⁾、弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座²¹⁾、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部²²⁾、名古屋市立大学医学研究科放射線医学分野²³⁾、鳥取大学脳神経医科学講座脳神経医科学講座脳神経内科学分野²⁴⁾ 国立病院機構松江医療センター神経内科²⁵⁾

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。まず、病

理的に CBD と診断された症例の臨床像を明らかにすることを試みた。

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%、ミオクロームス 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

・饗場郁子, 吉田眞理. 第 66 回日本自律神経学会 / リレーレクチャー PART 進行性核上性麻痺における自律神経障害. 自律神経(日本自律神経学会) 51(2):82-86 2014.6

・Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. Acta Neuropathologica Communications 2:161

2014.12.11

・下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 総説 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療. BRAIN and NERVE (医学書院) 67(4):513-523

2015.4.1

・下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章)神経・筋多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 内科 115(6):1203-1209 2015.6

・饗場郁子, 下畑享良, 榊原隆次, 吉田眞理. 特集 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺と自律神経障害. 神経内科 83(1):44-53 2015.7.25

・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, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼 晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺と臨床診断された症例

の背景病理. 第55回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際会議場) 2014.5.24

・片山泰司, 榊原聡子, 田村拓也, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 犬飼 晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. アルツハイマー病を合併した進行性核上性麻痺の1剖検例. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会(東京 学術総合センター) 2014.6.6

・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

・松田直美, 松本紗矢佳, 清水啓伍, 牧野至泰, 久野華子, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺における体重免荷トレッドミルトレーニングの介入効果. 第56回日本神経学会学術大会メディカルスタッフポスターセッションⅠ(新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20

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

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

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

・I. Aiba, Y. Saito, M. Kaneko, M. Kawai, M. Yoshioka, H. Matsuo, H. Fujimura, M. Tobita, T. Inui, K. Chida, A. Tamakoshi. Incidence and characteristics of serious injuries due to falls resulting from movement disorders- Japanese prospective fall study in

elderly patients under home nursing care (J-FALLS). 19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (SAN DIEGO, CA, USA) 2015.6.17

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

・岩崎 靖, 饗場郁子, 奥田 聡, 三室マヤ, 吉田眞理 . 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床像を示した globular glial tauopathy (GGT). 第 43 回臨床神経病理懇話会・第 12 回日本神経病理学会近畿地方会 (滋賀 滋賀医科大学) 2015.11.1

・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

小久保康昌¹⁾

1) 三重大学大学院 地域イノベーション学研究所

研究要旨

1. 〔目的〕紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、臨床情報の収集と解析を行った。

〔方法〕2000年から2014年に患者レジストリーに登録した紀伊 ALS/PDC 76例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996年から1999年の臨床データ(臨床神経 2001,41:769-774)との比較を行った。

〔結果および考察〕臨床病型：ALS 12例、PDC 64例(うち17例の剖検例を含む)。男女比は、1:1.3 [1:1.85]。家族歴：全体 71% [67%]、ALS 33% [25%]、PDC 78% [82%]。平均発症年齢：全体 66.8歳(44歳～85歳) [65.3歳(52歳～74歳)]、ALS 61.2歳 [60.0歳]、PDC 67.1歳 [66.5歳]。発症年代：Peak 全体 1930年代 [1920年代]、年次発症例数：1988年以降、ALSは散発的、PDCは持続的に1～7名の範囲で発症。平均罹病期間：全体 7.44年 [6.78年]、ALS 5.7年 [3年]、PDC 7.9年 [7.5年]。平均死亡年齢：全体 73.8歳 [72.1歳]、ALS 71.0歳 [63.0歳]、PDC 74.6歳 [74.0歳]。死因：呼吸不全、肺炎、窒息が3大死因。〔〕内は、1996年から1999年度のデータ。

1996年～1999年と比較して2000年～2014年では、性比は、女性優位で不変。家族歴は、ALSでは1/3例、PDCでは約80%で不変。平均発症年齢は、ALSで約1年遅延。PDCは67歳前後と不変。発症年代は、特にPDCでは1920年代、1930年代、1940年代へシフト。年次別発症数では、ALSは散発的、PDCは持続的。罹病期間は、6.78年、7.44年と延長。特に、ALSでは3年から5.7年と著明延長。平均死亡年齢は、ALSで63歳から71.0歳と8年遅延。主な死因は、呼吸器系疾患で不変。

〔結論〕今回の解析結果を元に、療養の手引き作成を行う。

2. 〔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

紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、最近の症例に関する臨床情報の収集と解析を行った。

臨床研究の成果をまとめ、紀伊 ALS/PDC 療

養の手引きを完成し、ホームページおよび印刷物として公開する。

B.研究方法

2000年から2014年に患者レジストリーに登

録した紀伊 ALS/PDC 76 例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996 年から 1999 年の臨床データ(臨床神経 2001,41:769-774)との比較を行った。

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

(倫理面への配慮) 本研究は、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

[] 内は、1996 年から 1999 年度のデータ。臨床病型：ALS 12 例、PDC 64 例(うち 17 例の剖検例を含む)。男女比は、1:1.3 [1:1.85]。

図 1. 家族歴：全体 71% [67%]、ALS 33% [25%]、PDC 78% [82%]。

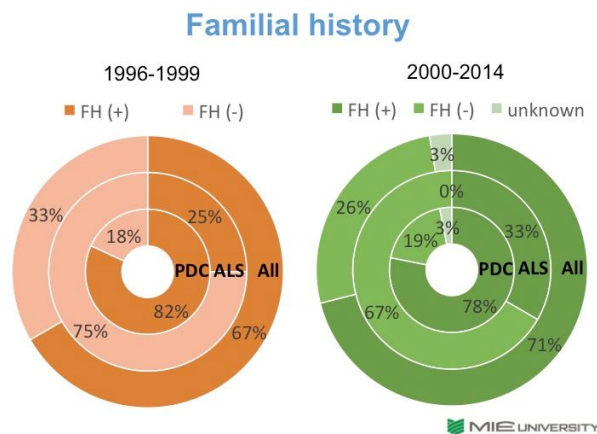


図 2. 平均発症年齢：全体 66.8 歳(44 歳～85 歳) [65.3 歳(52 歳～74 歳)]、ALS 61.3 歳 [60.0 歳]、PDC 67.1 歳 [66.5 歳]。

Onset age of the illness

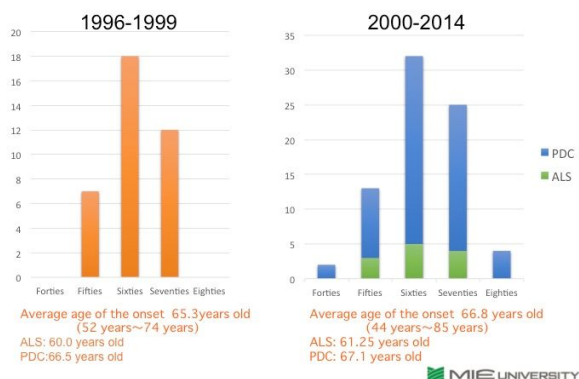


図3. 発症年代: Peak は 全体で 1920 年代から 1930 年代へシフト。

Onset date of the illness

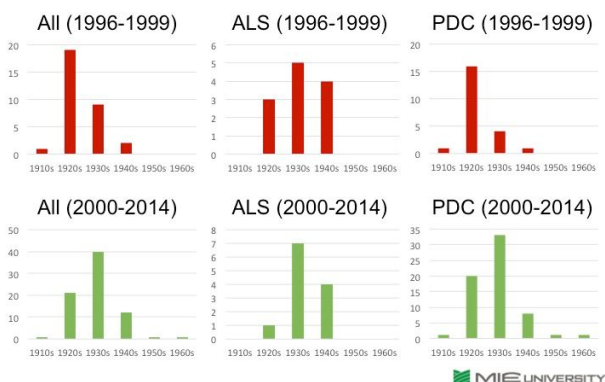


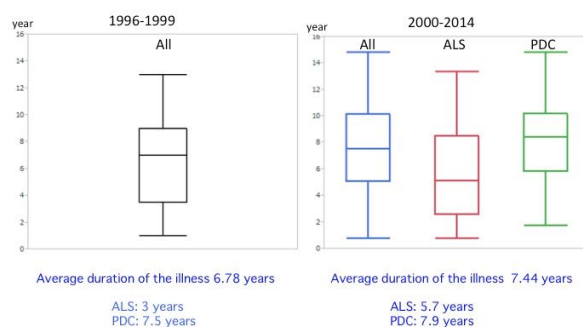
図4. 年次発症例数: 1988 年以降、ALS は散発的、PDC は持続的に 1~7 名の範囲で発症。

Annual number of new patients



図5. 平均罹病期間: 全体 7.44 年〔6.78 年〕、ALS 5.7 年〔3 年〕、PDC 7.9 年〔7.5 年〕。

Duration of the illness



平均死亡年齢: 全体 73.8 歳〔72.1 歳〕、ALS 71.0 歳〔63.0 歳〕、PDC 74.6 歳〔74.0 歳〕。

Causes of death

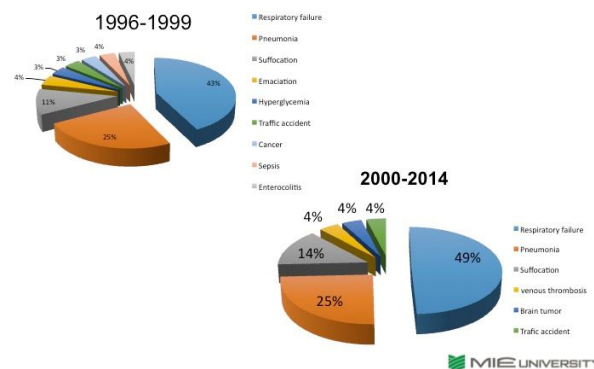


図6. 死因: 呼吸不全、肺炎、窒息が 3 大死因。

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)と一緒に出てくる(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。

D. 考察

1996年～1999年と比較して2000年～2014年では、性比は女性優位、家族歴はALSでは1/3例、PDCでは約80%でありで変わりなかった。平均発症年齢は、ALSで約1年遅延、PDCは67歳前後と不変であった。発症年代は、特にPDCでは1920年代→1930年代、1940年代へシフトが見られた。年次別発症数では、ALSは散発的、PDCは持続的に発症していた。罹病期間は、全体では6.78年から7.44年と延長し、特に、ALSでは3年から5.7年と著明に延長していた。平均死亡年齢は、ALSで63歳から71.0歳と8年遅延していた。主な死因は、呼吸器系疾患で変わりなかった。今回の検討からは、ALS、PDC症例とも発症年齢の高齢化とALS症例での罹病期間の延長が顕著であった。紀伊ALS/PDCでは、過去50年に亘ってALSタイプが減少していることと関連する現象である可能性がある。引き続き、臨床像のフォローアップを継続するとともに、このような臨床像の変化に影響する環境要因を明らかにする必要がある。

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

今回の解析結果を元に、療養の手引きの作成を行う。

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

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S and Kokubo Y. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. BMC Neurology 2014;14:151.
2. 小久保康昌、中川十夢、宮崎光一、森本 悟、葛原茂樹. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/Parkinson 認知症複合におけるedaravoneを用いた臨床研究. 神経治療学 2014.31.(1). 50-53.
3. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, I Wakayama, K Takamiya, R Okumura, Y Iinuma, K Iwai, Y Kajimoto, Y Hiwatani, J Kohmoto, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. Neutron activation analysis of scalp hair from ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan. Biological Trace Element Research in print.
4. Kiyohito Okumiya, Taizo Wada, Michiko Fujisawa, Masayuki Ishine, Eva Garcia del Saz, Yutaka Hirata, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo, Harumichi Seguchi, Ryota Sakamoto, Indrajaya Manuaba, Paulina Watofa, Andreas L Rantetampang, Kozo Matsubayashi. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001–2012 survey results. BMJ Open 2014;4:e004353
5. Kenya Nishioka, Manabu Funayama, Carles Vilarino-Guell, Kotaro Ogaki, Yuanzhe Li, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Jennifer Kachergus, Stephanie Cobb, Hirohide Takahashi, Yoshikuni Mizuno, Matthew

- Farrer, Owen A. Ross, Nobutaka Hattori. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:659-61
6. 小久保康昌, 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合- 疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-, *Brain and Nerve* 2015;67:961-966
 7. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *The Lancet Neurology* 2015;14:274-282
 8. Tameko Kihira, Iori Sakurai, Sohei Yoshida, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yoshinori Kajimoto, Yasuhiro Hiwatani, Junko Kohmoto, Kazushi Okamoto, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara. Neutron Activation Analysis of Scalp Hair from ALS Patients and Residents in the Kii Peninsula, Japan, *Biol Trace Elem Res*, 2015;164:36-42
 9. 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. Y. Kokubo, Sandra Banack, S. Morimoto, S. Murayama, T. Togashi, Paul Alan Cox, S. Kuzuhara. BMAA analysis in the brains of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 25th International Symposium on ALS/MND. 2014
 2. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Yoneda, S. Kuzuhara, N. Ma. Nitrate stress and oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. 2014
 3. OKAMOTO K, KIHIRA T, KOKUBO Y, KUZUHARA S. WERE NUTRITIONAL FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH INCIDENCE OF ALS IN THE K AREA? 25th International Symposium on ALS/MND. 2014
 4. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Minuro, S. Kuzuhara, Clinical data base of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan, The XII World Congress of Neurology, 2015
 5. S. Kuzuhara, S. Morimoto, M. Minuro, R. Sasaki, Y. Kokubo, CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF FAMILIAL ALS/PARKINSONISM-DEMENTIA COMPLEX (ALS/PDC) CASES IN THE KII PENINSULA, The XII World Congress of Neurology, 2015
 6. 小久保康昌, 森本 悟, 三室マヤ, 佐々木良元, 葛原茂樹. 紀伊ALS/PDC- 臨床情報収集と療養の手引きの作成 -, 第34回日本認知症学会, 2015
 7. Yasumasa Kokubo, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of

- the Kii peninsula of Japan- Current concept of Kii ALS/PDC (Muro disease) -,5th International research workshop on FTD in ALS,2015
8. 小久保康昌,森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
 9. 佐々木良元、小久保康昌, 三室マヤ, 富本秀和, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
 10. 小久保康昌,三室マヤ,森本 悟,藤原雅也,広川佳史,白石泰三,長谷川成人,吉田真理,葛原茂樹. PDD との鑑別を要した紀伊 PDC の 1 剖検例, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015
 11. 三室マヤ,吉田真理,佐々木良元,赤木明生,岩崎靖,葛原茂樹,小久保康昌. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合 5 例の病理像, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015
 12. 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
 13. 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)
 14. 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
 15. 三室マヤ, 吉田真理, 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. Yasumasa Kokubo. Clinical features of Kii ALS.PDC, 1st. International Conference of ASIDAN,2016
 20. 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
 21. 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

22. 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

23. 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

紀伊 ALS/PDC 診断基準と重症度分類策定(日本神経学会)2014

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・治療ガイドライン作成・改訂に役立てるために Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。学会、ホームページで不随意運動の症例に関するコンサルテーションを幅広く呼び掛け、これまで 200 症例以上のコンサルテーションがあった。その中で 133 例において表現型に対応する候補遺伝子を解析したところ、遺伝子異常と臨床表現型は既報告のものとはほぼ一致していることが確認できた。新規遺伝子変異を検出によりアリル多様性 (allelic heterogeneity) を証明、さらに家族歴があっても既知のジストニア遺伝子に変異のない症例もあり、さらなる遺伝学的多様性 (genetic heterogeneity) を証明した。さらに、プールされた遺伝子情報を横断的に解析することにより、新規ジストニア遺伝子 KMT2B を発見した。

A. 研究目的

ジストニアはパーキンソン病に次いで多い運動障害であるとの報告が海外の研究で明らかになっている。しかし、わが国では、大規模な疫学調査は行われていない。ジストニアは、神経ネットワークの異常により発症することが知られているが、分子レベル、細胞レベル、組織レベル、ネットワークレベルの各レベルにおいて、不明点が数多く存在する。さらに症状の多様性 (static, tonic, dystonia plus など) の存在、特徴的な画像所見がないこと、また正確な Phenomenology の評価も難しいなどが病態解明を難しくしている。近年、遺伝子異常に基づくジストニア研究が進み、組織レベル、細胞レベルにおいても Striosome-matrix pathology が明らかとなっている。さらなる解明のためにはジストニア遺伝子解析を中心に研究を推し進める必要がある。そして、表現型、治療反応性、自然歴、遺伝子型などの情報の蓄積は、診療・治療ガイドラインの作成・改定に役立ち、さらにジストニア患者の福祉サービス向上のための社会提言にも役立つ。

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。既知のジストニア遺伝子に変異がない場合、全エキソーム解析を行い、遺伝情報をプーリング、定期的に横断的解析を行い、新規ジストニア遺伝子を探索した。

C. 研究結果

これまでに 133 症例の遺伝子解析を行った。ミオクロヌス・ジストニアでは、60%近くの症例で SGCE 遺伝子に変異を認めた。また、発作性運動起原性ジスキネジアでは、37%において PRRT2 遺伝子に変異を認めた。さらに小脳変性症に伴うジストニアにおいて、既知の脊髄小脳変性症遺伝子に変異を認めた。

| DYTシリーズ | | | | |
|-----------------------------------------|------|-----------|---------------------------|-------|
| 臨床病型 | 依頼件数 | 遺伝子異常検出件数 | 内容 | 陽性率 |
| 全身性ジストニア | 56 | 6 | DYT1, DYT5, DYT6 | 10.7% |
| 発作性運動起原性ジスキネジア (PKD) | 27 | 10 | PRRT2-DYT10 | 37.0% |
| 発作性非運動起原性ジスキネジア (PNKD) | 2 | 0 | MR-1-DYT8 | 0.0% |
| ミオクロヌス・ジストニア (M-D) | 12 | 7 | SGCE-DYT11 | 58.3% |
| rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) | 1 | 0 | ATP1A3-DYT12 | 0.0% |
| 運動障害性ジスキネジア (EID) | 2 | 0 | GLUT1-DYT18 | 0.0% |
| 慢性斜視・Meige症候群 | 33 | 2 | GNAL-DYT25 | 6.1% |
| 合計 | 133 | 25 | | |
| 臨床病型 | 依頼件数 | 遺伝子異常検出件数 | 内容 | |
| 小脳変性症に伴うジストニア | 5 | 3 | SCA6, SCA38, STUB1-ARCA18 | |

さらに全エキソームトリオ解析により新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出した。

D. 考察

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。今後、症例を蓄積すると既知のジストニア遺伝子に変異を検出する割合は下がることが予想されるが、依然、表現型ファーストであることは変わりないと思われる。

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。さらに新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出した。今後も症例の蓄積、遺伝子情報プーリングは重要である。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Kishore R Kumar, Katja Lohmann, Ikuo Masuho, Ryosuke Miyamoto, Andreas Ferbert, Thora Lohnau, Meike Kasten, Johann Hagenah, Norbert Brüggemann, Julia Graf, Alexander Münchau, Vladimir S Kostic, Carolyn M Sue, Aloysius R Domingo, Raymond L Rosales, Lilian V Lee, Karen Freimann, Ana Westenberger, Youhei Mukai, Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, Christine Klein, Kirill A Martemyanov and Alexander Schmidt. Mutations in GNAL: a novel cause of craniocervical dystonia. **JAMA Neurology**, 2014;71:490-494.

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

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

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

Diego, CA, USA. June 14-18, 2015

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

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Asako Tamura, Takashi Abe, Yasuhiro Funakosi, Antonio Orlacchio, Ryosuke Oki, Hideo Mure, Ryoma Morigaki, Satoshi Goto, Yuishin Izumi, Hiroshi Naito, Hidekazu Tomimoto and Ryuji Kaji. Germline mosaicism of TUBB4A mutation causes dystonia in two siblings. **56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology**, Niigata, Japan. May 20-23, 2015.

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

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

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 (ChAc) と McLeod 症候群 (MLS) の分子診断法について検討し、日本人に頻度が高いと言われている ChAc の日本における遺伝子変異分布を解析し、両疾患に対する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が、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、両疾患に対する分子診断法の検討を行い、ChAc の日本人における遺伝子分布解析を行った。また、中核群の中で頻度の高い ChAc と MLS に

関して診療の手引書の作成を行った。

B. 研究方法

有棘赤血球舞踏病が疑われる症例に対し、文書による同意を得た後に血液サンプルの採取を行った。末梢血白血球から gDNA と RNA を抽出し、RNA から cDNA 合成を行い、gDNA と cDNA を遺伝子解析の鋳型とした。それらを用いて直接シーケンシング法による VPS13A 遺伝子の変異解析を行い、直接シーケンシング法では同定できない VPS13A 遺伝子変異の解析に定量的 PCR 法による CNV 解析を行った。赤血球膜分画が入手できた検体に対してはウエスタンブロット法による VPS13A 遺伝子産物である chorein タンパク質の検出解析を行った。

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)

本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子研究倫理委員会および鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

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

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

神経有棘赤血球症の診療の手引については、合計 11 の大項目と、それぞれの項目について計 46 の小項目からなる神経有棘赤血球症の診療の手引を作成した。

D. 考察

33 名の日本人 ChAc 疑い患者に対する総合的

分子診断の結果、全例ホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に変異を有していた。4411C>T 変異アレルや exon60_61 欠失変異は比較的頻度高く、あわせて約 6 割を占めるが、それら以外の 4 割ほどの変異は VPS13A 遺伝子の翻訳領域に広く分布し、変異の種類も多岐にわたっていた。サンガー法による配列解析を VPS13A 遺伝子全エクソンに行っても変異を同定できないことがあり、その場合は CNV 解析や chorein 検出解析を加える必要があった。このように ChAc の分子診断の際にはシーケンシング法に CNV 解析や chorein 検出解析を加えた総合的な解析が必要である。

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。

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

1. 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 6Chorea-Acanthocytosis with c.2343del VPS13A gene mutation. *Epilepsia*, 57: 549-556, 2016
2. 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
 3. Sasaki N, Nakamura M, Kodama A, Urata Y, Shiokawa N, Hayashi T, Sano A: Chorein interacts with α -tubulin and HDAC6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in HEK293 cells. *FASEB J.*, 30: 3726-3732, 2016
 4. 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
 5. 吉田健二, 森松暁史, 飯國洋一郎, 白田明子, 中村雅之, 佐野輝, 山根清美. Chorea-acanthocytosis の 1 例, *運動障害*, 24; 7-12, 2014
 6. 中村雅之、佐野輝: 神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて- II 章 III 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞蹈運動症候群 「有棘赤血球舞蹈病(Chorea-acanthocytosis)」, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.27、173-177、2014
2. 学会発表
1. Natsuki Sasaki, Masayuki Nakamura, Nari Shiokawa, Akiko Kodama, Akira Sano: Chorein interacts with α -tubulin and HDAC6, and its overexpression preserves cell viability from nutrient starvation. 第 57 回日本神経化学会 2014 (奈良)
 2. Hitoshi Sakimoto, Omi Nagata, Masayuki Nakamura and Akira Sano: Modifiers for symptoms of chorea-acanthocytosis-Effect of genetic background on ChAc model mouse- 第 36 回生物学的精神医学会 2014 (奈良)
 3. 佐々木 なつき, 崎元 仁志, 横塚 紗永子, 濱村 尚子, 福田 恭哉, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 溝淵 雅広, 佐野輝. 有棘赤血球舞蹈病の一卵性双生姉妹例の臨床表現型解析, 第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015
 4. Nakamura M, Sasaki N, Kodama A, Shiokawa N, Sano A. Chorein /HDAC6 interaction confers resistance to nutrient deprivation in chorein-overexpressing HEK293 cells, *Neuroscience 2015 Chicago USA*, 2015
 5. Sakimoto H, Nagata O, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Effect of genetic background on the phenotype of chorea-acanthocytosis model mouse, *Neuroscience 2015 Chicago USA*, 2015
 6. Nagata O, Sakimoto H, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Behavioral and sperm motility analyses of male infertility in Chorea-acanthocytosis model mouse, *Neuroscience 2015 Chicago USA*, 2015
- H.知的所有権の取得状況(予定を含む)**
- 1.特許取得 なし
 - 2.実用新案登録 なし
 - 3.その他 なし

ハンチントン病，遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 貫名信行²⁾，村田美穂³⁾，豊島至⁴⁾，新井哲朗⁵⁾，天野直二⁶⁾

齋藤加代子⁷⁾，広瀬源二郎⁸⁾，戸田達史⁹⁾，猿渡めぐみ¹⁾，公文彩¹⁾

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，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行った．ハンチントン病診療ガイドライン策定については現在最終稿を確認中であり，平成29年度に完成予定である．

A.研究目的

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行う．ハンチントン病についてはレジストリー研究を開始する．

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元に診断指針を改定する．療養手帳と診療ガイドラインについてはワーキンググループで検討した．

(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．

C.研究結果

1) ハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの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) ハンチントン病診療ガイドライン策定については日本神経治療学会の承認のもとに策定を開始した．エビデンスレベルの低いエビデンスのみの領域であるが，MINSに準じて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に関する臨床上の問題，遺伝子診断を巡る問題，希少難病（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．

3) 遺伝性ジストニア診療ガイドラインについては日本神経学会の承認のもとに梶委員長のも

と、副委員長として策定に当たった。現在、原稿がほぼ集まり、完成に向けて作業中である。

4) ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定を行い，平成 28 年度中に班長の元で発行予定である。

5) ハンチントン病の臨床症状や経過に与える修飾因子を探索するべく，レジストリ-研究の方法論につき，患者会，有志と検討を開始した。

D. 考察

ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症の療養手帳の改定，ハンチントン病診療ガイドライン，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行った。ハンチントン病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，ハンチントン病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。なお，ハンチントン病については疾患修飾因子の探索のため，次年度からレジストリー研究を開始することとした。有病率の高い海外では修飾遺伝子の検討がなされているが，我が国でもこの遺伝子が修飾因子として働くかについては次年度からの検討としていく予定である。

E. 結論

ハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの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。遺伝性ジストニアの診療ガイドラインは最終稿が集まりつつある状況にある。また，ハンチントン病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症については難病行政の施行に伴い，改訂作業を行った。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙 4 . 参照

1. 論文発表

長谷川一子:ハンチントン病 pp860-861.今日の治療指針 私はこう治療している. 監修 山口徹,北原光夫,総編集:福井次矢,高木誠,小室一成 医学書院 2014.

長谷川一子:Huntington 病と認知障害 .神経内科 80 : 24-33 , 2014

長谷川一子:Huntington 病の症候・病態から新たな薬物療法まで . 神経治療学 31 : 552 , 2014 .

長谷川一子:神経変性疾患 ハンチントン病 . Brain Nursing 30 : 85-87 , 2014

Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K et al: Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. Neurology and clinical Neuroscience 5:10-15,2016.

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.

Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Mochizuki Hk, Mori H, Murata M, Nomoto M, Takahashi R, Takeda A, Tsuboi Y, Ugawa Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tilley BC, Luo S, Wang L, Lappele NR, Goetz CG, MDS-UUPDRS Japanese Validation Study Group. Official Japanese Version of the international Parkinson and Movement Disorder Society-Unified Parkinson's disease rating scale: Validation against the original English version. Movement disorders Clin Prac 2014

Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasawa J, Kochi K, Shimazu R, The Japan Zonisamide on PD study group.: Zonisamide improves Wearing -off in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. Mov Disord 30:1343-1350,2015.

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

2. 学会発表

長谷川一子ら: 特定疾患調査表からみたハンチントン病. 第55回日本神経学会学術総会 2014

長谷川一子: ハンチントン病について. 第32回日本神経治療学会総会 2014

大沼広樹, 中村聖悟, 堀内恵美子, 長谷川一子: 進行性脳梗塞にて発見された両側内頸動脈狭窄の一例. 第216回日本神経学会関東・甲信地方会 東京 2016.3.5

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. 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会教育研修会 岡山 2016.3.19

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 |

脊髄空洞症についての臨床研究

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
共同研究者：矢部一郎¹⁾、松島理明¹⁾、佐久嶋研¹⁾、関 俊隆²⁾、高橋利幸³⁾、
中島一郎³⁾、青木正志³⁾、寶金清博²⁾
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。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床の特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設（回収率67.1%）より回答を得た。今回、家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5家系が家族性脊髄空洞症に該当した。いずれも両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。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例においてのみ陽性であった。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。

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。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及によりslit-like syrinxと呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinxと呼ばれる可逆性の病態も報告されている。本邦

では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、有病率は人口10万人あたり1.94人と推定されている（Sakushima K et al. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152）。脊髄空洞症は孤発性に発症する症例が多いが、文献を渉猟したところ原因の如何を問わずに家族性発症をみた例が35家系報告されている（表）。そのうち6家系が本邦からの報告である。

また、一卵性双生児例も複数報告されている。先の疫学調査では全1,215症例中2例(0.6%)に家族歴が認められている。このような背景に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにすることにより、将来予定される素因遺伝子解析研究の基礎資料を作成すべく、本研究を計画した。平成26年度に一次調査を、平成27年度には二次調査を実施した。

平成28年度は脊髄空洞症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。

表；家族性脊髄空洞症の既報告

| 報告者 | 報告年 | 国籍 | 症例数 | 合併症 |
|------------------|------|---------|-----|-----|
| Nalbandoff SS | 1899 | Russia | 2 | ND |
| Preobrajenski PA | 1900 | Russia | 3 | ND |
| Karplus JP | 1915 | Germany | 2 | ND |
| Redlich A | 1916 | Austria | 2 | ND |
| Barre JA | 1924 | France | 2 | ND |
| van Bogaert L | 1929 | France | 2 | ND |

| | | | | |
|----------------|------|---------|--------|-------------------------|
| Klara W | 1958 | Austria | 2 | Myotonic dystrophy |
| Wild H | 1964 | Germany | 2 (MT) | No complication |
| Avena r ius HJ | 1968 | Austria | 7 | Myotonic dystrophy |
| Shiikina AV | 1969 | Russia | 2+4+3 | Nervous |
| Bentley SJ | 1975 | UK | 2+2 | Chiari malformation 1, |
| Ishchenko MM | 1976 | Russia | 4 | Mental impairment |
| Caraceni T | 1977 | Italy | 4 | No complication |
| G-Roldan S | 1978 | Spain | 3 | Chiari malformation |
| Jefferson TO | 1982 | UK | 2 | Chiari malformation 1 |
| Busis NA | 1985 | USA | 2 | No complication |
| Malessa R | 1986 | German | 3 | No complication |
| Fukada C | 1988 | Japan | 2 | Chiari malformation 2 |
| Kuberger MB | 1991 | Russia | 3 | No complication |
| Colombo A | 1993 | Italy | 2 | Chiari malformation 1 |
| Zakeri A | 1995 | USA | 3 | Chiari malformation 1 |
| Wakano K | 1997 | Japan | 5 | Cervical canal stenosis |
| Seki T | 1999 | Japan | 2 (MT) | Chiari malformation 1 |
| Nagai M | 2000 | Japan | 2 | Spinal arachnoiditis |
| Mendelevich EG | 2000 | Russia | ND | ND |
| Yabe I | 2002 | Japan | 2 | Chiari malformation 1 |
| Tubbs RS | 2004 | USA | 2 (MT) | Chiari malformation 1 |
| Robenek M | 2006 | Germany | 3 | Chiari malformation 1 |
| Weisfeld-Adams | 2007 | UK | 3 | Chiari malformation1 |
| Koç K | 2007 | Turkey | 2 | No complication |
| Pasoglou V | 2014 | Belgium | 6 | Adhesive arachnoiditis |

MT; monozygotic twin

B. 研究方法

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

まず一次調査では、家族性脊髄空洞症を MRI または CT ミエログラフィーにより空洞が確認

できた症例で、類症の家族歴有する症例と定義した。一次調査として、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に2009年4月以降において家族性脊髄空洞症症例およびdiscordant twin例も含めて一卵性双生児症例の診療経験の有無を郵送にて実施した。これらの症例の診療経験ありとの返答があった施設には症例の詳細を調査すべく二次調査を実施した。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

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 ± 16.7 (S.D.)歳で、平均発症年齢は 25.2 ± 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または北海道大学病院自主臨床研究とし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

・家族性脊髄空洞症疫学調査について

2014年12月末日時点で2,791施設(回収率67.1%)より回答を得た。その結果、8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設からdiscordant twin例について診察経験があるとの回答があった。一次調査で家族性脊髄空洞症の経験ありと回答した8施設中3施設で、discordant twin例について診察経験ありと回答した1施設で、症例を見直した結果、回答が誤りで該当症例では無いことが判明した。残る5施設の5家系においては両親のいずれかまた

は同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

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例においては陽性であった。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。

D. 考察

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

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

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

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(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

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

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

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序について

の検討

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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi Y, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H. Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a DNAJB6 mutation. *Clin Neurol Neurosurg* 127; 10-12, 2014
- 2) Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 587; 17-21, 2015
- 3) Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsu M, Kano T, Houzen H, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain* 8; 67, 2015
- 4) Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 608: 6-11, 2015
- 5) Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 35: 432-440, 2015
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 佐々木秀直. 進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.
- 2) 矢部一郎, 加藤容崇, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 田中伸哉, 佐々木秀直. 家族性進行性核上性麻痺家系の遺伝子解析および神経病理学的解析. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.
- 3) 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

G.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

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¹⁾

栗田尚佳¹⁾、位田雅俊¹⁾、山田 恵²⁾、林 祐一²⁾、犬塚 貴²⁾、竹内 登美子³⁾

¹⁾ 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

³⁾ 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用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。

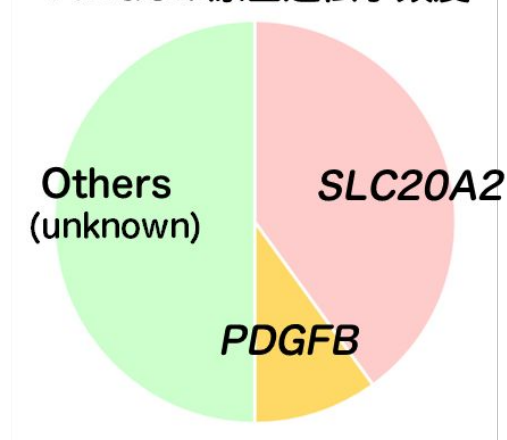
患者検体(髄液)の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

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 *PDGFRB* 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 *PDGFRB* 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

尚、平成 28 年度から特発性基底核石灰化症の研究班は神経変性班に合体した。

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

研究要旨

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」が、「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として平成 17 年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約 10 年が経過し、この間に非運動症状が注目されて多くの知見が集積され、治療についても顕著な進歩があった。こうした背景から、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。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。

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。これは「研究班の成果をできるだけ分かりやすい形で、患者さんやご家族、医療や福祉

の関係者に提供して、ご批判を仰ぐと同時に活用していただく」（「ごあいさつ」より引用）目的に沿ったものであった。神経難病が患者をはじめとする医師以外の関係者にとって理解しにくいことに配慮し、患者さんやご家族、医療や福祉の関係者からよく質問される項目を抽出し、すべてが Q&A 形式で構成された、病気に関するわかりやすい手引き書に仕上げられた。これは現在も神経

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>
 から無料でダウンロードでき、広く活用されている。しかしその後10年近くが経過し、その間の診療の進歩に対応する必要性が生じたため、本研究班の事業として改訂版を作成した。

B.研究方法

前回の療養の手引き以来、QOL 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、疼痛・感覚障害、疲労等の非運動症状が注目され、多くの知見が集積されてきたこと、パーキンソン病の薬物療法、手術療法も顕著に進歩したことに対応した改訂を行った。執筆に関しては神経変性班内外の有識者の協力を仰ぎ、多くの患者さんやご家族、医療や福祉の関係者に役立つ手引きの作成を目指した。

C.研究結果

改訂版は以下の内容とした(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

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

<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html> からダウンロード可能となっている。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べく改訂を重ねたい。

E.結論

「パーキンソン病と関連疾患(進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症)の療養の手引き」が平成17年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約10年が経過したことから、神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心に協力、ご執筆をいただき、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
- 3.生野正嗣、高橋良輔「パーキンソン病と類縁疾患」臨床と研究 92巻6号、728 - 732、2015
- 4.服部信孝、村田美穂、高橋良輔、武田篤、坪井義男「パーキンソン病の進歩ー病態解明そして新規治療はどこまで進んだか」日本医師会雑誌 144巻第8号、1561 - 1574、2015
- 5.樽野陽亮、高橋良輔「パーキンソン病の疫学と診断」老年精神医学雑誌 25巻11号、1199 - 1208、2014

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

SWEDD の全国調査
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 向井洋平
国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

研究要旨

2014年1月からドパミントランスポーター(DAT)SPECTが、2016年9月から経腸管持続ドパ投与療法(LCIG)がそれぞれ保険適応となった。

SWEDDの全国調査：海外での多施設共同大規模試験の結果から、パーキンソン病類似症状を呈しながらDAT SPECTで異常を見出せない状態(Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit: SWEDDs)が存在することが知られている。本研究では神経内科専門医を対象としたアンケート調査を行い、本邦で初めての疫学情報収集を実施した。パーキンソン病と診断された患者の約3%がSWEDDに該当すると推測した。SWEDD患者の罹病期間は7年未満がほとんどで、年齢は60-70歳代が多かった。SWEDDの原疾患は、原因不明100例、本態性振戦22例、血管性16例、薬剤性13例などであった。PD治療薬が効かない、真の寡動がない、症状が進行しない、非典型的な症状があるなどの理由で、過半数のSWEDD患者ではDaT SPECT実施前に担当医師がPDの診断に疑問を持っていた。SWEDDと診断後も治療方針が変わらなかった患者が7割以上を占めた。

経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成：LCIGと、競合する治療法である深部脳刺激療法(DBS)との選択基準は不明確である。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で、導入する患者には胃瘻作成、ポンプ携行・操作の負担が生じる。胃瘻・チューブ類・カセットのトラブルが決して少ないとは言えない頻度で発生するため、医療者の負担も大きい。我々はLCIGとDBSの両治療法の特長や導入維持コストを比較した。また、日本の医療事情に応じ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

SWEDDの全国調査：ドパミントランスポーター(DAT) SPECTが使用可能となりパーキンソン病類似症状を呈しながらドパミントランスポーター(DAT)SPECTで異常を見出せない状態(Scans Without Evidence of Dopamine Deficit: SWEDD)が、特に病初期パーキンソン病(PD)を疑われる患者の中に10%程度存在することが明らかになった。我が国でも

病態を明らかにする。実態調査によりまれではない病態としてのSWEDDsを周知し、パーキンソン病と誤診され、不要なドパミン系製剤を使用されている実態を明らかにし、適正な薬物治療を進める指針を作成する。

経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作

成：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。国内最大数の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

SWEDDの全国調査：SWEDDに関する知見のまとめ、調査方法策定・調査票作成を行なった。

(倫理面への配慮)アンケート形式による全国調査のデータ取りまとめについては当施設の倫理委員会の承認を得た（A2015-148）。

LCIG導入のガイドライン作成：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)倫理面の問題はない。

C.研究結果

-1 SWEDDに関する知見のまとめ

これまでの早期PDを対象とした臨床研究等でのSWEDDsの頻度は5.7-14.7%、ほぼ10%程度とされ、珍しい病態ではない。PRECEPT研究の継続研究等の結果から、SWEDDsは4年後もDAT SPECT低下は認められない（Marek K, Neurology 2014;82:1791-1797）。PPMI(Parkinson's Progressive Markers Initiative)研究では、臨床症状でSWEDDs (n=64)を初期PD(n=423)と鑑別することは困難であるが、同様の罹患期間(6-7カ月)でも、SWEDDsではPDよりもMDS-UPDRS part1はやや高く(6.3 vs 5.6, p<0.01)、part 3は低く(14.3 vs 20.5, p<0.01)、

初発症状で固縮を伴う頻度がやや低い(58% vs 76%, p<0.01)とされている。(Marek K.MDS 2013: PPMI Breakfast Status Update)

<http://www.ppmi-info.org/presentation-details/Schneider>ら（Mov Disord 2007;22:2210-2215）はSWEDDではジストニアを伴う場合が多く、PDに特徴的な静止時の振戦とともに運動時振戦を認め、時には運動時振戦の方が目立つ場合もあること、運動の遅さ(Slowness)はあっても交互変換運動時の易疲労性や振幅の漸減はなく、true akinesiaはなく、L-dopa効果が乏しいなどの特徴をあげ、SWEDDはdystonic tremorであると提唱している。

Dystonic tremorについては本態性振戦(ET)の一亜型であると考えられている。その他には瀬川病(DYT5)を初めとする、dopa responsive dystoniaが含まれている可能性が考えられており、Ciliaら(Neurology 2014;83:1155-1162)により、DYT 遺伝子異常のスクリーニングがなされ、DYT11の新規遺伝子変異が見出されている。また、fragile X mental retardation 1 (FMR1)のgray zone expansion (41-54) repeats 症例にL-dopa 反応性のパーキンソニズムを認めながらDAT SPECTが正常であるSWEDDsが含まれることが報告されている（Hall, et al. Parkinsonism Relat Disord 2010;16:608-611）。

-2 SWEDDの全国調査

神経内科専門医4970人にアンケートを送付し、933人から回答を得た。うちSWEDDの診療経験がある医師は78名であった。報告されたPD患者の総数は39532例、うちSWEDD患者は235例(男性110例、女性124名、性別記載なし1例)であった。DaT SPECTを実施していない施設もあるため、PD患者全例に実施していると答えた神経内科医のPD患者3535名と、そこに含まれていたSWEDD 106名から、PDと診断された患者のうち約3%がSWEDDであると推測した。

35例のSWEDD患者の罹病期間は7年未満が90%以上であり、年齢は60-79歳が69%を占めた。初発症状は静止時振戦が最多であり、寡動・筋強剛とい

ったパーキンソン病で一般的な症状が次いで多かった。

過半数の SWEDD 患者では DaT SPECT 前に担当医師が PD の診断に疑問を持っていた。PD として非典型的と考えた点は MIBG 心筋シンチが正常 (43%)、パーキンソン病治療薬が効かない (37%)、真の寡動がない (28%)、症状が進行しない (17%)、PD として非典型的な症状がある (18%) などであった。

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

SWEDD の原疾患としては、原因不明 (58%) が最多であり、次いで本態性振戦 (13%)、血管性パーキンソン症候群 (9%)、薬剤性パーキンソン症候群 (8%) と続いた。

-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

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

SWEDD の全国調査: SWEDD はもともと海外で実施された多施設共同大規模研究でその存在が明らかになった経緯がある。これらの研究は発症早期パーキンソン病患者を対象としたものが多く、一方今回の全国調査は罹病期間を制限していないため、母集団が異なる可能性がある。PD と診断された患者のうち SWEDD の割合が約 3% と海外の報告よりも低いのはその影響かもしれない。

SWEDD 患者の年齢、初発症状は一般的な PD 患者と似ており、両者を区別する上で参考にはならないと考えられた。一方、パーキンソン病治療薬が効かない、真の寡動がない、症状が進行しないなどの特徴が鑑別に有用とする報告があり (Schneider SA,

et al. Mov Disord. 22: 2210-2015, 2007, Schwingenschuh P, et al. Mov Disord. 25: 560-569, 2010.)本アンケートでも担当医がPDとしては非典型的と考えた根拠となっていた。

黒質線条体体系ドパミン神経の障害がないがパーキンソンズムを来す疾患ならば、SWEDD と診断される可能性がある。SWEDD には様々な疾患が含まれていることは容易に推測できる。SWEDD の原疾患についての報告はいくつかあるが、大規模なものはほとんどない。本アンケートでは原因不明が過半数を占めた。SWEDD の原疾患として、他には本態性振戦、血管性パーキンソン症候群など、臨床現場で一般的によく経験する疾患が挙げられた。

SWEDD と診断後も、治療方針が変わらなかった患者が7割以上であった。原疾患の診断が困難であることの表れかもしれない。

LCIG 導入のガイドライン作成：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

SWEDD の全国調査：本邦で初めての SWEDD 全国調査を行い、その結果を報告した。

LCIG 導入のガイドライン作成：LCIG はパーキンソン病の運動合併症の治療に有用であるが、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予め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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

向井洋平, 齊藤勇二, 坂本崇, 高橋祐二, 村田美穂.
Scans Without Evidence of Dopamine Deficit
(SWEDD)の全国調査. 第57回日本神経学会学術
大会. 神戸, 2016.5.19

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

パーキンソン病臨床像の包括的検討

服部 信孝
順天堂大学 神経学講座

当グループは3年間の研究期間において、①パーキンソン病の自然史、②パーキンソン病におけるcerebral microbleeds (CMBs)の頻度と危険因子に関する調査、③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、以上を完遂し、技術的介入を含めたパーキンソン病臨床像の包括的検討を行った。ではPDと診断され、フォロー後に死亡した症例を調査し、発症年齢・認知症合併年齢（そのフォロー期間）・死亡原因の相関を多面的に検討し、実臨床における患者・患者家族への有用な情報提供に資する成果を挙げた。ではPD患者の17.4%にCMBsを認め、多変量解析では高血圧・起立性低血圧・虚血性脳卒中の既往と深部・テント下型CMBsと相関を認めた。本成果はPD臨床像における起立性低血圧の管理の重要性を示す貴重な治験と考えられた。④ではPD患者血漿における長鎖アシルカルニチン群が低下していることを明らかにし、かつ軽症例においてその傾向が強いことを証明するなど、PD早期診断に重要な知見を得ることが出来た。以上からPD臨床像を包括的に検討し、多面的な特徴を証明した。

以下研究 - についてそれぞれ詳述する。

パーキンソン病の自然史

A.研究目的

パーキンソン病(PD)は無動，固縮，振戦，姿勢反射障害などの運動機能障害が前景に認められる神経変性疾患である。予後が改善したことで，様々な非運動症状が生活の質に影響を与える事が明らかになっており，症状に応じて治療方針の的確な選択や日常生活指導などの対応が求められる。そのため本疾患の経過を正確に把握して，予後に影響を与える因子を抽出することは治療の選択，患者本人や介護者への生活指導に有用である。本研究はPDの自然史を把握するために当院で死亡したPD患者の経過において予後に影響を与える因子について検討した。

B.研究方法

当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した35症例（男性18症例，女性17症例）の経過に関して，診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。診断基準は無動に加えて，固縮，姿勢反射障害，振戦のうち一つ以上の症状をみとめ，経過と共に進行し，抗PD薬の投与で有効性をみとめる症

例とした。また，パーキンソニズムの原因となり得る既往を持つ症例，神経放射線検査でパーキンソン症候群を疑わせるような症例は除外した。統計はGraphPad Prismによりpaired t-test, Dunette's multiple comparison testを行いp値が0.05以下を有意とし，相関関係はPearsonの相関係数を求めた。また，Cox回帰分析はSPSSにより解析を行った。データに関しては全員を匿名化し，ファイルにパスワードを設定しており倫理的に配慮した。

C.研究結果

発症時の平均年齢 67.6 歳，死亡時平均年齢 78.9 歳，平均経過年数 11.3 年であった。認知症を発症するまでの平均年数は 8.7 年であり，認知症発症から死亡までの平均年数は 2.4 年であった。運動合併症に関してはウェアリングオフ現象の方が有病者多く平均 7.6 年で発症した。L-ドパ誘発性ジスキネジアは必ずウェアリングオフと同時に発症しており，平均 7.8 年で発症していた。約 3 分の 1 の症例に骨折を合併しており，骨折するまでの平均年数は 8.4

年であった。また、胃瘻を作成してから死亡までの平均日数は94.8日であり、最長でも半年であった。

パーキンソン病の死亡に関する因子として最もリスクが高いものは発症年齢と精神症状の有無であった。

死亡原因の内訳としては肺炎が最も多く51%であった。肺炎が原因で死亡した症例と、それ以外が原因で死亡した症例についての死亡時平均年齢および死亡までの年数に有意差は認めなかった。

発症年齢と経過年数には負の相関($r=0.72$)をみとめ、発症年齢と死亡年齢は正の相関を示した($r=0.829$)。さらに、発症が60歳未満、60歳から69歳、70歳以上の3群で比較検討を行った。60歳未満で発症した群の平均死亡年齢は73.3歳、平均経過年数は19.34年であり、60歳から69歳で発症した群の平均死亡年齢は77.23歳、平均経過年数は12.6年、70歳以上で発症した群では平均死亡年齢は82.9歳、平均経過年数は6.3年であった。各群に関して分散分析による統計学的処理を行ったところ、平均死亡年齢は60歳未満と比較して70歳以上発症した症例の方が有意に高かったが、発症年齢が上昇するに従い平均経過年数は有意に低下した($p<0.01$)。

発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関を認めた($r=0.761$)。認知症を合併した症例について、70歳未満でPDを発症した症例と70歳以上でPDを発症した症例の二群に分けて検討を行った。70歳未満でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢76.3歳、平均経過年数14.9年、認知症までの発症年数11.9年、認知症発症から死亡までの年数3年であり、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢83.6歳、平均経過年数5.9年、認知症までの発症年数4.4年、認知症発症から死亡までの年数1.55年であった。これらの群について統計学的処理を行ったところ、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群の方が有意に平均死亡年齢は高いが($p=0.013$)、平均経過年数、認知症までの発症年数は70歳未満でPDを発症し認

知症を合併した群の方が有意に長かった($p<0.0001$)。

D. 考察

Kempsterらは病理学的な検討でPDと診断された129症例について後方視的検討を行い、死亡時の年齢と発症年齢に相関は認めないと報告している(Brain 2010: 133; 1755-1762)。しかし、本検討では早期に発症した症例ほど死亡年齢が有意差を持って低かった。死亡原因は既報告と同様に肺炎が最も多く約半数であった。肺炎と肺炎以外の疾患で経過に差は無く、必ずしも肺炎が生存期間を縮める因子ではないことが判明した。認知症が出現してからの予後は平均2.3年であった。Kempsterらの報告でも約3.3年で死亡すると報告されており(Brain 2010: 133; 1755-1762)、認知症は予後不良の因子である事が判明した。つまり、認知症の早期発見及び治療介入が重要であると考えられた。既報告と同様、高齢で発症した場合は認知症の発症期間が短かった。認知症が前景となるLewy小体型認知症と、パーキンソンソニズムが前景となる認知症を伴うPDとの違いは加齢変化の始まりに規定されている可能性があると考えられた。胃瘻を作成した症例は5症例のみであったが作成後の予後は著しく悪かった。そのため、胃瘻の適応は慎重に検討すべきと考えられた。本研究では35症例の検討であり少人数のためデータの解釈は慎重に行う必要がある。また、当院は特定機能病院であり急性期の症例のみが対象になっているため病院の特性によるバイアスが結果に大きな影響を与えている可能性を考慮する必要がある。これらの点を考慮すると、今後は多施設による検討が必要と考えられる。また、prospectiveな検討を行うことでどのような因子が症状に影響を与えるかが明らかにする事が可能となる。

E. 結論

PDの自然史を明らかにすることは経過を踏まえた治療の選択を判断する際に役立つ事が期待できる。

今後は 多施設で死亡した症例の自然史を後方視的な検討を行うと同時に 前方視的な経過観察試験を行い本邦における PD の自然史を明らかにする事が必要である。

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

A.研究目的

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

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

B.研究方法

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

CMBs の場所は Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Neurology 2009; 73; 1759-1766)

を用いて評価し、深部・テント下型 CMBs と脳葉限局型 CMBs の 2 つに分類した。

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

C.研究結果

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

CMBs(+)群は CMBs(-)群と比較して年齢が有意に高く (p = 0.03)、さらに起立性低血圧 (p = 0.02)、高血圧 (p < 0.0001)、脳梗塞の既往 (p < 0.0001)、抗血小板薬の使用 (p < 0.0001) および抗凝固薬の使用 (p < 0.0001) の頻度が有意に高かった。CMBs のタイプ別にみると深部・テント下型 CMBs の有無では年齢 (p = 0.04) および高血圧 (p < 0.0001)、虚血性脳卒中の既往 (p < 0.0001) の頻度に有意差を認めた。また脳葉限局型 CMBs の有無では、高血圧 (p = 0.02)、また抗血小板薬 (p < 0.0001) および抗凝固薬の使用 (p = 0.01) の頻度に有意差を認めた。

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

また高血圧 (オッズ比 4.46、95%信頼区間 1.41-14.9、p < 0.01)、起立性低血圧 (オッズ比 5.11、95%信頼区間 1.57-17.5、p = 0.007) と虚血性脳卒

中の既往(オッズ比 18.5、95%信頼区間 3.58-115.5、 $p < 0.001$)が深部・テント下型 CMBs と、抗血小板薬の使用(オッズ比 16.0、95%信頼区間 3.67-74.9、 $p < 0.001$)が脳葉限局型 CMBs と関連を認めた。

D. 考察

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

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

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

CMBs は無症候性病変ではなく、認知症のない高齢者 (Cerebrovasc Dis Extra 2014: 4; 212-220) や脳卒中患者 (Stroke 2013: 44; 1267-

1272) の認知機能障害と関連していることが報告されている。我々の研究では CMBs のある患者とならない患者で認知症の頻度に有意差は認めなかったが、より詳細な認知機能の評価が必要と考える。

E. 結論

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

⑨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

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 (1st 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 (2nd 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 500 ml 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

| 1 st cohort | Compound name | 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 | | |
| | | Mean | P | Mean | P | Mean | P | Mean | P | |
| Carnitine | 1.04 | NS | 1.03 | NS | 0.981 | NS | 0.939 | NS | NS | |
| AC(2:0) | 1.05 | NS | 1.05 | NS | 1.04 | NS | 1.00 | NS | NS | |
| AC(4:0) | 1.08 | NS | 1.37 | * | 1.10 | NS | 1.33 | NS | NS | |
| AC(8:0) | 1.01 | NS | 1.04 | NS | 1.23 | NS | 1.26 | NS | NS | |
| AC(12:0) | 0.445 | *** | 0.475 | *** | 0.583 | *** | 0.662 | NS | NS | |
| AC(12:1) | 0.492 | *** | 0.487 | *** | 0.635 | ** | 0.852 | NS | NS | |
| AC(13:1) | 0.452 | *** | 0.640 | *** | 0.581 | ** | 0.909 | NS | NS | |
| AC(14:0) | 0.472 | *** | 0.535 | *** | 0.584 | ** | 0.878 | NS | NS | |
| AC(14:1) | 0.674 | NS | 0.563 | * | 0.819 | NS | 0.858 | NS | NS | |
| AC(14:2) | 0.525 | *** | 0.566 | *** | 0.772 | * | 0.930 | NS | NS | |
| AC(16:0) | 0.485 | *** | 0.581 | *** | 0.497 | *** | 0.724 | * | NS | |
| AC(16:1) | 0.530 | *** | 0.544 | *** | 0.669 | ** | 0.745 | NS | NS | |
| AC(18:0) | 0.487 | *** | 0.654 | *** | 0.564 | *** | 0.667 | * | NS | |
| AC(18:1) | 0.510 | *** | 0.575 | *** | 0.548 | *** | 0.731 | NS | NS | |
| AC(20:1) | 0.604 | * | 0.704 | * | 0.737 | NS | 0.796 | NS | NS | |

| 2 nd cohort | Compound name | H&Y I/control | | H&Y II/control | | H&Y III/control | | H&Y IV/control | | Kruskal-Wallis test |
|------------------------|---------------|---------------|-------|----------------|-------|-----------------|-------|----------------|----|---------------------|
| | | N=41 | | N=60 | | N=35 | | N=8 | | |
| | | Mean | P | Mean | P | Mean | P | Mean | P | |
| Carnitine | 0.961 | NS | 0.947 | NS | 0.963 | NS | 0.873 | NS | NS | |
| AC(2:0) | 0.921 | NS | 0.946 | NS | 0.949 | NS | 0.943 | NS | NS | |
| AC(4:0) | 0.817 | * | 0.983 | NS | 1.02 | NS | 0.835 | NS | NS | |
| AC(8:0) | 0.807 | * | 1.04 | NS | 1.05 | NS | 0.853 | NS | * | |
| AC(12:0) | 0.542 | ** | 0.683 | NS | 0.816 | NS | 0.826 | NS | NS | |
| AC(12:1) | 0.671 | * | 0.743 | NS | 0.885 | NS | 0.781 | NS | NS | |
| AC(12:1)-1 | 0.571 | ** | 0.638 | ** | 0.690 | NS | 0.623 | NS | NS | |
| AC(13:1) | 0.591 | NS | 0.832 | NS | 0.971 | NS | 0.772 | NS | NS | |
| AC(14:0) | 0.646 | * | 0.761 | NS | 0.913 | NS | 0.771 | NS | NS | |
| AC(14:1) | 0.607 | * | 0.678 | NS | 0.910 | NS | 0.710 | NS | NS | |
| AC(14:2) | 0.620 | * | 0.718 | NS | 0.890 | NS | 0.714 | NS | NS | |
| AC(16:0) | 0.664 | * | 0.795 | NS | 0.836 | NS | 0.769 | NS | NS | |
| AC(16:1) | 0.719 | * | 0.820 | NS | 0.923 | NS | 0.881 | NS | NS | |
| AC(18:0) | 0.701 | NS | 0.849 | NS | 0.899 | NS | 0.867 | NS | NS | |
| AC(18:1) | 0.704 | NS | 0.812 | NS | 0.882 | NS | 0.876 | NS | NS | |
| AC(20:1) | 0.837 | NS | 0.953 | NS | 1.06 | NS | 0.970 | NS | NS | |

Abbreviations: H&Y: Hoehn and Yahr stage; AC: acylcarnitine; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; NS: not significant

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 st cohort | | 2 nd cohort | |
| | Ratio | P-value ^a | Ratio | P-value ^a |
| 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。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、何れのコホートにおいても Aarea of under the curve= 0.895 (1st cohort), 0.931 (2nd cohort)、sensitivity= 0.808 (1st cohort), 0.902 (2nd cohort)、specificity= 0.906 (1st cohort), 0.844 (2nd 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、Aarea of under the curve= 0.895 (1st cohort), 0.846 (2nd cohort)、sensitivity= 0.771 (1st cohort), 0.690 (2nd cohort)、specificity= 0.938 (1st cohort), 0.867 (2nd 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。

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

1. Hatano T, Funayama M, Kubo SI, et al. Identification of a Japanese family with LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2656.e17-23
2. Fukae J, Ishikawa KI, Hatano T, et al. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's

disease patients. *J Parkinsons Dis*. 2014;4:499-505

3. Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, et al. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2014;56:251-8.
4. Hatano T, Hattori N, Kawanabe T et al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2014;121:275-81
5. Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1076-1081.

2. 学会発表

1. Hatano T, Funayama M, Kubo S-I et al. Identification of a Japanese family with Parkinson's disease due to the LRRK2 p.R1441G mutation. *Movement Disorders Society 18th international congress of Parkinson's disease and movement disorders, Stockholm Sweden June 8-12, 2014*
2. 星野泰延、山城一雄、田中亮太、波田野琢、西岡健弥、服部信孝 Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease 第 56 回日本神経学会学術大会新潟 2015 年 5 月 21 日
3. 斉木臣二、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)

4. 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)
5. 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の指導ガイドライン作成の試み
～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～
安藤利奈¹⁾、野元正弘¹⁾、山崎知恵子¹⁾、永井将弘¹⁾、西川典子¹⁾、矢部勇人¹⁾、
饗場郁子²⁾、長谷川一子³⁾、青木正志⁴⁾、中島健二⁵⁾、深江治郎⁶⁾、坪井義夫⁶⁾

- 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
- 6) 福岡大学医学部 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、運転中止の助言を行うための明確な指標はない。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、自動車事故のリスク因子について検討を行った。アンケート調査を終了した当施設のPD患者158名、協力施設のPD患者27名の計185名で検討した。年齢平均：66.9年、運転期間：平均40.9年で、185名中50名がアンケート時に運転を中止していた。PD発症前後での自動車事故発生率について検討した。PD発症前、後の重大な自動車事故発生率は0.0027回/年/人、0.0140回/年/人と約5倍リスクの上昇を認めた。2015年の警視庁交通局による発表では、一般60歳代の事故発生率は0.0052回/年/人、70歳代では0.0063回/年/人であり、一般と比較してPD患者では発症前は同様であり、発症後は事故発生率の高いことがわかった。また、各項目（年齢、運転歴、罹病期間、MMSE、MoCA-J、ESS、QUIP、UPDRS、L-dopa量、Total LED）で重大事故経験者とその他の患者での解析では、衝動制御障害のスコアであるQUIPのみ他の項目とは独立した重大事故のリスク因子であった（ $P=0.049$ 、ステップワイズ法）。パーキンソン病発症は発症前、また一般集団と比較し自動車事故の発生率が上昇していた。QUIP scoreは独立因子として重大自動車事故と関連があることが示唆され、安全運転への助言に参考となると考えられる。

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いるものの、運転中止の助言を行うための明確な指標や指針は提案されていない。このため、PD患者の通院や日常生活に関連のある自動車運転の状況や事故の有無について聞き取り調査を行い、PD患者の自動車運転に対する指導ガイドラインを作成することを目的に調査を行った。

2014年8月より協力施設の神経内科外来を受診するPD患者連続症例を対象に自動車運転の

状況について、本人より同意を得て専用のアンケートによる聞き取り調査を行った。調査を進めていくなかで、事故を経験した例や運転中に眠気を感じている例が見られたことから、PD患者の自動車運転の状況に加えて、衝動制御障害の有無、日中の眠気の有無についても調査項目を追加し、調査を継続した。

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。アンケート内容は基本情報として、年齢、性別、H&Y分類、UPDRS、薬剤治療内容に加えて、認知機能評価としてMoCA-J、MMSE、移動手段環境の把握として家族構成等を調査した。運転状況のアンケート内容は以下の内容で実施した。自動車運転経験の有無、運転の頻度、これまでの運転歴（年数）、運転時の安全性についての自身の印象、運転中止の助言の有無、PDの診断を受けた頃の運転の状況、運転をやめた理由（中止した方に対して）、PD発症前後の自動車運転時の事故の有無と受傷内容について、運転に対する家族の評価（家族への聞き取り）などを含むアンケート用紙を作成し、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。衝動制御障害については、日常診療の一部として Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease(以下、QUIP)を用いて評価を行った。日中過眠については、Epworth sleepiness Scale（以下、ESS）を用いて評価を行った。

C.研究結果

2年間にアンケート調査を終了した当施設のPD患者158名、協力施設のPD患者27名の計185名について検討した。男性106名、女性79名、平均年齢は66.9年〔40-87〕、平均運転期間は40.9年〔8-67〕であった。PD罹病期間は平均7.0年〔0.7-23.5〕、H&Y分類（on時）は平均2.6〔0-5〕、UPDRS part Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの各平均は1.4〔0-8〕、7.6〔0-34〕、24.2〔0-64〕、1.6〔0-12〕であった。内服薬として、L-dopa内服量の平均は363.4mg/日〔0-1820〕、Total LEDの平均は533.7mg/日〔0-1921〕であった。認知機能検査では、MMSEの平均が27.8点〔評価不能-30〕で、認知機能障害ありとなる23点以下が16名みられた。MoCA-Jでは平均が23.2点〔評価不能-30〕であり、19点以下が35名であった。MMSE、MoCA-J共にUPDRS part Ⅰの悪化に伴って有意に低下した（ $P < 0.001$ 、 $P <$

0.001、respectively）。

185名中50名がアンケート時に運転を中止していた。PD発症から運転中止までの期間は1年以内から18年後と様々であったが、平均は6年であった。

衝動制御障害の評価スコアであるQUIP scoreは平均0.3点〔0-4〕、日中の眠気の評価スコアであるESS scoreは平均5.2点〔0-19〕であった。QUIP scoreとESS scoreは共に罹病期間と有意な相関を認めた（ $P = 0.0282$ 、 $P = 0.0294$ 、respectively）。

PD発症後の自動車運転時の事故とQUIP score、ESS scoreとの関連を検討した。QUIP scoreは人身事故などの重大な事故経験者でその他の患者より有意に高かった（ $P = 0.0146$ ）。しかし、ESS scoreは重大事故経験の有無で差を認めなかった。重大事故経験者は全体の約12%を占めているが、QUIP scoreが1点以上の患者集団では重大事故経験者の割合が40%と上昇した。この結果より、QUIP scoreが1点以上でも重大事故を生じるリスクがあることが示唆された。

次に、PD発症前後での自動車事故発生率について検討した。PD発症前、後の重大な自動車事故発生率は0.0027回/年/人、0.0140回/年/人と約5倍リスクの上昇を認めた。

また、各項目（年齢、運転歴、罹病期間、MMSE、MoCA-J、ESS、QUIP、UPDRS、L-dopa量、Total LED）で重大事故経験者とその他の患者での解析では、衝動制御障害のスコアであるQUIPのみ他の項目とは独立した重大事故のリスク因子であった（ $P = 0.049$ 、ステップワイズ法）。

D.考察

今回のパーキンソン病を対象とした詳細なアンケート調査で、認知機能はMMSE、MoCA-J共に、年齢とパーキンソン病の運動症状の進行に相関して低下した。また、衝動制御障害を示すQUIP、日中の眠気を示すESS共に、罹病期間が長くなるに伴い、有意に点数が高くなって

いた。QUIP スコアも事故経験者で高値であることが明らかであった。一方、年齢や L-dopa 内服量、MoCA-J、ESS スコアは有意差を認めなかった。

本研究では、PD 患者の疾患発症前後の自動車事故発生率が得られたが、2015 年の警視庁交通局による発表では、一般 60 歳代の事故発生率は 0.0052 回/年/人、70 歳代では 0.0063 回/年/人であった。PD 患者の事故発生率は PD 発症前が 0.0027 回/年/人、発症後の事故発生率は 0.0140 回/年/人であり、一般集団と比較して PD 発症前は同等であるが、発症後は約 2 倍と事故発生率の高くなることがわかった。

PD 発症後に重大な自動車事故を経験している患者と経験していない患者で QUIP score と ESS score を比較すると、QUIP score は有意に高値であったが、ESS score では差を認めなかった。また、QUIP score が 1 点以上の患者集団では重大事故経験者の割合が 40%を占めることがわかった。

これらの結果を踏まえ、PD 患者の自動車事故に対する指導ガイドライン案を作成した。パーキンソン病は経過とともに認知機能が低下し、日中の眠気が増加する。パーキンソン病は発症前の事故率は高くないが、発症後は自動車事故の発生率が約 5 倍（同世代の 2 倍程度）に上昇する。衝動制御障害の評価スコアである QUIP は、1 点未満では重大事故経験者の割合は 10%であるが、1 点以上では 40%であり、高くなった。PD 患者で運転継続の相談を受けた場合、衝動制御障害を認める患者には、自動車運転の中止をアドバイスすべきである。

E. 結論

パーキンソン病発症は発症前、また一般集団と比較し自動車運転時の重大な事故の発生率が上昇していた。QUIP score は独立因子として重大自動車事故と関連があることが示唆され、安全運転への助言に参考となると考えられる。

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

研究分担者：望月秀樹 大阪大学・神経内科脳卒中科・教授

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と考え、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

進行期のパーキンソン病患者の問題点を明らかにすること、さらには認知症と関連する要因について薬剤との関連をあきらかにすることが目的である。

B. 研究方法

本研究は当院の倫理審査にて承認がなされた。当大学病院神経内科・脳卒中科に通院中のHoehn & Yahrの臨床重症度分類4度と5度のパーキンソン病患者の現状について患者の特徴や診療状況を調査した。次に2013年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票（更新分）54471件よりHoehn & Yahrの臨床重症度分類3～5度のパーキンソン病患者を抽出し、診療状況、療養状況について一部2004年の臨床調査個人票と比較し、調査した。さらに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

当科通院中である進行期の重症パーキンソン病患者は概ね往診を受けておらず、鼻腔栄養、胃瘻造設患者合計5名あり、内科的管理が必要となる病期であるが訪問診療と並行した診療体制が取られていないことが分かった。身体障害者手帳を有している患者は決して多いとは言えず、利用状況

の実態を把握する必要性があると考えられた。外科治療後の患者が 17 名いたことから外科治療の術後管理の必要性も兼ねて通院している可能性が考えられた。全国の論証調査個人票より得られた進行期に問題となる症状ではヤール 4 度では認知症が 26.9%であることに比べ、ヤール 5 度では 62.3%であり、急な増加を認めた。栄養摂取についてはヤール 5 度では胃瘻の割合が 23.3%と高く、栄養摂取の方法が問題であることが示唆された。気切はヤール 5 度では 5.3%であったが呼吸器の装着の割合は 0.5%と低いことが示された。また全国の臨床調査個人票から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。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。

D. 考察

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。

E. 結論

当大学病院における進行期の重症パーキンソン病患者は訪問診療と並行した診療体制が取られていないことや身体障害者手帳を有している患者が決して多いとは言えず、利用状況の実態を把握する必要性があり、外科治療後の患者の割合が多いことから術後管理の必要性も兼ねて通院している可能性が考えられた。

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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小中邦、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 33,276-279,2016

2. 学会発表

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

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

H. 知的財産権の出願・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

なし

3. その他

特記事項なし

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 |
| 饗場郁子 | B 変性疾患 2- 基底核の変性疾患 大脳皮質基底核変性症 | シリーズ総監修 永井良三, 責任編集 鈴木則宏 | 神経内科研修ノート | 診断と治療社 | 東京 | 2015 | 285-289 |
| 饗場郁子 | 疾患編 2 神経・筋疾患 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症 Progressive Supranuclear Palsy/Corticobasal Degeneration | 金澤一郎, 永井良三 | 今日の診断指針 第7版 | 医学書院 | 東京 | 2015 | 629-630 |
| 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 |
| 斎藤加代子 | 脊髄性筋萎縮症 0 型 | 新領域別症候群シリーズ no.27 神経症候群 (第2版) | 別冊日本臨牀 | | | 2014 | 530-532 |
| 齋藤加代子 | 第5章 4. 運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症 | 神経内科 | 研修ノート | 診断と治療社 | 東京 | 2015 | 307-309 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------|----|-------|-----------|
| 齋藤加代子 | 神経・筋 49 . 脊髄性筋萎縮症 . | こどもの病気 | 遺伝について聞かれたら | 診断と治療社 | 東京 | 2015 | 126-127 |
| 中村雅之、佐野輝 | 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて - II 章 III 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞蹈運動症候群 「有棘赤血球舞蹈病 (Chorea-acanthocytosis)」 | 日本臨床社 (編) | 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.27 | 日本臨床社 (株) | 東京 | 2014 | 173-177 |
| | | 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 | 630-636 |
| 中川正法他 . | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改定第2版 | 中川正法他 . | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改定第2版 | 金芳堂 | 京都 | 2016 | |
| 野元正弘, 荒木博陽, 永井将弘, 西川典子, 辻井智明, 岩城寛尚, 吉田陽子, 山下梨沙子 | | | ここが知りたかった認知症・パーキンソン病スーパー処方 - 専門医の処方を解析 | 南江堂 | 東京 | 2014年 | |
| 永井将弘 | 病院総合診療医学の基本 - 2 臨床薬理学の実際 | | 新・総合診療医学 病院総合診療医学編 第2版 | カイ書林 | 東京 | 2015年 | 52-55 |
| 西川典子 | 第19章神経・筋機能検査 . 自律神経機能検査 . 自律神経機能検査 | | 臨床検査法提要 改訂第34版 | 金原出版株式会社 | 東京 | 2015年 | 1797-1811 |

| | | | | | | | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------|----|-------|---------|
| 西川典子 | 第12章 薬物療法 B：抗てんかん薬の吸収から排泄まで / C：薬物相互作用 | | 臨床てんかん学 | 医学書院 | 東京 | 2015年 | 467-474 |
| 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年 | 956-959 |
| 村田美穂. | | スーパー函解 パーキンソン病 | 村田美穂監修 | 株式会社法研 | 東京 | 2014 | |
| 村田美穂. | パーキンソン病治療薬 | Pocket Drugs 2014 | 福井次矢監修 小松康宏、渡部裕司編 | 医学書院 | 東京 | 2014 | 78-89 |
| 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 |
| 吉田眞理 | Chapter22 中枢神経系 | 「監訳」 豊國伸哉、高橋雅英 | ロビンス基礎病理学原著 9版 | 丸善出版 | 東京 | 2014年 | 955-997 |
| 吉田眞理 | V病態生理学的機序、51 シヌクレインと神経変性、52 インスリン抵抗性と自律神経系、53 血圧の食塩感受性 54 炎症、免疫と自律神経系 | 監訳 高橋昭、間野忠明 編集 岩瀬敏、長谷川康 | 「ロバートソン自律神経学」原著第3版 | エルゼビア・ジャパン | 東京 | 2015 | 261-279 |

| | | | | | | | |
|---------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|--------|------|-------------|
| | | 博、菅屋 潤壹 | | | | | |
| 吉田眞理 | 4 神経系 | 監修 梶 原博毅 編集 横 井豊治 村雲芳樹 | 標準理学療法 学・作業療法学 専門基礎分野 病理学第4版 | 医学 書院 | 東 京 | 2017 | 174- 192 |
| Watanabe Y | Japanese version of the ALS-FTD- questionnaire | 池田 学 | アジアにおける 若年性認知症， 特に前頭側頭葉 変性症における 医療と介護の連 係と非薬物的介 入に関する研究 | | | 2015 | 99- 101 |

雑誌

| 著 者 名 | 論 文 題 名 | 雑 誌 名 | 巻 | 頁 | 出版西 暦年 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|---------------|-----------|
| Goto S, Kawarai T, Morigaki R, Okita S, Koizumi H, Nagahiro S, Munoz EL, Lee LV, Kaji R. | Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia- parkinsonism. | Brain | 136 | 1555- 1567 | 2013 |
| Morigaki R, Nakataki M, Kawarai T, Lee LV, Teleg RA, Tabuena MD, Mure H, Sako W, Pasco PM, Nagahiro S, Iga J, Ohmori T, Goto S, Kaji R. | Depression in X- linked dystonia- parkinsonism: A case-control study. | Parkinsonism Relat Disord. | 19 | 844-846 | 2013 |
| Toshitaka Kawarai, Paul Matthew D. Pasco, Rosalia A. Teleg, Masaki Kamada, Waka Sakai, Komei Shimozono, Makoto | Application of long-range polymerase chain reaction in the diagnosis of X- | Neurogenetics. | 14 | 167-169 | 2013 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|---------------|------|
| Mizuguchi, Daisy Tabuena, Antonio Orlacchio, Yuishin Izumi, Satoshi Goto, Lillian V. Lee, Ryuji Kaji. | linked dystonia parkinsonism. | | | | |
| Miyamoto R, Kawarai T, Oki R, Matsumoto S, Izumi Y, Kaji R. | Lack of C9orf72 expansion in 406 sporadic and familial cases of idiopathic dystonia in Japan. | Mov Disord | 30 | 1430- 1431 | 2013 |
| Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, Hishikawa N, Kono S, Omote Y, Matsuzono K, Yamashita T, Ikeda Y, Abe K. | Cognitive and affective assessments of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) patients utilizing computerized touch panel-type screening tests. | Intern Med. | 53(20) | 2281- 2290 | 2014 |
| Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, Hamada C, Kondo K, Yoneoka T, Akimoto M, Yoshino H; Edaravone ALS Study Group. | Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI- 186) in amyotrophic lateral sclerosis patients | Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. | 15(7- 8) | 610-617 | 2014 |
| Yuriko Doi, Naoki Atsuta, Gen Sobue, Mitsuya Morita, Imaharu Nakano, for Research | Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis | J Epidemiol | 24(6) | 494-499 | 2014 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----|---------|------|
| Committee of CNS Degenerative Diseases of Japan | in Japan | | | | |
| Tomoaki Tujii, Win Thiri Kyaw, Hirotaka Iwaki, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Madoka Kubo, Masahiro Nomoto. | Evaluation of the effect of pregabalin on simulated driving ability using a driving simulator in healthy male volunteers. | International Journal of General Medicine | 7 | 103-108 | 2014 |
| Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Yamamoto M, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. | Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. | Neurology | 82 | 1813-21 | 2014 |
| Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H | Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis | Acta Neuropathol Commun | 2 | 173 | 2014 |
| Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. | Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. | Acta Neuropathologica Communications | 2 | 161 | 2014 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----|---------|------|
| Takeda T, Uchihara T, Nakayama Y, Nakamura A, Sasaki S, Kakei S, Uchiyama S, Duyckaerts C, <u>Yoshida M</u> . | Dendritic retraction, but not atrophy, is consistent in amyotrophic lateral sclerosis-comparison between Onuf's neurons and other sacral motor neurons. | Acta Neuropathol Commun | 2 | 11 | 2014 |
| Riku Y, Atsuta N, <u>Yoshida M</u> , Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Nakamura R, Koike H, Sobue G. | Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. | BMJ Open | 4 | e005213 | 2014 |
| Yoshida M | Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. | Neuropathology. | 34 | 555-570 | 2014 |
| Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. | Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited:a pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator. Neuropathology. | Neuropathology. | 34 | 392-397 | 2014 |
| Kuru S, <u>Yoshida M</u> , Tatsumi S, Mimuro M | Immunohistochemical localization of | Neuropathology | 34 | 135-139 | 2014 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|---------|------|
| | spatacsin in - synucleinopathies. | | | | |
| Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, <u>Yoshida M.</u> | Argyrophilic grains are reliable disease- specific features of corticobasal degeneration. | J Neuropathol Exp Neurol | 73 | 30-38 | 2014 |
| Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotani M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. | Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease | Neurosci Lett | 587 | 17-21 | 2014 |
| Tokuchi R, Hishikawa N, Kurata T, Sato K, Kono S, Yamashita T, Deguchi K, Abe K. | Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. | J Neurol Sci. | 346(1- 2) | 288-292 | 2014 |
| Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi Y, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H | Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a DNAJB6 mutation. | Clin Neurol Nuerosurg | 127 | 10-12 | 2014 |
| Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, | Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa- related frontotemporal | JAMA Neurol. | 71 | 172-9 | 2014 |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|---------|------|
| Sobue G. | lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. | | | | |
| Kishore R Kumar, Katja Lohmann, Ikuo Masuho, Ryosuke Miyamoto, Andreas Ferbert, Thora Lohnau, Meike Kasten, Johann Hagenah, Norbert Brüggemann, Julia Graf, Alexander Münchau, Vladimir S Kostic, Carolyn M Sue, Aloysius R Domingo, Raymond L Rosales, Lilian V Lee, Karen Freimann, Ana Westenberger, Youhei Mukai, Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, Christine Klein, Kirill A Martemyanov and Alexander Schmidt. | Mutations in GNAL: a novel cause of craniocervical dystonia. | JAMA Neurology, | 71 | 490-494 | 2014 |
| Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi Y, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H. | Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a DNAJB6 mutation. | Clin Neurol Neurosurg | 127 | 10-12 | 2014 |
| Nakano Y, Matsuzono K, Yamashita T, Ohta Y, Hishikawa N, Sato K, Deguchi K, Abe K. | Long-Term Efficacy of Galantamine in Alzheimer's Disease: The Okayama Galantamine Study (OGS). | J Alzheimers Dis. | 47(3) | 609-17 | 2015 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|---------|------|
| Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, <u>Kuwabara S</u> | A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial | Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener | 16 | 353-358 | 2015 |
| Hazuki Watanabe, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Akihiro Hirakawa, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Jo Senda, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Hiroyuki Tomiyama, Akira Taniguchi, Ikuko Aiba, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Masaya Oda, Osamu Kano, Koichi Okamoto, Satoshi Kuwabara, Kazuko Hasegawa, Takashi Imai, Masashi Aoki, Shoji Tsuji, Imaharu Nakano, Ryuji Kaji, Gen Sobue | Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients | Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration | 16 | 230-236 | 2015 |
| Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Matsuzono K, Nakano Y, Ohta Y, Yamashita T, Deguchi K, Abe K. | Dynamic Cerebrospinal Fluid Flow on MRI in Cortical Cerebellar Atrophy and Multiple System Atrophy-cerebellar Type. | Intern Med. | 54(14) | 1717-23 | 2015 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------|------------|------|
| Tokuda N, Noto Y, Nakagawa M, Mizuno T, et al. | Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. | Intern Med. | 54(15) | 1919-1922. | 2015 |
| Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, Sobue G, Wakabayashi T | Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. | PLoS One | 10 | e0118072 | 2015 |
| Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R. | Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. | Neurology | 85 | 1522-1524. | 2015 |
| Sumikura, H., Takao, M., Hatsuta, H., Ito, S., Nakano, Y., Uchino, A., Nogami, A., Saito, Y., Mochizuki, H., Murayama, S. | Distribution of phosphorylated - synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons. | Acta Neuropathol Commun | 3 | 57 | 2015 |
| Uchino, A., Takao, M., Hatsuta, H., Sumikura, H., Nakano, Y., Nogami, A., Saito, Y., Arai, T., Nishiyama, K., | Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain. | Acta Neuropathol Commun | 3 | 35 | 2015 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------|------|
| Murayama, S. | | | | | |
| Watanabe H, <u>Sobue G</u> | Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 86 | 937 | 2015 |
| Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Nakagawa M, et al. | Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. | J Neurol Neurosurg Psychiatry. | 86(4) | 378-384. | 2015 |
| Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u> | Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 86 | 856-864 | 2015 |
| Hirota Iwaki, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai, Tomoaki Tsujii, Hayato Yabe, Madoka Kubo, Ichiro Ieiri and Masahiro Nomoto. | Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. | Neurology and Clinical Neuroscience | 3 | 68-73 | 2015 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|-----------|------|
| Kobayakawa Y, Sakuni K, Kajitani K, Poirier F, Kadoya T, Horie H, <u>Kira J</u> , Nakabeppu Y | Galectin-1 deficiency improves axonal swelling of motor neurons in SOD1G93A transgenic mice. | Neuropathol Appl Neurobiol | 41(2) | 227-44 | 2015 |
| Sahashi K, Katsuno M, Hung G, Adachi H, Kondo N, Nakatsuji H, Tohnai G, Iida M, Bennett CF, <u>Sobue G</u> | Silencing neuronal mutant androgen receptor in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. | Hum Mol Genet | 24 | 5985-5994 | 2015 |
| Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Ikenaka K, Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, <u>Sobue G</u> | Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. | Hum Mol Genet | 24 | 314-329 | 2015 |
| Tohnai G, Adachi H, Katsuno M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Qiang Q, Ding Y, Watanabe H, Yamamoto M, Ohtsuka K, <u>Sobue G</u> | Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF-YA-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy. | Hum Mol Genet | 23 | 3552-3565 | 2015 |
| <u>Watanabe Y</u> , Kazuki Y, Kazuki K, Ebiki M, Nakanishi M, Nakamura K, Yoshida Yamakawa M, Hosokawa H, Ohbayashi T, Oshimura M, Nakashima K | Use of a Human Artificial Chromosome for Delivering Trophic Factors in a Rodent Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis | Mol Ther Nucleic Acids | 4 | e253 | 2015 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------|------|
| Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. | CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. | Lancet Neurol. | 14 | 274-82. | 2015 |
| Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Yunoki T, Kono S, Matsuzono K, Nakano Y, Ohta Y, Yamashita T, Deguchi K, Abe K. | Differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease by MRI-based dynamic cerebrospinal fluid flow. | J Neurol Sci. | 357(1-2) | 178-82 | 2015 |
| Kawahara Y, Ikeda Y, Deguchi K, Kurata T, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Yunoki T, Omote Y, Yamashita T, Abe K. | Simultaneous assessment of cognitive and affective functions in multiple system atrophy and cortical cerebellar atrophy in relation to computerized touch-panel screening tests. | J Neurol Sci. | 351(1-2) | 24-30 | 2015 |
| Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u> | Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic | J Neural Transm | 122 | 1663-1672 | 2015 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------|------|
| | nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. | | | | |
| Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, Kajita Y, Fujimoto Y, Ohdake R, Yoneyama N, Masuda M, Hara K, Senda J, Ito M, Atsuta N, Horiguchi S, Yamamoto M, Wakabayashi T, <u>Sobue G</u> | Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. | J Neurol | 262 | 1173-1181 | 2015 |
| Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotani M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. | Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. | Neurosci Lett | 587 | 17-21 | 2015 |
| Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Daichi Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Akira A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, <u>Sobue G</u> , Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS) | Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort | Neurobiol Aging | in press | | 2016 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|---------|------|
| Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, Hayashino Y, Yabe I, Fukuhara S, Sasaki H. | Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. | J Neurol Sci | 360 | 153-157 | 2016 |
| Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Ohta Y, Yamashita T, Abe K. | Characteristic diffusion tensor tractography in multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia and cortical cerebellar atrophy. | J Neurol. | 263 (1) | 61-7 | 2016 |
| 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, 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. | 150: | 194-196 | 2016 |
| 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 |
| Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlacchio and Ryuji Kaji | Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar | JAMA Neurology. | 73(7): | 888-890 | 2016 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|-----------|------|
| | Ataxia Type 16 | | | | |
| 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. | J Neurol Sci. | 367: | 51-55 | 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 |
| 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 |
| 安藤利奈,野元正弘 | パーキンソン病患者に対する薬物治療 | 老年精神医学雑誌 | 25(11) | 1222-1228 | 2014 |
| 浦野 真理, 斎藤 加代子 | 出生前診断の遺伝カウンセリング | 小児科臨床 | 67(10) | 1631-1635 | 2014 |
| 吉田健二, 森松暁史, 飯國洋一郎, 白田明子, 中 | Chorea-acanthocytosis の 1 例 | 運動障害 | 24 | 7-12 | 2014 |

| | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------|---------|------|
| 村雅之, 佐野 輝, 山根清美 | | | | | |
| 吉田眞理 | 慢性炎症と神経疾患(図説) | 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 | 3(1) | 1-4 | 2014 |
| 吉田眞理 | リハビリと運動障害に係わるパーキンソニズムの鑑別疾患 進行性核上麻痺(PSP)と大脳皮質基底核変性症(CBD)の神経病理 | 運動障害 | 24(2) | 61-70 | 2014 |
| 久保祐二, 伊藤 万由里, 青木 亮子, 斎藤 加代子 | 脊髄性筋萎縮症における SMN 遺伝子のコピー数解析と遺伝カウンセリングへの応用 | 日本遺伝カウンセリング 学会誌 | 35(3) | 99-104 | 2014 |
| 饗場郁子, 吉田眞理 | 第 66 回日本自律神経学会 / リレーレクチャーPART 進行性核上性麻痺における自律神経障害 | 自律神経 | 51(2) | 82-86 | 2014 |
| 戸田 達史 | ゴーシェ病の多様性 | Medical Science Digest | 40(12) | 562-563 | 2014 |
| 斎藤加代子 | 遺伝子検査施行時の倫理的対応 | 周産期医学 | 44(2) | 153-156 | 2014 |
| 斎藤加代子 | パーソナルゲノム解析の医療応用と 遺伝カウンセリングの実践 | 医薬 ジャーナル | 50(3) | 957-961 | 2014 |
| 山田勢至, 大喜多賢治, 櫻井圭太, 松川則之, 稲垣宏, 吉田眞理 | 視神経炎を呈さなかった視神経脊髄炎類縁疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) の 1 剖検例 | 診断病理 | 31(1) | 19-24 | 2014 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------|------|
| 小久保康昌 | パーキンソン認知症 複合（グアム島、紀 伊半島） | 神経症候群 | | 115-119 | 2014 |
| 小久保康昌、中川十夢、 宮崎光一、森本 悟、葛 原茂樹 | 紀伊半島の筋萎縮性 側索硬化症 /Parkinson 認知症 複合における edaravone を用いた 臨床研究 | 神経治療学 | 31 | 50-53 | 2014 |
| 仁紫了爾，長谷川康博， 都築豊徳，吉田眞理，高 橋昭 | S 状結腸切除術が繰 り返す S 状結腸軸捻 転症と便秘に有効で あったパーキンソン 病の 3 例 | 自律神経 | 51(3) | 174-180 | 2014 |
| 西川敦子，森まどか，岡本 智子，大矢寧，中田智彦，大 野欽司，村田美穂． | 顔面肩甲骨上腕型筋 ジストロフィーと診 断されていた DOK7 型筋無力症の 1 例 | 臨床神経 | 54(7) | 561-564 | 2014 |
| 村田美穂． | 構音障害のリハビリ テーションは有効 か？「有効」の立場 から | Frontiers in Parkinson Disease | 7(1) | 13-16 | 2014 |
| 村田美穂． | 進化するパーキンソ ン病診療 | Prog.Med. | 34 | 211-212 | 2014 |
| 樽野陽亮、高橋良輔 | パーキンソン病の疫 学と診断 | 老年精神医学雑誌 | 25(11) | 1199 - 1208 | 2014 |
| 徳地亮，出口健太郎，山 下徹，阿部康二 | アルツハイマー病患 者における側頭葉内 側萎縮と大脳白質病 変の併存効果 | 日本老年医学会雑 誌 | 51(4) | 342-349 | 2014 |
| 野元正弘 | 日常診療から臨床研 究論文へ発展させる 工夫と方法 | 薬理と治療 | 42(6) | 392-393 | 2014 |
| 遠藤 浩信，佐原 成 彦，島田 斉 | 神経放射線診断 最 新情報と読影のピッ トフォール Tau PET | 月刊 臨床神経科 学 | 33 | 1156-1158 | 2015 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|-----------|------|
| 遠藤 浩信, 島田 斉 | 進行性核上性麻痺と 大脳皮質基底核症候 群の tau PET | 神経内科 | 82 | 153-159 | 2015 |
| 岡田知久, 矢部勇人, 安藤 利奈, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 勢井洋史, 西田 直哉, 野元正弘 | 嚥下困難を初発症状 とした破傷風の1例 | 日本内科学会雑誌 | 104(7) | 1464-1469 | 2015 |
| 下畑享良, 饗場郁子, 西 澤正豊 | 【内科疾患の診断基 準・病型分類・重症 度】(第7章)神経・ 筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性 症 | 内科 | 115(6) | 1203-1209 | 2015 |
| 下畑享良, 饗場郁子, 西 澤正豊 | 総説 大脳皮質基底 核変性症の臨床診断 基準と治療 | BRAIN and NERVE | 67(4) | 513-523 | 2015 |
| 吉田眞理 | 大脳皮質概論 | BRAIN and NERVE | 67(4) | 355-369 | 2015 |
| 吉田眞理 | 多系統萎縮症の神経 病理 | 自律神経 | 52(1) | 50-55 | 2015 |
| 吉田眞理 | 蛋白コンフォメーシ ョン異常 タウオパ チー | 病理と臨床 | 33(3) | 262-272 | 2015 |
| 吉田眞理 | 神経毒性 中枢神経 毒性【抗がん剤の副 作用と支持療法-よ り適切な抗がん剤の 安全使用をめざして -】臓器別副作用と 対策 | 日本臨床 | 73 増 (2) | 475-479 | 2015 |
| 饗場郁子, 下畑享良, 榑 原隆次, 吉田眞理 | 特集 神経変性疾患 と自律神経障害 進 行性核上性麻痺と自 律神経障害 | 神経内科 | 83(1) | 44-53 | 2015 |
| 戸田 達史 | 神経難病 研究と治 療の現状と展望(解 説) | 日本遺伝カウンセ リング学会誌 | 36(1) | 1-5 | 2015 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-----------|------|
| 戸田達史 | 特集 パーキンソン病最新情報 遺伝性パーキンソン病診断の最近の進歩 | 日医雑誌 | 144(8) | 1585-1589 | 2015 |
| 向井洋平,村田美穂. | Lewy 小体病とは | Clinical Neuroscience | 33(3) | 288-292 | 2015 |
| 佐竹渉 戸田達史 | 孤発性パーキンソン病の疾患遺伝子とその探索 | BIO Clinica | 30(8) | 806-813 | 2015 |
| 山下徹、阿部康二 | ALS と Asidan (SCA36) | 神経内科 | 82(4) | 356-359 | 2015 |
| 小久保康昌 | 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合-疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ- | Brain and Nerve | 67 | 961-669 | 2015 |
| 小倉礼, 守吉秀行, 中井紀嘉, 西田卓, 北川諭, 吉田眞理, 安田武司, 伊藤泰広 | 4/ 2 のアポリポ蛋白 E 遺伝子型を有した Amyloid- related cerebral angiitis の 1 例 | 臨床神経学 | 55(8) | 561-566 | 2015 |
| 生野正嗣、高橋良輔 | パーキンソン病と類縁疾患 | 臨床と研究 | 92(6) | 728 - 732 | 2015 |
| 村田美穂. | パーキンソン病の治療 変貌する概念と治療戦略 | エディトリアル カレントセラピー | 33(10) | 7 | 2015 |
| 村田美穂. | 非運動症状に対する治療 | Clinical Neuroscience | 33(9) | 1059-1062 | 2015 |
| 村田美穂. | ドパミントランスポーターシンチグラフィ | 神経内科 | 82(2) | 129-134 | 2015 |
| 村田美穂. | 加齢に伴う運動障害と Parkinson 病 | 日本内科学会雑誌 | 104 | 1572-1577 | 2015 |
| 村田美穂. | パーキンソン病発症前コホート研究 | BIO Clinica | 30(8) | 23-27 | 2015 |
| 島田 斉 | パーキンソン病関連疾患タウイメージング. | MDSJ Letters | 8 | 4-5 | 2015 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-------------|------|
| 服部信孝、村田美穂、高橋良輔、武田篤、坪井義男 | パーキンソン病の進歩－病態解明そして新規治療はどこまで進んだか | 日本医師会雑誌 | 144(8) | 1561 - 1574 | 2015 |
| 北村 聡一郎, 島田 斉 | タウイメーシング | 最新医学 | 70 | 142-146 | 2015 |
| 野元正弘 | 最新 薬物治療の実際 パーキンソン病の治療 | CLINIC magazine | 551(5) | 23-27 | 2015 |
| 野元正弘 | パーキンソン病講座 薬物治療 | 難病と在宅ケア | 21(2) | 35-38 | 2015 |
| 野元正弘 | Pharmacovigilance における個と集団 | 薬剤疫学 | 20(1) | 35-39 | 2015 |
| 野元正弘, 鈴木則宏, 前田哲也 | 総合診療医と Parkinson 病 | 日本内科学会雑誌 | 104(8) | 1597-1607 | 2015 |
| 矢部勇人, 野元正弘 | P DLewy における黒質・線条体系の病態生理 | Clinical Neuroscience | 33(9) | 990-991 | 2015 |
| Masahiro Nagai, Hirota Kakiwaki, Tomoaki Tsujii, Noriko Nishikawa and Masahiro Nomoto. | 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 |
| 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 |
| 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 |
| 吉田真理 | 多系統萎縮症(MSA)の最新知見 | 難病と在宅ケア | 22(4) | 16-19 | 2016 |
| 吉田真理 | 神経核内封入体病の病理所見 | 神経内科 | 85(6) | 614-623 | 2016 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|---------|------|
| 吉田眞理、金子吉文 | 病理解剖の流れと介 助業務の実際 病理 解剖の各工程と検査 技師(介助者)の役割 開頭、脊髄摘出 | Medical Technology | 44(6) | 604-608 | 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 |
| 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 |
| 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 |
| 向井洋平, 村田美穂 | SWEDDs (Scans without Evidence of Dopamine Deficit) | BRAIN and NERVE | 68(1) | 73-81 | 2016 |
| 佐々木良元, 三室マヤ, 小久保康昌, 今井裕, 吉 田眞理, 富本秀和 | 認知症を伴う筋萎縮 性側索硬化症の臨床 像を呈した globular glial tauopathy の 1 剖検 例 | BRAIN and NERVE | 68(8) | 945-950 | 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 |
| 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 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-----------|------|
| 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 | 276-279 | 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 |
| 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 | 56 | 605-611 | 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 |
| 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 |
| 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 | 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 |
| 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 |
| 長谷川一子 | ハンチントン病と基底核 | Clin Neuroscience | 35(1) | 75-79 | 2016 |
| 長谷川一子 | duodopa. | 脳 21 | 19 | 94-96 | 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叙法錠の長期使用実態下における安全性と有効性の | PROGRESS IN MEDICINE | 36(6) | 97-110 | 2016 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|-----------|------|
| | 評価 特定使用成績 調査の報告 - | | | | |
| 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 |
| 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 |
| 野元正弘 | 尊厳死と終末期医療 | 愛媛医学 | 35(1) | 33-34 | 2016 |
| 櫻井岳郎, 原田斉子, 脇 田賢治, 吉田眞理, 西田 浩 | 繰り返す小脳失調を 主徴とした孤発性成 人型神経核内封入体 病の1例 | 臨床神経学 | 56(6) | 439-443 | 2016 |
| 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) | 日本臨床 | 75(1) | 21-27 | 2017 |
| 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-の特定 研究) | 日本臨床 | 75(1) | 151-155 | 2017 |
| 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 |
| 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 |