

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

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 中島健二

令和2(2020)年5月

## 目 次

I . 総括研究報告	
神経変性疾患領域における基盤的調査研究に関する研究	研究代表者 中島健二----- 1
(資料) 1 . 令和元年7月19日 ワークショップ (WS) プログラム	----- 9
1-1. WS講演1) 神経難病とガイドライン：稀少性疾患の診療ガイドライン作成	----- 1 0
小島原 典子	
1-2. WS講演2) 神経生理検査：筋超音波検査、経頭蓋磁気刺激検査	--- 1 1
桑原 聡	
1-3. WS講演3) MDS-UPDRSとUDysRS日本語版の作成を通して学んだこと	-- 1 2
武田篤	
1-4. WS講演4) PSP診断基準，臨床試験の状況	----- 1 3
下畑享良	
1-5. WS講演5) 神経変性疾患の頭部MRIの最近の話題と課題	----- 1 4
徳丸阿耶	
1-6. WS講演6) 脊髄空洞症に関する最近の話題	----- 1 6
矢部一郎	
1-7. WS講演7) 本態性振戦の検討	----- 1 9
古和久典	
2 . 2019年12月13-14日 班会議プログラム	----- 2 0
3 . 研究班ホームページ ( <a href="http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html">http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html</a> )	----- 2 5
4 . 「脊髄性筋萎縮症」診断基準 (案)	----- 2 6
5 . 「脊髄性筋萎縮症」診療ガイドライン：目次	----- 2 9
6 . 進行性核上性麻痺診療ガイドライン2020：序文 (案)	----- 3 1
7 . ハンチントン病の診断，治療，療養の手引き - 目次	----- 3 5
8 . 紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism dementia complex に関する診療 マニュアル	----- 3 9
II . 分担研究報告	
1. 家族性ALSの臨床像と遺伝学的背景の解析	----- 4 0
青木 正志	
2. 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害の検出：閾値追跡頭蓋2連発磁気刺激 検査	----- 4 4
桑原 聡	
3 . 多施設共同前向きコホートでみたALS患者に対する気管切開下陽圧換気療法の予後	- 4 7
祖父江 元	
4 . ALS の意味記憶障害と神経ネットワーク変化-熟字訓を用いて	----- 5 2
祖父江 元	
5 . 神経変性班によるパーキンソン病の診断基準の改訂についての検討	----- 5 5
高橋 良輔	
6 . KIF5A変異をもつALS患者の臨床遺伝学的検討	----- 5 7
辻 省次	
7 . シヌクレイノパチー剖検脳における シヌクレインオリゴマー分布の解明	----- 5 8
戸田 達史	
8 . AMED研究班と共同で運用しているCharcot-Marie-Tooth患者レジストリー (CMTPR)か らみえてくるもの	----- 6 0
中川 正法	
9 . 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	----- 6 3
長谷川 一子	

1 0. PSP, CBDの疫学・患者調査及び研究基盤構築 池内 健	-----	6 6
1 1. 大脳皮質基底核症候群を呈した大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺剖検例における臨床像の比較検討～多施設共同研究（Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study） 饗場 郁子	-----	6 8
1 2. 孤発性筋萎縮性側索硬化症の遺伝的背景に関する研究 小野寺 理	-----	7 2
1 3. 大量メチルコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究 梶 龍兒	-----	7 5
1 4. 難病相談ガイドブック第3版 難病医療コーディネーター事例集の作成 吉良 潤一	-----	7 7
1 5. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明 小久保 康昌	-----	8 0
1 6. 脊髄性筋萎縮症の疫学的検討 斎藤 加代子	-----	8 4
1 7. 脊髄性筋萎縮症における患者レジストリ と臨床実態 斎藤 加代子	-----	8 8
1 8. キアリ奇形1型手術例における術後増悪についての考察と脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗- 矢部 一郎	-----	9 1
1 9. 神経有棘赤血球症に関する研究 中村 雅之	-----	9 5
2 0. 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 中島 孝	-----	9 8
2 1. 脊髄髄膜瘤に関するアンケート調査 野中 雄一郎	-----	1 0 1
2 2. パーキンソン病治療の費用対効果算出のための日本語版EQ5D-5Lを用いたQOLと重症度の関連の研究 服部 信孝	-----	1 0 2
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-- 保住 功	-----	1 0 6
2 4. 医療技術評価の例としての「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン委員会文書」和訳 小島原 典子	-----	1 0 9
2 4(附)医療技術評価：脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン[ID1069]委員会文書和訳 小島原 典子	-----	1 1 0
2 5. パーキンソン病等治験推進システム( Team JParis )のデータベースを活用した服薬調査 西川 典子	-----	1 2 7
2 6. 神経変性疾患の神経病理に基づく疫学研究（疫学神経病理） 村山 繁雄	-----	1 2 9

27. PLS型症例の臨床像: JaCALS登録例を中心に 森田 光哉	----- 130
28. 大脳皮質基底核変性症剖検例の病理診断の検証 ~多施設共同研究 (J-VAC study) ~ 吉田 眞理	----- 132
29. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の認知機能の評価スケール日本語版Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen(ECAS)のバリデーション 渡辺 保裕	----- 134
30. パーキンソン病における認知症の発症に関連する因子の検討 望月 秀樹	----- 138
31. CBD mimicsの検討, MDS進行性核上性麻痺診断基準(MDS PSP diagnostic criteria) 日本語版の作成 下畑 享良	----- 140
32. 脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定 桒中 正博	----- 141
33. 本態性振戦(重症)に関する研究 古和 久典	----- 142
34. Perry症候群の検討 坪井 義夫	----- 143
35. パーキンソン病と進行性核上性麻痺の認知機能障害及び臨床像の解析 武田 篤	----- 146
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 148

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、18)本態性振戦、19)Perry症候群の19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、レジストリ研究について検討を行った。

**研究分担者：**

氏名 青木 正志  
所属・職 国立大学法人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脳神経内科学・教授  
氏名 祖父江 元  
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・特任教授  
氏名 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分子神経学・特任教授  
氏名 戸田 達史  
所属・職 東京大学医学部附属病院神経内科・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・病院長  
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神経内科/神経難病研究室・医長/室長  
氏名 池内 健  
所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・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リハビリテーション部・リハビリテーション部長  
氏名 小野寺 理  
所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授  
氏名 梶 龍兒  
所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・特命教授  
氏名 吉良 潤一

所属・職 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授  
氏名 小久保 康昌  
所属・職 国立大学法人三重大学大学院地域イノベーション学術研究科・招へい教授  
氏名 齊藤 加代子  
所属・職 東京女子医科大学医学部・所長/特任教授  
氏名 矢部 一郎  
所属・職 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室・准教授  
氏名 中村 雅之  
所属・職 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・准教授  
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 順天堂大学大学院医学研究科・教授  
氏名 保住 功  
所属・職 岐阜薬科大学薬物治療学研究室・教授  
氏名 小島原 典子  
所属・職 東京女子医科大学医学部・准教授  
氏名 西川 典子  
所属・職 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳神経内科診療部・医長  
氏名 村山 繁雄  
所属・職 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高齢者ブレインバンク・部長  
氏名 森田 光哉  
所属・職 自治医科大学附属病院リハビリテーション/医学部内科学講座神経内科学部門・

リハビリテーション科科长/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 鳥取大学医学部医学科脳神経内科学分野・  
准教授  
氏名 望月 秀樹  
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・  
教授  
氏名 下畑 享良  
所属・職 国立大学法人岐阜大学大学院医学系研究  
科・教授  
氏名 埜中 正博  
所属・職 関西医科大学医学部・診療教授  
氏名 古和 久典  
所属・職 (独)国立病院機構松江医療センター統  
括診療部・診療部長  
氏名 坪井 義夫  
所属・職 福岡大学医学部神経内科学・教授  
氏名 武田 篤  
所属・職 独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病  
院・院長

- 2) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルを作成する。
- 3) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に、我が国の知見も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した診断基準・重症度分類の作成に向けて検討する。
- 4) 患者レジストリを構築し、個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集を進める。
- 5) 神経変性疾患の診断における臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの臨床検査の有用性と活用を検討する。
- 6) 神経変性疾患は臨床診断と病理診断が解離する例が少ないことが指摘されており、両者の比較検討による臨床診断基準についても検討する。
- 6) 遺伝子診断の体制や、神経難病診療に関する診療・療養体制やリハビリテーションについても検討する。

## A. 研究目的

神経変性疾患領域の、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)、Parkinson病(PD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、Huntington病(HD)、神経有棘赤血球症(NA)、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症(FTLD)、Charcot-Marie-Tooth病(CMT)、遺伝性ジストニア、神経フェリチン症・神経鉄沈着症(NBIA)、紀伊ALS/Parkinson認知症複合(紀伊ALS/PDC)、特発性基底核石灰化症(IBGC)、脊髄髄膜瘤、本態性振戦(ET:平成30年度に追加)、Perry症候群(令和元年度に追加)を対象とした。これら19疾患を対象とし、疫学調査による実態把握、患者レジストリの構築、患者情報・生体試料の収集、診断基準・重症度分類の改訂について検討し、診療ガイドライン・診療マニュアルの作成・改訂により難病医療の均てん化や療養の改善を図り、診療体制の整備も検討し、我が国における診療向上と厚生行政施策に貢献することを目的として、研究を進めた。

## B. 研究方法

1) 診療ガイドライン(GL)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。

(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により本「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」全体に関して承認を得て研究を実施した。研究分担者などによる個別的研究については、必要に応じて各施設で個別審査を受けて研究を実施した。

## 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)

#### 1) ALS診断基準に関する検討

ALSの早期診断・早期治療のための診断基準作成が求められている。現行の指定難病診断基準の妥当性を確認した。

2) 日本神経学会と連携し、ALS診療GL改定に向けて委員会を立ち上げて、第一回の委員会を開催して改定作業を開始した。

### 3) 診断基準、重症度分類、ガイドラインの改訂に向けてのエビデンス蓄積の準備的検討

- a) 経頭蓋磁気刺激による閾値追跡頭蓋2連発磁気刺激検査によるshort interval intracortical inhibitions (SICI) がALS患者において低下しており、評価法の少ない上位運動ニューロンの補助検査法としての有用性を確認した。今後、診断基準への応用についての検討を進める。
- b) オランダから報告されたALSの行動・性格変化や認知症に関するアンケートである ALS-FTD-Q-Jを作成して研究班Hpに掲載して公開し (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>)、論文発表を行った (研究論文発表1: 資料3)。
- c) ALS・FTLDの包括的な認知機能・行動異常評価法であるECAS日本語版 (資料3. <http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/ECAS-J%20ver%201.05.pdf>) のバリデーションを進めた。
- d) 運動障害疾患であるALSの言語機能に関する解析を進めた (研究論文発表3)。
- e) 家族性ALS全134家系の臨床情報とゲノムDNA収集を進め、遺伝子型 表現型関連を検討し、欧米と異なる多様性を明らかにした。
- f) 関連研究班と連携・協力して1600例を目標に進めた多施設共同コホートJaCALS研究では、令和元年10月末で1,766例の患者登録を行った。人工呼吸器装着患者の予後と関連因子を明らかにした (研究論文発表2)。
- g) AMED「高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅰ相試験-医師主導治験-」班と連携し、令和元年10月で観察期203例、治療期130例の登録を終了し、令和2年2月で治療期を終了した。

## 2. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

### 1) 診断基準

現行の診断基準は臨床症状の発現により診断が確定されるが、新たな治療薬の登場により早期

治療の必要性、特に、小児においてより早期治療の開始が重要であるとの指摘もあり、遺伝子診断による診断基準について検討した (資料4)。小児領域の日本小児科学会と日本小児神経学会、成人例領域の日本神経学会と連携し、協議を進めている。

### 2) SMA診療GLの作成

システマティックレビューを終え、現在、原稿を作成中である (資料5)。

### 3) SMAでは、患者レジストリ研究 (目標総数400例) を進めており、令和2年3月時点で277例を収集した。

### 4) SMAにおいて治療や治験の指標バイオマーカーに関する検討を進めた。

### 5) 平成30年1月に実施したSMA全国アンケート調査 (回収率は51.9%) の解析を進め、我が国のSMAの実態を明らかにした。

## 3. 原発性側索硬化症 (PLS)

我が国ではPLSをALSの一亜型と考える脳神経内科医も多い。ALS患者レジストリであるJaCALSにPLS型として14症例が登録されている。このうち上位運動ニューロン障害のみを呈する症例は1例のみであった。今後PLSを対象としたレジストリを構築して解析する必要があると考えられた。

## 4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

リユープロレリン酢酸塩使用SBMA例について臨床データ収集検討を進めた。

## 5. Parkinson病 (PD)

### 1) 診断基準の検討

2015年にMovement Disorder Society (MDS) から新しい国際的診断基準が示されているが、検査や項目数も多く、一般臨床における実用性に課題があると考えられ、当面は現行の指定難病PD診断基準を用いることを推奨することとした。

### 2) 診療GL

2018年に公開した診療GLの周知・普及を図った。

### 3) 「PD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」研究

2019年12月までに治験の速やかな導入に有効な187例のPDデータベースを作成した。今後、Webを用いたシステム構築の検討も検討している。

- 4) 200例のPD例について、DS-UPDRS、PDQ-39、費用対効果に応用可能な生活の質評価であるEQ-5D-5Lを評価し、EQ-5D-5Lの項目内のvisual analogue scale (VAS)とMDS-UPDRS part I-IV、PDQ-39 summary index (SI)に有意な相関関係を確認した。
- 5) 診断基準、重症度分類、GLの改訂に向けてのエビデンス蓄積の準備的検討
  - a) 2010～2014年度臨床調査個人票より128,885例のPDを抽出し、元々認知症を認めない患者における認知症の出現と関連する臨床項目について検討した。
  - b) 56例のPDにおける認知機能障害・運動機能障害の重症度と脳MRIにおけるMeynert基底核体積の間に有意な相関が認められ、進行度を表す簡便なマーカーとして示唆された。
  - c) PDの原因タンパクであるシヌクレインを高齢者連続剖検例において検討し、高齢者の1/3にLewy小体病理を認めた（研究論文発表4）。

## 6. 進行性核上性麻痺（PSP）

- 1) 診断基準に関する検討
  - a) 国際運動障害学会（MDS）から報告されたPSP診断基準の日本語版を作成し、研究班ホームページ（Hp）に掲載した（<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/12MDS-PSP.pdf>）。
  - b) タウに関連するPET検査（18F-THK5351）による画像検査の有用性も示され、PSPとPDとの鑑別に有用であることを確認した。
  - c) 神経変性疾患ではしばしば臨床診断と病理診断が乖離していることがあるところから、両者の対比により診断の妥当性を検証した。PSP病理診断例について、病変分布と臨床症状を後方視的に対比し、より正確な診断基準作成に向けて検討を進めた。

- 2) 海外から報告されて使用されているPSP重症度評価法（PSP-rating scale：PSP-RS）の翻訳と逆翻訳を行って原著者による確認も行って作成した日本語版を、許諾を得て研究班Hpに掲載した（<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/13PSP-RS.pdf>）。妥当性検討を準備している。
- 3) PSP診療GLの原稿を作成し、日本神経治療学会による査読を受けた。査読意見に従って修正版を作成した（資料6）。
- 4) AMED「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」班と連携し、PSP・CBD患者レジストリJALPAC研究において目標延べ収集症例数300例として研究を進め、複数回収集を含めた収集数458（登録症例数294例）を収集した。

## 7. 大脳皮質基底核変性症（CBD）

レジストリ研究J-VAC研究を進め、36例のCBD病理診断例、32例のCBD mimics例を収集し、病理診断と臨床症状を比較検討した。今後、CBD臨床診断基準の作成に向けて検討を進める。

## 8. Huntington病（HD）

- 1) HD診療GLの原稿を作成し、日本神経治療学会による査読と修正を終え、同学会誌へ掲載予定である（資料7）。
- 2) 100例を目標としてレジストリを立ち上げた。HDレジストリのHp（<https://www.huntington.jp/>）を作成し、公開した。

## 9. 神経有棘赤血球症（NA）

- 1) 作成して研究班Hpに掲載しているNA診療マニュアル（<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/神経有棘赤血球症.pdf>）の普及を進めた。
- 2) 遺伝子変異分布と症候について解析した（研究論文発表5, 6）。

## 10. 脊髄空洞症

キアリ奇形1型の大孔部減圧術・硬膜外層切除を受け1年以上の画像フォローが可能であった24

例の脊髄空洞症について解析し、術後の空洞増悪予防を検討した。  
脊髄空洞症の素因遺伝子についても検討した。

#### 11. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

FTLDのレジストリ (FTLD-J) において、5例の剖検情報、121例の臨床情報、122例の血漿・DNAサンプルを収集し、目標100例以上の収集を達成した。さらに、FTLD研究を進める。

#### 12. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

AMED「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」班と連携し、CMT患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」システムを構築し、目標500例のCMTのレジストリで2020年2月末で登録患者421名、延べアンケート回答数598件である。

#### 13. 遺伝性ジストニア

- 1) 新たな遺伝子変異が報告される度に遺伝性ジストニア診断基準の改定を検討してきており、今後も継続する。
- 2) 遺伝性ジストニアの遺伝子診断システムの構築について検討を進めた。
- 3) 遺伝性ジストニアについて、日本神経学会と連携して作成したジストニア診療GL2018の普及に努めた。
- 4) ジストニアレジストリ (ジストニアコンソーシアム) を構築した。

#### 14. 神経フェリチン症・神経鉄沈着症 (NBIA)

診療GL策定の検討を開始した。遺伝子診断システム構築についても検討を進めた。

#### 15. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

- 1) 紀伊ALS/PDCのレジストリを立ち上げ、240例の過去例、30例の現在例の基盤データを整備した。
- 2) 血液バイオマーカー解析と腸内細菌解析に向けたサンプルの収集を行った。
- 3) 診療マニュアルを作成し、日本神経学会により2

019年11月に承認され、日本神経学会のHpで公開した (資料8. [https://neurology-jp.org/guidelinem/pdf/als\\_pdc.pdf](https://neurology-jp.org/guidelinem/pdf/als_pdc.pdf))。

#### 16. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

AMED研究班と連携してレジストリを作成し、脳脊髄液中の疾患バイオマーカーを検討した。  
「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成中である。

#### 17. 脊髄髄膜瘤

- 1) GL作成組織の編成を、日本小児神経外科学会と連携して行った。SCOPEを作成した。
- 2) 小児成人期移行医療について検討を進めている。都道府県指定難病申請担当窓口を対象としアンケート調査を行った (回収率: 66%)。平成29/30年度それぞれの新規申請数は9/14件、継続申請数は10/18件で、申請診療科は脳神経外科、次いで小児科や内科であった。問題点として、未だ制度を理解していない指定医や指定医療機関があることが把握された。また、臨床調査個人票に係る多量の業務に関しオンライン化の希望が寄せられた。本症の指定難病に関する啓発が必要と考えられた。

#### 18. 本態性振戦 (ET: 平成30年度に追加)

- 1) 60歳以上の地域住民における有病率は約2%で、その半数以上に家族歴が認められた。
- 2) 脳神経内科医に対して行ったアンケート調査の結果から「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例を経験していることが明らかとなった。
- 3) GRADE システムを取り入れたMinds2017に準拠して診療GL作成に向けて、作成メンバーを決定してCQ作成を終了した。

#### 19. Perry症候群 (令和元年度に追加)

今年度から本研究班に参加した研究分担者が策定した臨床診断基準に関する妥当性を検討した。今後、重症度基準、診療ガイドラインの策定につ

いて検討を進める予定である。

## 20. 神経変性疾患全体としての横断的検討

疾患横断的な検討として、以下を実施した。

- 1) 難波班などと連携して遺伝子診断実施体制整備を検討した。
- 2) ALS、SBMA、SMA、CMTなどの神経変性疾患のリハビリテーションにおけるHALの長期使用の有効性について検討した。2019年1月に厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班と連携して、EDCに長期データを収集し、4施設からなる多施設共同観察研究を開始した。
- 3) 全国の難病医療コーディネーターの取組例を収集し、「難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック改訂第3版 事例集」を作成し、2,000部を全国の関係機関に無料配布した。また、令和元年11月に、難病医療コーディネーターの教育コースを開催した。
- 4) ブレインバンク生前同意登録剖検例を基盤に構築し、神経病理診断に基づく診療体制の構築を進めた。
- 5) 指定難病診療における遠隔診療に関するアンケート調査を指定難病患者に対して実施した。遠隔診療について理解していると回答した回答は約1/3に限定されていた。

## 21. 研究班ワークショップ

令和元年7月19日に、日本消防会館（東京都港区虎ノ門2丁目9番16号）大会議室においてワークショップを開催した（資料1）。

## 22. 研究班会議

令和元年12月13-14日に、JA共済ビルカンファレンスホール（東京都千代田区平河町2-7-9）において研究班の班会議を開催した（資料2）。

## 23. 研究班のHp

研究班Hpにより、本研究班に関する活動や神経変性疾患の周知・広報活動として進めた。

24. 指定難病関連遺伝子調査、SMA頻度調査、難病指定医の申請・更新における研修資料の作成などに協力した。

## 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、関連実用化研究班と連携し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学・レジストリ研究、患者調査などを行った。

令和元年度は研究期間3年間の3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

令和元年度には、関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会と協力し、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。

診断基準の次の改訂に向けて患者データ収集を継続し、各神経変性疾患についてより適切な診断基準について検討を行った。

ALSでは現行の指定難病ALS診断基準の妥当性も確認すると共に、よりの確な早期診断に向けて検討を進めた。現在、上位運動ニューロン徴候評価法が神経診察しかないところから、臨床検査法として経頭蓋磁気刺激検査法の有用性を確認した。

長く治療薬のなかったSMAにおいて治療薬が登場して早期治療の重要性も指摘され、遺伝子検査などによる診断基準についてその倫理的側面にも配慮した検討を進めた。

PLSにおいては、独立した疾患概念や診断における問題点も指摘した。

PDの診断基準に関し、日常診療における一般的な使用には不向きであると思われ、当面は現行の指定難病PD診断基準を用いることが推奨された。

MDSが報告したPSP診断基準の日本語版を作成し研究班ホームページ(Hp)に掲載した。

CBDでは、CBD病理診断例とCBD mimics例を収集したレジストリJ-VAC研究を進め、CBD診断基準について検討した。

遺伝性ジストニアでは、新たに病因遺伝子が発見されるたびに繰り返し改訂を行うよう、検討を行ってきた。

本態性振戦の診断基準については、MDSが報告している診断基準の妥当性を検討した。

今年度から当研究班に加わったPerry症候群について、2018年に本研究班分担研究者から報告された国際診断基準の妥当性を検討した。

重症度に関して、海外から報告されて研究班で翻訳と逆翻訳を行って原著者による確認も行って作成したPSP重症度評価法日本語版を作成して研究班Hpに掲載した(<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/13PSP-RS.pdf>)。

ガイドライン(GL)については、未作成疾患については作成作業を進め、すでに作成して発行した疾患については普及に努め、改定に向けての取り組みも行った。

患者・家族向けのマニュアル・手引きを、研究班Hpに掲載してダウンロードが可能とし、その普及に努めた。

神経変性疾患各疾患に関するレジストリ研究も進めた。

ALS、PD、PSP、CBD、FTLD、CMT、紀伊ALS/PDCに関する講演などを実施し、啓発活動に取り組んだ。

研究班ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)により、本研究班の活動についての周知を図った。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

1) Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Ito S, Adachi T, Takigawa H, Masuda M, Atsuta N, Adachi Y, Iose S, Arai K, Yokota O, Oda M, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K,

Nomoto M, Sobue G, Beeldman E, Hanajima R, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J research group. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol*. 2020.

2) Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Mar;91(3):285-290.

3) Ogura A, Watanabe H, Sobue G, et al. Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:506-517.

4) Sekiya H, Kowa H, Koga H, Takata M, Satake W, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T. Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation. *Acta Neuropathologica* 2019;137:455-466.

5) Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwataishi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A. Novel pathogenic VPS13A gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis. *Neurol Genet*. 2019 May 1;5(3):e332. doi: 10.1212/NXG.0000000000000332. eCollection 2019 Jun.

6) Urata Y, Nakamura M, Sasaki N, Shiokawa N, Nishida Y, Arai K, Hiwataishi H, Yokoyama I, Narumi S, Terayama Y, Murakami T, Ugawa Y, Sakamoto H, Kaneko S, Nakazawa Y, Yamasaki R, Sadashima S, Sakai T, Arai H, Sano A. Novel pathogenic XK mutations in McLeod syndrome and

interaction between XK protein and chorein.  
Neurol Genet. 2019 Apr 22;5(3):e328. doi:  
10.1212/NXG.0000000000000328. eCollection 2019  
Jun.

7) Miyahara H, Matsumoto S, Mokuno K, Dei R,  
Akagi A, Mimuro M, Iwasaki Y, Yoshida M.  
Autopsied case with MERRF/MELAS overlap  
syndrome accompanied by stroke-like episodes  
localized to the precentral gyrus.  
Neuropathology 39(3) 212-217 2019

## 2. 学会発表

古和久典, 深田育代, 中島健二: 本態性振戦の治  
療に関する全国アンケート調査結果報告 (第37回日  
本神経治療学会総会, 2019年11月, 東京)

## 資料

1. 令和元年7月19日 ワークショップ (WS) プログ  
ラム

資料1-1. WS講演1) 神経難病とガイドライン: 稀少  
性疾患の診療ガイドライン作成

資料1-2. WS講演2) 神経生理検査: 筋超音波検査、  
経頭蓋磁気刺激検査

資料1-3. WS講演3) MDS-UPDRSとUDysRS日本語版の  
作成を通して学んだこと

資料1-4. WS講演4) PSP診断基準, 臨床試験の状況

資料1-4. WS講演5) 神経変性疾患の頭部MRIの最近  
の話題と課題

資料1-5. WS講演6) 脊髄空洞症に関する最近の話題

資料1-6. WS講演7) 本態性振戦の検討

資料2. 2019年12月13-14日 班会議プログラム

資料3. 研究班ホームページ

(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)

資料4. 「脊髄性筋萎縮症」診断基準 (案)

資料5. 「脊髄性筋萎縮症」診療ガイドライン: 目次

資料6. 進行性核上性麻痺診療ガイドライン2020:  
序文 (案)

資料7. ハンチントン病の診断, 治療, 療養の手引  
き - 目次

資料8. 紀伊半島南部に多発するALSとALS-  
parkinsonism dementia complex に関する診療マニ  
ュアル

## 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

## 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・脱落をきたす神経変性疾患であり、国内外で増加中ながら根本的治療が未確立ゆえに、その調査研究は厚生労働行政において重要である。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。家族性 ALS の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、自験 134 家系を対象に臨床像と網羅的な遺伝子の解析をおこない、45% において病原遺伝子変異を同定し、1 家系に新規 *VCP* 変異を見出した。一方、ALS 同様の難治性神経変性疾患であるタウオパチーの生体脳内病変を  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET を用いて可視化し、進行性核上性麻痺（PSP）と Parkinson 病（PD）の鑑別における有用性について検討した。PD 群と比較して、PSP 群では補足運動野、淡蒼球、中脳、小脳白質、大脳白質などで  $^{18}\text{F}$ -THK5351 集積亢進を認め、小脳白質や大脳白質の関心領域が PSP と PD の疾患鑑別に有用であることが示唆された。

### 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% は家族性に発症し家族性 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：進行性核上性麻痺（PSP）と Parkinson 病（PD）はともにパーキンソニズムや認知症をきたし診断に苦慮することがある。今回、我々はタウ凝集体とモノアミン酸化酵素 B に結合する  $^{18}\text{F}$ -THK5351 トレーサーを用いて、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET<sup>1)</sup> が PSP と PD の鑑別に有用であるかを検討した。

### B. 研究方法

研究 1：これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に新たな 23 家系を加えた 134 家系を対象とした。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、新規 23 家系では 63 遺伝子へと拡大しターゲットリシーケ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を実施した。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：PSP 19 名（PSP-RS 14 名、PSP-P 5 名）、PD 7 名に、認知・運動機能検査、頭部 MRI、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET を施行した。PMOD ver. 3.6（PNEURO）ソフトを用いて、各個人

の MRI 画像から関心領域を設定し、各領域と小脳皮質の比 (SUVR) を算出した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線から Area Under the Curve (AUC) 値を算出し両疾患の鑑別に用いた。また、各種臨床スコア(認知・運動機能スコア)と SUVR 値との相関について検討した。

#### (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、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：分担研究者らの施設で集積してきた日本人家族性 ALS 134 家系の臨床像と遺伝学的背景を解明した。111 家系において全 35 遺伝子を解析対象としたターゲットリシーケンス解析を行った(論文発表済, Nishiyama A, *et al.* Neurobiol Aging 2017) 後、新たに集積した 23 家系においては全 63 遺伝子を対象として解析を行い、病原遺伝子変異未同定例に対してエクソーム解析を実施した。

遺伝子型と臨床的表現型の比較解析を継続して行い、31% (41 家系) を占める *SOD1* 変異例、9% (12 家系) を占める *FUS* 変異例の特徴を抽出した。*SOD1* 変異例は平均発症年齢 48.4 歳、平均罹病期間は 4.9 年で孤発例に比べやや若年、下肢発症、長期経過例が多く、変異により地域集積性がみられた。*FUS* 変異は、若年発症・上肢近位筋もしくは頸筋発症で進行が速いという特徴があった。さらに、3 家系 (2%) に *TARDBP* 変異を同定し、急速進行例 (p.G376D 変異) に関して臨床的特徴と表現型解析に関する論文報告を行った。また、p.N345K 変異例について病理学的検知を得た。加えて 1 家系に *OPTN* p.E478G 変異を

同定した。沖縄出身の 1 家系においては、近位筋優位運動感覚ニューロパチーの病的変異である *TFG* 変異を同定した。また、遺伝性痙性対麻痺に関連する *ALDH18A1* 変異を見出した。

総じて 45% の日本人家族性 ALS 家系において病原遺伝子変異を同定し、1 家系には家系内で疾患に連動して伝搬される新規 *VCP* 遺伝子変異を見出した。新規の病因変異を同定すべく、絞り込みを実施し、*TBKI*、*ANXA11*、*KIF5A* といった ALS 関連遺伝子において複数の候補変異を検出しており、引続き機能解析により病原性を解明していく。

研究 2：PD 群と比較して、PSP (全体) 群では補足運動野、淡蒼球、中脳、小脳白質、大脳白質などで、PSP-RS 群では補足運動野、淡蒼球、視床、中脳、小脳白質、大脳白質で、PSP-P 群では小脳白質、大脳白質で <sup>18</sup>F-THK5351 集積亢進を認めた。PSP と PD の鑑別では小脳白質 (AUC = 0.917)、大脳白質 (AUC = 0.835)、中脳 (AUC = 0.827) が有用であり、PSP-RS と PD の鑑別には小脳白質 (AUC = 0.939)、中脳 (AUC = 0.878)、淡蒼球 (AUC = 0.827)、PSP-P と PD の鑑別には大脳白質 (AUC = 0.886)、小脳白質 (AUC = 0.857)、上後頭回 (AUC = 0.829) が有用であった。PSP、PD において、各種臨床スコアと SUVR 値の間には相関を認めなかった。

### D. 考察

研究 1：日本人家族性 ALS 新規家系を加えた自験 134 家系の臨床像 (表現型) とその約半数の遺伝学的背景を明らかにすることができた。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、遺伝子変異の頻度における人種差と、分子病態の多様性が示唆された。続く機能解析にて複数の候補遺伝子変異の病原性解明が期待される。

研究2:PSPとPDともに各種臨床スコアと<sup>18</sup>F-THK5351集積には相関がなかったが、PSP群とPD群では<sup>18</sup>F-THK5351の集積パターンが異なり、小脳白質や大脳白質の関心領域がPSPとPDの疾患鑑別に有用であることが示唆された。

## 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さらに進んだ。このような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。また、<sup>18</sup>F-THK5351 PETはPSPとPDの疾患鑑別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 (2019/4/1~2020/3/31 発表)

### 論文発表

Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, Nakamura R, Nakatochi M, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Morita M, Kano O, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, **Aoki M**, Aiba I, Mizoguchi K, Oda M, Kaji R, Sobue G. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2020; 91: 285-290.

Yu Y, Nakagawa T, Morohoshi A, Nakagawa M, Ishida N, Suzuki N, **Aoki M**, Nakayama K. Pathogenic mutations in the ALS gene C9orf72 cause cytoplasmic mislocalization of Cyclin F and elevated VCP ATPase activity, **Hum Mol Genet** 2019; 28: 3486-3497.

Takeda T, Iijima M, Shimizu Y, Miyashiro M, Onizuka H, Yamamoto T, Nishiyama A, Suzuki N, **Aoki M**, Shibata N, Kitagawa K. **Neuropathology** 2019; 39: 286-293.

Warita H, Kato M, Asada R, Yamashita A,

Hayata D, Adachi K, **Aoki M**. Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Intrathecal Injection of Recombinant Human HGF (KP-100) in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Phase I Trial. **J Clin Pharmacol** 2019; 59: 677-687.

Inoue-Shibui A, Kato M, Suzuki N, Kobayashi J, Takai Y, Izumi R, Kawauchi Y, Kuroda H, Warita H, **Aoki M**. Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole-administered amyotrophic lateral sclerosis patients: a retrospective observational study. **BMC Neurol** 2019; 19: 72.

Akiyama T, Suzuki N, Ishikawa M, Fujimori K, Sone T, Kawada J, Funayama R, Fujishima F, Mitsuzawa S, Ikeda K, Ono H, Shijo T, Osana S, Shirota M, Nakagawa T, Kitajima Y, Nishiyama A, Izumi R, Morimoto S, Okada Y, Kamei T, Nishida M, Nogami M, Kaneda S, Ikeuchi Y, Mitsunashi H, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, **Aoki M**. Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons. **EBioMedicine** 2019; 45: 362-378.

Eura N, Sugie K, Suzuki N, Kiriya T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, **Aoki M**. A juvenile sporadic amyotrophic lateral sclerosis case with P525L mutation in the FUS gene: A rare co-occurrence of autism spectrum disorder and tremor. **J Neurol Sci** 2019; 398: 67-68.

Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, **Aoki M**, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K. A novel homozygous mutation of the *TFG* gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. **J Hum Genet** 2019; 64(2):171-176.

Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano

O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, **Aoki M**. Longitudinal changes in <sup>18</sup>F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. **Eur J Neurol** 2019; 26: 1205-1211.

## 2. 学会発表

秋山徹也, 鈴木直輝, 石川 充, 川田治良, 藤井輝夫, 藤島史喜, 舟山 亮, 中山啓子, 三橋弘明, 割田 仁, 岡野栄之, **青木正志**. Elucidating axonal pathophysiology under fused in sarcoma (*FUS*)-mutant ALS motor neurons. 第 60 回日本神経学会学術大会 (大阪) 2019 年 5 月 22 ~ 25 日.

鈴木直輝, 川田治良, 秋山徹也, 光澤志緒, 加藤昌昭, 割田 仁, 藤井輝夫, Kevin Eggan, 岡野栄之, **青木正志**. Motor nerve organoid to analyze axonal degeneration as the early event in ALS. 同上.

割田 仁, 四條友望, 池田謙輔, 秋山徹也, 光澤志緒, 中村尚子, 小野洋也, 西山亜由美, 鈴木直輝, **青木正志**. Microvasculature as a pro-inflammatory component in a rat model of ALS. 同上.

四條友望, 割田 仁, 鈴木直輝, 池田謙輔, 光澤志緒, 秋山徹也, 小野洋也, 西山亜由

美, 井泉瑠美子, **青木正志**. BMP4, a bone morphogenetic protein, accelerates disease progression of amyotrophic lateral sclerosis. 同上.

林 直毅, 熱田直樹, 横井大知, 中村亮一, 勝野雅央, 和泉唯信, 金井数明, 服部信孝, 谷口 彰, 森田光哉, 狩野 修, 澁谷和幹, 桑原 聡, 鈴木直輝, **青木正志**, 餐場育子, 溝口功一, 梶 龍兒, 祖父江 元, JaCALS. 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者の背景と予後因子の検討. 同上.

菊池昭夫, 江面道典, 岡村信行, 長谷川隆文, 石木愛子, 原田龍一, 菅野直人, 吉田隼, 小林潤平, 荒井啓行, 谷内一彦, 古本祥三, 田代 学, 工藤幸司, 武田 篤, **青木正志**. <sup>18</sup>F-THK5351 PET による進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別の検討. 同上.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害の検出：  
閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査

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、日本人ALS患者診断における有用性を検討し、臨床症候との関連を検討した。臨床症候との明らかな関連は認められなかったが、日本人ALS患者の診断にも有用である可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の診断には、上位運動ニューロン徴候を検出することが必須である。しかし、現状では上位運動ニューロン徴候の評価には、神経診察以外に検出法がない。閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査(TT-TMS)は、運動皮質興奮性を詳細に評価できる検査手法として近年注目を集めており、ALS上位運動ニューロン障害の評価手法として有用な可能性が指摘されている。特にこの検査で検出されるaveraged short interval intracortical inhibition (SICI) (1-7ms)は、感度73%および特異度80%という高い識別度でALSとALS類似疾患を鑑別できることが報告されている(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。さらに、この検査項目を含んだALS診断スコアが、Awaji診断基準よりもより高い感度および特異度でALSを診断する可能性が、昨年報告された(Geevasinga et al., Lancet Neurol. 2015)。しかしこれらの論文は、主に白人を対象とした研究であり、日本人を対象とした報告はない。さらに、TT-TMS所見と臨床症候との関連は、不明の点が多い。TT-TMSを日本人ALS患者に適応し、臨床症候との関連を検討した。

**B. 研究方法**

短母指外転筋から、目標とするMotor evoked potential (MEP)振幅0.2mVを導出するための最適な刺激閾値を追跡する、TT-TMSをALS患者29名および健常者26名に実施した。条件刺激として、目標振幅を導出する刺激強度の80%強度の磁気刺激を設定した。刺激間隔を1~30msに設定し、各刺激間隔で、目標振幅を導出する試験刺激強度を測定した。またこの刺激強度を、目標振幅を導出する単発刺激と比較し、その割合を算出した。更に、averaged SICI(1-7ms)値と、臨床所見との関係を解析した。

**(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**

日本人ALS患者の背景は、平均年齢69.3(13.3)歳、男性12名、女性17名であり、初発部位は球症状8名、上肢10名、下肢11名で、平均罹病期間は16.0(11.0)か月であった。短母指外転筋の筋力はMRCスケールで平均3.9(0.8)であり、平均ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)は40.8(3.9)であった。複合筋活動電位振幅は、平均4.2(2.4)mVであった。

ALS患者29名のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は4.3(10.6)%、健常者26名のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は12.2(9.8)%であり、ALS患者で有意に低下していた( $p < 0.01$ )。既報(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)において皮質興奮性

上昇の基準値とされるaveraged SICI(1-7ms)値5.6%を下回る症例は、約60%であった。健常者でAveraged SICIが低下していた症例は約20%であった。ALS患者のAveraged SICI(1-7ms)値と、年齢、性別、罹病期間、発症部位、上位運動ニューロン徴候、ALSFRS-R、短母指外転筋筋力、複合筋活動電位振幅に有意な相関はなかった。上位運動ニューロン徴候の明らかではないALS患者4名で、averaged SICI(1-7ms)値の異常を認めた。

**D. 考察**

日本人ALS患者では健常者と比べて、averaged SICI(1-7ms)値が有意に低下していた。TT-TMSは日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用である可能性が示唆された。SICIは運動皮質内のGABA介在神経の機能を反映するとされている。ALS患者における機能画像を用いた研究では、GABA介在神経の機能低下が報告されている。本研究で認められたSICI低下

も、GABA介在神経機能低下を反映している可能性が考えられた。

既報では、averaged SIC1(1-7ms)値のALS診断感度は73%、特異度81%と報告されている。本研究では健常者を対照としたものの、感度約60%、特異度約80%程度とも考えられ、既報と同程度の検出力がある可能性が示唆された。

本研究で認められたSIC1値低下は、臨床的上位運動ニューロン徴候と相関が認められなかった。また、上位運動ニューロン徴候を認めない患者でも、SIC1の低下を認めていた。臨床的に評価される腱反射は、上位運動ニューロン障害と下位運動ニューロン障害のバランスにより規定される。SIC1と腱反射とに相関が認められなかった原因として、皮質内GABA機能低下と錐体路の障害が並行しない可能性や、下位運動ニューロン障害によりマスクされている可能性が考えられた。

#### E. 結論

閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査は、日本人ALS症例においても状運動ニューロン障害を検出できる可能性があると考えられた。しかし、臨床症候と、経頭蓋2連発磁気刺激検査検査値の明らかな相関は見出せなかった。今後、日本人症例におけるデータを蓄積し、ALS診断における有用性を更に検討していく必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 澁谷和幹. Split hand: ALSに特徴的な神経徴候. BRAIN and NERVE. 71 1145-1151 2019.
2. Vucic S, Higashihara M, Sobue G, Atsuta N, Doi Y, Kuwabara S, Kim SH, Kim I, Oh KW, Park J, Kim EM, Talman P, Menon P, Kiernan MC; PACTALS Consortium. ALS is a multistep process in South Korean, Japanese, and Australian patients. Neurology. In press.
3. Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, Nakamura R, Nakatochi M, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Morita M, Kano O, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Aiba I, Mizoguchi K, Oda M, Kaji R, Sobue G. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients un-

dergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Mar;91(3):285-290.

4. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Haruyama Y, Kobashi G, Sakakibara R, Shimo Y, Hatano T, Hattori N, Yamamoto T, Hirano S, Yamamoto T, Kuwabara S, Kaji Y, Fujita H, Kadowaki T, Hirata K. Determinants of Low Body Mass Index in Patients with Parkinson's Disease: A Multicenter Case-Control Study. J Parkinsons Dis. 2020;10(1):213-221.
5. Furukawa S, Hirano S, Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Yamanaka Y, Nakano Y, Ishikawa A, Kojima K, Abe M, Uji Y, Higuchi Y, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Decline in drawing ability and cerebral perfusion in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Jan;70:60-66.
6. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Exploring the frequency and clinical background of the "zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2019 Jun 15;401:90-94.
7. Endo H, Shimada H, Sahara N, Ono M, Koga S, Kitamura S, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Zhang MR, Kuwabara S, Dickson DW, Toda T, Suhara T, Higuchi M. In vivo binding of a tau imaging probe, [(11)C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. Mov Disord. 2019 May;34(5):744-754.

##### 2. 学会発表

1. Suzuki Y, Shibuya K, Misawa S, Sekiguc

hi Y, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Distribution of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: ultrasonographic study. 30th International Symposium on ALS/MNDA 2019 Perth, Australia

2. Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Bepu M, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Suichi T, Nakamura K, Kuwabara S. The split hand sign in spinal and bulbar muscular atrophy. 30th International Symposium on ALS/MNDA 2019 Perth, Australia

3. 鈴木政秀, 平野成樹, 仲野義和, 櫻井透, 菅野未知子, Li Hongliang, Tai Hong, 桑原聡 パーキンソン病患者における嗅覚障害と起立性低血圧についての横断研究 第60回 日本神経学会学術大会 2019 大阪

初鹿野悦子, 平野成樹, 李洪亮, 櫻井透, 仲野義和, 島田斉, 宇野隆, 堀越琢郎, 飯森隆志, 桑原聡 Amyloid PET 陽性皮質基底核症候群における臨床的特徴の検討 第60回 日本神経学会学術大会 2019 大阪

1. 仲野義和, 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, 木村泰之, 市瀬正則, 関千江, 高堂裕平, 高畑圭輔, 久保田学, 互健二, 河村和紀, 張明栄, 須原哲也, 桑原聡, 樋口真人 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 東京

2. 鈴木政秀, 平野成樹, 山中義崇, 荒木信之, 仲野義和, 櫻井透, 菅野未知子, 桑原聡 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 東京

3. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, Matthew Kiernan, 桑原聡 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査における運動皮質興奮性の人種間差 第49回 日本臨床神経生理学会学術大会 2019 福島

4. 澁谷和幹, 鈴木陽一, 三澤園子, 関口縁, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡 閾値追跡を用いた筋萎縮性側索硬化症運動野および末梢神経興奮性の評価 第49回 日本臨床神経生理学会学術大会 2019 福島

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者に対する

### 気管切開下陽圧換気療法の予後

研究分担者 祖父江 元  
名古屋大学大学院医学系研究科

共同研究者 林直毅<sup>1</sup>、熱田直樹<sup>1</sup>、中村亮一<sup>1</sup>、藤内元規<sup>1</sup>、勝野雅央<sup>1</sup>

JaCALS

1. 名古屋大学脳神経内科

#### 研究要旨

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は代表的な神経難病であるが、呼吸不全が主な死因のため、気管切開下陽圧換気(TIV)療法により生命予後を大きく改善できる可能性がある。しかし ALS 患者に対する TIV 療法の予後は十分には明らかにされていない。多施設共同前向き ALS 患者コホートを用いて、TIV 療法が導入された ALS 患者の予後と予後に影響する因子を解析した。

【方法】2006年2月から2017年1月に登録された患者のうち、登録後に TIV 療法を導入した群(導入群)と、TIV 療法を導入していない群(非導入群)とを抽出し、背景・生存期間・予後因子などを比較検討した。

【結果および考察】上記期間内に登録された1429名の内、データ不備があった患者や JaCALS 登録以前に TIV 導入した患者などを除き、導入群190名、非導入群1093名を対象とした。この2群では発症年齢、経管栄養の使用率、非侵襲的換気療法(NIV)の使用率、リルゾールの使用率などが異なっていた。そこで、この患者群に対して年齢、性別、発症病型、家族歴の有無、経管栄養の有無、リルゾールの有無、NIVの有無・改訂 El Escorial 診断基準適合度を条件に傾向スコアマッチング(非復元抽出の1:1の最近傍マッチング、caliper=0.2)を行い、導入群184名、非導入群184名を抽出し、比較検討した。マッチング後の背景は、これらのパラメーターすべてで有意差なく、発症年齢は導入群60.41±10.72歳、非導入群60.17±12.44歳だった。導入群の発症からの生存期間中央値は11.33年、非導入群は4.61年で、導入群で有意に長かった(p<0.001)。年齢群別の検討では、発症年齢60歳未満では生存期間中央値：導入群14.58年、非導入群6.00年、60歳以上70歳未満では生存期間中央値：導入群9.25年、非導入群3.67年、70歳以上では生存期間中央値：導入群6.33年、非導入群4.00年と、いずれも導入群で有意に長かった(p<0.01)。続いて導入群に関して TIV を導入してから死亡するまでの期間についてのCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、予後不良因子として呼吸筋麻痺型・高齢発症がそれぞれ独立した因子として挙げられた(p<0.01)。観察期間中に TIV 導入群の死亡は62例あり、死因は多い方から肺炎(25.8%)、原因不明(22.6%)、窒息・呼吸不全(16.1%)の順であった。導入後の経過と死因には明らかな傾向はみられなかった。

【結論】TIV 療法の導入で ALS 患者の生存期間は年齢を問わず有意に改善し、特に若年発症では長期の生存を得られる可能性が高い。ただし、高齢発症、呼吸筋麻痺型では TIV を導入しても生存期間は比較的短いことが示された。ALS 患者の TIV 療法に関する世界的にも初のエビデンスである。

## A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンが進行性に失われる神経変性疾患である。症状の進行は患者によって大きく異なるが、ほとんどの患者は主に呼吸不全で発症後3～5年以内に死亡する。気管切開下陽圧換気（TIV）療法は、ALS患者の呼吸不全を救い予後を改善する可能性がある。診療現場でのインフォームドコンセントの際に、基礎情報としてTIV療法に関するエビデンスは非常に重要であるが、TIV療法を導入したALS患者の予後に関する報告は、単一施設からのものしかなく十分ではない。日本人ALS患者のTIV療法導入による予後と予後に影響する要因を明らかにするために、日本の多施設共同ALSレジストリのデータを用いて解析した。

## B.研究方法

我が国の32の医療施設から構成されるALSレジストリ（JaCALS）における前向き臨床情報を解析した。改訂El Escorial診断基準に基づいて診断されたALS患者は、それぞれの施設で書面によるインフォームドコンセントが得られた後、JaCALSに登録された。登録時に各施設の神経内科医により、臨床調査票に患者の背景や登録時の所見が記入された。ALSの発症は、患者が最初に筋力低下、球症状または呼吸障害を認識した時と定義した。発症病型は、疾患の初期段階で主に障害を受けた部位と定義した。臨床研究コーディネーターが3か月ごとに電話で身体機能などの調査を行い、また担当医師は身体機能や症候などを毎年調査した。身体機能の尺度として、日本版のALS機能評価尺度（ALSFRS-R）を使用した。この電話調査システムの信頼性は以前に熱田らにより検証済である。これらの研究内容は全ての参加施設の倫理委員会で承認されている。

<患者>

2006年2月から2018年1月までに登録され、2018年9月まで観察されたALS患者は1429人であった。そのうち、62人はデータ不足のため除外された。TIV療法を導入した患者は274人であったが、登録前からTIV療法を導入していた84人の患者は除外し、登録後にTIVを開始した190人の患者（「導入群」と定義）と、TIVを使用しなかった1093人の患者「未導入群」とを解析対象とした。

<統計>

発症年齢の比較はMann-Whitney U検定を使用し、グループ間のデータの比較はカイ二乗検定を使用した。生存率に関するデータは、 Kaplan-Meier法とログランク検定で評価した。導入群と未導入群の患者背景は多くの項目で異なったため、傾向スコアマッチングを実施して背景を調整した。傾向スコアマッチングの変数は、発症年齢、性別、改訂El Escorial診断基準、発症病型、家族歴、リルゾール・非侵襲的換気（NIV）・経管栄養の使用を用いた。傾向スコアは、最近傍マッチング（置換なしの比率1:1）で実行し、caliperは0.2倍に設定した。傾向スコアマッチングを実施した後、導入群と未導入群の各年齢群と各発症病型の生存率を調べた。またTIV導入後の予後因子について、7つの因子（性別、発症年齢、発症病型、発症からTIV開始までの期間、NIV・経管栄養・リルゾールの使用）を用いてcox hazard modelで解析した。分析はIBM SPSS Statistics 24.0ソフトウェア（SPSS Inc、シカゴ、イリノイ、米国）を使用した。両側検定におけるp値<0.05を、統計的に有意と解釈した。

## C.研究結果

対象患者の背景を表1に示す。傾向スコアマッチングで調整した後、導入群・未導入群ともに184人の患者となり、両群の背景に有意差はみられなくなった。

表 1：患者背景

	対象全患者			傾向スコアマッチング後		
	導入群	未導入群	p 値	導入群	未導入群	p 値
患者数	190	1093		184	184	
性別(男/女)	124/ 66	636/ 457	0.067	119/ 65	123/ 61	0.742
発症年齢	60.1 ± 10.9	62.2 ± 12.2	<0.001	60.4 ± 10.7	60.3 ± 12.4	0.710
家族歴	12(6.3%)	56(5.1%)	0.498	12(6.5%)	7(3.8%)	0.456
発症病型						
上肢	67(35.3%)	424(38.8%)	0.356	66(35.8%)	65(35.3%)	0.913
下肢	56(29.5%)	267(24.4%)	0.139	52(28.3%)	53(28.8%)	0.908
球	45(23.6%)	257(23.5%)	0.959	44(23.9%)	40(21.7%)	0.629
呼吸	4(2.1%)	15(1.4%)	0.307	4(2.2%)	3(1.6%)	0.500
その他(*)	18(9.5%)	130(11.9%)	0.335	18(9.8%)	23(12.5%)	0.407
改訂 El Escorial 診断基準						
Definite	56(29.5%)	242(22.1%)	0.027	54(29.3%)	57(31.0%)	0.733
Probable	63(33.1%)	391(35.7%)	0.487	63(34.2%)	64(34.7%)	0.913
Probable-labo supported	51(26.8%)	304(27.8%)	0.782	51(27.7%)	46(25.0%)	0.554
Possible	9(4.7%)	91(8.3%)	0.089	9(4.9%)	9(4.9%)	1.000
Suspected	7(3.7%)	65(5.9%)	0.932	7(3.8%)	8(4.3%)	0.792
経管栄養	177(93.1%)	371(33.9%)	<0.001	171(92.9%)	171(92.9%)	1.000
リルゾール	167(87.9%)	798(73.0%)	<0.001	162(88.0%)	161(87.5%)	0.874
NIV	96(50.5%)	275(25.2%)	<0.001	94(51.1%)	93(50.5%)	0.917

NIV: Non-invasive ventilation(非侵襲的人工換気)

\* 頭下がり, Brachial amyotrophic diplegia type, 原発性側索硬化症、認知症発症、未分類。

生存期間の中央値は導入群 11.33 年(四分位範囲: 7.83-16.84)、未導入群 4.61 年(四分位範囲: 2.59-7.75)で有意差を認めた(p < 0.001)(図 1・表 2)。

図 1: TIV 群と未導入群の傾向スコアマッチング後の全生存期間

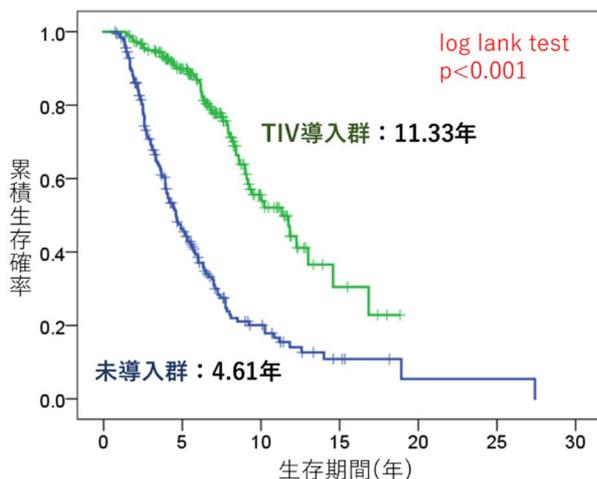


表 2: 各発症年齢群における生存

発症年齢	導入群		未導入群		p 値
	人数	生存期間中央値(年) (四分位範囲)	人数	生存期間中央値(年) (四分位範囲)	
50 歳代	77	14.58(9.00-)	76	6.00(3.42-11.17)	<0.001
60 歳代	76	9.25(6.92-12.25)	70	3.67(2.50-7.08)	<0.001
70 歳以上	31	6.33(5.91-9.09)	38	4.00(2.42-6.00)	0.003
合計	184	11.33(7.83-16.84)	184	4.61(2.59-7.75)	<0.001

導入群全例における、TIV 開始後の生存に影響する要因を調べた Cox 回帰分析では、「発症年齢」(ハザード比 1.05、p = 0.004)および「呼吸筋発症」(ハザード比 29.86、p < 0.001)が有意な因子であった。

患者を発症年齢別に 3 つの群(60 歳未満、60~70 歳、70 歳以上)に分けて、生存期間、および生存率(5 年および 10 年)を検討した(表 2)。全ての年齢群で、導入群と未導入群との間に生命予後の有意差があり、発症年齢がより若いほど生存期間の差は大きかった。

また、発症病型別の生命予後を解析した(表 3)。疾患の発症から TIV 導入までの期間は各発症病型でほぼ同様であったが、TIV 導入後の生存期間は、呼吸筋発症は、他の発症病型よりも有意に短かった(p < 0.001)。

表 3: 各発症病型と生存期間

発症病型	人数	発症から TIV 導入までの期間中央値(年) (四分位範囲)	TIV 導入後の生存期間中央値(年) (四分位範囲)
上肢	67	2.92 (1.92-4.50)	6.75 (4.83-NC)
下肢	56	3.25 (2.25-4.42)	5.83 (3.92-9.33)
球	45	2.50 (1.51-3.90)	9.67 (2.75-NC)
呼吸	4	2.08 (1.25-3.42)	1.00 (0.33-1.25)
その他(*)	18	2.92 (2.08-4.17)	NC (5.00-NC)

TIV: tracheostomy invasive ventilation(気管切開下陽圧換気)

NC: not calculated

\* 頭下がり, Brachial amyotrophic diplegia type, 原発性側索硬化症、認知症発症、未分類。

呼吸筋発症は4人(男性3名・女性1名)で、平均発症年齢は61.9歳(範囲:44-73歳)で、ALSの家族歴はなく、生命予後を悪化させるような既往歴はなかった。追跡期間中に患者全員が死亡し、死因は腎不全、心筋梗塞、肺線維症による呼吸不全、および不明だった。観察期間中、導入群で62人の患者が死亡した。導入群では心疾患や悪性腫瘍などの非呼吸器系の問題が死因の半分以上を占めている一方、未導入群は不明を除きほとんどが肺炎と呼吸不全であった(表4)。

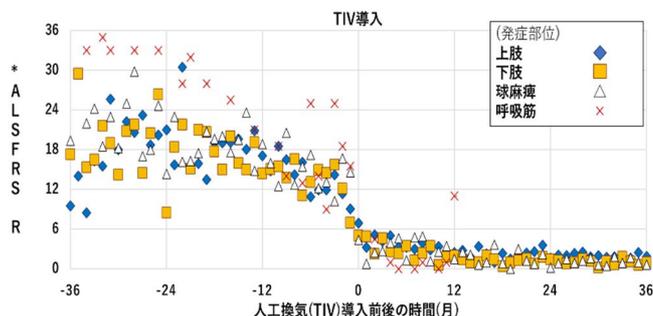
表4: 導入群と未導入群の死因

死因	人数	
	導入群	未導入群
肺炎	16	64
呼吸不全/窒息	10	270
心疾患	8	24
腎不全・多臓器不全	5	10
悪性腫瘍	3(*)	7(***)
その他	6(**)	19(****)
原因不明	14	217
合計	62	611

(\*) 大腸癌・後腹膜腫瘍・胆管癌  
 (\*\*\*) 肺塞栓・腸管壊死・胆嚢炎・副鼻腔真菌症・事故・肺線維症  
 (\*\*\*\*) 肝細胞癌2名、子宮体癌2名、胃癌、癌多発転移、前立腺癌  
 (\*\*\*\*) 事故4名、脳卒中3名、イレウス3名、FTLD、低酸素脳症、腸管壊死、肝不全、大動脈解離、肺塞栓症、甲状腺機能障害、熱傷

TIVを開始する前後3年の各月における各発症病型別の(呼吸スコアを除く)ALSFRS-Rスコアの平均値を図2に表した。患者の身体機能は、TIV導入の前後に急速に悪化し、ほとんどの患者はTIVの開始後に寝たきりであった。

図2: 各病型とTIV療法導入前後の呼吸点数を除いたALSFRS-R



## D.考察

多施設共同レジストリのデータを用いて、ALS患者における導入群と未導入群の生存期間に約7年の差があることを示した。TIV未導入のALS患者の死因のほとんどは呼吸不全であり、TIVを導入し呼吸不全が改善したことがALS患者の生命予後に影響したと考えた。この研究でのTIV療法による生存期間の延長は、日本の施設からの以前の報告と大きくは異なるが、イタリア(生存中央値:TIV47か月・TIV未導入31か月)、デンマーク(生存中央値NIV+TIV導入:56.8か月・TIV未導入:22.9か月)の研究と大きく異なった。この予後の違いについては、今後の研究が必要である。当研究ではTIV療法開始後の予後不良因子は高齢発症・呼吸筋発症であった。高齢発症はTIVを導入した場合も予後不良であることは、以前も報告されている。生物学的な予備能力の低下が一因として考えられている。TIVを導入した呼吸筋発症のALS患者の予後の報告はないが、TIV未導入の呼吸筋発症のALSは予後不良との報告がある。その理由として、呼吸障害による代謝の増加と嚥下障害の合併が多く衰弱しやすいと推測されている。ただ呼吸筋発症の患者は数が非常に少ないため、慎重な解釈が必要である。

またTIV導入群では、TIV導入後に身体機能が著しく低下した。日本やドイツの研究ではTIVを導入したALS患者の約13-20%が閉じ込め症候群になったとの報告がある。実際、TIV療法を受けたALS患者は、日常生活活動度(ADL)が低い状態での生活となり、またADLや身体機能の低下は介護者にとって大きな負担となる。一方、TIV導入されたALS患者の多くがTIV使用の継続に好意的であったとの報告があり、TIV療法を受けた後に社会活動を維持している患者もいる。今回の研究が、ALS患者の人工呼吸導入に関する意思決定に貢献できることを望む。

この研究における不備な点として TIV 導入時の緊急性と状態、患者の認知機能、患者の家族の状態、介護者の負担、TIV 患者のコミュニケーションの状態を完全に評価できなかったことが挙げられる。

#### **E.結論**

ALS 患者に対する TIV の導入により、年齢を問わず有意に生命予後の延長を認めたが、呼吸筋発症・高齢発症の場合には、TIV を導入しても予後の延長は比較的少ないことが示された。

#### **F.健康危険情報**

特記なし。

#### **G.研究発表**

##### **1 . 論文発表**

Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Mar;91(3):285-290.

##### **2 . 学会発表**

林直毅、熱田直樹、中村亮一他 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者に対する気管切開下陽圧換気療法の予後 第 59 回日本神経学会学術大会 2018 年 5 月札幌

#### **H.知的所有権の取得状況**

特記なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ALS の意味記憶障害と神経ネットワーク変化  
-熟字訓を用いて-

分担研究者 祖父江元 名古屋大学神経内科教授

共同研究者 小倉礼<sup>1</sup>、渡辺宏久<sup>2</sup>、榎田道人<sup>1</sup>、川畑和也<sup>1</sup>、大嶽れい子<sup>3</sup>、加藤隼康<sup>1</sup>、  
原一洋<sup>1</sup>、川合圭成<sup>4</sup>

1．名古屋大学脳神経内科 2．藤田医科大学脳神経内科

3．名古屋大学脳とこころの研究センター 4．小山田記念病院脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS：amyotrophic lateral sclerosis）は前頭側頭型認知症（FTD：Frontotemporal Dementia）と臨床症状、遺伝子変異、病理学的背景に共通点を認め、連続する疾患と考えられている。FTDの診断基準の一つに挙げられる語義障害に関して、FTDと連続性を持つALSに対して熟字訓を用いて意味記憶障害と神経ネットワーク変化を検討した。ALSでは健常群に比較して熟字訓音読障害が認められ、熟字訓音読成績の低下は右紡錘状回～舌状回をハブとするネットワークの減弱と左中下側頭回をハブとするネットワークの増強と関連することが示唆された。今回の結果をFTD患者へ応用することで、FTDの早期診断マーカーの開発に繋がることが期待される。

A. 研究目的: 筋萎縮性側索硬化症( ALS : amyotrophic lateral sclerosis ) は前頭側頭型認知症 ( FTD : Frontotemporal Dementia ) と臨床症状、遺伝子変異、病理学的背景に共通点を認め、連続する疾患と考えられている。FTD 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、診断が困難な例やアルツハイマー型認知症と診断されている例もあり、特に早期に診断することは非常に困難である。そこでFTDと連続性を持つALSの言語症状を熟字訓を用いて検討し、FTDの早期診断マーカーの開発を試みた。

B. 研究方法: 名古屋大学脳神経内科へ通院あるいは入院されたALS患者68例および年齢、性別が患者群と一致した健常者71例に対して認知機能検査（MMSE・ACE-R・RCPM・FAB・語想起・数唱・Stroop test・SALA・TLPA・熟字訓課題）を施行した。またALS34例に対して頭部MRIを撮像し、安静時脳機能画像評価を行った。

C. 研究結果: 健常群に対してALS群では熟語の音読に関して、一貫語、高頻度熟字訓、低頻度熟字訓いずれにおいても有

意に低値であった。健常者における低頻度熟字訓得点 5%tile 以下であった ALS 患者を熟字訓障害群 (ALS-JD+)、5%tile 以上であった ALS 患者を熟字訓正常群 (ALS-JD-) とし、安静時脳機能画像評価を行った。健常者および ALS-JD- いずれの群に対しても、ALS-JD+ では右紡錘状回 - 舌状回において次数の低下を、左中下側頭回において次数の増加を認めた。右紡錘状回 - 舌状回を関心領域として Seed based analysis を行ったところ、ALS-JD+ 群は健常群に対して両側中心前回 - 中心後回、左側頭極、両側後頭皮質、右海馬 - 海馬傍回、両側外側後頭皮質においてネットワークの低下を認め、左中下側頭回を関心領域として Seed based analysis を行ったところ、ALS-JD+ 群は健常群に対して左中前頭回、両側中下側頭回、左側頭極、左角回においてネットワークの増強を認めた。

D. 考察: ALS の半数以上で低頻度熟字訓音読成績の低下を認め、頭部 MRI 画像を用いた検討から熟字訓音読成績の低下は右紡錘状回 - 舌状回をハブとするネットワークの減弱と左中下側頭回をハブとするネットワークの増強と関連することが示唆された。

今回の安静時脳機能画像から得られたネットワーク変化に関しては、紡錘状回は漢字処理過程で両側性に機能する、意味関連課題の成績は右半球の関与で向上する、単語認知において右舌状回は global attention と関連するなど、これまでも言語処理において重要な役割を果たすことが知られている。本検討ではネットワー

クの減弱と共に増強部位も認められたが、左中下側頭回を中心としたネットワーク増強は、右紡錘状回 - 舌状回のネットワーク障害に伴う代償性変化を表している可能性が示唆された。従来、皮質の障害領域と症候を対比するという症候の局在論的解釈が中心であったが、本研究のように回路から症候を捉える方法を検討することにより、従来の方法では困難であった高次脳機能を担う情報処理システムを明らかにすることで、早期診断、早期介入、新規リハビリテーション法開発へと繋がっていく可能性があることが期待される。

E. 結語: FTD と連続性を持つ ALS に対して熟字訓を用いて意味記憶障害と神経ネットワーク変化を検討した。今回の結果を FTD 患者へ応用することで、FTD の早期診断マーカーの開発に繋がることが期待される。

F. 健康危険情報: 特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ogura A, Watanabe H, Kawabata K, Ohdake R, Tanaka Y, Masuda M, Kato T, Imai K, Yokoi T, Hara K, Bagarinao E, Riku Y, Nakamura R, Kawai Y, Nakatochi M, Atsuta N, Katsuno M, Sobue G. Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. EBioMedicine. 2019 Sep;47:506-517.

### 2. 学会発表

小倉礼, 榊田道人, 祖父江元, 他 熟字訓を用いた ALS の意味記憶障害と安静時脳内ネットワーク解析 第 60 回日本神経学会学術大会

榊田道人, 小倉礼, 祖父江元, 他 FTLD-J から見た本邦前頭側頭型認知症の臨床特徴 第 60 回日本神経学会学術大会

小倉礼、榊田道人、祖父江 元他．熟字訓を用いた ALS の意味記憶障害と安静時脳内ネットワーク解析．第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019. 11.

榊田道人, 今井和憲, 祖父江 元他．ALS の意思決定様式の特異性とその神経基盤: 確率逆転学習課題を用いた検討. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019. 11.

H. 知的財産の出願・登録状況: 特になし。

## 神経変性班によるパーキンソン病の診断基準の改訂についての検討

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 武田篤<sup>1)</sup>、西川典子<sup>2)</sup>、長谷川一子<sup>3)</sup>、服部信孝<sup>4)</sup>、望月秀樹<sup>5)</sup>、  
澤本伸克<sup>6)</sup>、山門穂高<sup>7)</sup>、樽野陽亮<sup>7)</sup>

NHO 仙台西多賀病院<sup>1)</sup>、国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科<sup>2)</sup>、  
NHO 機構相模原病院<sup>3)</sup>、順天堂大学脳神経内科<sup>4)</sup>、大阪大学神経内科・脳卒中科<sup>5)</sup>、  
京都大学医学部人間健康科学科<sup>6)</sup>、京都大学脳神経内科<sup>7)</sup>

### 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、新しい診断基準が必要か、検討する必要がある。高い感度・特異度をもつ診断基準が望まれるが、一方で評価項目が多くなると普及へのハードルが上がる。現在の神経変性班の診断基準は、指定難病の基準として、脳神経内科以外の医師を含めて広く普及させることができ、かつ日常診療の中でも扱いやすい基準であると考えられた。

### A.研究目的

現在、パーキンソン病の指定難病の診断基準は、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って、前運動症状、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 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的診断基準が発表された。こうした背景から、神経変性班によるパーキンソン病の診断基準についても改訂の必要があるか、検討することとなった。

### B.研究方法

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」による診断基準と、2015年に発表された MDS の診断基準を比較した。その上で、指定難病の診断基準として脳神経内科以外の医師を含めて広く普及させることも考慮して、改訂について検討した。

### C.研究結果

神経変性班の診断基準は4項目で構成されるのに対して、MDS の診断基準は絶対的除外基準と相対的除外基準だけでも合わせて19項目を確認する必要があり、後者の普及へのハードルは高い。パーキンソニズムのとらえ方も異なり、神経変性班では「典型的な左右差のある静止時振戦が存在するか」、「歯車様筋強剛・運動緩慢・姿勢保持障害のうち2つ以上が存在するか」のいずれかが該当する場合に定義されるのに対し、MDS では「運動緩慢を必須として静止時振戦・筋強剛が一方でも

存在」する場合に定義されている。

Mar;126(3):289-297.

#### D.考察

パーキンソン病の臨床診断基準として、高い感度・特異度が求められる。一方で評価項目が多くなると普及へのハードルが上がる。臨床調査個人票の項目との整合性、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。

#### E.結論

この診断基準は、指定難病の診断基準として用いられることから、脳神経内科以外の医師を含めて普及させる必要がある。現在の神経変性班の診断基準は、広く普及させることができ、かつ日常診療の中でも扱いやすい基準であると考えられた。

#### F.健康危険情報

該当なし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mizuno Y, Hattori N, Kondo T, Nomoto M, Origasa H, Takahashi R, Yamamoto M, Yanagisawa N. Long-Term Selegiline Monotherapy for the Treatment of Early Parkinson Disease. Clin Neuropharmacol. 2019 Jul/Aug;42(4):123-130.
2. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Long-term, open-label, phase 3 study of rasagiline in Japanese patients with early Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2019 Mar;126(3):299-308.
3. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Nakaya R, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2019

#### 2.学会発表

該当なし

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

##### 1.特許取得

該当なし

##### 2.実用新案登録

該当なし

##### 3.その他

該当なし

## KIF5A変異をもつALS患者の臨床遺伝学的検討

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院分子神経学

### 研究要旨

日本人のALS患者におけるKIF5A変異の頻度とその臨床病型について検討する。

#### A. 研究目的

萎縮性側索硬化症（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。最近欧米でKIF5A遺伝子が新規のALS病因遺伝子として報告された。KIF5AのN末端のドメインの変異はSPG10およびCMT2の原因として従来報告されていたが、今回新たにC末端のドメインの変異がALSの原因となることが見出された。日本人のALSにおけるKIF5A変異の頻度とその臨床病型について検討する。

#### B. 研究方法

ALSの既知の病原性変異が同定されていない、43例のFALS症例（家系発端者）と444例のSALS症例を解析対象とした。全症例でexome解析（Illumina HiSeq2500）を実施し、KIF5A遺伝子における非同義、挿入・欠失、スプライス部位のレアバリエント（アレル頻度 <0.1%）について検討した。同時に1163例の健常対照者のexome解析結果と併せて、バリエントの頻度を比較した。今回検出されたALS症例におけるKIF5A遺伝子の機能喪失型（LoF）変異とその臨床病型について、既報告と併せて検討した。

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。

#### C. 結果およびD. 考察

KIF5A遺伝子のレアバリエントは、FALS症例の2例（2.3%）、SALS症例の5例（0.56%）、健常対照者の11例（0.47%；いずれもアレル頻度）に検出された。このうちLoF変異は、FALS症例の2例にのみ認められ、いずれもKIF5A遺伝子のC末端のドメインに位置するスプライス部位の変異であった。この2症例はいずれも50歳前後に発症し、上位運動ニューロン障害が目立つ症例であった。欧米の既報告では、SPG10およびCMT2に見られるのがN末端のドメインの非同義変異であるのに対して、ALSではC末端のドメインのスプライス部位の変異

が複数同定されており、既報告に合致する結果であった。

#### E. 結論

KIF5A遺伝子のALSの病原性変異のhot spotに位置する変異として、2種のスプライス部位の変異を日本人のFALSの2例で同定した。KIF5A遺伝子変異における表現型の拡大、および日本人のALSの病因におけるKIF5A遺伝子変異の寄与を示す結果であった。

#### G. 研究発表

Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, et al. Association of ATXN2 intermediate-length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations. Neurogenetics. 2019 May;20(2):65-71.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：特記事項なし

シヌクレイノパチー剖検脳における シヌクレインオリゴマー分布の解明

【研究分担者】 氏名： 戸田 達史

所属： 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学  
神戸大学大学院医学研究科 分子脳科学

【共同研究者】 氏名： 関谷 博顕<sup>1,2</sup>，古和 久朋<sup>1,3</sup>

所属： 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科 / 分子脳科学<sup>1</sup>

兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科<sup>2</sup>

神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域<sup>3</sup>

**研究要旨**

シヌクレイノパチー患者の剖検脳を用いて シヌクレインオリゴマーの分布を検討した。大脳皮質に Lewy 小体を欠く Braak stage III の PD 脳において、大脳皮質の神経細胞や神経間網に シヌクレインオリゴマーの蓄積を認めた。MSA 脳では大脳皮質の神経細胞や小脳プルキンエ細胞に シヌクレインオリゴマーの蓄積がみられ、これらが神経細胞脱落や機能障害を引き起こしている可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

パーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) はシヌクレイン ( $\alpha$ SYN) の凝集体が神経細胞やグリア細胞に蓄積することにより発症すると考えられている。近年、細胞実験や動物実験において $\alpha$ SYNの早期凝集体である $\alpha$ SYNオリゴマーの神経毒性が報告されているが、脳組織上において $\alpha$ SYNオリゴマーの同定や分布の検討は困難であった。本研究の目的はシヌクレイノパチーの剖検脳における $\alpha$ SYNオリゴマーの分布を明らかにすることである。

**B. 研究方法**

PD 5 例、MSA 5 例、コントロール 9 例の剖検脳のパラフィン包埋切片で近接ライゲーションアッセイ (proximity ligation assay, PLA) によって $\alpha$ SYNオリゴマーを可視化し、 $\alpha$ SYNオリゴマーの脳内分布を検討した。

**C. 研究結果**

PD では、大脳皮質に Lewy 小体を欠く Braak stage III の剖検脳において、大脳皮質の神経細胞や神経間網に $\alpha$ SYNオリゴマーの蓄積を認めた。MSA では大脳皮質の神経細胞や小脳プルキンエ細胞に広範に $\alpha$ SYNオリゴマーの蓄積がみられることを明らかにした。

**D. 考察**

パーキンソン病では Lewy 小体の形成に先行して $\alpha$ SYNオリゴマー蓄積が広範に生じている可能性が示唆された。MSA では大脳皮質や小脳プルキンエ細胞の $\alpha$ SYNオリゴマーが神経細胞脱落や機能障害を引き起こしている可能性が考えられた。

**E. 結論**

近接ライゲーションアッセイによりシヌクレイノパチーの剖検脳における $\alpha$ SYNオリゴマーの同定が可能となり、PD や MSA の発症に $\alpha$ SYNオリゴマーが寄与している可能性を示した。今後、症例数を増やしてさらなる検討を進める予定である。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

Sekiya H, Kowa H, Koga H, Takata M, Satake W, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T. Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation. *Acta Neuropathologica* 2019;137:455-466.

**2. 学会発表**

- 1) 第 60 回日本神経学会学術大会 2019
- 2) 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会 2019
- 3) The 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019
- 4) The 23rd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 2019
- 5) The 3rd Pan American Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 2020

**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



AMED 研究班と共同で運用している Charcot-Marie-Tooth 患者レジストリー（CMTPR）からみえてくるもの

中川正法<sup>1)</sup>、能登祐一<sup>2)</sup>、辻 有希子<sup>2)</sup>、森井 芙貴子<sup>2)</sup>、水野敏樹<sup>2)</sup>

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・医学研究科・神経内科学

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

### 研究要旨

AMED 班（代表研究者中川正法）と共同で、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。2019 年 10 月からモバイル版も作製した。登録患者がないのは 1 県のみになった。2020 年 2 月末で登録患者 421 名、延べアンケート回答数 598 件となった。男性 146 名（平均年齢 46.4 歳）、女性 132 名（平均年齢 43.3 歳）で、modified Rankin Scale は 0：3%、1：45%、2：16%、3：23%、4：6%、5：7%であった。医療機関受診に関しては、定期的に受診 75%（平均受診間隔 4.6 ヶ月）、今は受診していない 16%、CMT に関して受診したことがない 6%であった。手術治療を受けた例は 56 人（延べ 90 回）で、手術を受けた年齢は 6 歳～72 歳、足の手術 77 件、股関節 5 件、手の手術 4 件などであった。「難病指定あり」は 3 割であった。身体障害者手帳取得者は 64%（1 級 19%、2 級 31%、3 級 20%）であった。就労状況では、就労中 50.2%、主婦業 13.9%、児童・学生 13.9%、仕事の意味はあるが仕事に就いていない 6.0%、仕事を持つこと自体を諦めている 5.6%であった。遺伝子検査は 69%が受けており、PMP22 重複 42%、GJB1 変異 8.9%、MFN2 変異 7.8%、MPZ 変異 6.3%であった。

#### 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）」（[cmt-japan.com](http://cmt-japan.com)）を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

#### B. 研究方法

CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し、運用を開始して 5 年が経過した。5 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。多チャンネル表面筋電図によるデータ集積を行った。CMT 市民公開講座を京都市、札幌市、東京都で開催した。2019 年 9 月 2 日にオーストラリア シドニー市にて第 4 回 AOINC ミーティングを行った。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護する

ために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている（RBMR-C-818-4）。

#### 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。2019 年 10 月からモバイル版も作製した。登録患者がないのは 1 県のみになった。2020 年 2 月末で登録患者 421 名、延べアンケート回答数 598 件となった。男性 146 名（平均年齢 46.4 歳）、女性 132 名（平均年齢 43.3 歳）で、modified Rankin Scale は 0：3%、1：45%、2：16%、3：23%、4：6%、5：7%であった。医療機関受診に関しては、定期的に受診 75%（平均受診間隔 4.6 ヶ月）、今は受診していない 16%、CMT に関して受診したことがない 6%であった。手術治療を受けた例は 56 人（延べ 90 回）で、手術を受けた年齢は 6 歳～72 歳、足の手術 77 件、股関節 5 件、手の手術 4 件などであった。「難病指定あり」は 3 割

であった。身体障害者手帳取得者は 64% (1 級 19%、2 級 31%、3 級 20%) であった。就労状況では、就労中 50.2%、主婦業 13.9%、児童・学生 13.9%、仕事の意思はあるが仕事に就いていない 6.0%、仕事を持つこと自体を諦めている 5.6% であった。遺伝子検査は 69% が受けており、PMP22 重複 42%、GJB1 変異 8.9%、MFN2 変異 7.8%、MPZ 変異 6.3% であった。

CMTPR システムの課題として、1) アンケート入力への負担、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) アジア・オセアニア諸国 (AOINC) と共同で国際レジストリーの構築などがある。登録件数 0 県が 1 県に減少したが、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。

縦断的方法により、CMT1A における神経超音波検査指標のサロゲートマーカーとしての有用性を検討した。CMT1A 患者 15 人 (男性 10 人、年齢  $55.1 \pm 15.3$  歳) を対象とした。神経超音波検査による正中神経 (手関節部、前腕部、上腕部)、腓腹神経の CSA 測定と神経エコー輝度解析を行った。エコー輝度解析には、既報告にある自動閾値法による低輝度画分測定法を用いた。神経超音波検査はベースライン、1・3・5 年後の 4 回行い、各時点での CMT neuropathy score (CMTNS)、CMT examination score (CMTES) も評価した。その後、有意差がある指標の変化量と CMTNS・CMTES 変化量の相関を検定した。CSA は、いずれの神経においても 5 年間で有意な変化は認めなかったが、腓腹神経では経時的に減少する傾向があった (ベースライン 5 年後:  $5.5\text{mm}^2$   $4.6\text{mm}^2$  ( $p=0.07$ ))。エコー輝度は腓腹神経で低下した (ベースライン 5 年:  $54.2\%$   $62.1\%$  ( $p<0.05$ ))。CMTNS、CMTES は 5 年間で有意に増大した (ベースライン 5 年後: CMTNS  $15.8$   $18.9$  ( $p<0.01$ )、CMTES  $10.9$   $14.0$  ( $p<0.01$ ))。腓腹神経エコー輝度変化と CMTNS・CMTES 変化には相関がなかった。疾患重症度スコアが 5 年間で増大する一方、神経超音波検査では CSA に有意な変化はなく腓腹神経のエコー輝度のみが 5 年間で有意に低下した。腓腹神経の CSA 縮小傾向の結果からはニューロパチー特異的な長さ依存性の axonal loss が示唆されたが、腓腹神経のエコー輝度低下という結果からは高輝度である末梢神経間質が縮小している可能性が示唆され、このエコー所見に関する病態解明には病理学的な検討が必要と考えられる。

CMT 市民公開講座を京都市、札幌市、東京で開催し、患者、患者家族、研究者、装具作成者など

も含めて合計 190 名以上の参加があった。神経内科医、リハビリテーション医、CMT 当事者の講演とリハ医、理学療法士による下肢装具の現地指導など行い、CMT の啓発と CMTPR の普及に極めて有効であったと考える。

2019 年 9 月 2 日にオーストラリア シドニー市にて第 4 回 AOINC ミーティングを行った。9 カ国から 25 名以上の参加者があり、各国の CMT に対する取り組みと研究の状況が報告され、熱心な討議が行われた。2020 年は中国長沙市での開催が予定された。

#### 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。2019 年 10 月からはスマートフォンなどに対応するためにモバイル版も作製した。登録件数 0 県が 1 県 (昨年度の 3 県から減少) 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。また、CMT 市民公開講座も継続して開催する予定である。

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。

CMT 患者の CMTNS、重症度の変化、神経エコーの変化等を含めた臨床情報の解析を継続していきたい。

#### 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

1. Ishihara S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Clinical features of inherited neuropathy with BSCL2 mutations in Japan. J Peripher Nerv Syst. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/jns.12369. [Epub ahead of print]. PMID: 32108980
2. 中川正法。指定難病最前線 シャルコー・マリー・トゥース病。新薬と臨床。68(11): 1466-1473, 2019。
3. 中川正法。遺伝子治療各論 Charcot-Marie-Tooth 病。Clinical Neuroscience. 38(3): 343-347, 2020。

## 2.学会発表

### 国際学会

The 4rd Asian-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium (AOINC). Yukiko Tsuji, Yu-ichi

Noto, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa .  
「Recent Research of Hereditary Neuropathy in Japan」.Monday 2 September 2019, Sydney, Australia.

### 国内学会

中川正法。

第 60 回日本神経学会学術大会 シンポジウム  
31 遺伝性ニューロパチー診断と治療の最前線。  
「シャルコー・マリー・トゥース病における最新の話題」。平成 31 年 5 月 25 日(土) 大阪国際会議場

## H.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし

## 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<sup>1)</sup>

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脳神経内科 / 神経難病研究室

### 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，神経有棘赤血球の療養ガイドライン策定へ関与した。ハンチントン病診療ガイドライン策定については令和元年度に完成し，神経治療学会から発行予定である。また，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，申請書作成と，難病センターホームページでの前記3疾患の改訂を行った。

難病法での難病の診断基準には確定診断に遺伝子診断が必須とする傾向があり，遺伝性ジストニアでは遺伝子診断による確定診断が困難であった。これについて難波班とともに，臨床検査会社での検査を令和2年度中に実用可能とすべく，また，今後の遺伝性ジストニア研究との連携についても調整中である。

### A.研究目的

本年度はハンチントン病の診療ガイドラインの策定，レジストリの構築への努力，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の策定，遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定，NBIA の診療ガイドライン作成を開始すること，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，申請書の一部改正と，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行うことなどを目的とした。

研究目的に付随した項目としてPMDA から依頼のあったグローバル臨床試験についてのハンチントン病の臨床評価項目について我が国の現状と今後の課題についての提言と，遺伝性ジストニアの遺伝子診断に関して難波班と調整して

いくことも目的とした。

### B.研究方法

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，遺伝性ジストニア，NBIA の診療ガイドラインについては海外の現状と我が国の実情を考慮しながら，MINDS に則って作成する。難病の診断指針，申請書については適時，時流に合わせて，また，他疾患の診断基準と統一化についても配慮して改訂を行う。ハンチントン病レジストリについては難病プラットフォームの指導をうけ，中央倫理審査を受審すべく申請書を作成する。なお，ハンチントン病レジストリ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，診断基準の改変，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い，現在，日本神経治療学会による発行待ち状態にある。

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，当方の意見をくみ入れた回答を得た。今後も何らかの問題点が発生した場合には逐次改訂に参加する予定である。

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，難病プラットフォームの書式で倫理審査関連書類を作成中で有り，京都大学の倫理審査を受けるところである（令和2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，平成30年度に発行した。

遺伝性ジストニアの遺伝子診断に関する問題があったが，難波班と協力して検査会社での遺伝子診断を立ち上げることになり，関係者で話し合いをもった。令和2年度には実用化する見込みである。NBIAについては診療ガイドラインにつき着手し，令和2年度に完成予定となった。NBIAについては遺伝子診断システムを戸田班員

が構築され，利用可能の状況にある。

#### 4)進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症について：

それぞれの診療ガイドラインについて現在班長による校閲が行われている。令和2年度に日本神経治療学会から発行予定である。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口演，地域患者会や神奈川県北部神経難病ネットワーク協議会でパーキンソン病に対する啓蒙活動，相模原市保健所の依頼により，指定難病医講習会，ヘルパー講習会を行った。

#### 6)筋萎縮性側索硬化症について：

相模原市保健所と連携した地域医療での口演，地域患者会や神奈川県北部神経難病ネットワーク協議会でパーキンソン病に対する啓蒙活動，相模原市保健所の依頼により，指定難病医講習会，ヘルパー講習会を行った。

### D.考察

ハンチントン病，神経有棘赤血球症，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，筋萎縮性側索硬化症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をするとともに，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： 該当なし
- 2.実用新案登録：該当なし
- 3.その他： 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

PSP, CBD の疫学・患者調査及び研究基盤構築

池内 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

### 研究要旨

神経変性タウオパチーは不溶化タウの脳内蓄積を神経病理学的な特徴とする難治性神経変性疾患であり、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症が代表的な疾患である。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、特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析するとともに、AMED 課題「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」と連携し、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) 研究における患者レジストリの構築と試料レポジトリ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

特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析するとともに、患者レジストリ (JALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) を活用した研究を推進する。

### B. 研究方法

(倫理面への配慮)

JALPAC 研究は新潟大学および実施関連施設での倫理委員会の承認を得た上で実施している。

JALPAC 研究参加施設は以下の通りである。

北海道大学, 東北大学, 自治医科大学, 老年病研究所, 群馬大学, 順天堂大学越谷病院, 千葉東病院, 千葉大学, 都立神経病院, 精神・神経医療研究センター, 順天堂大学, 東京都健康長寿医療センター, 東京大学, 東京医科歯科大学, 東邦大学大森病院, 相模原病院, 山梨大学, 富士見高原病院, 新潟大学, 新潟病院, 東名古屋大学, 愛知医科大学, 名古屋大学, 三重大学, 三重病院, 京都府立医科大学, 大阪大学, 兵庫中央病院, 神戸大学, 岡山大学, 岡山旭東病院, 鳥取大学, 三朝温泉病院, 松江医療センター, 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

特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析した。両疾患とも、2015 年から 2017 年にかけて増加傾向にあり、特に高齢者層 (75 歳以降) での患者数の増加が認められた。PSP の有病率が高い都道府県は、愛媛県 (10 万人当 14.0 人), 石川県 (13.9

人), 新潟県 (13.7 人) であり, CBD の有病率が高いのは、沖縄県 (6.1 人), 愛媛県 (5.9 人), 島根県 (5.6 人) であった。

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を対象にした全国 44 臨床施設が参加する縦断的コホート研究である。JALPAC 研究は、患者レジストリ, 生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 本柱として進められている。

ゲノム DNA, 血漿, 血清, 脳脊髄液, リンパ芽球セルラインを生体試料として同意が得られた被験者から採取する。統一したプロトコルで生体試料を収集するために、血液, 脳脊髄液を採取する採血管などを組み入れた資材を作成し、予め各施設に配付した。指定された資材を用い検体採取を行い、採取された検体は民間の検査会社 (SRL) を介して同じロジスティックを利用して収集される。収集された検体は生体試料リソースとして新潟大学と鳥取大学の生体試料バンクで品質を担保しながら保管を行い、バイオマーカー開発に役立つように活用する。

令和年度 (現在) までに JALPAC 研究では 311 例の初回登録と 185 症例の追跡の組み入れが進んでいる。生体試料は、ゲノム DNA 260 例 (86%), 血漿 289 例 (96%), 血清 301 例 (100%), リンパ芽球セルライン 254 例 (84%), 脳脊髄液 207 例 (69%) と高い収集率が得られている。進行性核上性麻痺を対象に davnetide を用いた国際臨床試験 (NCT01110720) における脳脊髄液・採取率が 16% (48/304) であることを考えると、JALPAC 研究の脳脊髄液の採取率は高い値と思われる。脳

脊髄液バイオマーカーとして Luminex xMAP テクノロジーによりアミロイドβ42, 総タウ, リン酸化タウ, MesoScale Discovery 技術によりアミロイドβ38, β40, β42 測定を実施し, 順次解析を進めている。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

JALPAC 研究は, 難治性疾患政策研究事業の本班の中で準備が進められ, AMED 「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014年~2017年), 「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」(2018年~2020年)による実用化研究として推進されている。

進行性核上性麻痺では抗タウ抗体を用いた疾患修飾薬治療が進行中である。臨床的な評価項目に加え, バイオマーカーを用いた薬剤効果の判定の重要性が指摘されるに従い, 患者由来の生体試料リソースを研究基盤として構築する重要性が認識されている。脳脊髄液, 血漿, 血清, ゲノム DNA, リンパ芽球セルライン, RNA などが生体試料に含まれる。特にタンパク, 二次代謝物, RNA は生体内から取り出されると, その保存状態によりプロファイルを大きく変える可能性がある。それ故, 神経変性疾患のバイオマーカー開発には, 多施設において同じ手順で採取され品質が担保された生体試料リソースの構築が重要になる。

JALPAC 研究では生体試料の採取, 輸送, 保存についてのワークフローを取り決め, 品質を担保した生体試料の収集に努めている。被験者の善意に基づいて提供いただいた生体試料であり, その成果を実用化に結びつけ臨床の現場に還元することを一義的に考えるべきであろう。そのためには有限な生体試料リソースを研究者の間で効率的に活用できるシステム作りが求められる。

#### E. 結論

神経変性疾患のバイオマーカーの実用化は診療の向上, 病態解明・治療法の開発研究に大きく寄与する。生体試料の採取, 輸送, 保存, 分与に関する取り扱いの標準化と品質を担保した生体試料リソースの構築を JALPAC 研究を通して今後も推進したい。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

#### 1. 論文発表

Tanaka H, Toyoshima Y, Kawakatsu S, Yokota O, Kuroda S, Miura T, Sanpei K, **Ikeuchi T**, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases. *Neuropathology* 39:111-119, 2019 / doi: 10.1111/neup.12532

Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, **Ikeuchi T**, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert I M, Scheres SGW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration, a four-repeat tauopathy. *Nature* (in press) / doi: 10.1038/s41586-020-2043-0

#### 2. 学会発表

**Takeshi Ikeuchi**. JALPAC: longitudinal cohort study for PSP and CBD in Japan. Hot Topics. The 60th annual meeting of Japanese Society for Neurology. 2019.5.22. Osaka International Convention Center, Osaka

齋藤祐子, 饗場郁子, 佐野輝典, 小松奏子, **池内 健**, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 日本神経学会ブレインバンク委員会・皮質基底核変性症中央診断の重要性 第60回日本神経学会学術大会 2019.5.23. 大阪国際会議場(大阪市)

瀧川洋史, **池内 健**, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 徳丸阿耶, 花島律子, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in PSP cases. 第60回日本神経学会学術大会. 2019.5.23. 大阪国際会議場(大阪市)

#### 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

大脳皮質基底核症候群を呈した大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺剖検例に  
おける臨床像の比較検討～多施設共同研究  
( Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study ) ～

研究分担者 饗場郁子 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科

共同研究者 J-VAC study group

### 研究要旨

大脳皮質基底核症候群 Corticobasal syndrome(CBS)あるいは大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration(CBD)と最終臨床診断され、病理学的に診断された大脳皮質基底核変性症 (CBD-CBS) および進行性核上性麻痺 (PSP-CBS) において臨床像の異同を多施設共同で明らかにする。左右差の目立つ四肢強剛・無動、全般性認知機能障害、遂行機能障害、姿勢保持障害・転倒は CBD-CBS と PSP-CBS 共通の所見であった。尿失禁は CBD-CBS で、垂直性核上性注視麻痺・垂直性 saccade の速度低下、皮質性感覚障害、失行は PSP-CBS で頻度が高い傾向を示した。主要症候出現までの期間に差を認めなかったが、CBD-CBS の方が機能予後が不良であった。Armstrong 基準の感度・特異度は特に診察時では高くなく、既報と同様の結果であった。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、PSP をはじめさまざまな臨床像をとることが明らかにされた。一方、CBS の背景疾患も多彩であり、CBD は半数未満で、PSP、アルツハイマー病、FTLD-TDP (Frontotemporal lobar degeneration characterized by TDP-43 immunoreactive inclusions)、レヴィー小体病、プリオン病など多彩はプロテノパチーが含まれる。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、感度は従来の基準と変わらず、特異度が低いことが示されている。本研究班の中で行っている Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study の中から、CBS を呈した CBD 患者(CBD-CBS)及び PSP 患者(PSP-CBS)における生前の臨床像・経過を比較検討し、背景疾患を予見する所見の有無について検討した。

### B.研究方法

対象は J-VAC 研究に登録され CBD-CBS (登録施設で病理学的に CBD と診断) および PSP-CBS 例の中で、十分な臨床記録を確認できた例。診療録を後方視的に解析し、診察時・及び全経過各々における臨床症候の出現頻度を比較し、Armstrong 基準の検証を行った。また診療録を後方視的に解析し、臨床症候の出現頻度を診察時及び全経過各々で比較し、Armstrong 基準の検証を行った。また主要症候出現までの期間を Kaplan-Meier 法にて log-rank test を用いて比較検討した。

(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設可能な部屋(東名古屋病院神経内科医局)の中に保管される。本研究は平成 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、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

CBD-CBS 12 例および PSP-CBS 8 例が該当した。死亡時年齢は CBD-CBS  $71.9 \pm 6.1$  歳、PSP-CBS  $75.0 \pm 6.5$  歳、罹病年数は CBD-CBS  $8.3 \pm 2.9$  年、PSP-CBS  $9.5 \pm 4.2$  歳で死亡時年齢、罹病年数ともに有意差はなかった。

初期診断名は CBD-CBS では 12 例中 CBS7 例(58%)、PSP2 例(17%)、認知症 1 例(8%)、アルツハイマー型認知症 1 例(8%)、多発性脳梗塞 1 例(8%)、一方 PSP-CBS12 例中、CBS は 6 例(75%)、多系統萎縮症 2 例(12.5%)、進行性失語症 2 例(12.5%)であった。

表 1. CBS の症候出現頻度

	CBD-CBS % 診察時/全経過	PSP-CBS % 診察時/全経過
四肢強剛/無動	100/100	88/100
四肢ジストニア	73/82	50/75
四肢 myoclonus	33/36	13/14
口舌/四肢失行	56/60	63/88
皮質性感覚障害	33/44	67/100
他人の手徴候	9/18	13/34

CBS の症候では、四肢強剛・無動、四肢ジストニアは CBD-CBS、PSP - CBS ともに出現頻度が高かった。一方、口舌あるいは四肢失行、皮質性感覚障害は PSP-CBS で頻度が高い傾向であった。また、四肢ミオクローヌス、他人の手徴候は両疾患ともに頻度が少なかった。

表 2. CBS 以外の症候出現頻度

	CBD-CBS % 診察時/全経過	PSP-CBS % 診察時/全経過
認知機能障害	50/91	63/88
遂行機能障害	70/88	80/100
姿勢保持障害/転倒	67/92	71/100
垂直性注視麻痺/緩徐垂直性衝動運動	33/44	57/100
尿失禁	27/90	29/57

CBS 以外の症候では、認知機能障害、遂行機能障害、姿勢保持障害・転倒は CBD-CBS、PSP-CBS いずれにおいても高頻度に見られた。また、尿失禁は CBD-CBS で、垂直性注視麻痺/緩徐垂直性衝動運動は PSP-CBS で、頻度が高い傾向であった。

あるため、再同意の手続きは行わない。そのため、  
表 3. Armstrong 基準の感度・特異度

	Probable sporadic CBD	Possible CBD
CBD-CBS (感度)	30%/50%	60%/70%
PSP-CBS (特異度)	40%/75%	17%/29%

Armstrong 基準の全経過を通じた感度は probable は 50%、possible で 70%、特異度は probable は 75%、possible で 29%であったが、いずれも診察時の感度・特異度は低かった。

CBD-CBS と PSP-CBS の生命予後に差はなかった( $P=0.50$ )。主要症候出現までの期間は、転倒、垂直性注視麻痺、言語障害、嚥下障害、経管栄養、尿失禁、認知機能障害については有意差を認めなかったが、歩行障害、移動介助になるまで、臥床状態になるまでの期間は、CBD-CBS は PSP-CBS に比べ、早期であった(歩行障害  $p=0.038$ 、動介助  $p=0.018$ 、臥床状態  $p=0.001$ )。

### D. 考察

欧米では CBS の背景疾患として CBD は 46%、背景疾患としては CBD は 46%、次いで AD17%、PSP16%とされている。CBD-CBS と PSP-CBS を比較した研究では、初期の転倒は PSP で頻度が高い傾向であったというものや、CBD-CBS に特異的な所見は認めなかったという結果が示されている。

今回の検討で、CBD-CBS と PSP-CBS の臨床症候の出現頻度や経過の差異が明らかになり、今後の臨床診断基準の策定に寄与できると思われる。

### E. 結論

CBS を呈した CBD と PSP の臨床像の異同を検討し共通点と相違点が明らかになった。最終的には中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て修正し、PSP 以外の CBDmimics 例を含めた検討を加え Armstrong 基準の改訂を行う必要がある。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・饗場郁子. 各論 2. 進行性核上性麻痺 a. 歴史, 臨床像, 診断基準, mimics. 非定型パーキンソンズム 基礎と臨床 (文光堂 編集 下畑享良) p.105-113 2019.5.18

・饗場郁子. § 8-28 進行性核上性麻痺(PSP). 1391 専門家による 私の治療 2019-20 年度版 (日本医事新報社 監修: 猿田享男 北村惣一郎) 2019.7.4

・饗場郁子. 特集 新時代「令和」の前頭側頭葉変性症はいずこへ . 前頭側頭葉変性症と関連疾患 進行性核上性麻痺 最近の進歩と今後の方向性 . 老年精神医学雑誌 30(10):1127-1138, 2019.10.20

#### 2. 学会発表

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 片山泰司, 見城昌邦, 橋本里奈, 榊原聡子, 佐藤美咲, 中辻秀朗, 犬飼 晃, 岩崎 靖, 三室マヤ, 赤木明生, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺新診断基準の検証～病理診断例における感度・特異度の検討～. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.23

・齋藤祐子, 饗場郁子, 佐野輝典, 小松奏子, 池内 健, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 日本神経病理学会ブレインバンク委員会. 大脳皮質基底核変性症における多角的診断の重要性. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.23

・瀧川洋史, 池内 健, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 徳丸阿耶, 花島律子, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in PSP cases. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.24

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 橋本里奈, 中辻秀明, 佐藤実咲, 犬飼 晃, 岩崎 靖, 三室マヤ, 安藤孝志, 池田知雅, 池内 健, 瀧川洋史, 村上あゆ香, 吉田眞理. 大脳皮質基底核症候群を呈した Diffuse Lewy body disease の剖検例. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会(愛知 愛知県産業労働センター ウィンクあいち) 2019.7.15

・饗場郁子, 吉田眞理. PSP/CBD における臨床と病理. ワークショップ 2 臨床に繋げる・繋がる神経病理. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会(愛知 愛知県産業労働センター ウィンクあいち) 2019.7.16

・松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の歩行特性. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 浜松町コンベンションホール) 2019.7.26

・饗場郁子, 横川ゆき, 齋藤祐子, 藤村晴俊, 齋藤由扶子, 榊原聡子, 犬飼 晃, 矢部一郎, 酒井素子,

菅谷慶三, 横田 修, 小森隆司, 若林孝一, 岩崎 靖, 三室マヤ, 安藤孝志, 池田知雅, 吉田眞理. リチャードソン症候群を呈した進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の比較検討. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 浜松町コンベンションホール) 2019.7.26

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 榊原聡子, 橋本里奈, 佐藤実咲, 竹中宏幸, 犬飼 晃, 小林 靖, 平野光彬, 安藤孝志, 岩崎靖, 宮原弘明, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 正常圧水頭症でシャント手術後, リチャードソン症候群を呈した一剖検例. 第 56 回名古屋臨床神経病理アカデミー(日本神経病理学会名古屋地区地方会)(愛知 名古屋大学医学部研究棟 3 号館) 2019.8.3

・I. Aiba, Y. Saito, Y. Yokokawa, T. Katayama, M. Kenjo, R. Hashimoto, S. Sakakibara, M. Sato, H. Nakatsuji, A. Inukai, Y. Iwasaki, M. Mimuro, A. Akagi, M. Yoshida. Validation of the diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy in pathologically confirmed patients. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (France Nice) 2019.9.24

・Ikuko Aiba, Yufuko Saito, Yuki Yokokawa, Taiji Katayama, Rina Hashimoto, Satoko Sakakibara, Misaki Sato, Masakuni Kenjo, Akira Inukai, Yasushi Iwasaki, Maya Mimuro, Hiroaki Miyahara, Akio Akagi, Yuichi Riku, Mari Yoshida. Validation of the diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy in pathologically confirmed patients. TAU Global Conference 2020 (Washington, D.C. USA) 2020.2.13

## 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

## J-VAC 共同研究グループ

研究機関		職名	研究者氏名
国立病院機構あきた病院	脳神経内科	脳神経内科部長	小林道雄
弘前大学大学院医学研究科	脳神経病理学講座	教授(大学院医学研究科長・医学部長)	若林孝一
北海道大学大学院医学研究院	神経病態学分野神経内科	准教授	矢部一郎
東京医科歯科大学	脳神経病態学	教授	横田隆徳
		臨床教授	大久保卓哉
	長寿・健康人生推進センター	教授・センター長	石川欽也
東京都医学総合研究所	認知症・高次脳機能研究分野	分野長	長谷川成人
東京都立松沢病院	精神科	医長	大島健一
		医長	新里和弘
東京都健康長寿医療センター	神経内科・ブレインバンク(神経病理)	神経内科部長 ブレインバンク(神経病理)部長	村山繁雄
	放射線診断科	部長	徳丸阿耶
帝京大学	放射線科学講座	准教授	櫻井圭太
東京都立神経病院	検査科	部長	小森隆司
	脳神経内科	部長	菅谷慶三
国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部	医長	齊藤祐子
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター	臨床研究部	部長	秋山治彦
国立病院機構相模原病院	脳神経内科	脳神経内科医長 / 神経難病研究室室長	長谷川一子
愛知医科大学 加齢医学研究所	神経病理部門	教授	吉田真理
		准教授	岩崎 靖
岐阜大学大学院 医学系研究科	脳神経内科	教授	下畑享良
		講師	林 祐一
小山田記念温泉病院	脳神経内科	部長	森恵子
		医師	伊藤益美
国立病院機構鈴鹿病院	脳神経内科	脳神経内科部長	酒井素子
国立病院機構大阪刀根山医療センター	脳神経内科	副院長	藤村晴俊
		医師	森 千晃
京都府立医科大学	分子脳病態解析学	教授	徳田隆彦
鳥取大学	医学部医学科脳神経医学講座 脳神経内科分野	教授	花島律子
		講師	瀧川洋史
		講師	足立正
国立病院機構松江医療センター	脳神経内科	院長	中島健二
		診療部長	古和久典
岡山大学	医学部	客員研究員	横田修
慈恵病院	慈恵精神医学研究所	客員研究員	
きのこエスポール病院	精神科	院長	
国立病院機構匡王病院	脳神経内科	第三診療部長	石田千穂
特定医療法人楽山会 三島病院	精神科	理事長	田中政春
社会福祉法人長岡福祉協会 小千谷さくら病院	脳神経内科	医長	出塚次郎
新潟大学	脳研究所 脳神経内科	教授	小野寺理
	脳研究所 遺伝子機能解析学	教授	池内健
	脳研究所 病理学分野	教授	柿田明美
		准教授	清水 宏
脳研究所 脳疾患標本資源解析学分野	准教授	他田真理	
医療法人潤生会 脳神経センター阿賀野病院	脳神経内科	副院長	青木賢樹
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	教授	青木正志
		准教授	長谷川隆文
		助教	菊池昭夫
東京医科歯科大学	脳神経病態学	特任教授	内原俊記
新渡戸記念中野総合病院	脳神経内科	臨床部長	
東京都医学総合研究所	精神行動医学分野 うつ病プロジェクト	客員研究員	
名古屋大学大学院医学系研究科	神経内科学	教授	勝野雅央
藤田医科大学病院	脳神経内科	教授	渡辺宏久
名古屋大学医学部	附属病院	病院助教	橋詰淳
刈谷豊田総合病院・脳神経内科	脳神経内科	脳神経内科部長	丹羽央佳
名古屋第二赤十字病院	脳神経内科	部長	安井敬三
碧南市民病院	脳神経内科	脳神経内科部長	伊藤慶太
市立四日市病院	脳神経内科	部長	家田俊明

## 孤発性筋萎縮性側索硬化症の遺伝的背景に関する研究

小野寺 理<sup>1)</sup>,

畠野 雄也<sup>1)</sup>, 石原 智彦<sup>1)</sup>, 他田 真理<sup>2)</sup>, 柿田 明美<sup>2)</sup>,

1) 新潟大学脳研究所神経内科, 2) 同 病理学分野

### 研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は成人発症の代表的な難治性運動神経変性疾患である。運動症状の進行を停止・改善せうる治療法は開発されていない。ALSの原因遺伝子は30以上が知られているが、それぞれの症状の進行速度や、臨床的特徴との関連は十分に明らかになっていない。

我々は当施設の保有するALS剖検脳組織140例よりDNAを抽出し、網羅的解析(エクソーム解析)を実施し、うち9例で新規変異を含むALS原因遺伝子変異を見出した。病理学的に裏付けのあるALS症例において遺伝子変異が同定され、臨床的特徴、病理学的特徴と関連付けて解析が行われることは今後のALS病態生理、治療法の解明に有用である。見出された新規変異蛋白質の凝集性検討、細胞内分布評価を進めている。また複数例で見出された予後影響遺伝子変異候補についても評価を進めていく。さらに網羅的なエクソーム解析を実施したことにより、今後あらたなALS原因遺伝子が同定された場合にも、速やかに確認をする事が可能である。

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症: ALSは成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは3-5年で不幸な転機をたどる。進行速度を抑制する治療薬はあるが、その効果は限定的であり、症状進行を停止、改善せうる有用な治療法は開発されていない。

難治性の神経・筋疾患はしばしば遺伝子変異を伴う。この遺伝子変異による病態生理機序を解明することにより、有用な治療法が得られる可能性がある。実際に筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症では、変異遺伝子に対する核酸治療薬による画期的な治療法が実用化されている。

さてALSの90%は家族歴を有さない孤発性であるが、その場合でもしばしば遺伝子変異を伴うことが知られている。しかし原因遺伝子の数は30以上であり、それぞれの頻度も低い。このため個々の遺伝子変異の正確な頻度や、臨床的

特徴との関連は十分に明らかになっていない。

本研究では当施設の保有するALS剖検脳組織を対象として、網羅的な遺伝子変異解析を行い、ALSの病態、発症機序の一端を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

新潟大学脳研究所保有のALS140例の剖検脳組織を用いて、遺伝子を抽出し、エクソーム解析を行った。エクソーム解析はイルミナ社 NovaSeq 6000 を用いた(外注:タカラバイオ社)。エクソーム解析結果を元に、既知の40遺伝子(表1)に

表1 対象40遺伝子

TARDBP	OPTN	FUS	SOD1	TBK1	SQSTM1	MATR3	TUBA4A
NEK1	HNRNPA2B	VCP	ELP3	SETX	HNRNPA1	CCNF	PNF1
VAPB	C21orf2	CHCHD10	NEFH	ANG	DNCT1	CHMP2B	POLDIP2
UBQLN2	FIG4	PFN1	ARHGAP28	ALS2	SPG11	EWSR1	TAF15
SIGMAR1	ANXA11	DAO	ERBB4	MAPT	TIA1	GLE1	PRPH

ついて解析を行った。

既報(Dols-Lcardo O, et al. JNNP, 2018)を参考に、アミノ酸変異を伴うミスセンス変異、フレ

ームシフト変異, スプライシング異常を来す変異, ストップコドンを生じるナンセンス変異を対象とした . 遺伝子変異データベース , HGVD および ExAC EAS/All を参照し, 各変異の頻度を確認した . 各変異の病的意義の確からしさについて, 1) Probable Pathogenic = Allele frequency <0.001 かつ既報あり, 2) Possible Pathogenic = Allele frequency <0.00001 かつ 既報なしに分類した . 既報のある変異でも最近のデータベースで >0.001 の頻度の高い変異については解析から除外した . 変異陽性例については, 剖検時記録に基づき, 臨床情報を参照した .

(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

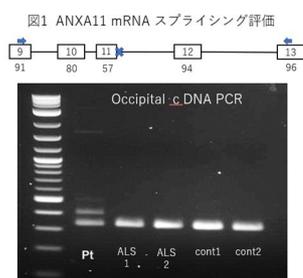
解析対象とした全 140 例について, Exsome 解析を実施した . 約 60 Mb の標的領域において, 標的領域における推定リード数は平均 1336101, 標的領域の推定平均リード depth は  $\times 104.7$ , 40 倍以上の depth でシークエンスされた割合は平均 82.1% であった

1) Probable Pathogenic mutation として *TBK-1* 変異例 2 例 (ナンセンス変異 1 例, フレームシフト変異 1 例), *ANXA11* 変異例 1 例 (intron 変異) および既知の *SQSTM1* ミスセンス変異 1 例を認めた .

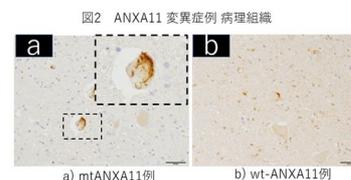
上記のうち *ANXA11* 変異は 57 歳発症, 全経過 1 年 7 か月の孤発性 ALS 症例で見出された .

c.1086+1G>A 変異で intron 11 冒頭の変異である . 当該症例の後頭葉剖検組織から mRNA を抽出し, exon 9-13 間で PCR を行った . その結果, 変異陽性例のみで特異なスプライシング変異が生じていることを確認した (図 1) .

さらに同症例の脳



皮質剖検組織において, *ANXA11* 陽性の skein 様封入体を多数認めている (図 2) . 本変異



の発現ベクターを作成し, 培養細胞発現時の凝集性, 細胞局在変化を確認している .

2) Possible Pathogenic mutation として *OPTN* ( 2 例), *CHMP2B*, *MART3* および *CCNF* 遺伝子変異例 (いずれもミスセンス変異) を認めた .

3) 本研究では, probable/possible 変異の定義を満たさない遺伝子変異を複数症例で認めている . 2 症例では *FUS* 遺伝子変異が見出されたが, 病理組織は TDP-43 封入体を認め, *FUS* 陽性封入体は認めなかったことから, 病原的意義の無い変異と判断した .

4) Probable/Possible 変異を有する 9 症例の平均罹病期間は 23.4 カ月であり, ALS 関連遺伝子 ( Probable/Possible 以外も含む) 変異を有さない 103 症例 (平均 41.9 カ月) と比して有意に予後不良であった . さらに 9 症例にて遺伝子 X の同一 exon 内変異をみとめ, これらの症例は平均罹病期間 13.9 カ月とさらに予後不良であった .

### D. 考察

本解析では 140 例中 9 例で ALS 原因遺伝子変異を見出した . 2 症例で陽性であった *TBK-1* 遺伝子は先行研究においても, 本邦で比較的頻度が高いことが報告されており (Tohnai G. et al. Neurobiol Aging, 2018), それを裏付ける結果であった .

*ANXA11* はこの数年報告が増えている遺伝子である . 多くはミスセンス変異の報告であるが, 本例同様に intron11 内の変異報告もある (Kathrin M, et al. JNNP, 2018) . 本解析では患者後頭葉組織でスプライシング変異が生じている事を確認した (図 1) . スプライシングは組織特異性が高く, 血液検体などでは病態の証明

が困難なこともある。本検討は中枢神経組織を用いての検討(図2)が可能であり、さらに臨床情報も同時に得られている。これらは剖検組織を用いての実験の大きな利点である。

また140例中2例で*FUS*ミスセンス変異症例が見出された。血液由来のDNAを用いた通常のエクソーム解析では、病的意義を伴う変異と判断されうる。しかし、いずれも病理学的に*FUS*陽性封入体を伴わず、病原的意義の無い変異と判断しえた。これも病理組織に由来する本研究の利点を示すといえる。

#### E. 結論

病理学的に裏付けのあるALS症例において遺伝子変異が同定され、臨床的特徴、病理学的特徴と関連付けて解析が行われることは今後のALS病態生理、治療法の解明に有用である。さらに網羅的なエクソーム解析を実施したことにより、今後あらたなALS原因遺伝子が同定された場合にも、速やかに確認を行う事が可能である。引き続き、症例数を増やし、本邦におけるALSの原因遺伝子の同定およびその機能解析を進めていく。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) Y.Haatanen et al. A novel splicing variant of *ANXA11* in Japanese sporadic ALS patients. (2019) 30th International Symposium on ALS/MND (パーズ)
- 2) T.Ishihara et al. Exome analysis in 54 autopsied Japanese sporadic ALS patients.. (2019) 30th International Symposium on ALS/MND (パーズ)

#### 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。

「大量メチルコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究」  
研究分担者 梶 龍児（国立大学法人徳島大学 特命教授）

研究要旨

ALSの新規治療薬開発を目指し、発症1年未満のALS患者を対象に活性型ビタミンB12である高用量E0302 50mgの有効性・安全性の検証を目的として「高用量E030の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施している。症例登録推進のため、ホームページ作成のほか、関連他科・患者団体への協力要請、市民セミナーの開催など様々な広報活動を実施した。平成29年11月から令和元10月の間に観察期203例、治療期130例を登録し、症例登録を終了した。治験は現在継続中である。

A．研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象に日本語版改訂ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）を指標として、高用量E0302（メコバラミン50 mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し、併せて安全性を検討する。

までE0302 50 mgを筋肉内投与する。

（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ール・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている（平成29年9月21日付け）

B．研究方法

本治験は、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較、国内第 相試験である。診断基準は治験として世界で初めてUpdated Awaji基準を採用した。主要評価項目は割付日から治療期16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量、目標症例数は128例、症例登録期間は平成29年11月から平成31年8月の予定である。治験薬はE0302 50 mg又はプラセボを週2回、投与開始日から治療期16週間終了まで、筋肉内投与する。治療期16週目に継続投与を希望する被験者に対しては、継続投与期に移行し、最長2020年3月

C．研究結果

症例登録推進のための広報活動を継続的に行っている。治験開始に先立ってホームページを開設し、その後記者会見およびプレスリリースを実施し、その内容が新聞（ネットを含む）や週刊誌に掲載され、治験調整事務局に多くの問い合わせがあった。神経内科専門医へのレター送付、患者団体への協力要請のほか、東京、大阪、京都でALS市民セミナーを開催した。症例登録実績としては、平成29年11月から令和元10月の間に観察期203例、治療期130例を登録し、症例登録を終了し

た。治験は現在継続中である。令和2年5月頃を目途に治療期（二重盲検期）の統計解析を実施する予定である。

#### D．考察

広報活動について、各種媒体で治験情報を入手した後にホームページを經由して問合せにつながったケースが多く、ホームページを充実させることは非常に有用である。しかし、それだけではインターネットを利用しない人への情報提供が不十分であり、市民セミナーや患者団体への協力要請もあわせて行っていく必要がある。また、日本では四肢型 ALS が最初に受診する診療科において、神経内科は一般内科と整形外よりも少数であるとの報告もあり、関連他科に周知することも重要と考えられる。徳島大学病院で登録された観察期 22 例のうち 11 例は従来の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では治験選択基準に該当せず、Updated Awaji 基準は早期診断に有用と考えられる。

#### E．結論

現在治験継続中である。

#### F．健康危険情報

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2018 Dec 21;7(12): e12046. doi: 1

0.2196/12046.

##### 2. 学会発表

沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETA LS Collaborators. The Japanese Early-Stage Trial of High Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS) (ポスター). 30<sup>st</sup> international MND symposium on ALS/MND. Perth Convention and Exhibiton Centre. 2019年12月4日-6日.

沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETA LS Collaborators. 高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第 相医師主導治験の進捗状況 (口演). 第60回日本神経学会学術大会. 大阪国際会議場. 2019年5月22日-25日.

#### H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

出願番号：特願平09-041604、発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤、出願日（優先日）：平成9年2月10日（特許権残存期間：日本ではなし；米国では10ヶ月）、審査請求：権利化済み

出願人（特許権者）：梶 龍児（徳島大学に譲渡）、エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメント（株） 分類：用途、発明者：梶龍児、出願国：日本、成立国：日本、米国、ライセンスアウト：未、特許権譲渡：：予定なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

難病相談ガイドブック第3版 難病医療コーディネーター事例集の作成

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：松瀬大（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

岩木三保（国際医療福祉大学福岡看護学部）

原田幸子、（福岡県難病医療連絡協議会）

研究要旨

全国の難病医療コーディネーターの取組例を調査し、それをもとに、23の成功事例を収集。収集した事例について質的分析を行い、「難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック改訂第3版 事例集」を発刊。1000部を関係機関に無料配布し、啓発に努めた。第7回日本難病医療ネットワーク学会学術集会や、その中での難病コーディネーター教育コースを通じて、成功体験や困難事例に対する対応についての知見を情報発信、意見交換した。

A. 研究目的

平成30年3月に「難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック 改訂第3版」を発刊し、全国の難病従事者に2000冊無料配布した。さらに、「難病医療コーディネーターのあり方と支援体制についての提言書」を作成し、周知を行った。今回、それに引き続き、全国の難病医療コーディネーターの取組例を収集し、「難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック改訂第3版 事例集（以下、事例集）」を発刊した。

B. 研究方法

1) 記入フォーマット作成：フォーマットの項目は、支援要請の概要（だれから、どのような支援の要請があったか）事例の概要（患者の病名、年代、経過、家族背景など） どのような問題があると把握したか、介入・支援・調整の具体的内容と経緯、⑤だれと連携したか、

⑥支援介入の結果、事例の振り返り（良かった点・悪かった点）である。

- 2) 事例の収集：既存の難病医療コーディネーターメーリングリストを通じて呼びかけを行った。成功体験や困難症例をメールにて収集した。
- 3) 事例集の作成と配布：個人情報that特定できないように内容の修正を行い、倫理的配慮を行ったうえでまとめて事例集を作成した。事例集は全国に1000部無料配布し、啓発に努めた。

C. 研究結果

〔結果および考察〕

合計で22事例を収集した。対象疾患は、ALSが最も多く10例、次いでハンチントン病3例、その他の神経難病、そして下垂体前葉機能低下症、肝型糖原病など多岐にわたっていた。各事例の支援内容や問題点を質的・帰納的に整理し、支援カテゴリー別

に整理分類した。支援カテゴリーは、療養環境の調整 7 例、支援者の支援 4 例、退院調整 4 例、遺伝性難病 3 例、就労相談 3 例、専門医療の確保 2 例、難病医療の確保・社会参加・意思決定支援・地域支援 各 1 例であった。本事例集を教材とした難病医療コーディネーターの教育コースを第 7 回に日本難病医療ネットワーク学会時に実施した。

#### D. 考察

新たな難病対策に基づき、幅広い難病を対象とした診断困難事例に対する医療連携と神経難病を主とした医療依存度の高い難病患者へのケアコーディネートの両方を担うことが求められている。そのために、今後も事例を蓄積し共有していくことが必要である。難病医療コーディネーターだけでは解決できないことも多く、医療関係者、行政、福祉関係者、患者団体などが協力して改善に向けた努力を継続していくことが望まれる。

#### E. 結論

全国の難病医療コーディネーターの取組例を収集し、事例集を発刊した。今後も難病関係者が引き続き情報共有や議論を深めていく重要性が再認識された。

#### G. 研究発表

原著

- 1) 岩木 三保, 吉良 潤一. 【指定難病ペディア 2019】わが国の難病対策 指定難病制度 患者支援体制. 日本医師会雑誌. 148 (別 1) S46-S48, 2019
- 2) 岩木三保、中井三智子、吉良潤一. 難病相談ガイドブック第 3 版 難病医療コーディネーター事例集の作成. 日本難病医療

ネットワーク学会機関誌. 7 (1) 86, 2019  
3) 岩木 三保, 松瀬 大, 原田 幸子, 吉良潤一. 難病相談ガイドブック第 3 版と新・難病医療提供体制に関するアンケート調査. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌. 7 (1) 86, 2019

#### 書籍

- 1) 岩木 三保. 【神経難病の緩和ケア】; 災害への対応 看護の視点. 南山堂. 270-271, 2019

#### 学会発表

- 1) 原田幸子、斎藤聖子、白石渉、山崎亮、松瀬大、吉良潤一. 福岡県在宅難病患者レスパイト入院事業の現状と課題. 第 7 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2019 年 11 月 福岡.
- 2) 岩木三保、中井三智子、吉良潤一. 難病相談ガイドブック第 3 版 難病医療コーディネーター事例集の作成. 第 7 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2019 年 11 月 福岡.
- 3) 岩木三保、松瀬大、原田幸子、吉良潤一. 難病相談ガイドブック第 3 版と新・難病医療提供体制に関するアンケート調査. 第 7 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2019 年 11 月 福岡.

#### 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

(図1)



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
(分担)研究報告書

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

研究協力者 森本 悟<sup>1</sup>、佐々木良元<sup>2</sup>、葛原茂樹<sup>3</sup>、岡本和士<sup>4</sup>、金井数明<sup>5</sup>、  
紀平為子<sup>6</sup>

三重大学大学院地域イノベーション学研究所

1. 慶應義塾大学医学部生理学教室、2. 桑名市総合医療センター脳神経内科、3. 鈴鹿医療科学大学看護学部、4. 愛知県立大学看護学部、5. 福島県立医科大学脳神経内科、6. 関西医療大学保健医療学部

**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〕 診療マニュアル進捗状況について報告する。

レジストリの進捗状況について報告する。

診療情報と生体試料の収集について報告する。

〔結果および考察〕 診療マニュアル進捗状況：紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、特徴的なタウ病理を示す ALS、C9orf72 変異例、optinurin 変異例、SOD1 変異例など複数の ALS からなることが明らかになっている。診療マニュアルでは、第 1 章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第 2 章では特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia complex について記載する。本マニュアルは、2019 年 11 月 23 日付けで日本神経学会において承認された。

レジストリの進捗状況：難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベース整理を行い、自然史解明のための基盤データの抽出を完了した。

診療情報と生体試料の収集：既登録症例の追跡調査に加えて新規患者 5 名の臨床情報を収集した。新たに 3 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。剖検例はなかった。SIMOA による血液バイオマーカー解析と腸内細菌解析に向けたサンプルの収集を行った。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 診療マニュアルとレジストリの作製状況、診療情報と生体試料の収集について報告した。

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

について報告する。

目的に、2019 年度は、

診療マニュアル進捗状況、

B. 研究方法

レジストリの進捗状況、

診療マニュアル進捗状況

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

の項目について、Q&A方式で原案を作成した。

レジストリの整備状況

疫学調査として患者数を含めた実態把握および自然史の解明を目的にレジストリを構築している。診断基準で possible 以上の症例を対象医に、以下の項目を登録する。

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：運動機能 (ALS-FRS、UPDRS-、Yahr、重症度)、高次機能 (MMSE、FAB、MoCA-J)、A、P、D の経過

神経画像 (MRI、PET SPECT、MIBG、DAT)

JALPAC：血漿、髄液

東京大学：遺伝子バンク

診療情報と生体試料の収集

新規患者の臨床情報および生体試料の収集を行った。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

診療マニュアル進捗状況

紀伊半島南部は、明治以前から筋萎縮性側索硬化症(ALS: amyotrophic lateral sclerosis) の多発地として知られていた。近年の病理および遺伝学的研究によって、紀伊半島のALSは、孤発性 ALS、特徴的なタウ病理を示す ALS、*C9orf72* 変異例、*optineurin* 変異例、*SOD1* 変異例など複数のALSからなることが明らかにされた。一方、紀伊半島南部には、認知症やパーキンソン病様の錐体外路症候群とALS症状を単独あるいは複合して示し、特徴的なタウ病理を示す

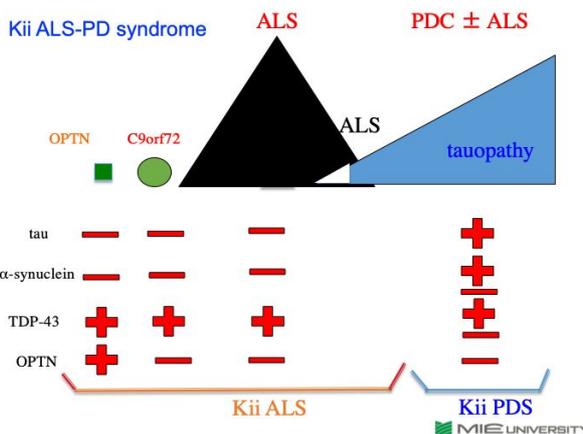
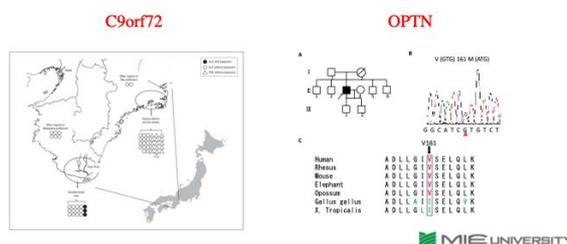
Parkinsonism-dementia complex(PDC)の存在が知られている。PDCは、特異な症状から臨床的に独特な疾患として捉えられる。一方、複数のサブタイプからなる紀伊 ALSは、一括して紀伊ALSとして臨床診断し、その上で遺伝子検索や病理診断を行って確定診断に至る必要があるということについて解説した。本マニュアルは、「紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism-dementia complex に関する診療マニュアル」として2019年11月23日付けで日本神経学会において承認された。

### I 診療マニュアル進捗状況

#### 紀伊半島南部のALS

複数のALSからなる。

- ①孤発性 ALS
- ②特徴的なタウ病理を示す ALS
- ③*C9orf72* 変異例
- ④*optinurin* 変異例
- ⑤*SOD1* 変異例



レジストリの整備状況

現在、過去例：240例、現在例：30例のデータの基盤データを整備した。今後、難病プラットフォームへのデータ登録とともに自然歴の解析を行う。

## 診療情報と生体試料の収集

既登録症例の追跡調査に加えて新規患者 5 名の臨床情報を収集した。新たに 3 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。剖検例はなかった。SIMOA による血液バイオマーカー解析と腸内細菌解析に向けたサンプルの収集を行った。

## D.考察

### 診療マニュアル進捗状況

これまで、紀伊半島南部の ALS はまとめて紀伊 ALS として記載、研究されてきたという歴史的経緯から、第 1 章は紀伊半島南部の様々な ALS を紀伊 ALS として記述し、第 2 章では特徴的なタウ病理を示す Parkinsonism-dementia complex(PDC)について記述することとした。従って、特徴的なタウ病理を示す ALS は、第 1 章と第 2 章の両方に含まれている。本マニュアルは、日本神経学会で承認されたあと、同学会のホームページで公開されている。

### レジストリの整備状況

難病プラットフォームへの登録に向けた患者データベース整理を行い、自然史解明のための基盤データの抽出を完了した。

## 診療情報と生体試料の収集

引き続き既登録症例の追跡調査と新規患者の臨床情報生体試料(JALPAC)、血液バイオマーカー試料および腸内細菌解析試料を収集し、2020 年度に解析を行う。剖検例はなかった。

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	<b>本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。</b> 【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 病 (CMT)、ジストニア、 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、 家族性認知症・パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC)
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](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および診療情報と生体試料の収集について報告した。診療マニュアルは、日本神経学会ガイドライン委員会において承認され同学会のホームページで公開された。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1. Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan. *Neurology*. 2019;92: e136-e147
2. 小久保康昌. 紀伊 ALS/PDC の現状 2019. *BRAIN and NERVE*. 2019; 714 ( 11 ) : 1236-1244.

### 2. 学会発表

1. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-

dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 30th International Symposium on ALS/MND, 2019

2. 荒川裕也、伊藤俊次、石口宏、河本純子、廣西昌也、伊東秀文、小久保康昌、紀平為子. 紀伊半島南部ALS多発地域のALS患者における血中酸化ストレスマーカーの検討. 第59回日本臨床化学会, 2019
3. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第13回MDSJ, 2019
4. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami. Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第60回日本神経学会総会学術研究会, 2019
5. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula. AOPMC MDS Specific Movement Disorders in the Asian-Oceanian Region: Historical and Recent Developments , 2019

#### 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

## 脊髄性筋萎縮症の疫学的検討

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学 臨床ゲノムセンター所長・特任教授

### 研究要旨

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、臨床経過より 0~ 型に分類される。新たな治療法の普及を背景として、日本における SMA の疫学調査を施行した。遺伝学的検査により確定診断された例については、臨床実態についても検討した。調査対象は、新生児から成人までの全臨床型とし、遺伝学的検査を施行されている対象においては、詳細な臨床実態を分析した。臨床診断は、専門医資格を持つ小児神経科医、神経内科医によって診断基準に基づいて行われた。

### 研究協力者

伊藤万由里

東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム  
診療科

### A.研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療として2017年にアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認・製造販売され、2020年には遺伝子治療も承認され実用も間近となった。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」の作成を進めている。その目的のもとに SMA の実態に関して全国疫学調査を実施した。

### B.研究方法

東京女子医科大学倫理委員会の承認のもと、2018年に疫学調査を施行した。調査方法は、有病率、発症率を推計するために、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に準拠した。対象医療機

関は、全国の大学病院と、日本病院会一覧に掲載されている施設の神経内科2,535、小児科1,480、専門医療機関28から、病床数に応じて神経内科1,039、小児科869、専門医療機関28を抽出した。総数1,936の施設・診療科の責任者に、アンケート方式での質問票を郵送した。一次調査としては、患者の有無を質問し、「有」の場合は、型別人数、過去1年間(2017年1月1日から12月31日)の発症数、過去3年間(2015年1月1日から2017年12月31日)の発症数、遺伝学的検査の実施人数、Nusinersen 髄腔内投与治療実施人数、同治療希望人数、新規治験希望人数の項目について回答を依頼した。また、二次調査も同時に施行し、各患者の臨床像について質問した。質問項目は、臨床型、性別、生年月、年齢、発症時期(発症年、発症年齢)、居住地、遺伝学的検査実施の有無、最高到達運動機能、現在の運動機能、人工呼吸管理の有無、脊柱変形の有無、経管栄養実施の有無、治験への参加経験、参加意向、Nusinersen 治療の有無、

通院医療機関の所在地（都道府県別）などとした。

## C.研究結果

### 1. 回収率

調査票は総数 1,936 施設に送付した。患者の有無を質問した一次調査の回収は、全体で 1,005 件(51.9%)、内訳は神経内科 466 件(44.9%)、小児科 522 件(60.1%)、専門医療施設 17 件(60.7%)で、小児科からの回収が高い傾向にあった。患者「有」との返答があった施設からは、各患者についての調査票を回収した。

### 2. 一次調査による推計値

1)患者実数:施設間の重複例を除いて患者実数を算出したところ、2017 年末時点での日本における SMA の患者実数は 622 人との結果を得た。

2)推計患者数:「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」に基づいて算出し、日本における SMA の推計患者数は 1,478 人と判明した。

3)有病率:厚生労働省の統計によると、2017 年の日本の総人口は 1 億 2670 万 6 千人であるので、人口 10 万人当たりの有病率は 1.17 と推定された。I 型の人口 10 万人当たりの有病率は 0.03 であった。

4)発生率:2017 年 1 年間の日本全土における SMA の発生患者数は 57 人であった。2017 年の日本人出生数は 946,065 人であることから、SMA の発生率は 1 万出生当たり 0.6 と推計された。

5)遺伝学的検査実施人数、割合:遺伝学的検査実施済みの患者は 523 人(0 型 1 人、I 型 171 人、II 型 229 人、III 型 108 人、IV 型 9 人、型不明 5 人)、そのうち第 2 次調査の患者票を得られたのは 486 人で全体の 78.1%であった。未実施は 98 人、15.8%であり、実施の有無不明が 29 人、4.7%、無回答は 9 人、1.4%であった。過去 3 年間での遺伝学的検査による診

断済みの新規発症者は、大学病院、専門施設、500 床以上の医療施設からの報告のみで認められた。

### 3. 遺伝学的検査により確定診断された SMA 患者の臨床実態

遺伝学的検査により確定診断された 523 人のうち第 2 次調査の患者票を得られた SMA 患者 486 人について臨床実態を検討した。検討した項目は、性別割合、臨床型別割合、居住地別患者数、現在年齢、発症年齢、最高到達運動機能、現在の運動機能、人工呼吸管理の有無(種類、時間帯も含む)、脊柱変形の有無、脊柱固定術施行の有無、経管栄養実施の有無、治験への参加意向の有無などである。

1)性別:性別内訳は、男性 238 人(49.0%)、女性 247 人(50.8%)、無回答 1 人(0.2%)であり、性差はほぼ認められない。

2)臨床型別:0 型は 1 人(0.2%)、I 型は 164 人(33.7%)、II 型は 210 人(43.2%)、III 型は 99 人(20.4%)、IV 型は 7 人(1.4%)、不明は 5 人であった。

3)居住地別の患者分布:2017 年度の都道府県別の患者実数は、東京都 44 人、大阪府 32 人、愛知県 30 人、兵庫県 29 人、北海道 28 人、福岡県 25 人、神奈川県 24 人と人口の多い地域で多い傾向にあり、山形県、山梨県では 0 人であった。

単位人口当たりで除して比較すると、人口 10 万人当たりの患者人数は、島根県 1.296 人、佐賀県 0.84 人、鹿児島県 0.789 人、滋賀県 0.778 人、新潟県 0.738 人、宮崎県 0.725 人との結果を得た。実数で多かった地域の人口 10 万人当たりの患者数は、東京 0.326 人、大阪府 0.362 人、愛知県 0.401 人、兵庫県 0.524 人、北海道 0.52 人、福岡県 0.49 人、神奈川県 0.263 人であった。

日本を東西に分けて検討すると、10 万人当たりの実在患者人数は東日本で 0.33 人、西日本で 0.43 人となり、西日本で多い傾向を認めた

(NTTによる東西日本の分け方をもとに、北海道、東北、関東地方および新潟、山梨、長野県を東日本とし、静岡、岐阜、富山、石川、福井県および近畿、中国、四国、九州地方を西日本とした)。

4)臨床型別の現在年齢:各臨床型別の平均年齢は、0型0.7歳、I型8.7歳、II型は18.2歳、III型は33.8歳、IV型は60.5歳であった。

5)発症年齢:1歳未満での発症が52.7%(256人)で、最年少が0歳0ヶ月、最年長は76歳、発症年齢の平均は2.5歳であった。

6) Nusinersen 髄腔内投与未施行のI型患児の最高到達運動機能と現在の運動機能:Nusinersen 髄腔内投与を受けていないI型患児は125例で、そのうち、顎定獲得できた児は17例で13.6%、獲得時期は0歳3か月から6か月であった。このうち4例は現在も顎定可能で、現年齢は3歳、5歳、16歳、40歳と幅がみられた。また、座位保持が可能となった児は2例で1.6%であった。このうち1例は0歳10か月発症、現在は7歳で顎定不可能、他の1例は0歳1か月発症、現在は37歳で顎定不可能、2例とも人工呼吸器管理下にある。

7)人工呼吸管理:人工呼吸管理を施行している割合は、0型は1人で100%、I型は151人で92.1%、II型は121人で57.6%、III型は16人で16.2%、IV型は0人であった。人工呼吸器の種類は、0型はTPPV1人(100%)、I型ではTPPVが117人(77.5%)、NPPVは26人(17.2%)、II型ではTPPVが9人(7.4%)、NPPVが109人(90.1%)、III型ではTPPVが1人(6.3%)、NPPVが15人(93.8%)であった。IV型では呼吸管理施行例はなかった。I型で人工呼吸管理をしていない割合は13人(7.9%)との結果を得た。人工呼吸器の使用状況については、I型では一日中使用が124人(82.1%)、夜間のみ使用が11人(7.3%)、間欠的に使用が9人(6.0%)、II型では一日中使用が10人

(8.3%)、夜間のみ使用が84人(69.4%)、間欠的に使用が25人(20.7%)、III型では一日中使用が0人、夜間のみ使用が11人(68.8%)、間欠的に使用が5人で(31.3%)であった。

8) 脊椎病変:脊椎変形のある割合は、0型では0人、I型では96人(58.5%)、II型では181人(86.2%)、III型では29人(29.3%)、IV型では0人であった。脊椎固定術を実施した割合はI型で0%、II型では42人(23.2%)、III型では6人(20.7%)であった。脊椎固定術の手術時年齢は、II型では5歳未満2.4%、5歳以降10歳未満14.3%、10歳以降15歳未満57.1%、15歳以降20歳未満19.0%であった。III型では、10歳以降15歳未満66.7%、20歳以降25歳未満33.3%であった。平均はII型12.3歳、III型16.0歳であった。

9) 経管栄養の有無:胃瘻などの経管栄養は、0型では1人(100%)、I型で139人(84.8%)、II型20人(9.5%)が施行している。経管栄養の開始年齢は、0型は0歳0ヶ月、I型は3ヶ月未満が21.6%、6ヶ月未満が30.2%、9ヶ月未満が16.5%、1歳未満が7.2%、3歳未満が7.9%、5歳未満が5.0%、5歳以上が4.3%であった。II型では、1歳以降3歳未満が20.0%、5歳未満が30.0%、5歳以上が35%との結果を得た。

10) 治験:486人中、治験への参加経験がある人の割合は、2018年1月時点で、VPA 経口投与は40人(8.2%)、Nusinersen 髄腔内投与は17人(3.5%)、BP39056 経口投与は5人(1.0%)であった。治験への新規の参加意向については、BP39056 経口投与に参加希望ありは73人(15.0%)、AAV9 遺伝子治療に参加希望ありは44人(9.1%)であった。Nusinersen 治療の希望の有無に関しては、治療中が57人(11.7%)、治療希望ありが226人(46.5%)、治療希望なしが68人(14.0%)、不明が125人(25.7%)、無回答が10人(2.1%)であった。

## D. 考察

2018年1月より実施したSMAの全国疫学調査の結果を報告した。日本のSMA有病率は人口10万人当たり1.17人、発生率は1万出生当たり0.6人と判明した。10万人当たりの実在患者人数は東日本より西日本で多い傾向を認めた。

## E. 結論

全国疫学調査を実施した。本結果を診療ガイドラインに反映させたい。

## F. 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) Maeda K, Chong PF, Yamashita F, Akamine S, Kawakami S, Saito K, Takahata Y, Kira R. Global Central Nervous System Atrophy in Spinal Muscular Atrophy Type 0. *Ann Neurol.* 2019 Sep 9. [Epub ahead of print]

3) Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urate R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. *Brain Dev* 2019;41(1):36-42.

### 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.

9) 齋藤加代子. 遺伝性疾患の治療の最新動向. 臨床遺伝2019 in Sapporo(第43回日本遺伝カウンセリング学会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会)2019.8.2-8.4 札幌

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
(分担)研究報告書

脊髄性筋萎縮症における患者レジストリ と臨床実態

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学臨床ゲノムセンター所長・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ある。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2017年8月に保険収載され治療のbreak throughとなった。適切な治療の選択、普及のために「SMA診療ガイドライン」の作成を進めている。レジストリは難病プラットフォームへの参加を進めている。このような目的のもと、1)国内のSMA患者レジストリの充実、評価、2)治療薬についてのアンケート調査を実施した。2020年3月時点での登録人数は277人、病型は、I型110(40%)、II型111(40%)、III型41(15%)、IV型10(4%)、未発症3(1%)であった。治療薬に関するアンケートでは、全体の74%が治療を行っており、アンチセンス核酸の治療を受けている患者の半数以上が手指の動き、腕の動き、足の動きの改善を認めていた。

研究協力者

加藤 環<sup>1)2)</sup>、上田 明子<sup>2)</sup>

1)東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

2)東京女子医科大学臨床ゲノムセンター

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(ヌシネルセン)の脳脊髄腔内投与薬が、2017年8月に保険収載されSMAの治療のbreak throughとなった。高い効果が期待されるAAV9ベクターによる遺伝子治療薬の静脈内投与も近日中に保険収載される。さらには低分子化合物経口薬の治験も進んでいる。このように、SMAはここ数年で治療の無い時代から、臨床診断と遺伝学的検査による早期診断、早期治療、さらには複数の治療法候補からの選択が可能時代へと大きく変化した。このような変化の中で、適切な治療の選択、普及のために「SMA診療ガイドライン」の作成を進める。また、レジストリは難病プラットフォームへの参加を進める。このような目的のもと、1)国内のSMA患者レジストリの充実、評価、

した。

B. 研究方法

1)SMAの患者レジストリの充実

SMA患者登録システムの登録システム登録者の登録内容を集計し、難病プラットフォームへの参加のための準備を行った。

2)治療薬についてのアンケート調査

治療薬の効果や最高到達運動機能の変化について患者本人へのアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

1)SMAの患者レジストリの充実

登録状況(2020/3/13)

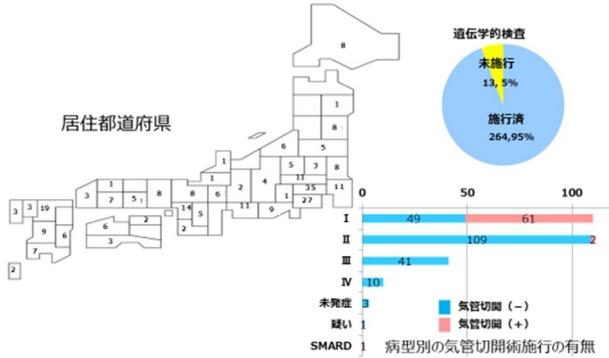


2020年3月時点での登録人数は277人、男性146(53%)、女性131(47%)であった。病型は、I

型 110(40%)、II 型 111(40%)、III 型 41(15%)、IV 型 10(4%)、未発症 3 (1%) であった。

登録時年齢は 2-5 歳、現在の年齢は 6-11 歳が最多となっていた。

### 登録状況(2020/3/13)



都道府県別患者数では、東京 35、神奈川 27、福岡 19、愛知 11 が多かった。気管切開が必要な患者は I 型の半数強であった。また遺伝学的検査は全体の 95% で施行されていた。

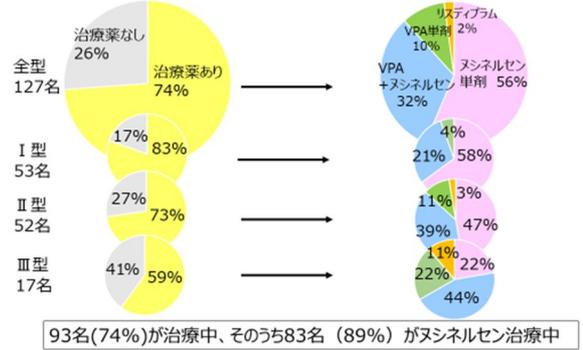
### 2) 治療薬についてのアンケート調査

#### 治療薬に関する追加調査 2019.6



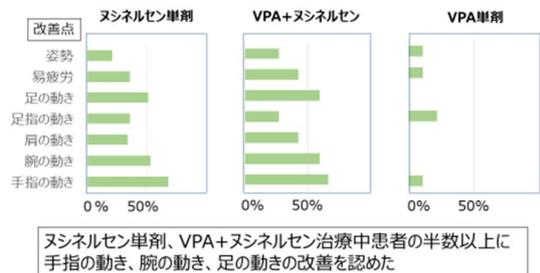
患者レジストリは、登録時の情報が登録された後の更新が無い状態である。登録開始から 9 年以上が経過し、治療薬の保険収載など患者を取り巻く状況は大きく変化した。そのため、患者の現状を確認する目的で、治療薬についてのアンケート調査の質問用紙を送付し、患者もしくはその保護者から回答を得た。2019 年 9 月時点における登録患者数累計 261 名のうち、242 名に質問用紙を送付し、回答回収出来たのは 130 名 (回収率 58%) で調査対象となったのが 127 名であった。

### 治療薬投与の有無、種類



全体の 74% が治療を行っており、ヌシネルセンが 56%、バルプロ酸(Valproic acid : VPA)が 10%、ヌシネルセンとバルプロ酸の両方の治療経験のある患者が 32% であった。

### 治療薬それぞれの効果



ヌシネルセン単剤、ヌシネルセン+バルプロ酸治療中患者の手指の動き、腕の動き、足の動きの改善を半数以上に認めた。

### D. 考察

患者レジストリの登録内容を集計した。さらに、患者の現状を確認するため、治療薬についてのアンケートを実施し、解析した。その結果、全体の 3/4 弱の患者が治療を受けており、ヌシネルセン投与を受けている患者の半数以上がその治療効果を感じている実態が判明した。現在、患者レジストリは、難病プラットフォームへの参加の手続きを進めている。

本研究の成果も踏まえ、脊髄性筋萎縮症の診療ガイドラインを作成中である。

### E. 結論

脊髄性筋萎縮症の患者レジストリの登録内容

を集計した。患者の現状を確認するため、治療薬についてのアンケートを実施した。患者レジストリは、難病プラットフォームへの参加の手続きを進めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hosokawa S, Kubo Y, Arakawa R, Takashima H, Saito K. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. *Brain Dev* 2020;42:148–156
2. Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urate R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. *Brain Dev* 2019;41(1):36-42
3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635.
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
5. 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

*Dev* 2017;39:763–773

6. Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *J Hum Genet* 2016;61(11):931-42.

### 2. 学会発表

1. 加藤環、松尾真理、上田明子、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における患者登録システムの構築. 臨床遺伝 2019 in Sapporo(第 43 回日本遺伝カウンセリング学会・第 26 回日本遺伝子診療学会 合同学術集会)2019.8.2-8.4 札幌
2. 齋藤加代子. 遺伝性疾患の治療の最新動向. 臨床遺伝 2019 in Sapporo(第 43 回日本遺伝カウンセリング学会・第 26 回日本遺伝子診療学会 合同学術集会)2019.8.2-8.4 札幌
3. 齋藤加代子. From the Principal Investigator's Perspective-Focusing on Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy. 第 23 回 DIA クリニカル データ マネジメント・ワークショップ;2020.2.5,東京

## 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

キアリ奇形 1 型手術例における術後増悪についての考察と  
脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

分担研究者 矢部一郎 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：矢野俊介<sup>1)</sup>、濱内祝嗣<sup>2)</sup>、関 俊隆<sup>2)</sup>、白井慎一<sup>3)</sup>、松島理明<sup>3)</sup>、  
岩田育子<sup>3)</sup>、松本直通<sup>4)</sup>、寶金清博<sup>2)</sup>、佐々木秀直<sup>3)</sup>

所属：1)札幌麻生脳神経外科病院、2)北海道大学脳神経外科、  
3)北海道大学神経内科、4)横浜市立大学遺伝学

研究要旨

脊髄空洞症は 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。とくに本症に併発するキアリ 1 型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあり、そのような術後の悪化が起こることは残存症状に直結する。今回さらに検討を加え、術後増悪を予防する方策について考察する。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。2007 年から 2016 年の間でキアリ 1 型奇形に対して大孔部減圧術および硬膜外層切除を行い、1 年以上の画像 follow-up が可能であった 24 例を対象とした。素因遺伝子解析については家族内発症例に加えて、発症者と家系内非発症者の 5 組（うち 2 組はトリオ）を対象に解析中した。術後髄液腔狭窄について、統計学的に検討したところ、術前において後頭蓋-C1-C2 角度(0-C1-C2)が 160 度未満の症例や環椎後弓腹側偏位が 4mm 以上のもので術後狭窄をきたしやすい傾向があった。素因遺伝子解析については、家族例に加えて発症者と家系内非発症者の 5 組を対象に解析中であるが、現時点で素因遺伝子は同定できていない。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。

主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされる。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。とくにキアリ1型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあり、そのような術後の悪化が起こることは残存症状に直結する。今回さらに検討を加え、術後増悪を予防する方策について考察する。

## B. 方法

2007年から2016年の間でキアリ1型奇形に対して大孔部減圧術および硬膜外層切除を行い、1年以上の画像 follow-up が可能であった24例を対象とした。

素因遺伝子解析については家族発症例(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5組(うち2組はトリオ)を対象に

解析した。

この研究は北海道大学倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

対象とした患者は24名(男性4名、女性20名)で、手術を受けた時点の年齢は平均31.8歳であった。そのうち19例で脊髄空洞を伴っていた。術後の髄液腔狭窄を惹起する可能性が高い術後の硬膜内層くびれについては、有り群が14例、無し群が10例であった。今回の対象中には術後に空洞が拡大した例は無かったが、空洞径が改善しなかった例は各群それぞれ1例ずつ存在した。有り群では4例で術後に髄液腔狭窄を認めたが、無し群では認められなかった。術後髄液腔狭窄について、統計学的に検討したところ、術前において後頭蓋-C1-C2角度(0-C1-C2)が160度未満の症例や環椎後弓腹側偏位が4mm以上のもので術後狭窄をきたしやすい傾向があった(Mann-Whitney U test)。この結果から考察すると、術後の空洞増悪を予防するためには、環椎後弓腹側偏位が4mm以上あり、0-C1-C2が160度未満の症例の場合には、硬膜外層切除よりも全層切除を選択したほうがより良い可能性を示している(図)。

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。

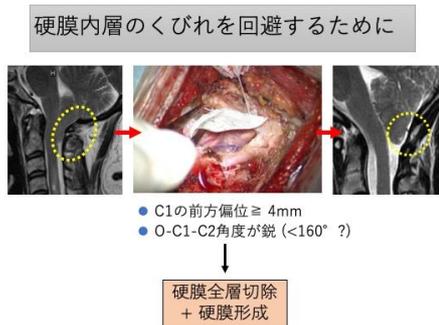


図. 第一椎体後弓の前方偏位が4mm以上あり、後頭蓋C1-C2角度が160度以下の症例の場合には硬膜切除および硬膜癒性を考慮したほうが良いかもしれない。

#### D. 考察

今までの結果は、キアリ奇形術後の髄液循環変化は一様ではなく、慎重な経過観察が必要であることを示唆している。

症例を詳細に検討すると、術後早期の空洞拡大については、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因であり、それに軽度の硬膜外浸出液による圧迫が加わることが髄液還流障害を引き起こす可能性が考えられた。術後長期経過後の空洞拡大については、硬膜を一部残存させる本手術法に特有の合併症であると考えられた。今回の検討により、後者については術後の空洞増悪を予防するためには、環椎後弓腹側偏位が4mm以上あり、O-C1-C2が160度未満

の症例の場合には、硬膜外層切除よりも全層切除を選択したほうがより良い可能性を示している。

素因遺伝子解析については、現時点で明確な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 第一椎体後弓の前方偏位が4mm以上あり、後頭蓋C1-C2角度が160度以下の症例の場合には硬膜切除および硬膜形成をしたほうが術後の増悪を予防できる可能性がある。

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

該当なし

2. 学会発表

1) Yabe I: Identification of a gene associated with progressive supranuclear palsy. Newly emerging concepts on PSP and CBD, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Neurological Association, Osaka, Japan, 2019

#### H.知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

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

神経有棘赤血球症に関する研究

研究分担者 中村 雅之  
鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野・准教授

【研究要旨】有棘赤血球舞蹈病 (Chorea-acanthocytosis; ChAc)は稀な常染色体劣性遺伝性神経変性疾患であり患者数は世界で1000症例程と推定されている。日本人ChAcについては100症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患であるが、原因遺伝子である *VPS13A* 遺伝子の変異分布などは明らかにされていない。今回、我々はChAcと臨床診断された日本人ChAc17症例についてコピー数変異 (Copy Number Variation; CNV) 解析を含めた包括的遺伝子変異解析と赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。遺伝子型表現型の明らかな相関は認めなかったが、ChAc患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を呈することが明らかとなった。日本人ChAc患者において exon 60-61の欠失変異と exon 37 上のc.4411C>T (R1471X) の遺伝子変異が55.1%を占め東京と西日本に多く存在し、一部の創始者効果が示唆された。今後は今回の解析結果もとに分子診断により診断が確定した患者の自然史を追い、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。

A . 研究目的

有棘赤血球舞蹈病 (Chorea-acanthocytosis; ChAc)は稀な常染色体劣性遺伝性神経変性疾患であり患者数は世界で1000症例程と推定されている。日本人ChAcについては100症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患とされているが、原因遺伝子 (*VPS13A*) 変異の分布などは明らかにされていない。今回、我々は日本人ChAcの遺伝子変異の分布と臨床症状の関連を明らかにするために日本人ChAc17症例の *VPS13A* 遺伝子に関して、コピー数変異 (Copy Number Variation; CNV) 解析を含めた包括的遺伝子変異解析と赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。また、既報22症例を合わせた計39症例の日本人ChAcの

*VPS13A* 遺伝子変異の変異分布、臨床症状を解析した。

B . 研究方法

ChAcと臨床診断された患者に対し、文書による説明と同意を得て血液を採取し、赤血球から赤血球膜分画、白血球からgDNAとRNA抽出し、cDNAを合成した。赤血球膜分画タンパク質をウェスタンブロット法で解析し、免疫反応により chorein 蛋白質を検定した。サンガー法によるシーケンシングと TaqMan probe を用いた CNV 解析により、17名の日本人ChAc患者において病因遺伝子である *VPS13A* の全73エクソン及び近傍領域で遺伝子変異解析を行った。TaqMan probe によって CNV (duplication) 変異が予想された領域に関しては、long range PCR とサン

ガーシークエンスを組み合わせて break points を同定した。また、これまでに我々が ChAc の分子的診断を下した既報 22 症例を加えた日本人 ChAc39 症例における臨床症状の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究を含むため、鹿児島大学医学部遺伝子研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った (受付番号第 101 号)。

### C . 研究結果

17 症例は赤血球膜分画の chorein ウェスタンブロット解析において chorein 蛋白質のバンドは 1 症例では著しい減退、他 16 症例では chorein 蛋白質のバンドを認めなかった。これら 17 症例について遺伝子変異解析を行ったところ、1 種類の新規 CNV (exon36-45 の duplication) 変異を含めた 11 種類の新規変異を同定した。chorein ウェスタンブロット解析において chorein 蛋白質のバンドが著しい減退を示した症例においては、下流にストップコドンを生じる欠失変異とターミネーションコドンを伴わない欠失変異を複合ヘテロ接合性に有していた。これまでに我々が ChAc の分子的診断を下した既報 22 症例を加えた日本人 ChAc39 症例における臨床症状の解析では運動症状に加えて、5 例の精神症状の詳細不明な症例を除くと 97.1% の患者において多彩な精神症状や認知機能低下を認めた。日本人 ChAc 患者において exon 60-61 の欠失変異と exon 37 上の c.4411C>T (R1471X) の 2 種の遺伝子変異が全体の 55.1% を占め東京と西日本に多く存在した。一方で他の患者は個々で異なる多種の変異を有しており沖縄を除く全国に分布していた。

### D . 考察

17 症例の日本人 ChAc 患者において 1 種類の新規 CNV を含め、11 種類の *VPS13A* 遺伝子の新規疾患変異を同定した。ChAc 患者において、ナンセンス変異依存 mRNA 分解と推定される機構によって通常 chorein 蛋白質の免疫反応は消失するが、ターミネーションコドンを伴わない変異を有した症例においては chorein 蛋白質の免疫反応がわずかに残存した。既報の 22 例を含めた日本人 ChAc39 例の臨床症状の解析を行ったところ、遺伝子型表現型の明らかな相関は認めなかったが、ChAc 患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を呈することが明らかとなった。日本人 ChAc 患者において exon 60-61 の欠失変異と exon 37 上の c.4411C>T (R1471X) の遺伝子変異が 55.1% を占め東京と西日本に多く存在し、一部の創始者効果が示唆された。

### E . 結論

日本人 ChAc 患者における *VPS13A* 遺伝子変異は多彩で遺伝子上に幅広く分布するが関東以西においては一部創始者効果も認めた。ChAc 患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を有する。臨床症状と変異の間に明らかな関係性は認めなかった。今後は今回の解析結果もとに分子診断により診断が確定した患者の自然史を追い、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Ryouichi Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A: Novel pathogenic *VPS13A* gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis. *Neurol. Genet.*, 5: e332, 2019

## 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

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（脳神経内科）

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、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを取得して分析する必要がある。HAL の長期使用における有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。これらは企業の行う使用成績調査等では調査不可能であり、本研究で、EDC と中央モニタリングを行う多施設観察研究を開始した。

A．研究目的

HAL 医療用下肢タイプは神経筋 8 疾患に対して行われた NCY-3001 試験（2013 年 3 月 6 日～2014 年 8 月 8 日、治験調整医師 中島孝）における短期の有効性および安全性に関する治験データに基づき、希少疾病用医療機器として製造販売承認（CYBERDYNE, INC）された。これにより、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）、遠位型ミオパチー、封入体筋炎（IBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーの神経筋 8 疾患に対して、2016 年 4 月から J118-4：歩行運動処置（ロボットスーツによるもの）として診療報酬化され、HAL 医療用下肢タイプを使用した歩行運動療法が保険適用となった。

NCY-3001 試験は HAL 医療用下肢タイプの希少疾病用医療機器治験であったことから適応疾患ごとの治験症例数が少数であり、かつ HAL 医療用下肢タイプを 9 回使用する短期治験であったため、長期使用における使用頻度などの最適

パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できなかった。この評価を行うためには、医療機関における臨床使用の実態を正確に記述検討し、長期の疾患別データを取得して分析する必要がある。

近年 ALS に対して臨床症状の進行を緩やかにする複数の疾患修飾薬（リルゾール、エダラボン）が、SBMA に対しては疾患原因となっているアンドロゲン受容体の機能を低下させる疾患修飾薬（リュプロリレン）が、SMA に対しては疾患原因となっている SMN 蛋白 mRNA 発現を制御するアンチセンス核酸治療薬を用いた疾患修飾薬（ヌシネルセン）が承認され使用されている。これらの薬剤と HAL の使用における効果の組み合わせについても検討する必要がある。HAL の長期使用における有効性を最大化する標準的使用法を確立するためには、疾患別の疾患修飾薬の使用とそのタイミングを含め、HAL の最適な使用頻度およびその他のパラメータを収集し分析する必要がある。薬剤との複合療法の併用効果の研究は企業の行う使用成績調査等

では調査不可能であり、本研究の様な診療内容に基づく、多施設の情報からなるリアルワールドデータをを用いた観察研究が必要である。

(倫理面への配慮)

薬機法および「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づく。

## B. 研究方法

診療録に基づく後ろ向きおよび前向き観察研究とする。HALを使用した歩行運動療法の実施状況を調査する。対象患者を緩徐進行性の神経・筋疾患により歩行機能が低下した HAL 医療用下肢タイプの適応疾患で、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)のいずれかと診断され、歩行の介助又は歩行補助具を要する患者とする。HALを使用した歩行運動療法の実施状況、歩行速度に加えて、運動持続能力や耐久力を評価するため、2MWTと10mWTを収集項目として設定し、長期の有効性を検討する。日常生活における自立度や患者自身の報告に基づくアウトカムとして、Barthel index や日本語版DRSを取集する。合わせて、併用薬、併用療法の情報収集により、複合療法のタイミングについて検討する。また、HAL歩行運動療法時の通常診療において評価される、徒手筋力テスト(下肢12筋)、体重、血圧、心拍数、血中クレアチンキナーゼ値を収集し、疾患別パラメータを検討する。

多施設での研究のため、EDCを使い、中央モニタリングを行う。統計解析は通常の有効性解析の他、長期試験なので、時系列解析、潜在クラス分析を加える。後ろ向きデータ収集についてはオプトアウトを保証し、前向きデータ収集は説明と同意の原則とした。

## C. D. 研究結果・考察

H30年度までない、自施設の症例を基に、上

記の観察研究プロトコルを構築し、多施設共同の観察研究プロトコルを完成させた。自施設から上記症例データを蓄積している。R元年度には研究班を中心に多施設共同観察研究に発展させた。2020年2月NHO刀根山病院、2020年3月NHO東名古屋病院、2020年3月NHO鈴鹿病院の倫理委員会が承認した。

長期におけるHAL医療用下肢タイプのデータを収集している。今後継続させ、疾患毎の特徴や有効性を最大化するためのパラメータの解析を行っていく予定である。

## E. 結論

EDC化され、多施設で行うHAL医療用下肢タイプの長期の観察研究は有用であり、企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能である。

## 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. 池田哲彦, 中島孝. サイborg型ロボットHALによる運動ニューロン疾患治療の進展. 医学のあゆみ, 272(6), 523-527, 2020

2. Takashi Nakajima, Innovative technology, clinical trials, and patients' subjective evaluation: The case of the cyborg-type robot HAL and the treatment of functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases in Japan, Susanne Brucksch, Kaori Sasaki, Health, Technology and Society, Springer Nature, UK, 2020, 出版準備中

### 2. 学会発表

1. 日本医学会総会2019中部 HALセッション

ン柱4-2-1-2「サイバニクスによる新しい機能再生医療の進歩-医師主導治験の経験から」

(2019年4月28日 名古屋国際会議場)

2. 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with neuromuscular and neurological diseases」(2019年6月10日 神戸コンベンションセンター)

3. ITヘルスケア学会第13回学術大会 「Hybrid Assistive Limbによるサイバニクス治療の臨床効果 その仮説と臨床試験(治験)をめぐる」(2019年7月20日 学校法人大阪滋慶学園大阪保健福祉専門学校)

4. 阪神小児神経筋疾患講演会「サイボーグ型ロボットHALのSMAなど神経・筋疾患での臨床効果と複合療法のストラテジー」(2019年7月20日 梅田スカイビル会議室)

5. 希少疾患連絡会「Hybrid Assistive Limbによるサイバニクス治療の臨床効果-その仮説、臨床試験(治験)、神経可塑性の誘導について」(2019年9月13日 東京大学)

6. 日本神経治療学会「医師口演12 リハビリテーション1」(11月6日 パシフィコ横浜)

7. 日本神経治療学会優秀演題「脊髄性筋萎縮症患者の歩行機能に対するヌシネルセン及びcyborg型ロボットHALの治療効果の多施設観察研究」(11月6日 パシフィコ横浜)

8. 国立病院総合医学会ランチョンセミナー「治療可能な神経筋難病～脊髄性筋萎縮症(SMA)に対するHALと核酸医薬との複合療法～」(2019年11月9日 名古屋国際会議場)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

脊髄髄膜瘤に関するアンケート調査

研究分担者 野中雄一郎・東京慈恵会医科大学・講師

**研究要旨**

脊髄髄膜瘤患者を診療する全国の脳神経外科を有する施設に対し、指定難病の啓蒙と申請に関する実態調査を目的として行った「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」結果から、全国で300人程度の成人脊髄髄膜瘤患者を脳神経外科医が診療していたが、指定難病申請は年10件程度でありその認知度も低いことが判明した。他科からの申請状況や申請受付機関の行政側の問題点を明らかにし、より簡便で確実な申請方法を考慮する必要がある。

**A．研究目的**

年間300名前後の脊髄髄膜瘤患児が出生する状況を踏まえると脳神経外科医以外からの指定難病申請も多いと考えられ、毎年どの程度の申請がどの診療科からあり認定されているのか、行政側の問題点は何があるかなど申請の実態を評価し、医療機関にフィードバックすることを目的とした。

**B．研究方法**

全国47都道府県の担当窓口アンケートを送付し、脊髄髄膜瘤患者の指定難病申請に関して平成29・30年度それぞれの新規および継続申請数と認定数、申請した診療科、担当窓口における申請の問題点・改善点などを評価した。

（倫理面への配慮）

東京慈恵会医科大学倫理委員会承認済  
個人情報を含まない内容とした

**C．研究結果**

アンケート回収率は66%（31/47都道府県）で、平成29/30年度それぞれの新規申請数は9/14件、継続申請数は10/18件であった。申請診療科は脳神経外科が多いが、次いで小児科や内科であった。行政側からみた申請に関する問題点として、未だ制度を理解していない指定医や指定医療機関がある、重症度を満たした指定難病患者に毎年更新申請か、臨床調査個人票に係

る多量の業務に関しオンライン化ができないか、など意見が寄せられた。

**D．考察と結論**

これまでの調査により指定難病に関してある程度の啓蒙がなされたが未だ不十分で関連各科への啓蒙も必要であり、また申請に関して負担軽減や小児慢性特定疾病からの移行を考慮しオンライン化された共通する申請書式の作成が望まれた。

**E．健康危険情報**

該当なし

**F．研究発表**

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

第47回日本小児神経外科学会（平成31年6月14・15日 新潟）で「脳神経外科医療機関における指定難病となった脊髄髄膜瘤に関する認知度調査」と題し発表

**H．知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む。）

該当なし

## パーキンソン病治療の費用対効果算出のための日本語版 EQ5D-5L を用いた

### QOL と重症度の関連の研究

服部 信孝  
大山 彦光  
西岡 健弥

1 順天堂大学脳神経内科

パーキンソン病は多彩な症状をみとめる疾患であり、多種類のパーキンソン病治療薬を組み合わせる必要がある。また、疾患を診断するための特異的な症状は少なく、診断に神経画像などをやむを得ず用いる場合がある。結果として医療費の高騰につながるが、一方で症状を改善することによる経済効果も無視は出来ない。そのため費用対効果の算出による医療経済への影響を十分に考慮する必要がある疾患と言える。パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では費用対効果についても掲載をしているが、海外のデータが主であり本邦における費用対効果へのエビデンスは少ない。そのためパーキンソン病治療薬が医療経済に与える影響に関して調査を行った。本研究では当施設に外来通院中、あるいは入院中のパーキンソン病の患者で認知症を伴わない患者について無作為抽出し連続 200 症例を対象とした。費用対効果を算出できる生活の質の評価バッテリーである EQ-5D-5L と一般的な診療で用いられるパーキンソン病の評価スケールである movement disorders sponsored version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)、Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ)-39 が相関することを見出した。

#### A. 研究目的

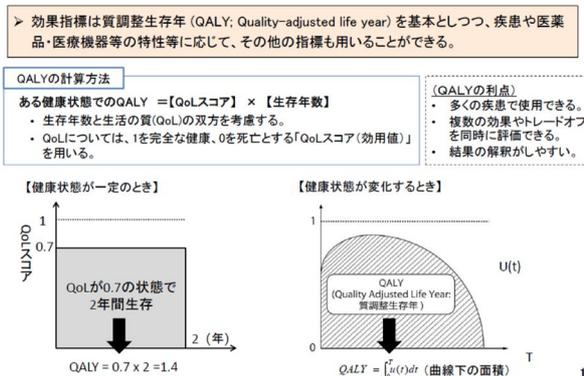
パーキンソン病は、中脳黒質のドパミン神経細胞に加え神経系広範に拡がる変性を呈する進行性の神経難病である。そのため寡動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害などの運動症状が前景に立つ疾患である。さらに、広範な神経変性に関連した認知症、自律神経障害などの多彩な日運動症状も合併する。本邦における有病率は人口 10 万人あたり 100~150 人と推定されているが、人口構成の超高齢化に伴い、その有病率はさらに増加の一途を辿っている。また 2018 年度の概算医療費は 42 兆 6000 億円であり、国民健康保険の医療費は 40 兆円を超えており、とくに 75 歳以上が一人当たり 94 万 2000 円（75 歳未満 22 万 1000 円）と突出している。

高齢者の変性疾患では、アルツハイマー病に次いで多いパーキンソン病は、治療薬、治療機器が数多く開発されており、医療費も高額である

ことが推測される。また、診断が難しく検査代が高額な神経機能画像が行われることも多い。そのため、医療経済効果を適切に評価することは、医療行政上急務である。

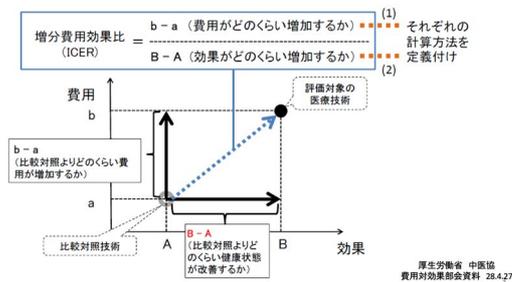
医療経済学では、薬剤や医療機器の価値を評価するために質調整生存年 (Quality-adjusted life year; QALY) を指標とする方法が一般的に用いられている (図 1)。

#### 図1 効果の判定方法



QALY は生活の質 (Quality of Life; QOL) と生

図2 医療経済の分析方法



存年数を一つの指標で表現したものであり、QOL 値は EuroQol 5 dimension (EQ-5D)に基づいて計算される。費用対効果については治療を行った場合と行っていない場合で QALY が増加した分を効果の増大とし、それにかかる費用を算出し、増分費用効果比を算出することで、算出される (図 2)。本研究ではパーキンソン病における QOL について EQ-5D-5L と一般的な診療で用いられる評価項目との間に相関関係を調べ、費用対効果の算出の礎を築くことを目的とする。

### B. 研究方法

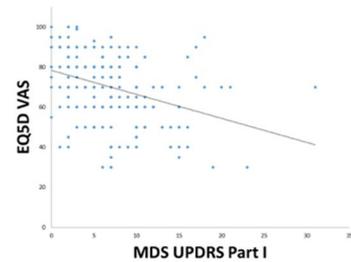
当院に外来通院中、あるいは入院中のパーキンソン病の患者、認知症を伴わない、無作為抽出の連続 200 名を対象とした。パーキンソン病の評価として、その病勢の評価に Movement disorder-sponsored version of the Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS)を、全般的な日常生活動作の評価に、自己式質問表形式の Parkinson's disease questionnaire (PDQ)-39 を用いた。EQ-5D-5L の項目内の visual analogue scale (VAS)と MDS UPDRS part I-IV と PDQ-39 summary index (SI)の相関を調べた。統計は Spearman の順位相関解析を行い計算は SPSS statistics 21 を用いた。

### C. 研究結果

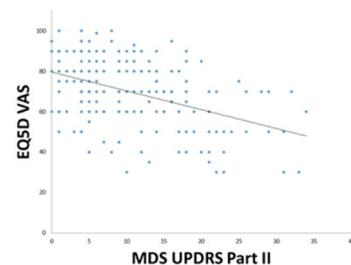
#### MDS-UPDRS と EQ-5D-5L の相関関係

EQ-5D VAS と MDS-UPDRS 各項目は有意差をもって負の相関をみとめることが示された。

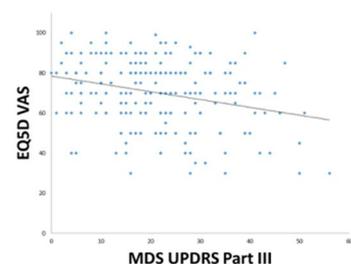
図3: EQ-5D-5L VASとMDS-UPDRSの相関



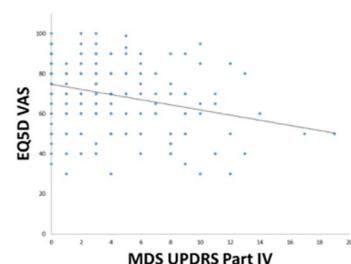
**Spearman'  $\rho = -0.385$  ( $p < 0.01$ )**



**Spearman'  $\rho = -0.382$  ( $p < 0.01$ )**



**Spearman'  $\rho = -0.232$  ( $p < 0.01$ )**



**Spearman'  $\rho = -0.259$  ( $p < 0.01$ )**

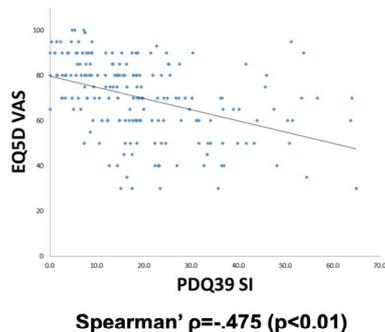
MDS-UPDRS part I (Spearman'  $\rho = -0.385$ ,  $p < 0.01$ )、part II (Spearman'  $\rho = -0.382$ ,  $p < 0.01$ )、part 3 (Spearman'  $\rho = -0.232$ ,  $p < 0.01$ )、part 4 (Spearman'  $\rho = -0.259$ ,  $p < 0.01$ )であった (図 3)

#### PDQ-39 と EQ-5D-5L の相関関係

PDQ-39 についても MDS-UPDRS の各項目と同

様に負の相関を認めた。また、PDQ-39 の各項目に分けて解析したところ、すべての項目と相関を認めた（図4）

図4: EQ-5D-5L VASとPDQ-39の相関



Sub-categories	MEAN	SD	Spearman' $\rho$
Mobility	25.9	23.8	-.539 (p < 0.01)
ADL	19.2	19.9	-.384 (p < 0.01)
Emotional well being	23.4	20.2	-.352 (p < 0.01)
Stigma	13.9	16.5	-.139 (p < 0.01)
Social support	7.71	14.0	-.273 (p < 0.01)
Cognition	28.4	21.0	-.265 (p < 0.01)
Communication	14.5	18.6	-.283 (p < 0.01)
Bodily discomfort	20.6	22.6	-.235 (p < 0.01)

#### D. 考察

本研究では、費用対効果の指標に応用できるEQ-5D-5LのVASスケールとパーキンソン病の標準的な評価尺度であるMDS-UPDRSならびに生活の質を反映することが知られているPDQ-39と相関を見出した。つまり、EQ-5D-5Lはパーキンソン病のQOLを正確に評価していることが示唆された。興味深いことにMDS-UPDRSにおいて、非運動症状を反映するpart 1およびQOLを反映するpart 2が運動症状や運動の日内変動を評価するpart 3や4と比較してより強く相関を認めていた。これらは運動症状もQOLに影響を与えるが、非運動症状がより影響することが示唆される。また、EQ-5D-5Lは従来よりパーキンソン病患者のQOLの評価指標として汎用されてきたPDQ-39と強く相関していることは、

費用対効果を算出する際に正確に有効性を評価できると考えられた。

#### E. 結論

EQ-5D-5LのVASとMDS-UPDRS part I-IV、およびPDQ39SIの3者のスコア間に有意な相関を認めた。特に、PDQ39のほうがMDS-UPDRSよりも、より強い相関を認め、EQ-5D-5L VASはPDの症状および生活の質を反映している。これらのデータを元に、今後PDのレセプト記録から推測する医療経済効果の評価に応用する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sekimoto S, Oyama G, Hatano T, Sasaki F, Nakamura R, Jo T, Shimo Y, Hattori N. A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2019 Jan 6;2019:9403295. doi: 10.1155/2019/9403295. eCollection 2019.
2. Ishibashi Y, Shimo Y, Yube Y, Oka S, Egawa H, Kohira Y, Kaji S, Kanda S, Oyama G, Hatano T, Hattori N, Fukunaga T. Technique and outcome of percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy for continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of Parkinson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Jun;54(6):787-792. doi: 10.1080/00365521.2019.1619830. Epub 2019 May 24.
3. Sato K, Aita N, Hokari Y, Kitahara E, Tani M, Izawa N, Hatori K, Nakamura R, Sasaki F, Sekimoto S, Jo T, Oyama G, Hatano T, Shimo Y, Iwamuro H, Umemura A, Hattori N, Fujiwara T. Balance and Gait Improvements

of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS). *Parkinsons Dis.* 2019 Aug 4;2019:7104071. doi: 10.1155/2019/7104071. eCollection 2019.

4. Bautista JMP, Oyama G, Nuermairaiti M, Sekimoto S, Sasaki F, Hatano T, Nishioka K, Ito M, Umemura A, Ishibashi Y, Shimo Y, Hattori N. Rescue Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel for Secondary Deep Brain Stimulation Failure. *J Mov Disord.* 2020 Jan;13(1):57-61. doi: 10.14802/jmd.19051. Epub 2020 Jan 31.
5. Ito M, Sasaki F, Katsuta N, Sekimoto S, Jo T, Nakamura R, Nakajima A, Oyama G, Shimo Y, Iwamuro H, Umemura A, Ohnuma T, Hattori N. Young age and severity of motor function are risk factors for psychosis after subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Feb 14. doi: 10.1111/pcn.12991.

## 2.学会発表

関連するものは特になし。

## 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

特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する研究  
- 診療ガイドラインの作成に向けて -

保住 功<sup>1)</sup>

栗田尚佳<sup>1)</sup>、位田雅俊<sup>1)</sup>、山田 恵<sup>2)</sup>、林 祐一<sup>2)</sup>、下畑享良<sup>2)</sup>、犬塚 貴<sup>3)</sup>  
竹内 登美子<sup>4)</sup>、小澤和弘<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜薬科大学大学院薬物治療学、<sup>2)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

<sup>3)</sup> 岐阜市民病院認知症疾患医療センター、<sup>4)</sup> 富山県立大学看護学部

<sup>5)</sup> 岐阜県立看護大学看護研究センター

研究要旨

特発性基底核石灰化症患者の *SLC20A2*、*PDGFB* 遺伝子について検索し、機能解析を行った。その解析を進めている過程で、*SLC20A2* 遺伝子の一つの変異でリン酸の輸送活性が約30%まで低下しているにもかかわらず、IBGCの脳内石灰化や症状を全く呈していないことを、偶発的に見出した。この事実は、IBGC患者のリン酸トランスポーター（PiT-2）を部分的にでも改善させることで、IBGCの発症予防や進展抑制ができる可能性を示唆し、重要な所見であると考えられた。*PDGFB* 変異患者の語りに基づく質的研究を進めた。

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。IBGC の病態解明と治療薬開発を目標とする。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に心がける。

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*、*MYORG* 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。

同定された *SLC20A2*、*PDGFRB* の変異についてはその機能解析を行う。機能解析として、正常コントロール(野生型、WT)の PiT-2、変異型の PiT-2 をそれぞれ安定的に発現する Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞を樹立し、樹立した安定的な発現株を用いて PiT-2 のリン酸の輸送活性を、<sup>32</sup>P を用いて測定した。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成し、「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。

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (別名 小阪・柴山病 Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification (DNFC)) は IBGC と生前鑑別が極めて困難であるが、PBB3 プローブを用いたタウ PET で予備的検討を行い、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を行っていく。

(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。

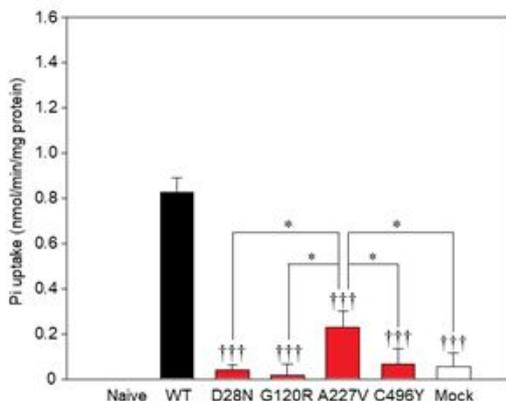
患者検体(血液)の検索においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、岐阜薬科大学ならびに岐阜大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。書面を用いてインフォームド・コンセントを取得している。また、個人情報 は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

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

IBGC 患者と患者家族の血液から遺伝子を抽出し、新たに 4 つの *SLC20A2* 遺伝子の変異を同定した

。これらの変異が与える影響を変異解析ソフト Polyphen-2 にて解析したところ、4 つ全ての変異においてタンパク質の機能に障害を及ぼす可能性が示唆された。次に、変異遺伝子の機能解析として、野生型の PiT-2、変異型の PiT-2 をそれぞれ安定的に発現する CHO 細胞株を樹立した。これらを用いて PiT-2 のリン酸の輸送活性を測定したところ、IBGC 発症者の遺伝子変異型 PiT-2 が発現した細胞では、リン酸の輸送活性が著しく低下していた一方で、IBGC 家系内の脳内石灰化や症状が認められない方（非発症例）で見出した変異株においては、野生型 PiT-2 の約 30% のリン酸の輸送活性が保持されていた（下図）。



*PDGFB* 遺伝子変異患者の患者数を増やしてインタビューを行った。その解析を行い、今後 *SLC20A2* 変異患者（IBGC1）、弧発例、さらには DNTC 患者との比較検討も行う。

PBB3 を用いたタウ PET 検査については、新たに *PDGFB* 変異のある 1 症例で検索が行われ、解析中である。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」案を作成中である。難病プラットフォームに参画し、そのフォーマットの作成等に協力した。

## D. 考察

IBGC 患者の登録は現在も増加している。登録に至らないような軽微な症例を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者の数は存在するものと推測される。

「脳内石灰化」という切り口で見ると、小児例では、ミトコンドリア脳筋症も含めて、なん

らかの先天代謝異常に属する疾患も含まれてくる。

初老期以降の症例において、現在、タウ PET 検査も含めて、DNTC と確定できる症例は見出しえていない。

海外では、家族性のものに絞って、Primary familial brain calcification (PFBC) という名称が IBGC より、普及している。すなわち F(amilial)IBGC = PFBC である。

これまで、家族性の FIBGC で原因遺伝子が見つい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。

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望まれる。

本研究から、PiT-2 が持つリン酸の輸送活性の部分的な低下では、IBGC の病態を示さないことが明らかとなった。すなわち、この事実はリン酸の輸送活性を完全ではなくとも部分的に上昇させることで、IBGC の病態の改善に繋がるのではないかと期待された。

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、病態解明に活用できると考えられ、臨床的に検証したい。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

今回の *SLC20A2* 遺伝子とその機能解析から、輸送活性が変異によって部分的に低下しても、IBGC の病態を引き起こさない可能性が示唆され、この所見は創薬開発の基盤となると考えられた。

IBGC の新規原因遺伝子の検索、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」作成のためのエビデンス創出を行った。

## G. 研究発表

### 1 論文発表

Sekine SI, Kaneko M, Tanaka M, Ninomiya Y, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Inuzuka T, Mitsui J, Ishiura H, Iwata A,

Fujigasaki H, Tamaki H, Tamaki R, Kito S, Taguchi Y, Tanaka K, Atsuta N, Sobue G, Kondo T, Inoue H, Tsuji S, Hozumi I. Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. Sci Rep. 2019 Apr 5;9(1):5698.

Nishii K, Shimogawa R, Kurita H, Inden M, Kobayashi M, Toyoshima I, Taguchi Y, Ueda A, Tamune H, Hozumi I. Partial reduced Pi transport function of PiT-2 might not be sufficient to induce brain calcification of idiopathic basal ganglia calcification. Sci Rep. 2019 Nov 21;9(1):17288.

山田 恵、保住 功 特発性基底核石灰化症(いわゆる 'Fahr 病') の異常運動  
脳神経内科 92(1):56-62, 2020.

## 2 学会発表

保住 功他 本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の遺伝子解析と機能解析の現状  
第 60 回日本神経学会学術大会 R1.5.22 ~ 25  
大阪国際会議場

医療技術評価の例としての「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン委員会文書」和訳

東京女子医科大学衛生学公衆衛生学 准教授 小島原典子

## 研究要旨

本研究ではわが国の診療ガイドラインの推奨に医療経済を取り入れるか検討することを目的として、医療技術評価の例として「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン[ID1069]委員会文書」を和訳した。

### A．研究目的

希少疾患における診療ガイドラインの作成においてもGRADEシステムが取り入れられるようになってきたが、医療経済の評価は十分とは言えない。本研究ではわが国の診療ガイドラインの推奨に医療経済を取り入れるか検討することを目的とした。

### B．研究方法

NICEの医療経済評価について英国を訪問して討議し、医療技術評価の例として「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン[医療技術評価の例として「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン(1)[TA588]委員会文書」を和訳した。](1)委員会文書」を和訳した。

（倫理面への配慮）  
該当せず。

### C．研究結果

「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン[TA588]委員会文書」のうち、スライド40から79までをNICEの許可を得て表1に示す。但し、44.45は著作権により翻訳不許可であった。

### D．考察

NICEの医療経済評価の和訳を行ったが、この結果を日本のSMA診療ガイドライン作成マニュアル2020（2）にて加筆予定であるが、保険診療の点数を記載するなどが考えられる。介護、医療資源、副作用の治療のための費用なども将来的には評価する方法が開発されることが期待される。

### E．結論

「脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン[TA588]委員会文書」を部分的に和訳した。我が国のSMA診療ガイドラインの推奨作成に使用する許可は得られなかったが、医療経済評価を我が国の診療ガイドラインに取り入れる課題が明らかとなった。

### 参考文献

- （1）Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance [TA588]  
Published date: 24 July 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>  
（2）Mindsガイドラインライブラリ<https://minds.jcqh.or.jp/s/developer-manual>

### F．研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし  
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

### G．知的所有権の取得状況

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

## 23 ( 附 ) 医療技術評価

脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン [ ID1069 ] 委員会文書和訳

### 40 . 臨床的エビデンスに対する ERG コメント

- ・ CHERISH におけるヌシネルセンに対する投与レジメンは市販承認と一致しなかった
- ・ 異なる解析対象集団の使用は所見の解釈を難しくする
- ・ 追跡調査期間が比較的短いー長期効果および用量調節の必要性は不明である
- ・ 疾患重症度、罹患期間および進行を考慮した治療に関する情報がない
  - 0 型または 4 型 SMA 患者に関するデータなし
  - サブグループデータが限定的である
  - 未病治療 (NURTURE) は魅力的だが難しい
  - 遺伝子診断を有する患者が症状を発症する時期や重症度が不明である

### 41 . 臨床効果に関する主要な問題

#### 疾患定義

- ・ 母集団は適切に定義されているか？
  - 0 型、1 型、2 型、3 型および 4 型 SMA 患者に対してヌシネルセンが考慮されるか？

#### 臨床的エビデンス

- ・ 臨床試験は臨床現場でのヌシネルセンの使用に関連しているか？
  - 英国人口に対する一般化可能性
  - 投与レジメン
- ・ エビデンスは SMA 患者の最も重要な転帰をとらえているか？
- ・ ヌシネルセンはどのくらい有効か？
  - 早期および後期発症 SMA
  - 発症前の患者
  - サブグループ
  - 長期的ベネフィット

### 42 . 費用対効果のエビデンス

### 43 . 経済モデル アプローチ

- ・ 2 つの異なるモデルの提示
  - 早期発症： 1 型 SMA 初発年齢： 5.58 カ月
  - 後期発症： 2 型 / 3 型 SMA 初発年齢： 43.71 カ月
- ・ 運動機能マイルストーンに基づく状態遷移アプローチ

- 早期発症: HINE-2
- 後期発症: HFMSE および WHO 基準
- ・ ヌシネルセンと通常ケア\*の比較
- ・ NHS および PSS の展望
- ・ 生存期間 (60 年\*\*および 80 年)
- ・ 費用と健康への影響について 3.5%において考慮

#### 44.45 著作権により翻訳不許可

#### 46 . モデリングアプローチに関する ERG コメント

##### モデリングの複雑さ

- ・ モデルは非常に複雑でわかりにくい
- ・ ERG はモデルの簡易版を複製し、モデルは重大なエラーなく実行された

##### モデル構造は運動マイルストーンのみに焦点を当てている

- ・ ENDEAR および CHERISH 試験で測定された主要な転帰と一致している
- ・ 運動マイルストーンは重要であり、機器は適切である
- ・ しかしながら、運動機能は HRQoL の唯一の決定因子ではない
  - その他の症状 (呼吸機能、疼痛など) および活動に参加する能力も重要である

#### 47 . 臨床データの引用元

	早期発症	後期発症
状態分布の開始	ENDEAR からベースライン HINE-2	CHERISH からのベースライン HFMSE
遷移確率	0-13 カ月: ENDEAR からの HINE-2 データ 14 か月以上: ENDEAR および CS3A からの CHOP-INTEND の平均値および平均変化量	0-15 カ月: CHERISH からの HFMSE データ 16 か月以上: CHERISH、CS2 および CS12 からの HFMSE の平均値および平均変化量
全生存率	ENDEAR Gregoretti ら、Zerres ら 調整された一般母集団	CHERISH Zerres ら 一般母集団
脊柱側弯症手術の確率および時期	仮定、Haaker および Fajuk	Bladen ら、Haaker および Fajuk

#### 48. 遷移確率

- 健康状態の遷移は、第 III 相試験 (ENDEAR および CHERISH) で観察されたデータに基づいており、重症度の低い健康状態に関しては第 II 相試験で補完されている
  - 試験の追跡調査期間中、遷移は観察されたデータに直接基づいていた
  - 試験の追跡調査後、4 カ月ごとの全サイクル\*に対して、単一遷移マトリックスを各モデルの各群に適用した

	早期発症	後期発症
試験期間	最大 13 カ月目までの 4 サイクルの HINE-2 データ	HFMSE data for 5 cycles, up to month 15
試験後	健康状態あたりの平均 CHOP-INTEND + CHOP-INTEND	状態あたりの平均 HFMSE + HFMSE 変化率

試験の追跡調査後、ヌシネルセンで治療された患者は悪化することはなく、通常ケアで治療された患者は改善しなかった

\* 早期発症モデルでは、追加マトリックスが 13 14 か月目に適用された。

#### 49. 遷移確率に対する ERG コメント(1)

ヌシネルセンでは悪化がなく、通常ケアでは改善がないという仮定は非常に楽観的であり、観察された試験データを反映していない

#### 臨床的アドバイス

- 運動機能に対するヌシネルセンの長期的ベネフィットは非常に不明確である
- 分布が存在する可能性が高く、一部の患者は改善し、一部の患者は悪化する

#### 遷移確率の計算

- 会社のアプローチによると、CHOP INTEND スコアと HINE-2 健康状態が完全に相関していると仮定している
- 健康状態間の CHOP INTEND 「閾値」は、ヌシネルセン群と通常ケア群間で異なる
- CHOP INTEND および HFMSE の変化率は一定であると仮定している
- 計算には、遷移確率 > 1 を回避するための制約が必要である

#### 50. 遷移確率に対する ERG コメント(2)

観察されたデータとモデル化されたデータ間の整合性

- 試験では、ヌシネルセンを投与された患者の一部がより悪い健康状態に移行し、通常のケ

アを受けた患者の一部がより良い状態に移行した

初期発症 後期発症

51. 遷移確率に対する ERG コメント(2)

観察されたデータとモデル化されたデータ間の整合性(続き)

・会社の仮定では、生存している患者のほとんどが5~15年以内に最高の健康状態に達すると予測されているが、試験では確認されていない

早期発症 後期発症

52. 全生存率

・両方のモデルで、試験の追跡調査後、会社は、SMA の重症度が低い患者と同様の死亡リスクを有するように、最良の健康状態に死亡率調整を適用した。

-早期発症: 状態4~7: 1型 SMA 死亡リスク 10%および2型 SMA 死亡リスク 90%に基づく生存率

-後期発症: 状態5~6: 2型 SMA 死亡リスク 50%および一般母集団死亡リスク 50%に基づく生存率

53. 全生存率

・会社は、試験データ、外部試験データ、および調整された一般集団死亡率を組み合わせて用いて、全生存率をモデル化した

	初期発症			後期発症		
	状態 1-3	状態 4-7		状態 1-4	状態 5-6	
試験期間	ENDER					
試験後	Gregoretti ら	10%	90%	Zerres ら	50%	50%
		Gregoretti ら	Zerres ら		Zerres ら	英国の一般母集団未調整
	英国の一般母集団 HR-adj (HR=5185)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=5185)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	

#### 54. 全生存率(3)

早期発症 後期発症

#### 55. 全生存率に対する ERG コメント

ERG は、モデル化された全生存率が楽観的であるという懸念を表明した

- ・アプローチの複雑さ

- 会社の複雑なアプローチには、十分に正当化されない重要な仮定が含まれていた

- より単純なパラメトリック外挿により、より妥当かつ明白になりうる

- ・外部データの使用

- Gregoretti ら：結果が臨床診療に当てはまるかどうか不明であり、ENDEAR の生存率と一致しなかった（年齢調整後でも）

- Zerres ら：試験母集団が CHERISH に類似しているかどうかを確認するには情報が不十分である

- 一般母集団：一定のハザード比が適用されるが、比例ハザードの仮定は成り立たない可能性がある

- ・治療効果 - 重要な懸念

- 主に健康状態が良好な状態での低死亡率に起因するヌシネルセンの OS ベネフィット（2 型 SMA 死亡率の調整）

- ・治験追跡調査後に適用された「保守的な」ハザード比(1.0)が誤解を招く

- ・2 型 SMA 死亡率(90%)に適用された重みの正当化が不十分である

- 臨床アドバイザーはこれを大規模で楽観的な仮定とみなしている

#### 56. 機密事項

健康に関連した生活の質

- ・後期発症 SMA 患者を対象とした CHERISH 試験で収集された PedsQL データ

- ・Khan らによって公開されたアルゴリズムを使用して EQ-5D にマッピング

- ・結果の効用値は、後期発症モデルの健康状態に直接適用された

- ・仮定された健康状態の対応に基づいて早期発症モデルに適応

早期発症モデル	後期発症モデル	効用値
マイルストーンなし	介助なしで座れるが、回れない	
軽度マイルストーン	独力で座り、回る	
中等度マイルストーン	独力で座り、回る	
介助なしで座る	座り、両手両膝をついてはう	
介助付きで立つ	介助付きで立つまたは歩く	
介助付きで歩く	介助なしで立つ	
介助なしで立つまたは歩く	介助なしで歩く	

遷移確率仮定により、最良状態と最悪状態の効用は結果に最も影響を与える

#### 57. 機密事項

健康に関連した生活の質：介護者

・各健康状態に介護者の不効用を適用することによりとらえられた、介護者に対する SMA の影響

-健康状態ごとに調整された SMA 患者の横断的研究に基づく介護者の効用 (Bastida ら :■)

-不効用をもたらす、平均一般母集団平均効用(30.88 歳、女性 80%:0.92)との比較

・-0.04 の死別による不効性も適用された

早期発症モデル	後期発症モデル	介護者 不効用
マイルストーンなし	介助なしで座れるが、回れない	
軽度マイルストーン	独力で座り、回る	
中等度マイルストーン		
介助なしで座る	座り、両手両膝をついてはう	
介助付きで立つ	介助付きで立つまたは歩く	
介助付きで歩く	介助なしで立つ	
介助なしで立つまたは歩く	介助なしで歩く	

引用元：会社の経済モデル

#### 58. 子供における効用

・PedsQL は、子供の健康に関連した生活の質を測定するためのツールである

-子供による自己報告：5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳

-親による代理報告：2～4 歳、5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳

-効用スコアを作成するために、PedsQL を別の尺度（例えば、EQ-5D-Y）にマッピングする必要がある

- ・成人 EQ-5D 評価セットを使用して評価
- ・EQ-5D-Y は、EQ-5D の子供向けバージョンである
- 子供による自己報告：8～18 歳
- 親による代理報告： 4～7 歳, 8～18 歳
- 検証済みの子供および青年の評価セットはまだ利用できない-成人 EQ-5D 評価セットを使用して評価
- ・その他の代替アプローチには以下が含まれる
- その他の選好に基づく尺度-例 CHU-9D、HUI2
- その他の代理報告アプローチ-例 臨床医の評価、専門家の誘出

#### 59. 機密事項

##### 健康に関連した生活の質に対する ERG コメント(1)

- ・ERG は、会社の効用値の表面的妥当性が低いと見なした
- 例えば、 マイルストーンを達成していない SMA 生存患者は、10 年間で QALY を獲得する
- 非常に悪い健康状態および限られた範囲での高い評価
- ・PedsQL のマッピングアルゴリズムは限られており、11～15 歳の健康な学童に基づいているため、健康状態が悪い場合の反応はほとんど含まれない
- ・Bastida らおよび Lloyd らによる利用可能な代替効用(臨床医による EQ-5D 評価に基づくピネット研究)
- 同一の方法論的制限はないが、表面的妥当性はなお限られている-最悪の健康状態での非常に低い評価
- データセットはどれも理想的ではなかったが、3つの利用可能な効用ソースのうち、ERG はピネット研究を選んだ

早期発症	基本 症例	ピネット 研究
マイルストーンなし		-0.24
軽度マイルストーン		-0.12
中等度マイルストーン		-0.17
介助なしで座る		-0.04
介助付きで立つ		0.04
介助付きで歩く		0.52
介助なしで立つ/歩く		0.71

後期発症	基本 症例	ピネット 研究
介助なしで座る		0.04
座り、回る		0.04
座り、はう		0.10
介助付きで立つ/歩く		0.39
介助付きで立つ		0.72
介助付きで歩く		0.72

#### 60. 機密事項

##### 健康に関連した生活の質に対する ERG コメント(2)

- ・ERG は、介護者の不効用を生む会社のアプローチが十分に正当化されていないと見なした
- それぞれの健康状態が患者に及ぼす影響が介護者のそれと同等かどうかは不明
- 患者の効用の表面的妥当性の欠如は、介護者の効用の算出に影響する
- 算出は任意であり、評価されている者に対する他者の健康状態に基づいている
- ・代替介護者効用(SMA 型別)は、Bastida らから入手可能

早期発症	基本 症例	Bastida ら	後期発症	基本 症例	ビネット 研究
マイルストーンなし			介助なしで座る		
軽度マイルストーン			座り、回る		
中等度マイルストーン			座り、はう		
介助なしで座る			介助付きで立つ/歩く		
介助付きで立つ			介助付きで立つ		
介助付きで歩く			介助付きで歩く		
介助なしで立つ/歩く					

#### 61. 治療費

- ・ヌシネルセンの取得費用:12 mg バイアルあたり記載価格£75,000
- PAS の提案 (正式には未承認。付録を参照)

#### ・腰椎穿刺による投与

- 入院患者 40%、外来患者 30%、日帰り入院 30%

#### ヌシネルセン投与費用-加重平均費用

- 5 歳以下 £1,359
- 6 ~ 17 歳 £1,295
- 18 歳以上 £606

#### ・ヌシネルセンレジメン:

- 早期発症: 0、14、28、63 日目、その後、4 か月ごと
- 後期発症: 1、30、60、90 日目、その後、4 か月ごと

・注意: 早期発症レジメンは ENDEAR 試験および MA と一致しているが、後期発症は CHERISH と MA の両方とは異なっている

#### 62. 治療期間: 中止規則

- ・ヌシネルセンは、脊柱側彎症手術後にベネフィットが見られないか、または投与できない

場合は中止される

-ベネフィットの欠如：試験の追跡調査終了時（13 ヶ月目または 15 ヶ月目）に、患者がマイルストーンを達成していないか、以前のマイルストーンが失われている

-脊柱側彎症手術：

	早期発症	後期発症
脊柱側彎症手術の割合	1%	43%
術後ヌシネルセン中止の割合	20%	
モデル開始からの手術の時間： 非外来、外来	10 年または 12 年*、 15 年間	

\*それぞれ通常ケアおよびヌシネルセン

### 63. 機密事項

健康状態費用

・健康状態費用は、横断的 SMA 研究から得られた（Bastida ら）

-介護者と SMA 患者は、社会人口統計学、専門的なプライベートケアの費用、非公式なケアの必要性、疾患に関連する費用とその財源に関する情報を提供した

-呼吸、胃腸、栄養および整形外科のケアに関連する費用を含む

	1 型 SMA	2 型 SMA	3 型 SMA
早期発症モデル状態	1-3	4-6	7
後期発症モデル状態	-	1-4	5, 6
薬物			
医学的検査			
医療訪問			
入院			
GP および救急			
健康資材			
社会サービス			
合計			

・終末期費用：早期発症モデルに適用された 1 回限りの終末期費用 11,839 ポンド（後期発症には適用されない）

### 64. 会社の基本症例の結果

早期発症（記載価格）

基本症例の結果 - 早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,258,852	7.86	2,187,311	5.37	407,605
通常ケア	71,540	2.49			

基本症例の結果 - 早期発症 SMA、患者および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,258,852	7.61	2,187,311	5.44	402,361
通常ケア	71,540	2.17			

確率的結果は決定論的結果と類似していた(記載価格 ICER は QALY ごとにそれぞれ£408,712 および£404,270 増加\*)

65. 会社の基本症例の結果

後期発症 (記載価格)

基本症例の結果 - 後期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	3,148,754	16.88	2,964,442	2.37	1,252,991
通常ケア	184,312	14.52			

基本症例の結果 - 後期発症 SMA、患者および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	3,148,754	15.66	2,964,442	3.30	898,164
通常ケア	184,312	12.36			

確率的結果は決定論的結果と類似していた(定価 ICER は QALY ごとにそれぞれ£1,286,149 および£933,088 ポンド増加\*)

66. 決定論的感度分析 (記載価格)

早期発症 後期発症

ICER 変化 (患者)

ICER は、ヌシネルセンの費用、最良および最悪の健康における効用、およびより良い健康状態に適用される死亡率調整因子に最も敏感だった

## 67. 会社シナリオ分析

早期発症 記載価格 ICER\*

会社基本症例 £407,605

有効性

死亡リスク因子=1.00 £347,082

死亡リスク因子=0.00 £872,257

ヌシネルセン患者の割合はプラトー £417,355

ヌシネルセン患者の割合はプラトー、その後通常ケアごとに 10%進行 £421,445

健康状態費用

健康状態費用には、主要な臨床イベントのコストのみが含まれる £442,838

費用ソース - Klug ら £405,194

効用

ピネットに基づく患者の効用 £421,703

PedsQL タイプ 2 に基づく患者の効用 (疾患期間が 25 カ月未満) £387,628

後期発症

会社模範事例 £1,252,991

有効性

死亡リスク因子=1.00 £734,749

死亡リスク因子=0.00 £2,324,278

ヌシネルセン患者の割合はプラトー £1,371,100

ヌシネルセン患者の割合はプラトー、その後通常ケアごとに 10%進行 £1,393,262

健康状態費用

健康状態費用には、主要な臨床イベントのコストのみが含まれる £1,276,308

費用ソース - Klug ら £1,258,136

## 68. サブグループ解析：罹患期間

・会社は、ベースラインでの罹患期間 (12 週間以下対 12 週間超 および 25 カ月未満対 25 カ月以上) に基づくサブグループ解析を提示した

早期発症

サブグループ ICER

基本症例 £407,605

罹患期間 12 週間以下 £ 398,912

罹患期間 12 週間超 £422,874

## 後期発症

サブグループ ICER

基本症例 £1,252,991

罹患期間 25 カ月未満 £1,263,457

罹患期間 25 カ月以上 £1,712,437

## 69. 主な懸念事項の概要に対する ERG コメント

- (1) 0 型および 4 型 SMA に関する経済的エビデンスの欠如
- (2) モデル検証、エラー、プログラミング手法の複雑さ
- (3) 運動マイルストーンのみに焦点を当てたモデル構造に関する懸念
- (4) モデル化された運動マイルストーンの健康状態を通してヌシネルセン投与患者の予測される軌跡に関する非常に好ましい仮定
- (5) ヌシネルセン投与患者の予測生存率に関する非常に好ましい仮定
- (6) 推定される患者効用に関する問題
- (7) 介護者の不効用の根拠を与える任意の計算
- (8) 健康状態費用に関する問題
- (9) 不確実性の表現

ERG の主要な懸念は、(1)モデル化された運動機能の軌跡 (2)ヌシネルセンのモデル化された生存優位性、および(3)健康効用に関連している

## 70. ERG 探索的解析

- ・ERG は、好ましい探索的解析を提示した
- 両治療群の共通の開始状態分布
- 後期発症集団の終末期費用を含める
- ピネット研究の患者効用 (Lloyd ら)
- Bastida らの介護者効用

ERG は、好ましい解析はモデル化された遷移確率と生存率が非常に楽観的な仮定に基づいているという懸念に対処していないことを強調した

- ・ERG は、患者効用、死亡率および疾患進行を探索するシナリオ分析も提示した

71. ERG の好ましい解析-早期発症（記載価格）

ERG の好ましい結果 - 早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,264,226	4.42	2,192,722	5.20	421,303
通常ケア	71,504	-0.78			

ERG の好ましい結果 - 早期発症 SMA、患者 および 介護者 QALY

技術	合計 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,264,226	2.43	2,192,722	3.47	631,583
通常ケア	71,504	-1.04			

72. ERG の好ましい解析-後期発症（記載価格）

ERG の好ましい結果 - 後早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	£3,203,766	8.53	£3,014,078	7.37	£408,769
通常ケア	£189,688	1.15			

ERG の好ましい結果 - 後期発症 SMA、患者 および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	£3,203,766	5.12	£3,014,078	4.76	£632,850
通常ケア	£189,688	0.36			

73. ERG の好ましい解析-早期および後期発症（記載価格）

早期発症		ICER*	ICER**
	会社の基本症例	£407,605	£402,361
1 §	両治療群の平均初期分布	£407,417	£402,159
2	後期発症モデルの終末期費用を含む	£407,417	£402,159
3	ピネット研究の患者効用の使用	£421,303	£394,023
4	Bastida らの介護者効用	£407,417	£600,882
5	ERG の好ましい解析: 1 + 2 + 3 + 4	£421,303	£631,583

後期発症		ICER*	ICER**
	会社の基本症例	£1,252,991	£898,164
1 §	両治療群の平均初期分布	£1,221,051	£869,639
2	後期発症モデルの終末期費用を含む	£1,220,817	£869,472
3	ビネット研究の患者効用の使用	£408,847	£360,122
4	Bastida らの介護者効用	£1,221,051	Dominated
5	ERG の好ましい解析: 1 + 2 + 3 + 4	£408,769	£632,850

\*患者の健康増進のみ、\*\*患者の健康増進および介護者の QALY 損失

#### 74. ERG 感度分析-早期および後期発症患者への影響（記載価格）

シナリオ情報		ICER*	ICER**
		早期発症*	後期発症*
ERG の好ましい解析		421,303	408,769
効用			
6a	Bastida らに基づく患者効用	679,469	627,612
6b	臨床判断に基づく患者効用	366,289	850,597
死亡率調整			
7	より良い健康状態に関する死亡率調整の除外	573,922	432,191
長期的な疾患進行			
8a	ヌシネルセン患者は各サイクルでマイルストーンを失う	5%	450,926
8b		10%	496,787
8c		20%	674,945
8d	全患者が試験終了後も無期限に最終状態に留まる		16,788,055
8e	全患者が試験終了後に全マイルストーンを失う		支配的
			14,994,339

75. ERG 感度分析-早期および後期発症患者および介護者への影響（記載価格）

シナリオ情報		ICER*	ICER**
		早期発症*	後期発症*
ERG の好ましい解析		631,583	632,850
効用			
6a	Bastidaらに基づく患者効用	1,467,413	1,375,278
6b	臨床判断に基づく患者効用	515,511	3,231,764
死亡率調整			
7	より良い健康状態に関する死亡率調整の除外	750,195	673,128
長期的な疾患進行			
8a	ヌシネルセン患者は各サイクルでマイルストーンを失う	5%	652,213
8b		10%	696,405
8c		20%	904,003
8d	全患者が試験終了後も無期限に最終状態に留まる	支配的	3,831,118
8e	全患者が試験終了後に全マイルストーンを失う	支配的	18,436,952

76. 終末期

・会社は、終末期における延命治療の NICE の基準が早期発症集団に適用されると考えている

-会社は、永久人工呼吸は英国では使用できない可能性があるため、「永久人工呼吸なしの生存率」は全生存率よりも重要であると述べている

短い平均余命 通常 24 カ月未 満	<p>会社提出： 自然経過研究における死亡/永久人工呼吸年齢中央値：9～13 カ月</p> <p>ENDEAR：EFS 中央値（偽治療群）：22.6 週間</p> <p>ERG コメント： 低い生存率は、現在の診療を反映していない可能性があり、重症度の低い早期発症疾患患者の一部は学齢期まで生存する可能性がある 通常ケア群におけるモデルにより予測された平均生存期間：3.87 年</p>
生存期間の延長 通常、現在の治 療に対して少な くとも平均 3 ヶ 月	<p>会社提出： ENDEAR：ヌシネルセンは有意に改善された EFS および OS と関連したが（それぞれ HR0.53 および 0.37）、ヌシネルセン群で中央値に到達しなかった（56 週目） NURTURE：最新のデータカットオフ時点で、発症前の全小児が生存していた</p>

	<p>ERG コメント:</p> <p>モデルにより予測された平均生存期間延長：9.12 年</p> <p>ヌシネルセンの延命効果にかなりの不確実性があり、モデルは楽観的ではあるが、ヌシネルセンが 3 カ月以上生存期間を延長する可能性がある</p>
--	--

#### 77. 管理アクセスの配置

- ・会社は、潜在的な不確実性に対処するために、ヌシネルセンを MAA として検討することを提案する
- ・試案は、委員会による議論のために、NHS イングランドおよび NICE との以下の議論を展開した：
  - 5 年の期間
  - 適格基準：市販承認内、18 歳未満、SMN2 コピー数が 2 以上
  - 中止基準：侵襲的人工呼吸、運動機能の低下の 2 回連続測定（MCID より大きい）、コンプライアンス違反
  - データ収集：
    - ・14 カ月目、その後、12 カ月ごと
    - ・転帰：生存、人工呼吸/呼吸系イベント、運動機能、生活の質（患者および介護者）
    - ・SMART NET レジストリを介した収集
    - ・ヌシネルセンを中止する患者を含む

#### 78. 技術革新および平等性

##### 技術革新

- ・会社は、ヌシネルセンはいくつかの国で認識されている飛躍的進歩および技術革新を提示すると述べている
- ・SMA 患者に対する大きな満たされていないニーズ
- ・SMA における運動ニューロン変性の原因および自然経過に対処する最初の治療

##### 平等性

- ・スコーピングプロセス中に潜在的な平等性の問題は特定されなかった
- ・SMA 患者にはさまざまな身体障害がある
- ・会社と患者グループは、すべての年齢および身体障害に対してヌシネルセンを考慮する必要があると考えている
- ・ヌシネルセンが適応される母集団には、小児および青年が含まれる

## 79. 主要な問題

### 費用対効果

- ・経済モデルは意思決定に適しているか？
- 運動マイルストーンに基づいてモデル化された健康状態は、SMA の経過を適切にマッピングし、疾患の主要な要素を捕捉するか？
- ・経時的な運動マイルストーンの変化および健康状態を介した患者の動きの仮定は適切か？
- ・全生存率のモデリングおよび外挿は適切か？
- 運動機能改善に関連する生存優位性
- ・患者および介護者の効用最も適切な推定値は何か？
- ・追加の考慮事項
- 母集団には小児が含まれる：追加の考慮事項が必要か？
- 終末期基準は満たされているか？
- 提案された管理アクセス配置
- ・最も妥当な ICER は何か？

@ NICE [2019] Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Available from [www.nice.org.uk/guidance/ta588](http://www.nice.org.uk/guidance/ta588) All rights reserved. Subject to Notice of rights.

NICE guidance is prepared for the National Health Service in England. All NICE guidance is subject to regular review and may be updated or withdrawn. NICE accepts no responsibility for the use of its content in this product/publication.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
(分担)研究報告書

パーキンソン病等治験推進システム（Team JParis）のデータベースを活用した服薬調査

研究分担者 西川 典子 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 医長

### 研究要旨

2012年から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、2017年に対象疾患を拡大して国内多施設共同事業とした。治験の速やかな導入に有効な 187名のデータベースを作成した。平均年齢は  $67.7 \pm 9.2$  (mean  $\pm$  SD) 歳、罹病期間は  $7.9 \pm 6.0$  年で L-ドパ換算用量相当量 (levodopa equivalent daily dose : LEDD) は  $545.4 \pm 230.5$ mg であった。罹病期間と LEDD は正の相関を示した。

治験候補者の効率的な抽出には、服薬状況調査が必須であるが、この定期的な調査は多大な労力を要する。JParis の発展のためには WEB を用いたシステム構築が望ましいと思われた。

### A.研究目的

パーキンソン病等治験推進システム (Team JParis ; <http://teamjparis.ncnp.go.jp/>) は、パーキンソン病 (PD) 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・臨床研究の効率化を図るために、2012年から国立精神・神経医療研究センター (NCNP) に設置した。多施設共同研究となり参加者の人数も増加した。

治験のマッチングには、定期的な服薬調査が欠かせない。そのため、このシステムのデータベースを利用した服薬調査を行った。

### B.研究方法

Team JParis では、統一した臨床評価シートに従って、年 2 回、登録者の臨床情報を収集してデータベース化している。このデータベースから臨床情報と服薬内容について調査した。

(倫理面への配慮)

各施設における倫理委員会の承認を得て実施した (A2012-060:NCNP)。

### C.研究結果

2019年12月31日までに 187 名 (男性 95 名、女性 92 名)、平均年齢は  $67.7 \pm 9.2$  (mean  $\pm$  SD) 歳、罹病期間は  $7.9 \pm 6.0$  年、体重  $55.0 \pm 12.1$ kg、eGFR  $70.9 \pm 15.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>、L-ドパ換算用量相当量 (levodopa equivalent daily dose : LEDD) は  $545.4 \pm 230.5$ mg であった。

罹病期間と LEDD は正の相関を示した (Fig.1)。また、服薬調査では、2 施設を比較したが概ね同様の治療内容であった (Table.1)。L-dopa 非併用者は新規発症者の数名に限られた。アゴニスト非併用者は 3 分の 1 程度であった。

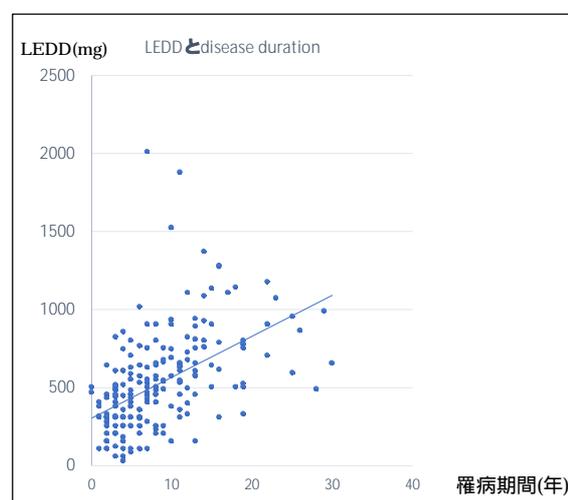


Fig.1 LEDD と罹病期間

	平均投与量(mg)		投与頻度(%)	
	A施設	B施設	A施設	B施設
LEDD	521.4 ± 310.5	579.2 ± 293.4		
L-dopa	363.9 ± 194.0	371.2 ± 168.9	96.7	98.5
Pergolide	1.71	-	3.3	0
Cabergoline	1.96	-	6.2	0
Pramipexole	1.72	2.23	35.4	30.3
Ropinirole	8.5	8.4	12.4	15.2
Rotigotine	15.3	12.4	15.3	24.2
Selegiline	4.2	3.8	15.3	33
Entacapone	409.3	500	20.6	16.7
Zonisamide	50.4	35.4	29.2	18.2
Istradefylline	23.8	21.8	12.4	18.3
Amantadine	156.5	142.9	20.6	10.6
Trihexyphenidyl	3.3	2	7.2	3.0
L-dopa非併用			3.3	1.5
Agonist非併用			36.8	31.8

Table.1 服薬調査結果

#### D. 考察

治験推進システムである Team JParis のデータベースから服薬調査を実施した。臨床試験の候補者の抽出には、抗パーキンソン病薬の種類・用量や併用禁止薬の有無が情報として重要である。そのため、JParis では年に 2 回の服薬調査を実施している。

最近の治験の動向として、発症早期の未治療 PD をターゲットにすることが多いが、JParis データベースには発症早期患者が少なく、未治療者はいなかった。JParis データベースは、治験や臨床試験への参加希望者で占められているため、集団の偏りがあるが、臨床情報データの収集には全体に協力的な傾向がある。アンケートや治療歴の回答回収率は高いが、患者の手書き情報には誤記や間違いが多い。お薬手帳のコピーは簡易で正しい情報を得やすいツールであった。

リアルな服薬状況を正確に把握することは重要であるが、服薬調査は手作業でありマンパワーを要した。

定期的な服薬状況調査は、治験推進システムの構築には必須要件であるが、この定期的な実施には多大な労力を要する。

これを解消するためには、患者自身がアクセスし

て、自身で臨床情報や薬剤情報を入力し、これらの情報を集約して在住地の近隣の施設で実施している治験を紹介できる WEB システムの構築が望ましいと考えられる。登録人数が増えれば、治験推進もスムーズになる上、PD のデータベースとしても有用である。

#### E. 結論

パーキンソン病等治験推進システム ( Team JParis ) の臨床情報データベースから服薬状況の調査を実施した。

治験候補者の効率的な抽出には、服薬状況調査が必須であるが、この定期的な調査は多大な労力を要した。

JParis の発展のためには WEB を用いたシステム構築が望ましい。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

( 発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入 )

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

神経変性疾患の神経病理に基づく疫学研究（疫学神経病理）

研究分担者 村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター部長

**研究要旨**

高齢者ブレインバンクの過去 11 年間に、518 例の連続登録例の全身を抗 シヌクレイン抗体免疫染色で評価し、1/3 の登録例に陽性所見を認め、発症者はそのうちの 1/10 であることを明らかにした。

**A．研究目的**

パーキンソン病をレビー小体病ととらえ、高齢者における臨床病理対応を行う。

**B．研究方法**

高齢者ブレインバンク連続登録例の脳を含む全身を、抗リン酸化 シヌクレイン抗体免疫染色で検討し、要請頻度、分布、臨床症状との対応を明らかにする。  
（倫理面への配慮）  
本研究は所属施設倫理委員会承認済みである。

**C．研究結果**

高齢者の1/3に、体のどこかにレビー小体病理を認め、うち1/10が臨床症状を呈していた。最好発部位は、中枢は嗅球、末梢は交感神経節で変わらなかった。胃食道接合部の陽性率は、レビー小体病理の進展と相関がみられた。

**D．考察**

他の老化関連変性疾患と同じで、パーキンソン病も、発症前、極初期、臨床パーキンソン病に分類可能と思われる。  
発症前パーキンソン病は高齢者フレールの一因である可能性がある。

**E．結論**

パーキンソン病は発症者の9倍近くにあたる発症前、極初期症例を含み、これらは高齢者フレールの一因である可能性がある。

**F．健康危険情報**

なし。

**G．研究発表**

1. 論文発表

Murayama, S., Saito, Y.: Epidemiological pathology of Lewy body disease in aging. Neuropathology review, in preparation.

2. 学会発表

Murayama, S.: Annual report of Brain Bank for Aging Research. 2019 AAIC, Chicago, July, 2019

**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。

## PLS 型症例の臨床像：JaCALS 登録例を中心に

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

〔共同研究者〕 氏名：熱田直樹 1、中村亮一 1、林直毅 1、和泉唯信 2、梶龍兒 2、3、祖父江元 4

所属： 1 名古屋大学脳神経内科

2 徳島大学神経内科

3 国立病院機構宇多野病院脳神経内科

4 名古屋大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

本邦では原発性側索硬化症(PLS)を筋萎縮性側索硬化症(ALS)の一亜型と考える神経内科医も多く、本邦の ALS 患者レジストリである JaCALS にも PLS 型と診断された症例が登録されている。これらの症例について解析を行い、本邦 PLS 患者の臨床像について検討を行った。

### A 研究目的

原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis:PLS)を筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)の一亜型と考える神経内科医も多く、その臨床像、病因・病態についても未だ議論があるのが現状である。

今回、多施設共同 ALS 患者レジストリ(Japanese Consortium ALS Research: JaCALS)に登録され、PLS 型とされた症例の臨床像、経過を調査し、本邦における PLS 症例の臨床像について明らかとすることを目的とした。

### B 研究方法・対象

2006 年 2 月から 2018 年 7 月までに JaCALS に登録された 1521 例のうち、登録時に PLS 型と判断された 28 症例を対象とした。

登録時および経時的に記載された調査票および電話調査の結果から経過および臨床症状の解析を行った。

### C 研究結果

登録時に PLS 型と判断された 28 例のうち以下に該当する 14 症例は解析から除外した。

- 発症から 3 年未満
- 発症 5 年以内に呼吸不全をきたし死亡
- 発症 7-8 年で四肢の筋力が MMT 0 となり呼吸不全で死亡
- その他、ALS と診断した症例

解析対象とした 14 例の臨床像を表にまとめた。性別は、男性 4 例、女性 10 例で、発症年齢は平均 54 歳 5 ヶ月、初発症状は下肢発症が 5 例、上肢発症 3 例、上下肢発症 1 例、さらに痙性構音障害で発症した 4 例のうち 1 例は上肢障害を併発し、1 例は痙性歩行を伴っていた。その他腰痛にて発症した例も 1 例あった。最終確認時には発症から 5-25 年の経過を示し、1 例のみ発症後 10 年 3 か月で死亡していた。

所見上下位運動ニューロン障害が合併した症例

も 12 例あり、筋電図が施行された 13 例では全例で慢性脱神経所見が認められ、5 例ではさらに進行性脱神経所見も認められた。

表

発症年齢	性別	初発症状	初回登録	最終確認	下位運動ニューロン障害	進行性脱神経	慢性脱神経	
1	44才6ヶ月	M	構音障害 右上肢遠位	11年10ヶ月	24年7ヶ月	11年10ヶ月	なし	あり
2	65才6ヶ月	M	両下肢	7年6ヶ月	11年9ヶ月	7年6ヶ月	なし	あり
3	67才8ヶ月	F	構音障害	5年	10年3ヶ月	5年	なし	あり
4	44才5ヶ月	M	左上下肢	13年5ヶ月	16年11ヶ月	13年5ヶ月	なし	あり
5	37才	F	両下肢	18年3ヶ月	18年9ヶ月	18年3ヶ月	あり	あり
6	58才6ヶ月	F	下肢痲痺性	16年5ヶ月	25年9ヶ月	16年5ヶ月	あり	あり
7	64才10ヶ月	M	構音障害 痲痺性歩行	1年7ヶ月	9年7ヶ月	1年7ヶ月	あり	あり
8	39才1ヶ月	F	右上肢遠位	4年9ヶ月	14年	4年9ヶ月	あり	あり
9	60才6ヶ月	F	右上肢遠位	2年2ヶ月	9年8ヶ月	2年2ヶ月	なし	あり
10	55才7ヶ月	F	左下肢近位	11年1ヶ月	19年3ヶ月	11年1ヶ月	なし	あり
11	36才9ヶ月	F	両上肢遠位	5年6ヶ月	12年1ヶ月	5年6ヶ月	あり	あり
12	63才9ヶ月	F	腰の重さ	3年8ヶ月	8年11ヶ月	3年8ヶ月	なし	あり
13	69才	F	構音障害	10ヶ月	6年1ヶ月	なし	なし	あり
14	52才2ヶ月	F	痲痺性歩行	4年9ヶ月	5年1ヶ月	なし	NE	NE

なし

## 2. 論文発表

なし

## H 知的所有権の取得状況

特になし

## D 考察

PLS 型して登録された症例のうち半数が PLS の診断基準を満たさなかったり、ALS と診断される症例であった。解析対象とした 14 症例も、臨床症状ないし筋電図検査で下位運動ニューロン障害を併発してくることが多く、上位運動ニューロン障害のみを呈する症例は経過 5 年 1 ヶ月の 1 例のみであった。

これらの結果は PLS が ALS の一亜型との考えを支持しているが、本レジストリが ALS を対象としたレジストリであり、筋電図にて慢性脱神経所見が確認された症例が大多数であったというバイアスも考慮すべき必要がある。

## E 結論

さらなる PLS の臨床像の解析には、診断基準を満たしてレジストリした PLS 症例群を対象として検討すべきと思われる。

## F 健康危険情報

特になし。

## G 研究発表

### 1. 学会発表

大脳皮質基底核変性症剖検例の病理診断の検証 ～多施設共同研究（J-VAC study）～

研究分担者 氏名：吉田眞理 所属：愛知医科大学加齢医科学研究所  
共同研究者 氏名：若林孝一<sup>1</sup>、小森隆司<sup>2</sup>、齊藤祐子<sup>3</sup>、J-VAC study group

所属：<sup>1</sup> 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

<sup>2</sup> 東京都立神経病院検査科神経病理

<sup>3</sup> 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

**研究要旨**

多施設共同研究（J-VAC study）に登録された凍結脳組織が保存されている大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration, CBD）37 剖検例の病理診断を後方視的に検証した。病理組織標本を日本神経病理学会ブレインバンク委員会の 3 名の神経病理医が独立して病理診断の整合性を評価した。診断基準は Dickson らの CBD 病理評価基準（J Neuropathol Exp Neurol, 2002 ; 61 : 935-946）に準じて行い、複合病理像もあわせて評価した。中央病理診断で 35 例は CBD と診断され、4 例は非 CBD と診断された。病理診断が確定した 33 例に関して、臨床、画像、臨床診断基準との整合性を再評価することでより厳密な検討が可能となる。

**A . 研究目的**

多施設共同研究（J-VAC study）に登録された CBD 剖検例の病理診断を後方視的に検証した。

**B . 研究方法**

対象は各施設（J-VAC study group）で CBD と病理診断され凍結脳組織が保存されている症例で、37 例が J-VAC study に登録された。評価方法は、病理組織標本を日本神経病理学会ブレインバンク委員会の 3 名の神経病理医が独立して病理診断を評価した。診断基準は Dickson らの CBD 病理評価基準（J Neuropathol Exp Neurol, 2002 ; 61 : 935-946）に準じて行い、複合病理像もあわせて評価した。

（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の研究の一部として承認されている。

**C . 研究結果**

対象の死亡時年齢は平均  $72.8 \pm 8.0$  (50~87) 歳、

発症年齢  $65 \pm 8.7$  (41~83) 歳、罹病期間平均  $7.58 \pm 3.6$  (0~17) 年。3 名の評価者が CBD と診断した場合には definite CBD、3 名中 2 名が CBD と診断した場合には probable CBD、3 名中 1 名が CBD と診断した場合には possible CBD、3 名の評価者が CBD ではないと診断した場合には non-CBD とした。最終的に評価者間の意見調整のため標本を供覧して検討した結果 35 例が definite CBD (90%)、4 例が non-CBD (10%) と判定された。non-CBD 例には、PSP や分類不能のタウオパチーが含まれていた。

**D . 考察**

CBD の病理診断は、大脳皮質・白質、淡蒼球、黒質の変性に加え、様々な程度の被殻・尾状核、視床下核、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変性を伴い、大脳皮質の ballooned neuron、4 R タウ陽性の pretangle、thread、astrocytic plaque が指標となる。astrocyte plaque の確認には Gallyas-Braak 染色が最も有用だが、施設毎の染色性の差異が診断の揺れを生んでいる可能性が示唆された。

#### E . 結論

中央病理診断の結果、90%の症例が病理学的にCBDとして矛盾しないと結論された。再評価により正確で整合性のある中核的なCBD群を抽出できると考えられた。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

Mimuro M, Yoshida M. Neuropathology

40: 57-67, 2019

##### 2. 学会発表 なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の認知機能の評価スケール日本語版 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen(ECAS)のバリデーション

渡辺 保裕<sup>1</sup>, 荻野美恵子<sup>2</sup>, 市川博雄<sup>3</sup>, 花島律子<sup>1</sup>

所属: <sup>1</sup>鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

<sup>2</sup>国際医療福祉大学医学部 医学教育統括センター

<sup>3</sup>昭和大学藤が丘リハビリテーション病院

### 研究要旨

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の認知障害の評価尺度 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS screen(ECAS)の有用性を検討する。

【方法】ALSにおける認知障害, 行動異常, 運動障害, その他の要素の相互の相関を検討する。

【結果および考察】日本語版 ECAS は英語版と同程度の診断精度があることを本バリデーション研究で確認した。

【結論】多言語版が作られている ECAS に日本語版を追加した。

### A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)では前頭側頭型認知症(FTD)に類似した認知機能, 行動・性格変化がしばしば認められる。これらの非運動症状の評価に際して, 構音障害や書字障害によって評価困難となる項目が少なからずある。

Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS screen(ECAS)は被験者の運動障害に左右されず, ALS の認知機能, 行動異常を包括的に評価することが可能とされる。我々は ECAS の日本語版を作成しそのバリデーションを試みる。

### B.研究方法

ALS, ALS/FTD, 健常対照者に ECAS を実施し有用性を検討する。同時に Montreal Cognitive Assessment(MoCA), Frontal Assessment Battery(FAB), ALS Functional Rating Scale-Revised(ALSFRS-R)および呼吸機能検査を実施す

る。同時に臨床情報(年齢, 性別, 教育歴, 初発症状, 球麻痺の合併の有無, 病期)を取得する。

### C.研究結果および考察

合計 63 例(ALS 32 例, ALS-FTD 3 例, control 28 例)に実施した(表 1)。ALS および ALS-FTD 患者は, ECAS の得点の低下を認めた(Total ALS vs Control =  $87.5 \pm 22.6$  vs  $104.7 \pm 15.6$ ,  $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ )(表 2)。さらに遂行機能( $r = 0.48$ ,  $p < 0.0001$ ), 言語( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ), ALS-特異的項目( $r = 0.489$ ,  $p < 0.0001$ ), and ECAS 総得点( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ )で有意に低下していた。ECAS は, MoCA よりも FAB との相関がより強く(MoCA:  $r_s = 0.58$ , FAB:  $r_s = 0.70$ )(表 3), 教育歴と強く相関した(教育歴が高いほど ECAS の得点が良いであった)( $r_s = 0.53$ )(表 4)。

表1 患者および対照

	ALS			Control
	without FTD	with FTD	Total	
Number of patients (M/F)	32 (19/13)	3 (1/2)	35 (20/15)	28 (16/12)
Age at examination (y)	68.0 (7.6)	70.7 (5.5)	68.2 (7.4)	63.8 (12.7)
School education (y)	12.2 (2.6)	9.0 (0.0) <sup>#</sup>	11.9 (2.7)	13.0 (2.4)
Disease duration (mo)	57.6 (7–593)	31.0 (6–47)	55.3 (6–593)	
Onset of disease				
Bulbar	7 (21.9%)	2 (66.7%)	9 (25.7%)	
Cervical	13 (40.6%)	0 (0%)	13 (37.1%)	
Thoracic	12 (37.5%)	1 (33.3%)	13 (37.1%)	
Lumbar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Bulbar involvement <sup>*</sup>	20 (62.5%)	3 (100%)	23 (65.7%)	
ALSFRS-R	33.2 (10.2)	34.7 (11.7)	33.3 (10.1)	
%VCpred	71.7 (29.2)	61.9	71.4 (28.8)	
MoCA	23.9 (4.0)	16.0	23.6 (4.3)	
FAB	14.2 (2.9)	6.3 (1.5)	13.3 (3.7)	

ALSFRS-R: ALS Functional Rating Scale-Revised; %VCpred: Predicted Vital Capacity Percentage; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; FAB: Frontal Assessment Battery.

<sup>\*</sup> Bulbar involvement was defined as a score  $\leq$  11 on the 3 bulbar items of the ALSFRS-R.

Disease duration was expressed median month (range), other factors are expressed mean (SD).

<sup>#</sup>  $p < 0.05$  ALS with FTD vs ALS without FTD.

表2 ECAS 評価

	ALS			Total	Control	(Total ALS vs Control)
	without FTD	with FTD	(without vs with FTD)			
Total ECAS score	92.2(17.0)	37.7(8.5)	$r = 0.69^{****}$	87.5(22.6)	104.7(15.6)	$r = 0.40^{**}$
ALS-specific functions	67.9(12.8)	28.7(6.4)	$r = 0.67^{****}$	64.5(16.6)	80.5(10.7)	$r = 0.49^{****}$
Executive	30.3(7.7)	11.0(5.3)	$r = 0.59^{***}$	28.6(9.3)	37.3(6.5)	$r = 0.48^{****}$
Language	23.7(2.7)	13.0(2.0)	$r = 0.76^{****}$	22.7(4.0)	25.4(2.3)	$r = 0.38^{**}$
Fluency	14.0(6.3)	4.7(4.2)	$r = 0.76^*$	13.2(6.7)	16.1(6.2)	$r = 0.22$
ALS non-specific functions	24.3(6.6)	9.0(3.6)	$r = 0.56^{***}$	23.0(7.7)	24.3(6.9)	$r = 0.09$
Memory	12.7(6.4)	2.0(2.0)	$r = 0.45^{**}$	11.8(6.8)	12.4(6.8)	$r = 0.05$
Visuospatial	11.6(0.7)	7.0(1.7)	$r = 0.52^{****}$	11.2(1.5)	11.9(0.4)	$r = 0.26^*$
ECAS time	32.4(6.9)	33.3(13.3)		32.5(7.4)	25.6(5.9)	$r = 0.45^{***}$

<sup>\*</sup>  $p < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $p < 0.01$ , <sup>\*\*\*</sup>  $p < 0.001$ , <sup>\*\*\*\*</sup>  $p < 0.0001$ .

## E.健康危険情報

なし

表3 MoCA および FAB と ECAS 比較

Characteristics	rs	p
Total ECAS and MoCA	0.58	0.0038**
Total ECAS and FAB	0.70	0.0003***
ALS specific ECAS and MoCA	0.55	0.0064**
ALS specific ECAS and FAB	0.62	0.0013**
ALS non-specific ECAS and MoCA	0.38	0.0574
ALS non-specific ECAS and FAB	0.61	0.0014*

MoCA: Montreal Cognitive Assessment; FAB: Frontal Assessment Battery.

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

表4 ECAS の臨床パラメータとの相関

Characteristics	rs	p
Onset age	-0.35	0.0434*
Disease duration	-0.12	0.4782
Education year	0.53	0.0019**
ALSFRS-R	0.01	0.9505
%VC	0.26	0.1436

ALSFRS-R: ALS Functional Rating Scale-Revised; %VCpred: Predicted Vital Capacity Percentage.

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

## D.結論

現在 ECAS は 20 種類以上の言語に翻訳されている。本検討で、日本語版 ECAS は英語版と同程度の診断精度であることが示された。ECAS は今後 ALS および FTD の国際比較に応用が期待されるが、日本もその比較に加わることができる。

## 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.

Watanabe Y, et al: ALS-FTD-Q-J research group. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS

patients: a multicenter study. J Neurol. 2020.

## 2.学会発表

日本語版 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), 渡辺保裕ほか, 第 59 回神経学会学術大会, 札幌, 2018 .

日筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常の関連性, 渡辺保裕ほか, 第 60 回神経学会学術大会, 大阪, 2019 .

Cognition and behavior in Japanese ALS patients. Watanabe Y, et al. 30th International Symposium on ALS/MND, Perth, December, 2019.

## 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

パーキンソン病における認知症の発症に関連する因子の検討

研究分担者 望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学教授

**研究要旨**

パーキンソン病における認知症の発症に関連する因子をパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票を用いて検討した。振戦は他の運動症状と異なり重症である方が認知機能障害の発症との関連がより少ないことが示された。振戦が起こる病態生理が他のパーキンソン症状とは異なることが支持される一方で振戦は認知機能障害の進展への関与がより少ないことが示唆された。非運動症状については精神症状と認知機能障害の発症との関連が示唆された。定位脳手術を施行された患者において認知機能障害の発症との関連が示唆された。

**A.研究目的**

パーキンソン病患者における非運動症状が注目されており、その中でも認知機能障害は社会生活の大きな障害因子となり得る。その予測因子を明らかにすることは、進行期の患者における必要な医療や社会資源を考える上で有用である。我々はこれまでパーキンソン病患者における認知機能障害に注目し、平成 28 年度の本班会議では、過去の臨床調査個人票を用いて臨床重症度の増悪、L-dopa の使用と認知症発症との関連が強いことを発表した。今回、さらに認知機能障害を予測できる臨床的特徴を明らかにするため新たに臨床調査個人票の検討を行った。

**B.研究方法**

(倫理面への配慮)

2010～2014 年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票（更新分）よりパーキンソン病患者（Hoehn & Yahr の臨床重症度分類 3～5 度）128885 例を抽出し、パーキンソン病で、かつ初回入力で「痴呆症状なし」の項目に入力がなされた症例を対象とし、元々認知症を認めない患者における認知症（痴呆症状）の出現との臨床項目（振戦、指タツプ、筋強剛、椅子からの立ち上がり、歩行、姿勢、姿勢の安定性、幻覚、排尿困難、失禁、陰萎、失神・眼前暗黒感、日

内変動、精神症状、定位脳手術）の関連について検討した。解析方法はアウトカムを「認知症あり（痴呆症状あり）」とした時の Kaplan-Meier 曲線を作成し、時間依存性 Cox 回帰分析を行った。

**C.研究結果**

対象患者を図 1 に示す。

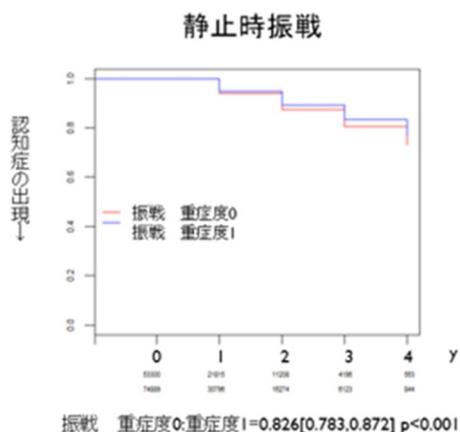
(図 1)



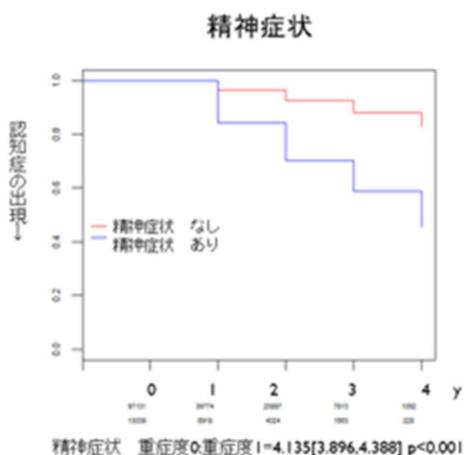
振戦を除いた、指タツプ、筋強剛、椅子からの立ち上がり、歩行、姿勢、姿勢の安定性、日内変動、ジスキネジア症状などの運動症状については、中等度以上の症状を有する患者は、有しない患者と比べ、認知症発症との関連が強いことが示された。一方、振戦に関しては、中等度以上の症状を有する患者の方が、有しない患者と比べ、認知症発症との関連が低かった。(図 2) 非運動症状では、精神症状を有する患者、幻覚、排尿困難、失禁、失神・眼前暗黒感、陰萎を有しない患者の方が、認知症発症との関連が強いことが示された(図 3)。また、定位脳手術

を行った患者は、未施行の患者に比べ、認知症発症との関連が強い結果であった(図4)。

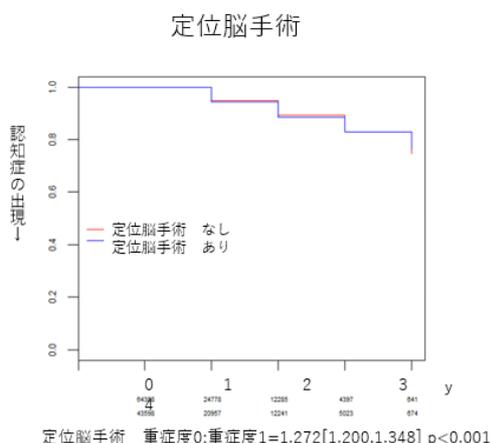
(図2)



(図3)



(図4)



#### D. 考察

大規模調査にてパーキンソン病において振戦

は他の運動症状と異なり重症である方が認知機能障害の発症との関連がより少ないことが示された。振戦が起こる病態生理が他のパーキンソン症状とは異なることが支持される一方で振戦は認知機能障害の進展への関与がより少ないことが示唆された。

非運動症状については精神症状と認知機能障害の発症との関連が示唆された。

定位脳手術を施行された患者において認知機能障害の発症との関連が示唆された。

#### E. 結論

大規模調査にて後方視的にパーキンソン病における振戦は認知機能障害の進展への関与がより少ないことが示唆された。精神症状、定位脳手術とパーキンソン病における認知症発症との関連が示唆された。

#### F. 健康危険情報

報告事項なし  
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

1. 該当なし
2. 学会発表  
第61回日本神経学会一般演題発表予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 第61回日本神経学会総会一般演題発表予定

#### H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

CBD mimicsの検討，MDS進行性核上性麻痺診断基準（MDS PSP diagnostic criteria）  
日本語版の作成

研究分担者 下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野教授

**研究要旨：**

病理学的に診断された CBD mimics 32 症例を集積し，その症年齢，罹病期間，病理診断について確認を行い，各施設に詳細な情報の提供を依頼した．また MDS PSP diagnostic criteria は日本語化とアプリ作成を行った．

**A．研究目的**

タウオパチーである進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD）は，近年，多彩な臨床像を呈しうること，各々に類似した臨床像を呈する mimics の存在が明らかになった．私は，CBD mimics の臨床・病理像の解析とそれに基づく新診断基準の提唱，MDS PSP criteria の日本語化を目指している．

**B．研究方法**

は病理学的に診断された CBD mimics 32 症例を集積し，発症年齢，罹病期間，病理診断についての検討を行った． は日本語訳を完成させ，back translation を行った．

（倫理面への配慮）

各施設において倫理審査を行った．

**C．研究結果**

は発 32 例中現時点で詳細な臨床情報を入手できた 19 例における背景病理と臨床像を検討した．J-VAC 研究第一解析として報告した CBD と比較して，性別，発症年齢，死亡年齢，罹病期間に差はみられなかった．第二解析として，CBD mimics 例の背景病理ごとの臨床像の違いについて検討し，その多様性を明らかにした．

については日本語版 MDS-PSP diagnostic criteria を作成し，当研究班ホームページにて公開した（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>）．また進行性核上性麻痺の診断を補助するアプリを「PSP Dx assist」として作成し，公開した（<https://ps-p-assist.com/>）．

**D．考察**

本邦では CBD mimics として PSP，アルツハイ

マー病が多いことが分かった．アルツハイマー病と CBD の鑑別はとくに難しいとする既報があり，生前，両者をどう鑑別するかの検討が必要である．

**E．結論**

CBD mimics 32 症例を集積し，CBD mimics 例の背景病理は PSP が最も多いが，多様な proteinopathy が存在すること，ならびに疾患ごとに臨床像・経過が異なることを示した．また上記診断基準の日本語版とアプリを作成し，公開した．

**F．健康危険情報**  
なし

**G．研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表  
下畑享良．PSP/CBD update．MDSJ(東京)

**H．知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他 いずれもなし

脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定

研究分担者 埜中正博 関西医科大学 脳神経外科 診療教授

研究要旨 脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定

A．研究目的

日本における脊髄髄膜瘤の診療については、従来施設間での治療方針が大きく異なることはなかった。しかし近年水頭症についてはVPシャントに代わり内視鏡下第3脳室開窓術を導入する施設が増えてきているなど、治療方針にばらつきがみられるようになってきている。そのためエビデンスを収集し、それぞれの治療法についての利点と欠点を十分に反映したガイドラインを定める必要性があると考えられる。

B．研究方法

まずはガイドライン作成組織の編成を行う。メンバーは小児神経外科学会の学会員、および関連学会構成員、患者会の組織の中から選定する。引き続いて疾患トピックの基本的特徴、並びにスコープを作成し、診療ガイドラインがカバーする内容を作成する。その中で重要臨床課題（クリニカルクエスチョン）を設定する。その重要臨床課題についてシステムチックレビューを行い、エビデンスの評価、統合を行う。この研究の読み込みと評価が中心となると予想される。その結果を受けて推奨を作成し、診療ガイドライン草案作成した上で、外部評価、およびパブリックコメント募集をへて公開する予定である。

（倫理面への配慮）

既発表済みの研究結果を解析するため、特に配慮すべき項目はない。

C．研究結果

作成目的の明確化、作成主体を決定した。またガイドライン作成のための組織編成を行った。スコープの作成を行っているところであるが、特にガイドライン作成に重要な項目を再検討するため実態についての調査を行った。

D．考察

脊髄髄膜ガイドラインのスコープ作成には、実態に即したもので必要性が高い項目をあげる必要があると考えられた。

E．結論

今後もガイドラインの作成に向けてスコープの作成を行い、システムチックレビュー、推奨作成へと結び付けていく。

G．研究発表

1. 論文発表  
別紙
2. 学会発表  
別紙

H．知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 本態性振戦(重症)に関する研究

研究分担者 古和 久典（独）国立病院機構松江医療センター診療部長

### 研究要旨

本態性振戦の中で稀少頻度と推定される「本態性振戦（重症）」の診療の質を高め、診療ガイドラインを作成することを目的とした。住民調査では、60歳以上における本態性振戦の有病率は約2%で、その半数以上で家族歴が認められた。医師への調査では、「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例の存在が示唆された。本態性振戦に対する治療状況は十分満足できるとは言えず、現在ガイドライン作成に取り組んでいる。

### A．研究目的

本態性振戦は、姿勢時や動作時に手指や体の震えを呈することを特徴とするが、同様の震えを呈する疾患は多岐に渡るため、一般医で適切に診断されていることは多くない。本研究では、診療指針の改定版となる「本態性振戦診療ガイドライン」の作成を進めている。

### B．研究方法

平成30年度に実施した有病率等の疫学調査の調査方法の信頼性を評価するため、追加調査を実施した。診療ガイドラインの作成にあたり、GRADEシステムを取り入れたMinds2017に準拠することとした。（倫理面への配慮）患者の負担や苦痛とならないようにした。

### C．研究結果

神経変性疾患領域における調査研究班 平成31年度ワークショップ（令和元年7月19日開催）において、クリニカル・クエスチョン案を発表し了承を得た。各分担担当者を決めて、了承を得た。

### D．考察

昨年度の調査により、本態性振戦の有病率は約2%で、その半数以上で家族歴が認められた。また、ある一定の頻度で「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例を医師が経験していることが明らかとなった。診療ガイドラインを作成し、本態性振戦、および本態性振戦（重症）の診断基準を整備することにより、現状では十分な治療効果が得られず社会的不利な立場にある本態性振戦（重症）の頻度や病像をより詳細に明らかにしていく必要がある。

### E．結論

本態性振戦に対する治療状況は十分満足できるとは言えず、現在ガイドライン作成に取り組んで

いる。

### G．研究発表

1. 論文発表 なし
2. GAKKAIHAPPYYOU

古和久典，深田育代，中島健二：本態性振戦の治療に関する全国アンケート調査結果報告（第37回日本神経治療学会総会．2019年11月，東京）

### 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

## Perry 症候群の検討

研究分担者 坪井 義夫  
福岡大学医学部・教授

### 研究要旨

Perry 病診断基準作成のため、国内、国外の Perry 家系の調査を実施し、Mayo Clinic との国際共同研究データおよび過去の家系報告の文献データを含めて遺伝子診断 (DNTN1) が確定した 87 例の解析から国際診断基準の作成を行い英文誌に掲載した。今後は新規症例の臨床症候から診断基準の妥当性を検討し、病理学的検討を加えて、重症度分類や診療ガイドラインの作成を目指す。

### 研究の目的：

Perry 症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気をきたす遺伝性疾患で、1975 年にカナダの Perry により報告された。その後複数の臨床的に類似した家系が報告された。2009 年に共同研究グループにより DCTN1 が原因遺伝子として同定され、病理学的には中脳黒質を含んだ神経細胞内に TDP-43 蛋白凝集体がみられることが判明した。これまで 19 家系が報告され、臨床症状は同一家系内でも時に表現型や経過が異なることがある。また DCTN1 遺伝子変異を有し、進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する症例が報告されるなど、表現の多様性が判明した。そんな中で国際診断基準作成の必要性が求められてきた。今回の研究により、臨床症状がオーバーラップする孤発性パーキンソン病や進行性核上性麻痺、多系統萎縮症などの類縁疾患の鑑別や遺伝子診断が必要な症例の抽出も可能となる。この疾患はうつ、体

重減少、呼吸不全をきたすことがあり、脳神経内科のみならず広くこの疾患を啓蒙することで治療のタイミングを逸しないようにすることが重要である。したがって研究目的はこの疾患の重症度の策定を行い、診療ガイドラインの策定をめざす。

### 研究方法：

これまでの日本家系を含めた 87 例の Perry 症候群患者の臨床症状から主要症候、指示的症候と遺伝子情報を合わせた診断基準が完成し、欧文誌に投稿した。この掲載により新たな家系の報告を促す可能性がある。今年度はすでにフォローしている家系調査 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) を継続し、日本の新規家系の発掘を行う。新規発症者についてパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気の 4 徴候やその他精神症状等の出現頻度、時期、死因や罹病期間、治療反応性を検討する。臨床症状は定量的評価を用い詳細に検討した。剖検例は

中脳黒質、青斑核や腹側被蓋野の神経脱落や神経細胞内の TDP-43 蛋白凝集体の有無について検討する。

### (倫理面への配慮)

研究実施時には、対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本研究を実施する。本研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討する。

### 研究結果：

これまでフォローしている家系調査 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) の自然歴調査を継続した。国内の Perry 症候群疑いの患者のスクリーニング検査を行ったが新規の DCTN1 遺伝子変異を有した患者は発見できなかった。経過を観察している 2 症例 (FUK-1、OMT 家系) フォローの臨床評価を行った。OMT 家系から長期フォロー患者の剖検病理報告を行った。この中では従来知られている TDP-43 陽性封入体のほかにリン酸化タウの凝集がみられている。Perry 病とタウ病理との関連は今後の課題である。

### 考察：

国際臨床診断基準に照らし合わせて日本における Perry 病の疫学を詳細に検討した。

### 結論：

我々の提唱した国際診断基準を基礎にさらなる症例の蓄積と重症度と診療ガイドラインを確立することが必要である。

### [参考文献]

Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975  
Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009  
Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord.

2009 Caroppo P, et al. JAMA Neurol. 2014  
Mishima T, et al. Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43 proteinopathy. 2017

### 研究危険情報：

なし

### 研究発表

#### ・論文発表

1. Mishima T, Deshimaru M, Watanabe T, Kubota K, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Takasaki K, Uehara Y, Jinno S, Iwasaki K, Tsuboi Y. Behavioral defects in a DCTN1G71A transgenic mouse model of Perry syndrome. Neurosci Lett. 2018;666:98-103
2. Mishima T, Fujioka S, Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, Neshige R, Ross OA, Farrer MJ, Dickson DW, Wszolek ZK, Hattori N, Tsuboi Y. Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(5):482-87.
3. Ishikawa KI, Saiki S, Furuya N, Imamichi Y, Tsuboi Y, Hattori N. p150glued deficiency impairs effective fusion between autophagosomes and lysosomes due to their redistribution to the cell periphery. Neurosci Lett. 2018;690:181-187
4. Honda H, Sasagasako N, Shen C, Shijo M, Hamasaki H, Suzuki SO, Tsuboi Y, Fujii N, Iwaki T. DCTN1 F52L mutation case of Perry syndrome with progressive supranuclear palsy-like tauopathy. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Feb 23

#### ・学会発表

1. Perry 病における MIBG 心筋シンチグラフィ低下の頻度

三嶋崇靖、藤岡伸助、坪井義夫  
第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コ  
ングレス

**知的財産権の出願・取得状況：**

- ・特許取得  
なし
- ・実用新案登録  
なし
- ・その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

パーキンソン病と進行性核上性麻痺の認知機能障害及び臨床像の解析

研究分担者：氏 名 武田 篤<sup>1)</sup>、馬場 徹<sup>1)</sup>  
所属<sup>1)</sup>国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科

**研究要旨**

パーキンソン病ではドパミン神経変性に加えてマイネルト基底核を中心とするアセチルコリン神経系の障害を認めるが、マイネルト基底核の萎縮があると経時的な認知機能低下を生じやすいことが近年相次いで報告されている。

本研究ではマイネルト基底核萎縮を伴うパーキンソン病の臨床的特徴および脳機能異常を明らかにすることを目的とした。

健常高齢者 13 名の脳 MRI 画像を基準に、56 名のパーキンソン病患者を萎縮群 (n=20) と非萎縮群 (n=36) に分類し、各群の臨床的特徴および脳糖代謝異常パターンを比較した。マイネルト基底核萎縮を伴うパーキンソン病群では非萎縮群に比較して運動症状・嗅覚障害および視空間認知機能障害がより重度で不安・無為がより強く、後頭葉および頭頂葉での脳糖代謝異常が目立っていた。

マイネルト基底核体積の測定は MRI が普及している本邦においてパーキンソン病の進行度を予測する簡便なマーカーとなりうる。

**A. 研究目的**

パーキンソン病 (PD) では振戦、筋強剛、無動などの運動症状の他に、様々な非運動症状がみられ<sup>1)</sup>。中でも、うつ、不安、幻覚などの精神症状や、視知覚障害、記憶障害、遂行機能障害などの認知機能障害は、患者の生活の質に深刻な影響を与える症状である。PD 患者の約 80%は最終的に認知症の状態に至ると考えられ<sup>2)</sup>、認知症への進展を早期に予測し、対応していくことの重要性が認識されている。PD 患者における認知症の危険因子としては、これまでに高齢、重度の運動障害や嗅覚障害、軽度認知障害などが報告されているが<sup>3),4)</sup> 個々の因子の予測精度が高いとは言えない。そこで、本研究は認知機能障害と関連するアセチルコリン神経系に注目し<sup>5)</sup>、その中核となるマイネルト基底核の萎縮がパーキンソン病における認知機能悪化の指標となりうるかどうかを検討した。

**B. 研究方法**

対象は認知症を伴わないパーキンソン病患者 56 名で、健常高齢者 13 名のマイネルト基底核体積を基準に、萎縮群 (20 名) と非萎縮群 (36 名) に分類した。運動・非運動症状の評価、FDG-PET による脳糖代謝の測定を行い、そのうち 32 名の PD 患者 (萎縮群 14 名・非萎縮群 18 名) については 3 年後の運動・非運動症状に対して縦断的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は過去に行われた縦断研究の後方視的解析であり倫理委員会の審査済みである。

**C. 研究結果**

マイネルト基底核萎縮群では、非萎縮群に比較して運動症状、嗅覚障害、視空間認知機能障害、不安、無為がより重度であった ( $p < 0.05$ )。また、萎縮群は健常者と比較して後頭葉および頭頂葉での脳糖代謝が低下していた (FWE corrected,  $p <$

0.05,  $k=0$ )。パーキンソン病患者におけるマイネルト基底核体積と、運動障害 ( $p < 0.01$ )、嗅覚障害 ( $p < 0.01$ )、視空間認知機能障害 ( $p < 0.01$ )および不安、無為といった精神症状 ( $p < 0.05$ )との間に有意な相関が認められた。縦断解析においては、萎縮群で3年後に有意な認知機能低下を認めた( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

認知症を伴わないPDにおいて、NBM体積は運動・非運動症状に関連しており、認知機能悪化を予測しうることを示された。

#### E. 結論

脳MRI画像を用いて測定したマイネルト基底核体積はパーキンソン病における簡便な進行度マーカーおよび認知機能予後の予測マーカーとなり得る。

#### [参考文献]

- 1) Schapira, A. H. V., K. R. Chaudhuri and P. Jenner (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.*, 18(7), 435-450.
- 2) Aarsland, D., B. Creese, M. Politis, et al. (2017) Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology.* 13(4), 217-231.
- 3) Litvan, I., D. Aarsland, C. H. Adler, et al. (2011) MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders.* 26(10), 1814-1824.
- 4) Baba, T., A. Kikuchi, K. Hirayama, et al. (2012) Severe Olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain.* 135, 161-

169.

- 5) Gratwicke, J., Jahanshahi, M., Foltynie, T. (2015) Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 138, 1454-1476.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, **Takeda A**, Mori E, Suzuki K. Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy. *Mov Disord.* 2020 doi: 10.1002/mds.27988

##### 2.学会発表

1. 姜 美永, 細貝 良行, 西尾 慶之, 菊池 昭夫, 平山 和美, 長谷川 隆文, 青木 正志, 森 悦朗, 鈴木 匡子, 武田 篤. マイネルト基底核萎縮を伴うパーキンソン病の臨床・画像的特徴に関する研究. 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (東京: 2019.7.25)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡辺保裕	2 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	83-84
中島健二、古和久典	8 進行性核上性麻痺	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	S85 86
森田光哉	27 原発性側索硬化症	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	S104-105
保住 功	特発性基底核石灰化症	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	S107-S108
長谷川一子	遺伝性ジストニア	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会		2019	109-110
中村雅之、佐野輝	42 神経有棘赤血球症	水澤英洋、他	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	S114
岩木 三保	災害への対応 看護の視点	荻野美恵子	【神経難病の緩和ケア】	南山堂		2019	270-271
保住 功	特発性基底核石灰化症	水澤英洋、他	今日の疾患辞典	プレジジョン	東京	2019	Web 上書籍版作成中
池内 健	神経変性タウオパチーの分子遺伝学と臨床病理	下畑享良	非定型パーキンソンニズム	分光堂	東京	2019	157-161
田中洋康、武田篤	Part E 非運動症状 [認知] 5 パーキンソン病におけるアセチルコリンと認知機能・嗅覚障害	山本光利	パーキンソン病 200 年 James Parkinson の夢	中外医学社	東京	2020	240-247

## 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
Sekimoto S, Oyama G, Hatano T, Sasaki F, Nakamura R, Jo T, Shimo Y, Hattori N.	A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson's Disease	Parkinson's disease	2019	940329 5	2019
Fujita K, Matsubara T, Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Maruyama Saladini K, Kawarai T, Nodera H, Udaka F, Kume K,	Co-morbidity of progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis: a clinical-pathological case report.	BMC Neurol	19(1)	168	2019

Morino H, Kawakami H, Hasegawa M, Kaji R, Murayama S, Izumi Y.					
Ogura A, Watanabe H, Kazuya K, Ohdake R, Tanaka Y, Masuda M, Kato T, Imai K, Yokoi T, Hara, K, Bagarinao E, Riku Y, Nakamura R, Kawai Y, Nakatochi M, Atsuta N, Katsuno M, Sobue G, et al.	Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement.	EBioMedicine	47	506-517	2019
Sekiya H, Kowa H, Koga H, Takata M, Satake W, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T.	Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation.	Acta Neuropathologica	137(3)	455-466	2019
Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A.	Novel pathogenic VPS13A gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis.	Neurology. Genetics	5(3)	e332	2019
Miyahara H, Matsumoto S, Mokuno K, Dei R, Akagi A, Mimuro M, Iwasaki Y, Yoshida M.	Autopsied case with MERRF/MELAS overlap syndrome accompanied by stroke-like episodes localized to the precentral gyrus.	Neuropathology	39(3)	212-217	2019
Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T.	Intracranial Vascular Calcification With Extensive White Matter Changes in an Autopsy Case of Pseudopseudohypoparathyroidism	Neuropathology.	39(1)	39-46	2019
Okuzumi A, Hatano T, Hattori N, et al.	Metabolomics-based Identification of Metabolic Alterations in PARK2	Ann Clin Transl Neurol	6(3)	525-536	2019

Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki Y, Tsuneyama A, Kuwabara S.	Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90(2)	242-243	2019
Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, et al.	Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula	Neurology	92(2)	e136-e147	2019
Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Ito S, Adachi T, Takigawa H, Masuda M, Atsuta N, Adachi Y, Iose S, Arai K, Yokota O, Oda M, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe I, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanae H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Beeldman E, Hanajima R, Nakashima K, ALS-FTD-Q-J research group.	Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study.	Journal of Neurology	267(5)	1321-1330	2020
Mimuro M, Yoshida M	Chameleons and mimics: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.	Neuropathology	40(1)	57-67	2020
Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, Nakamura R, Nakatochi M, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Morita M, Kano O, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Aiba I, Mizoguchi K, Oda M, Kaji R, Sobue G.	Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan.	Journal of Neurology	91(3)	285-290	2020

1. 令和元年度「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

プログラム

日時：2019年7月19日（金）10時～16時半

会場：東京都港区虎ノ門2丁目9番16号 日本消防会館（ニッショーホール） 大会議室

座長；東京女子医科大学 斎藤加代子

1. 10:00～10:40 神経難病とガイドライン：稀少性疾患の診療ガイドライン作成  
東京女子医科大学 小島原 典子
2. 10:40～11:20 神経生理検査：筋超音波検査、経頭蓋磁気刺激検査  
葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 桑原 聡

座長；徳島大学 梶龍兒先生

3. 11:20～12:00 神経変性疾患の診断バイオマーカーに関する最近の話題  
京都府立医科大学分子脳病態解析学講座（神経内科） 徳田隆彦
4. 12:00～12:40 MDS-UPDRS Japanese Version validation  
（独）国立病院機構仙台西多賀病院 武田 篤

座長；国立病院機構相模原病院 長谷川一子

5. 13:10～13:40 PSP 診断基準，臨床試験の状況  
岐阜大学神経内科 下畑享良
6. 13:40～14:20 神経変性疾患の頭部 MRI の最近の話題と課題  
東京都健康長寿医療センター放射線診断科 徳丸阿耶

座長；自治医科大学 森田光哉

7. 14:20～14:50 脊髄空洞症に関する最近の話題  
北海道大学・大学院医学研究院神経病態学分野神経内科 矢部 一郎
8. 14:50～15:20 本態性振戦の検討  
（独）国立病院機構松江医療センター・統括診療部 古和 久典

座長；新潟大学 小野寺理

9. 15:20～15:50 PD 及び関連領域におけるレジストリ研究の現状と今後の展望  
国立精神・神経医療研究センター・脳神経内科診療部 西川典子
10. 15:50～16:30 神経難病における終末期医療の話題  
国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター 荻野美恵子

演題名; 神経難病とガイドライン: 稀少性疾患の診療ガイドライン作成

氏名; 小島原典子

所属; 東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学

**要旨**

希少疾患では信頼できるエビデンスが乏しいため科学的根拠に基づいて診療ガイドラインの推奨を提示できないことが多い。疾患定義、診断基準が明確になっていない場合には、特に診療ガイドラインの作成は困難であるが、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示する方法について概説した。

基本的には GRADE アプローチを用いてシステマティックレビューを行ない、益と害のバランスの評価等に基づいて推奨を決定する。他の疾患同様、診療ガイドライン作成の全過程を通じて、作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意する。

**A. 研究目的**

厚生労働省は、患者数が少ない希少疾患を指定難病として重点的に研究を進めている(平成26年 難病法)。

**B. 作成方法**

海外では GRADE ワーキンググループなども関わって希少疾患に対する診療ガイドラインの作成について検討が進められてきているが、希少疾患のみに特有の診療ガイドライン作成方法が提案されているわけではない。システマティックレビューレビューチーム、COI の管理、患者参加、外部評価の方法を含めた作成方法を予めスコープで計画する。

(倫理面への配慮) 該当せず。

1. クリニカルクエスション(CQ)の設定

全国調査の成績、患者登録のデータなどを元に、疾病の自然史を把握し、重要臨床課題を抽出する。

2. 文献検索

海外の特定地域などに偏在する場合も考慮して、英文以外の研究論文の検索と入手も考慮する。

3. システマティックレビュー

検索の結果、症例報告、症例集積のような論文しか

入手できない場合には、バイアスリスクの評価などに努力を傾けるよりも、全体として、どこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステマティックレビューを行う。

4. 推奨作成

エビデンス総体の強さ、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価する。

5. future research question

エビデンスが極めて乏しく、ガイドライン作成グループによる合意形成プロセスでも 合意に達しないCQでは、推奨を作成せずに、臨床研究推進の提言に留めることも考慮する。

**C. 文献**

1) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

[https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance\\_2017](https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017)

2) GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system)

<http://www.gradeworkinggroup.org/>

3) Pai, Menaka, et al., 2015, "Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices," Rare Disease, 3:1, e1058463.

演題名; 早期の ALS 診断を目指して: 筋超音波・経頭蓋磁気刺激検査

氏名; 桑原 聡、渋谷 和幹  
所属; 千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学

### 要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の国際的診断基準として現在改定 El Escorial 基準が用いられているが診断感度は約 60%と決して高いとは言えない。この診断基準では 4 身体領域(脳幹、頸髄、胸髄、腰仙髄)において 1 領域の上位運動ニューロン徴候と 2 領域の下位運動ニューロン徴候または筋電図異常が probable ALS の診断に求められるが、発症初期における感度は低い。近年、補助検査として上位運動ニューロン異常を検出するために閾値追跡法を用いた経頭蓋二重磁気刺激法が、下位運動ニューロン異常には筋超音波検査による線維束性収縮の検出が注目されている。この二つの手法を用いて運動ニューロン脱落が進まない段階でより早期に ALS を診断し、新規治療を用いた臨床試験が推進できる可能性について最近の知見を紹介・概説した。

#### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断基準として改定 El Escorial 基準が用いられている。この診断基準では 4 身体領域(脳幹、頸髄、胸髄、腰仙髄)において 1 領域の上位運動ニューロン徴候と 2 領域の下位運動ニューロン徴候または筋電図異常が probable ALS の診断に求められるが、発症初期における感度は低い。筋超音波検査による線維束性収縮の検出、経頭蓋磁気刺激法による上位運動ニューロン異常検出による早期診断の現状を概説する。

#### B. 研究方法

高感度プローブを用いた筋超音波検査と閾値追跡法を用いた経頭蓋二重磁気刺激法の有用性について文献検索を行った。

(倫理面への配慮)

該当せず

#### C. 研究結果

81 名の ALS 患者において筋超音波法による線維

束性収縮の検出により definite ALS の診断感度は 31%から 53%に probable 以上の ALS の感度は 74%から 79%に上昇することが示す報告が認められた<sup>1)</sup>。209 名の ALS 患者において経頭蓋磁気刺激法による運動野興奮性上昇の所見は感度 73%、特異度 80%でみられるとの論文が公表された<sup>2)</sup>。

#### D. 考察

筋超音波・経頭蓋磁気刺激法により、明らかに ALS の診断感度が上昇するとの結果が示されており、これらの手法を用いて運動ニューロン脱落が高度に至らない早期に ALS を診断し、新規治療を用いた臨床試験が推進できる可能性がある。

#### E. 結論

筋超音波法、経頭蓋磁気刺激法は ALS の早期診断に有用である。

#### F. 文献

1) Misawa et al. Neurology 2017;77:1532-1537

2) Menon et al. Lancet Neurology 2015;5:478-484

演題名; MDS-UPDRS と UDysRS 日本語版の作成を通して学んだこと

氏名; 武田 篤

所属; 国立病院機構 仙台西多賀病院

## 要旨

パーキンソン病の国際標準評価スケールとなっている MDS-UPDRS とジスキネジアの国際標準評価スケールである UDysRS の日本語版作成とそのバリデーションを行った。この経験を通して、ヒトを対象とした評価スケールは必然的に言語・背景文化等々の意図せぬ影響を受けること、評価スケールの翻訳にあたっては妥当性の検証が必須であることを改めて確認できた。MDS のバリデーションのプロセスには、順翻訳と逆翻訳による検証、少人数( ~ 10 名 ) を対象とした認知デブリーフィングによる理解度の検証、大規模( 数百名 ) な調査データによる因子分析、の三段階のステップが実施されている。一般的にはのみ、または + でバリデーション済みとされることが多いが、より厳密にはまでチェックをすることが望ましいと考えられた。

### A. 研究目的

パーキンソン病の国際標準評価スケールである MDS-UPDRS とジスキネジアの国際標準評価スケールである UDysRS の日本語版作成とその言語バリデーションを行い、翻訳の妥当性について検証した。

### B. 研究方法

MDS の基準に沿って、以下の 3 ステップによる言語バリデーションを行った。

順翻訳と逆翻訳

少人数を対象とした認知デブリーフィング

多施設共同研究による大規模調査を行い、評価結果の妥当性を因子分析により検証

(倫理面への配慮)

実施した各施設に於いて、倫理委員会による承認を受けた。

### C. 研究結果

MDS-UPDRS 日本語版について ~ のステップを実施した。については2012年6月1日から全国 30 施設の参加を得て、365 例のデータ収集が行

われた。因子分析による解析結果は日本語訳の妥当性を支持するものであった。

UDysRS についても同様にバリデーションが実施された。については全国 25 施設の参加により、253 例のデータ収集が行われた。因子分析による解析結果は日本語訳の妥当性を支持するものであった。

### D. 考察

MDS-UPDRS と UDysRS ともに日本語版が確定し、広く臨床研究に用いられている。本研究を通して臨床評価スケールの翻訳に於ける言語バリデーションの重要性を改めて確認できた。

### E. 結論

臨床評価スケールの日本語訳作成にあたっては言語バリデーションの実施が不可欠である。

### F. 文献

Kashihara K., et al., Mov Disord Clin Pract.1: 200-212, 2014.

演題名;PSP 診断基準, 臨床試験の状況

氏名;下畑 享良

所属;岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

要旨

本講演では, 進行性核上性麻痺 (PSP) の診断基準と, 最近の臨床試験の現状について理解することを目標とした。

A. PSP の新しい診断基準

PSP の診断基準に関しては, 従来から使用されている NINDS-SPSP 診断基準は特異度に優れたものの, 典型例(リチャードソン症候群;PSP-RS)を除くと, 他の臨床病型に対する感度は低いことを示し, エビデンスとコンセンサスに基づく臨床診断基準を作成する必要性が生じたことを説明した。その結果, 作成された新診断基準が MDS clinical diagnostic criteria for PSP (通称 MDS-PSP criteria)である。本診断基準の目的は, さまざまな表現型の PSP をもれなく拾い上げ, かつ PSP mimics を除外すること, すなわち臨床試験を成功させることであり, 複雑なものになっている。

本診断基準に関して, 2019 年に検証試験が行われ, 感度 87.9%, 特異度 85.7%という結果が報告された(1)。ただし前者は suggestive of PSP, 後者は probable PSP の基準を当てはめたときのものであることを認識する必要がある。この検証試験は, PSP は進行期にならないと典型的な臨床像を呈さないこと, PSP と CBD の鑑別は難しいこと(PSP-RS と PSP-SL は CBD との鑑別がとくに難しいこと), 複数の亜型を満たす症例が存在することを示した。このため複数の病型の診断を避けるために「MAX rule」が導入されたことを紹介した。

B. 小脳型 PSP(PSP-C)の診断基準

一方, MDS-PSP 診断基準では, 本邦で報告されている小脳型 PSP(PSP-C)は臨床亜型として含まれなかった。MDS PSP study group は「この病型を認識しているものの検討が十分でなく, 偽陽性が含まれることを懸念し加えなかった」と述べている。私どもは PSP-C の診断基準案を作成したが, この診断基準案を用いた米国, シンガポールからの PSP-C 症例が報告された。また本邦の JALPAC 研究の結果から, PSP の臨床診断例は, PSP 全体の 7%程度を占めるものと考えられた。

C. PSP の臨床試験

PSP の臨床意見の現状について紹介した。とくに抗タウ抗体による 2 つの臨床試験が進行中で, 結果が期待されている。また対症療法も重要であり, 私どもが岐阜大学で開始した trihexyphenidyl によるすくみ症状に対する臨床試験についても紹介した。

D. 文献

- 1) Ali et al. Mov Disord 2019 online
- 2) Grimm et al. Mov Disord 2019 online

演題名; 神経変性疾患における頭部MRI: 最近の話題と課題

氏名; 徳丸阿耶、村山繁雄、齊藤祐子

所属; 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、同神経内科高齢者ブレインバンク、国立精神神経研究センター検査病理

**要旨**

頭部 MRI は、神経変性疾患の鑑別に有用性が期待されている。一方、まだ診断基準を満たすような特徴的臨床症状や形態学的変化がそろっていない初期段階に有用性があるか、その検討は少ない。

背景病理診断を得、臨床・画像・病理を追跡し得た頭部 MRI の解析を通し、初期段階を含む各疾患の形態的特徴や鑑別点はないか、現在の診断基準の見直しにつながる点はないかを検討した。初期段階とはどのような状況かを、臨床的に判断するのが難しい中、「本当の初期段階の変化」を、MRI で前方視的に追跡することは臨床現場では大変難しいが、日常臨床診断現場の困難を共有しつつ、鑑別診断の可能性、課題を提示する。

**A. 研究目的**

頭部 MRI は、神経変性疾患の鑑別に有用性が期待されている。一方、まだ診断基準を満たすような特徴的臨床症状や形態学的変化がそろっていない初期段階に有用性があるか、その検討は少ない。

背景病理診断を得、臨床・画像・病理を追跡し得た頭部 MRI の解析を通し、初期段階を含む各疾患の形態的特徴や鑑別点はないか、現在の診断基準の見直しにつながる点はないかを検討した。

**B. 研究方法**

2005年1月から2018年12月までに、前方視的に神経変性疾患疑いでMRIが施行された16764例のうち、開頭剖検を得た84例について、形態的特徴を抽出する。3次元データからのSPM解析による局在萎縮の特徴、T2強調画像、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)、プロトン密度強調画像での信号異常の検討を行い、病理所見と対応を試

**みた。**

(倫理面への配慮)

東京都健康長寿医療センター倫理委員会において、承認を得て施行。

**C. 研究結果**

1: アルツハイマー病の早期診断には、A $\beta$ 、タウの情報を加えた複合的判断が有用と思われる。一方、本邦での保険収載で施行できる検査は限定されており、MRIの有用性は日常臨床では重要である。

2: 軽度認知機能障害で、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は嗅内野皮質皮質近傍萎縮が SPM 解析で指摘可能であり、汎用されている VSRAD にも一定に有用性はある。

3: しかし、嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grains/argyrophilic grain disease: DG/AGD)、老年期神経原線維変化型認知症は、いずれも AD 早期の萎縮部位に近接する部位の萎縮が生じ、その鑑別は、A $\beta$ 、タウ標的薬開発を勘案しても、それらの鑑

別は喫緊の課題となる。

4: 剖検例について、ADとDG/AGDの鑑別点を示した。迂回回、扁桃の詳細解剖解析が必須である。視診評価の可能性についても示した。

5: 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy:PSP)

では、病初期、および近年報告が積み重ねられているPSP subtypesを、MRIでも検討することが現状の喫緊の課題である。画像解析の標準化、横断的な画像情報の蓄積によって、適切な解析が、診断の可能性を上げる。古典的なPSP-RSでの中脳被蓋萎縮、上小脳脚萎縮、前帯状回萎縮と異なる、萎縮の局在、病期による変化を評価し、臨床、病理と関連を検討することが必須である。

6: 特発性正常圧水頭症においても、中脳被蓋萎縮がとらえられることがあり、PSPとの臨床的鑑別、病態の検討が必要である。

7: 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) の形態診断は、難しい。基本的な中心溝周囲の左右差のある萎縮、大脳脚の左右差、中脳被蓋萎縮が揃う症例では診断に近づくことが可能であるが、近年PSPと同様に臨床病態、病理学的にも病巣の広がりには多彩であり、subtypesが多く存在することが明らかとなっており、形態画像も臨床、病理に対応して多彩な所見を示す。CBDと病理学的に診断されたsubtypesについてMRI所見を病理所見と対応させて示し、中核的画像所見と、病態に即して診断することの重要性を示す。皮質微小梗塞症例も、皮質萎縮としてのみ描出された場合鑑別が必要になる。

8: 多系統萎縮症 (multiple systemic atrophy: MSA) の画像所見は特徴的であり、MRIは診断に役立つ。MSA-Cの病初期には典型的なhot cross bun signや萎縮ははっきりせず、脳幹に縦走する淡い信号変化のみのことがあることを示した。

#### D. 考察

1: まず撮像することが必須である。

2: MRI撮像に際しては、適切なシーケンスの設定、共有、標準化が必要であり、重要な課題である。

3: 客観的な指標としてのMRI所見について、背景病理に基づく検証を蓄積することは重要である。

4: 病期、時間軸に対する留意が重要である。

5: 神経変性疾患は、近年病態の広がりによってsubtypesの報告が相次いでおり、病態に基づく臨床的記載を積み重ね、さらに画像所見を先に診断ありきではなく、客観性を持って評価することが必要である。

#### E. 結論

病期、病態によって多彩な画像所見があり、画像解析の適切な選択、標準化を合わせ、臨床、病理と対応させる検討の継続が重要である。

#### F. 文献

Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S, et al. MRI diagnosis in other dementias. P39 116 In Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and other dementias. Matsuda S, Asada T, Tokumaru AM. Ed. Springer

## 演題名; 脊髄空洞症に関する最近の話題

氏名; 矢部一郎

所属; 北海道大学大学院医学研究院神経病態学講座神経内科学

### 要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。本ワークショップでは、過去に報告した疫学調査を踏まえ、本症の本邦での頻度と臨床的特徴や外科治療と治療後残存症状を含めた本邦における現状についてと診断基準、指定難病登録における臨床個人調査票の紹介と素因遺伝子解析研究の現状を報告した。

#### 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、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及により slit-like syrinx と呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinx と呼ばれる可逆性の病態も報告されている。また、家族性脊髄空洞症の症例報告や疫学調査にても家族性脊髄空洞症が存在した結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。本ワークショップでは本症の本邦における現状を含め最近の話題について報告した。

#### B. 研究方法

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患における調査研究班(班長 中野今治)において実施された本症の全国疫学調査結果や本研究班において実施中である術後残存

症状の現状や素因遺伝子解析研究の進捗について報告した。

(倫理面への配慮)これらの研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

2009年12月時点での、抽出された2,938診療科からの総回収率は72.9%(2143診療科)で、報告された症例数は1,192症例(男性536名、女性656名)であった。施設毎の症例数は1例が209施設で最も多く、最多症例施設は50症例の報告であった。これらの数値を基にして推計された脊髄空洞症患者数は2,505名(95%信頼区間:2074-2936)となり、平成18年の人口統計に基づいて算出された有病率は1.96人/人口10万人となった。無症候性の症例も22.7%に認められた。キアリ奇形1型に伴うものが最も多かったが、その成因は多彩であった。また、24例を対象にして実施した脊髄空洞症病態と抗AQP4抗体および抗MOG抗体の関与についての検討では、抗AQP4抗体は全例で陰性であったが、抗MOG抗体はキアリ奇形1型を伴う1例において陽性であ

った。この症例については現在も慎重に経過観察中である。

およそ7割の症例では外科治療を受けているが、一部には治療無しで自然寛解する症例も認められた。既往に分娩時の異常や外傷、脊柱手術、中枢神経感染症などの既往を認めるものも存在した。家族歴を有する脊髄空洞症も0.6%存在した。

術後残存症状に関する調査では、22例を対象に実施したところ、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  $37.2 \pm 27.9$  か月で、術後投薬治療が必要であったものは9例であり、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,  $P = 0.03$ ）。また、キアリ奇形手術症例 32例を対象とした空洞径に関する検討では、術前に脊髄空洞がない症例は32例中10例（31.3%）であり、1例（10%）で術後3年近く経過した後に空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた22症例のうち、術後初回MRI（術後平均11.4日、中央値7日）で18例（81.8%）に空洞の縮小傾向が認められた。18例中14例（77.8%）ではその後も縮小状態を保っていたが、4例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り4例（18.2%）では術後初回MRIで既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存する傾向がみられた。

素因遺伝子解析研究については、まだ明確な結論が得られていない。欧米でキアリ奇形の素因遺伝子として報告されている *MYBPC1*, *COX20*, *CEP170*, *AKT* の各遺伝子との関連は本邦例では認められていない。

#### D. 考察

諸外国より報告された有病率8.2人/10万人と比較して、本邦の有病率1.96人/10万人は低い値である。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。また、MRIの普及に伴い潜在的に無症候性脊髄空洞症と診断される例も多いことが明らかである。症候性脊髄空洞症の約7割で外科手術を受けているが、術後残存症状などについては今まで明らかにされていなかった。しかし、今回の検討で痛みを中心とした感覚障害が術後残存症状として頻度が高いことや、本症の医療依存度に大きく関与していることが明らかとなった。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、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なことが明らかとなった。素因遺伝子解析研究では、現時点で明確な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. 脊髄空洞症の推計患者数は2,503症例、推計有病率は1.96人/10万人である。
2. MRIの普及により無症候性空洞症が2割強を占めた。
3. 脊髄空洞症の原因は多様であり均一な疾患ではないことがあらためて明らかとなった。
4. 外科治療なしで緩解した症例が少数あり、潜在患者の一部は自然緩解している可能性がある。
5. 外科治療後の残存症状として痛みを中心とした感覚障害が多く、とくに空洞が脊髄後角に進展する症例で顕著である。
6. 素因遺伝子解析研究が進捗中である。

## F. 文献

- 1) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J Neurol Sci 313: 147-52, 2012
- 2) 寺江 聡, 飛驒一利, 佐々木秀直: 病態を考慮した脊髄空洞症の診断. Brain and Nerve 63: 969-977, 2011
- 3) Sakushima K, Hida K, Yabe I, Tsuboi S, Uehara R, Sasaki H: Differences in surgical treatment techniques used by neurosurgeons and orthopedists for syringomyelia caused by Chiari I malformation in Japan. J Neurosurg - spine 18; 588-892, 2013
- 4) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia. J Neurol Sci 381; 128-129, 2017

## G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

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

## 本態性振戦の検討

氏名;古和 久典

所属;(独)国立病院機構松江医療センター 統括診療部

### 要旨

本態性振戦の診療の質を高めることを目的とし、医療機関調査(service-based study)の結果、および診療ガイドライン作成状況を報告した。医療機関調査結果から、治療薬の選択状況は2009年時とほぼ同様であった。ある一定の頻度で「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害を受けている」難治症例を経験していることが明らかとなった。本態性振戦の診療ガイドライン案として、11章で計35項目の仮クリニカル・クエスチョンを作成した。引続き更なる検討を進めていく。

#### A. 研究目的

震えを呈する疾患はパーキンソン病関連疾患を含めて多岐に渡るため、一般医で本態性振戦を適切に鑑別診断や治療することは容易とは言い難い。

本発表では、昨年度に実施した医療機関調査の集計報告と、診療ガイドライン改定の取り組み状況を報告した。

#### B. 研究方法

##### (a) 医療機関調査(service-based study)

日本神経学会代議員に対して、2009年に実施したアンケート内容<sup>1)</sup>を一部見直したものを作成した。集計したアンケート結果を、前回と比較検討した。

##### (b) 本態性振戦の診療ガイドライン作成

Minds2017に則って作成を進めている。クリニカル・クエスチョン(CQ)形式となる原案を作成し、ガイドライン作成メンバーの選定、依頼を進めていくこととした。

(倫理面への配慮)該当なし

#### C. 研究結果

##### (a) 医療機関調査(service-based study)

アンケート調査の結果からは、治療薬の選択状況は2009年時と同様の結果であった。ある一定の頻度で「振戦のために、就労や日常生活に著しい障害

を受けている」難治症例を経験していることが明らかとなった。

##### (b) 本態性振戦の診療ガイドライン作成

11章で計35項目の仮CQを作成した。

#### D. 考察

2011年に標準的神経治療:本態性振戦<sup>2)</sup>が公表されたが、内服薬による治療は大きな変化がなかったことが示唆された。標準的神経治療をアップデートしたCQ形式の本態性振戦の診療ガイドラインを作成することは必要であると考えられた。

#### E. 結論

本態性振戦に対する治療状況は十分満足できるとは言えなかった。新たに本態性振戦の診療ガイドライン作成が必要であることが示唆された。

#### F. 文献

1)古和久典,ほか:本邦における本態性振戦の治療実態—会員へのアンケート調査結果報告. 神経治療 27: 229-237, 2010.

2)日本神経治療学会治療指針作成委員会編:標準的治療:本態性振戦. 神経治療 28: 296-325, 2011.

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 令和元年度班会議プログラム

13日

9:55

- 研究代表者挨拶 開会の挨拶  
○厚労省難病対策課 挨拶（未定）

10:00

- 座長；千葉大学脳神経内科 桑原 聡
- 1 東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野 青木 正志  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET による進行性核上性麻痺と Parkinson 病の鑑別
  - 2 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 神経変性タウオパチーのレジストリ、試料レポジットリ、剖検脳オミクス解析
  - 3 独立行政法人国立病院機構 松江医療センター 中島 健二 JALPAC 研究における PSP 症例の PSP rating scale ならびに臨床診断の経年的変化に関する検討

10:45

- 座長；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 青木 正志
- 4 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元 ALS の意味記憶障害と神経ネットワーク変化 - 熟字訓を用いて -
  - 5 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) の認知機能の評価スケール日本語版 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) のバリデーション
  - 6 千葉大学脳神経内科 桑原 聡 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害の検出：閾値追跡経頭蓋 2 連発磁気刺激検査

11:30

- 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
- 7 自治医科大学脳神経内科 森田 光哉 PLS 型症例の臨床像：JaCALS 登録例を中心に
  - 8 東京大学大学院医学系研究科 分子神経学 辻 省次 KIF5A 変異をもつ ALS 患者の臨床遺伝学的検討

12:00 ~ 13:00 事務連絡&昼食

13:00

- 座長；名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元
- 9 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 青木 正志 本邦における家族性 ALS の網羅的遺伝子解析
  - 10 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 青木 正志 筋萎縮性側索硬化症に対する HGF 治験
  - 11 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 梶 龍兒 JETALS の進捗状況（第三報）

### 13:45

- 座長；東京大学大学院医学系研究科分子神経学 辻 省次
- 12 九州大学大学院 医学研究院神経内科学分野 吉良 潤一 ALS に対する新規治療法開発および承認後適正使用推進のためのカテゴリー案 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品・医療機器・再生医療等製品等に係るレギュラトリーサイエンスに関する研究」)
- 13 千葉大学脳神経内科 桑原 聡 球脊髄性筋萎縮症における split hand と軸索興奮性増大

### 14:15

- 座長；京都府立医科大学附属北部医療センター 中川 正法
- 14 東京女子医科大学臨床ゲノムセンター 同 遺伝子医療センター ゲノム診療科 齋藤加代子 脊髄性筋萎縮症における治療法の発展患者登録および診療ガイドライン策定
- 15 新潟大学脳研究所 神経内科 小野寺 理 孤発性 ALS 剖検例 137 例の Exome 解析

### 14:45 ~ 15:15 コーヒータイム

### 15:15

- 座長；自治医科大学脳神経内科 森田 光哉
- 16 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元 ALS 患者に対する気管切開下陽圧換気療法の子後～多施設共同前向きコホート (JaCALS) からのエビデンス～
- 17 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 患者レジストリー (CMTPR) からみえてくるもの
- 18 京都府立医科大学附属北部医療センター 中川 正法 Charcot-Marie-Tooth 病 1A 型における神経超音波検査指標のサロゲートマーカーとしての有用性の検討

### 16:00

- 座長；東京大学大学院医学系研究科神経内科学 戸田 達史
- 19 京都大学脳神経内科 高橋 良輔 神経変性班によるパーキンソン病の診断基準の改訂についての検討
- 20 大阪大学医学部神経内科・脳卒中科 望月 秀樹 パーキンソン病における認知症の発症に関連する因子の検討
- 21 国立病院機構 仙台西多賀病院 脳神経内科 武田 篤 パーキンソン病認知症に於ける画像バイオマーカーの検討

### 16:45

- 座長；九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 吉良 潤一
- 22 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 服部 信孝 パーキンソン病治療の費用対効果算出のための日本語版 EQ-5D-5L を用いた QOL と重症度の関連の研究
- 23 国立精神・神経医療研究センター 病院脳神経内科 西川 典子 JParis のデータベースを活用した服薬調査

17:15

座長；京都大学脳神経内科 高橋 良輔

24 東京都健康長寿医療センター  
高齢者ブレインバンク

村山 繁雄 パーキンソン病全身病理の疫学的研究

25 東京大学大学院医学系研究科神経内科学  
神戸大学大学院医学研究科分子脳科学

戸田 達史 近接ライゲーションアッセイによるシヌクレイノパチー剖検脳における $\alpha$ シヌクレインオリゴマーの同定

17:45 終了予定

14日

9:30

- 座長；新潟大学脳研究所神経内科 小野寺 理
- 26 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 診療マニュアルとレジストリの作製
- 27 九州大学大学院医学研究院 神経内科学 吉良 潤一 末梢神経浸潤 C-C ケモカイン受容体 2 (CCR2) 陽性マクロファージは中枢運動神経細胞を保護する
- 28 国立病院機構 新潟病院 中島 孝 HAL (Hybrid Assistive Limb) の標準的長期 使用法確立のための多施設共同観察研究・ 実態調査

10:15

- 座長；岐阜薬科大学薬物治療学／岐阜大学病院脳神経内科 保住 功
- 29 国立病院機構松江医療センター 脳神経内科 古和 久典 「難病分野別拠点病院（神経）」として地域 に活かされた連携の進め方に関するアン ケート調査報告
- 30 九州大学大学院医学研究院 神経内科学 吉良 潤一 難病相談ガイドブック第3版 難病医療 コーディネーター事例集の作成
- 31 北海道大学大学院 医学研究院神経内科 矢部 一郎 キアリ奇形1型手術例における術後増悪に ついての考察と脊髄空洞症素因遺伝子解析 研究の進捗

11:00 ~ 11:15 コーヒータイム

11:15

- 座長；北海道大学大学院医学研究院神経内科 矢部 一郎
- 32 東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座 小児脳神経外科部門 野中雄一郎 脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成 (指定難病申請) に関する都道府県申請担 当機関へのアンケート調査
- 33 関西医科大学 脳神経外科 埜中 正博 脊髄髄膜瘤 自験例の長期予後の解析結果 とガイドライン作成時の問題点について
- 34 国立病院機構相模原病院 脳神経内科 長谷川一子 NBIA 診療ガイドラインの進捗状況とハンチ ントン病について

12:00

- 座長；国立病院機構相模原病院脳神経内科 長谷川一子
- 35 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科精神機能病学分野 中村 雅之 神経有棘赤血球症の共通分子機構 / 診療マニュアル作成への取り組み
- 36 徳島大学臨床神経科学分野 国立病院機構 宇多野病院 梶 龍兒 Japan Dystonia Consortium の構築

12:30 ~ 13:30 昼食

**13:30**

座長；国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 西川 典子

- 37 岐阜薬科大学薬物治療学 保住 功 特発性基底核石灰化症の創薬開発に向けての取り組み
- 38 岐阜薬科大学薬物治療学  
／岐阜大学病院脳神経内科 保住 功 特発性基底核石灰化症の診療マニュアル作りのためのエビデンス創出

**14:00**

座長；岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 下畑 享良

- 39 国立病院機構松江医療センター  
脳神経内科 古和 久典 本態性振戦の診療ガイドライン作成について
- 40 福岡大学医学部脳神経内科 坪井 義夫 本邦における Perry 病の臨床的特徴

**14:30**

座長；国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科 武田 篤

- 41 愛知医科大学  
加齢医科学研究所 吉田 眞理 大脳皮質基底核変性症剖検例の病理診断の検証～多施設共同研究 (J-VAC study) ～
- 42 岐阜大学大学院医学系研究科  
脳神経内科学分野 下畑 享良 本邦における CBD mimics の検討～多施設共同研究 (J-VAC study) ～
- 43 国立病院機構東名古屋病院  
脳神経内科 饗場 郁子 大脳皮質基底核症候群を呈した大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺剖検例における臨床像の比較検討～多施設共同研究 (Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study) ～

**15:15**

座長；国立病院機構松江医療センター脳神経内科 古和 久典

- 44 独立行政法人国立病院機構  
松江医療センター 中島 健二 指定難病等の診察における「遠隔診療」のニーズに関するアンケート調査報告

**15:30** 閉会の挨拶

**15:40** 終了予定

○発表時間について記載の無い演題は、1 演題 講演 10 分 質疑 5 分 ⇒ 合計 15 分

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

# 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP

研究代表者挨拶

研究班員名簿

研究班の歴史

ワークショップ

班会議

班共同研究

謝辞掲載について

リンク

## 【診療ガイドマニュアル】

神経有棘赤血球症 診療の手引き

難治性疾患政策研究事業(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

## 前頭側頭葉変性症の療養の手引き

監修: 堀江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科)  
編者: 宇田 肇 (大阪大学精神科)  
中島 健二 (紀伊療養センター)



## 紀伊 ALS/PDC 療養の手引き



## パーキンソン病の療養の手引き



本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。

### 【対象疾患】

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、18)本態性振戦、19)Perry症候群

### 新着情報

- **New** 進行性核上性麻痺の診断基準・重症度分類をUPLしました(DEC2019)
  - ・進行性核上性麻痺の臨床診断基準(日本語版)  
[出典:Höglinger GU,et al.Mov Disord(2017),32:853-864.]
  - ・進行性核上性麻痺評価尺度(日本語版)  
[出典:Golbe LI et al,Brain(2007),130:1552-1565.]
- **New** 令和元年度班会議プログラムを掲載致しました(16DEC.2019)
- 日本神経学会から当研究班関連疾患の診療ガイドラインである「パーキンソン病診療ガイドライン2018」([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html))、「ジストニア診療ガイドライン2018」([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html))が発行されています(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html>)。
- ALS患者さんの認知機能、性格・行動変化を評価する、**エディンバラ認知行動ALSスクリーニング日本版(EGAS-J)とその評価ガイドライン**を掲載しました。不明な点は、yawatana@tottori-u.ac.jpまでお問い合わせ下さい。(2018.12.10)
- 【診療ガイドマニュアル】に**神経有棘赤血球症の診療手引き**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**前頭側頭葉変性症の療養の手引き2.21**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**紀伊 ALS/PDC 療養の手引き**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**パーキンソン病の療養の手引き**を掲載しました。
- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(bvFTD)患者さんの行動・性格変化を評価する調査表(**ALS-FTD-Q-J**)を掲載しました。家族または介護者によるアンケート記入形式で、10分程度で実施可能です。不明な点は、yawatana@tottori-u.ac.jpまでお問い合わせ下さい。(2016.2.29)
- (紀伊ALS/PDC)研究班より、療養の手引きに関するパブリックコメント募集のお知らせが届いています。現在、紀伊ALS/PDCの療養の手引きを作成中です。  
<http://kii-als-pdc-project.com/150.html> (2016.1.31)
- 上記に作成案が掲載されていますので、ご意見等を以下のメールアドレスまでお寄せください。療養の手引きは、2016年度に発行の予定です。  
E-mail: [kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp](mailto:kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp)  
(紀伊難病研究センター内) (2016.1.31)
- 班会議③【**様式1**】平成27年度 研究報告書書式(docx)ならびに④【**様式3**】平成27年度研究業績録書式(xlsx)を掲載いたしました。(2015.12.24)

#### 4. 「脊髄性筋萎縮症」診断基準（案）

##### 現行の＜指定難病「脊髄性筋萎縮症」診断基準＞

###### A．臨床所見

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

###### B．臨床検査所見

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

###### C．以下を含む鑑別診断ができています。

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

###### D．遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。

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

###### <診断のカテゴリー1>

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

###### <診断のカテゴリー2>

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

< 検討事項 >

現在の指定難病における脊髄性筋萎縮症の診断基準に、  
小児例を対象とした< 診断のカテゴリー 3 >を追加する

< 案 1 > と < 案 2 > の二つの案を議論中

< 診断のカテゴリー 3 : 案 1 >

小児においては、

Definite : D の遺伝学的検査 (1) (2) \* を満たし、発症が予測されるもの

\* *SMN 1* 遺伝子が 0 コピー、または *SMN 1* 遺伝子が 1 コピーかつ *SMN1* 遺伝子の点変異または微小変異を示すことを指す

< 診断のカテゴリー 3 : 案 2 >

小児においては、

Probable : D の遺伝学的検査 (1) (2) \* を満たし、発症が予測されるもの

\* *SMN 1* 遺伝子が 0 コピー、または *SMN 1* 遺伝子が 1 コピーかつ *SMN1* 遺伝子の点変異または微小変異を示すことを指す

“ 「probable」と「definite」の両者を指定難病における認定対象とする ”

小児慢性特定疾病における脊髄性筋萎縮症診断の手引きにおいて、

・主要臨床症状

1. 運動発達遅滞（I型，II型）
2. 筋緊張低下
3. 筋力低下（必須）進行性
4. 手指や舌の線維束性収縮 fasciculation
5. 深部腱反射が減弱から消失

・本症では認めない臨床症状

1. 痙縮
2. 深部腱反射亢進
3. 病的反射陽性

・重要な検査所見

1. 筋電図にて高振幅電位や多相性電位など神経原性所見を認める。
2. survival motor neuron (SMN)遺伝子に変異を認める。（レポート添付）（必須）

・その他の参考所見

1. 関節拘縮・側弯
2. 摂食・嚥下障害
3. 呼吸障害

必須項目 を認めず， ， -2 を満たす場合本症と診断する。

に加え、

「また、 -2 のみを満たす場合も本症と診断する」  
を追加する

# 脊髄性筋萎縮症(SMA)の診療ガイドライン目次

(敬称略)

序文	中島健二 齋藤加代子
ガイドライン作成の手順	小島原典子
総論	
第1章 脊髄性筋萎縮症(SMA)とは	齋藤加代子
1. SMAの定義、病型分類、遺伝形式	
2. SMAの病態— <i>SMN1</i> , <i>SMN2</i> 遺伝子と SMN タンパク質	
3. 診断基準、認定基準、重症度評価スケール	
4. 疫学	
第2章 小児期発症 SMA (0, I, II, III 型) の臨床症状と診断アルゴリズム	竹島泰弘
第3章 成人における SMA	
1. 成人における SMA (小児期発症からの移行、IV 型) の臨床症状と診断アルゴリズム	齋藤利雄
2. ALS と SMA の違い (鑑別) (仮題)	勝野雅央
第4章 SMA と診断されたとき	
1. 心理社会的支援	浦野真理
2. 患者・家族の立場から	大山有子
第5章 SMA の合併症とその管理	
1. 呼吸障害とその管理	石川悠加
2. 食事摂取障害、嚥下障害とその管理	齋藤利雄
第6章 SMA のリハビリテーション	
1. 運動機能評価法	鈴木隼人、猪飼哲夫
2. SMA のリハビリテーション	長谷川三希子、猪飼哲夫
3. 日常生活動作、日常生活の注意点、補装具	長谷川三希子、猪飼哲夫
第7章 手術療法	
1. 食べられない、飲み込めない—胃瘻	世川修
2. 胃食道逆流—噴門形成術	世川修
3. 脊柱変形—脊柱固定術	高相晶士、宮城正行、齋藤亘
4. 呼吸不全—気管切開および気管喉頭分離術	松尾真理
第8章 生活・福祉支援、QOL の向上、災害時の対応	
1. 生活・福祉支援、QOL の向上	福島慎吾
2. 災害時の対応	大山有子
第9章 SMA の新生児スクリーニング体制	西尾久英、齋藤加代子
第10章 患者登録	加藤環、齋藤加代子、上田明子
第11章 SMA に対する治験	
バルプロ酸ナトリウム	高野梢、齋藤加代子

注：総論の第1著者をご担当の先生の間でお決め下さい。

各論

第12章 SMAの診断

\*CQ1 SMAに対して遺伝学的検査は有用ですか ○篠原正和、西尾久英、加藤環

第13章 SMAの治療

\*CQ2 SMAに対してヌシネルセン髄腔内投与は有用ですか

CQ2.1 新規発症の患者に対して有用ですか ○下村英毅、弓削康太郎

CQ2.2 長期経過（アドバンスト）の患者に対して有用ですか

○齊藤利雄、栗野宏之、佐橋健太郎

CQ2.3 型別の治療の適応はどうですか

○弓削康太郎、下村英毅

CQ2.4 成人の患者に対して有用ですか

○田中なつき、齊藤利雄、佐橋健太郎

CQ2.5 未発症のSMAに対して有用ですか

○下村英毅、弓削康太郎

CQ2.6 副作用は何ですか

○佐橋健太郎、下村英毅、栗野宏之

\*CQ3 ヌシネルセン治療を受けている患者へのリハビリテーションは有効ですか

○齊藤利雄、田中なつき、長谷川三希子

\*CQ4 SMAのうち髄腔内投与困難例に対して画像検査は有効ですか

○栗野宏之、下村英毅、齊藤利雄

\*CQ5 SMAに対してのヌシネルセン投与は医療経済的に有効ですか

○加藤環、松尾真理、齋藤加代子

\*印：システムティックレビュー

○印：第1著者

コラム

SMA（脊髄性筋萎縮症）とともに、本人として、家族として 代表 家族の会（大山有子）

両親から I型

両親から II型

両親から III型

本人から II型

本人から III型

巻末資料

SMART コンソーシアム、ホームページの案内

○上田明子、加藤環、齋藤加代子

SMA 家族の会 ホームページの案内

大山有子

索引

## 6. 進行性核上性麻痺診療ガイドライン 2020 の序文（案）

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」（H29 難治等(難)-一般-033）

研究代表者：中島健二（国立病院機構松江医療センター 院長）

### 【本ガイドライン作成に至る経緯】

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) の認知機能障害については、日本神経学会により作成された認知症疾患の診療ガイドラインで記載されてきた。2002 年に作成された「痴呆疾患治療ガイドライン 2002」においては、「その他の痴呆」の中の「皮質下性痴呆」の項の中に「進行性核上性麻痺 (PSP)」として記載されている。「認知症疾患治療ガイドライン 2010」では、「第 9 章：進行性核上性麻痺」の中で「1. 進行性核上麻痺(PSP) の認知症症状とその検査方法はどのようなものか」、「2. 進行性核上麻痺(PSP) では認知症症状で発症する例はあるか?」、「3. 進行性核上麻痺(PSP) の認知症症状に対する治療法にはどのようなものがあるか?」の 3CQ として記載されている。さらに、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」においては、「CQ9-1 進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) の認知症症状の特徴は何か」、「CQ9-2 進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) の認知機能障害に有用な治療法はあるか」の 2CQ で記載されている。

PSP はその臨床的な多様性、臨床診断と病理診断の乖離などの話題と共にそれまで想定されていたよりも有病率が高い可能性も指摘され、臨床的な重要性が一層高まってきている。このような状況から、認知機能障害に限定されたものではなく、PSP 全体としての診療ガイドラインの作成が求められるようになってきた。

我が国では特定疾患から指定難病の制度になり、研究体制も変わってきた。2014 年度に「厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」による「政策研究」として「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班（以下、神経変性班）が発足し、2014 年に PSP の診療ガイドライン作成を決定した。

### 【本ガイドライン作成に関する基本方針】

第 1 回 PSP 診療ガイドライン作成会議（2014 年 12 月 20 日開催）において、本ガイドライン作成の基本方針を議論し、認知機能障害のみならず、運動症状なども含めた PSP 全体の診療ガイドラインを作ることを確認した。日本神経学会ガイドライン統括委員会や、日本神経治療学会治療指針作成委員会（現：ガイドライン作成委員会）などと協議し、日本神経治療学会と連携して作成することになった。作成会議を、神経変性班班会議日程に合わせて開催し、また、本ガイドラインの作成状況を神経変性班班会議で報告して班員からの意見を収集し、適宜、メールでの審議も行いながら作成作業を進めることとした。

本ガイドラインの作成は基本的に Minds の方針に従って作成することとし、CQ 形式を用い、資金源としては神経変性班からの支援を受け、日本神経治療学会と連携し、作成委員の COI をマネージメントし、文献検索を統一した方法で行い、SCOPE を作成し、エビデンスレベルや推奨の強さを、Minds2014 の推奨する GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムに基づいて議論して決定し、推奨度の決定が困難な CQ については「推奨グレード」を記載しない「回答文」を作成することとし、作成された原稿は日本神経治療学会ガイドライン作成委員会により査読を受けて修正を行って最終化する予定で進めることになった。

#### 【資金源及び利益相反 (conflict of interest : COI)】

文献検索、会議費、旅費など、本ガイドライン作成に必要な資金は、厚生労働科学研究費により対応した。原稿作成や会議参加などに関する委員・研究協力者への報酬は支給しなかった。日本神経治療学会と連携して作成委員の COI のマネージメントを行うこととした。

#### 【対象読者について】

本ガイドラインの読者対象は、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。

なお、神経変性班では患者・家族や介護者に向けたケアマニュアル・療養の手引きを、2016 年度に Parkinson 病、前頭側頭葉変性症、紀伊 ALS・PDC、Huntington 病、大脳基底核変性症などに関して作成した (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)。PSP についても「PSP 進行性核上性麻痺ケアマニュアル第 4 版」を作成し、2017 年 3 月に神経変性班ホームページにて公開した (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/PSPv4.pdf>)。2016 年度はこちらの作成作業に追われ、結果的に本ガイドライン作成作業が遅れてしまった。

#### 【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】

本ガイドライン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、PICO (P : patients, problem, population、I : interventions、C : comparisons, controls, comparators、O : outcomes) を参考に CQ を作成した。同時期に若干先行して作成作業が進められていた「認知症疾患診療ガイドライン 2017」作成における議論において、CQ を重要臨床課題に限定することなく総論的事項についても CQ に準拠して項目立てをした方針にならない、原則として全項目を総て CQ として作成することになった。

CQ について key words (KW) を作成し、2015 年 12 月から 2016 年 3 月にかけて、2015 年までの文献について日本医学図書館協会 (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実施して頂いた。その後、前述のケアマニュアル作成などにより本ガイドライン作成作業が遅れたこともあり、その間にも診断基準などの新たな重要な報告もあって、ハンドサーチによる追加も委員会で認めた文献について可とした。

得られた文献リストから、神経変性班研究分担者や研究協力者、班員から推薦された協力者による評価シート作成、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評価を検討した。GRADE システムに基づいた評価を目指し、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検討した。作成作業を開始した 2014 年においてははまだシステムティックレビューを行う体制が整っておらず、ガイドライン作成グループから独立したシステムティックレビューチームの設立は困難と考えられた。同時期に作成作業を開始し、PSP の認知機能障害に関する CQ も設けてある「認知症疾患診療ガイドライン 2017」では、定量的なシステムティックレビューの実施は努力目標として各担当委員の判断で検討することとし、これまでのガイドラインと同様に定性的なシステムティックレビューを主体に作業を進めていたが、本ガイドライン作成作業においてもその方針に準じて対応することにした。

PSP においては有効な治療薬などもほとんどなく、また、希少性疾患でもあるところからエビデンスレベルの高い報告が少なく、「推奨グレード」を示しにくい CQ 多かった。結果的に、全 CQ において「推薦文」ではなく「回答文」として記載することになった。

なお、エビデンス総体の強さの評価は下記とした。

- A (強): 効果の推定値に強く確信がある
- B (中): 効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

海外から報告された診断基準や評価尺度については、引用許諾を得、日本語版を作成してそのバックトランスレーションを行い、原著者へのチェック依頼を行って日本語版の作成を行った。日本語版は、神経変性班ホームページに掲載した。

- ・ 進行性核上性麻痺の臨床診断基準：Movement Disorder Society による基準 (Höglinger GU et al. Mov Disord 2017;32:853-864) <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>
- ・ 進行性核上性麻痺評価尺度 (Golbe LI et al, Brain 2007;130 : 1552-1565) <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/13PSP-RS.pdf>

#### 【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、PSP 診療の向上を目的として診療支援としての参考資料を提供するものであり、現場の診療を制約するものではない。今後の診療や研究の発展、患者や家族を取り巻く環境も多様で、刻々と変化している。実際の治療に当たっては一人一人の患者に合った個別的な対応の工夫も重要と考えられる。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。

【日本神経治療学会ガイドライン作成委員会(委員長:富本秀和三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学教授)による原稿査読】

日本神経治療学会による査読を依頼し、他疾患の査読の都合もあって2019年夏に実施して頂いた。指摘頂いた査読意見に従い、修正を行った。多忙ななかご協力頂いた日本神経治療学会ガイドライン作成委員会委員並びに関係者の皆さまに感謝する。

【本ガイドライン作成委員会委員】

【研究代表者】

中島健二 (国立病院機構松江医療センター 院長)

【研究分担者、研究協力者】

饗場郁子 (国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部 部長)

足立 正 (鳥取大学医学部付属病院脳神経内科 講師)

新井哲明 (筑波大学精神神経科 教授)

粟田圭一 (東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム 研究部長)

池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 教授)

大崎康史 (高知大学医学部脳神経内科学 講師)

古和久典 (国立病院機構松江医療センター 診療部長)

榊原隆次 (東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科 教授)

篠遠 仁 (放射線医学総合研究所 上席研究員)

下畑享良 (岐阜大学脳神経内科学分野 教授)

瀧川洋史 (鳥取大学医学部脳神経内科分野助教医学部脳神経内科分野 講師)

徳田隆彦 (京都府立医科大学分子脳病態解析講座 教授)

長谷川一子 (国立病院機構相模原病院神経内科 医長)

平野成樹 (千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 講師)

山本敏之 (国立精神・神経医療研究センター病院 医長)

横田 修 (きのこエスポアール病院 院長)

(故)森秀生先生(順天堂大学越谷病院神経内科教授)におかれましては、本ガイドライン作成委員としてCQ、KWの作成、原稿作成にご協力頂いたが、本ガイドライン作成中途にご逝去された。本ガイドライン作成へのご協力・ご貢献に感謝し、ご冥福をお祈り致します。

## 7. ハンチントン病の診断，治療，療養の手引き

### 目次

#### 1. 前書き

#### 2. 本文

##### Scope 1 . ハンチントン病の概要

- Q1 . ハンチントン病とは？
- Q2 . ハンチントン病の歴史は？
- Q3 . ハンチントン病の症状はなにか？
- Q4 . 初発症状で頻度が高いのは何か？
- Q5 . 発症年齢は何歳ぐらいか？
- Q6 . ハンチントン病の頻度はどのぐらいか？

##### Scope2 成人型ハンチントン病

- Q1 . ハンチントン病の運動症状の特徴は何か？
- Q2 . 病期による運動症状のちがいはあるか？
- Q3 . ハンチントン病の精神症状，認知症障害はどのようなものがあるか？
- Q4 . ハンチントン病の精神症状・行動障害の特徴は？
- Q5 . ハンチントン病の精神症状と統合失調症やうつなどの精神疾患とは異なるか？
- Q6 . ハンチントン病の認知症状の特徴は？
- Q7 . アルツハイマー病や血管性認知症とハンチントン病はどこが違うか？
- Q8 . ハンチントン病が疑われた場合の検査について（遺伝子検査を除く）
- Q9 . ハンチントン病の経過はどうか？
- Q10 . ハンチントン病の罹病期間はどのぐらいか？
- Q11 . 臨床症状は症例毎に均一か？症状は一人一人異なるものか？
- Q12 . ハンチントン病の死因はなにか？
- Q13 . 成人型ハンチントン病の鑑別診断は何か？
- Q14 . HDL1 について
- Q15 . HDL2 について

##### Scope 3 . 若年性ハンチントン病

- Q1 . 若年発症ハンチントン病，幼児期発症ハンチントン病の定義はなにか？
- Q2 . 幼児期発症ハンチントン病の特徴はなにか？
- Q3 . 若年発症ハンチントン病の特徴はなにか？
- Q4 . 成人型ハンチントン病との差異はなにか？
- Q5 . 何をもって幼児期発症，若年発症ハンチントン病を疑うか？
- Q6 . 介護をしていくうえで，成人型と異なることはあるか？
- Q7 . 小児期発症のハンチントン病の鑑別診断

##### Scope 4 . ハンチントン病の遺伝について（概要）

- Q1 . ハンチントン病の遺伝様式と特徴はなにか？
- Q2 . 父親からの遺伝の場合と母親からの遺伝の場合の差異はなにか？
- Q3 . 遺伝子診断はどうするか？

- Q4 . グルタミン配列のグレーゾーンはどう判断するか？
- Q5 . 海外での有病率の差異は何によるか？
- Q6 . 親が発症しなくても，子どもや孫が発症することはあるか？

#### Scope 5 . 遺伝子診断の実際と遺伝カウンセリング

- Q1 . 遺伝子診断はどのようなときに実施されるか？また，確定診断のための遺伝子検査は必要か？（at riskの場合はScope 6を参照のこと）
- Q2 . どのように遺伝学的検査を行うか？
- Q3 . 遺伝子診断をしてはならない場合はあるか？
- Q4 . CAGリピート数を告知する必要があるか？
- Q5 . 本人に責任能力がない場合どうするか？
- Q6 . 費用はかかるのか？
- Q7 . どこへ行けば遺伝学的検査を受けられるか？
- Q8 . 遺伝子検査において遺伝カウンセリングや心理カウンセリングはどうするか？
- Q9 . 遺伝カウンセリングや心理カウンセリングが近隣で行えない場合はどうするか？
- Q10 . 遺伝カウンセリング費用は高額のため，受けられないと言われた場合はどうするか？
- Q11 . 小児期～若年発症者に対する遺伝子診断で留意点はあるか？

#### Scope 6 . At risk に対する遺伝子診断について

- Q1 . at risk とは何か？どのような人が at risk か？
- Q2 . 発症前診断はどのような手順で行われるか？
- Q3 . 特に症状はなくても，リスクを持っている場合は，発症前診断をするべきか？
- Q4 . 発症前診断を本人でなく周囲が受けさせたがっている場合，どのように対応したら良いか？
- Q5 . 海外では着床前診断を試みているとのことだが，日本ではどうか？
- Q6 . 遺伝子診断を必要としない場合はあるか？
- Q7 . 遺伝子診断を希望しないが，家系内にハンチントン病の発症者がいる . どのような場合は遺伝的に問題がないとえるか？
- Q8 . 発症前診断を相談にきた人が，診察によって発症していると判断した場合どう対応するか？

#### Scope 7 . ハンチントン病の治療

- Q1 . 運動症状に対する治療はどうするか？
- Q2 . うつ症状に対する治療はどうするか？
- Q3 . 衝動性症状に対する治療はどうするか？
- Q4 . 精神病症状に対する治療はどうするか？
- Q5 . 認知障害に対する治療はどうするか？
- Q6 . 治療薬の副作用は何があるか？
- Q7 - 1 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？ 精神機能
- Q7 - 2 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？ 身体機能

#### Scope 8 . ハンチントン病の研究について

- Q1 . ハンチントン病では脳や身体に何がおこっているか？
- Q2 . ハンチントン病の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？
- Q3 . ハンチンチンタンパクは何をしているのか？

- Q4 . ハンチントン病での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？
- Q5 . ハンチントン病の動物モデルの実験はどの程度すすんでいるか？
- Q6 . 現在，研究で期待されている治療法の開発にはどのようなものがあるか？
- Q7 . 日本ではどのような研究がおこなわれているか？
- Q8 . ES細胞やiPS細胞はハンチントン病についても将来，治療に適用できそうか？
- Q9 . 日本ではハンチントン病患者さんが参加できる研究にはどのようなものがあるか？

## Scope 9 . 療養編

### . 若年性ハンチントン病

- Q1 . 知能低下が進んできた場合，どのように対応するか？知能低下を止める手立はあるか？
- Q2 . 痙攣発作が出たが，子どもでよく見られる痙攣発作と違いがあるか？治療はどうするか？
- Q3 . るいそうがめだってきた場合，どう対応するか？
- Q4 . 進行の早い若年性ハンチントン病では保護者にどう対応するか？

### . 成人ハンチントン病

- Q1 . 精神障害者手帳をとることは可能か？
- Q2 . ハンチントン病での事前指示書(advance directives)はどうするか？何を記載すべきか？
- Q3 . 成年後見人制度をどの時期にどのように考慮するか？
- Q4 . ハンチントン病患者の車の運転について，どのように指導したらよいか？
- Q5 . どのような社会資源が使えるか？
- Q6 . 仕事はどのくらいまで続けられるか聞かれた場合，どう答えたらよいか？
- Q7 . 転倒や打撲に対してどのように予防するか？
- Q8 . 口や舌の不随意運動により，経口摂取が困難となってきた場合にどう対処するか？
- Q9 . 口や舌の不随意運動に対してどうしたら口腔ケアができるか？
- Q10 . 食べ物に対する強迫行為がある場合どうするか？
- Q11 . 鼻チューブや胃ろうとなった場合，ほかの病気の場合と異なる注意点はありますか？
- Q12 . コミュニケーション障害がある場合，どうするか？
- Q13 . 不随意運動で着替えにくい，おむつがかえにくい場合の工夫はあるか？
- Q14 . 入浴はどうするか？
- Q15 . 患者の不眠が強い場合，介護疲労が生じやすい．どう対処するか？
- Q16 . 病気の進行と共に患者の性欲が増したばあいどう対処するか？
- Q17 . 海外ではハンチントン病にもリハビリテーションが行われているが，日本ではどうか？効果はどうか？

## Scope 10 . カウンセリング

- Q1 . どのような場合にカウンセリングは有用か？
- Q2 . 介護者のためのカウンセリングは有用か？また，どこに行けば受けられるのか？
- Q3 . ハンチントン病患者が受診をしたがらない場合どう対応したら良いか？
- Q4 . 配偶者が発症したようだが本人に自覚がない状況で，受診するように話した方が良いか？
- Q5 . 精神症状によるDVなどがある場合どうするか？

- Q6 . 精神症状が激しくて暴力的な患者を落ち着けるのにはどのような方法があるか？  
また，精神病院に一時入院することは可能か？
- Q7 . 妻が出産後ハンチントン病と診断された場合，新生児と他の子どもの子育てには  
どのような支援があるか？
- Q8 . ハンチントン病を発症してからタバコや酒の量が増えていることについて，家族  
から相談を受けた場合，どのように対応すべきか？
- Q9 . 家族内にハンチントン病患者がいることで，近隣の言動に子どもが傷つき，不登校  
となってしまった場合の対応は？

3 . 難治性疾患研究事業「神経変性疾患に関する研究」班所属施設一覧

4 . テトラベナジン臨床試験参加施設一覧

5 . ハンチントン病レジストリに関するお知らせ

6 . あとがき

紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism-  
dementia complex に関する診療マニュアル

協力  
一般社団法人 日本神経学会

(日本神経学会承認日 2019年11月23日)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (独) 国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中島 健二 

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長  
(氏名・フリガナ) 中島 健二 ・ ナカシマ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

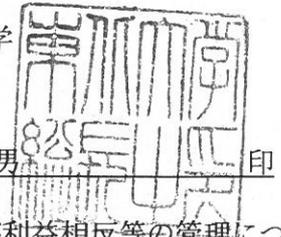
令和2年 3 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 青木 正志・アオキ マサシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 桑原 聡・クワバラ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**  
所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**  
氏名 **門松 健治**



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任教授  
(氏名・フリガナ) 祖父江 元・ソブエ ゲン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 高橋 良輔 (タカハシ リョウスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

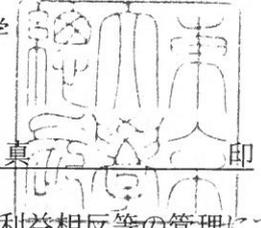
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任教授  
 (氏名・フリガナ) 辻 省次・ ツジ ショウジ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

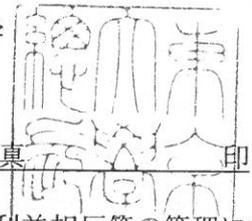
## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授  
 (氏名・フリガナ) 戸田 達史・トダ タツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

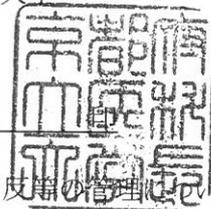
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人  
京都府立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 竹中 洋



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究 (H29-難治等難-一般-033)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 京都府立医科大学附属北部医療センター・病院長  
(氏名・フリガナ) 中川 正法・ナカガワ マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独) 国立病院機構相模原病院  
 所属研究機関長 職名 院長  
 氏名 金田 悟郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経内科・医長  
 (氏名・フリガナ) 長谷川 一子・ハセガワ カズコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	相模原病院倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人新潟大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 牛木 辰男 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 新潟大学脳研究所・教授  
 (氏名・フリガナ) 池内 健・イケウチ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 今井 常夫 印  
東名古屋病院

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) リハビリテーション部・リハビリテーション部長  
(氏名・フリガナ) 饗場郁子 (アイバイクコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構東名古屋病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構東名古屋病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳研究所 神経内科学分野 教授  
(氏名・フリガナ) 小野寺 理・オノデラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

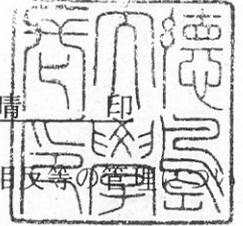
令和2年 3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学研究部・特命教授  
(氏名・フリガナ) 梶 龍児・カジ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人九州大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 久保 千春



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 吉良 潤一 (キラ ジュンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	無	有	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

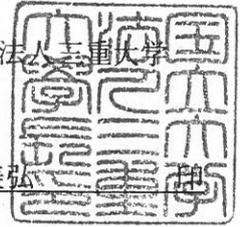
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 駒田 美弘



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院地域イノベーション学研究科・招へい教授  
(氏名・フリガナ) 小久保 康昌・コクボ ヤスマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	三重大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	三重大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・所長/特任教授  
(氏名・フリガナ) 齋藤 加代子・サイトウ カヨコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

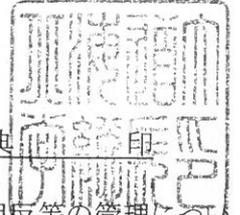
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原 正典



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・准教授  
(氏名・フリガナ) 矢部 一郎・ヤベ イチロウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

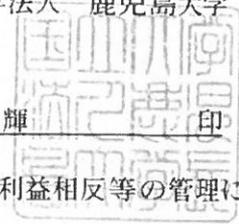
令和2年 3月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 輝



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院 医歯学域 医学系・准教授

(氏名・フリガナ) 中村 雅之・ナカムラ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構新潟病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中島 孝 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長  
(氏名・フリガナ) 中島 孝・ナカジマ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構新潟病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師  
(氏名・フリガナ) 野中 雄一郎・ノナカ ユウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

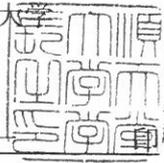
5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 順天堂大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 新井 

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授  
 (氏名・フリガナ) 服部 信孝 (ハットリ ノブタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: COI委員からの助言に基づき対応予定)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岐阜薬科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 稲垣 隆司



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬物治療学研究室・教授  
(氏名・フリガナ) 保住 功・ホズミ イサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜薬科大学、岐阜大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜薬科大学、岐阜大学、富山県立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

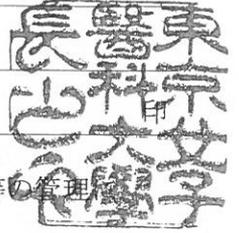
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

---

2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

---

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授

---

- (氏名・フリガナ) 小島原 典子・コジマハラ ノリコ

---

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

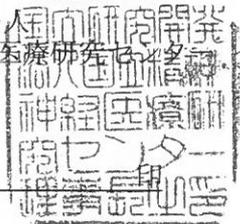
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
 所属研究機関長 職名 理事長  
 氏名 水澤 英洋



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経内科診療部 第六脳神経内科 医長  
 (氏名・フリガナ) 西川 典子 (ニシカワ ノリコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人  
東京都健康長寿医療センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 鳥羽 研二



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 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  
(氏名・フリガナ) 村山 繁雄 ・ ムラヤマ シゲオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都健康長寿医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) リハビリテーションセンター／神経内科・リハビリテーション科科长・准教授

(氏名・フリガナ) 森田 光哉・モリタ ミツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤啓三 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 加齢医科学研究所・教授  
(氏名・フリガナ) 吉田真理 (ヨシダ マリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

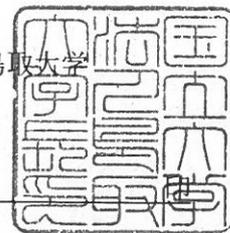
令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 渡辺 保裕・ワタナベ ヤスヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

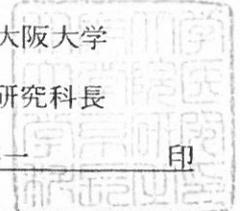
2020年1月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 望月秀樹・モチヅキヒデキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

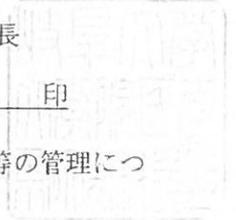
令和2年4月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 岩間 亨 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業
- 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 下畑 享良 ・ シモハタ タカヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学大学院医学系研究科 医学研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

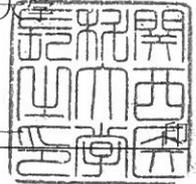
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 友田 幸



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・診療教授  
 (氏名・フリガナ) 埜中 正博・ノナカ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (独) 国立病院機構松江医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中島 健二 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括診療部 ・ 診療部長  
(氏名・フリガナ) 古和 久典 ・ コワ ヒサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	松江医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 朔 啓二郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部脳神経内科学・教授  
(氏名・フリガナ) 坪井 義夫 ・ ツボイ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学病院臨床研究審査会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学病院臨床研究審査会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 仙台西多賀病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 武田 篤 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経変性疾患領域における基盤的調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 武田 篤・タケダ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。