

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島健二

平成30(2018)年3月

目 次

| | |
|--|----------|
| I . 総括研究報告 | |
| 神経変性疾患領域における基盤的調査研究に関する研究 | ----- 1 |
| 中島 健二 | |
| (資料) 1. 修正を行った臨床調査個人票：「パーキンソン病」 | ----- 9 |
| 2. 日本神経学会と連携して作成した「パーキンソン病診療ガイドライン」執筆者一覧 | ----- 16 |
| 3. 日本神経学会と連携して作成した「認知症疾患診療ガイドライン2017」序文 | -- 18 |
| 4. 「神経有棘赤血球症 診療の手引き」序文 | ----- 28 |
| 5. 2017年7月21日 ワークショップ(WS)プログラム | ----- 29 |
| 6. WS講演： 神経変性疾患と疫学研究と統計解析 | ----- 30 |
| 高橋 邦彦 | |
| 7. WS講演： 神経変性疾患指定難病の周辺 平山病 | ----- 32 |
| 桑原 聡 | |
| 8. WS講演： Huntington病, 遺伝性ジストニア~アップデート~ | ----- 34 |
| 長谷川 一子 | |
| 9. WS講演： 脊髄髄膜瘤 | ----- 37 |
| 野中 雄一郎 | |
| 10. WS講演： HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療の進捗と今後の展開 | - 39 |
| 中島 孝 | |
| 11. WS講演： MRIガイド下経頭蓋収束超音波治療 神経変性疾患の外科的治療 ：現状と今後の展開 | ----- 42 |
| 平 孝臣 | |
| 12. 2017年12月22-23日 班会議プログラム | ----- 44 |
| II . 分担研究報告 | ----- 48 |
| 1. 家族性ALSの臨床像と遺伝学的背景の解析 | ----- 49 |
| 青木 正志 | |
| 2. 筋萎縮性側索硬化症診断感度向上を目指して | ----- 53 |
| 桑原 聡 | |
| 3. FTLD-Jの現状と今後の展望 | ----- 58 |
| 祖父江 元 | |
| 4. パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて | ----- 61 |
| 高橋 良輔 | |
| 5. 筋萎縮性側索硬化症のゲノム基盤 | ----- 63 |
| 辻 省次 | |
| 6. Neurodegeneration with brain iron accumulationの遺伝子診断システム構築の試み | ----- 65 |
| 戸田 達史 | |
| 7. AMED研究班と共同で運用しているCharcot-Marie-Tooth Patients Registry (CMTPR) システムの3年間の実績 | ----- 67 |
| 中川 正法 | |
| 8. 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 | ----- 70 |
| 長谷川 一子 | |
| 9. JALPAC研究における試料レポジトリ構築に関する研究 | ----- 72 |
| 池内 健 | |
| 10. 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) | 7 5 |
| 饗場 郁子 | |
| 1 1. 進行性核上性麻痺評価尺度 (PSP-rating scale) 日本語版の作成 | 7 9 |
| 饗場 郁子 | |
| 1 2. 成人型脊髄性筋萎縮症の診療提供体制の構築に関する研究 | 8 2 |
| 小野寺 理 | |
| 1 3. Japan Dystonia Consortium の構築 | 8 5 |
| 梶 龍兒 | |
| 1 4. 難病医療コーディネーターに対する多職種のニーズ調査 | 8 8 |
| 吉良 潤一 | |
| 1 5. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明 | 9 1 |
| 小久保 康昌 | |
| 1 6. 脊髄性筋萎縮症の臨床実態に関する研究 | 9 5 |
| 斎藤 加代子 | |
| 1 7. 脊髄空洞症における臨床経過とくに疼痛に関する検討と素因遺伝子解析研究の進捗 | 9 8 |
| 佐々木 秀直 | |
| 1 8. 神経有棘赤血球症の診療の手引の作成に関する研究 | 1 0 2 |
| 佐野 輝 | |
| 1 9. 神経変性疾患のリハビリテーション治療：HALの活用に関する研究 ALS,SBMA,SMA, CMTにおけるHAL医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究 | 1 0 4 |
| 中島 孝 | |
| 2 0. 脊髄腫瘍患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査 | 1 0 6 |
| 野中 雄一郎 | |
| 2 1. パーキンソン病診療ガイドラインの作成 | 1 0 8 |
| 服部 信孝 | |
| 2 2. iPadを用いたパーキンソン病の遠隔診療 | 1 1 1 |
| 服部 信孝 | |
| 2 3. 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 | 1 1 5 |
| 保住 功 | |
| 2 4. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究 | 1 1 8 |
| 松井 茂之 | |
| 2 5. パーキンソン病等治験推進システム(Team JParis)の運営と多施設共同事業への展開に関する研究 | 1 1 9 |
| 村田 美穂 | |
| 2 6. 神経変性疾患のバイオリソース構築と疫学神経病理に関する研究 | 1 2 2 |
| 村山 繁雄 | |
| 2 7. 原発性側索硬化症の病態解析のストラテジー | 1 2 3 |
| 森田 光哉 | |
| 2 8. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床診断と病理診断の動向 | 1 2 6 |
| 吉田 眞理 | |

| | |
|--|-----|
| 29. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)・前頭側頭型認知症(FTD)の認知機能,性格・行動変化の評価: 日本語版Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS)とALS-FTD- questionnaire (ALS-FTD-Q) ----- | 133 |
| 渡辺 保裕 | |
| 30. ALSレジストリ(JaCALS)を利用したオミックス研究と創薬促進研究 ----- | 136 |
| 祖父江 元 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 140 |

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者 中島健二（独）国立病院機構松江医療センター院長

研究要旨

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

研究分担者：

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

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

研究実施に際しては研究対象者への人権に配

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

C．研究結果

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

1. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

a. ALS診断基準に関する検討

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

b. 診療ガイドラインの改訂作業を開始した。

c. 診断基準、重症度分類、ガイドラインの改訂に向けての準備的検討

- 1) ALS診断の検討に向けて、ALSの認知機能の包括的評価法であるEdinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)日本語版を作成した。

- 2) 診断の妥当性検証のために、病理診断と臨床診断を対比して検討した。

3) 関連研究班との連携による検討

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

webベースのJaCALS症例登録システム開発を開始し、要件定義を行った。

- b) 関連研究「高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬

化症 に対する第 相試験-医師主導治験-」に協力し、患者登録を開始した。

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

2. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

a. 診療ガイドラインの作成

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

b. 全国アンケート疫学調査

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

c. 成人型SMAの早期診断・早期診療提供体制の検討

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

d. 自然歴調査

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

e. 患者レジストリ研究

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

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

3. 原発性側索硬化症 (PLS) 診断基準に関する検討

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

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

4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

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

5. Parkinson病 (PD)

a. 診断基準の検討

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

b. 指定難病臨床調査個人票の修正

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

c. 診療ガイドラインの作成

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

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

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

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

f. 医療従事者、患者・家族、一般への啓発活動

6. 進行性核上性麻痺 (PSP)

a. 日本語版診断基準の作成

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

b. 病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性検証

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

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

日本語版重症度評価法を作成した。今後、その妥当性を検討する予定である。

d. 診療ガイドラインの策定

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

2) 運動症状などを含めた疾患全体としてのガイドライン

疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成した。

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

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

今後、さらに症例数を増やすと共に、臨床情報・生体試料の解析を進める。

f. 一般市民・患者・家族向けの公開講座の開催

患者会(のぞみの会)向けの公開講座を、東京多摩、名古屋、松江で開催した。

7. 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

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

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

b. 診療ガイドラインの策定

1) 認知機能障害に関するガイドライン

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

2) 疾患全体としてのガイドライン作成

運動症状などを含めた疾患全体としてのガイドラインの原稿を作成した。

c. JALPAC研究

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

8. Huntington病 (HD)

a. 診療ガイドラインの作成と次の改訂に向けての検討

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

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

b. HDのレジストリ

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

c. PMDA依頼の臨床試験における評価項目策定への協力

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

9. 神経有棘赤血球症 (NA)

a. 「NA診療の手引き」の作成

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

b. 診療ガイドライン (診療マニュアル) の検討

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

10. 脊髄空洞症

a. 本邦における頻度調査

家族性脊髄空洞症の本邦での頻度を調査し、結果を公表した。

b. 医療依存度調査

脊髄空洞症の術後後遺症や投薬状況など医療依存度を調査した。

c. 素因に関する検討

素因遺伝子について解析を進めている。

11. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

a. 診療ガイドラインの策定

日本神経学会と連携し、「認知症疾患診療ガイ

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

b. 患者向けの療養の手引き

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

c. ECAS日本語版作成

ALS・FTLDの認知機能包括的評価法であるECAS日本語版を作成した。

d. 病理診断と臨床診断の対比による臨床診断妥当性の検討

病理診断と臨床診断を対比して臨床診断の妥当性を検証した。

e. 神経内科と精神科からなるレジストリ研究組織 (FTLD-J)

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

f. 市民公開講座の開催

市民公開講座を3回開催した。

12. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

a. レジストリ研究であるCMT患者登録システム (CMTPR)

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

b. 患者向けの公開講座開催

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

13. ジストニア

a. 診療ガイドラインの作成

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

b. 遺伝性ジストニア診断基準改訂

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

c. レジストリ研究

関連研究班と連携してレジストリ研究を進めた。

14. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症（NBIA）

a. 診療ガイドラインの策定

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

15. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）

a. 診療マニュアルの作成

診療マニュアル案を作成し、日本神経学会に承認申請を行っている。

b. レジストリ研究

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

c. 関連研究班との連携した検討

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

d. 公開講座の開催

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

16. 特発性基底核石灰化症（IBGC）

a. 診断基準の改定。

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

b. 診療ガイドライン（マニュアル）の作成のための調査研究

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

c. レジストリの立ち上げ。

新たな患者登録用紙を作成した。今後、関連AMED研究班と連携して進める。

17. 脊髄髄膜瘤

a. ガイドライン

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

b. アンケート調査

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

製しアンケート協力医療機関に送付した。

18. 神経変性疾患全体としての検討

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

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

D . 考察

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

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

E . 結論

平成29年度には下記の研究を実施した。

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

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

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

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

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表（資料として添付）

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

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

2. 学会報告

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

ガイドライン、診断基準の発行（資料として添付）

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

H . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし

006 パーキンソン病

行政記載欄

| | | | | |
|-------|---|------|----|-----|
| 受給者番号 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 判定結果 | 認定 | 不認定 |
|-------|---|------|----|-----|

基本情報

| | | | | | | | | |
|--------------------|---|---|---|---|-------|---|---|---------------|
| 姓(かな) | | | | 名(かな) | | | | |
| 姓(漢字) | | | | 名(漢字) | | | | |
| 郵便番号 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | | | |
| 住所 | | | | | | | | |
| 生年月日 | 西暦 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> <input type="text"/> | 月 | <input type="text"/> <input type="text"/> | 日 <input type="text"/> <input type="text"/> | *以降、数字は右詰めで記入 |
| 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 | | | | | | | |
| | 続柄 | | | | | | | |
| 発症年月 | 西暦 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> <input type="text"/> | 月 | | | |

診断基準に関する事項

A．主要所見（更新時にも記載必須、いずれの時期でもよい）

| | | |
|---|-------|--------|
| 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 |

B．検査所見（新規申請時のみ記載、いずれの時期でもよい）

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|
| 1. CT/MRI 検査 | | | | | | | | | |
| 脳 CT 又は MRI の特異的異常がない | | 1. 該当 | | 2. 非該当 | | | | | |
| 実施日 | 1. 実施 | | 2. 未実施 | | | | | | |
| | CT 撮影日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 |
| | MRI 撮影日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 |
| 2. 画像所見 | | | | | | | | | |
| 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 | | | | |

C．鑑別診断（新規申請時のみ記載）

| | | |
|------------------------|---------------|----------|
| 1.以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。 | 全て除外可 | 除外不可 |
| a.脳血管性パーキンソニズム | b.薬物性パーキンソニズム | c.多系統萎縮症 |
| 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 |

D. 治療その他（更新時にも記載必須、直近時）

| | | | | |
|-------------------------------|-------|------|-------|-----------|
| 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 | 3.未検討 |
| 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 |
| 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 |

< 診断のカテゴリー >（新規時・更新時ともに記載必須）

| |
|---|
| <p>Definite：A-1 かつ B-1 かつ C-2 の曝露なしを満たし、D-1（抗パーキンソン薬で改善）を満たす</p> <p>Probable：A-1 かつ B-1 かつ C-2 の曝露なしを満たし、D-1 の薬物反応は未検討のもの</p> <p>いずれにも該当しない</p> |
|---|

重症度分類に関する事項（直近6か月間の最重症時の状態）

| | |
|----------------------|--|
| 重症度判定日 | 西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日 |
| 1.パーキンソニズムの要素による歩行異常 | <p>1.パーキンソニズムの要素はなし</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>4.介助歩行</p> <p>5.歩行不可</p> |

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

その他の臨床情報

A. 主要所見(直近の状態)

| | | | | | |
|--------------|------|------|----------|------|------|
| 1.筋強剛 | 1.あり | | 2.なし | | |
| 2.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 |
| 3.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 . 発症と経過

| | | | | |
|-------------------------|------------|---------|------|-------|
| 初発症状 (新規申請時 のみ記載) | 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、無動・寡動 | 1.あり | 2.なし | 3.不明 |
| | 歩行異常 | 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 |

C . その他

| | | | | | | | | | | |
|--|------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|
| 1.参考(直近の状態) | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | |
| 2.定位脳手術 (最新のものを記載。更新時に前回記載以後の手術実施がない場合は、1.あり 2.なし 3.不明の項のみ記載) | | | | | | | | | | |
| 定位脳手術の有無 | 1.あり | | 2.なし | | 3.不明 | | | | | |
| | 実施年月 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 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 | | | | | | |
| 3.栄養と呼吸(直近の状態) | | | | | | | | | | |
| 気管切開 | 1.実施 | | 2.未実施 | | | | | | | |
| | 導入日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 |
| 鼻腔栄養 | 1.あり | | 2.なし | | | | | | | |
| | 導入日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 |
| 胃瘻 | 1.あり | | 2.なし | | | | | | | |
| | 導入日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 |

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 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 | | |
| 離脱の見込み | 1.あり 2.なし | | |
| 種類 | 1.気管切開孔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 部分介助 | 軽度介助 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 部分介助 | 軽度介助 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 |

特記事項（その他の所見等がある場合に記載） *250文字以内かつ7行以内

| |
|--|
| |
|--|

| | | | | | | | | | | | | |
|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| 医療機関名 | | | | | | | | | | | | |
| 指定医番号 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | |
| 医療機関所在地 | | | | | | | | | | | | |
| 電話番号 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | *ハイフンを除き、左詰めで記入 |
| 医師の氏名 | 印 自筆または押印のこと | | | | | | | | | | | |
| 記載年月日 | 西暦 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 年 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 月 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | 日 |

- ・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26年11月12日健発1112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。

「パーキンソン病診療ガイドライン」執筆者一覧

監修

日本神経学会

(協力学会：日本神経治療学会 日本脳神経外科学会 日本定位・機能外科学会 日本リハビリテーション医学会)

編集

「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会

委員長

服部信孝 順天堂大学大学院医学研究科神経学講座 教授

副委員長

武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院 院長

委員

伊東秀文 和歌山県立医科大学神経内科学講座 教授

織茂智之 公立学校共済組合関東中央病院神経内科 統括部長

柏原健一 操風会岡山旭東病院神経内科 部長

栗崎玲一 国立病院機構熊本再春荘病院神経内科 医長

斎木英資 田附興風会医学研究所北野病院神経内科 副部長

下 泰司 順天堂大学大学院医学研究科神経学講座 前任准教授

高橋一司 埼玉医科大学病院神経内科・脳卒中内科 教授

高橋 淳 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門神経再生研究分野 教授

林 明人 順天堂大学医学部附属浦安病院リハビリテーション科 教授

前田哲也 岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野 特任准教授

村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院 病院長

村松慎一 自治医科大学地域医療学センター東洋医学部門 特命教授

望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

渡辺宏久 名古屋大学脳とこころの研究センター研究開発部門 特任教授

外部委員

南郷栄秀 東京北医療センター総合診療科 医長

研究協力者

波田野琢 順天堂大学大学院医学研究科神経学講座 准教授

濱田 雅 東京大学医学部附属病院神経内科 助教

評価・調整委員

大島秀規 日本大学医学部脳神経外科学講座 准教授

菊地誠志 国立病院機構北海道医療センター 院長

野元正弘 愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学 教授

長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科 医長

山本光利 高松神経内科クリニック 院長

2002年に“痴呆疾患治療ガイドライン”が公開され、2010年に日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会の6学会が協力して合同でclinical question (CQ)を用いた“認知症疾患治療ガイドライン2010”が作成された。その後、若干の新たな知見も加えて2012年に“「認知症疾患治療ガイドライン2010」コンパクト版2012”を発売した。その後も、ガイドラインの改訂について日本神経学会ガイドライン統括委員会において議論され、2014年に認知症ガイドラインを改訂することが決定された。

【本ガイドラインの対象読者について】

本ガイドラインの読者対象は、2002年・2010年のガイドラインと同様に、原則として一般の医師を想定して作成した。ただし、医師以外の方々にも読まれることも念頭において作成作業を行った。

【本ガイドラインの改訂作業の流れ】

2014年に改訂が決定されて委員長が選出され、委員長所属施設に本ガイドライン作成事務局を設置した。前回のガイドラインと同様に上記の認知症関連6学会合同による改訂作業を行うこととして5学会に対して参加・協力の呼びかけを行い、6学会の会員からなる委員、研究協力者、評価・調整委員を選出した。本ガイドライン改訂作業の進め方などについても本委員会では協議して決定し、各委員がそれぞれの所属学会にも経過を還流しながら進めて行くこととした。また、前回のガイドラインも「治療ガイドライン」ではあったが内容は診断も含んでいた。今回も前回と同様に治療に限定することなく、診断から治療まで認知症疾患の診療全体についてのガイドラインを作成することになり、「診療ガイドライン」として作成した。

日本神経学会ガイドライン統括委員会において、今回の改訂作業は、原則としてMinds 2014の方針に従って作成することとなったが、適宜、現状を踏まえた対応を行う方針とし、作成の具体的な方針は認知症疾患診療ガイドライン作成委員会での討議により決定して進めることとした。

上記の方針により本ガイドラインは、CQ形式を用い、ガイドライン作成の資金源を確認し、委員のCOIをマネジメントし、文献検索を統一し

た方法で行い、エビデンスレベルや推奨の強さを、Minds2014 の推奨する GRADE システムに基づいて議論して決定し、患者団体からの意見も聴取し、推奨度の決定が困難で「推奨文」の作成がしにくい CQ については推奨度を記載しない「回答文」を作成することとし、ガイドライン案については評価調整委員や外部委員による査読を受けて意見を聴取し、作成したガイドライン案を公開してパブリックコメントを求めた。その上で認知症疾患診療ガイドラインを最終化した。

【資金源及び利益相反（conflict of interest：COI）】

本ガイドライン作成に必要な資金は、日本神経学会の負担で行った。委員会開催の会議室経費や委員会出席のための交通費などの費用を負担し、原稿作成や会議参加などについての委員・研究協力者への報酬は支給しなかった。

「一般社団法人日本神経学会診療ガイドライン作成に関する規程」、「一般社団法人日本神経学会診療ガイドライン作成指針」、及び、「一般社団法人日本神経学会利益相反に係る委員会の設置および運用に関する規程」に基づき、適切な COI マネージメントの基に本ガイドラインの作成を行った。すなわち、毎年、委員、研究協力者、評価・調整委員は以下の基準で COI 申告を日本神経学会代表理事に提出した。すなわち、役員報酬など（100 万円以上）、株式など（100 万円以上、あるいは当該全株式の 5 パーセント以上）、特許権使用料（100 万円以上）、講演料など（50 万円以上）、原稿料など（50 万円以上）、受託研究費、共同研究費など（200 万円以上、2015 年度分報告は 100 万円以上）、奨学（奨励）寄付金など（200 万円以上、2015 年度分報告は 100 万円以上）、寄付講座への所属、旅行・贈答品などの提供（5 万円以上）の基準で申告した。

なお、申告対象とした企業などの団体に関しては、上記の規程にあるように、「医学研究に関連する企業・法人組織、営利を目的とした団体」の総てとして申告した。

提出された申告書は日本神経学会 COI 委員会で審査され、一定以上の COI が存在すると判断された場合には、日本神経学会代表理事から認知症疾患診療ガイドライン作成委員会委員長にその旨の連絡がなされた。該当した委員については、日本神経学会の COI 対応方針に基づいて、担当領域を配慮すると共に、関連領域の推奨度決定の判定に加わらないように配慮するなどの“COI マネージメント”を行った。最終的にこのような配慮を要すに至った“COI マネージメント”を行った企業は、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、株式会社モリモト医薬、イセツト株式会社、MSD 株式会社であった。

【本ガイドラインの改訂作業経過、エビデンスレベル、推奨グレードの決定】

第1回委員会を2014年9月に開催し、作成作業を開始した。まず、Mindsからの講師を迎えてガイドライン作成についてのMindsの作成方針を確認し、外部委員にも参加して頂いて、委員会構成、作成方針やスケジュール、項目を決定し、分担などを決めた。SCOPEについて討議し、本ガイドラインがカバーする範囲は、認知症疾患の診断から治療・介護までとし、CQは医師がベストの診療方法を決定するうえでの参考資料となるように配慮して作成し、解説的な事項の記載はSCOPEで総論的事項として作成していくこととし、PICOシステムを参考にCQを作成した。

その後、ガイドライン統括委員会において、今回のガイドラインの作成にあたって簡潔な記載かつ日常診療の支援になるような内容であることが期待されることが議論された。それを受けて、目次から読みたい内容に容易にたどり着けるような使いやすさにも配慮するといった従来型のガイドラインの利便性にも配慮することとした。当初、CQは重要臨床課題に限定し、臨床的特徴や疫学的特徴などは各項目における序文的な扱いで記載する予定を考えた。しかし、それらについても読みたい記載箇所が容易に解る従来の記載様式に準じて作成することになってそれらもCQに準拠して項目立てをする方針に変更となり、前回のガイドラインの書式に類似することになった。このため、総論的事項として記載した項・疾患と、総論的事項としての記載をせず総てCQとして作成した項・疾患とが混在する形になった。今回は、前回版との連続性も考慮してこのようなガイドラインの記載様式になったが、次回のガイドライン改訂においては検討しなおす必要もあると思われる。

CQについてkey words (KW)を作成し、東京慈恵会医科大学学術情報センター阿部信一先生に依頼して文献検索を行った。文献検索は、前回のガイドラインが2008年までを行ったところから、今回の検索範囲は原則として2009年以降の文献を検索することとし、2015年5月～7月にかけて2015年4月までの文献について行った。このようにして得られた文献リストから、本小委員会委員・研究協力者のみならず、各委員から推薦された協力者の協力により評価シートが作成され、各アウトカムについてのエビデンス総体のエビデンスレベルを評価した。その過程で必ずしも十分な文献検索ができていないCQについては、KWの変更などにより必要に応じて再度の文献検索も適宜実施した。なお、ハンドサーチによる追加も委員会で必要と認めた文献については可とした。

システマティックレビューについて、定量的なシステマティックレビューを行う体制はいまだ十分でないところから、日本神経学会ガイドライン統括委員会の方針に従って、定量的なシステマティックレビューは努力目標として各委員の判断にて可能な範囲で実施することとし、系統的な文献検索を実施したうえで、これまでのガイドライン作成と同様に定性的なシステマティックレビューを主体に作業を進めることとした。そのシステマティックレビュー作業の協

力者を文末に示して感謝する。

エビデンスレベル評価については、個々の文献についてではなく、アウトカムごとにランダム化比較試験・観察研究などの研究デザインごとに、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアス等を考慮してエビデンス総体に対する評価を実施した。次回の改訂においては定量的なシステムティックレビューの実施を含めたシステムティックレビューの実施方法を十分に検討した上で進められていくものとする。なお、ガイドライン作成グループとは独立したシステムティックレビューチームの設立は現状では困難と考えられ、その設立は見送った。委員・研究協力者の担当領域を決め、CQ、推奨文や解説・エビデンス文の案を作成し、その案を委員会全体で議論して決定することにより作成作業を進めた。

表 1. エビデンス総体としての強さ

- A：強
- B：中
- C：弱
- D：とても弱い

表 2. 推奨グレード

- 1 (強い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する
- 2 (弱い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

このようにして作成した原稿について、評価・調整委員による査読を受けた。また、外部委員や患者会関係者にも原稿の査読を行って頂き、本ガイドライン作成委員会にも参加して意見を頂いた。

2016年8月1日~21日にパブリックコメントを求め、寄せられた意見について検討して修正を行った。それらの意見には、本ガイドラインの文献検索対象期間後となる2015年4月以後の文献、特に我が国からの文献に関する指摘もあり、本作成委員会で討議し、必要に応じてハンドサーチとして検索を追加して採用した。

【本ガイドラインの内容・項目】

今回のガイドラインにおいては継続性も重視し、前回の認知症疾患治療ガイドライン2010にほぼ準拠した。総論的な事項として、定義、疫学、症候、評価尺度、診断、検査、非薬物・薬物治療、せん妄・合併症への対応、危険因子、予防、軽度認知障害、重症度と重症度別対応、介護、社会資源、地域連携、倫理・法律的諸問題を取り上げた。また、認知症の原因疾患としての各論的事項とし

ては、Alzheimer 型認知症、Lewy 小体病、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) 嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症、血管性認知症、プリオン病、内科的疾患を対象とした。

PSP や CBD、Huntington 病については、運動症状などの管理も重要であるが、それらを総て含めると本ガイドラインがさらに大部になるところから、前回と同様に認知機能障害に限定することとした。なお、運動症状などの認知機能以外の疾患全体としてガイドラインは別に作成される予定で、2016 年 11 月現在、作成作業が進行中である。

なお、分子病理学的な分類として FTLD の中に PSP や CBD を含めたものも示されているが、臨床症状などから臨床的には分けて捉える考え方もされており、また、指定難病としては前頭側頭葉変性症 (FTLD) 進行性核上性麻痺 (PSP) 大脳皮質基底核変性症 (CBD) がそれぞれ別個に認定されているところから、本診療ガイドラインではこれらを類縁疾患として扱ってそれぞれ別項として記載した。一方、FTLD と前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) CBD と大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) との用語の使い分けなどについては、それぞれの項の記載を参照頂きたい。

一方、プリオン病に関しても別に作成されている (プリオン病診療ガイドライン 2014) ところから、本ガイドラインではそのプリオン病診療ガイドライン 2014 を引用しながら記載するに留めた。

前回のガイドライン発行後の評価に関するアンケートにおいて、ビタミン欠乏などによる内科的疾患についても取り上げてほしいとの意見もあったため、今回は、ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症、神経梅毒、肝性脳症、特発性正常圧水頭症 (iNPH) を取り上げた。本ガイドラインにおいてこれらの疾患・項目を含めるべきかという点も含めて、次回の改訂の際には対象疾患について検討しなおす必要があると思われる。

【治療薬、用語の記載について】

用語については、基本的には前回の認知症疾患治療ガイドライン 2010 に従って使用した。

< 治療薬の記載 >

我が国で認知症診療において使用が認められている薬品や、我が国では認知症診療において保険使用が認められていなくても使用されている薬剤の薬品名はカタカナで記載した。海外でのみ使用されているが我が国では使用されていない薬品については英語表記とした。

< 「認知機能障害」、「認知症の行動・心理症状 BPSD」 >

認知症の「中核症状」は「認知機能障害」とし、「周辺症状」は用いずに認知症に伴う行動異常及び精神症状を「認知症の行動・心理症状 (BPSD)」と呼ぶこととした。認知機能障害と BPSD を合わせたものを「認知症症状」とした。

< 重症度の記載 >

認知症の重症度についても、進行期の用語として「重度」と「高度」がほぼ同義に用いられている。認知症疾患治療ガイドライン 2002・2010 で「重度」が用いられていたこともあり、それらを踏襲して本ガイドラインでも「重度」を使用した。

< 発症時期に関する分類 : 「若年性認知症」 >

発症時期により若年期認知症、初老期認知症、老年期認知症や、若年性認知症、老人性認知症といった用語が使用されている。同じ用語が異なる年齢層を対象としている場合があるため、「若年性認知症」といった用語は用いないほうが望ましいとの指摘もある(日本認知症学会編:認知症テキストブック、2008)。しかし、厚生労働省からの「若年性認知症施策」(2009年)やオレンジプランや新オレンジプランにおいても「若年性認知症」の用語が行政において使用されている。これらの動きを受け、本ガイドラインでも65歳未満の発症例を若年性認知症と呼ぶこととした(「第5章:認知症の人の生活を支えるための諸制度と社会資源 D:若年性認知症」参照)。

< 「Alzheimer 病」と「Alzheimer 型認知症」 >

「Alzheimer 病」という用語はその病理学的状態を指したり、「Alzheimer 病」による認知症症状が明らかになった段階での臨床症候群に対して用いられたりする。2011年の National Institute on Aging と Alzheimer's Association により「Alzheimer 病」という用語は根底にある病態生理学的過程を包含する用語として定義され、「Alzheimer 病」による認知症を示す状態を「Alzheimer 病認知症 (Alzheimer Disease dementia)」として「Alzheimer 病」とは区別する考えも示された。我が国では、以前から「Alzheimer 病」によると考えられる認知症状態に対して「Alzheimer 型認知症」が用語として用いられている。そこで本ガイドラインでは、「Alzheimer 病」という病理学的な背景に基づいて生じたと考えられる認知症について「Alzheimer 型認知症」の用語を用いた。なお、「Alzheimer 病」によって生じたエビデンスが明らかにされた「Alzheimer 病による Alzheimer 型認知症」と、臨床的特徴から診断された「Alzheimer 型認知症」との使い分けについては、まだ臨床においては有用性が少ないと考えられ、今回は区別しないこととした。

< Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5) >

2013年には American Psychiatric Association により DSM-5 が示され、「neurocognitive disorder 神経認知障害」という表現が用いられるようになった。

た。これには、「せん妄」や「major and mild neurocognitive disorder」が含まれる。この「major and mild neurocognitive disorder」の日本語訳としては、それぞれ、「認知症 (DSM-5)」と「軽度認知障害 (DSM-5)」を用いた。

< 「軽度認知障害」・「MCI」 >

本ガイドラインでは、「軽度認知障害」・「MCI」は「軽度認知障害」の用語を用いることとした。「MCI」については、現在、広く一般に使用されているところから、「軽度認知障害 (MCI)」としてその記載も併記することとした。

< その他 >

Senile dementia of the NFT type (SD-NFT)は神経原線維変化型老年期認知症、tangle-predominant senile dementia / NFT-predominant form of senile dementia は神経原線維変化優位型老年期認知症、tangle only dementia は神経原線維変化型認知症、primary age-related tauopathy (PART)は原発性年齢関連タウオパチーといった訳語を用いることとした。

一方、「遂行機能」と「実行機能」については、「遂行機能」に統一した。

なお、本ガイドラインの中で用いられる略語については略語表を掲載したので、そちらを参照頂きたい。

【認知症診療における本診療ガイドラインの使用にあたって】

本ガイドラインは、認知症診療の向上を目的として認知症の診療・ケアなどを支援するための参考資料を提供するものであり、現場の認知症診療を制約するものではない。今後の診療や研究の発展や変化、認知症者や認知症者を取り巻く環境も多様であり、それらは刻々と変わっていくと考えられ、本ガイドラインは臨床家の治療の裁量を制約するものではなく、診療現場における変化に対応した診療を規定するものでもない。時には本ガイドラインの推奨が該当しない場合もありうる。治療を担当する医師は本ガイドラインの記載から逸脱した治療を行うこともありうるし、その逸脱が妥当と考えられる場合もありうる。実際の治療に当たっては、本ガイドラインの記載内容に縛られることなく、一人一人の認知症者に合った個別的な対応の工夫が重要である。また、本ガイドラインの記載内容は医療訴訟などの根拠となるものでもない。

【本ガイドラインの活用促進、次回改訂を含む今後の予定、評価について】

本ガイドラインの活用促進に向けて、本ガイドライン作成に参加した各学会ホームページへの掲載、各学会の学術大会やその他の集会における講演、学術雑誌などによる記載により本ガイドラインの紹介や周知を行う予定である。

認知症疾患治療ガイドラインに関して、読者の利便性のために 2002 年版、2010 年版についてコンパクト版が発行された。今回もこれまでと同様にコンパクト版の発行も検討が予定される。また、日本神経学会では、他の診療ガイド

ラインの英語版も発行しており、認知症疾患診療ガイドラインについても英語版の発行について、その是非も含めて作成委員会において検討されるものと考ええる。

今回のガイドライン発行後も新知見により追加や修正が必要と考えられた場合には、追加・修正 CQ について追補版として作成されて学会ホームページに掲載される予定である。さらに、日本神経学会では診療ガイドラインを 5 年毎に改訂する方針になっている。本ガイドライン作成委員会において次回の改訂や次期作成委員会について検討され、その検討結果について日本神経学会ガイドライン統括委員会に諮られる予定になるものと考ええる。

前回、前々回の認知症疾患治療ガイドラインについては、日本神経学会に評価委員会が設けられてその評価を受けた。今回の認知症疾患診療ガイドライン 2017 についても、評価委員会による評価を受けることになると思われる。

【本委員会委員、研究協力者、への謝辞】

今回のガイドライン改訂・作成作業を認知症関連 6 学会が合同で協力して進めた。本委員会に参加し、多忙ななか多大なご努力を頂いた本委員会委員・研究協力者の方々に感謝したい。本ガイドライン作成には、評価・調整委員や外部委員、協力者など、多くの協力者の方の支援により作業が進められた。これらの方々の協力にも、改めて感謝する。また、本ガイドラインの作成にあたり、意見を頂いた認知症の人と家族の会東京支部の大野教子氏、松下より子氏に感謝する。さらに、パブリックコメントにおいて多くの貴重なコメントを寄せて頂いた方々に深謝する次第である。作成にあたって、助言を頂いた Minds の方々にも深謝する。

【認知症疾患診療ガイドライン作成委員会委員と協力者の方々】

委員長 中島健二： 鳥取大学脳神経内科(現 国立病院機構松江医療センター)

副委員長

委員 富本秀和： 三重大学神経内科
響場郁子： 国立病院機構東名古屋病院神経内科
秋下雅弘： 東京大学医学部附属病院老年病科
栗田主一： 東京都健康長寿医療センター研究所
飯島節： 国立障害者リハビリテーションセンター
池内健： 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析分野
池田学： 大阪大学大学院精神医学教室
猪原匡史： 国立循環器病研究センター脳血管内科・脳神経内科
数井裕光： 大阪大学大学院精神医学教室
三條伸夫： 東京医科歯科大学脳神経病態学

東海林幹夫：弘前大学大学院脳神経内科学講座
鈴木匡子：山形大学大学院高次脳機能障害学
高橋牧郎：大阪赤十字病院神経内科
玉岡晃：筑波大学大学院人間総合科学研究科
寺田整司：岡山大学精神科神経科
中西亜紀：大阪市立弘済院附属病院神経内科
羽生春夫：東京医科大学高齢診療科
原英夫：佐賀大学病院神経内科
水上勝義：筑波大学体育学部
鷺見幸彦：国立長寿医療研究センター脳機能診療部
渡辺宏久：名古屋大学脳とこころ研究センター
和田健二：鳥取大学神経内科

研究協力者

秋山治彦：東京都医学総合研究所認知症プロジェクト
岩田淳：東京大学脳病態科学
荻原朋美：信州大学精神医学講座
上村直人：高知大学神経精神科学
下畑享良：新潟大学脳研究所神経内科分野
長谷川一子：国立病院機構相模原病院神経内科
横田修：きのこエスポール病院
足立正：鳥取大学神経内科（ガイドライン作成事務局を担当）

評価・調整委員

朝田隆：東京医科歯科大学脳統合機能研究センター
天野直二：岡谷市民病院
荒井啓行：東北大学加齢医学研究所
宇高不可思：住友病院
岡本幸市：公益財団法人老年病研究所
下濱俊：札幌医科大学神経内科学
武田雅俊：藍野大学
本間昭：お多福もの忘れクリニック
山田正仁：金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学
（故）森秀生先生：順天堂大学越谷病院神経内科

外部委員

小嶋雅代：名古屋市立大学医療教育学分野
協力者 薬師寺祐介：佐賀大学神経内科
江里口誠：佐賀大学神経内科
小杉雅史：佐賀大学神経内科
田中淳：佐賀大学神経内科

鈴山耕平： 佐賀大学神経内科
針谷康夫： 日本赤十字前橋病院
松原悦朗： 大分大学神経内科
木村成志： 大分大学神経内科
瓦林毅： 弘前大学神経内科
池田将樹： 群馬大学神経内科
尾崎心： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
日熊麻耶： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
伊藤陽子： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
古川迪子： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
佐藤武文： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
田川亮： 楠朋会田川くすの木クリニック
亀山祐美： 東京大学医学部附属病院老年病科
榊田道人： 名古屋大学神経内科
今井和憲： 名古屋大学神経内科

はじめに

この診療の手引きは、神経有棘赤血球症を患う人を診療する医師向けに作成されたものです。この病気は、指定難病として指定されています。現在、神経有棘赤血球症の診療のための手引き書はまだ存在しません。

目次に示されていますように、その内容は神経有棘赤血球症についての、1. 全体的な事から、2. 遺伝子診断とカウンセリング、3. 遺伝子検査以外の検査、4. 鑑別疾患、5. 治療、6. 研究、7. 療養、8. カウンセリングから構成されています。この手引きの最も大きな特徴は、それぞれの項目が全て質問形式になっていて質問に答える形で解説が示されていることです。その内容はいずれもこの病気の診断・治療やケアを行っていく上で欠かすことのできない事柄を網羅しており、質問が具体的で現実的であるところから、介護者の悩みが伝わってきます。これらの質問に対する答えは難しくなるのが常ですが、この手引きでは神経有棘赤血球症の診療・研究に詳しい医師により、わかりやすく書かれています。神経有棘赤血球症は、頻度も比較的少なく、一般的にあまり知られていない病気であると思います。そこで、この病気について今何がわかっていて何がわからないのか、実地に即して記載されています。

神経有棘赤血球症のメカニズムを明らかにし、治療法を開発する研究に日夜努力されています。近い将来に、病気の進行を遅くしたり進行を止めたりする薬が開発されることも夢ではありません。その日が来ることを期待してこの手引きをお届けします。本手引きの作成においては、当初、診療ガイドラインの作成も検討されましたが、本疾患に関するエビデンスの高い文献が限定されているところから、今回は手引きとして作成されました。今後、エビデンスが蓄積され、診療ガイドラインが作成されることが期待されます。

神経有棘赤血球症の研究、治療法開発の発展を期待しながら、本書をお届けします。診療現場において、ぜひ、ご活用いただきたいと思います。

平成 29 年 9 月 1 日 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」班 研究代表者 中島 健二

2017年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班ワークショップ

日時：2017年7月21日（金）

場所：JA 共済ビルカンファレンスホール

プログラム

9:25 開会のあいさつ (研究代表者：国立病院機構松江医療センター 中島健二)
保健医療科学院からのご挨拶 (国立保健医療科学院 研究事業推進官：武村真治先生)

座長：自治医大神経内科/リハビリ 森田光哉

9:30～10:05 神経変性疾患と疫学研究と統計解析 (名古屋大学臨床医薬学講座生物統計学分野：高橋 邦彦)

10:05～10:40 神経変性疾患指定難病の周辺 平山病 (千葉大学神経内科：桑原聡)

座長：神戸大神経内科 戸田達史

10:40～11:15 Huntington 病, 遺伝性ジストニア～アップデート～ (国立病院機構相模原病院：長谷川一子)

11:15～11:50 タウオパチー (PSP、CBD) の診断マーカー開発状況 (新潟大学脳研究所：池内健)

11:50～12:40 昼食

11:50～12:05 JALPAC 研究の進捗状況 (鳥取大学脳神経内科：瀧川洋史)

12:05～12:10 事務連絡

座長：東北大神経内科 青木正志

12:40～13:15 脊髄髄膜瘤 (東京慈恵会医科大学脳神経外科小児脳神経外科部門：野中雄一郎)

13:15～13:50 脊髄性筋萎縮症治療 最近の進歩 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター：斎藤加代子)

13:50～14:25 難病医療ネットワーク、難病医療専門員 (九州大学神経内科：吉良潤一)

14:25～14:45 コーヒータイム

座長：岐阜薬科大 保住功

14:45～15:20 HAL 医療用下肢タイプによるサイバニクス治療の進捗と今後の展開
(国立病院機構新潟病院：中島孝)

15:20～15:55 MRI ガイド下経頭蓋収束超音波治療 神経変性疾患の外科的治療：現状と今後の展開
(東京女子医科大学脳神経外科 平孝臣)

座長：京大神経内科 高橋良輔

15:55～16:30 神経変性疾患のレジストリー研究、利活用 (CIN) の今後の展望 (名古屋大学：祖父江元)

16:30～16:40：閉会の挨拶 (研究代表者：：国立病院機構松江医療センター 中島健二)

神経変性疾患と疫学研究と統計解析
～ 調査データの有効活用と空間疫学分析による視覚化 ～

高橋 邦彦
名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学分野

要旨

保健医療分野において、患者分布などの地域的な差を検討することは疾病の病因を探り、対策を講じる場合になどに重要な情報をもたらす。しかし、正確な患者数を正確に把握することは一般的に困難である。ここでは特定疾患の一つである神経変性疾患の筋委縮性側索硬化症（ALS）を事例として、日本の ALS 患者数の地域差の検討を行った。特に特定疾患受給者証所持者数を患者数の目安として有効活用することで、保健所管轄単位での詳細な空間疫学分析を行う方法と結果について検討を行った。

A. 研究目的

近年、健康事象の地理的変動や健康リスクの地域間比較を行うために、収集されるデータに位置情報を付加した空間データの利用が活発になってきている（高橋 2016）。それらのデータを利用した疫学研究や分析は空間疫学とよばれ、その統計的な解析方法とともに注目されてきている（丹後・横山・高橋 2007）。特に疾病の発生頻度や患者数の地域的な分布の比較を行うことは、その疾病の特徴を捉えるうえで大変重要なことである。なかでも、症例数が少なく、原因不明で治療方法が確立しておらず、生活面への長期にわたる支障がある疾患は難病として対策が講じられており、その発生や患者の地理的変動を観察することは、難病発生の原因解明の一つの手がかりになると考えられる。

これまで難病患者の死亡数については、人口動態統計による死亡個票などの行政資料を用いて地域比較の検討が行われてきた。一方で難病患者がどこに何人いるかを正確に把握することは困難である。そのため全国疫学調査や患者調査をはじめとする標本調査による推計が行われ

ているが、医療受給者証所持者数（以下、所持者数という）を患者数の目安として検討が行われることも多い。

本研究では、特定疾患の一つである神経変性疾患の筋委縮性側索硬化症（ALS）を事例として、その地域差を検討するための疫学研究のひとつとして、特定疾患受給者証所持者数を利用した研究デザインと解析の検討を行った。

B. 研究方法

厚生労働省衛生行政報告例として公開されている 2001～2003 年の特定疾患医療受給者証所持者数（以下、所持者数）を用いて、都道府県・保健所管轄を単位とした所持者数の地域比較を行った。まず日本全国を基準集団として、性別・年齢階級を調整した各地域の期待所持者数を求め、実際の所持者数との比である標準化罹病比（standardized morbidity ratio、SMR）を求めた。次に特定地域に所持者が集中しているかどうか地域集積性の検定を行うため、保健所管轄単位のデータに flexible scan statistic（Tango and Takahashi 2005）を適用

した。

(倫理面への配慮)

集計された公開データのみを用いた研究であり、倫理面への配慮は生じない。

C. 研究結果

ここでは2003年のデータに対する解析結果を議論する。2003年の全国での総所持者数は、男性3,965人、女性2,710人であった。県単位で求めたSMRを以下に図示する。男性は和歌山県、宮城県、山形県が高く、女性は宮城県、島根県、香川県が高かった。

次に保健所管轄別のSMR値を求めたところ、上位5保健所は、男性では兵庫県豊岡(SMR=4.12)、島根県隠岐(4.05)、北海道上川(3.19)、兵庫県浜坂(2.86)、兵庫県津名(2.57)、女性では長崎県上五島(4.13)、島根県益田(3.41)、兵庫県佐用(3.21)、鹿児島県西之表(3.12)、和歌山県湯浅(2.80)であった。

保健所管轄単位のデータに対して有意水準5%で集積性の検定を行ったところ、男性では宮城県の塩釜保健所を含む6つの保健所管轄に有意な集積性が検出された。一方、女性では有意な集積性は検出されなかった。

D. 考察

従来ALS患者は紀伊半島などに多いといわれているが、今回の2003年のデータの解析においては必ずしもその地域での集積性は検出されなかった。今後、他の年も含めさらなる検討が必要である。一方、本研究での解析法によって類似疾患や他の難病での患者数の地域差を明らかにすることも可能であり、それらの地域差との類似性・異質性をもとに、各地域の地域風土や慣習、また遺伝的な要因などとの関連を調べることで、難病の病因を探る研究に生かされると考える。

E. 結論

疫学研究における位置情報を持つ空間データとしては、本検討のような緯度・経度の座標だけではなく、面積をもったメッシュデータや医療画像データ、ゲノム研究における遺伝子座の位置、さらに時間データなどもそのひとつとらえることができる。空間データを用いた疫学研究も活発となり、それとともに新たな解析手法も提案されてきている。特に疫学研究においては既存のデータを有効活用することも重要であり、それを解析する統計的方法とともに、さらなる発展と実践が期待される。

F. 文献

- 高橋邦彦. 空間疫学への誘い：難病の地図から何が見えるか. 岩波データサイエンス Vol.4. 82-95、2016.
- 丹後俊郎、横山徹爾、高橋邦彦. 空間疫学への招待. 朝倉書店、2007.
- Tango T、Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. International Journal of Health Geographics 4:11、2005.

神経変性疾患指定難病の周辺：平山病

氏名 桑原 聡

所属 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

要旨

平山病（若年性一側上肢筋萎縮症）の疾患概要と現状について概説した。平山病は 10 歳代に発症する一側上肢前腕以下の筋萎縮を主徴とする疾患で、数年間の進行の後、停止性の経過をとる。病態仮説として、身長が急速に伸びる思春期において脊柱の成長に対して脊髄・硬膜管の発達が遅れるために、脊髄が牽引状態となり、頸部を前屈した際に脊髄が脊椎後面に押し付けられて圧迫・虚血が起こることが挙げられている。頸部前屈時の脊髄・硬膜管の前方移動は MRI により確認することが出来るとともに、この疾患特異的な MRI 所見によって確定診断がなされる。1996 年に全国疫学調査が実施されており、本疾患が疑われる 562 例が存在することが報告された。その 7% が日常生活に障害を来す重症例であり、障害は長期にわたることも示された。早期に診断し、頸部前屈を避ける生活指導・頸椎カラーが進行抑制に有効である。

A. 研究目的

平山病（若年性一側上肢筋萎縮症）の現状を明らかにする。

B. 研究方法

平山による 1959 年の初報告、その後公表された臨床症状、MRI 所見、電気生理学的所見、頸椎カラーによる治療成績、1996 年に施行された全国調査の結果を review し、病態、予後、残された問題点を明らかにする。

（倫理面への配慮）

文献 review であり、本論は倫理指針に該当しない、呈示症例については個人情報保護に十分に留意した。

C. 研究結果

臨床的な特徴として(1)10 歳代の発症、(2)一側上肢の前腕以下の筋萎縮（主に C7-8 髄節支配領域）、(3)数年間進行しその後停止性となること、(4)感覚障害・下肢の徴候がないこと、が挙げら

れる。除外すべき疾患として尺骨神経麻痺、C7-8 レベルの前角を侵す選挙刺あるいは炎症性疾患、腕神経叢病変、多巣性運動ニューロパチーなどが挙げられる。

病態としては頸部前屈時に頸髄硬膜管が前方に移動し、C5-6 椎体に脊髄が押し付けられることにより C7-8 髄節の前角障害が惹起される。1992 年に報告された唯一の剖検例において C7-8 髄節における前角運動ニューロンの脱落が報告されている。

硬膜管の前方移動はおそらく身長が急速に伸びる思春期に、脊柱（脊椎）の成長に対して脊髄・硬膜管の発達が遅れることが推定されている。この仮説は日本人小児の発達曲線において男子では 14 歳、女子では 11 歳が年間成長のピークであり、本省の発症年齢がそれに 2-3 年遅れること（発症年齢ピークは男子 16 歳、女子 14 歳）により支持される。また頸髄 MRI 所見はこの仮説によく合致している。

治療としては進行期である 16-18 歳（男子）

に頸部前屈を避ける生活指導、頸椎カラーによる過度の前屈の防止が挙げられ、計症例では進行が停止するのみならず、改善する症例が存在する。

1996年にTashiro、Hirayamaらによる本症の全国調査が実施された。一次調査では3817施設が対象とされ回答率59.2%で562例の疑い例が検出された。54施設における333例が二次調査の対象となり、軽症（患側握力が健側の50%以上）が50%、中等症（30-50%）が43%、重症（30%以下）が7%であった。また進行が停止した後に10年以上を経て症状が再増悪する一群が存在することが明らかとなり、ポリオ後筋萎縮症に類似の病態が推定された。

D. 考察

平山病の臨床像、診断、MRI・電気生理学的所見の特徴は1959年の初報告以来、約50年で確立された。脊柱と脊髄の発達不均衡による発症病態仮説もほぼ受け入れられている。早期に診断して頸部前屈を避ける対処をとれば進行は停止し、機能障害も軽度にとどまることが示された。

残された問題点としては、数%の重症例が存在し日常生活動作に障害が持続すること、中高年で症状が再度進行する一群が存在することが示され、ポリオ後筋萎縮症に類似の病態機序が推定されている。

E. 結論

平山病の疾患概念は確立され、早期発見による進行予防が可能である。

F. 文献

1)平山恵造．筋萎縮性側索硬化症ならびにその近接疾患に関する臨床病理学的知見補遺。精神神経誌 1959；61：2111-2132.

2)平山恵造．若年性、非進行性の手・前腕に局限する筋萎縮症 36症例の観察．臨床神経

1972；12：313-324．

3)平山恵造、田代邦雄．平山病 発見から半世紀の歩み－診断・治療・病態機序．文光堂、2013年．

「ハンチントン病」, 「遺伝性ジストニア」のアップデート

氏名：長谷川一子

所属：国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室

要旨

ハンチントン病と遺伝性ジストニアの最近の知見について報告した。ハンチントン病では3塩基繰り返し配列と発症年齢との関連について、基礎研究では modifier gene が報告されてきていること、第3の細胞死機序の報告があったこと、ハンチントン病ではアストロサイトの機能障害の存在について、臨床面では様々な薬剤の臨床試験が行われたこと、アンチセンスオリゴによる治療が開始されつつあることについて述べた。遺伝性ジストニアについては ATP1A3 関連疾患、新規遺伝性全身性ジストニア、遺伝性発作性ジストニアの新知見について述べた。ハンチントン病、遺伝性ジストニア群については、新たな臨床試験に対応するため、疾患別患者レジストリーを構築する必要があることについても触れた。

A. 研究目的

ハンチントン病と遺伝性ジストニアを巡る最近の研究の進歩について概説し、知識の共有を図る。

B. 研究方法

最近の神経関連学会での話題、研究成果、ガイドラインを作成する上で得られた新しい知識について、文献的考案を加えて概説を行う。これにより、ハンチントン病、遺伝性ジストニアに関する最新の知識を共有する。

（倫理面への配慮）

文献検索を中心とした検討であり、特に倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. ハンチントン病アップデート：

1) 修飾遺伝子の報告；

ハンチントン病については3塩基配列の異常延長と発症年齢について、同一の繰り返し配列

であっても発症年齢に20~25歳にわたるばらつきがあることが知られていた。これについて発症年齢修飾遺伝子の探索が数年来行われており、数種類の発症年齢関連修飾遺伝子の報告がなされていることについて述べた。

2) 新しい神経細胞死 TRIAD に関する報告；

Yamanishi ら¹⁾によりERの膨化により観察される第3の細胞死のカスケードが報告され、現在他の変性疾患でも同様の細胞死のカスケードがあるかを検討中である旨報告した。

3) ハンチントン病に於けるアストロサイトの異常；

アストロサイトは神経細胞生存維持に様々な機能を示しているが Khakh ら²⁾によりハンチントン病モデルマウスでアストロサイトのGLT1の機能異常が見られ、これによりグルタミン酸とカリウムがシナプス間隙に増加し、線状体のMSNの異常が誘発されることを報告した。

4) その他；

ハンチントン病患者由来iPSで作成した神経細胞で核膜孔複合体の異常や核-細胞質輸送障害

が報告された。また、病勢を示す使用として血清 NfL の有用性についても述べた。また、ハンチントン病の死後脳の解析から BDNF の低下や p75NTR シグナル系の異常、この系の異常は RhoA 活性の変容を来すことが報告された。RhoA や small GTPase などの問題が証明されたとすると次の治療方法への開発が進むことが期待できる。

5) 臨床研究について；

現在までに行われた臨床試験はことごとく失敗に終わった。舞踏運動の抑制については我が国でも使用可能なテトラベナジン、これの作用時間を若干延長した duetetrabenazine があるのみである。この 2 薬物については薬物の級数動態などに差異はあるものの、効果の面では両者はほぼ同等である。現在、着手されている臨床試験は antisence oligomer を用いた臨床試験、VX15, lazuinimod などである。MSN 保護に関連すると考えられる某薬物については現在、著者らが某薬品メーカーと交渉中である。不随意運動のコントロールについては GPi-DBS が 45% 症例に有用であるとの報告があることを紹介した。

2. 遺伝性ジストニア アップデート；

1) ATP1 A3 関連疾患について；

従来 DYT12 ジストニアの原因遺伝子として報告されてきていた ATP1 A3 遺伝子の異常による他の表現型が遺伝性ジストニアに加わった。これらは小児交互性片麻痺 alternating hemiplegia of childhood(AHA), 小脳失調性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 もしくは CAOS), 小脳失調を伴う再発性脳症 relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia(RECA) などである。追加された 3 疾患は臨床症状がオーバーラップすることも報告されている。我が国では新たな 3 病型を別個に捉えるのではな

く、難病法で DYT12 に含めて対応するとの措置がとられた。現在、海外では ATP1A3-related disorders^{3,4)} とする疾患概念が提唱されている。なお、遺伝子変異部位についてはこれらの疾患群ではオーバーラップはないとされている。

2) 新規遺伝性全身性ジストニアについて；

1~11 歳で発症し、常染色体性優性遺伝様式を示し、病因遺伝子を KM2TB とする下肢から発症する全身性ジストニアが報告されている^{5,6)}。本疾患では嚥下障害、発声障害、構語障害を来すことも報告されており、付随する神経症状は非常に多彩である。DBS が奏功する。我が国でも症例報告がなされており、難病法の遺伝性ジストニアに本疾患を追記する必要がある。

3) 発作性ジストニアについて；

遺伝性ジストニアには発作性ジストニアの群がある。これらについて病態生理学的側面から、synaptopathies (proline rich transmembrane protein2, Myofibrillogenesis regulator gene), Channelopathies(Calcium activated potassium channel subunit alpha1, voltage gated sodium channel type8), Transportopathis (solute carrier family 2 member1)と捉えることが提唱された⁷⁾。この考え方によると各原因遺伝子変異による病態が発作性ジストニア～てんかん発作に疾患スペクトラムがそれぞれ広がっているが、これらの病態がこの 3 群に分けて考えると、理解しやすくなるからである。特に PRRT2 については最近、海外での報告が多く、この分類が当を得ているように思われる。

D. 考察

ハンチントン病、遺伝性ジストニア双方とも近年の知見の集積には目を見張るものがある。双方とも新しい治療法が開発されつつあり、希少難病ではあるが、我が国もこれらの治療法の恩恵が得られるようにレジストリーシステムの

構築が必要である。

E. 結論

1. ハンチントン病，遺伝性ジストニアの最近の研究の動向を報告した。
2. ハンチントン病では病因遺伝子および発症病理に関する研究が報告されている。
3. 現時点での臨床試験で有用な治療法は開発されていないが，遺伝子工学を利用した新規治療法の開発が進みつつある。
4. ATP1A3 遺伝子異常に基づく多種の病型が報告され，ATP1A3 関連疾患として捉えられるようになった。
5. 遺伝性ジストニアについては優性遺伝性全身性ジストニアの新規遺伝子の報告があった。
6. 遺伝性発作性ジストニアに関する報告があり，1 疾患 = 1 遺伝子変異ではなく数種類の病態 = 1 遺伝子変異，多種原因遺伝子の考え方が紹介された。
7. 今後の臨床試験に備えて各希少難病のレジストリーシステムの構築が必要である。

F. 文献

- 1) Yamanishi E et al: A novel form of necrosis, TRAD, occurs in human Huntington's disease. *Acta Neuropathol Communi* 2017 5;19 DIU 10.1186/s40478-017-0420-1
- 2) Khakh BS et al: Unravelling and exploiting astrocyte dysfunction in Huntington's disease. *TINS* 40;422-437. 2017
- 3) Sweney T The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, Alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol* 52:56-64,2015.
- 4) Rosewich H et al: Research conference summary from the 2014 international task force on ATP1A3-related disorders. *Neurology*

Genet 2017 3:e139,

doi:10.1212/NXG.0000000000000138.

5) Boesch ZM et al: TMT2B: a new twist in dystonia genetics. *Mov Disord* 32: 529, 2017.

6) Boesch ZM et al: Haploinsufficiency of KMT2B, encoding the lysine-specific histone methyltransferase 2B, results in early-onset generalized dystonia. *Am J Hum Genet* 99:1377-1387, 2016.

7) Erro R et al : The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord* 32 310-18. 2017.

演題名 顕在性二分脊椎症
脊髄披裂・脊髄髄膜瘤

氏名 野中 雄一郎

所属 東京慈恵会医科大学脳神経外科
小児脳神経外科部門

要旨

脊髄髄膜瘤（脊髄披裂）は顕在性二分脊椎症の一つであり、胎生 4 週頃におきる一次神経管閉鎖不全によってもたらされる病態である。開裂した脊髄が主に腰仙部を中心に体外に露出しており、患者にはそれ以下の神経障害（両下肢運動感覚障害や膀胱直腸障害）、水頭症やキアリ型奇形などを認める。予防には葉酸の摂取が有効とされるが、発生要因には遺伝や環境など多因であるため、たとえ葉酸を摂取していても完全に予防することはできない。出生後すぐに髄膜瘤の修復と水頭症に対する外科治療、成長に応じた下肢に対するリハビリテーションや排尿排便管理を行うなど、出生時にのみならず生涯に渡って何等かの医療ケアを必要とする。平成 27 年 7 月 1 日より指定難病となり、成人期の医療費助成ができることとなったが未だその認知度は低いため、本研究において啓蒙を行う必要がある。

A. はじめに

脊髄髄膜瘤（脊髄披裂）は顕在性二分脊椎症の一つであり、胎生 4 週頃におきる一次神経管閉鎖不全によってもたらされる。開裂した脊髄が主に腰仙部を中心に体外に露出し、またその状態が妊娠後期まで羊水に暴露されることで脊髄のびらんや炎症、変性などを生じ¹⁾、それ以下の神経障害（両下肢運動感覚障害や膀胱直腸障害）、水頭症やキアリ型奇形などを呈するため、出生時にのみならず生涯に渡って何等かの医療ケアを必要とする疾患である。

B. 疫学、予防など

分娩 10,000 件あたり 5.0～6.0 の発生率とされ、予防には妊娠前からの葉酸（1 日あたり 0.4 mg）摂取が推奨されているが²⁾、発生要因には遺伝や環境など多因であるため、たとえ葉酸を摂取していても完全に予防することはできない。

C. 診断

胎児診断技術の向上により、早ければ 16 週以降には診断が可能とされる³⁾が、本邦においては 22 週以降に診断されることが多い。超音波検査によって脳室拡大や lemon sign、banana sign を認め脊髄髄膜瘤が疑われた場合は、母胎 MRI による詳細な検討で明らかとなる。

D. 治療

出生後、呼吸や循環など内科的な管理を行いつつ、脊髄髄膜瘤や水頭症に対する外科治療を行う。脊髄髄膜瘤に対しては出生後 48～72 時間以内に髄膜瘤修復術を行い、水頭症に対しては脳室腹腔シャント術を施行する。キアリ型奇形に対しては必要に応じて大孔部減圧術などを行う⁴⁾。

一方、下肢神経症状に対しては変形拘縮予防や進行防止、関節可動域の保持、股関節脱臼の

予防などのため、リハビリテーションの超早期介入を行い、その後成長やその時の症状に合わせて整形外科医やリハビリテーション医と連携しながら、リハビリテーションを継続する必要がある。

また、同時に排尿や排便に関する諸問題に対しては泌尿器科との連携が必要となる。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jiritsu/ikusai.html>

6) <https://www.shouman.jp/assist/>

E. 医療費助成

18歳未満の小児患者に対する公費負担としては、外科的治療に対する自立支援医療制度（育成医療）⁵⁾、外来治療に対する各市町村のこども医療費助成（マル乳・マル子医療）や小児慢性特定疾患の医療費助成制度⁶⁾があり、それによって患児家族の負担軽減がなされてきたが、今回当該疾患が平成27年7月1日より指定難病となったことで、18歳以上の成人期の患者に対する医療費助成ができることとなり、成人患者の負担軽減が期待できるようになった。

F. 今後

脊髄膜瘤（脊髄披裂）が指定難病となり、医療費助成の対象となったが、未だ医療者側および患者側に周知されているとは言い難く、本研究によって利用状況を調べ、啓蒙を行っていく予定である。

G. 文献

- 1) Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, et al: Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med* 16: 701-712, 1996
- 2) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4634>
- 3) Meuli M, Moehrlen U: Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int.* 30:689-697, 2014
- 4) 野中雄一郎、磯島 晃、谷 諭: Chiari 奇形, *Clinical Neuroscience* 33: 405-408, 2015
- 5)

演題名 HAL 医療用下肢タイプによるサイバニクス治療の進捗と今後の展開

氏名 中島 孝

所属 独立行政法人国立病院機構新潟病院

要旨

一つの運動ニューロンの支配筋線維と運動ニューロンの構成体は運動単位(motor-unit)とよばれ、運動単位自体が変性する疾患を神経・筋疾患(neuromuscular disease)をいう。神経筋疾患に対してどのような運動療法に有効性があり、安全であるかの結論はでていなかった。HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。サイバニクス治療は神経グループ選択理論とヘップ則(Hebbian theory)に対応しており、装着者の運動意図に基づいて、誤りのない正確な歩行運動を疲れなく繰り返すことに装着者が集中することで、神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。随意運動障害を来すあらゆる神経疾患、神経筋疾患は、原因に基づく治療法の開発のみならず、運動機能回復に関する治療法が重要であり、サイバニクス治療が期待される。

A. 研究目的

随意運動は 脊髄と脳幹の運動ニューロンを中枢神経系が制御することで行われる。一つの運動ニューロンの支配筋線維と運動ニューロンの構成体は運動単位(motor-unit)とよばれる。運動ニューロンの支配する筋繊維数は身体部位により差がある。中枢神経系はこの運動単位を制御し、効果器(effector)として、随意的な筋出力を制御する。筋出力は筋自体の特性、運動単位活動の頻度、および動員される運動単位の数により調整される。

運動単位自体が変性する疾患は、神経・筋疾患(neuromuscular disease)とよばれ、稀少疾患として、脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー先天性ミオパチー、封入体筋炎などが代表的といえる。

神経・筋疾患に対して、強い筋収縮を短時間行う筋力トレーニング(strength training)、弱い筋

収縮を長期間行う持久力トレーニング(endurance training)、またはポリオのような運動ニューロン疾患に対応した固有受容器神経筋促通法(proprioceptive neuromuscular facilitation technique)などの機能回復訓練について、有効性の有無のみならず、過負荷による筋力低下で有害にならないのかなど、様々に議論がなされてきたが、結論はでてこなかった。

神経・筋疾患の進行に伴って、筋力が低下すると、筋力を保つために中枢神経系は脊髄運動ニューロンに対するシナプス刺激を、疾患発症前の様式で単に増加させる可能性がある。各運動単位に対する上位の中枢の刺激強度が運動単位の変性の程度に対応して調整されれば、筋出力や筋持久力は最高になる可能性がある。そうすれば、症状が改善すると同時に、変性スピードも軽減できる可能性がある。

このように、効果器の出力が最適となるように、上位の中枢機能の神経可塑性を実際に起こす治療法は、機能回復のためのニューロリハビリテー

ション技術といえる。

B．研究方法

治験結果に基づき、解釈解説すると同時に最近の長期事例について、症例研究を行った。

(倫理面への配慮)

治験においては医療器機 GCP に従って行った。症例は保険診療における後ろ向き観察研究として行った。

C．研究結果

最初の検証試験として、HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) は脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー先天性ミオパチー、封入体筋炎の歩行障害に対する治療効果があるかどうか、有効性と安全性について医師主導治験 (NCY-3001 試験) が行われた。本稿はそれを基に執筆されている。また、その結果に基づき 2015 年 11 月 25 日に HAL 医療用下肢タイプは医療機器製造販売承認された。2016 年 4 月にロボットを用いた歩行運動処置治療として世界で初めて公的医療保険が適応され同年 9 月より治験を行った上記の指定難病 8 疾患に対して治療が開始された。NCY-3001 試験は運動単位が傷害される 8 疾患 (神経・筋疾患) を 1 グループとして行った検証試験である。神経・筋疾患は痙性、固縮、失調という要素を配慮する必要がなく HAL からみて同様に扱える疾患群といえた。治験の 24 例のクロスオーバー法の検定 (9 回- 9 回) では、HAL 治療と通常の歩行運動療法が比較され、2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066% ($p=0.0369$) の上乗せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみでも 9.297% 改善したため、対象患者は通常歩行運動療法も十分に行われていない状態であることがわかった。HAL 治療単独では 24.874% の改善効果を認めた。2 分間歩行テストおよび歩行率 (cadence) に有意な改善効果を認め

た。

神経筋疾患における RCT が成功したことで、有効性安全性は検証された。つまり、サイバニクス治療は歩行運動学習の 3 つの必要条件をみたしていることと考えられ、いままで、神経筋疾患に対する運動療法は有害なのではという考えはあてはまらないことがわかった。さらに、そのメカニズムは、中枢からのシナプス刺激は再構成され、より健全な運動単位には強く、より傷害をうけているものには弱く調整されるからと考えられた。

D. 考察

HAL 医療用下肢タイプの様に、医療機器として製造販売承認が新たに得られた場合は、法令で「製造販売後調査等」が課せられる。これは医療機器の製造販売業者等が、医療機器の品質、有効性及び安全性等に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために使用成績調査として行うか、又は医療器機 GCP に基づいて、製造販売後臨床試験として行う必要があるものである。使用成績調査では、製造販売業者により、医療機器の使用に関わらず生じた副作用による疾病等を調査し、品質、有効性及び安全性等に関する情報の検出又は確認を行う。HAL 医療用下肢タイプでは保険診療の臨床場面で使用成績調査が課せられた。

パーキンソン病、脊髄小脳変性症に対しても有効性が想定され、RCT の準備が開始されている。それぞれに対して、並行群間試験で有意差が得られる様な、至適な組み入れ基準、主要評価項目などの検討が行われている。

薬剤、核酸医薬、抗体医薬、酵素置換、幹細胞などと HAL との複合療法 (combined therapy) が今後、最も期待される治療法である。運動機能の改善は、運動意図と運動器を結ぶ神経ネットワークの機能再生によってしか改善を示しえないからである。今まで、有効性評価に失敗してきた治療薬にサイバニクス治療を組み合わせ複合療法とすることで相互の効果が高まると思われる。

E. 結論

HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。今後長期における使用成績、他の薬剤等との複合療法に関する研究が必要である。さらに他の難病に関する適応拡大治験が必要である。

F. 文献

1. 佐藤聡,中島孝, HAL と小脳障害,運動失調のみかた,考えかた(宇川義一編)中外医学社, 332-338,2017.9.25
2. 中島孝,池田哲彦,ロボットスーツ HAL は運動ニューロン疾患に有効ですか?,神経内科 Clinical Questions&Pearls unndou 運動ニューロン疾患(青木正志編),中外医学社,161-167,2017.10.1
3. 中島孝, サイバニクス治療 HAL 医療用下肢タイプの現状と今後,神経疾患治療ストラテジー,アクチュアル 脳・神経疾患の臨床,中山書店,150-157,2017.9.15
4. Takashi Nakajima,Cybernic functional regeneration using Hybrid Assistive Limb (HAL) for the patients with neuromuscular and cerebrovascular diseases,Clin Eval45(2) , 352-357,2017.8
5. 中島孝,サイバニクスの神経疾患への活用 HAL の医師主導治験を踏まえた今後の展望と課題,神経内科 86 (5) :583-589,2017
6. 池田哲彦,遠藤寿子,中島孝,上肢・下肢リハビリロボット, Clinical Neuroscience Vol.35,No.05,572-575,2017.5.1
7. 中島孝監訳,非悪性腫瘍の緩和ケアハンドブック ALS(筋委縮性側索硬化症)を中心に(オリバー/ボラジオ/ウォルシュ編)西村書店,1-164,2017.4.11

MRI ガイド下経頭蓋収束超音波治療 外科的治療の現状と今後の展開

平 孝臣

東京女子医科大学 脳神経外科

要旨

MRI ガイド下経頭蓋収束超音波治療は、近年ふたたび脳内の凝固術見直されているのと並行して、非侵襲的治療として注目されている。現時点では本態性振戦を対象に厚労省の認可がおりたが、保険適応には至っていない。一見非侵襲的ではあるが、脳組織に対しては熱凝固という従来の高周波凝固手術と大きな差はないので、決して完全に安全な夢のような治療として受け取るべきではない。特に本邦では頭蓋骨の正常のために 1-2/10 人で超音波が到達しない例があることを留意しなければならない。いずれにせよ、不随意運動疾患の治療は脳深部刺激一辺倒から脱却し、高周波凝固、超音波、ガンマナイフと選択の幅がひろまった。これらを患者の症状や背景によって使い分けることがもっとも大切だとかんがえられる。

A. 研究目的

MRI ガイド下経頭蓋収束超音波治療は近年頭蓋内への介入的治療の非侵襲的方法として注目されている。本治療の背景・現状と問題点・今後の方向性を探ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

演者の 2013 年からの経験と国際共同研究の結果をレビューするとともに、既存の治療と比較検討する。（倫理面への配慮）

当施設および関連施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

この 20 年ほどは、不随意運動疾患の外科的治療はほぼすべて脳深部刺激術(DBS)であった。しかしジストニアなどでの 10-15 年の長期例では、症状はコントロールされていても、機器に関連する合併症が無視できず、患者の抱える心理的問題も少なくなかった。一方で手術手技の進歩により、従来は合併症が多いとされてきた定位的高周波凝固術による治療が安全に行える

ようになり、選択肢が増えてきた。MRI ガイド下経頭蓋収束超音波治療は、非侵襲的治療として注目されている。現時点では本態性振戦を対象に厚労省の認可がおりたが、保険適応には至っていない。一見非侵襲的ではあるが、脳組織に対しては熱凝固という従来の高周波凝固手術と大きな差はないので、決して完全に安全な夢のような治療として受け取るべきではない。特に本邦では頭蓋骨の正常のために 1-2/10 人で超音波が到達しない例があることを留意しなければならない。

D. 考察

不随意運動疾患の治療は脳深部刺激一辺倒から脱却し、高周波凝固、超音波、ガンマナイフと選択の幅がひろまった。これらを患者の症状や背景によって使い分けることがもっとも大切だとかんがえられる。

E. 文献

Abe K, Taira T: Focused Ultrasound Treatment, Present and Future. Neurol Med Chir (Tokyo). 2017 Aug 15;57(8):386-391
Elias WJ et al: A Randomized Trial of Focused

Ultrasound Thalamotomy for Essential
Tremor. N Engl J Med. 2016 Aug
25;375(8):730-9

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 平成 29 年度班会議プログラム

22日

9:30

研究代表者挨拶 開会の挨拶 (中島健二)

座長; 東北大学大学院 医学系研究科神経内科学 青木正志

- 1 順天堂大学 脳神経内科 服部 信孝
iPad を用いたパーキンソン病の遠隔診療
- 2 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経内科診療部 村田 美穂
パーキンソン病運動症状発症前コホート研究 (AMED 革新脳)
- 3 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経内科診療部 村田 美穂
パーキンソン病等治験推進システム(TeamJParis) の運営と多施設共同事業への展開
- 4 順天堂大学 脳神経内科服部 信孝
パーキンソン病診療ガイドラインの作成

10:40 座長; 地方独立行政法人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
神経病理学研究(高齢者ブレインバンク) 村山繁雄

- 5 愛知医科大学 加齢医科学研究所 吉田 眞理
CBD 臨床診断と病理診断の動向
- 6 東北大学大学院 医学系研究科神経内科学 青木 正志
大脳皮質基底核症候群における18F-THK5351 PET の経時的変化
- 7 国立病院機構東名古屋病院 神経内科 饗場 郁子
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 corticobasal degeneration (J-VAC study)

11:25 座長; 神戸大学大学院 医学研究科 神経内科、
東京大学大学院 医学系研究科神経内科 戸田達史

- 8 名古屋大学大学院 医学系研究科 臨床医薬学講座生物統計学分野 松井 茂之
GWAS が成功するために必要なサンプルサイズ~ 大うつ病性障害の解析を中心に
- 9 東京大学医学部附属病院 分子神経学 辻 省次
臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 - クリニカルシーケンスサービスとデータベース構築
- 10 東京大学医学部附属病院 分子神経学辻 省次
筋萎縮性側索硬化症のゲノム基盤
- 11 名古屋大学大学院 医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 祖父江 元
ALSレジストリ(JaCALS) を利用したオミックス研究と創薬促進研究: SBMAの話題にも触れて
(講演15分、討論5分、計20分)

12:30 昼食(事務連絡)

13:15 座長; 新潟大学 脳研究所・生命科学リソース研究センター 池内健

- 12 東北大学大学院 医学系研究科神経内科学 青木 正志
本邦における家族性ALS の網羅的遺伝子解析

- 13 地方独立行政法人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
神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)村山 繁雄
剖検で確定した家族性筋萎縮性側索硬化症L126S 本邦例の神経病理学的特徴と自然歴
- 14 新潟大学脳研究所 神経内科 小野寺 理
Progressive muscular atrophy における SMN2遺伝子コピー数減少
- 14:00 座長; 京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法
- 15 独立行政法人国立病院機構新潟病院中島 孝
ALS, SBMA, SMA, CMT におけるHAL 医療用下肢タイプの長期使用効果について
- 16 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶 龍兒
高用量E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 相医師主導治験(JETALS)の概要と進捗状況
- 17 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 野中 雄一郎
指定難病となった脊髄髄膜瘤に関する関連学会における
ガイドライン作成の現状と医療機関における指定難病としての認知度調査
- 18 三重大学大学院 地域イノベーション学研究所 小久保 康昌
紀伊ALS/PDC レジストリの進捗状況とAMED 研究班の紹介

保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶

15:05 休憩

- 15:25 座長; 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター 森田光哉
- 19 鳥取大学 脳神経内科 瀧川 洋史
JALPAC の現況
- 20 新潟大学 脳研究所・生命科学リソース研究センター 池内 健
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
- 21 岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野 下畑 享良
MDS による新PSP 診断基準 日本語版 の作成
- 22 国立病院機構東名古屋病院 神経内科 饗場 郁子
進行性核上性麻痺評価尺度(PSP-rating scale)日本語版の作成

講演5分、討論5分、計10分

- 16:20 座長; 国立病院機構相模原病院神経内科 長谷川一子
- 23 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 古和 久典
進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症の診療ガイドライン作成の進捗状況
- 24 京都大学大学院 医学研究科臨床神経学 高橋 良輔
AMED「革新脳」臨床研究グループにおけるパーキンソン病研究の現状
- 25 京都大学大学院 医学研究科臨床神経学 高橋 良輔
パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて

17:05

班会議終了後(PSP-GL 作成委員会)

23日

9:30

座長；独立行政法人国立病院機構新潟病院 中島孝

- 26 「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」との合同班会議
九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良 潤一
ガイドブック編集事業の現状報告
- 27 九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良 潤一
難病医療コーディネーターに対する多職種へのニーズ
- 28 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 渡辺 保裕
筋萎縮性側索硬化症（ALS）・前頭側頭型認知症（FTD）の
認知機能、性格・行動変化の評価：日本語版ECAS とALS-FTD-Q

10:15

座長；九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良潤一

- 29 名古屋大学大学院 医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 祖父江 元
FTLD-J の現状と今後の展望
- 30 岐阜薬科大学 薬物治療学・岐阜大学 神経内科 保住 功
特発性基底核石灰化症（IBGC）の診療マニュアルの作成と課題、治療薬開発に向けて
- 31 京都府立医科大学附属北部医療センター 中川 正法
AMED 研究班と共同で運用している
Charcot-Marie-Tooth Patients Registry(CMTPR) システムの3年間の実績

11:00

座長；名古屋大学大学院 医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 祖父江元

- 32 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 斎藤加代子
日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態と治療研究
- 33 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター 森田 光哉
原発性側索硬化症の病態解析のストラテジー
- 34 千葉大学大学院 医学研究院神経内科学 桑原 聡
上位運動ニューロン評価を含んだALS 診断スコアの有用性
- 35 千葉大学大学院 医学研究院神経内科学 桑原 聡
ALS 診断基準の問題点

12:00

昼食（ALS 診断基準検討会議）

12:50

座長；岐阜薬科大学 薬物治療学・岐阜大学神経内科 保住 功

- 36 北海道大学大学院 医学研究院神経内科 佐々木 秀直
脊髄空洞症における臨床経過とくに疼痛に関する検討と素因遺伝子解析研究の進捗
- 37 国立病院機構相模原病院 神経内科 長谷川 一子
ハンチントン病に関する検討の進捗状況
- 38 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科精神機能病学分野 佐野 輝
McLeod 症候群の分子診断と症候

13:35

座長；徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶龍兒

- 39 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科精神機能病学分野 佐野 輝

「神経有棘赤血球症 療養の手引き」の作成

40 神戸大学大学院 医学研究科神経内科、東京大学大学院 医学系研究科神経内科 戸田 達史

NBIA の遺伝子診断システム構築の試み

41 国立病院機構相模原病院 神経内科 長谷川 一子

NBIA に関する研究の進捗状況

14:25 座長；鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科精神機能病学分野 佐野輝

42 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

43 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶 龍兒

ジストニアのガイドラインの紹介・解説

研究代表者挨拶 中島 健二 閉会の挨拶

15:00 終了（予定）

II. 分担研究報告

家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景の解析

研究分担者：青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は運動ニューロンが選択的変性・脱落をきたす難治性神経変性疾患の代表であり、その調査研究は厚生労働行政において重要といえる。ALS 全体の 5～10% を占める家族性 ALS は人種差が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。自験 122 家系を対象に臨床像と病原遺伝子変異の同定をおこない、約半数を解明した。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）の生体脳内病変の経時的变化を ^{18}F -THK5351 PET を用いて可視化し、タウ関連皮質病変の進行をモニターできる有効な代替バイオマーカーとなる可能性を示した。

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% は家族性発症を示し家族性 ALS とよばれる。家族性 ALS では現在まで 30 近くの関連遺伝子が同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝子学的背景は十分解明されていない。本研究では日本人家族性 ALS の遺伝学的背景を解明し、その臨床像を明らかにして両者の関連を探索する。

研究 2：大脳皮質基底核症候群(CBS)の進行を客観的に非侵襲的に評価できるバイオマーカーは必要である。CBS における病理学的特徴はアストロサイト斑などにみられるタウ凝集体の蓄積とモノアミン酸化酵素 B(MAO-B)増加を伴うグリオーシスである。我々は CBS 患者の生体脳内のタウ凝集体と MAO-B の経時的变化を ^{18}F -THK5351 PET により可視化する。

B. 研究方法

研究 1：これまで集積した日本人家族性 ALS 111 家系に加え、新たに 11 家系(14 例)を対象とした。まず臨床情報から臨床像(表現型)の抽出をおこなった後、解析対象遺伝子を従来の 35 遺伝子から 63 遺伝子へと拡大したターゲットリシークエンス解析を実施した。同定された変異はサンガー法で再現性を確認した。続いて病的変異が同定されていない試料はエクソーム解析の対象とした。なお、欧米で頻度の高い *C9ORF72* リピート異常伸長の有無は repeat-primed PCR 法で確認した。

研究 2：CBS 患者 5 名(年齢 69.2 ± 7.05 歳)と年齢を一致させた健常者 4 名(71.3 ± 6.65 歳)に約 1 年の間隔をおいて、 ^{18}F -THK5351 PET を 2 回施行した。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、小脳皮質に 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の経時的变化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、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: ターゲットリシーケンスにおいてパネルを刷新し解析対象遺伝子を 63 遺伝子へと拡大した。新規 11 家系 (14 例) を解析した結果、その 3 家系に *SOD1* 変異、1 家系に *TARDBP* 変異を同定した。*SOD1* 変異を伴う 39 家系 (24 変異) の臨床情報を集積したため、現在その表現型解析と遺伝子型との関連解析を実施中である。さらに、合計 41 家系のエクソーム解析により、既報告変異の同定と新規候補バリエーションを抽出した。

研究 2: CBS 患者群において、約 1 年後に中心前回、上頭頂回で有意に ^{18}F -THK5351 の集積増加を認めた (paired *t*-test, $p < 0.05$)。CBS 患者群における ^{18}F -THK5351 の年間増加率は約 5%であった。一方、健常者群では ^{18}F -THK5351 の有意な集積増加領域はなかった (paired *t*-test, $p > 0.05$)。

D. 考察

日本人家族性 ALS の自験 122 家系の約半数の臨床像 (表現型) と遺伝学的背景を明らかにすることができた。残る未同定家系のエクソーム解析の進展が期待される中、あらためて本邦家族性 ALS の遺伝学的背景は欧米のそれと異なることが明らかとなり、分子病態の多様性が示唆された。

一方、CBS における ^{18}F -THK5351 の増加率は Alzheimer 病の増加率とほぼ一致して

いた。経時的に集積亢進を示した領域は、CBS の病理でタウ凝集体の蓄積が多えられる領域と一致していた。CBS の生体脳内病変の経時的变化を可視化できたと考えられる。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明が進んだ。臨床像の多様性が解明されることで、ALS 診断基準の改訂にもつながると期待される。ALS 同様の難治性神経変性疾患である CBS 患者におけるタウに関連した皮質病変の進行をモニターするための有効な代替バイオマーカーとなる可能性がある。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, 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.

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Kitajima Y, Ikeda K, Akiyama T, Ono H, Mitsuzawa S, Nishiyama A, Izumi R, **Aoki M**. Aberrant astrocytic expression of chondroitin sulfate proteoglycan receptors in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res* 2017; 96(2): 222–233.

Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, **Aoki M**.

Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. **J Neurol Sci** 2017; 372: 288-293.

該当なし

Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, Baba T, **Aoki M**. Membrane trafficking illuminates a path to Parkinson's disease. **Tohoku J Exp Med** 2017; 242: 63-76.

Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, **Aoki M**. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. **Hum Mol Genet** 2018; 27: 823-836.

2. 学会発表

Nishiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y, **Aoki M**. Targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis reveals differences in the genetic variations across populations. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Ikeda K, Akiyama T, Ono H, Mitsuzawa S, Nishiyama A, Izumi R, **Aoki M**. Bone morphogenetic protein 4 is up-regulated in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, **Aoki M**. ¹⁸F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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神経内科学

研究要旨

閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査の ALS 診断における有用性を検討した。臨床および電気生理学的データを用いて算出された ALS 診断スコアは、ALS 診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)診断において、上位運動ニューロン徴候の評価手法が少なく、これが診断の遅れにつながるものが指摘されている。閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、運動皮質興奮性を詳細に評価できる手法として近年注目を集めており、ALS および ALS 類似疾患を高い感度・特異度で鑑別できることが報告されている (Menon et al, Lancet Neurol. 2015)。閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査の測定値を含んだ“ALS 診断スコア”を考案し、これを検証することとした。

B. 研究方法

305 名の ALS 患者および 102 名の ALS 類似疾患患者のデータを用いて、臨床的因子および電気生理学的因子を用いた ALS 診断スコアを考案した。

ALS 患者の患者背景としては、平均年齢 61.2 歳、男性 179 名、球発症 32%、平均罹病期間 16.4 ヶ月、平均 ALS 機能評価スケール (ALSFRS-R)41 点、Awaji 診断基準 (Definite/Probable)55%であった。ALS 類似疾患患者の内訳としては、球脊髄性筋萎縮症 9 名、脊髄性筋萎縮症 6 名、若年性一側上肢筋萎縮

症 8 名、痙性対麻痺 12 名、筋疾患 12 名、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 7 名、多巣性運動ニューロパチー 7 名、ポリオ後症候群 2 名、頸椎症 2 名、腰椎症 1 名などであった。

臨床的因子としては、性別および年齢を採用した。電気生理学的因子としては、短母指外転筋の複合筋活動電位(CMAP)振幅、F 波潜時、Cortical silent period duration (CSP)、Resting motor threshold、Central motor conduction time、Motor evoked potential amplitude、Averaged short interval intracortical inhibition (SICI)(1-7ms)を採用した。

ロジスティック回帰分析を用いて ALS 診断への有用性を検討した。患者を無作為に 2 群に分け、3/4 の患者を観察用コホート、1/4 を検証用コホートとして解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。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

単変量解析では、診断時年齢、正中神経 CMAP 振幅、正中神経 F 波最短潜時、CSP、

Averaged SICI(1-7ms)が独立した ALS 予測因子であった。Hosmer-Lemeshow 検定でも、これらの因子の適合度に問題はなかった。それぞれの因子について患者群を 4 分割し解析を行ったところ、それぞれの因子は、検査時年齢>70 歳(=2.00, p=0.007)、正中神経 CMAP 振幅<5.0mV(=1.61, p=0.004)、正中神経 F 波最短潜時<27.0ms(=1.55, p=0.012)、CSP<160.0ms(=2.12, p<0.001)、SICI<0%(=20.8, p<0.0001)であり、SICI が最も強固な ALS 予測因子であった。

単変量解析結果を基に、ALS 診断指数計算式を作成した。診断時年齢 0~4 点、正中神経 CMAP 振幅 0~3 点、正中神経 F 波最短潜時 0~3 点、CSP 0~4 点、SICI 0~20 点、合計 0 点(ALS らしくない)~34 点(ALS が強く疑われる)となった。

ALS 診断スコアは観察用コホートで、AUC0.89、7.5 点をカットオフとすると感度 78.1%、特異度 88%であった。検証用コホートでは、AUC0.89 と観察用コホートと同等であり、7.5 点をカットオフとすると感度 81.4%、特異度 78%であった。また診断基準カテゴリー、発症部位、上位運動ニューロン徴候の有無で分けても、ALS 診断スコアの AUC に差はなかった。

D. 考察

臨床所見や閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査測定値を含む生理機能検査所見から算出される ALS 診断スコアは、高い予測率で ALS を診断するとの結果であった。特に、ALS 診断スコア 7.5 点以上であれば高い感度・特異度で ALS を診断できることが考えられた。ALS 診断スコアは、臨床的上位運動ニューロン徴候の有無や発症部位に左右されず、診断基準を満たさない患者に関する有用な可能性が示唆された。

ALS 患者の診断において、上位運動ニューロン徴候を検出できるか否かが、早期診断に影響してくることが多い。下位運動ニューロン徴候に関しては、筋電図検査でこれを検出でき、診断の助けとなる。一方、上位運動ニューロンに関しては、臨床的に検出する以外に評価手法がない。上位運動ニューロン検出の有無が、早期診断に直結してくる。閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は運動皮質興奮性を評価することで、ALS 診断に寄与する可能性がある。閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査の測定値を含む ALS 診断スコアを用いることで、早期診断に貢献できる可能性があると考えられる。

E. 結論

閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を用いた ALS 診断スコアは、ALS 診断に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Mar;48:10-16.

2: Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji

- Y, Hirano S, Suzuki S, Haruyama Y, Kobashi G, Hirata K; Kanto NMPD investigators. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia*. 2017 Jan 1;33:102417739302.
- 3: Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Kadowaki T, Hirata K; Kanto NMPD investigators. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Nov;88(11):953-959.
- 4: Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Numao A, Hirata K; Kanto NMPD investigators. Characterizing restless legs syndrome and leg motor restlessness in patients with Parkinson's disease: A multicenter case-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Nov;44:18-22.
- 5: Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, Weibing L, Kuwabara S. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *J Neurol Sci*. 2017 Aug 15;379:18-21.
- 6: Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169405.
- 7: Noto YI, Simon N, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. Dynamic muscle ultrasound identifies upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Aug;18(5-6):404-410.
- 8: Shibuya K, Simon NG, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Park SB, Huynh W, Noto YI, Vucic S, Kiernan MC. The evolution of motor cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jun;128(6):1075-1082.
- 9: Noto YI, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time. *Muscle Nerve*. 2017

Dec;56(6):1068-1071.

10: Shibuya K, Park SB, Howells J, Huynh W, Noto YI, Shahrizaila N, Matamala JM, Vucic S, Kiernan MC. Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking. *Muscle Nerve*. 2017 Mar;55(3):424-427.

2. 学会発表

1. T Yamamoto, R Sakakibara, T Uchiyama, M Fuse, M Yanagisawa, Y Koga, S Kuwabara.

The utility of post-void residual volume versus sphincter electromyography to distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease. 21st International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. 2017 年、Vancouver, Canada

2. Shigeki Hirano, Yilong Ma, Shichun Peng, Hitoshi Shimada, Hitoshi Shinotoh, Hironobu Endo, Yoshikazu Nakano, Hongliang Li, Makoto Higuchi, Satoshi Kuwabara, David Eidelberg, Tetsuya Suhara.

Abnormal Metabolic Brain Networks in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: diagnostic performance using perfusion SPECT scans in patients. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017 年、京都

3. Toru Sakurai, Shigeki Hirano, Yoshikazu Nakano, Ai Ishikawa, Kazuho Kojima, Li Hongliang, Tai Hong, Hiroki Mukai, Takashi

Uno, Satoshi Kuwabara. Corticobasal syndrome subjects and scans without evidences of dopaminergic deficit; A Retrospective neuroimaging study. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017 年、京都

4. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Ai Ishikawa, Hongliang Li, Hong Tai, Toru Sakurai, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Reduced prefrontal perfusion and decreased striatal dopamine transporter activity are associated with pain symptom in Parkinson ' s disease patients. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017 年、京都

5. Ai Ishikawa, Masaki Tokunaga, Jun Maeda, Takeharu Minamihisamatsu, Bin Ji, Hiroyuki Takuwa, Hitoshi Shimada, Shigeki Hirano, Hitoshi Shinotoh, Satoshi Kuwabara, Makoto Higuchi, Naruhiko Sahara. Utilities of tau-PET and TSPO-PET for diagnosing severity of tau-induced disease progression. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017 年、京都

6. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Hongliang Li, Ai Ishikawa, Toru Sakurai, Hong Tai, Takuro Horikoshi, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Diagnostic value of striatal-prefrontal projection estimated by cerebral blood flow and

dopamine transporter SPECT in
Parkinsonian syndromes. The XXIII World
Congress of Neurology (WCN 2017). 2017 年、
京都

7. 仲野義和, 平野成樹, 小島一步, 李洪亮, 石川愛, 櫻井透, 邨虹, 桑原聡. パーキンソン症候群における脳血流 SPECT 画像および DATSPECT 画像を用いた前頭葉線条体連関の診断能. 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2017 年、東京
8. 平野成樹. 脳血流 SPECT を用いたパーキンソン病の抑うつ症状に關与する機能解剖探索. 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2017 年、東京

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

分担研究報告書

FTLD-J の現状と今後の展望

分担研究者 祖父江元 名古屋大学神経内科教授

研究要旨

神経内科と精神科が協力した前頭側頭型認知症（FTD）の自然歴解明体制（FTLD-J）を構築し、症例登録を開始した。FTLD-J は神経内科関連 10 施設、精神科関連 9 施設から構成されており、運動と精神の両面から FTD を評価することが可能である。登録開始から約 10 か月間で 55 例の臨床情報が登録され、4 例の剖検例が報告された。引き続き症例登録を進め、本邦における FTD、特に bvFTD と SD の臨床像を 100 例規模で収集・検討を行うことを計画している。

FTLD の療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

A. 研究目的

前頭側頭型認知症（FTD：Frontotemporal Dementia）は精神症状、言語症状、運動症状など多彩な症状を呈する一方で、特徴的な物忘れを呈しない例も多く、診断が困難な例や認知症と診断されていない例も存在する。本邦を含む東アジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異が大きく異なることが報告されており、治療に向けた研究を開始するに当たり、本邦における FTD の特徴を前方向的に明らかにすることが重要であると考へた。そこで神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制（FTLD-J）を構築し症例の蓄積を進めている。

B. 研究方法

全国の神経内科、精神科、19 施設から構成されている FTLD-J 参加施設に通院中あるいは入院中の行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）と意味性認知症（SD）を対象とした。各疾患の診断は特定疾患にて用いられている診断基準に準拠し、臨床調査個人票に即した臨床情報シ-

ト、認知機能検査（MMSE・ACE-R・FAB・WAB）、精神神経徴候評価（CBI）、介護負担度評価（ZBI）、modified ranking scale（mRS）を用いて本邦における FTD の臨床像を検討した。さらに、同意の得られた症例からは生体試料として血液（DNA および血漿）および髄液を収集した。

本研究は名古屋大学生命倫理委員会から承認を得た後、各参加施設においても当該委員会での承認を得た後に行っている。臨床情報および生体試料は書面にて患者および介護者から同意を得たのち、個人情報をも匿名化して収集を行った。

C. 研究結果

登録開始約 10 カ月で、剖検に至った 4 例を含む 55 例の FTD（bvFTD 23 例、SD 22 例）が登録された。運動ニューロン障害を合併した 5 例はいずれも bvFTD であった。発症年齢は FTD 全体では 62.3 ± 9.1 歳、bvFTD 63.9 ± 10.2 歳、SD 60.6 ± 7.7 歳であり、登録時罹病期間は FTD 全体で 6.2 ± 4.1 年、bvFTD 5.7 ± 4.7 歳、SD $6.7 \pm$

3.5 年であった。初発症状は、bvFTD では行動障害、SD では言語障害が中心であったが、bvFTD、SD いずれにおいても記憶障害にて発症する症例が存在した。評価時まで認められた症状として、SD の半数程度に行動障害が出現していた。認知機能検査ではいずれの評価項目についても SD において高度な低下を認め、特に長期例で顕著であった。mRS では、身体症状のために何らかの介助を要する 3 以上は、56%の症例で認め、発症 5 年以内の症例でも 35%に認めた。介護者による神経徴候評価である CBI では記憶や見当識障害のスコアが高く、不安・焦燥感・幻覚・妄想は認められにくかった。常同性や意欲低下は SD においても認められた。ZBI 総点は bvFTD と SD にて有意差は認められず、SD でも高値となることが示された。また、ZBI 総点は ACE-R 総点、CBI 意欲、CBI セルフケアと相関を認めた ($p < 0.05$)。

登録開始から 10 か月の時点で 4 例の剖検症例が登録された (bvFTD-MND1 例、SD3 例)。死因はいずれも肺炎または呼吸不全であった。病理学的な情報の収集を並行して行い、病理診断を得られた症例を中心に検討会を行い、臨床像の再検討を行う予定である。

FTLD-J 参加メンバーが中心となり療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

D. 考察

神経内科施設と精神科施設から構成された FTD の前方向的コホート研究体制 (FTLD-J) を構築し症例の蓄積を進めている。本邦を含む東アジア圏では欧米と比べて孤発例が多く、遺伝的な背景も異なることから、治療方法を研究する

上で本邦における FTD の臨床像を解明することが必要である。

臨床的に FTD を呈する症例の病理学的基盤は TDP-43、タウ、FUS と多岐に渡るが、本研究では指定難病に用いられる診断基準に準拠し、ALS やパーキンソニズムの合併の有無は問わず、出来るだけ幅広い登録を目指した。登録開始から約 10 ヶ月間で 55 名の臨床情報の登録があり、内 4 例の剖検情報も得られた。bvFTD では行動障害が、SD では言語障害が症状の中心であったが、約半数の SD では行動障害の出現が認められ両疾患の連続性が示唆された。また、記憶障害で発症する症例や、介護者アンケートである CBI にて記憶障害が目立つ症例が存在し、FTD の診断には AD との鑑別が重要であることと推測された。引き続き症例登録を進め、本邦における FTD、特に bvFTD と SD の臨床像を 100 例規模で収集・検討を行うことを予定している。5 年以内の早期例においては FTLD-J にて採用した認知機能検査のいずれもが評価可能であり、経時的な評価も可能であることが示唆された。横断的な評価と共に縦断像への展開を計画している。さらに、現時点で 50 例の血漿および DNA が収集された。既知の ALS / FTLD 原因遺伝子の網羅的解析など、収集された生体試料を用いたバイオマーカーの開発を平行して進めていく。

E. 結論

神経内科と精神科からなるコホート研究により、欧米と異なり孤発性が中心である本邦 FTD の臨床像が明らかになると期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

Masuda.M, Watanabe H, Sobue G. et al.
Age-related changes of Addenbrooke's
Cognitive Examination revised in
amyotrophic lateral sclerosis patients. World
Congress of Neurology, September 2017,
Kyoto, Japan.

Ogura A, Masuda M, Sobue G. et al.
Characteristics of semantic impairment in
ALS associated with jukujikun. World
Congress of Neurology, September 2017,
Kyoto, Japan.

Imai K, Masuda M, Sobue G et al. Decision
making alteration and characteristic
connectivity changes in amyotrophic lateral
sclerosis. World Congress of Neurology,
September 2017, Kyoto, Japan.

榊田道人, 今井和憲, 祖父江 元他 . ACE-R を
用いた ALS 患者の認知機能の特徴と加齢との
関係. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢,
2016. 12.

今井和憲, 榊田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性
側索硬化症における意思決定障害とネットワ
ーク障害 .第 36 回日本認知症学会学術集会, 金

沢, 2016. 12.

小倉礼, 榊田道人, 祖父江 元他 . 筋萎縮性側
索硬化症における言語障害ならびに語義障害
の検討 .第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢,
2016. 12.

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究報告書

パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて

研究分担者 高橋良輔 京都大学大学院医学研究科臨床神経学・教授

共同研究者 長谷川一子¹⁾、服部信孝²⁾、村田美穂³⁾、澤本伸克⁴⁾、山門穂高⁵⁾、
樽野陽亮⁵⁾

NHO 相模原病院神経内科¹⁾、順天堂大学脳神経内科²⁾、
国立精神・神経医療研究センター病院神経内科³⁾、京都大学人間健康科学⁴⁾、
京都大学神経内科⁵⁾

研究要旨

近年の研究の進歩により、前駆症状、非運動症状が認識されるようになり、パーキンソン病の疾患概念が変貌する中、2015年には国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から新しいパーキンソン病の臨床診断基準が発表された。本邦においても、医学の進歩を考慮した新しい診断基準を学会と協力して作成する必要がある。また、新しい診断基準は指定難病の診断基準として用いられることから、神経内科以外の医師を含めて広く普及される必要がある。これまでの診断基準を検討して課題を洗い出し、その上でパーキンソン病の新しい診断基準を作成することを目指す。

A. 研究目的

パーキンソン病の現在の診断基準は、パーキンソニズムがあるが、脳画像で形態異常が認められず、薬物性パーキンソニズムが除外でき、レボドパへの反応性が良好なものとされている。近年の研究の進歩により、前駆症状、非運動症状が認識されるようになり、パーキンソン病の疾患概念が変貌する中、2015年には国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から非運動症状やメタヨードベンジルグアニジン(MIBG)心筋シンチグラフィなども考慮に入れた、新しいパーキンソン病の臨床診断基準が発表された。本邦においても、医学の進歩を考慮した新しい診断基準を学会と協力して作成する必要がある。また、新しい診断基準は指定難病の診断基準として用いられることから、神経内科以外の医師を含めて広く普及される必要がある。

B. 研究方法

これまでの診断基準を検討して、課題を洗い出す。その上で、パーキンソン病の新しい診断基準を作成する。

C. 研究結果

パーキンソン病の新しい診断基準に含めるべき内容の選定を開始した。また、診断基準の作成にあたり、神経変性班内の有識者に協力を呼びかけ、共同研究者として加わっていただくこととなった。

D. 考察

パーキンソン病の臨床診断基準として、その前駆状態、認知症を発症した状態、あるいは家族歴の有無を含めて、より精度の高い基準を作成する必要がある。同時にこの診断基準をもとに臨床調査個人票の項目を再検討する際には、悉

皆性を保つための簡略化にも留意しなければならない。

該当なし

3.その他

該当なし

E. 結論

近年の研究の進歩に伴う、パーキンソン病の病態の精緻な理解に基づき、しかも指定難病の診断基準として広く普及させるための新しいパーキンソン病の診断基準を作成する。

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、樽野陽亮、奥田真也、生野真嗣「パーキンソン病の再定義 - 疾患概念の広がり」とMDSの診断基準」高橋良輔監修『エキスパートに学ぶ - パーキンソン病・パーキンソニズム Q & A』2 - 10、南山堂、2017
2. 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. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症のゲノム基盤

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨

日本人の ALS のゲノム基盤について exome 解析を用いて明らかにする。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、進行性の運動ニューロン変性をきたす神経変性疾患である。一般に ALS の約 5% は家族性 (familial ALS: FALS) であるが、残りの大多数は孤発性 (Sporadic ALS: SALS) である。遺伝的病因は、当科の FALS の約 6 割、SALS の約 5% の症例で同定されているが、人種による差も大きく、その病態は十分に明らかになっていない。特に SALS の大部分は病因・病態が未解明であり、日本人の ALS のゲノム基盤について exome 解析を用いて明らかにする。

B. 研究方法

87 例の FALS 症例 (家系発端者) と 377 例の SALS 症例を解析対象とした。Exome 解析 (Illumina HiSeq2500) から、ALS の病因遺伝子 (17 個) の非同義、挿入・欠失、スプライス部位のバリエーションについて検討した。特に機能予測から有害性が高いと推定される希なバリエーションを抽出し、ALS の臨床病型との関連について検討し、分子疫学としてまとめた。さらに、最近関連解析から同定された *TBKI*, *NEKI* 遺伝子の機能喪失型 (LoF) バリエーションについて本邦の SALS 症例でも関連があるか検討した。

倫理面への配慮: DNA 抽出に際して全研究参加者から文書で同意を得た。本研究は東京大学

大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における承認を受けている。

B. 結果および D. 考察

Exome 解析の結果から、FALS 症例の 56 例 (64.4%)、SALS 症例の 78 例 (20.7%) に ALS の病因遺伝子の希なバリエーションを検出した。そのうち *SOD1* の病原性変異は、FALS の 32 例、SALS の 6 例といずれも最も多く見られた。希なバリエーションが 2 個以上重複して検出された症例は、FALS の 7 例、SALS の 6 例で認め、その臨床病型についてまとめた。SALS 症例の LoF バリエーションに着目した解析では、SALS 群の 6 例 (*NEK1* 5 例、*TBKI* 1 例)、正常対照群の 1 例 (*NEK1* 1 例) に検出され、SALS 群で有意に多くの LoF バリエーションが検出される結果であった ($p=0.004$, Fisher's exact test)。

E. 結論

ALS の分子疫学について exome 解析結果を踏まえまとめた。有害性が高いと推定される希なバリエーションの重複や、特定遺伝子の LoF バリエーションは、ALS の病態に関与する可能性があり、これらの遺伝子の網羅的な変異解析に、exome 解析は有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.論文発表

Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al.
Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging*. 2018;61:255.

2.学会発表

Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al.
Mutational analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with loss of function mutations in ALS-related genes in the Japanese population. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, October 2017.

H . 知的財産権の出願・登録状況

: 特記事項なし

Neurodegeneration with brain iron accumulation の遺伝子診断システム構築の試み

戸田 達史^{1, 2}

所属：¹ 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学

² 神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学

研究要旨

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) は希少疾患であり、正確な診断の上での臨床情報収集、バイオマーカー探索が求められる。非典型例も多く存在するため、臨床情報のみでの確定診断は困難であり、遺伝子診断が重要である。今回我々は、卓上型の次世代シーケンサーを用いて、疾患関連のエクソン領域にフォーカスした簡易なエクソーム解析により、NBIA の遺伝子診断システムを構築することを試みた。過去に遺伝子診断されているいくつかの NBIA 症例を用いて、このシステムの検証を行い、有用性を確認した。

A. 研究目的

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) は希少疾患であり、正確な診断の上での臨床情報収集、バイオマーカー探索が求められる。診断のための鑑別アルゴリズムは重要であるが、非典型例もあり、臨床情報のみでの確定診断は困難である。遺伝子診断では、NBIA として確立された 10 病型の原因遺伝子に加え、最近新たに関連が報告された SCP2、GTPBP2 遺伝子についても検討する必要がある。

今回我々は、卓上型の次世代シーケンサーを用いて、疾患関連のエクソン領域にフォーカスした簡易なエクソーム解析により、NBIA の遺伝子診断システムを構築することを試みた。

B. 研究方法

ターゲットキャプチャーには、疾患遺伝子パネルの中で NBIA 関連の遺伝子を多くカバーしている focused exome (Agilent) を選択した。設

計上、CP 遺伝子 exon9、FTL 遺伝子 exon4、および GTPBP2 遺伝子はカバーされていないため、直接シーケンス法にて補うこととした。MiSeq (Illumina) を用いてシーケンスを行い、Sure Call (Agilent) を用いて解析を行った。遺伝子解析についてのインフォームドコンセントを全例に行い同意書を取得した。

C. 研究結果

過去に遺伝子診断されている SENDA2 例および NF1 例について、システムを用いて解析を行い検証した。SENDA2 例については、既知の変異を検出できた。NF 症例については、カバーされていない exon4 に変異が存在するため、エクソーム解析のみでは変異を検出できなかった。また、臨床診断のみであった SENDA1 症例についても解析を行ったところ、WDR45 遺伝子のナンセンス変異（既報告あり）を検出できた。

D. 考察

今回は既存の疾患遺伝子パネルを用いたた

め、カバーできない領域もごくわずか存在したが、NBIA を簡易に網羅的に診断することは可能と考えられた。

E.結論

卓上型の次世代シーケンサーを用いた NBIA の網羅的診断システムを構築した。今後、NBIA が疑われる症例について、解析を行っていく。

F.健康危険情報

なし

F.研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

AMED 研究班と共同で運用している Charcot-Marie-Tooth Patients Registry (CMTPR) システムの3年間の実績

中川正法¹⁾、能登祐一²⁾、辻 有希子²⁾、滋賀健介³⁾、水野敏樹²⁾

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・神経内科学

3) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

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

研究要旨

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」システムを構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を整える。患者自身による WEB 登録と郵送による紙ベースでの登録および研究班事務局からの電話調査を併用し事業をすすめている。2017 年 12 月 18 日時点で 351 名の登録があった。本システムにより、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床試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。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

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

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会承認されている（RBMR-C-818-3）。

B. 研究方法

CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、運用を開始して3年が経過した。3年間の運用状況を報告する。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。

C. 研究結果

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、キュレーター（神経内科専門医）による電話調査を併用した。平成 29 年 12 月末で、351 名の患者登録と 392 件のアンケート回答があった。アンケート回答者数は、1 回のみ 225 名、2 回 88 名、3 回 46 名、4 回 23 名であった

(図1)。CMTPR システムの課題として、1) アンケート入力に時間がかかる、インターネットの使い方がわからない、2) 登録 CMT 患者へのインセンティブ、3) 地域による偏り、4) 重症度の評価方法の検証、5) 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、6) 登録事務局体制の強化、7) 研究の継続性、8) 国際レジストリーとの連携などがあげられる。

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 12 月現在) あり、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行っている。

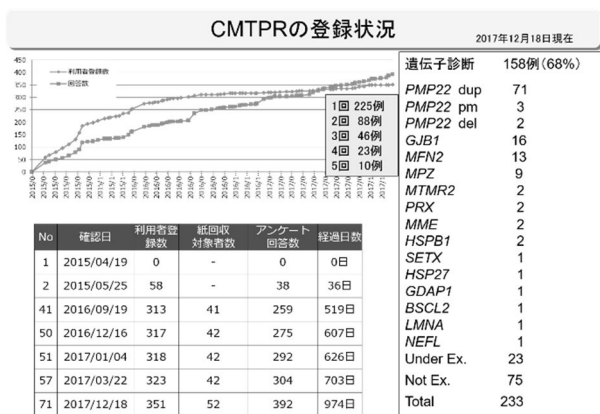


図1. CMTPR の登録状況

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行っているが、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、アジア-オセアニア遺伝性ニューロパチー会議(Asia-Oceanic Inherited Neuropathy consortium: AOINC)と連携して国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohara R, Imamura K, Morii F, Nakagawa M, Inoue H, et al. Modeling drug-induced

neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jun;101(6):754-762.

Kitani-Morii F, Imamura K, Nakagawa M, Inoue H, et al. Analysis of neural crest cells from Charcot-Marie-Tooth disease patients demonstrates disease-relevant molecular signature. Neuroreport. 2017 Sep 6;28(13):814-821.

Ando M, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. J Peripher Nerv Syst. 2017 Jun 29.

2.学会発表

XXIII World congress of Neurology

Masanori Nakagawa, Yukiko Tsuji, Yu-ichi

Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno,

The research group of clinical evidence to improve Charcot-Marie-Tooth Disease patient

care. 「Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry (CMTPR) in Japan」

September 19, 2017, Kyoto, Japan

The 2nd AOINC meeting in Kyoto

Masanori Nakagawa.

「Clinical and genetic aspects of hereditary neuropathy in Japan」

September 22, 2017, Mielparque Kyoto

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

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 ハンチントン病診療ガイドライン作業グループ，
ハンチントン病患者レジストリ策定グループ
日本神経学会ジストニア診療ガイドライン作業グループ
NBIA 診療ガイドライン策定グループ
CBD,PSP 診療ガイドライン策定グループ
パーキンソン病療養手帳策定グループ

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

ハンチントン病，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31年度初頭に完成予定である。

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，NBIA については診療ガイドラインの策定を開始する。同時に PMDA から依頼のあったグローバル臨床試験についての評価項目について我が国の現状と今後の課題について提言した。

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，レジストリシステム策定についてはワーキ

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) ハンチントン病について：

難病個人票，診断基準の改定，難病センターでのハンチントン病に関する事項については，すでに厚生労働省ホームページ，難病センターホームページに掲載されている。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行っている。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，可能な限り 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30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．現在最終稿を校閲中である．

PMDAからの依頼のグローバル臨床試験の評価項目については我が国の現状，言語が異なることによる差異，文化的差異について意見を提出した．PMDA関連医師等の意見を交えて，海外に回答したところである．

ハンチントン病患者レジストリについてはHPを開設し，現在厚労省レジストリ関連班からの指導を受け，SOPの作成を開始したところである．レジストリシステムが完成間近となった時点で患者会に正式に案内を行う予定である（平成30年6月予定）．

2) 神経有棘赤血球症について：

通常の診療ガイドライン策定にはエビデンスが少ないことにより，困難であることを策定委員が共通認識するに至り，診療の手引きを策定した．班長を通じて発行予定である．

3) 遺伝性ジストニアについて：

日本神経学会承認の元にジストニア病診療ガイドラインを策定しているが，現時点でパブコメが終了し，最終校閲中である．最終稿確認を行った後発行の予定にある．

ジストニア患者レジストリについては順調に経過している．

4) PSP，CBSについて：

それぞれの疾患についての療養手帳については班長の指導の下に，発行することができた．現在それぞれの疾患レジストリについて，レジストリに協力を行っている．

5) パーキンソン病について：

平成29年度はパーキンソン病療養手帳を班長の指導の下で発行した．その他，相模原市保健所と連携した地域医療での後援，地域患者会でパーキンソン病に対する啓蒙活動を行った．

D. 考察

ハンチントン病，遺伝性ジストニア（NBIA）を主たる研究項目として，研究協力者として進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症，パーキンソン病について研究活動を行った．難病法完全施行の状況に於いて，各疾患における療養手帳の改定，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するとともに，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，難病個人票の作成，難病センターホームページの訂を行った．これらの疾患は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想定される．今後の臨床研究に向けてハンチントン病，遺伝性ジストニア（NBIA含む）はグローバル化が予想され，PMDAから依頼されたC-DISCに関与できたことは，今後の研究課題を遂行する上で勉強になった．海外との連携を深め，各疾患でのレジストリー研究を充実する必要がある．レジストリシステムは患者を中心とし，医療者，研究者，製薬業界がともに英知をもって運営していく必要があり，ハンチントン病レジストリが範となるシステムとなるよう努力したい．

E. 結論

各疾患の療養手帳，ガイドライン策定に寄与することができた．策定途上にあるガイドラインについては今後完成を目指す．ハンチントン病レジストリシステムについては，疾患レジストリモデルシステムとなるべく努力したい．

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：別紙4．参照

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，3. その他

なし

分担研究報告書

JALPAC 研究における試料レポジトリ構築に関する研究

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

進行性核上性麻痺は希少難病性の神経変性疾患である。進行性核上性麻痺の関連タウオパチーとしては大脳皮質基底核変性症が挙げられる。これらの疾患の病因は未だ不明であり、有効な治療法は確立されていない。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、希少性・難治性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検討する。

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の要件を明らかにすることを目的に、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) 研究における試料レポジトリの在り方について検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

JALPAC 研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、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、ビハーラ花の里病院、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、試料レポジトリに基づくバイオマーカー開発の2点を推進している。

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。収集された検体は試料レポジトリとして新潟大学と鳥取大学の生体試料バンクで保管を行い、バイオマーカー開発に役立つように活用する。

平成 29 年度までに JALPAC 研究では 199 例の組み入れが進んでいる。生体試料は、ゲノム DNA 188 例 (96%)、血漿 192 例 (97%)、血清 197 例 (100%)、リンパ芽球セルライン 188 例 (96%)、脳脊髄液 144 例 (73%) と高い収集率が得られている。

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 β 42、総タウ、リン酸化タウ、MesoScale Discovery 技術によりアミロイド β 38、 β 40、 β 42 測定を実施し、順次解析を進めている。また、一部のサンプルで血漿中の Neurofilament light chain の測定を行った。

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次の通りである。背景病理を考慮した臨床診断の補助診断としての役割。アルツハイマー病においては脳脊髄液中のアミロイド β 42、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。早期診断マーカーとしての役割。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。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。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研究発表は毎年多数発表されている。しかしながら、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異なっており、このギャップを埋める取組が求められている。

神経変性疾患の病態修飾薬の開発が視野に入るに従い、患者由来の試料レポジトリを構築する重要性が認識されている。試料レポジトリには、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、代謝物、RNA は生体内から取り出されると、その保存状態がプロファイルに多大に影響を及ぼす。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試料レポジトリの構築が重要になる。

E. 結論

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、品質を担保した試料レポジトリを構築した。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貢献する可能性がある。生体試料の採取、輸送、保存、分与に関する取り扱いの標準化と品質を担保した試料レポジトリの構築を、JALPAC 研究におい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

1. 論文発表

Morihara R, Yamashita T, Deguchi K, Kurata T, Nomura E, Sato K, Nakano Y, Ohta Y, Hishikawa N, Ikeuchi T, Kitaguchi M, Abe K. Familial and sporadic chronic progressive degenerative parietal ataxia. *Journal of Neurological Science* (in press)

Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Osawa M, Nakano Y, Ikeuchi T, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* (in press)

2. 学会発表

Miura T, Mezaki N, Sanpei K, Aoki K, Takeuchi R, Tanaka H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Onodera O, Ikeuchi T.

Globular glial tauopathy (GGT): clinical-pathological study of two autopsied cases and review of literature. 69th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2017.4.24, Boston, USA

春日健作，徳武孝允，三浦 健，目崎直実，石黒敬信，小野寺理，池内 健．認知症疾患におけるアルツハイマー病関連脳脊髄液バイオマーカーの解析．第36回日本認知症学会学術集会．2017.11.24. 金沢県立音楽堂（金沢市）．

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. 21th International Congress of Movement Disorder Society 2017.6.6. Vancouver, Canada

Miura T, Mezaki N, Sanpei K, Aoki K, Takeuchi R, Tanaka H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Onodera O, Ikeuchi T. Globular Glial Tauopathy (GGT): clinical presentations in two autopsied cases and literature review. CurePSP International Symposium. 2017.10.26, San Francisco, USA

H . 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他

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⁾、岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野²⁾、新潟大学脳研究所 神経内科³⁾、同 遺伝子機能解析学⁴⁾、同 病理学⁵⁾、愛知医大加齢医学研究所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 44%、進行性核上性麻痺 28%、アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症が各々 8% であった。臨床症候の出現頻度は、認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソニズムが多く、失行をはじめとする CBS の特徴は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63% であった。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 によれ

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

B.研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し、承認された。本研究で扱う既存試料・情報の使用について、ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため、再同意の手続きは行わない。そのため、ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するため

に、平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

C.結果

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 39 例で、発症時平均年齢 65.0 歳、死亡時平均年齢 72.8 歳、平均罹病期間 7.6 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=32)

解析を行った 32 検体の中で Benign polymorphism が 8 家系で見いだされた。FTDP-17 の 1 家系でベルギーから報告のある pathogenic mutation が 1 例で認められた。

(2) 生化学解析 (n=36)

36 名中 32 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。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い例が 1 例、PSP パターンを示す例が 1 例、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

3 症例中央病理診断が完了し、残りの症例について確認作業中。全症例の検討が終了した時点で、問題症例を審議する予定である。

(4) 臨床像 (n=35)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 44%、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy:PSP) 28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 (FTD)8%、レヴィ 小体病 6%であった。CBD の初期診断で最も多いのは CBD/CBS、PSP で各々19%、ついでレヴィ小体病 (PD)14%、Dementia with Lewy body3%) が 17%であったが、その他アルツハイマー型認知症 8%、FTD6%、認知症 6%など多岐にわたっていた。

大脳皮質徴候の出現頻度（診察時/全経過）は、認知機能障害 61%/91%、遂行機能障害 66%/86%、行動変化 34%/59%、失行 28%/44%、うつ 15%/25%、皮質性感覚障害 13%/18%、他人の手徴候 3%/10%

であった。一方運動徴候は、動作緩慢・四肢強剛 85%/88%、姿勢の不安定さ・転倒 62%/85%、歩行異常 78%/94%、振戦 25%/38%、四肢ジストニア 21%/30%、ミオクローヌス 11%/13%であった。その他、垂直性注視麻痺 46%/65%、発語および言語障害 44%/76%、尿失禁 33%/83%であった。

半数以上の患者で出現していた症候の発症から出現までの平均期間は、歩行障害 1.0 年、異常行動 1.2 年、転倒 2.0 年、認知障害 2.4 年、言語障害 2.6 年、尿失禁 3.3 年、垂直性注視麻痺 3.1 年、嚥下障害 4.3 年であった。また移動能力については、発症から介助歩行まで平均 3.4 年、臥床状態まで 4.6 年であった。

Armstrong 基準における臨床病型の割合(診察時/全経過)は、probable CBS 3%/4%、possible CBS 33%/44%、Frontal behavioral-spatial syndrome(FBS) 50%/68%、non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia(naPPA) 7%/21%、progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) 45%/86%であった。また probable sporadic CBD の感度は 43%/63%、possible CBD の感度は 67%/67%であった。

(4) MRI (n=25)

MRI を確認できた 25 例中、前頭葉優位の萎縮が 25 例で最も多かった。その他、非対称性大脳萎縮は 21 例、大脳脚萎縮 18 例、側脳室の非対称性拡大が 17 例で観察された。典型的な皮質下優位の白質病変に加え、非対称性脳萎縮を呈した症例 (CBD pattern) が 9 例、白質病変が乏しく中脳被蓋の萎縮が強かった症例 (PSP pattern) が 7 例あり、PSP と鑑別が難しい症例が一定数存在することが確認された。残りの 9 例は、軽度の非対称性萎縮のみで、白質病変や中脳被蓋の萎縮が認められなかった。また、MIBG 集積低下症例が 8 例中 4 例あり、病理学的評価が必要である。

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 は欧米よりやや多く、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 8%存在していた。初期診断名は欧米に比べ CBD が少なく、PSP、レヴィ 小体病と初期診断されている割合が多かった。これは、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。症候の出現時期は、PSP の経過と似ているが、CBD では異常行動が早期に出現していた。

Armstrong 基準の感度は欧米の報告と同等であり、臨床病型は欧米に比べ PSPS が多く、FBS は同等で、CBS、naPPA が少なかった。

MRI では典型的な皮質下優位の白質病変に加え、非対称性脳萎縮を呈する CBD pattern は 25 例中 9 例にとどまり、中脳被蓋の萎縮が目立つ PSP パターンも 7 例で存在した。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コンセンサスミーティングで総合的に検討し、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 病理診断例の臨床症候 35 例、遺伝子 34 例、生化学 36 例、MRI 25 例の解析結果の中間解析結果を報告した。CBD 病理診断例の生前診断率は 44%で、全般性認知機能障害、歩行障害、パーキンソニズムを高頻度に認め、失行を初めとする CBS の特徴や左右差は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63%で欧米と同等であった。中央病理診断評価、遺伝子、生化学解析の結果より、コンセンサスミーティングで最終的な対象症例を抽出予定である。

F.健康危険情報 なし

- ・饗場郁子・孤発性タウオパチー(PSP/CBD)の臨床と病態 1.孤発性タウオパチーの臨床と診断・
- 第 36 回日本認知症学会学術集会(石川県金沢市石川県立音楽堂) 2017.11.25

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

進行性核上性麻痺評価尺度 (PSP-rating scale) 日本語版の作成

研究分担者 饗場郁子¹⁾

湯浅 龍彦²⁾、濱田恭子³⁾、古和久典⁴⁾、中島健二⁴⁾、瀧川洋史⁵⁾

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾、鎌ヶ谷総合病院難病脳内科²⁾、新さっぽろ脳神経外科病院神経内科³⁾、国立病院機構松江医療センター神経内科⁴⁾、鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野⁵⁾

研究要旨

2007年にGolbeらにより発表された進行性核上性麻痺評価尺度(Progressive supranuclear palsy rating scale;以下PSP-RS)は、PSPの重症度を評価する尺度である。現在までに作成された2つの日本語版(湯浅-濱田版とJALPAC版)を調整した和訳調整版と、独立した訳者が和訳した原著和訳版を調整の上、back translation(英訳)を行い(和訳英訳版)た。原著と和訳英訳版をレビューし、さらに原著における質問文の解釈・コンセプトについて、原著の著者であるGolbe氏のアドバイスにより修正を行い、日本語版進行性核上性麻痺評価尺度を作成した。

A.研究目的

進行性核上性麻痺評価尺度(Progressive supranuclear palsy rating scale;以下PSP-RS)は、2007年にGolbeらにより発表されたPSPの重症度を評価する尺度で(Golbe et al, Brain, 130, 552-65, 2007)である。6カテゴリ-28項目(100点満点)から成り、欧米ではタウをターゲットとした病態抑止治療の評価指標としても用いられている。現在まで、日本語版は湯浅-濱田版とJALPAC版が存在したが、各々の用語を見直し、原著の英語と照合した上で、日本語版として統一した尺度を作成することを目的とした。

B.研究方法およびC.結果

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトを対象とした研究ではないため、倫理面への配慮は該当しない。

湯浅-濱田版およびJALPAC版を元に、統一案(統一日本語版)を作成し、共同演者でレビューした。

英語で記載された原著をTransPerfect社の独立した訳者が和訳(forward translation)した(原著和訳版)。

統一日本語版と原著和訳版を比較し、訳が異なった部分について調整を行った(和訳調整版)。

作成した和訳調整版をBack translationし(日本語->英語)、和訳英訳版を作成。

TransPerfect社の独立した訳者が和訳調整版と和訳英訳版を比較し、必要に応じて修正を行った。

TransPerfect社の独立した神経科医および共同演者でレビュー後、

原著の著者であるGolbe氏によるレビューを施行。

最後にフォーマットと校正を行い、日本語版進行性核上性麻痺評価尺度(最終版)を作成した。

英語版から「direct translation」となっていない箇所については、原著の質問文の解釈・コンセプトについてGolbe氏のアドバイスにより修正を行い、最終版を作成した。修正を行った点は以下の通りである。

(1) Section 1の題名「History」を「**病歴**」

と和訳していたが、「ADL を history から調査する意味」との指摘を受け、Activities of daily living (日常生活動作)へ変更した。

(2) Section1 の質問1:「Withdrawal」は「"Withdrawal" refers to the patient's tendency to not participate in conversations, not to their level of activity in general.」の意味との助言を受け、「能動性の有無」から「会話における能動性の退行」へ変更した。

(3) 質問2: Irritability (易刺激性) の下位項目「1. increased, but not interfering with family interactions」の「family interactions」の補足説明文に「“家族とのかかわり”とは、感情的な関係だけではなく、身体的介護の提供も含まれる」を追加した。

(4) 質問3: 固形物の嚥下障害の説明文の「bread crusts」は「パンの固い部分」の意味との助言を受け、「パンの耳」から国内で固いパンの代表である「フランスパン」へ変更した。

(5) 質問4: 箸・茶碗使い、ボタンかけ、手洗い・洗顔の「knife/fork」を「箸使い」と訳していたが、「両手で行うタスクが必要」との助言により、「箸・茶碗使い」へ変更した。

(6) 質問4: 箸・茶碗使い、ボタンかけ、手洗い・洗顔の説明文「If difficulty is related to downgaze, score as if it were purely motor」について、「if the patient's difficulty were entirely caused by poor ocular function, rate 0」と補足説明が追加されたため、「すなわち、動作困難が眼球の機能のみに起因する場合は「0度」と評価する」の補足説明を追加した。

(7) 質問13: 嚥下障害の説明文「if secretions are audible with breathing」を「ぜいぜい」と訳していたが、Golbe氏から「gurgling sounds」との指摘を受け「ゴロゴロ」へ変更した。

E. 結論

Progressive supranuclear palsy rating scale 原著の英語版からforward translation (和訳)を

行い、back translation (英訳)を行った。さらに原著における質問文の解釈・コンセプトについて、原著の著者であるGolbe氏のアドバイスにより修正を行い、日本語版進行性核上性麻痺評価尺度を作成した。

今後班員の意見を集約した上で、日本語版として使用できるよう公表予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y, Shibamoto Y
Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear Palsy, *Neuroradiology* 59(5):431-443 2017.5

・ 饗場郁子. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版, 日本医事新報社 §8-18 進行性核上性麻痺, 2017.7.28

・ 饗場郁子, 下畑享良. 認知症疾患 診療ガイドライン 2017, 医学書院, 2017.8.1

・ 饗場郁子, 下畑享良. パーキンソン病の類縁疾患 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症診療の進歩. *Medical Practice*, 35, 文光堂, 2018.3.1

2. 学会発表

・ Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Hasegawa K, Nakashima K (Nagoya Japan). Progression of milestones by clinical types in progressive supranuclear palsy: a longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project). 21th International Congress of Parkinson's Disease

and Movement Disorders (Vancouver Canada)2017.6.5

・松田直美, 高松泰行, 森野 陽, 橋本里奈, 饗場郁子. 住環境整備後に転倒が減少した進行性核上性麻痺患者の1症例.第54回日本リハビリテーション医学会学術集会(岡山市 岡山コンベンションセンター)2017.6.8

・Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M, Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru A.M., Sakurai K, Nakashima K. Clinical features and natural history of pathologically confirmed corticobasal degeneration-Japanese multicenter validation study of CBD-. 第58回日本神経学会学術大会 第23回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology (京都市 国立京都国際会館)2017.9.17

・Matsuda N, Takamatsu Y, Aiba I. The timed up and go test (time) is inversely associated with fall frequency in progressive supranuclear palsy. 第58回日本神経学会学術大会 第23回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology(京都市 国立京都国際会館)2017.9.18

・Takamatsu Y, Matsuda N, Aiba I. Body sway during static standing in patients with progressive supranuclear palsy. 第58回日本神経学会学術大会 第23回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology (京都市 国立京都国際会館)2017.9.19

・Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M, Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru A.M., Sakurai K, Nakashima K, J-VAC study group. Clinical Features and Natural History of Pathologically Confirmed Corticobasal

Degeneration –Japanese Validation Study of CBD (J-VAC Study). The CurePSP International Research Symposium 2017 (USA San Francisco) 2017.10.27

・饗場郁子. 孤発性タウオパチー(PSP/CBD)の臨床と病態 1.孤発性タウオパチーの臨床と診断. 第36回日本認知症学会学術集会(石川県金沢市 石川県立音楽堂)2017.11.25

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

成人型脊髄性筋萎縮症の診療提供体制の構築に関する研究

小野寺 理¹⁾，

石原 智彦²⁾，他田 真理³⁾，柿田 明美³⁾，熱田 直樹⁴⁾⁵⁾，祖父江 元⁴⁾⁵⁾

1) 新潟大学脳研究所神経内科，2) 同分子神経疾患資源解析学科，3) 同 病理学分野，4) 名古屋大学 5) JaCALS 事務局

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（Spinal muscular atrophy：SMA）は小児発症の下位運動神経変性疾患である。出生直後から数年以内に発症し、歩行の獲得も困難な例が多い。まれに小学生以降で発症し、成人期に至るまで診断確定されない症例が存在する。SMAの確定診断は、原因遺伝子 *Survival motor neuron: SMN1* の欠損および *SMN2* の copy number status (CNS) 変異の証明による。本研究は成人型脊髄性筋萎縮症の診療提供体制を構築し、本症の早期発見、早期介入治療を可能とすることを目標とする。

また筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）は代表的な成人発症の運動神経疾患であり、上位下位運動神経が障害される。一部のALSは、下位運動神経徴候が先行する進行性筋萎縮症（Progressive muscular atrophy：PMA）の形をとり、成人型脊髄性筋萎縮症との鑑別が問題になる。そこで本邦のALS遺伝子データバンク JaCALS および、当施設保有の遺伝子検体を用いて、PMA群におけるSMN遺伝子CNS解析を行った。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症：Spinal muscular atrophy（SMA）は代表的な下位運動神経変性疾患である。SMAは発症年齢から4型に分類される。最重症の型は生後半年以内に発症し、重度の筋力低下を呈し、人工呼吸器管理を要する。型は一歳半までに発症し、座位保持は可能だが、歩行は獲得しない。型は歩行を獲得するが次第に筋力低下が進行する。型は成人期以降の発症で、まれである。

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）は代表的な成人発症の運動神経疾患であり、上位下位運動神経が障害される。一部のALSは、下位運動神経徴候が先行する進行性筋萎縮症（Progressive muscular atrophy：PMA）の形をとり、成人型脊髄性筋萎縮症との鑑別が問題になる。

SMAの確定診断は遺伝子検査によってな

れ、その臨床像も原因遺伝子 *Survival motor neuron: SMN* の copy 数多型：copy number status (CNS)により規定される。すなわちSMN遺伝子には相同遺伝子、*SMN1*、*SMN2*が存在し、*SMN1*の欠損がSMAの原因となり、*SMN2*のcopy数が発症年齢、重症度を規定する。

本研究は成人型脊髄性筋萎縮症の診療提供体制を構築し、本症の早期発見、早期介入治療を可能とすることを目標とする。

B. 研究方法

Droplet digital PCR（ddPCR）を用いた、*SMN1,2* 遺伝子のCNS測定方法を確立した。さらに本邦のALSデータバンク JaCALS および当施設保有遺伝子検体からALS 501例、PMA 50例、コントロール 399例の解析を行った。

（倫理面への配慮）

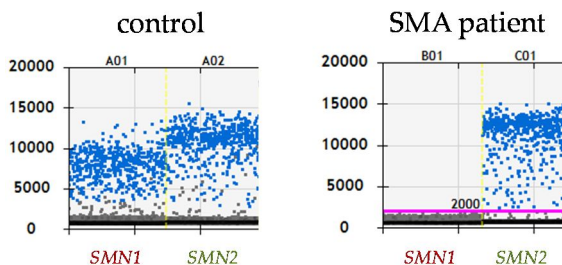
本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得

て行った。

C. 研究結果

1) Droplet digital PCR (ddPCR)を用いた, *SMN1,2* 遺伝子の CNS 測定方法を確立した。Primer と taqman probe は既報を参考にした (Zhong, Q. et al. Lab Chip, 2011)。CNS の基準値 reference gene として *BCKDHA* gene を使用した。SMA 症例由来の線維芽細胞から抽出した遺伝子を用いた検討で, *SMN1,2* 遺伝子を区別することができ, 正確な定量が可能であることを確認した (図 1)。

図 1 : ddPCR 結果



また本法を用いて, 成人 SMA 症例 1 例の確定診断を行った。症例は 6 歳時より筋力低下を自覚し, 40 歳頃から歩行が不能となっていた, 62 歳男性例である。*SMN1* 遺伝子の欠損と *SMN2* 遺伝子 4 コピーを有することが確認され, 臨床像と合致する結果であった。

2) ALS 501 例 (平均 61.6 ± 11.1 歳), PMA 50 例 (平均 61.0 ± 10.9 歳), コントロール 399 例 (平均 62.2 ± 11.0 歳) の解析を行った。

SMN1 が 0 copy の症例は 3 群ともに 0 例であった。すなわち ALS 群, PMA 群ともに SMA 症例は見出されなかった。*SMN1* を 1 copy のみ持つ割合は, コントロール群では 1.3% で, ALS 群でも 1.2% と同等であった。このことから SMA キャリアが人口の 1% 程度存在することが示唆される。SMA I 型の罹患率は出生 2 万人に対して 1 人前後, II 型の罹患率は 10 万人あたり 1~2 人とされている (難病情報センター HP)。本研究でのキャリアの割合はこの発症頻度と矛盾しない結果であった (表 1)。

表 1 : *SMN1* copy 数

| <i>SMN1</i> copies | Control % | ALS % | ALS Odds Ratio | PMA % | PMA Odds Ratio |
|--------------------|-----------|-------|------------------|-------|-------------------|
| 1 | 1.3 | 1.2 | 0.96 (0.29-3.15) | 0 | |
| 2 | 91.2 | 93.4 | 1.35 (0.83-2.23) | 92.0 | 1.11 (0.38-3.25) |
| 3 | 7.0 | 4.8 | 0.67 (0.38-1.17) | 6.0 | 0.96 (0.24-2.89) |
| 4 | 0.5 | 0.6 | 0.96 (0.20-7.19) | 2.0 | 4.05 (0.36-45.50) |
| Total | 399 | 501 | | 50 | |

2) 一方で *SMN2* CNS の検討では, ALS・PMA 群とコントロール群に統計学的に有意な差異を認められた。*SMN2* 遺伝子を 1 copy のみ有する例は, ALS 診断群で 191/501 例 (38.1%), PMA 診断群で 24/50 例 (48.0%), コントロール群では 123/399 例 (30.8%) であり, ALS・PMA 両群で有意に多く認められた (オッズ比 ALS 1.38 : 1.04-1.81, $p < 0.05$, PMA 2.07 : 1.14-3.75, $p < 0.03$) (表 2)。

表 2 : *SMN2* copy 数 (* $p < 0.05$)

| <i>SMN2</i> copies | Control % | ALS % | ALS Odds Ratio | PMA % | PMA Odds Ratio |
|--------------------|-----------|-------|-------------------|-------|-------------------|
| 0 | 4.8 | 7.0 | 1.50 (0.85-2.67) | 4.0 | 0.83 (0.18-3.69) |
| 1 | 30.8 | 38.1 | 1.38 (1.04-1.82)* | 48.0 | 2.07 (1.14-3.75)* |
| 2 | 62.9 | 53.1 | 0.67 (0.51-0.87)* | 48.0 | 0.54 (0.30-0.98) |
| 3 | 1.5 | 1.8 | 1.20 (0.42-3.40) | 0 | |
| Total | 399 | 501 | | 50 | |

D. 考察

今回の検討で ddPCR 法による本症の簡便な診断方法を確立した。実際に遺伝子解析を実施し, 成人例の脊髄性筋萎縮症患者を診断しえた。

運動神経疾患の治療はこの数年で大きな進歩がみられる。特に SMA については, 画期的な核酸治療薬 Nusinersen が 2017 年より使用可能となっている。これは *SMN2* mRNA の特定部位に結合し, そのスプライシングを調整することにより, *SMN* 蛋白質の発現を増加させる。小児での検討では, きわめて有効な治療効果が示されている (Richard S. et al. NEJM, 2017)。また ALS についてもエダラボンによる進行抑制効果が確認され, 2015 年より適応が認可されている。

る。さらには ALS の新規治験が本邦において進行中である。SMA と ALS の治療薬はそれぞれ異なるため、両者の正確な鑑別が必要である。また SMA, ALS はいずれも進行性の神経変性疾患であり、機能予後を維持するためにも、可能な限り早期からの確定診断が重要となる。

本研究で見出された、成人例の脊髄性筋萎縮症患者については診断が確定したことにより、Nusinersen の投与が開始されている。今後は早期診断に加えて、治療効果判定方法についても確立が必要となる。

今回の検討では ALS・PMA 診断群には、*SMN1* 欠損例、すなわち SMA 症例は存在しなかった。SMA 成人例は ALS・PMA と比較して、稀な疾患と考えられる。診断の確定は遺伝子検査にてなされるが、効率的な検査のために SMA 成人例の臨床的な特徴を解析する必要がある。

一方で ALS・PMA 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。*SMN* CNS と ALS 発症については、海外からも複数の報告があるが相反する結果となっている (Wang, J Neurol Sci, 2015)。これは、*SMN* CNS の地域差が存在することや (Sangare, Ann Neurol, 2014), *SMN* 以外の ALS の原因遺伝子の頻度が地域によって異なるため (Majounie E. Lancet Neurol 2012) と考えられる。

E. 結論

ddPCR 法による本法の簡便な診断方法を確立した。今後は、成人型 SMA の早期診断に向けての診療体制を構築していく必要がある。

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

28th international symposium on ALS/MND

Ishihara T, Toyoda S, Koyama A, et al.

The *SMN2* gene copy number states can affect the onset risk and survival time in Japanese ALS.

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。

Japan Dystonia Consortium の構築

分担研究者 梶 龍児

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内科系 臨床神経科学分野教授)

研究要旨

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療にフィードバックする目的で Japan Dystonia Consortium を 2014 年に立ち上げた。2017 年度はおよそ 60 症例のコンサルテーションを受け、表現型から候補遺伝子挙げて解析を行ったところ、既知の DYT 遺伝子に変異を認めた。家族歴があるにも関わらず、既知の DYT 遺伝子に変異が認められなかった症例もあり、さらなる遺伝学的多様性の存在が明らかになった。

A. 研究目的

ジストニアは基底核、視床、小脳などを含んだネットワークの異常で生じると考えられているが、その病態解明には分子レベルでの研究が必要である。わが国における全国的な臨床疫学的研究、病態解明を目的とするジストニアコンソーシアムを 2014 年に立ち上げ、臨床情報・遺伝情報を蓄積して診断・治療ガイドライン作成・改訂の基礎資料とすることを目的とする。

B. 研究方法

不随意運動患者を診ている神経内科医・小児科医から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。(倫理面への配慮)患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている(平成 28 年 3 月 18 日付け、「神経・筋疾患における遺伝子解析」)。本研究ではその申請に従って行われ、承認済みのサンプルのみ用いる。ヘルシンキ宣言に従

い患者の書面による同意を得られた場合のみ実施する。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて取得した。

C. 研究結果

既知のジストニア遺伝子、DYT-TOR1A, DYT-GNAL, DYT/PARK-GCH1, DYT/PARK-TH, DYT/PARK-ATP1A3, DYT-SGCE, P_xMD-PRRT2, ADCY5, KMT2B において変異を認めた。大部分は既報告であったが、一部、新規変異も含まれていた。家族歴陽性例は少なく、また、突然変異症例も確認された。DYT/PARK-ATP1A3, ADCY5, KMT2B 変異症例が国内でも存在することが明らかになった。表現型と遺伝子型の関連は、ほぼ一致していたが、DYT-SGCE ではミオクローヌスが殆ど目立たない例も認められた。運動起原性ジスキネジア(PKD)やミオクローヌス・ジストニア(M-D)においては、PRRT2 や SGCE 遺伝子に変異を認めない症例もあり、さらなるジストニア遺伝子の存在が示唆された。

D. 考察

遺伝性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ことが確認できた。しかし、浸透率の変化により家族歴が明らかでない症例が多く、それは遺伝性神経疾患の中でもジストニアは際立っている。また突然変異も珍しくない。家族歴が陽性であっても原因遺伝子が同定できなかった症例もあり、未知のジストニア遺伝子の存在が示唆された。そうした症例の遺伝情報をプーリングし、横断的な解析を行う必要がある。

E. 結論

遺伝子異常と臨床表現型は既報告とほぼ一致しており、表現型の正確な評価により候補遺伝子を絞り込むことができる。また、DYT/PARK-ATP1A3 における急速発症ジストニア・パーキンソニスム、ADCY5 変異によるジスキネジア、KMT2B 変異によるミオクローヌス・ジストニア・コレアといった複雑な不随意運動症も日本に存在することが判明した。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshitaka Kawarai*, Kozue Kuwabara*, Yasushi Ishida, Ryosuke Miyamoto, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yoshiko Nomura, Mitsumasa Fukuda, Eiichi Ishii, Haruo Shintaku, and Ryuji Kaji *equal

contribution A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. Parkinsonism Relat Disord. 46:87-89. 2018

2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Ryoma Morigaki, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Reiko Koichihara, Eiji Nakagawa, Takashi Sakamoto, Yuishin Izumi, Satoshi Goto, Ryuji Kaji

MUTATIONS OF KMT2B CAUSE INVOLUNTARY MOVEMENTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY

XXIII World Congress of Neurology

September 16-21, 2017

Kyoto International Conference Center, Kyoto Japan

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Hideo Mure, Ryoma Morigaki, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Reiko Koichihara, Eiji Nakagawa, Takashi Sakamoto, Yuishin Izumi, Satoshi Goto, Ryuji Kaji and Japan Dystonia Consortium

HAPLOINSUFFICIENCY OF KMT2B CAUSES MYOCLONUS-DYSTONIA WITH IMPAIRED PSYCHOMOTOR ABILITY

The MDS 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Vancouver, Canada

June 4-8, 2017

瓦井俊孝、宮本亮介、坂本 崇、和泉唯信、梶 龍
兒、the Japan Dystonia Consortium.

Cohort profile of the Japan Dystonia

Consortium: genetic diagnosis and

characteristics of movement disorders in

Japan. 日本人類遺伝学会第 62 回大会 神戸国

際会議場 2017 年 11 月 15 日-18 日

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

難病医療コーディネーターに対する多職種ニーズ調査

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、原田幸子（福岡県難病医療連絡協議会）

山崎亮、白石渉（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

研究要旨

難病医療コーディネーターに対する関係多職種のニーズを明らかにすることを目的とした。難病 Co に係わる多職種 3,000 件に自記式質問紙を郵送し、1,265 件からアンケートを回収した（回収率 42.1%）。難病 Co の認知は回答者の 5 割で、実際に相談したことがある人は 28%と多くなかったが、8 割近くがその対応に満足していた。医療提供者側からは「長期入院」「訪問診療」「情報提供」、患者会・支援員・ケアマネ側からは「レスパイト」「啓発」「ケアカンファレンス」のニーズが高かった。職種によって、難病 Co へのニーズは異なり、多岐にわたっていることを明らかにすることができた。

A. 研究目的

難病医療コーディネーター（以下、難病 Co）は、「難病特別対策推進事業の実務上の取扱いについて（健難発 0404 第 1 号 平成 28 年 4 月 4 日）」に基づき 42 都道府県に 60 名配置されている。本調査では、難病 Co に対する関係多職種のニーズを明らかにすることを目的とした

B. 研究方法

難病 Co に係わる多職種 3,000 件をランダムに選択し、自記式質問紙を郵送した。郵送先の内訳は、神経学会会員 777 名・保健所 551 カ所・訪問看護ステーション 1605 カ所・患者会 67 カ所だった。調査項目は、職種・難病 Co の認知度・難病 Co への相談の有無と満足度・難病 Co に求める役割である。分析は記述統計のほか、一元配置分散分析により職種ごとの難病 Co に求める役割を検討した。

C. 研究結果

1,265 件からアンケートを回収した（回収率 42.1%）。回答者の内訳は、医師 20%、保健師 26%、訪問看護師 46%、MSW 2%、患者会 2%、難病相談支援員 1%、その他 3% であった。難病 Co を知っている人と知らない人は 50% ずつで、知るきっかけは、各県

の研修会や学会などだった。難病 Co に実際に相談したことがある人は 28%と多くなかったが、相談した人は「大変満足した」29%、「満足した」50%と、8 割近くが対応に満足していた。

「長期入院の確保」「患者家族のメンタルケア」は医師・訪問看護師が、「レスパイト入院の確保」は訪問看護師・難病相談支援員が、「訪問診療医紹介」「研修会の開催」「医療の情報の提供」は医師・保健師が、「協力病院の拡充」「調査」は保健師・訪問看護師が、「遺伝相談」「在宅患者の相談」は保健師が、「困難事例の対応」は保健師・患者会が、「看護・介護情報の提供」「支援者のメンタルケア」は訪問看護師が、「啓発」は訪問看護師・患者会が、有意に難病 Co の役割として求めている。職種によって難病 Co へのニーズが異なっていることを明らかにすることができた。

D. 考察

難病 Co の認知は回答者の 5 割であった。実際に相談したことがある人は 28%と多くなかったが、8 割近くがその対応に満足していた。各県の研修会や学会などで、周知の機会を設けることが重要である。

難病 Co が実際に行っている活動の中でニーズが高い項目は、医師・訪問看護師が

らは「長期入院の確保」、保健師からは「研修会の開催」「情報提供」であった。職種によって、難病 Co へのニーズが異なっていることが明らかになった。

E. 結論

難病 Co へのニーズと職種による相違を明らかにすることができた。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)岩木三保、小早川優子、吉良潤一：筋萎縮性側索硬化症の医療ニーズと地域医療資源調査：難病医療コーディネーター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誌．第4巻2号（印刷中）．

2. 学会発表

なし

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

表1 職種ごとに難病Coに求める役割（複数回答）

| | 医師 | 保健所 保健師 | 訪問看護師 | 難病相談 支援員 | 患者会 | その他 (ケアマネ) |
|-----------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|---------------|
| 長期入院 | 0.000 *** | | 0.000 *** | | | |
| レスパイト | | | 0.018 * | 0.047 * | | |
| 訪問診療 | 0.000 *** | 0.001 ** | | | 0.045 * | |
| 病院拡大 | | 0.012 * | 0.006 ** | | | |
| 遺伝相談 | | | 0.000 *** | | | |
| 在宅患者の相談 | | 0.043 * | | | | |
| ケアカンファ | | | | | | 0.047 * |
| 困難事例 | | 0.025 * | | | 0.001 ** | |
| 研修会 | 0.001 ** | 0.000 *** | | | | |
| 情報提供 | 0.000 *** | 0.000 *** | | | | |
| 患者家族の メンタルケア | 0.023 ** | | 0.000 *** | | | |
| 支援者の メンタルケア | | | 0.029 ** | | | |
| 調査 | | 0.000 *** | 0.000 *** | | | |
| 啓発 | | | 0.001 ** | | 0.000 *** | |
| その他 | | | | | 0.000 *** | |

一元配置分散分析 有意水準5%で有意差のあった項目のみ表示（SPSS Statistics24使用）

表2 職種ごとに難病Coに求める役割
（上位3項目）

| 医師 | 保健所 保健師 | 訪問 看護師 | 難病相談 支援員 | 患者会 | その他 (ケアマネ) |
|------|------------|-----------------|-------------|------|---------------|
| 長期入院 | 研修会 | 長期入院 | レスパイト | 啓発 | ケアカンファ |
| 訪問診療 | 情報提供 | 遺伝相談 | | 調査 | |
| 情報提供 | 訪問診療 | 患者家族の メンタルケア | | 困難事例 | |

紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明

研究分担者 小久保康昌¹
研究協力者 森本 悟²、佐々木良元³、葛原茂樹⁴

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

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにする。

〔方法〕 レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国有病者アンケート調査の結果を提示する。
- ・Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALS を発症した親娘例について紹介する。
- ・レジストリの整備状況について報告する。

AMED 班紹介：診療マニュアル進捗状況について報告する。

〔結果および考察〕 レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国の推定有病者数は、約 130 名であった。
- ・Immigrant patients：父親 38 歳で移住、56 歳 ALS 発症、57 歳死亡。娘 11 歳で移住、76 歳 ALS 発症、9 ヶ月の経過で死亡。FALS との異動が問題になったが、娘の病理所見、および既知の FALS 遺伝子異常を認めなかったことから紀伊型 ALS と診断した。Multiple proteiopathy を引き起こす環境因が示唆されるが、多発地以外にも risk 遺伝子を持った患者が存在する可能性がある。
- ・現在、順次資料を整備中の約 240 名の基礎データを元に、クラウドを利用したレジストリシステムへの移行を準備している。

AMED 班紹介

診療マニュアル案を作成し、現在、日本神経学会ガイドライン委員会で審議頂いている。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC レジストリの進捗状況と AMED 研究班の現況について報告した。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集 (JALPAC)を進め、自然史を明らかにすることを目的に、2017 年度は、

レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国有病者アンケート調査の結果を提示する。

・Immigrant patients の報告

- ・レジストリの整備状況について報告する。

AMED 班紹介：診療マニュアルの進捗状況について報告する。

B. 研究方法

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：2015年10月に、日本神経学会の専門医 5230名を対象に、2015年1年間に受療した紀伊ALS/PDC患者数調査のための一次調査を郵送法により実施した。

診断は、紀伊 ALS/PDC 診断基準 2014 を用い、受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法として、全国疫学調査マニュアルを用いた。

・Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALS を発症した親娘例について紹介する。

・レジストリの整備状況について報告する。

診療マニュアル進捗状況について報告する。
(倫理面への配慮)

本研究の基盤となっている疫学研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：回収率：調査対象数 5230名のうち 2257名（回収率 43.2%）1．報告患者数：57名（平成 28 年 12 月 25 日現在）2．県別報告例数：

| | 報告例数 |
|-----|------|
| 北海道 | 1 |
| 栃木 | 1 |
| 千葉 | 1 |
| 神奈川 | 3 |
| 愛知 | 3 |
| 長野 | 1 |
| 三重 | 35 |
| 和歌山 | 7 |
| 大阪 | 1 |
| 岡山 | 1 |
| 香川 | 2 |

| | |
|----|----|
| 宮崎 | 1 |
| 計 | 57 |

全国患者数推計結果

推計患者数；132（標準誤差 6.5, 95%信頼区間 119-145）

・Immigrant patients：父親；大阪で出生、成育。1947 年 38 歳時に紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。1965 年 56 歳時に ALS を発症、1966 年 57 歳で死亡。娘；死亡時 76 歳女性。大阪で出生し、1947 年 11 歳で紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。76 歳時に ALS を発症。9 ヶ月の経過で呼吸不全死亡。神経病理；ALS+tau+ -synuclein pathology. ウエスタンプロット；Tau: 3R+4R, Syn: PD/DLB type, TDP-43: type B. 遺伝子検索；FALS 遺伝子変異なし。

・レジストリの整備状況：登録項目

診断基準 possible 以上の症例

基準項目：年齢、性別、発症年月、死亡年月、臨床病型、初発症状、左右差、合併症、治療状況

過去例：重症度分類、Yahr、MMSE

現在例：ALS-FRS、UPDRS-、Yahr、高次機能（MMSE, FAB, MoCA-J）、重症度分類、A, P, D の経過 進捗；過去例：230 例、現在例：30 例のデータを整備。

診療マニュアル進捗

定義・疫学・経過・リスクファクター□

診断

対応・治療の原則と選択肢

について、Q&A 方式で原案を作成した。

D. 考察

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：紀伊ALS/PDCの全国での実態が初めて明らかになった。ただし、回収率の低さや各施設での倫理審査受審のハードルの高さなどの問題で登録症例の漏れなどがあると想

定された。これらの問題をクリアするために、今後レジストリシステムの構築が必須である。

・Immigrant patients : 本疾患では、高い家族歴から遺伝要因の関与は大きいと考えられるが、これまでの精力的な検索にもかかわらず原因遺伝子は未同定である。今回の親娘例は当初 FALS との異同が問題となったが、multiple proteinopathy を伴う紀伊 ALS であった。症例数は少ないがこのような immigrant 例の存在は、本疾患における環境要因の重要性を改めて認識させる。

・レジストリの整備状況 : 過去例および現在例の情報整備および自然史解明のためのデータ抽出を順次行っている。

AMED 班紹介 : 診療マニュアル進捗状況
診療マニュアル案を作成し、現在、日本神経学会ガイドライン委員会で審議頂いている。

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

| | |
|----------|--|
| TOP | 【対象疾患】 進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う 舞蹈病筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、原発性側索硬化症 (PLS)、 パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、 大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチントン病 (HD)、 有棘赤血球舞蹈病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)、ジストニア、 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、 家族性認知症・パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC) |
| 研究代表者挨拶 | |
| 研究班員名簿 | |
| 研究班の歴史 | |
| ワークショップ | |
| 班会議 | |
| 班共同研究 | |
| 謝辞掲載について | |
| リンク | |
| 新着情報 | |



神経変性疾患領域における調査研究班 :

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

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

html

E.結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの整備状況と診療マニュアルの進捗状況について報告した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Yasumasa Kokubo , Kenji Ishii , Satoru Morimoto, Maya Mimuro , Ryogen Sasaki , Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in Kii, Japan. Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism J Alzheimers Dis Parkinsonism 2017, 7:311-314
2. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Iori Sakurai, Yuya Arakawa, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yasumasa Kokubo and Sohei Yoshida. Life style changes and oxidative stress in the high incidence area of amyotrophic lateral sclerosis in the southwestern Kii peninsula, Japan. Internal Medicine Intern Med. 2017;56(12):1497-1506.
3. Yasumasa Kokubo, Sandra Banack, Satoru Morimoto, Shigeo Murayama, Tatsuya Togashi, James S. Metcalf, Paul Alan Cox, and Shigeki Kuzuhara. β -N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. Neurology 2017 Sep 5;89(10):1091-1092

4. Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatsuta, Yasumasa Kokubo, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Ph.D.4, Shigeo Murayama. Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii peninsula, Japan. Brain Pathol. 2017 Sep 27. doi: 10.1111/bpa.12558
5. M Mimuro, M Yoshida, S Kuzuhara, Y Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula - a multiple proteinopathy? Neuropathology 2017 Oct 23. doi: 10.1111/neup.12434. [Epub ahead of print] Review.
6. Kazushi Okamoto, Kihira T, Kuzuya S, Kokubo Y. Gender and Age Differences in Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis; A Case-Control Study in Japan. J Neurol Psychol 5(1): 1-4, 2017.

2. 学会発表

1. Yasumasa Kokubo, Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ishiura, Masato Hasegawa, Mari Yoshida, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara. Immigration study on ALS/PDC of Kii, Japan. 28th International Symposium on ALS/MND,2017
2. Y. Kokubo 1, S. Morimoto2, R. Sasaki3, S. Kuzuhara. A new concept and registry system for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. The X World Congress of Neurology (WCN 2017)
3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of

the Kii peninsula of Japan - Recent advance of the study-. 3rd Neurological Disorders Summit (Oral),2017

4. 三室マヤ, 小久保康昌, 佐々木良元, 森本悟, 村山繁雄, 岩崎靖, 吉田眞理, 葛原茂樹. 紀伊半島H地区に多発する筋萎縮性側索硬化症とパーキンソニズム認知症複合の関連性. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会,2017
5. M.Mimuro, Y.Kokubo, R.Sasaki, S.Morimoto, S.Murayama, Y.Iwasaki, M.Yoshida, S.Kuzuhara. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex that related to the focal area in Kii peninsula. 93rd Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists,2017

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

脊髄性筋萎縮症の臨床実態に関する研究

研究分担者 齋藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・特任教授

研究要旨（10～12ポイント程度）400字程度

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、臨床経過よりⅠ～Ⅳ型に分類される。根本治療としてアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認され、2017年8月に保険収載された。その適応、有効性の指標、無効例の決定などの評価が十分になされているとはいいがたい。適切な治療の開発促進と普及のために、「SMA診療ガイドライン」の作成が緊急の課題である。その目的のもとに1)SMA患者の自然歴調査および患者レジストリ充実、2)全国疫学調査を実施した。

研究協力者

金子芳^{1),2)}、荒川玲子²⁾

1)東京女子医科大学大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野

2)東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療としてアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認され、2017年8月に保険収載された。その適応、有効性の指標、無効例の決定などの評価が十分になされているとはいいがたい。適切な治療の開発促進と普及のために、「SMA診療ガイドライン」の作成が緊急の課題である。その目的のもとに1)SMA患者の自然歴調査および患者レジストリ充実、2)全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

1)SMA患者の自然歴調査および患者レジストリ充実：SMA患者登録システムの登録者の登録内容を集計した。

2)全国疫学調査

日本神経学会専門医、日本小児神経学会専門医、同教育研修施設、特定機能病院、地域医療支援病院、国立病院機構に対する臨床実態調査

C. 研究結果

1)SMA患者の自然歴調査および患者レジストリ充実

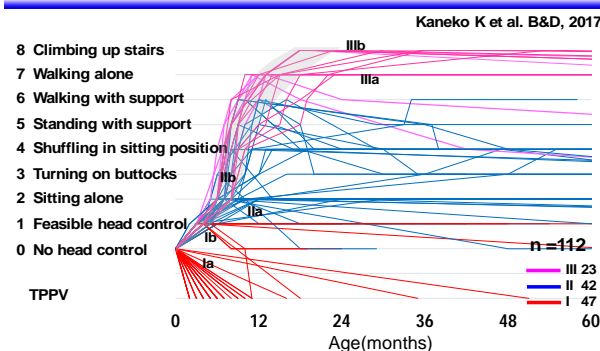
SMAの自然歴を明確化するために、SMAの分類において最高到達運動機能による亜型分類を行った。

最高到達運動機能によるSMAの亜型分類

| 型 | 発症年齢 | 最高到達運動機能 | Subtype | 詳細な最高到達運動機能 |
|-----|------|----------|---------|-------------|
| 0 | 胎児期 | なし | 0 | なし |
| I | 0-6m | 独座不可能 | Ia | 顎定なし |
| | | | Ib | 顎定あり |
| II | <18m | 独歩不可能 | IIa | 8ヵ月以降に独座 |
| | | | IIb | 8ヵ月以前に独座 |
| III | 18m< | 独歩可能 | IIIa | 階段昇り不可能 |
| | | | IIIb | 階段昇り可能 |
| IV | 20y< | 正常 | IV | 全て正常に到達 |

Kaneko K et al. B&D, 2017

Course of Motor Milestones in Japanese SMA patients

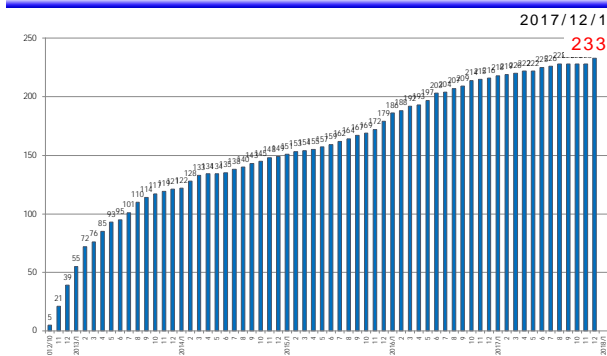


I型は顎定不可能(Ia)、顎定可能(Ib)、II型は8

ヵ月以降に独座獲得(IIa)、8ヵ月以前に独座獲得(IIb)、III型は階段昇り不可能(IIIa)、階段昇り可能(IIIb)として、IaとIb、IIaとIIb、IIIaとIIIb間で運動機能の1段階低下に関するKaplan-Meier法にて亜型間で有意差があった。頸定の有無はTPPV導入の時期に、座位獲得の時期は座位保持喪失のまでの期間にそれぞれ有意に関係し(p=0.0025、p=0.04)、さらに軽症ほどSMN2、NAIP遺伝子のcopy数が増加した1)。

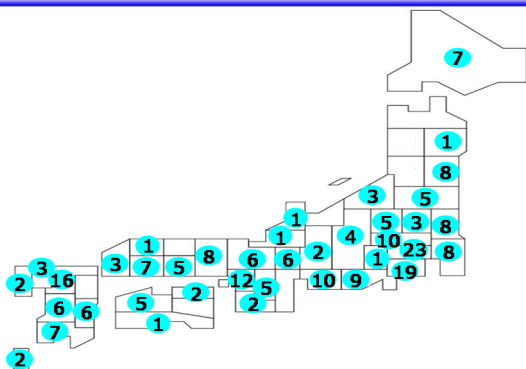
患者レジストリにおいては、2012年10月の登録開始以来2017年12月にて233名の登録を得た。

脊髄性筋萎縮症 患者登録状況 2012.10開始



男性 124(53%)、女性 109(47%)、I型 99(43%)、II型 93(40%)、III型 31(13%)、IV型 8(4%)であった。

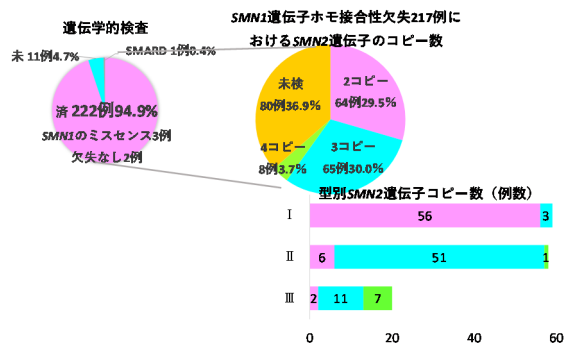
SMA登録患者の居住地



年齢別では2-5歳の登録者が72と最も多く、地域分布では東京23、神奈川19、福岡16、大阪12の順であった。

SMA遺伝学的検査

対象は患者登録データ+当センターにおける解析データ



遺伝学的検査は222例(95%)で実施され、SMN2コピー数はI型で59例中56例(97%)は2コピー、II型で58例中51例(88%)は3コピー、III型では20例中11例(55%)が3コピー、7例(35%)が4コピーであった。

2) 全国疫学調査

本調査により正確な患者数、新規治療希望者数、遺伝学的検査による確定診断実施患者数、遺伝学的検査未実施患者数、患者居住地、SMAの型別患者数と罹病率、発生率、運動機能障害の状況、人工呼吸管理の有無、脊柱変形と脊柱固定術の有無、胃瘻等の経管栄養の有無、治験の被験者歴など、回収データの入力・集計を行っている。

D. 考察

日本におけるSMA患者の自然歴を検討し報告した1)。運動機能の進展過程を解析し、各亜型間に連続性がある事が示唆された。本亜型分類は、臨床経過の予測に有用と考えた。I、II型の亜型間で、機能喪失の有意差がある事から、現在進行している治験および、将来の臨床試験の有効性評価に有用である事が示された。SMN2、NAIP遺伝子のコピー数とSMAの病型には関係がある事が統計学的有意差をもって示された。

2018年1月より全国疫学調査を実施し、2018年度に解析データをもとに、脊髄性筋萎縮症の診療ガイドラインを作成する計画である。

E. 結論

自然歴研究は、治験および治療の有効性評価において重要である。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。

全国疫学調査を実施した。次年度に調査結果の解析を行い、診療ガイドライン作成に着手する。

F.健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko K, Arakawa R, Urano M, Aoki R, Saito K. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. Brain & Dev. 2017; 39:763-773

2.学会発表

- 1) 齋藤加代子. 日常診療で遭遇する神経筋疾患. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017.4.14-4.16, 東京.
- 2) 齋藤加代子. 小児の難病、脊髄性筋萎縮症：その診断から最新治療そして発症予防の可能性. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017.6.15, 大阪.
- 3) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の病態と治療の進歩. 第178回東北小児神経学研究会, 2017.7.2, 仙台
- 4) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における新生児マススクリーニングの可能性. 第44回日本マススクリーニング学会学術大, 2017.8.18, 秋田.
- 5) 金子芳, 荒川玲子, 浦野真理, 青木亮子, 齋藤加代子. 日本人における小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴および原因遺伝子領域のゲノム構造と臨床症状に関する研究. 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017.11.15-11.18, 神戸.
- 6) 荒川玲子, 金子芳, 荒川正行, 浦野真理, 青木亮子, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症1型患者由来リンパ芽球におけるSMN蛋白発現量の解析. 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017.11.15-11.18, 神戸.
- 7) 日野香織, 北村裕梨, 細川真一, 近藤恵里, 荒川玲子, 江口真理子, 福田光成, 齋藤加代子. 神経筋疾患のNGSを用いた臨床ゲノム解析. 日本人類遺伝学会第62回大会. 2017.11.15-11.18, 神戸.
- 8) 齋藤加代子. 子供の神経難病（あるいは遺伝的）

への取り組み. 第7回市民講座「赤ちゃんからお母さんと社会へのメッセージ」. 2018.2.4, 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

脊髄空洞症における臨床経過とくに疼痛に関する検討と 素因遺伝子解析研究の進捗

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科

共同研究者：矢部一郎¹⁾、関 俊隆²⁾、松島理明¹⁾、高橋育子¹⁾、松本直通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)横浜市立大学遺伝学

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、キアリ奇形などに関連して生じる。主に神経所見と脊髄 MRI にて診断がなされる。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、その有病率は人口 10 万人あたり 1.94 人程度であろうと推定されている。脊髄空洞症の発症素因は解明されていないが、家族歴症例が存在すること、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、発症には何らかの遺伝素因が関与するものと考えられている。本症は 2015 年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。そこでわれわれは臨床経過を解析し、その残存症状について検討した。加えて、本症の病態を解明するために実施中である素因遺伝子解析研究の進捗について報告した。手術を実施しなかった症例 5 例と手術症例 22 例を対象に解析したところ、手術無し症例のなかには自然軽快例も存在した。術後残存症状は 19 例に認められ、投薬治療が必要であったものは 9 例で、その投薬目的のほとんどが疼痛緩和であった。疼痛の一部は難治性に経過し、1 例は脊髄刺激療法が施行され奏効した。神経放射線学的解析では脊髄後角へ空洞が伸展している症例では大きさに関係なく痛みが残存する傾向があり、また大きな空洞でも中心にある場合は疼痛が残存しない傾向が認められた。以上の結果は、空洞の局在と疼痛により本症の予後が規定される可能性を示している。素因遺伝子解析研究については、新たにキアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症の姉妹と軽度のキアリ奇形 1 型のみを認める母の家族例を見出した。現在この家族例に加えて、発症者と家系内非発症者の 2 組と伴に次世代シーケンサーを用いて解析中であるが、現時点で素因遺伝子は同定できていない。

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。本邦では 2008 年 8 月から 2009 年 7 月の 1 年間における全国疫学調査が実施され、その有病率は人口 10 万人あたり 1.94 人程度であろうと推定されている。脊髄空洞症の発症素因は解明されていないが、家族歴症例が

報告されていること、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与するものと考えられている。そこでわれわれは本研究班において家族性脊髄空洞症の疫学調査を実施し、本邦において家族例は極めてまれながら少数例存在することを報告した。これらのことは、病態には遺伝要因が関与することを推定させるものであるので、素因遺伝子解析を実施中である。

また、本症は2015年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。そこでわれわれは臨床経過を解析し、その残存症状について検討した。

B. 研究方法

2003年7月から2017年10月の間に北海道大学病院神経内科または脳神経外科に通院中の患者27例(キアリ奇形1型を伴う症例22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)の臨床経過を後方視的に解析した。素因遺伝子解析については新たに見出された家族発症例(キアリ奇形1型に脊髄空洞を伴う姉妹例とキアリ1型奇形のみ母)に加えて、発症者と家系内非発症者の2組(うち1組はトリオ)を対象に解析した。

これらの研究は北大病院自主臨床研究および北海道大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

対象者の平均発症年齢は 24.9 ± 13.8 (SD)歳で、そのうち女性22例、手術症例22例{手術時平均年齢 27.4 ± 14.7 (SD)歳}であった。手術を実施しなかった症例のなかには自然軽快例も存在

した(図)。術後残存症状については、術前と変化なし6例、軽減するも残存13例、消失1例、もともと無症状2例であった。平均術後通院期間 37.2 ± 27.9 か月で、術後投薬治療が必要であったものは9例で、その投薬目的のほとんどが疼痛緩和であった。疼痛の一部は難治性に経過し、1例は脊髄刺激療法が施行され奏効した。神経放射線学的解析では脊髄後角へ空洞が伸展している症例では大きさに関係なく痛みが残存する傾向があり(相関係数 0.60 , $P = 0.03$)、また大きな空洞でも中心にある場合は疼痛が残存しない傾向が認められた(相関係数 -0.60 , $P = 0.03$)。

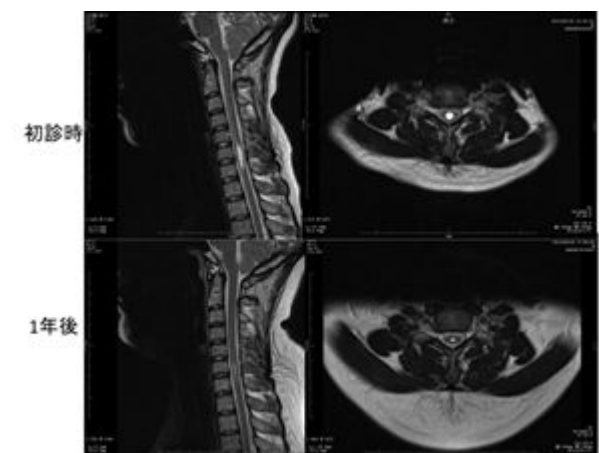


図. 自然軽快例の頸髄MRI。

自然経過で空洞は著明に縮小している。

素因遺伝子解析研究については、家系例については、表現型は異なるものの母も罹患者である可能性も考慮し、母を患者とした場合としなかった場合の両パターンでフィルタリングを行ったが、明瞭な原因遺伝子変化は見出されていない。CNVについては、XHMM (eXome Hidden Markov Model, エクソーム隠れマルコフモデル)による解析を行ったが、現時点で明瞭な結果は得られていない。既知の神経疾患および代謝性疾患や骨系統疾患の責任遺伝子を特に候補遺

伝子として注意を払いつつ, SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) でカバーされる全ての遺伝子について検討しているが、現時点で明瞭な結果は得られていない。

D. 考察

以上の結果は、痛みを中心とした感覚障害が本症の医療依存度に大きく関与していることを示している。神経放射線学的解析では、空洞の局在と疼痛により本症の予後が規定される可能性も示唆されるので、とくに脊髄後角へ空洞が伸展する病型においては、術後の慎重な経過観察が必要である。素因遺伝子解析については、現時点で明確結果は得られていない。素因遺伝子が複数存在する可能性も十分にあり、トリオを中心としてさらに症例を蓄積した上で、解析を進める必要がある。

E. 結論

1. 痛みを中心とした感覚障害が本症の医療依存度に大きく関与する。
2. 素因遺伝子解析研究は進捗中であり、トリオを中心とした今後のさらなる症例蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia. *J Neurol Sci* 381; 128-129, 2017

- 2) Yabe I, Kitagawa M, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H. The efficacy of istradefylline for treating mild wearing-off in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 40; 261-263, 2017

- 3) Nakano F, Sakushima K, Umeki F, Yabe I, Endoh A, Sasaki H. Effects of age and glucose levels on lactate levels in cerebrospinal fluid examination of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 378; 45-48, 2017

- 4) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8; 819, 2018

- 5) 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄空洞症. *神経治療学* (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Kitagawa M, Yabe I, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H. The efficacy of istradefylline for treating mild wearing-off in Parkinson's disease. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 9/16-9/21, 2017

2) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y,
Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S,
Takahashi I, Fujioka S, Watanabe M,
Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa
M, Nishihara H, Tanaka S, Tsuboi Y,
Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H.
Mutations in bassoon in individuals with
familial and sporadic progressive
supranuclear palsy-like syndrome. 23rd
World Congress of Neurology, Kyoto, Japan,
9/16-9/21, 2017

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

神経有棘赤血球症の診療の手引の作成に関する研究

分担研究者 佐野 輝

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野・教授

研究要旨

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。現在まで本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関するガイドライン等は存在しない。今回、中核群の中で頻度の高い有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群に関して診療の手引きを作成した。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や、診療ガイドラインの作成を目指す。

A. 研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）と McLeod 症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められ、少数例として Huntington disease-like 2（HDL2）やパントテン酸キナーゼ関連神経変性（pantothenate kinase associated neurodegeneration; PKAN）もこの群に含まれる。分子遺伝学的研究の進歩により、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかにされ、遺伝子診断により確定診断が可能となっている。現在まで本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関する手引書等は存在しない。今回、中核群の中で頻度の高い ChAc と MLS に関して診療の手引の作成を行った。

B. 研究方法

精神神経症候が類似しており、治療や療養方針が共通する項目を含むハンチントン病の療養手帳の項目を参照にし、診療の手引の作成を行った。ハンチントン病療養手帳の項目から必要項目を抜粋し、共同研究者との間で分担を決め、それぞれの項目について記載し、ハンチントン病の診療ガイドライン作成グループ、NIBA の診療ガイドライン作成グループとも協議し策定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、診療の手引書の作成であり、過去の文献などからの情報分析が主体であるため倫理面における問題はない。

C. 研究結果

合計9つの大項目について55頁にわたる「神経有棘赤血球症 診療の手引き」を作成した。

D. 考察

ChAc や MLS は神経有棘赤血球症の中核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でありエビデンスは乏しいのが現状である。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。

なし

3.その他

なし

E. 結論

神経有棘赤血球症の中核群である ChAc と MLS に関する診療の手引を作成した。今後は本手引書をもとに更なる疫学調査等を行うとともに、両疾患について臨床的および基礎医学的な病態生理を含めたエビデンスを蓄積する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

佐野 輝、中村雅之、新井薫、塩川奈理、石塚貴周、佐々木なつき、林 岳宏、大毛葉子、瀬戸下玄郎、浦田結嘉、笠毛 溪、梅原ひろみ、崎元仁志、永田青海、横塚紗永子、西田佳晃：神経有棘赤血球症 診療の手引き、平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

神経変性疾患のリハビリテーション治療：HAL の活用に関する研究

ALS, SBMA, SMA, CMT における HAL 医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 院長（神経内科）

研究要旨

HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が認められた。サイバニクス治療は神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られる。治験では短期の有効性と安全性が検証されたが、実際の臨床で、長期の有効性を検証するためには、治験は可能ではなく、使用成績調査を超えるリアルワールドエビデンス作りが必要である。

A．研究目的

HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) は、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎の歩行障害に対する治療効果に関して、有効性と安全性についての医師主導治験 (NCY-3001 試験) が行われた。24 例の短期間の 9 回使用における HAL 治療 (サイバニクス治療) と通常の歩行運動療法がクロスオーバー法の検定で比較され、2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066% ($p=0.0369$) の上乗せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみで 9.297% 改善し HAL 治療単独で 24.874% の改善効果を認めた。しかし、疾患毎、長期の有効性安全性について、また長期の効果を最大限に得られる使用方法については、今後明らかにする必要がある。また薬剤との複合療法の効果についても評価が必要である。本研究は、上記の事項を製造販売業者の行う使用成績調査では十分な評価ができないため行う必要がある。

(倫理面への配慮)

薬機法に基づく使用に基づき、後ろ向き臨床研究としておこなった。

B．研究方法

HAL 医療用下肢タイプ は法令で「製造販売後調査等」が課せられ 製造販売業者が、医療機器の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために使用成績調査を行っている。臨床現場の診療の中で記録される事実は、承認条件や適正使用ガイドなどで規定されており、それをを用いることで、保険診療実施可能で、Real World Data としてエビデンス化が可能なプロトコルを研究作成できる。

C．D．研究結果・考察

長期における適切な反復間隔、効果の積み重

ね、治療効果の持続性、疾患ごとの安全性、有効性の確認を行うためのプロトコルを作成した。また、患者の日常生活上のベネフィットに関して QOL 等のデータ収集として EQ-5D だけでなく、期待損失度を評価する日本語版 DRS を導入した。PMDA の審査過程で要求されている、過負荷に伴う筋障害、過用性筋力低下などの有害事象のリスク、クレアチンキナーゼ (CK) の上昇がおきるかどうかを検証する様にした。また、実臨床において未知の有害事象、心肺機能に関するもの等を含み、HAL-SS モデルがでた場合などは、心不全の影響などを調査するプロトコルが必要である。

E．結論

医薬品、医療機器では法令で決められた使用成績調査だけでは、長期使用における Real World Evidence を得ることができないため、さらに工夫をする必要がある。

F．健康危険情報

特記すべきものなし

G．研究発表

1．論文発表

1. 中島孝, 筋ジストロフィー HAL 医療用下肢タイプの保険治療を有効に活用するために、難病と在宅ケア 23(12), 50, 2018.3
2. 中島孝, 臨床試験・産学官連携の実際と注意すべき点, 脳卒中病態学のススメ (下畑享良 編) 南山堂, p304-312, 2018.2.15
3. 中島孝, サイボーグ型ロボット HAL による機能再生治療, 神経疾患最新の治療 2018-2020 (水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘 編) 南江堂, p37-43, 2018.1.30
4. 中島孝, 難治性神経・筋疾患に対するコミュニケーション支援技術: 透明文字盤, 口文字法から最新のサイバニクスインタフ

- エースまで. 保健医療科学.66(5):491-496,2017.10
5. 佐藤聡, 中島孝, HALと小脳障害, 運動失調のみかた, 考えかた(宇川義一編)中外医学社, p332-338, 2017.9.25
 6. 中島孝, 池田哲彦, ロボットスーツHALは運動ニューロン疾患に有効ですか?, 神経内科Clinical Questions&Pearls unndou 運動ニューロン疾患(青木正志編), 中外医学社, p161-167, 2017.10.1
 7. 中島孝, サイバニクス治療-HAL医療用下肢タイプの現状と今後, 神経疾患治療ストラテジー, アクチュアル 脳・神経疾患の臨床(祖父江元編), 中山書店, 150-157, 2017.9.15
 8. Nakajima T, Cybernic functional regeneration using Hybrid Assistive Limb (HAL) for the patients with neuromuscular and cerebrovascular diseases. Clin Eval.45(2):352-357, 2017
 9. 中島孝, サイバニクスの神経疾患への活用-HALの医師主導治験を踏まえた今後の展望と課題. 神経内科.86(5):583-589, 2017
 10. 池田哲彦, 遠藤寿子, 中島孝, 上肢・下肢リハビリロボット, Clinical Neuroscience Vol.35, No.05, 572-575, 2017.5.1
 11. 中島孝監訳, 非悪性腫瘍の緩和ケアハンドブック ALS(筋委縮性側索硬化症)を中心に(オリバー/ボラジオ/ウォルシュ編)西村書店, p1-164, 2017.4.11
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 第8回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、「HAL 医療用下肢タイプの治験とその後—機能再生治療」(富山国際会議場 2017年4月22日)
 2. 第59回日本老年医学会学術集会「Cyborg型ロボットHALの適応と効果—今後のパーキンソン病への適応拡大に向けて」(名古屋国際会議場 2017年6月15日)
 3. 第59回日本小児神経学会学術集会「HAL 医療用下肢モデルによる神経筋疾患等に対するサイバニクス治療とは何か?」(大阪府立国際会議場(グランキューブ大阪) 2017年6月15日)
 4. 第26回日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会「HAL 医療用下肢タイプを使用したサイバニクス治療について: 神経筋疾患から脳血管障害まで」(高知市文化プラザ かるぽーと 2017年6月24日)
 5. 8th J-CAN2015, 「HALの神経変性および神経・筋疾患に対する臨床応用」(ベルサール八重洲 2015年8月29日)
 6. 第10回日本在宅薬学会学術大会「難病ケアにおけるロボティクスとQOL-HAL」(パシフィコ横浜 2017年7月29日)
 7. 第22回日本難病看護学会学術集会「難病患者のコミュニケーション-当事者と支援者の立場から」(上智大学四谷キャンパス 2017年8月26日)
 8. WCN2017 京都「CYBERNIC TREATMENT WITH THE CYBORG-TYPE ROBOT HAL: ENHANCING FUNCTIONAL REGENERATION IN PATIENTS WITH RARE INCURABLE NEUROMUSCULAR DISEASES」(国立京都国際会館 2017年9月16日)
 9. 第4回筋ジストロフィー医療研究会「HAL 医療用下肢タイプの神経・筋8疾患での使用について」(トークネットホール仙台) 2017年10月13日
 10. 第76回日本公衆衛生学会総会「重度身体障害者(ALS, 筋ジストロフィーなど)のコミュニケーション支援の取り組み」(かごしま県民交流センター 2017年11月2日)
 11. BRAIN Japan 2017 in Osaka第60回日本脳循環代謝学会学術集会「サイボーグタイプロボットHALを使用したサイバニクス治療による機能再生/治験から適応拡大へ」(千里ライフサイエンスセンター 2017年11月4日)
 12. 第35回日本神経治療学会総会「運動ニューロン疾患に対する新たな歩行運動療法としてのサイバニクス治療」(ソニックシティ 2017年11月17日)
 13. 日本医工学治療学会第34回学術大会「HALの医師主導治験からみた展望: サイバニクス治療と機能再生」(大宮ソニックシティ 2018年3月18日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する

全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査

分担研究者 野中雄一郎・東京慈恵会医科大学講師

研究要旨

平成27年7月1日より脊髄髄膜瘤は指定難病となり成人期も医療費助成の対象となったが、未だ医療者側および患者側に周知されているとは言い難く、その啓蒙も含めて実態を調査するため、治療にあっている全国の脳神経外科医療機関にアンケート調査を行った。「指定難病」であることの認知度は「よく知っている」は18.8%に留まり、「知っているが制度がよくわからない」「全く知らない」が79.4%を占め、また判定基準が厳しく申請が通らないなど問題を孕み、更に様々な制度が混在して医療者側も「何をいつどのように」申請すべきか困惑しているのが実状である。

A. 研究目的

脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査の実施・集計及びポスターの配布を行い、脊髄髄膜瘤が指定難病されたことの認知度や必要性について調査する。

B. 研究方法

全国の脳神経外科を有する国立・公立・私立の大学病院(本院・分院含む)163施設、小児総合医療施設18施設、その他総合病院を含めた計400施設に「脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療助成に関するアンケート」を送付し、その結果をまとめた。

(倫理面への配慮)

東京慈恵会医科大学倫理委員会承認済み

C. 研究結果

アンケート回収率は52%であった。

平成28年度中に出生した脊髄髄膜瘤患児は122人(男児57人:女児65人)で、脳神経外科

医が診察している成人脊髄髄膜瘤患者は280人であった。

「指定難病」であることの認知度は「よく知っている」は18.8%に留まり、「知っているが制度がよくわからない」「全く知らない」が79.4%を占め、一般総合病院ほどその傾向が多かった。

D.E. 考察、結論

その認知は低く、また判定基準が厳しく申請が通らないなど問題を孕み、更に様々な制度が混在して医療者側も「何をいつどのように」申請すべきか困惑しているのが実状で、また面倒である。今回のアンケートを通して得られた結果を基に、医療者側・患者側双方にとってより簡便で確実な申請を確立していく必要があると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表

平成30年6月9日小児神経外科学会で発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

服部 信孝

武田 篤

下 泰司

波田野 琢

1 順天堂大学脳神経内科

2 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

診療ガイドライン (GL) は患者への普遍的な医療の提供に役立つ。パーキンソン病 (PD) については 2002 年に日本神経学会より作成され、現在は 2011 年に改訂されたものが用いられている。しかし、2011 年以降、本邦で使用可能となった新薬の登場や、新しいエビデンスの報告がなされた。また、2014 年に Minds は GL の作成方法の見直しを行い、エビデンスの総体を用いた clinical question (CQ) とそれに対する推奨文を作成する必要性を強調している。そのため、新たに PD 診療 GL を改訂する必要性が高まり、2014 年 PD 診療 GL 作成委員会が組織され改定を行った。標準的な治療を提供するためには統計学的に有用性が証明された治療、すなわちランダム化比較試験 (randomized control trial; RCT) による評価に基づく、いわゆる “エビデンスに基づいた診療; evidenced based medicine; EBM” の実践が重要である。一方で神経変性疾患は多くの症状に悩まされるという病気の特長上 RCT を行うことが困難な臨床疑問も多い。この点を踏まえて新しいパーキンソン病診療ガイドラインは EBM の手法を用いた、clinical question とそれ以外の臨床疑問を Q and A として区別して作成した。

A. 研究目的

パーキンソン病診療について統一された指針（診療ガイドライン）があれば、標準的で質の高い診療を提供することができる。そのため診療ガイドラインはある程度どの患者さんに対しても適用できる内容でなければならない。標準的な治療を提供するためには統計学的に有用性が証明された治療、すなわちランダム化比較試験 (randomized control trial; RCT) による評価に基づく、いわゆる “エビデンスに基づいた診療; evidenced based medicine; EBM” の実践が重要である。しかし、RCT の重要性が謳われてから、数多くの検討がなされており、本当に信頼出来る RCT であるか、質を吟味する必要がある。質の高い RCT を統合することができればガイドラインに提示すべき臨床の疑問 (clinical question; CQ) への答えを導くことができる。一方で自律神経機能障害をはじめとした非運動

症状に対する治療は非常に重要な問題であるが、治療薬が少なく、評価も難しいため RCT を行うことは困難である。このような EBM の手法と取ることができない臨床疑問については従来通りの narrative review が有用である。

今回、2011 年から新しいエビデンスが構築され、さらに新規に使える治療薬も増えたことから、エビデンスに基づいたガイドラインとして刷新する必要性が高まり、パーキンソン病診療ガイドライン委員会が発足し改訂することになった。

B. 研究方法

EBM の手法を用いた推奨文を作成するには RCT が必要であるが、神経変性疾患は診断や治療の評価が難しく、重要な臨床疑問の全てに適用させる事は難しい。そのため EBM の手法を用いて作成した CQ とそれに対応する推奨文と、従来行われている各論文のエビデンスレベルと専門家の意見を加

味して解説した内容を分けて作成した。EBM の手法を用いた臨床疑問については、患者、神経内科医、脳神経外科医、一般内科医、看護師、薬剤師が集まりパネル会議を行い、重要なアウトカムを選定した。重要なアウトカムに関して日本医学図書館協会に依頼し検索式を作成し、PRISMA flow に則り論文を抽出し、メタ解析を行った。メタ解析の結果に基づき推奨文を作成し、ガイドライン作成委員会議、パネル会議で吟味した。

そのほかの臨床疑問については診断・予後、治療総論、運動症状の治療、非薬物療法、非運動症状の治療、将来の治療の可能性に分けて 50 の Q and A を提示し、ガイドライン作成委員会議で作成し内容を吟味した。

最終的に評価調整委員に作成手法及び内容について評価を受け、2017 年 9 月 14 日に日本神経学会のホームページにパブリックコメント版として、公開した。パブリックコメントによる評価をもとに最終版を作成し、校正後出版予定としている。

C. 研究結果

EBM の手法を用いた CQ は P(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome)に基づいて作成した。臨床疑問として CQ1-1 早期 PD は、診断後できるだけ早期に薬物療法を開始すべきか、CQ1-2 早期 PD の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬物療法(ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害薬)のどちらで開始すべきか、CQ2 ウェアリングオフ現象を呈する進行期 PD において L-ドパ製剤に他の抗 PD 薬(ドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬、MAOB 阻害薬、イストラデフィリン、ゾニサミド)を加えるべきか、また、脳深部刺激療法を行うべきかの 3 課題について CQ を作成した。重要なアウトカムを選定し、対応する RCT を網羅的に検索したところ、CQ1 については 17 論文、CQ2 については 56 論文を抽出した。抽出した論文をメタ解析で統合し、各論文の質を評価し、推奨文を作成した。

CQ1-1 早期パーキンソン病は特別の理由が無い場合、診断後できるだけ早期に治療開始することを提案する(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。しかし、早期介入による不利益に関する十分なエビデンスが無いため、治療の開始に際してはその効果と副作用、コストなどのバランスを十分考慮する必要がある。

CQ1-2

運動障害により生活に支障をきたす場合、L-ドパで開始することを提案する(GRADE 2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。しかし、概ね 65 歳以下発症など運動動合併症のリスクが高いと推定される場合は、L-ドパ以外の薬物療法(ドパミンアゴニスト及び MAOB 阻害薬)を考慮する。抗コリン薬やアマンタジンも選択肢となり得るが十分な根拠がない。

CQ2

ウェアリングオフに対する治療として L-ドパ製剤にさらに薬を加えるエビデンスと推奨はドパミンアゴニスト(GRADE2A；弱い推奨/エビデンスの確実性「高」)、COMT 阻害剤(エンタカポン)(GRADE2B；弱い推奨/エビデンスの確実性「中」)、MAOB 阻害薬(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、イストラデフィリン(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、ゾニサミド(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。また、脳深部刺激療法についてはウェアリングオフの治療として行うことを提案する(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けたが、オフ時の運動症状改善、L-ドパ換算用量の減量効果があるが、認知機能への影響、手術そのものによる合併症も起こり得るため、慎重に適応を判断する必要があると考えられた。序章は総論としてパーキンソン病の診断基準、疫学、遺伝子、環境因子、症状についてまとめた。また、Q and A については CQ で取り扱うことが難しい治療や症状について取り上げ、narrative review を行った。

D. 考察

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 で推奨された治療方針と比較して、大きな変化はないが、エビデンスに基づいた結論を導くことができた。また、推奨文は神経内科医のみならず、多職種と患者の意見も反映しているため、標準的な治療方針を提示していると考えられる。

しかし、一方で、RCT は特定の患者を対象としていることは注意すべきである。例えば、ジスキネジアのリスクなどは発症年齢に依存するため、RCT に参加している症例とは単純な比較はできない。そのため RCT に基づいたガイドラインを適応させるには患者の状態や社会的背景を十分に考慮する必要がある。

また、今回は治療のみならず、診断も網羅している。本邦は超高齢社会に突入しており、パーキンソン病の有病率が年々上昇している。そのため、神経内科医以外でもパーキンソン病を診療する必要がある。このガイドラインを読むことで、パーキンソン病の病態から診断、さらに治療までがわかるため、パーキンソン病を診療に関わる人々に有用であると思われる。

E. 結論

エビデンスを軸に専門家だけではなく、患者を含めた多職種の意見を反映しており、より普遍的なガイドラインである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatano T, Okuzumi A, Kamagata K, Daida K, Taniguchi D, Horii M, Yoshino H, Aoki S, Hattori N. Neuromelanin MRI is useful for monitoring motor complications in Parkinson's and PARK2 disease. *J Neural Transm* 2017;124:407-415.

Hatano T, Daida K, Hoshino Y, Li Y, Saitsu H,

Matsumoto N, Hattori N. Dystonia due to bilateral caudate hemorrhage associated with a COL4A1 mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;40:80-82.

Saiki S, Hatano T, Fujimaki M, Ishikawa K, Mori A, Oji Y, Okuzumi A, Fukuhara T, Koinuma T, Nagumo M, Furuya N, Nojiri S, Amo T, Yamashiro K, Hattori N. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient β -oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017 Aug 4;7(1):7328.

2. 学会発表

服部信孝．パーキンソン病の歴史とガイドライン 2017 概括、MDSJ 教育研修会、砂防会館、2017 年 3 月 11 日、東京

服部信孝．パーキンソン病診療最新トピックス 2017、ランチョンセミナー、第 35 回日本神経治療学会総会、大宮ソニックシティ、2017 年 11 月 16 日、大宮

波田野 琢、服部 信孝 シンポジウム「パーキンソン病：新規の診療ガイドライン」パーキンソン病の運動症状の治療方針 第 35 回神経治療学会総会 大宮 2017 年 11 月 16 日-18 日

波田野 琢、服部 信孝 パーキンソン病ガイドライン 2011 以降の診断基準と治療方針 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस 2017 年 10 月 26 日-28 日

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

iPad を用いたパーキンソン病の遠隔診療

服部 信孝

波田野 琢

下 泰司

大山 彦光

関本 智子

順天堂大学脳神経内科

パーキンソン病は運動障害が前景に立つ神経変性疾患であるため、症状が進行すると通院が困難になる。また、治療は多剤を組み合わせ、時に手術療法の適応も考慮する必要があり、専門的な診療が要求される。しかし近年、本邦は超高齢社会となり、パーキンソン病の有病率が上昇している。そのため、神経内科の専門医へのアクセスが困難となっている。このような状況で、遠隔診療を行えば、患者は専門医の診療を手軽に受けることができる。遠隔診療は気軽に患者とアクセスできるため、遠方からの通院が必要無くなる。また、待ち時間が解消されることで、診療自体がスムーズに行うことができる。医療へのアクセスが軽減すれば、多剤処方や過剰な検査などの問題も解消することができるため、医療経済に対しても有用であると考えられる。しかし、一方で対面式の診療ではないため、症状の変化への対応や緊急で診療しなければならない時の検査が十分に行えないという問題点もある。そこで、今回我々はパーキンソン病の患者を対象に iPad を用いてランダム化クロスオーバー比較試験を行い、有用性と安全性を評価した。結果、遠隔診療は満足度が高く安全であることが示された。

A. 研究目的

パーキンソン病は運動障害が前景となる神経変性疾患であり、アルツハイマー型認知症について頻度の高い疾患である。パーキンソン病は運動症状のみならず多彩な非運動症状を認めるため、患者の苦痛や介護者の負担が多い疾患である。多種類の治療薬が開発されており、有効性は比較的高いが、症状や副作用を加味しながら治療薬を組み合わせる必要があるため、専門医の手厚い診療が必要である。また、治療が不十分な場合は活動性が低下し、長期にわたる入院や介護施設での管理などが必要となり医療費の高騰にもつながる。そのため、専門医との密な連携を行い適切な診療が必要である。しかし、パーキンソン病を専門とする医師や医療機関は限られており、効率良く専門医の診療が患者に施されるかは重要な課題である。近年、通信技術の発展によりテレビ電話によるコミュニケーションが可能となり、今回我々は

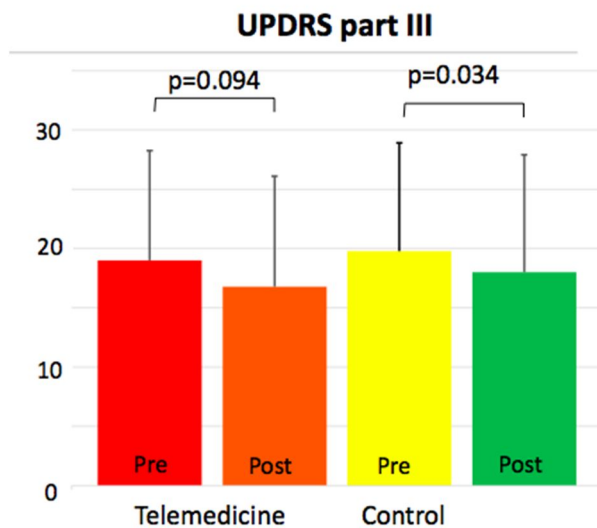
パーキンソン病診療に iPad (Apple Inc. CA) を用いたテレビ診療(テレメディスン)を行い、満足度や評価の妥当性について検討した。

B. 研究方法

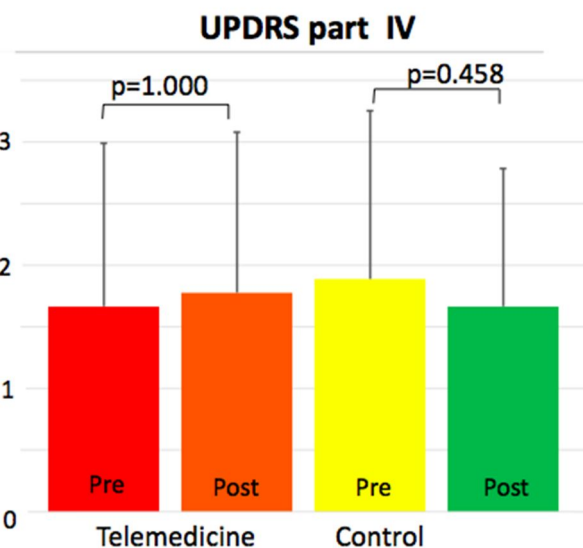
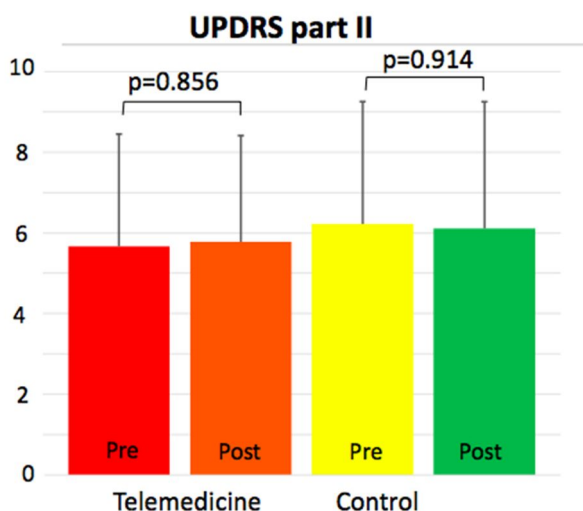
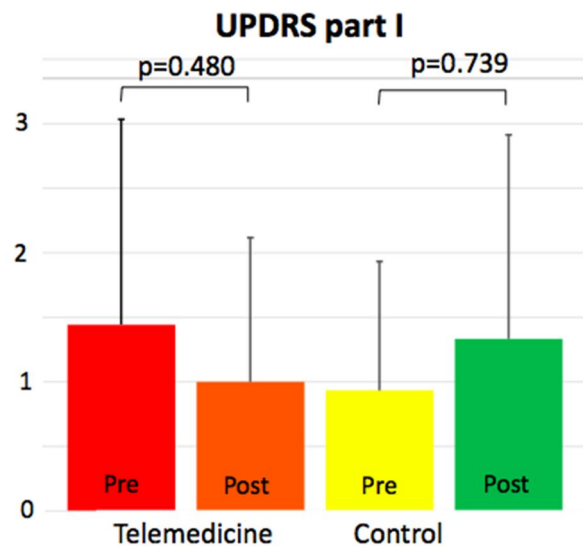
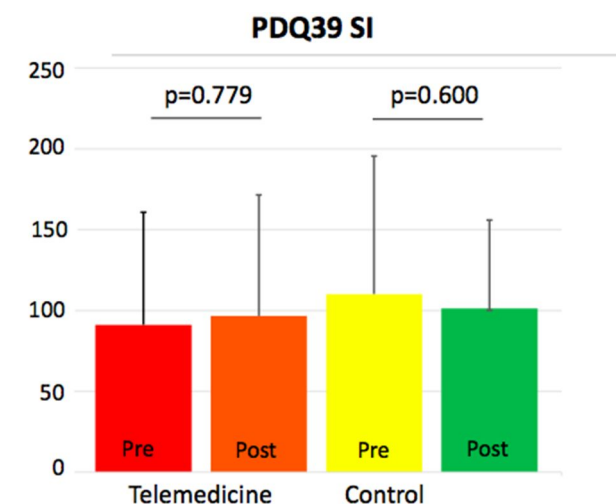
当院に通院し、パーキンソン病と診断されている患者を対象に、六ヶ月の間、二ヶ月に一回の通常診療のみの期間と、六ヶ月の間、二ヶ月に一回の通常診療にテレメディスンを追加する期間を設け、ランダムに通常診療からテレメディスンを行う群とその順番が逆の群に分けて1年間追跡する、ランダム化クロスオーバー比較試験を行った。評価は PDQ-39 サマリーインデックス (SI)、UPDRS、modified Hoehn and Yahr Stage、BDI、テレメディスンに対する満足度の visual analogue scale (VAS)を行った。

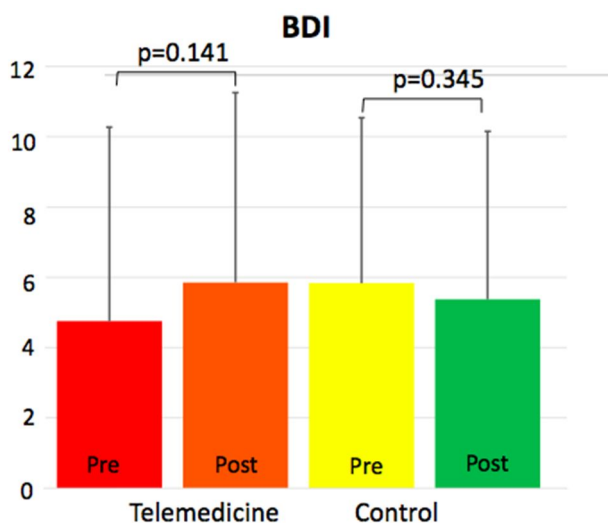
C. 研究結果

リクルートした 10 人のパーキンソン病患者(男性 7 人, 平均年齢 53.5 ± 5.5 歳)全てがエントリーされ、脱落症例はいなかった。UPDRS パート III は通常診療の前後で改善を認めた(前 18.4 ± 9.7 、後 18.0 ± 9.9 , $p = 0.034$, $N=9$)が、テレメディスンを併用した期間では変化がなかった(前 19.3 ± 8.8 、後 15.7 ± 9.4 , $p = 0.051$, $N=10$)。



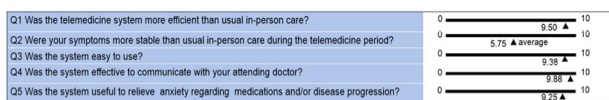
この変化はコントロール期間で薬剤調整を行ったことが影響していた。その他の評価(PDQ-39 SI、UPDRS パート I、II、III、modified Hoehn and Yahr Stage、BDI)は両期間で変化はなくテレメディスンの認容性は問題ないと考えられた。さらに、満足度についての VAS は高かったが、エキストラの受診や電話相談の頻度は両期間で変わらなかった。





| | | |
|------------------|-------|---|
| 予約外コンサルテーション(回数) | 遠隔+通常 | 0 |
| | 通常 | 0 |
| 電話コンサルテーション(回数) | 遠隔+通常 | 0 |
| | 通常 | 0 |

予約外コンサルテーションと電話コンサルテーション



満足度に対するVAS

D. 考察

遠隔診療は通院の手間が削減され、簡便にコンサルトできる。そのため患者にとって安心感が生まれ、家族や医療介護者も医師の顔を見ながら話すことで、信頼関係が深まるというメリットがある。

また、患者の普段の生活を見ることで、状況に応じた医療支援をすることができる。また、専門医とかかりつけ医との連携が可能となれば、専門医は対象疾患の治療に専念することができ、一方でかかりつけ医は治療に難渋した場合でもすぐに専門医の治療方針を享受できるメリットがある。しかし、遠隔診療は実際に対面しているわけではないので、正確に病状を評価できない可能性や緊急の治療介入が難しいことなどが問題である。簡便に受診できる反面、遠隔診療のみで済ませてしまうと病状が悪化してい

る事に気がつきにくく、治療介入が困難となる可能性がある。

本研究ではパーキンソン病患者に対して、iPadを用いて遠隔診療の安全性を検討したが、薬剤調整は対面式の面談の際に行われており、病状が不安定な場合は通常診療が必要になることが予想された。しかし、遠隔診療に対する満足度は高く、有害事象は認めなかった。対面式と遠隔診療を組み合わせた診療はより、患者の満足度を上げ、治療に貢献すると考えられた。

E. 結論

通常診療にテレメディスンを追加して行うことで、患者の満足度が高まり持続可能である。テレメディスンは効率的な医療を提供し、患者や医療経済的の負担を軽減することが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:54-60.

Tanaka R, Shimo Y, Yamashiro K, Ogawa T, Nishioka K, Oyama G, Umemura A, Hattori N. Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:24-29.

2. 学会発表

大山彦光, 波田野琢, 下泰司, 梅村淳, 服部信孝. 運動障害疾患における情報通信技術 (ICT) の応用.

高松国際パーキンソン病シンポジウム in Tokyo、
2018年2月25日、東京。

Satoko Sekimoto, Genko Oyama, Taku Hatano,
Fuyuko Sasaki, Ryota Nakamura, Takayuki Jo,
Yasushi Shimo, Nobutaka Hattori. A prospective
randomized cross-over study of telemedicine
system in Parkinson's disease. International
Congress of Parkinson's Disease and Movement
Disorders. 06.4-8, 2017, Vancouver,

Canada. Satoko Sekimoto, Genko Oyama, Taku
Hatano, Fuyuko Sasaki, Ryota Nakamura,
Takayuki Jo, Yasushi Shimo, Nobutaka Hattori.
The effectiveness of telemedicine system in
Parkinson's disease: a pilot study. The XXIII
World Congress of Neurology. 09.16-21, 2017,
Kyoto, Japan.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

分担研究報告書

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⁾、下畑享良²⁾、犬塚 貴³⁾

竹内 登美子⁴⁾、村岡宏子⁵⁾、小澤和弘⁶⁾

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⁾ 岐阜市民病院認知症疾患医療センター、⁴⁾ 富山県立大学看護学部開設準備室

⁵⁾ 順天堂大学医療看護学部、⁶⁾ 岐阜県立看護大学看護研究センター

研究要旨

全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の患者登録、検体試料の収集を行った。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、IBGC、特に *SLC20A2* 変異患者（IBGC1）において、有用なバイオマーカーとなることを国際誌に報告した。患者髄液中の Pi の値が、今後の創薬開発における重要なバイオマーカーになることが明らかになった。一方、家族性 IBGC（FIBGC）患者の 1 割を占めている *PDGFB* 遺伝子変異患者（IBGC5）の語りに基づく質的研究を行い、症状の出現状況や心理面等を分析した。「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成した。新たな患者のレジストリ作成のため、患者登録用紙を改訂した。

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。家族例やいとこ婚の症例を重点的に、遺伝子検索を行う。

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。IBGC 患者の髄液中の Na, K, Cl, Ca, Pi の値についてまとめる。家族性 IBGC（FIBGC）患者の 1 割を占めている *PDGFB* 遺伝子変異患者（IBGC5）にインタビューを行ない、そのデータに関する質的内容分析を行う。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、「診療ガイドライン」作成のために必要なエビデンスの創出を行っていく。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を行い、臨床的検索を進めていく。

新規原因遺伝子検索、さらなるバイオマーカーの検索を進めるなどにあたり、患者のレジストリ

作成のための患者登録用紙を改訂する。

(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県立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 29 年 12 月 24 日現在登録患者の症例数は 325 症例 家族例の 40%に *SLC20A2* 変異、10%に *PDGFB* 変異を認めた。

IBGC 患者(29 症例)の髄液中の Pi の値は、コントロール群(13 症例)に比べて、統計学的に有意に高値であった($P < 0.001$)。特に *SLC20A2* 変異患者 (IBGC1) において、顕著であった(図、論文1より一部改変)。

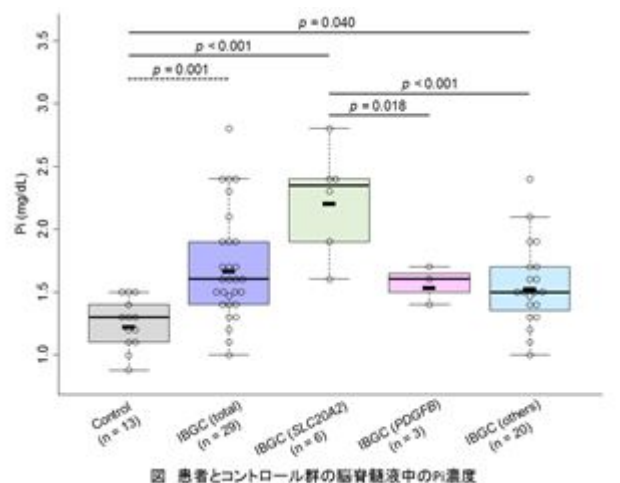


図 患者とコントロール群の脳脊髄液中のPi濃度

PDGFB 遺伝子変異患者 (IBGC5) の患者 2 症例のインタビューを行った。さらなる症例のインタビューと解析を行い、*SLC20A2* 変異患者 (IBGC1)、孤発例、DNTC 患者との比較検討も行う。

なお、DNTC 患者の臨床におけるタウ PET 検査については、検査のための手続きが進行中である。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成した。新たな患者のレジストリ作成のため、登録用紙を改訂した。日本神経学会に提出中であり、今後、AMED の研究班と整合性をとっていく。

D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も増加しており、現在の登録患者数は 325 症例である。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、現在の登録患者の数倍は存在するものと推測される。家族性の FIBGC で原因遺伝子が見つかっている家系は約半数で、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、*XPR-1* に変異を認める症例は見出されていない IBGC の病態解明のために、新たな新規遺伝子の発見が必要である。また臨床症状の多様性から見ても、分子、遺伝子

に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。今回われわれが報告した IBGC 患者髄液中の Pi 高値の所見は、創薬開発を含め、有用なバイオマーカーとなる。患者の語りに基づく質的研究で明らかにされる患者のニーズは、診療ガイドラインを作成していく上で、重要な指針となる。PDGFB 変異患者 (IBGC5) や弧発性の患者、DNTC 患者においても、患者と家族の語りに基づく質的研究を行い、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と考えられ、臨床的に活用する準備を行っている。また剖検による DNTC 患者の臨床像をまとめることは診療ガイドラインの作成上、きわめて有意義と考えられる。

E. 結論

IBGC 患者の髄液中の Pi がバイオマーカーとなることを論文として報告した。IBGC の新規牽引遺伝子の検索、患者の語りに基づく質的研究、タウ PET による DNTC の検索、DNTC 剖検症例の検討など「診療マニュアル」を基盤として「診療ガイドライン」作成のためのエビデンス創出が進行中である。

G. 研究発表

1 論文発表

1. Hozumi I, Kurita H, Ozawa et al, Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for SLC20A2-associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1). J Neurol Sci (in press).

2. Sekine S, Hozumi I, Inoue H et al, Induced pluripotent stem cells derived from a patient with familial idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) caused by a mutation in SLC20A2 gene. Stem Cell Research 24, 40-43, 2017.

3. Ono M, Hozumi I, Higuchi M et al, Distinct binding of two PET ligands, PBB3 and AV-1451, to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. Brain. 140(3): 764-780, 2017.

2 学会発表

1. Hozumi I et al, Survey on idiopathic basal ganglia calcification in Japan. XX World Congress of Neurology H29.9.16 ~ 21 国立京都国際会議場

2. 位田 雅俊、栗田尚佳、保住 功 脳内石灰化症の病態解明と治療薬開発に向けて 日本毒性学会 生体金属部会 (メタルバイタル研究会 2017) H29.10.13 ~ 14 岡山国際交流センター

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

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

分担研究者 松井茂之 名古屋大学・医学系研究科・教授

研究要旨

神経変性疾患のゲノム疫学研究のデータベースのメタ解析を通して疾患リスクの評価を行うため、複数データベースの統合解析、ゲノム疫学の統計的方法に関する最新の研究動向について情報収集を行い、本事業の神経変性疾患データベース、ゲノム疫学研究での解析計画の作成に活かした。

A. 研究目的

神経変性疾患のゲノム疫学研究のデータベースのメタ解析を通して疾患リスクの評価に必要なデータベース基盤を確立する。

階層モデルについては細かな検討課題が残されているものの関連構造の柔軟な推定に有効な方法であることは間違いなく、次年度以降はこの方法を軸に進める。

B. 研究方法

神経変性疾患のゲノム疫学研究のデータベースを収集し、統合解析のためのデータの整理と分散処理のための情報収集を行う。

(倫理面への配慮)

公開データのみを用いるため該当なし

E. 結論

次年度以降に行う階層モデルを用いた関連解析を実施可能とするデータベース基盤を確立できた。

C. 研究結果

複数データベースの統合解析、ゲノム疫学の統計的方法に関する最新の研究動向について情報収集を行い、本事業の神経変性疾患データベース、ゲノム疫学研究での関連解析計画の作成に活かした。

特に、複数データベースの分散処理、ゲノムデータの階層モデリングに関する情報を収集し本事業のデータベース研究、ゲノム解析研究の解析計画に取り入れることができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

D. 考察

分担研究報告書

パーキンソン病等治験推進システム(Team JParis)の運営と
多施設共同事業への展開に関する研究

分担研究者 村田 美穂 国立精神・神経医療研究センター 病院長

研究要旨

パーキンソン病及び関連疾患の治験推進のための患者登録システム Team JParis を国立精神神経医療研究センターで展開しているが、これを国内多施設共同事業とし、わが国の国際共同治験等を迅速かつ円滑に進めることに資するシステムを構築する。事業内容は、対象疾患患者に対し治験・臨床研究に関する啓蒙活動をするとともに、希望者(本研究参加者)の臨床情報データベースを作成しこれをもとに、マッチングを行い、希望者1人1人に適合する治験・臨床研究情報を届け、治験・臨床研究に参加しやすくする。さらに、開発者に対しては、一定の条件に合う患者数を迅速に提供できるシステム(Team JParis)を構成することである。今年度は多一説共同事業にするためのシステム構築と、実際に愛媛大学及び福岡大学との連携を開始した。

A. 研究目的

治験を迅速に進めるためには、1) 治験についての正確な知識と薬剤開発には患者参加が不可欠であることを理解し、治験に参加してもよいと考える患者を増やすこと、2) そのような患者に迅速に治験情報が周知できること、3) 選択基準ごとに参加候補となりうる患者の概数を迅速に把握できることが必要である。本研究は、パーキンソン病及びその関連疾患患者を対象に治験・臨床研究に関する啓蒙活動をするとともに、希望者(本研究参加者)の臨床情報データベースを作成しこれをもとに、マッチングを行い、希望者1人1人に適合する治験・臨床研究情報を届け、治験・臨床研究に参加しやすくする。さらに、開発者に対しては、一定の条件に合う患者数を迅速に提供できるシステム(Team JParis)を構成することである。すでに国立精神・神経医療研究センター(NCNP)でプロトタイプを作り運営してきたので、今年度からは、このシステムを国内複数か所で展開し、迅速に

国際共同治験当にも対応できるシステムを構築する。

B. 研究方法

NCNP 単一施設の活動として開始したパーキンソン病等治験推進システム(Team JParis; <http://teamjparis.ncnp.go.jp/>)について、国内多施設での展開とするために、周知、評価、登録システムの見直しを実施した。そのうえで、できるだけ各施設での負担を少なくし、かつ個人情報保護を担保する方法について、愛媛大学薬物療法・神経内科と連携し、実施可能な方法を検討した。また、当初対象疾患をパーキンソン病に限定して活動していたが、進行性核上性麻痺での治験も開始されていることから、対象疾患をパーキンソン病及びその関連疾患に拡大した。

(倫理面への配慮)

評価内容の変更、対象疾患の拡大、多施設共同事業となることから、まず、当センターの倫

理委員会で承認を受け、これをもとに、連携拠点施設での倫理委員会の承認を得て、事業をすすめた。

C. 研究結果

単独施設で運営していた Team JParis システムの活動を多施設で実施するために、情報収集基本項目、年1回の症状評価項目の簡略化、中央事務局と拠点施設との役割分担（参加者の個人情報、臨床評価表の管理は拠点施設で行い、臨床情報のうち、wearing-off, dyskinesia 等選択基準に関連する項目に適合する人数情報のみを中央事務局で把握し、中央事務局ではそのほか、news letter 作成、ホームページ作成・管理、治験情報収集作業を行う。中央事務局に収集した人数情報はすべての拠点施設で共有する）対象疾患の拡大、各施設の倫理委員会承認、対象疾患拡大と多施設共同事業となったことについての周知のため、2018年1月に news letter 発行、ホームページの改訂を実施した。その結果、愛媛大学薬物療法・神経内科(永井将弘教授)及び、福岡大学神経内科(坪井義夫教授)が連携拠点として活動を開始した。

D. 考察

本システムでは治験、臨床研究に興味を持つ患者が参加者となり、news letter 等で治験の仕組、意義についての情報提供がなされる。参加者を毎年評価することでマッチングに資する臨床情報は集積されているため、IRB 承認と同時に選択基準に合致した参加者に個別に情報提供がなされ、その後本人の意向に従いCRCから治験の詳細が説明されるため、主治医からの説明時には治験導入が極めてスムーズに進むこと

がすでに NCNP で経験されている。わが国で国際共同治験が進みにくい理由として、実施可能な被験者概数の見極めの困難さと被験者リクルートに時間を要することが挙げられる。本研究はこの問題点を打開するものである。すでに、当施設で本システムの基盤を作成していたが、多施設共同として国外に発信するためには、個人情報保護と中央事務局での適切な情報収集を確保することが極めて重要であり、今回、国内3施設での共同事業の基盤を確立できた。今後、実際に共同事業を展開し、問題点があれば対応していく。国際共同治験の円滑な進行のためには、国内で6-8施設が必要と考えられ、今後も新たな拠点施設を追加していく予定である。

E. 結論

パーキンソン病及び関連疾患の治験推進のための患者登録システム Team JParis を多施設共同事業として展開する基盤を作成した。今年度は単施設事業から情報共有する多施設事業とするためのシステム構築を行い、2施設との連携が開始できた。今後さらに連携拠点施設を増やしていく予定である。Team JParis システムを国内に展開することで、パーキンソン病及び関連疾患の治験推進、特に迅速な国際共同治験への対応を図る。

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

神経変性疾患のバイオリソース構築と疫学神経病理に関する研究

研究分担者 村山繁雄

研究要旨

本年度はALS- SOD1 L126S変異例について、

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・高齢者ブレインバンク部長

A．研究目的

コホートリソースとしての東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクの構築と、稀少神経疾患リソースとして、オールジャパン生前同意ブレインドナーの前方視的縦断研究、バイオリソース・死亡時の死後脳リソース構築よりなる長寿バイオバンクプロジェクトを研究の二本の前提とする。

筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症等の神経変性疾患の、最終病理診断に基づく臨床・画像連関を元に、早期診断法の開発、自然歴に与える治療効果の検討、治療が最終病理に及ぼす影響へ等の実証研究を行う。

B．研究方法

東京都健康長寿医療センターの、在宅高齢者支援総合救急病院、老年神経学拠点としての機能を背景に、コホートリソースを構築する。バス入院で、包括研究同意の元に、髄液・血清・血症・ゲノムリソースを蓄積する。ブレインドナー登録が得られた場合、早期診断法開発を含む治療にリクルートし、診断法・治療効

果の最終病理診断に基づく実証研究を行う。神経変性疾患について、ブレインドナー登録を全国展開し、死亡時剖検拠点の協力を得、最終診断に貢献するとともに、死後脳リソースを構築する。この活動を元に、全国神経内科の変性疾患への疫学研究への下支援を行う

C．研究結果

本年度はALS- SOD1 L126S 変異の神経病理学的検討と、病理報告例全ての臨床歴蒐集を行い、班会議で報告した。SOD と神経細系がからまりあう特徴的病理所見を呈すること、経過が長く、浸透率が低い臨床特徴を報告した。

D．考察

本研究班と神経病理学会を基盤に、剖検例の神経病理学的再検討を開始、さらに全国遺伝子診断例の臨床情報蒐集を開始、現在総合検討中である。

E．結論

ALS- SOD1変異例研究を通じ、稀少例のオールジャパン協力が、本研究班を通じて可能となった。

G．研究発表

1. 論文発表：なし。
2. 学会発表

松原裕康、村山繁雄ら：ALS- SOD1変異例の神経病理学的特徴と自然歴。臨床神経病理懇話会、米子、2018年11月24日。

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし

原発性側索硬化症の病態解析のストラテジー

研究分担者 森田光哉

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

研究要旨

原発性側索硬化症(Primary lateral sclerosis: PLS)は上位（一次）運動ニューロンが選択的に障害される疾患であるが、その病因・病態については未だはっきりしない点も多い。既報および当施設で診断した PLS 症例についてまとめ、その特徴を明らかにするために、まず仮性球麻痺で発症した症例を対象とすることにしたが、自験 3 例では既報のごとく緩徐進行性の経過を示した。

A 研究目的

原発性側索硬化症(Primary lateral sclerosis: PLS)は 2015 年に指定難病となったがその病因・病態については未だはっきりしない点も多く、筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)との異同についても議論がある。そこで PLS の病態解明を進めるために、現在問題となっている点を挙げ、解析の方向性について検討することを目的とした。

B 研究方法・対象

現時点までに報告されている PLS 症例をまとめ、何が問題となっているのか、またその解明方法について検討した。

また当施設において PLS と診断した症例の臨床経過について検討した。

（倫理面への配慮）

倫理的問題はない。

C 研究結果

PLS は ALS と比べて非常に緩徐に進行するとされ、平均罹病期間が 7.9 年以上と報告されている。PLS は下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いとされているが、孤発症例の PLS であっても既知の遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic

paraplegia: HSP) の原因遺伝子に異常を示したものが 6. 7-13%あるとの報告もある。この事実は、今までの報告には HSP の症例が混在しており、報告されてきた PLS の病態についてもバイアスがかかっている可能性が高いものと推測できる。

PLS の病態を解析するためには HSP を除外するための遺伝子スクリーニングを行う必要があるが、実際問題として数多くある HSP 関連遺伝子を網羅的にスクリーニングするのは一般的には困難である。また未だ不明の HSP 遺伝子も多くあることから、対麻痺発症の症例ではない PLS、すなわち仮性球麻痺で発症した症例をまず解析の対象とすることにした。

当院において経験した仮性球麻痺で発症した PLS(spastic dysarthria)症例は 3 例あり、いずれも緩徐進行性の経過をとっているが、今後は他施設の症例についても情報を収集し解析を行う予定である。

D 考察

PLS の特徴を明らかにするためには HSP を除外して解析せねばならず、そのためには仮性球麻痺を主徴とする症例を解析するのが妥当と思われる。

当院で診断した 3 例の spastic dysarthria 症

例は、既報のごとく緩徐進行性の経過を示した。

E 結論

PLS の病態解析のため、まず spastic dysarthria 症例を対象として検討し、今後全国規模でさらなる解析を目指す予定である。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

なし

H 知的所有権の取得状況

特になし

大脳皮質基底核変性症（CBD）の臨床診断と病理診断の動向

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：岩崎靖¹⁾、三室マヤ¹⁾、家田俊明²⁾、安井敬三³⁾、継 泰城⁴⁾、
打田佑人⁵⁾、齊藤由扶子⁶⁾

所属：1) 愛知医科大学加齢医科学研究所 2) 市立四日市病院神経内科 3) 第二
日赤病院神経内科 4) 豊川市民病院神経内科 5) 名古屋市立大学神経内科
6) 東名古屋病院神経内科

研究要旨

大脳皮質基底核変性症（CBD）の臨床病理像は多様であり、臨床診断には大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome, CBS）を用いることが提唱されている。CBD の臨床診断と病理診断の動向を 2010 年以前と以降で検討した。病理診断された CBD33 例中 CBS であった例は、2010 年以前は 29%、2010 年以降は 56% であった。CBS27 例中病理診断が CBD であった例は、2010 年以前は 59%、2010 年以降は 33% であった。CBS を呈し病理学的に CBD 以外であった 7 例は、ピック病 2 例、前頭側頭葉変性症 2 例、globular glial tauopathy (GGT) 2 例、アルツハイマー病 1 例であり、前頭頭頂葉に変性が強い傾向を認めた。CBS の臨床診断例は、最終的な病理診断を確認することが必須と考えられた。

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration, CBD）の臨床病理像の多様性が指摘され、臨床診断には大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome, CBS）病理診断には CBD を用いることが提唱されている¹⁾。

Armstrong らにより CBD の臨床像の多様性が指摘されているが、CBD210 例の中で CBS を呈するものの頻度は 37.1% と報告されている²⁾。一方、CBS を明確な臨床症候群として認識して診断すると、CBD の臨床診断の感度が高くなるかについての検討は少ない。臨床診断基準の作成においても、CBS をどの程度重視するかは重要な点である。愛知医科大学加齢医科学研究所の連続剖検例における CBD の臨床診断と病理診断の動向を検討し、臨床病理診断の問題点を抽出した。

B. 研究方法

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（AKBRC）に登録された 5699 剖検例（1983 年～2017 年 10 月）中、病理診断された CBD および臨床診断が CBS/CBD であった症例

を抽出し、臨床診断と病理診断の一致率を 2010 年以前と以降で検討した。また臨床的に CBS/CBD が疑われる疾患の病変分布を検討した。臨床診断は主治医の剖検時の診断を採用し、病理診断は Dickson らの診断基準（2002, Dickson et al.）に準拠した。

病理学的検索は、20% 中性ホルマリン固定パラフィン包埋された前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄の細胞脱落とグリオーシス、Gallyas-Braak 嗜銀染色、リン酸化タウ（AT8）、4R タウ（RD4）免疫染色における神経細胞とグリア細胞のタウ陽性封入体を検討した。

（倫理面への配慮）本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得た愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの研究の一部として承認されている。

C. 研究結果

（1）病理診断 CBD の臨床診断の経年変化
CBD と病理診断された 33 例の臨床診断は CBD

12例(36%)、PSP 11例(33%)、Lewy小体病(Parkinsonism/PD/PDD/DLB) 8例(24%)、FTD with MND 2例(6%)であった(図1)。33例中1983年から2009年の24例の臨床診断は、CBD 29%、PSP 34%、Lewy小体病 29%、FTD with MND 8%であった(図2)。2010年以降の9例の臨床診断は、CBD 56%、PSP 33%、PD 11%(図3)であり、CBDの臨床診断率はより高くなる傾向を認めた。

(2) 臨床診断 CBS/CBD の病理診断の経年変化

CBS/CBDと臨床診断された症例は27例で、病理診断はCBD 45%、PSP 22%、FTLD-TDP 11%、Pick disease (PiD) 7%、globular glial tauopathy (GGT) 7%、prion病とADがそれぞれ4%であった。(図4)

2010年以前にCBS/CBDと臨床診断された12例の病理診断は、CBD 59%、PSP 25%、FTLD-TDP 8%、Prion 8%であった(図5)。2010年以降にCBS/CBDと臨床診断15例の病理診断は、CBD 33%、PSP 20%、FTLD-TDP 13%、PiD 13%、GGT 13%、AD 7%であった(図6)。

臨床的にCBSを呈したCBD/PSP以外の7症例は、PiD 2例、FTLD-TDP 2例、GGT 2例、AD 1例で、中心前回を含む前頭頭頂葉領域に左右差を伴う皮質病変を示している点で、臨床症候との関連が示唆された。封入体の構成蛋白からみると、4R タウ以外に3R タウ、3R+4R タウあるいはTDP-43の封入体を形成する疾患に観察された。

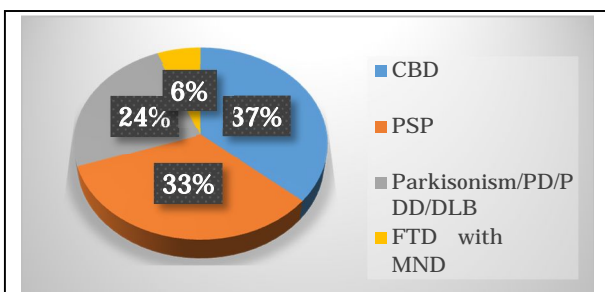


図1 1983年-2017年病理診断 CBD33例

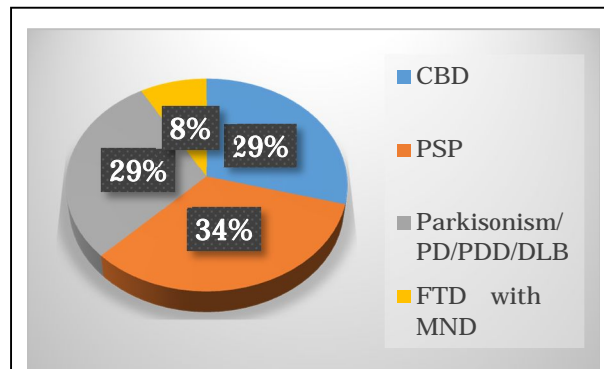


図2 1983年-2009年のCBD24例の臨床診断

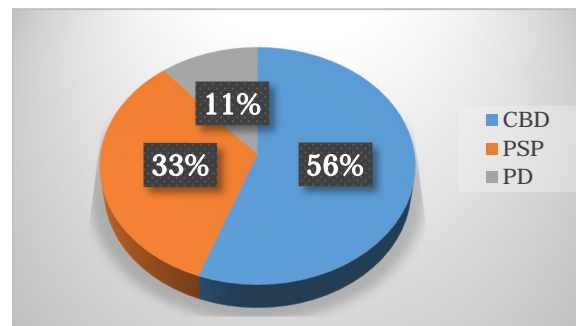


図3 2010年-2017年のCBD9例の臨床診断

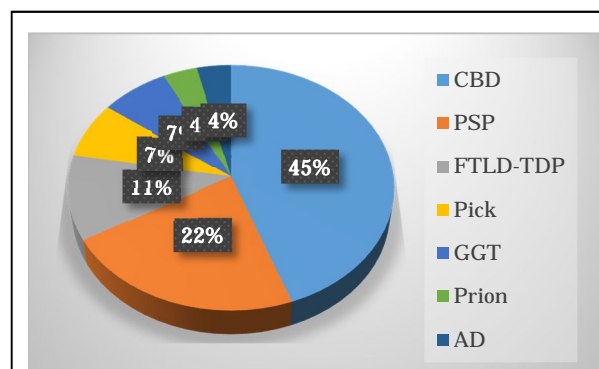


図4 1983年-2017年のCBS27例の病理診断

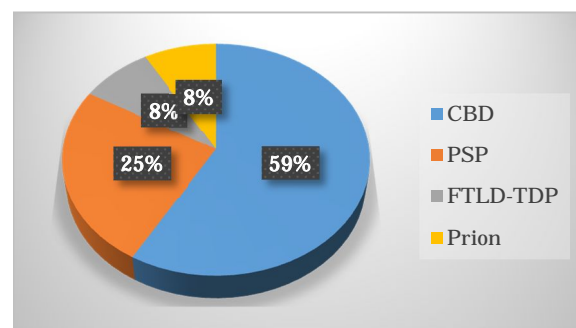


図5 1983年-2009年のCBS12例の病理診断

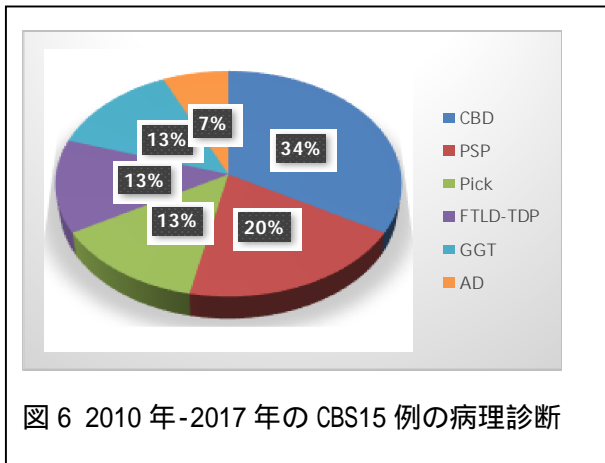


図 6 2010年-2017年のCBS15例の病理診断

(3) CBSを呈したCBD/PSP以外の症例

CBSを呈したCBD以外の代表的症例を示す。

【症例1】死亡時80歳男性 病理診断ピック病

【臨床経過】

76歳時に車の自損事故を起こし易怒的となる。右手の失行と物忘れが出現し、77歳時に神経内科を受診した。右手の肢節運動失行、右手関節に軽度の歯車様筋固縮、認知機能低下を認め、頭部MRIでは左優位に中心溝周囲～頭頂葉の脳萎縮と血流低下を認め、DAT-SPECTで左優位に線条体の集積低下を示し、CBSと診断された。80歳時のHDS-R 12点、肺炎のため全経過4年4ヶ月で死亡した。

【病理学的所見】

組織学的に、好塩基性類球形の封入体をCA1～CA4、歯状回顆粒細胞、海馬支脚から海馬傍回まで多数認め、皮質深層には ballooned neuron を認めた。封入体は、Gallyas-Braak 染色陰性、Bodian 染色陽性、AT8/RD3 陽性、RD4 陰性を示し、3リピートタウの Pick body (PB) をもつ Pick 病と診断された。皮質の変性は、前頭弁蓋から中心前回、中心後回、頭頂葉に強く、皮質表層の細胞脱落とグリオーシス、海綿状変化、PB と Pick cell (ballooned neuron) を認めた。海馬傍回、島葉、帯状回、扁桃核、前頭葉下面などの辺縁系にも同様の3R タウの変性を認めたが、皮質の萎縮に比

して神経細胞脱落は比較的軽度であった。

被殻、尾状核、淡蒼球、黒質の神経細胞は比較的保たれ、少数のタウ陽性細胞を被殻、尾状核、黒質に認めた。皮質に ramified astrocyte の形態を認め、neuropil には微細顆粒状のタウの沈着を認めた。白質には軽度の微細顆粒状、線維状のタウの沈着を認めるが粗鬆化やグリオーシスは軽度である。

老人性変化は NFT Braak/AT8 stage II/II、嗜銀顆粒 陰性、老人斑 (A 11-28) CERAD 0, Braak A, Thal phase 1, CAA はくも膜下腔の血管主体にみられ、後頭葉に capCAA, Lewy 小体陰性、pTDP-43 免疫染色では PB に一部陽性像を認めた。血管障害はみられず、多発性微小膿瘍を認めた。

【症例2】死亡時62歳男性 病理診断アルツハイマー病

【臨床経過】

55歳頃から手の動きが悪く、ネクタイが締められなくなり、仕事の能率も悪くなってきた。57歳時に、近医でパーキンソン病と診断され L-dopa やドネペジルなどが投与され、その後着衣失行、認知機能障害が進行した。57歳時に、手のふるえ、物忘れを主訴に神経内科を初診した。神経学的には、顕著な見当識障害、麻痺はないが腱反射は下肢優位の亢進、仮面様顔貌や Myerson 徴候陽性、振戦はなかった。左優位にミオクロームス、筋強剛は左優位に軽度誘発され、L-dopa に対する反応は顕著ではなく、徐々に歩行障害など ADL の低下が進行した。58歳時には尿失禁を繰り返し、発語の極端な減少、右手にもミオクロームスが出現し、62歳時にインフルエンザで入院を契機に歩行不能、経口摂取困難となり尿路感染症で死亡した。臨床的に全経過8年のCBSと診断された。

【病理学的所見】

未固定脳重量1100g、外表からはびまん性的大脑萎縮を認め、右頭頂後頭葉優位の右半球の

萎縮を認めた。剖面では、右半球頭頂後頭葉の体積がやや減少、大脳皮質の幅はやや狭くなり、シルビウス裂の拡大、軽度の脳室拡大を認めた。固有海馬は比較的保たれていた。淡蒼球・視床下核、被殻、尾状核、視床は著変なく、脳幹部は、黒質の軽度褪色、青斑核の褪色を認めるが萎縮はなく、小脳歯状核も保たれていた。

大脳皮質は前頭葉から後頭葉まで、多数の老人斑とアルツハイマー神経原線維変化が出現し、NFT Braak stage VI、AT8 VI、老人斑 CERAD stage C、Braak C、Thal phase 5の高度に進行したADの病理像を示した。海馬、海馬傍回、扁桃核などの辺縁系に多数のNFT、老人斑の出現を認めるが、固有海馬の細胞脱落は比較的軽かった。大脳皮質の表層には海綿状変化と細胞脱落とグリオースが目立ち、中心前回、中心後回、頭頂後頭葉の強い変性を示した。

基底核は、被殻、淡蒼球、視床下核、尾状核などに強い神経細胞脱落はみられないが、被殻や尾状核ではNFT、neuropil threadsの出現、グリア細胞の増生を認めた。

脳幹部は、黒質の外側優位の中等度細胞脱落、青斑核の高度細胞脱落、NFTの出現を認め、タウ陽性NFT、neuropil threadsの出現を認め、黒質のタウの出現がADとしては強かった。Tufted astrocytesやAstrocytic plaqueはみられず、白質にはタウの強い沈着はみられなかった。扁桃核に軽度のsynuclein陽性像を認めるが、HEでLewy小体の形態は確認できなかった。pTDP-43は海馬のNFT出現領域にドット状の胞体陽性像を認め二次性の陽性像と考えられた。

D. 考察

CBDの臨床病型の多様性が徐々に認識されるようになり、病理診断例が蓄積されてみるとCBSを呈するCBDは全体の30%程度と考えられている。一方、今回臨床診断と病理診断の動向を経年的に比較すると、CBSの臨床症候単位が認知さ

れ左右差を伴う運動症候を積極的にCBSとして診断する潮流が生まれ、CBSの臨床診断名の元に、様々な変性疾患が集積する傾向が生まれていることが確認された。病理学的にCBDでなかった症例にはAD、PiD、FTLD-TDPなどの大脳皮質を障害する疾患が含まれていた。症例1はCBSを呈したPiDであり、病理学的に頭頂葉に病変が強く、parietal PiDと呼ばれることもある症例である。症例2は、臨床的に左右差を伴う運動障害を示し、病理学的にADと診断された症例である。病変分布は中心前回から頭頂葉に強く、海馬領域の細胞脱落が軽く萎縮も目立たないため、hippocampal sparing type ADと呼ばれることがある。症例1と2では軽度のパーキンソン症候群も観察され、CBSの臨床診断をより裏打ちしたと推測される。病理学的には、症例1と2では淡蒼球・視床下核や黒質に高度な変性はみられなかったため、臨床的に観察されたパーキンソン症候群は、中心前回や頭頂葉の強い変性との関連も否定はできない。症例1では、ドパミントランスポーターの集積低下が、CBSの診断を補強する結果にもなっていた。

E. 結論

CBSの臨床診断をより広く採用する傾向は、今後もしばらく続くことが予想されるが、最終的な病理診断を確認することが、必須と考えられる。

またCBSの症候からCBDを検出できる要素を抽出することが、臨床診断の精度向上に寄与すると考えられる。

文献

1. Boeve BF, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration *Neurology* 1999;53:795-800.

2. Armstrong MJ, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.

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. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease. *Neurosci Lett*. 2017 Oct 31;662:389-394. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.061.
2. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology*. 2017 Oct 23. 2018 Feb;38(1):98-107. doi: 10.1111/neup.12434.
3. Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, Katsuno M, Sobue G, Yoshida M. Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2249-2257. doi: 10.1007/s00415-017-8604-y.
4. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017 Sep 1;76(9):759-768. doi: 10.1093/jnen/nlx055.
5. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017 Sep 1;127(9):3496-3509. doi: 10.1172/JCI94337.
6. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 2017 Jul 4;11(4):284-292. doi: 10.1080/19336896.2017.1345416. Epub 2017 Jul 27.
7. Fukami Y, Okada H, Yoshida M, Yamaguchi K. Successful combination immunotherapy of anti-gamma aminobutyric acid (GABA) receptor antibodypositive encephalitis with extensive multifocal brain lesions. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017 Aug 31;57(8):436-440. doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001038. Epub
8. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. An autopsied case of corticobasal degeneration presenting

- with frontotemporal dementia followed by myoclonus. *Neuropathology*. 2017 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12398.
9. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 2017 Jul 13. doi: 10.1111/neup.12399.
 10. Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 2017 Jun;37(3):241-248. doi: 10.1111/neup.12350
 11. Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RTQUIC. *Mol Neurobiol*. 2017 May 26. doi: 10.1007/s12035-017-0624-1.
 12. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino KI, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion*. 2017 May 4;11(3):186-194. doi: 10.1080/19336896.2017.1306164
 13. Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 2017 Oct;37(5):420-425. doi: 10.1111/neup.12379.
 14. Hayashi Y, Kimura A, Nakamura H, Mimuro M, Iwasaki Y, Hara A, Yoshida M, Inuzuka T. Neuropathological findings from an autopsied case showing posterior reversible encephalopathy syndromelike neuroradiological findings associated with premedication including tacrolimus for autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:382-387. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.030.
 15. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. *Cell Rep*. 2017 Jan 31;18(5):1118-1131. doi: 10.1016/j.celrep
 16. Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, van Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang MR, Higuchi M. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):764-780. doi: 10.1093/brain/aww339

2.学会発表

1. 三室マヤ 他 .紀伊半島H地区に多発する筋

- 萎縮性側索硬化症とパーキンソニズム認知症複合の関連性．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
2. 池田知雅他 .抗 GAD 抗体の著明な上昇とともに病型が進行した stiff person plus syndrome の一剖検例 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 3. 森文秋他 .ポリグルタミン病および核内封入体病における RNA 分解酵素の免疫組織化学的検討．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 4. 安井敬三 他 .進行性非流暢性失語を呈した進行性核上性麻痺の 1 例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 5. 饗場郁子 他 .左右差の著明なパーキンソニズムおよび失行を呈した進行性核上性麻痺 (PSP) の一例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 6. 岩瀬環他 .中心前回の高度変性、錐体路変性を認めた進行性核上性麻痺の 1 剖検例 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 7. 岩瀬環他 .急性期 central pontine myelinolysis の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 8. 田村拓也他 .偶発的に筋萎縮性側索硬化症の病理を認めた認知症を伴うパーキンソン病の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 9. 斎藤由扶子他 .全経過 3 年 4 ヶ月、人工呼吸器非装着中に反応性低下を呈した球麻痺型筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 10. 横井風児他 .筋緊張性ジストロフィー症の中樞神経の神経病理所見．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 11. 吉田眞理 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の神経病理診断基準．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 12. 吉田眞理 精神科臨床に役立つ神経病理学の知識 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年 6 月名古屋
 13. 吉田眞理 神経病理からみたドパミン神経の変性と老化 第 11 回パーキンソン病・運動障害コンgres 2017 年 10 月東京都

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

筋萎縮性側索硬化症(ALS)・前頭側頭型認知症(FTD)の認知機能，性格・行動変化の評価：
日本語版 Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS)と ALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q)

わたなべ やすひろ

渡辺 保裕¹，荻野美恵子²，市川博雄³，瀧川洋史¹，伊藤悟¹，花島律子¹，ALS-FTD-Q リサーチグループ

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国際医療福祉大学医学部 医学教育統括センター

³昭和大学藤が丘リハビリテーション病院

研究要旨

【目的】ALS-FTD-questionnaire(ALS-FTD-Q)の縦断調査を実施する。認知機能の評価として Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS screen (ECAS) を邦訳し，有用性の検討を行う。

【方法】ALS-FTD-Q 縦断調査は国内共同研究として実施し縦断的な変化を追跡する。ECAS の翻訳と日本人への最適化を行う。ALS，ALS/FTD，対照者に ECAS を実施し有用性を検討する。

【結果および考察】ALS-FTD-Q は 29 症例が縦断研究の対象となりえた。グループ間の移行がない例（ALS のまま 7 例，ALS-ci のまま 9 例，ALS-ci/bi のまま 5 例）が計 21 例（72.4%）を占め，更なる症例の追加が必要と考えられた。ECAS の日本語版を作成し計 47 例（ALS 20 例，ALS/FTD 3 例，control 24 例）に実施した。ALS 特異的項目（遂行，言語，語流暢性）点はそれぞれ 67.8 ± 10.4 (mean \pm SD)， 24.0 ± 5.3 ， 79.9 ± 8.4 (ALS と control 間で $p = 0.0010$) であった。ALS 非特異的項目（記憶，視空間）点は 24.1 ± 6.4 ， 9.0 ± 3.6 ， 26.4 ± 5.2 (ALS と control 間で $p = 0.4028$) であった。

【結論】ALS の認知機能，行動・性格変化の縦断的な評価にはさらに多数例の登録が必要である。認知機能の評価法としての ECAS は国際比較に利用可能と考えられた。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）に類似した認知機能障害，行動・性格変化がしばしば認められる。我々はこれらの評価に関する多施設共同研究を実施している。行動・性格変化に関して過去の本会議で報告した ALS-FTD-Questionnaire（ALS-FTD-Q）調査の縦断評価を進める。認知機能の評価として Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen（ECAS）を邦訳し，有用性の検討を行う。

B.研究方法

【ALS-FTD-Q】ALS-FTD-Q 全国 17 施設の共同研究として ALS，ALS-bvFTD，bvFTD 例に対して調査を行った。匿名化の上，臨床情報を得た。

ALS 症状を有する例では ALS Functional Rating Scale-Revised（ALSFRS-R），Frontal Behavioral Inventor（FAB），Montreal Cognitive Assessment（MoCA），Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）他を実施し，初回検査の 6 ヶ月間隔を目安にフォローアップ検査を実施した。初回検査の MoCA（カットオフ値 25/26 点）および ALS-FTD-Q-J（カットオフ値 21/22 点）の結果により症例を認知症のない ALS（ALS-intact），認知機能障害を伴う ALS（ALS-ci: ALS-cognitive impairment），行動障害を伴う ALS（ALS-bi: ALS-behavioral impairment），ALS-bi/ci の 4 グループに分類し，追跡調査でのコンバーター群，リバーター群，不変群での因子を検討する。

【ECAS】ECAS を日本語に翻訳し，日本人を対象とする検査として最適化を実施する。健常対

照者への調査を通して問題点の抽出と、基準値の取得を行う。鳥取大学内で ALS, ALS/FTD に ECAS を実施し有用性を検討する。

(倫理面への配慮)

主研究施設での倫理申請の上で、各施設での倫理申請を行った。

C. 研究結果および考察

[ALS-FTD-Q] 29 症例が縦断研究の対象となりえた。グループ間の移行がない例 (ALS のまま 7 例, ALS-ci のまま 9 例, ALS-ci/bi のまま 5 例) が計 21 例と大半 (72.4%) を占め (Table 1), 更なる症例の追加が必要と考えられた。

Table 1 ALS-FTD-Q 縦断調査

| | ALS-ALS (n=7) | ALS-ci (n=2) | ALS-bi (n=3) | ci-ci (n=9) | ci/bi-ci/bi (n=5) | ci-ALS (n=1) | ci/bi-ci (n=1) | ci/bi-bi (n=1) |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Onset age, y, mean (SD) | 65.4 (7.7) | 54.0 | 68.3 (2.9) | 71.1 (5.4) | 67.2 (8.8) | 40.0 | 76.0 | 57.0 |
| Sex, M/F | 2/3 | 2/0 | 1/2 | 7/2 | 4/1 | 1/0 | 0/1 | 0/1 |
| Disease duration, mo, median (range) | 14 (4-32) | 14.5 (2-10) | 9.0 | 13.0 (4-18) | 13.0 | 14.0 | 24.0 | 20.0 |
| Δ ALS-FTD-Q, mean (SD) | 0.8 | 1.8 | 17.9 (18.4) | -0.1 (3.2) | -7.8 (2.0) | 0.0 | -4.5 | 0.6 |
| Δ MoCA, mean (SD) | -0.4 (1.1) | 0.8 | -2.0 | -1.1 (1.5) | -2.0 (7.2) | 0.7 | 3.0 | 3.0 |
| Δ FAB, mean (SD) | 0.2 (1.1) | 1.2 | -3.2 | 0.9 (2.4) | -0.9 (5.6) | 0.0 | 1.0 | 1.2 |
| Δ HADS, mean (SD) | 3.7 (1.2) | 1.8 | 5.3 (3.2) | 1.3 (3.9) | 4.3 (7.3) | -0.7 | -4.5 | 4.8 |
| Δ ALSFRS-R, mean (SD) | -11.4 (5.2) | -7.0 | -10.7 (7.9) | -4.5 (5.1) | -4.0 (7.2) | -5.8 | -7.0 | -2.4 |

[ECAS] ECAS の日本語版を作成し合計 47 例 (ALS 20 例, ALS/FTD 3 例, control 24 例) に実施した (Table 2)。

Table 2 ECAS 対象

| | ALS Mean (SD) | Control Mean (SD) | ALS-bvFTD Mean (SD) |
|----------------------|------------------|----------------------|------------------------|
| Age (year) | 67.2(7.4) | 61.8(11.7) | 70.7(5.5) |
| Gender (male/female) | 14/6 | 14/10 | 1/2 |
| Years of education | 13.0((2.4) | 13.3(2.1) | 9.0(0.0) |

基準値に関しては、ECAS の Fluency の項目

は口頭と筆記で各 20 例以上の健常者で検討する必要があるが、筆記例で症例が揃っていないため参考値となる。

ALS 特異的項目 (遂行, 言語, 語流暢性) 点はそれぞれ 67.8±10.4 (mean±SD), 24.0±5.3, 79.9±8.4 (ALS と control 間で $p = 0.0010$) であった。ALS 非特異的項目 (記憶, 視空間) 点は 24.1±6.4, 9.0±3.6, 26.4±5.2 (ALS と control 間で $p = 0.4028$) であった (Table 3)。

Table 3 ECAS 解析結果

| | ALS Mean (SD) | Control Mean (SD) | p value |
|---------------------------------|------------------|----------------------|---------|
| Total ECAS score (136) | 91.9(14.7) | 106.4(10.5) | 0.0032 |
| ALS-specific functions (100) | 67.8(10.4) | 79.9(8.4) | 0.0010 |
| Executive functions (48) | 32.4(7.1) | 39.3(4.8) | 0.0460 |
| Language functions (28) | 24.3(1.8) | 26.6(1.3) | 0.0004 |
| Fluency (24) | 11.1(6.1) | 14.1(4.6) | 0.2170 |
| ALS non-specific functions (36) | 24.1(6.4) | 26.4(5.2) | 0.4028 |
| Memory functions (24) | 12.3(6.2) | 14.5(5.0) | 0.4583 |
| Visuospatial functions (12) | 11.8(0.4) | 11.9(0.3) | 0.8568 |
| ECAS time | 31.7(7.0) | 25.6(6.1) | 0.0541 |

D. 結論

ALS の認知機能, 行動・性格変化の縦断的な評価にはさらに多数例の登録が必要である。認知機能の評価法としての ECAS は ALS 特異的項目, ALS 非特異的項目の ALS, control 間の差違は英語版と同様の傾向を示しており, 本スケールが種々の国際比較に応用できると考えられた。

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

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.
Watanabe Y, et al. 27th International Symposium on ALS/MND, Dublin, December, 2016.

筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価(ALS-FTD-Q-J), 渡辺保裕ほか, 第57回神経学会学術大会, 神戸, 2016.

3. 著書その他

なし

G. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ALS レジストリ（JaCALS）を利用したオミックス研究と創薬促進研究

研究分担者 祖父江 元
名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨 全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者コホート JaCALS を基盤に、東北メディカルメガバンク機構、理研統合生命医科学研究センター、慶応大学生理学との共同研究体制を構築し、ALS の発症、進行、予後、病像と関連する遺伝子多型を同定し、関連する遺伝子発現の動き、増減を探索同定し、それらを修飾する薬剤の探索と検証を行い、臨床試験につなげる。JaCALS の患者登録システムを刷新し、高度な暗号化技術を適用した web による患者登録システムを構築する。新システムは GPSP 指針、ER/ES 指針などの規制要件に準拠するものとし、標準業務手順書 (SOP) に基づいて運用することにより、治療薬の効果・安全性についての長期的な検証、臨床像に応じた治験へのリクルート、ランダム化比較試験が難しい治療の検証等のリアルワールドエビデンス創出などに寄与する。ALS レジストリを基盤とした各種オミックス研究と創薬への展開は、神経変性疾患に対する治療開発研究の新たなパラダイムを提示することができると思われる。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめとする神経変性疾患の病態抑止治療 (disease-modifying therapy) の開発は難しく、これまで十分な成功例は無かった。しかし近年、各種技術の進歩により、ALS の病態に関連する遺伝子・分子が複数同定され、治療薬シーズが多数挙がってきており、創薬のアクティブなフロンティアになりつつある。ALS の治療開発推進のために、ALS の病態と関連した遺伝子・分子のさらなる同定、病態を抑制する薬剤の探索、ALS の経過と関連する因子、バイオマーカーの探索同定、臨床試験・治験の促進と対象患者の円滑なリクルート、新規治療の有効性・安全性の長期的検証が必要である。

B. 研究方法

全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同 ALS 患者コホート JaCALS を基盤に、東北メディカルメガバンク機構、理研統合生命医科学研究センター、慶応大学生理学

との共同研究体制を構築し、ALS の発症、進行、予後、病像と関連する遺伝子多型を同定し、関連する遺伝子発現の動き、増減を探索同定し、それらを修飾する薬剤の探索と検証を行い、臨床試験につなげる。JaCALS の患者登録システムを刷新し、高度な暗号化技術を適用した web による患者登録システムを構築する。新システムは GPSP 指針、ER/ES 指針などの規制要件に準拠するものとし、標準業務手順書 (SOP) に基づいて運用することにより、治療薬の効果・安全性についての長期的な検証、臨床像に応じた治験へのリクルート、ランダム化比較試験が難しい治療の検証等のリアルワールドエビデンス創出などに寄与する。

C. 研究結果

平成 29 年度末までに ALS 患者 1470 例の前向き臨床データの収集と解析を行った。

孤発性 ALS 患者 1241 例のゲノムワイド SNPs データを用いて 1000 ゲノム phase3 を用いた imputation を行い、8,126,211 SNPs データを活用

できるようにした。これを用いて、孤発性 ALS 患者の生存期間（予後）との関連解析を実施したところ、p 値が 10^{-10} 台と 10^{-8} 台を示し、強く孤発性 ALS 患者の生存期間（予後）と関連する SNPs を 2 領域に見出した。これら SNPs と関連して発現が変化する遺伝子を同定し、患者由来細胞での発現解析で検証しつつある。

動物モデル等を用いた基礎的研究により見出された ALS 病態関連遺伝子の患者検体における検証を行っている。ALS 関連遺伝子として同定されている FUS と結合するタンパクの遺伝子について、エクソーム解析により新規変異を有する孤発性 ALS 患者例が 5 例見出された。他にも ALS に関連する数多くの候補機能分子について、多施設からの依頼を受けて病態的意義の検証を行っている。新潟大学と共同で、我が国の ALS 患者における SMN2 遺伝子のコピー数多型の頻度や予後（発症から死亡までの経過）との関連を検証しており、東京大学医科学研究所と共同で、癌のシトルリン化に関わる遺伝子 PADI4 が孤発性 ALS の予後と関連することを明らかにした。

JaCALS における臨床情報はこれまで紙媒体の調査票により収集されてきた。この体制を刷新し、ALS に対する治療開発において、臨床試験の対照群や製造販売後調査用の資料として活用可能な疾患レジストリを開発し、長期経過観察可能な体制を構築している。このレジストリにより臨床試験計画に合致した患者の迅速な臨床試験リクルートを可能にし、ランダム化比較試験が困難な治療介入の安全性やアウトカムを検証も行う。医薬品医療機器総合機構

（PMDA）、厚生労働省および AMED との協議のもと、疾患レジストリのコンセプト定義を行い、研究開発責任者、研究開発分担者にシステム開発委託企業担当者、臨床研究コーディネーターを加えたプロジェクトチームを構成し、ALS レジストリシステムの要件定義および基本設計を行った。開発するレジストリシステムの名称を JaCALS-2 とした。並行して、web 患者

登録システムの機能・詳細設計を行った。システム構築設計、運用・保守、信頼性設計、セキュリティ、拡張性、性能設計、アクセスコントロール、監査証跡、検索可能暗号化技術、スマートフォン対応、権限マスタ管理、ステータス管理、ユーザ個人情報登録管理、CRF 登録項目管理、ユーザ検索項目マスタ管理について詳細な基本設計書を作成した。設計書に基づくシステム開発が進行中であり、デモ版による検証を行っている。また、レジストリの運営についての各種手順書作成を進めている。

D.考察

大規模な前向き臨床情報とゲノムワイド遺伝子多型データとの関連解析により、孤発性 ALS 患者の生存期間と強力に関連する SNPs が見出されてきた。ALS を発症した後の経過、特に生存期間に影響する遺伝子、分子は治療薬の標的として極めて重要であると考えている。SNP と関連するゲノム情報の詳細やそれらによって発現やプライシングが変化する遺伝子が明らかになれば、病態解析から創薬への過程を加速できる。

大規模患者レジストリは、臨床試験の対照群や医療機器・薬剤の製造販売後調査などに活用できるように高い信頼性をもって構築されることが望ましい。ER/ES 指針や 2017 年度に改正された GPSP 基準に沿う形での新しいレジストリの構築により、それが実現される見通しである。

E.結論

ALS レジストリを基盤とした各種オミックス研究と創薬への展開は、神経変性疾患に対する治療開発研究の新たなパラダイムを提示することができる。と考える。

F.健康危険情報

特記なし。

G.研究発表

1. 論文発表

- Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, 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, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018;64,158.e15-158.e19.
- Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G. 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function. *Cell Rep*. 2017;20,3071-3084.
- Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76:759-768.
- Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G. Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res*. 2017,S0168-

0102,30183-9.

- Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:901-907.

2.学会発表

- Sobue G: The 5th Kyoto Course on Bioinformatics for Genomic Medicine – International Symposium on Genomic Medicine – Genomics of Rare and Intractable Diseases, Kyoto, November 10, 2017
- Sobue G: Perspectives of patient registry study for ALS From JaCALS. Summit Meeting for Global Registries of Stroke, Parkinson's disease, and ALS ' to construct a global stroke registry, XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 20, 2017
- Naoki Atsuta, Daichi Yokoi, Ryoichi Nakamura, Hazuki Watanabe, Naoki Hayashi, Mizuki Ito, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Akira Taniguchi, Masaya Oda, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Osamu Kano, Satoshi Kuwabara, Masashi Aoki, Nobutaka Hattori, Ryuji Kaji, & Gen Sobue, JaCALS. Prognosis of Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis according to motor phenotype. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 20, 2017Kyoto,
- Ryoichi Nakamura, Naoki Atsuta, Daichi Yokoi, Genki Tohnai, Hazuki Watanabe, Naoki Hayashi, Mizuki Ito, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Rina Hashimoto, Yuishin Izumi, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Kouichi Mizoguchi, Ryuji Kaji, & Gen Sobue, JaCALS.. Clinical characteristics of familial and

sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients with a Gly93Ser mutation in the SOD1 gene. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 20, 2017

・ Daichi Yokoi, Naoki Atsuta, Akihiro Hirakawa, Ryoichi Nakamura, Hazuki Watanabe, Naoki Hayashi, Mizuki Ito, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Akira Taniguchi, Masaya Oda, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Osamu Kano, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji, & Gen Sobue, JaCALS. The effect of noninvasive positive pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis patients from a Japanese multicenter prospective cohort. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 20, 2017

H.知的所有権の取得状況

特記なし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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 |
|---------------|---|--------------------|--|---------|-----|-----------|---------|
| 割田 仁 | 遺伝学的検査はどのように行いますか？ | 青木正志編集 | 神経内科Clinical Questions & Pearls, 運動ニューロン疾患 | 中外医学社 | 東京 | 2017 | 86-96 |
| 青木 正志 | HGFとALS治療 | 祖父江元専門編集 | アクチュアル脳・神経疾患の臨床NEXT, 神経疾患治療ストラテジー 既存の治療・心悸治療・今後の治療と考え方 | 中山書店 | 東京 | 2017 | 380-386 |
| 長谷川 一子 | ハンチントン病 | 猿田享男, 北村惣一郎監修 | 1336専門家による私の治療 | 日本医事新報 | 東京 | 2017 | 603-606 |
| 佐竹 渉 戸田 達史 | 孤発性疾患のリスク遺伝子の発見 - ゲノムワイド関連解析の現状 | 戸田 達史 | 遺伝子医学MOOK別冊 | メディカルドゥ | 大阪 | 2017 | 39 44 |
| 饗場郁子 | 進行性核上性麻痺 | 猿田享男, 北村惣一郎 | 1336専門家による私の治療 2017-18年度版 | 日本医事新報社 | 東京 | 2017.7.28 | 601-603 |
| 饗場郁子, 下畑享良 | 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)の認知機能障害の特徴と検査法は何か | 日本神経学会 | 認知症疾患診療ガイドライン 2017 | 医学書院 | 東京 | 2017.8.1 | 290-294 |
| 中島孝 | 臨床試験・産学官連携の実際と注意すべき点 | 下畑享良編 | 脳卒中病態学のススメ | 南山堂 | 東京 | 2018 | 304-312 |
| 中島孝 | サイボーグ型ロボットHALによる機能再生治療 | 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘 編 | 神経疾患最新の治療2018-2020 | 南江堂 | 東京 | 2018 | 37-43 |
| 佐藤聡, 中島孝 | HALと小脳障害 | 宇川義一編 | 運動失調のみかた、考えかた 小脳と脊髄小脳変性症 | 中外医学社 | 東京 | 2017 | 332-338 |

| | | | | | | | |
|------------|------------------------------------|---------------------|--|---------|----|------|---------|
| 中島孝,池田哲彦 | ロボットスーツHALは運動ニューロン疾患に有効ですか? | 青木正志編 | 神経内科Clinical Questions& Pearls 運動ニューロン疾患 | 中外医学社 | 東京 | 2017 | 161-167 |
| 中島孝 | サイバニクス治療-HAL医療用下肢タイプの現状と今後 | 祖父江元編 | 神経疾患治療ストラテジー, アクチュアル脳・神経疾患の臨床 | 中山書店 | 東京 | 2017 | 150-157 |
| 中島孝 監訳 | | オリバー/ボラジオ/ウォルシュ編 | 非悪性腫瘍の緩和ケアハンドブックALS(筋萎縮性側索硬化症)を中心に | 西村書店 | 東京 | 2017 | 1-164 |
| 齊藤勇二, 村田美穂 | Parkinson病 | 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘編 | 神経疾患最新の治療 2018-2020 | 南江堂 | 東京 | 2018 | 187-191 |
| 向井洋平, 村田美穂 | パーキンソン病 | 猿田享男, 北村惣一郎監修 水澤英洋編 | 『1336 専門家による私の治療 2017 - 18年度版』 | 日本医事新報社 | 東京 | 2017 | 599-601 |
| 森田光哉 | ALSは単一疾患ですか、どのような亜型が存在しますか?(予後を含む) | 鈴木則宏監修、青木正志編集 | 運動ニューロン疾患 | 中外医学社 | 東京 | 2017 | 38-45 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------------|-----|---------|------|
| Endo H, Uenaka T, Satake W, Suzuki Y, Tachibana H, Chihara N, Ueda T, Sekiguchi K, Taniguchi-Ikeda M, Kowa H, Kanda F, Toda T. | A Japanese WDR45 de novo mutation diagnosed by exome analysis: A case report. | Neurol Clin Neurosci | 5 | 131-133 | 2017 |
| Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H | A nationwide survey of familial syringomyelia in Japan. | J Neurol Sci | 381 | 128-129 | 2017 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|--------|-----------|------|
| Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udassawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenakaes. K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. | Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. | Cell Rep | 18(5) | 1118-1131 | 2017 |
| Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. | An autopsied case of corticobasal degeneration presenting with frontotemporal dementia followed by myoclonus. | Neuropathology | 37(6): | 569-574. | 2017 |
| Kitani-Morii F, Imamura K, Koendo T, Ohara R, Enami T, Shibusawa R, Yamamoto T, Sekiguchi K, Togeuchi J, Mizuno T, Nakagawa M, Inoue H. | Analysis of neural crest cells from Charcot-Marie-Tooth disease patients demonstrates disease-relevant molecular signatures. | Neuroreport. | 28(13) | 814-821 | 2017 |
| Kokubo Y, Banack SA, Morimoto S, Murayama S, Togashi T, Metcalf JS, Cox P.A, Kuzuhara S | beta-N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. | Neurology | 89(10) | 1091-1092 | 2017 |
| Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y, Shibamoto Y | Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. | Neuroradiology. | 59(5) | 431-443 | 2017 |

| | | | | | |
|---|---|---|---------|---------------|------|
| Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwaebara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Numao A, Hirata K; Kanto NMPD investigators. | Characterizing restless legs syndrome and leg motor restlessness in patients with Parkinson's disease: A multicenter case-controlled study. | Parkinsonism Relat Disord. | 44 | 18-22. | 2017 |
| Nishiyama A, Niihori T, Wariita H, Izumi R, Akiyama T, Kase M, Suzuki N, Aoki Y, Aoki M. | Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis | Neurobiol Aging | 53 | 194.e1-194.e8 | 2017 |
| Noto YI, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. | Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time. | Muscle Nerve | 56(6) | 1068-1071. | 2017 |
| Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Kodaga S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, van Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang MR, Higuchi M. | Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. | Brain. | 140(3): | 764-780. | 2017 |
| Noto YI, Simon N, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. | Dynamic muscle ultrasound identifies upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. | Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration | 18(5-6) | 404-410. | 2017 |
| Nakano F, Sakushima K, Umeda F, Yabe I, Endoh A, Sasaki H | Effects of age and glucose levels on lactate levels in cerebrospinal fluid examination of neurodegenerative diseases. | J Neurol Sci | 378 | 45-48 | 2017 |

| | | | | | |
|--|---|------------------|--------|----------|------|
| Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa T, Higo N | Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: Changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. | Brain Res | 1655 | 168-175 | 2017 |
| Sabbagh MN, Schauble B, Anderson K, Richards D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ, Seibyl J | Histopathology and Florbetaben PET in Patients Incorrectly Diagnosed with Alzheimer's Disease. | J Alzheimers Dis | 56(2) | 441-446 | 2017 |
| Shibuya K, Park SB, Howells J, Huynh W, Noto YI, Shahrizaila N, Matamanla JM, Vucic S, Kiernan MC. | Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking. | Muscle Nerve | 55(3) | 424-427. | 2017 |
| Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahinami M, Hirano S, Yamanaka Y, Weibing L, Kunwabara S. | Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. | J Neurol Sci | 379 | 18-21. | 2017 |
| Dzamko N, Gysbers AM, Bandopadhyay R, Borlinger MF, Uchihara A, Zhao Y, Takao M, Wauters S, van de Berg, WD, Takahashi-Fujigasaki J, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Halliday GM | LRRK2 levels and phosphorylation in Parkinson's disease brains and cases with restricted Lewy bodies. | Mov Disord. | 32 (3) | 423-732 | 2017 |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------|---------|-----------|------|
| 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. | 101(6) | 754-762 | 2017 |
| Hayashi Y, Kimura A, Nakamura H, Mimuro M, Iwasaki Y, Hara A, Yoshida M, Inuzuka T. | Neuropathological findings from an autopsy case showing posterior reversible encephalopathy syndrome-like neuroradiological findings associated with premedication including tacrolimus for autologous peripheral blood stem cell transplantation. | J Neurol Sci | 375 | 382-387. | 2017 |
| Yasumasa Kokubo, Sandra Bannack, Satoru Morimoto, Shigeo Murayama, Tatsuya Togashi, James S. Metcalf, Paul Alan Cox, and Shigeki Kuzuhara. | N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of Kii ALS/PDC patients. | Neurology | 89 | 1091-1092 | 2017 |
| Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, Katsuno M, Sobue G, Yoshida M. | Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. | J Neurol. | 264(11) | 2249-2257 | 2017 |
| Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatada, Yasumasa Kokubo, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Shigeo Murayama. | Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii Peninsula, Japan. | Brain Pathol | 27-Sep | | 2017 |
| Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Matsuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. | Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. | J Neuropathol Exp Neurol | 76(9): | 759-768 | 2017 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------|-------------|-----------|------|
| Kuroda M, Muramatsu R, Maeda N, Koyama A, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T. | Peripherally derived FGF21 promotes ret myelination in the central nervous system. | J Clin Invest | 127(9): | 3496-3509 | 2017 |
| Kaneko K, Arakawa R, Uramoto M, Aoki R, Saito K. | Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. | Brain & Dev | 39 | 763-773 | 2017 |
| Morimoto S, Hantsuta H, Komiyama T, Kanemaru K, Tokumaru A. M, Murayama S | Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear hyaline inclusion body disease. | J Neurol Sci | 372 | 447-449 | 2017 |
| Yabe I, Kitagawa M, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H | The efficacy of istradefylline for treating mild wearing-off in Parkinson disease. | Clin Neuropharmacol | 40; 261-263 | 261-263 | 2017 |
| Noda Y, Sekiguchi K, Tokuoka H, Oda T, Hamaguchi H, Kanda F, Toda T. | Ultrasonographic findings of proximal median neuropathy: A case series of suspected distal neuralgic amyotrophy. | J Neurol Sci | 377 | 1月5日 | 2017 |
| Morimoto S, Hantsuta H, Kokuboguchi Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S | Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. | Brain Pathol | 28 (2) | 287-291 | 2017 |
| 中島孝 | サイバニクスの神経疾患への活用 HALの医師主導治験を踏まえた今後の展望と課題 | 神経内科 | 86(5) | 583-589 | 2017 |
| 村田美穂. | ゾニサミドによるParkinson病治療 | 神経内科 | 87(2) | 185-189 | 2017 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------|-------|---------|--------|
| 村田美穂. | パーキンソン治療の今 | クレデンシャル | 103 | 6月11日 | 2017 |
| 村田美穂. | 抗パーキンソン病薬ゾニサミドの発見と展開 | Medical Science Digest | 43(6) | 2月4日 | 2017 |
| 池田哲彦,遠藤寿子,中島孝 | 上肢・下肢リハビリロボット | Clinical Neuroscience | 35(5) | 572-575 | 2017 |
| 中島孝 | 難治性神経・筋疾患に対するコミュニケーション支援技術：透明文字盤，口文字法から最新のサイバニックインタフェースまで | 保健医療科学 | 66(5) | 491-496 | 2017 |
| 長谷川一子 | ジストニアの分類，ジストニアとジスキネジア | Modern Physician | 37(6) | 537-541 | 2017.6 |
| 長谷川一子 | 指定難病としての「遺伝性ジストニア」・ジストニアとジスキネジア | Modern Physician | 37(6) | 617-620 | 2017.6 |
| Toshitaka Kawarai, Kozue Kuwabara, Yasushi Ishida, Ryosuke Miyamoto, Ryosuke Oki, Antonio Orlacchio, Yoshiko Nomura, Mitsumasa Fukuda, Eiichi Ishii, Haruo Shintaku, and Ryuji Kaji | A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. | Parkinsonism Relat Disord. | 46 | 87-89 | 2018 |
| Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. | Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? | Neuropathology. | 38(1) | 98-107 | 2018 |
| Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Koiwa H, Kanda F, Toda T. | Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. | J Neurol | 265 | 552-561 | 2018 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------|-------|---------|----------|
| Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maezawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. | MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. | Parkinsonism Relat Disord. | 48 | 10-16 | 2018 |
| Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H | Mutations in bassoon in individuals with both familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. | Sci Rep | 8 | 819 | 2018 |
| 戸田 達史 | ニューロジェネティクス新時代—次世代シーケンサーが拓く新しい世界 ニューロジェネティクスの歴史と展望 | Clinical Neuroscience | 36 | 150-155 | 2018 |
| Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh J, Aoki N, Jininnai K, Yazawa I, Arai K, Nishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S | 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 Pathology | 27(6) | 748-769 | 2017.Nov |
| 饗場郁子, 下畑享良 | 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症診療の進歩 | Medical Practice | 35 | 415-418 | 2018.3.1 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------|----|-------|------------------|
| Hattori N, Hasegawa K, Sato K, Mitsuyama E, Numachi Y | Clinical evaluation of ropinirole controlled-release formulations at 18-24 mg/day in Japanese patients with Parkinson's disease. | Parkinsonism related Disorders | 40 | 33-39 | Epub 2017 Apr 13 |
|---|--|--------------------------------|----|-------|------------------|