

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

**神経変性疾患領域における基盤的調査研究**

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 中島 健二

令和 2 ( 2020 ) 年 5 月

## I. 総合研究報告

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. ワークショップ (WS)

1-1) 平成 29 (2017) 年度 WS プログラム ----- 9

1-2) 平成 30 (2018) 年度 WS プログラム ----- 1 0

1-3) 令和元 (2019) 年度 WS プログラム ----- 1 1

### 2. 班会議

2-1) 平成 29 (2017) 年度班会議プログラム ----- 1 2

2-2) 平成 30 (2018) 年度班会議プログラム ----- 1 6

2-3) 令和元 (2019) 年度班会議プログラム ----- 2 0

3. 平成 29 年度に修正を行った臨床調査個人票: 「パーキンソン病」 ----- 2 5

### 4. 診断基準

1) 令和元年度作成した「脊髄性筋萎縮症」診断基準 (案) ----- 3 2

2) 平成 30 年度に作成した「MDS による進行性核上性麻痺診断基準」の日本語版  
----- 3 5

### 5. 重症度

1) 平成 30 年度: 指定難病 神経変性疾患: 重症度分類の見直し提案 ----- 3 6

2) 「進行性核上性麻痺」の重症度分類 (PSP-RS) 日本語版 ----- 3 8

6. ガイドライン作成状況 ----- 3 9

1) 「脊髄性筋萎縮症: 診療ガイドライン: 目次 ----- 4 0

2) 「ハンチントン病の診断, 治療, 療養の手引き」: 目次 ----- 4 2

7. 脊髄髄膜瘤啓発ポスター ----- 4 6

8. 研究班ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>) ----- 4 7

## 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 8  
青木 正志

2. 筋萎縮性側索硬化症診断感度向上を目指して: 閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査  
桑原 聡 ----- 5 4

3. FTDを対象とするコホート研究の現状と臨床画像バイオマーカー開発、多施設共同ALS患者レジストリシステムの構築 ----- 6 1  
祖父江 元

4. 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 ----- 6 7  
高橋 良輔

5. 遺伝子診断体制の構築と情報提供 ----- 7 0  
辻 省次

6. 1. NBIAの網羅的診断システム構築、2. PDにおける歩行解析、3. シヌクレイノパチー剖  
検脳における SYNオリゴマー ----- 7 1  
戸田 達史

7. 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 ----- 7 4  
中川正法

8. ハンチントン病, 遺伝性ジストニアなど変性疾患に関する研究 ----- 7 8

長谷川 一子

9. PSP, CBDの疫学・患者調査及び研究基盤構築 池内 健	8 1
1 0. 大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証～多施設共同研究～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ~multicenter study~ (J-VAC study) 饗場 郁子	8 4
1 1. 進行性核上性麻痺評価尺度 (PSP-rating scale) 日本語版の作成 饗場 郁子	8 9
1 2. 運動神経変性疾患の遺伝的背景に関する研究 小野寺 理	9 3
1 3. 大量メチコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究 梶 龍兒	9 6
1 4. Japan Dystonia Consortium の構築 梶 龍兒	9 8
1 5. 難病ネットワークの検討 吉良 潤一	9 9
1 6. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明 小久保 康昌	1 0 7
1 7. 脊髄性筋萎縮症における治療バイオマーカーの開発 斎藤 加代子	1 1 4
1 8. 脊髄空洞症に関する研究 矢部 一郎	1 1 8
1 9. 神経有棘赤血球症に関する研究 中村 雅之	1 2 2
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	1 2 6
2 1. 脊髄髄膜瘤にする全国の脳神経外科医療機関及び全国47都道府県指定難病窓口へのアンケート調査 野中 雄一郎	1 3 0
2 2. パーキンソン病診療ガイドラインの作成、医療経済分析研究、遠隔診療の確立 服部 信孝	1 3 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 4 0
2 4. 「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」 小島原 典子 和訳文	1 4 4 1 4 5
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 6 2
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 6 4

27. 原発性側索硬化症に関する研究 森田 光哉	----- 165
28. PSPとCBDの臨床病理学的スペクトラムに関する研究 吉田 眞理	----- 168
29. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(FTD)における認知機能, 性格・行動 変化調査 渡辺 保裕	----- 169
30. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究 望月 秀樹	----- 172
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	----- 173
32. 脊髄髄膜瘤の診療ガイドライン策定 桒中 正博	----- 174
33. 本態性振戦(重症)に関する研究 古和 久典	----- 175
34. Perry症候群の検討 坪井 義夫	----- 176
35. 神経変性疾患領域における基盤的調査 武田 篤	----- 178
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 179

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 佐々木 秀直  
所属・職 北海道大学大学院医学研究院・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 佐野 輝  
所属・職 国立大学法人鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・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 松井 茂之  
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・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 村田 美穂  
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・病院長

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年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センター/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長/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医科学講座脳神経内科学分野・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

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

(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

三年間の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、各班員の

分担研究報告も参照されたい。

## 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。updated-Awaji診断基準・現行の指定難病診断基準の妥当性(感度・特異度)の検証のために患者データ収取を継続した。現行の指定難病診断基準の妥当性が確認されたが、今後、より早期での診断が可能となる診断基準作成のための検討が必要であると考えられた。

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、令和元年度に第1回の委員会を開催して改定作業を開始した(資料6)。

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日本語版を作成して研究班Hpに掲載して公開していたALS-FTD-Q-J (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdf/files/ALS-FTD-Q-J.pdf>)の論文発表を行った(研究論文発表1:資料8)。
- 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8:<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) 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。
- e) 遺伝子診断実施体制を整備し、網羅的遺伝子診断(exome解析)の実施を進めた。ALS病因遺伝子において頻度が低く機能障害的と推定されるバリエーションを複数もつALS症例

では発症年齢が有意に若年化することを認めた。

- 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 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。
- h) 医療従事者、患者・家族、一般住民への啓発活動を行った。

## 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(案)を作成し(資料4-1)、小児領域の日本小児科学会と日本小児神経学会から承認を得、成人例領域の日本神経学会と協議を進めている。

### 2) SMA診療GLの作成

システムティックレビューを終え、現在、原稿を作成中である(資料6)。

- 3) 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) 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SMA全国アンケート調査(回収率は51.9%)を実施し、その解析を進め、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。

#### 4. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

我が国ではリユープロレリン酢酸塩使用SBMAが約950例に投与されており、これらの臨床データ収集に協力した。今後、その解析が待たれる。

#### 5. Parkinson病 (PD)

##### 1) 診断基準の検討

平成27年に報告されたMovement Disorder Society (MDS)による新しい国際的診断基準について、その実用性を検討した。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

「パーキンソン病診療ガイドライン2018」を作成して2018年に公開し、その後、その周知・普及を図った(資料6)。

##### 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」研究において、令和元年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なることが示唆された。

c) PDの原因タンパクであるシヌクレインを高年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。

6) 平成29年度には、指定難病のPD臨床調査個人票の修正について検討し、難病対策課に意見を提出した(資料3)。

#### 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(資料4-2、資料8：<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(資料5-2、資料8：<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、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458例（登録症例数294例）を収集した。

## 7. 大脳皮質基底核変性症（CBD）

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。

2) 日本神経学会と連携して作成・公開したCBDの認知機能障害に関するGLとは別に、疾患全体としての診療GLの原稿を作成した（資料6）。

3) PSPのレジストリ研究であるJALPAC研究において、CBDを68例収集した（令和元年11月）。

4) 診断基準・重症度分類・ガイドラインの改定に向けての検討として、18F-THK5351 PETのサロゲートマーカーとしての妥当性を検証し、PSPとの鑑別では中心前回、Alzheimer病との鑑別には下側頭回の変化が有用であることを明らかにした。

5) 患者向けの講演会など、啓発活動を行った。

## 8. Huntington病（HD）

1) 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になっている（資料6）。

2) 100例を目標としてレジストリを立ち上げ、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) 作成して平成29年9月に研究班Hpに掲載しているNA診療マニュアル（資料8：<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。

## 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を含めた「認知症性疾患診療ガイドライン2017」を日本神経学会から発行し、その普及に努めた（資料6）。

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。

## 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のレジストリで令和2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。

年3回を目標に、公開講座を開催している。

## 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) 遺伝性ジストニアを含めたジストニアについて、日本神経学会と連携して「ジストニア診療ガイドライン2018」を作成して平成30年に公開し、その後、その普及に努めた（資料6、資料8）。

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令和元年年11月に承認され、日本神経学会のホームページで公開した(資料6)。
- 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。

## 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) 平成29年度には、「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」(回収率:52%)を実施した。公的医療助成について「知っているが制度がよくわからない」「全く知らない」が79.4%を占め、周知が進んでいないことが明らかになり、指定難病制度啓蒙のポスターを作製しアンケート協力医療機関に送付した(資料7)。
- 3) 平成30年度には、再度、公的医療費助成に関する全国脳神経外科医療機関へのアンケート調査を行い(回収率41.5%)、脊髄髄膜瘤が指定難病されたことの認知度が若干ではあるが向上していることを確認した。
- 4) 令和元年度には、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%)。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。

## 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。

## 19. Perry症候群 (令和元年度に追加)

令和元年度から本研究班に参加した研究分担者により策定された臨床診断基準を国際学会誌に発表し(発研究論文発表7)、さらにその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。

- 6) 平成30年度には、指定難病 神経変性疾患の重症度分類を再検討し、修正案を提案した(資料5-1)。また、指定難病の局長通知文書(概要、要件の判定に必要な事項、情報提供元、診断基準、診断のカテゴリー、重症度分類)の修正について、協力した。

## 21. 研究班ワークショップ(資料1)

- 1) 平成29(2017)年度ワークショップは、平成29年7月21日(金)に東京で開催した。
- 2) 平成30(2018)年度ワークショップは、平成30年7月20日(金)に東京で開催した。
- 3) 令和元(2019)年度ワークショップは、令和元年7月19日(金)に東京で開催した。

## 22. 研究班会議(資料2)

- 1) 平成29(2017)年度班会議は、平成29年12月22日(金)~23日(土)に東京で開催した。
- 2) 平成30(2018)年度班会議は、平成30年12月14(金)-15日(土)に東京で開催した。
- 3) 令和元(2019)年度班会議は、令和元年12月13(金)-14日(土)に東京で開催した。

## 23. 研究班のHp(資料8:<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>)

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・広報活動として立ち上げている。

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。

平成29年度より3年間の研究機関で神経変性疾患の政策研究を進めた。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

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政策研究について検討を進めた。

診断基準の次の改訂、重症度評価法の検討、診療ガイドラインの作成・改定に向けて、また、臨床情報収集や患者・疫学調査、試料収集、治験に備えた体制整備などの目的にレジストリを立ち上げて患者データ収集を継続し、各神経変性疾患について政策研究を進めた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, 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;267(5):1321-1330.

- 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;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, 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. Neurol Genet. 2019 May 1;5(3):e332. doi: 10.1212/NXG.0000000000000332. eCollection 2019 Jun.

6) 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

7) 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 May;89(5):482-487. doi: 10.1136/jnnp-2017-316864. Epub 2017 Oct 31.

## 資料

### 1. ワークショップ

資料1-1) 平成29(2017)年度プログラム

資料1-2) 平成30(2018)年度プログラム

資料1-3) 令和元(2019)年度プログラム

### 2. 班会議

資料2-1) 平成29(2017)年度プログラム

資料2-2) 平成30(2018)年度プログラム

資料2-3) 令和元(2019)年度プログラム

3. 平成29年度に修正を行った臨床調査個人票:「パーキンソン病」

### 4. 診断基準

資料4-1) 令和元年度作成した「脊髄性筋萎縮症」診断基準(案)

資料4-2) 平成30年度に作成した「MDSによる進行性核上性麻痺診断基準の日本語版

### 5. 重症度

資料5-1) 平成30年度:指定難病 神経変性疾患:重症度分類の見直し提案

資料5-2) 「進行性核上性麻痺」の重症度分類(PSP-RS)日本語版

### 資料6. ガイドライン作成状況

資料6-1) 「脊髄性筋萎縮症:診療ガイドライン:目次

資料6-2) 「ハンチントン病の診断,治療,療養の手引き»:目次

### 資料7. 脊髄髄膜瘤啓発ポスター

資料8. 研究班ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/index.html>)

## 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。さらに、ALS 関連遺伝子において複数の候補変異を検出しており、引き続き機能解析を行っていく。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、タウオパチー鑑別診断における有用性を検討したところ、CBS と PSP の鑑別では中心前回、CBS と AD、PSP と AD の鑑別には下側頭回が有用であった。 $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET は CBS のサロゲートマーカー、タウオパチー鑑別診断のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

### 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：ALS と同様に難治性神経変性疾患であるタウオパチーには、大脳皮質基底核症候群（CBS）、進行性核上性麻痺（PSP）、Alzheimer 病（AD）といった疾患群が含まれ、タウオパチー内で鑑別が難しいことがある。これらの進行を客観的かつ非侵襲的に評価できるサロゲートマーカーが必要である。CBS における病理学的特徴はアストロサイト斑な

どにみられるタウ凝集体の蓄積とモノアミン酸化酵素 B（MAO-B）増加を伴うグリオーシスである。我々はタウ凝集体ならびに MAO-B に結合するトレーサー  $^{18}\text{F}$ -THK5351 を用いて、CBS 患者の生体脳内のタウ凝集体と MAO-B の経時的变化を評価した。また、タウオパチーの鑑別診断における有用性についても検討した。

### 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 2-1：CBS 5 名と年齢を一致させた正常健常者 (NC) 4 名に約 1 年の間隔において、<sup>18</sup>F-THK5351 PET を 2 回施行した。PMOD ver. 3.6 (PNEURO) を用いて両側中心前回、中心後回、上前頭回、上頭頂回、淡蒼球、被殻、小脳皮質に関心領域 (VOI) をおき、各領域の SUV 値を算出した。各領域と小脳皮質との比 (SUV<sub>R</sub>) を用いて CBS 患者群と NC 群の集積の経時的変化について比較検討した。

研究 2-2：CBS 12 名、PSP 14 名 (全て PSP-RS)、AD 10 名、NC 10 名に <sup>18</sup>F-THK5351 PET を施行した。同様に PMOD ver. 3.6 (PNEURO) を用いて、51 カ所の VOI を設定し、各領域の SUV 値を算出した。各領域と小脳皮質の比 (SUV<sub>R</sub>) を用いて <sup>18</sup>F-THK5351 集積を評価した。各疾患の鑑別に Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いて、area under the curve (AUC) 値を算出し検討した。

研究 2-3：PSP 19 名 (PSP-RS 14 名、PSP-P 5 名)、PD 7 名に <sup>18</sup>F-THK5351 PET を施行した。研究 2-2 と同様の方法で解析検討した。

#### (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った。

25 の *SOD1* 変異を 41 家系 (31%) に同定した。*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、長期経過例が多くみられた。8 家系に同定した H46R 変異が最多であり、下位運動ニューロン障害主体、下肢発症型という特徴を認めた。続いて、ホモ接合性は急速進行、ヘテロ接合性は比較的長期経過を示すという特徴を有する L126S 変異を 5 家系に認めた。家系内でも表現型が多様で低浸透率を呈する N86S 変異を 4 家系に認めた。変異によって地域的集積を認めた。

12 家系 (9%) に同定した *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* の 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* 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 2-1：CBS 患者群において、約 1 年後に上頭頂回 (6.53%)、中心前回 (4.34%)、中心後回 (4.33%) で有意に <sup>18</sup>F-THK5351 の集

積増加を認めた ( $p < 0.05$ )。一方、NC 群では  $^{18}\text{F}$ -THK5351 の有意な集積増加領域はなかった ( $p > 0.05$ )。

研究 2-2: NC 群と比較して、CBS 群では中心前回、中心後回、淡蒼球、中脳で、PSP 群では中脳、淡蒼球で、AD 群では下側頭回、紡錘状回で  $^{18}\text{F}$ -THK5351 集積亢進を認めた。いずれの疾患群もタウ関連病理に一致して、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 の高集積を認めていた。CBS と PSP の鑑別では中心前回 ( $\text{AUC} = 0.917$ )、CBS と AD、PSP と AD の鑑別には下側頭回 ( $\text{AUC} = 0.992, 0.993$ ) が有用であった。

研究 2-3: 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  $^{18}\text{F}$ -THK5351 集積亢進を認めた。PSP と PD の鑑別では小脳白質 ( $\text{AUC} = 0.917$ )、大脳白質 ( $\text{AUC} = 0.835$ )、中脳 ( $\text{AUC} = 0.827$ ) が有用であり、PSP-RS と PD の鑑別には小脳白質 ( $\text{AUC} = 0.939$ )、中脳 ( $\text{AUC} = 0.878$ )、淡蒼球 ( $\text{AUC} = 0.827$ )、PSP-P と PD の鑑別には大脳白質 ( $\text{AUC} = 0.886$ )、小脳白質 ( $\text{AUC} = 0.857$ ) が有用であった。

#### 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: CBS における  $^{18}\text{F}$ -THK5351 の増加率は AD の増加率とほぼ一致していた。経時的に集積亢進を示した領域は、CBS の病理でタウ凝

集体の蓄積が多くみられる領域と一致していた。CBS の生体脳内病変の経時的变化を可視化できたと考えられる。

CBS、PSP、AD の各患者群で  $^{18}\text{F}$ -THK5351 の集積パターンは異なり、中心前回や下側頭回が鑑別に有用であった。 $^{18}\text{F}$ -THK5351 はタウオパチーの疾患鑑別に有用なトレーサーであることが示唆された。

PSP 群と PD 群では  $^{18}\text{F}$ -THK5351 の集積パターンが異なり、小脳白質や大脳白質の VOI 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。ALS 同様の難治性神経変性疾患であるタウオパチーにおいて、CBS におけるタウ関連皮質病変の進行をモニターするサロゲートマーカーとなる可能性が示唆された。また、PSP と PD の鑑別に  $^{18}\text{F}$ -THK5351 が有用である可能性を示した。これらの研究成果は ALS やタウオパチーに限らず、広く難治性希少疾患を対象とした厚生労働行政・難病施策への貢献につながると期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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, Kawachi 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, Shiota M, Nakagawa T, Kitajima Y, Nishiyama A, Izumi R, Morimoto S, Okada Y, Kamei T, Nishida M, Nogami M, Kaneda S, Ikeuchi Y, Mitsuhashi 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, Kiriyama 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.

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, **Aoki M**, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. **Nat Med** 2018; 24(10): 1579-1589.

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Ikeda K, Mitsuzawa S, Akiyama T, Ono H, Nishiyama A, Izumi R, Kitajima Y, **Aoki M**. Antagonizing bone morphogenetic protein 4 attenuates disease progression in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. **Exp Neurol** 2018; 307: 164-179.

Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Osana S, Koyama S, Kato T, Suzuki Y, **Aoki M**. *TARDBP* p.G376D mutation, found in rapid progressive familial ALS, induces mislocalization of TDP-43. **eNeurologicalSci** 2018; 11: 20-22.

Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K,



Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang HF, Hadano S. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a *SOD1*<sup>H46R</sup>-expressing ALS mouse model. **Mol Brain** 2018; 11(1): 30.

Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, Hadano S, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal Areal Patterning of Human PSC-Derived Cortical Neurons by FGF8 Signaling. **eNeuro** 2018; 5(2).

Tohna G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALs). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2018; 64: 158.e15-158.e19.

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Kitajima Y, Ikeda K, Akiyama T, Ono H, Mitsuzawa S, Nishiyama A, Izumi R, Aoki M. Aberrant astrocytic expression of chondroitin sulfate proteoglycan receptors in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurosci Res** 2018; 96: 222-233.

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

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

Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. **J Neurol Sci** 2017; 372: 288-293.

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

## 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**.  $^{18}\text{F}$ -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.

渡辺靖章, 中川 直, 鈴木直輝, 割田 仁, 中山啓子, **青木正志**. ALS-associated *C21ORF2* mutation enhances the autoregulation mechanism of NEK1. 第 59 回日本神経学会学術大会 (札幌) 2018 年 5 月 23 ~ 26 日.

西山亜由美, 鈴木直輝, 割田 仁, 井泉瑠美子, 島倉奈緒子, 秋山徹也, 長名シオン, 加藤昌昭, 新堀哲也, 青木洋子, **青木正志**. Genotype-phenotype analysis of Japanese familial ALS pedigrees with *SOD1* mutations. 同上.

鈴木直輝, 秋山徹也, 川田治良, Feng Tian, 石川 充, 曾根岳史, 藤盛康希, 光澤志緒, 小野洋也, 長名シオン, 池田謙輔, 四條友望, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 加藤昌昭, 割田 仁, 岡野栄之, 藤井輝夫, Kevin Eggan, **青木正志**. Substantial axonal degeneration has occurred before motor neuron loss in ALS models. 同上.

割田 仁, 四條友望, 池田謙輔, 秋山徹也, 小野洋也, 光澤志緒, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, **青木正志**. Cytoplasmic aggregation involving RNA-binding proteins in spinal cord of ALS model rats. 同上.

澁井 彩, 加藤昌昭, 鈴木直輝, 井泉瑠美子, 川内裕子, 割田 仁, **青木正志**. リルゾール投与中止に至った筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 複数例の検討. 同上.

Nishiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y, **Aoki M**. Targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis reveals differences in the genetic variations across populations. XXIII World Congress of Neurology (Kyoto: September 19, 2017)

Shijo T, Warita H, Suzuki N, Ikeda K, Akiyama T, Ono H, Mitsuzawa S, Nishiyama A, Izumi R, **Aoki M**. Bone morphogenetic protein 4 is up-regulated in a Rat model of amyotrophic lateral sclerosis. Same as above.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, **Aoki M**.  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET in corticobasal syndrome. Same as above.

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

筋萎縮性側索硬化症診断感度向上を目指して：  
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 筋萎縮性側索硬化症の上位運動ニューロン徴候評価手法としての、閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査の有用性を検討するための基盤研究を実施した。

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手法がない。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%という高い鑑別度でALSとALS類似疾患を診断できることが豪州から報告されている(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。そこで、以下の2つに関して検討を行った。この検査項目と臨床的因子を含んだALS診断スコアが、ALS診断に有用であるかを、豪州人データを元に検討した。また、日本人ALSに有用であるかを検討した報告はないため、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、刺激間隔を1~7msで得られる単発刺激との比較の割合の平均値である、averaged SICI(1-7ms)値を測定した。

豪州人を対象としたALSスコアの有用性

305名のALS患者および102名のALS類似疾患患者のデータを用いて、臨床的因子および電気生理学的因子を用いたALS診断スコアを考案した。ALS患者の患者背景としては、平均年齢61.2歳、男性179名、球発症32%、平均罹病期間16.4ヶ月、平均ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)41点、Awaji診断基準(Definite/Probable)55%であった。ALS類似疾患患者の内訳としては、球脊髄性筋萎縮症9名、脊髄性筋萎縮症6名、若年性一側上肢筋萎縮症8名、痙性対麻痺12名、筋疾患12名、慢性炎症性脱髄性多発神経炎7名、多巣性運動ニューロパチー7名、ポリオ後症候群2名、頸椎症2名、腰椎症1名などであった。臨床的因子としては、性別および年齢を採用した。電気生理学的因子としては、

短母指外転筋の複合筋活動電位(CMAP)振幅、F波潜時、Cortical silent period duration (CSP)、Resting motor threshold、Central motor conduction time、Motor evoked potential amplitude、averaged SICl(1-7ms)値を採用した。ロジスティック回帰分析を用いてALS診断への有用性を検討した。患者を無作為に2群に分け、3/4の患者を観察用コホート、1/4を検証用コホートとして解析した。

日本人ALS患者におけるTT-TMSの有用性TT-TMSを日本人ALS患者29名および日本人健常者26名に実施し、比較検討した。臨床的、電気生理学的因子と、患者averaged SICl(1-7ms)値の関係を検討した。

(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

豪州人を対象としたALSスコアの有用性

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

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

ALS診断スコアは観察用コホートで、AUROC0.89、7.5点をカットオフとすると感度78.1%、特異度88%であった。検証用コホートでは、AUROC0.89と観察用コホートと同等であり、7.5点をカットオフとすると感度81.4%、特異度78%であった。また診断基準カテゴリー、発症部位、上位運動ニューロン徴候の有無で分けても、ALS診断スコアのAUCに差はなかった。

日本人ALS患者におけるTT-TMSの有用性  
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。CMAP振幅は、平均4.2(2.4)mVであった。ALS患者29名のaveraged SICl(1-7ms)の平均値は4.3(10.6)%、健常者26名のaveraged SICl(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 Neurology. 2015)において皮質興奮性上昇の基準値とされるaveraged SICl(1-7ms)値5.6%を下回る症例は、約60%であった。健常者でAveraged SIClが低下していた症例は約20%であった。ALS患者のaveraged SICl(ISI 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 SICl(1-7ms)値の異常を認めた。

#### D. 考察

豪州人を対象としたALSスコアの有用性

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

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

## 日本人ALS患者におけるTT-TMSの有用性

日本人ALS患者で健常者と比べて、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介在神経機能低下あるいは脱落を反映している可能性が考えられた。

豪州人を対象とした既報では、average d SICI(1-7ms)値のALS診断感度は73%、特異度81%と報告されている。日本人患者を対象とした本研究では、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SICI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、SICI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。SICI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機能低下あるいは脱落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

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

また、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。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なく、日本人症例におけるデータを更に蓄積し、ALS診断における有用性を検討していく必要があると考えられる。

## 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 undergoing 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, Kadouaki 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, Yamana Y, Nakano Y, Ishikawa A, Kojima K, Abe M, Uji Y, Higuichi 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.
8. Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Feb;90(2):242-243.
9. Sugimoto K, Hiwasa T, Shibuya K, Hirano S, Beppu M, Iose S, Arai K, Takiguchi M, Kuwabara S, Mori M. Novel autoantibodies against the proteasome subunit PSMA7 in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2018 Dec 15;325:54-60.
10. Tohnai G, Nakamura R, Son e J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018 Apr;64:158.e15-158.e19.
11. Yamamoto T, Uchiyama T, Asahina M, Yamanaka Y, Hirano S, Higuchi Y, Kuwabara S. Urinary symptoms are correlated with quality of life after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2018 Dec;8(12):e01164.
12. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Suzuki S, Haruyama Y, Kobashi G, Hirata K; Kanto NMPD investigators. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia.* 2017 Jan 1:333102417739302.
13. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Kadowaki T, Hirata K; Kanto NMPD investigators. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Nov;88(11):953-959.
14. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, Hattori N, Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Numao A, Hirata K; Kanto NMPD investigators. Characterizing restless legs syndrome and leg motor restlessness in patients with Parkinson's disease: A multicenter case-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Nov;44:18-22.
15. Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, Weibing L, Kuwabara S. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *J Neurol Sci.* 2017 Aug 15;379:18-21.

16. Yamamoto T, Asahina M, Yamanka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fusa M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169405.
  17. Noto YI, Simon N, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. Dynamic muscle ultrasound identifies upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Aug;18(5-6):404-410.
  18. Shibuya K, Simon NG, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Park SB, Huynh W, Noto YI, Vucic S, Kiernan MC. The evolution of motor cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jun;128(6):1075-1082.
  19. Noto YI, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC. Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time. *Muscle Nerve*. 2017 Dec;56(6):1068-1071
  20. Shibuya K, Park SB, Howells J, Huynh W, Noto YI, Shahrizaila N, Matamala JM, Vucic S, Kiernan MC. Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking. *Muscle Nerve*. 2017 Mar;55(3):424-427.
2. 学会発表
    1. Suzuki Y, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi 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, Beppu 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
    4. 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
    5. 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
    6. 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
    7. 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

8. 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
9. Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Yoichi Suzuki, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Altered Axonal Excitability in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. International Congress of Clinical Neurophysiology 2018. Washington, DC, USA
10. Yoichi Suzuki, Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Distribution of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: A ultrasonographic study. International Congress of Clinical Neurophysiology 2018. Washington, DC, USA
11. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Hongliang Li, Ai Ishikawa, Toru Sakurai, Hong Tai, Takuro Horikoshi, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Correlation between cerebral perfusion and striatal dopamine transporter activity by dual SPECT study in Parkinsonian syndromes. MDS 2018. Hong Kong, China
12. 櫻井透, 山本達也, 山中義崇, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則, 桑原聡 パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化: 音声学的解析 第59回 日本神経学会学術大会 2018 札幌
13. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 網野寛, 水地智基, 常山篤子, 桑原聡 超音波検査による筋萎縮性側索硬化症における線維束性収縮の分布 第59回 日本神経学会学術大会 2018 札幌
14. 櫻井透, 山本達也, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 山中義崇, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則, 桑原聡 パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化: 音声学的解析 第12回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2018 京都
15. 仲野義和, 平野成樹, 小島一步, 李洪亮, 石川愛, 櫻井透, 郜虹, 向井宏樹, 堀越琢郎, 宇野隆, 桑原聡 パーキンソン病における前頭前野血流と線条体ドパミン神経活動の関係性とMIBG心筋シンチ所見との比較研究 第12回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2018 京都
16. 山中義崇, 荒木信之, 藤沼好克, 片桐明, 劉偉冰, 山本達也, 平野成樹, 樋口佳則, 桑原聡 パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の起立性低血圧に対する影響 第12回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2018 京都
17. 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 網野寛, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 鶴沢顕之, 桑原聡 球脊髄性筋萎縮症における運動神経軸索興奮性変化 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京
18. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 中村圭吾, 常山篤子, 水地智基, 網野寛, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査が診断の一助となった筋萎縮性側索硬化症の82歳男性例 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京



19. T Yamamoto, R Sakakibara, T Uchiyama, M Fuse, M Yanagisawa, Y Koga, S Kuwabara. The utility of post-void residual volume versus sphincter electromyography to distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease. 21st International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. 2017年、Vancouver, Canada
20. Shigeki Hirano, Yilong Ma, Shichun Peng, Hitoshi Shimada, Hitoshi Shinotoh, Hironobu Endo, Yoshikazu Nakano, Hongliang Li, Makoto Higuchi, Satoshi Kuwabara, David Eidelberg, Tetsuya Suhara. Abnormal Metabolic Brain Networks in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: diagnostic performance using perfusion SPECT scans in patients. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017年、京都
21. Toru Sakurai, Shigeki Hirano, Yoshikazu Nakano, Ai Ishikawa, Kazuho Kojima, Li Hongliang, Tai Hong, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Corticobasal syndrome subjects and scans without evidences of dopaminergic deficit; A Retrospective neuroimaging study. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017年、京都
22. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Ai Ishikawa, Hongliang Li, Hong Tai, Toru Sakurai, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Reduced prefrontal perfusion and decreased striatal dopamine transporter activity are associated with pain symptom in Parkinson's disease patients. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017年、京都
23. Ai Ishikawa, Masaki Tokunaga, Jun Maeda, Takeharu Minamihi samatsu, Bin Ji, Hiroyuki Takuwa, Hitoshi Shimada, Shigeki Hirano, Hitoshi Shinotoh, Satoshi Kuwabara, Makoto Higuchi, Naruhiko Sahara. Utilities of tau-PET and TSPO-PET for diagnosing severity of tau-induced disease progression. The XXIII World Congress of Neurology(WCN 2017). 2017年、京都
24. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Hongliang Li, Ai Ishikawa, Toru Sakurai, Hong Tai, Takuro Horikoshi, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Diagnostic value of striatal-prefrontal projection estimated by cerebral blood flow and dopamine transporter SPECT in Parkinsonian syndromes. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). 2017年、京都
25. 仲野義和, 平野成樹, 小島一步, 李洪亮, 石川愛, 櫻井透, 邵虹, 桑原聡. パーキンソン症候群における脳血流SPECT画像およびDATSPECT画像を用いた前頭葉線条体連関の診断能. 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2017年、東京
26. 平野成樹. 脳血流SPECTを用いたパーキンソン病の抑うつ症状に関する機能解剖探索. 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2017年、東京
- H . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  - 3.その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

FTD を対象とするコホート研究の現状と臨床画像バイオマーカー開発  
多施設共同 ALS 患者レジストリシステムの構築

分担研究者 祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

神経内科と精神科が協力した自然歴解明体制（FTLD-J）を構築し、症例登録を開始した。FTLD-J は神経内科関連 11 施設、精神科関連 10 施設から構成されており、運動と精神の両面から FTD を評価することが可能である。登録開始から約 3 年間に 123 例の FTD が登録された。また期間中に FTD の療養の手引きを作成し、発行した。手引きはすべて Q & A 方式となっており、豊富な図表と平易な説明文にて構成されている。

FTD の早期診断マーカー開発のため、FTD と連続性を持つ ALS に対して、FTD の特徴である意思決定および言語障害に関する検討を行った。ALS において FTD の特徴として知られている意思決定異常や語義の障害が認められ、それぞれ特異的なネットワーク変化が関与していることを示した。ALS における FTD 合併を示唆する症状を早期に発見する検査方法を確立することで、認知症診療において FTD の検出に役立つ検査手法の確立が期待される。

全国 32 施設が参加し、2006 年から登録を開始している多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者コホート JaCALS のレジストリシステムを構築した。レジストリデータを用いて ALS 患者における気管切開下陽圧換気（TIV）療法の予後について解析を行った。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が、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。

A. 研究目的: 前頭側頭型認知症（FTD : Frontotemporal Dementia）は本邦を含むアジア圏と欧米にて家族歴の頻度や背景となる遺伝子変異あるいはその頻度が大きく異なることが報告されている。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、本邦における臨床像は十分には明らかにされていない。本邦における FTD の特徴を前方向的に明らかにすることが重要であると考え、神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制（FTLD-J）を構築し症例の蓄積を進めている。

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。早期診断が困難な FTD を適切に検出する検査方法を確立するため、FTD と連続性を持つ ALS において FTD に特徴的とされる意思決定障害および言語症状に関する検討を行い、FTD の早期診断マーカーの開発を試みた。

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。

B. 研究方法: 全国の神経内科、精神科、21 施設から構成されている FTLD-J において通院中あるいは入院中の行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD) と意味性認知症 (SD) を対象とし、特定疾患の臨床調査個人票に準拠した臨床情報シート、認知機能検査 (MMSE・ACE-R・FAB・WAB)、精神神経徴候評価 (CBI)、介護負担度評価 (ZBI)、modified ranking scale (mRS) を用いて本邦における FTD の臨床像を検討した。

名古屋大学脳神経内科へ通院あるいは入院された ALS 患者および年齢、性別が患者群と一致した健常者を対象とし、一般的な認知機能検査 (MMSE・ACE-R・

RCPM・FAB・語想起・数唱・Stroop test・SALA・TLPA) および意思決定課題として確率逆転学習課題、言語課題として熟字訓音読を施行した。また頭部 MRI 画像の撮像が可能な ALS 患者に対して安静時脳機能画像評価を行った。

2006 年 2 月から 2017 年 1 月に多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS 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。

#### C. 研究結果:

剖検に至った 5 例を含む 123 例の FTD (bvFTD 71 例、SD 52 例)が登録された。脳神経内科施設からは bvFTD、精神科施設からは SD 症例が有意に多く登録された ( $p < 0.005$ )。運動ニューロン障害を合併した 11 例中は 10 例は bvFTD であり、8 例が神経内科施設からの報告であった。発症年齢、罹病期間、重症度評価、認知機能検査、CBI、ZBI は施設間に有意差は認められなかった。

発症年齢は FTD 全体では 62.5 歳で、bvFTD 62.6 歳、SD 62.3 歳と病型による差は無かった。一方、bvFTD の 28%および SD の 29%が 65 歳以上の高齢発症であった。罹病期間は FTD 全体で 5.2 年、bvFTD 4.7 歳、SD 5.9 年であった。初発症状は bvFTD では行動障害、SD では言語障害が主体であったが、SD の約半数に行動障害も認められた。記憶や見当識の障害は bvFTD、SD のいずれでも認められたが、幻覚や妄想はほとんど認められなかった。

ZBI 総点は bvFTD と SD 両疾患ともに高

値であり、CBI の下位項目である意欲項目との相関を認めた。また、重症度の検討では、bvFTD 症例では 75 % が bvFTD-CDR もしくは mRS が 3 以上、SD 症例では 79% が SD-CDR もしくは mRS が 3 以上と何らかの介助が必要な状態であった。

ALS 90 例および健常 127 例に対して確率逆転学習課題を施行した。赤池情報量基準を用いて被験者の選択様式を Q-learning、Win-Stay/Lose-Shift、Random に分類し、Q-learning に該当する被験者に対して学習率および逆温度を検討した。両変数を元にロジスティック回帰分析から選択様式における ALS の特異性を表す変数(P index)を算出し、安静時脳機能 MRI を用いて神経基盤を検討した。確率逆転課題における得点に有意差は認められなかったが、ALS では探索行為の非常に少ない一群が存在し、ALS 全体としても健常群と比較して逆温度が有意に高く ( $p < 0.05$ )、学習率が低い傾向を認めた。P index は背景因子や既存の認知機能検査とは相関せず、意思決定様式を評価可能な新たな指標であることが示唆された。安静時脳機能 MRI を用いた検討では P index は帯状回前方、上前頭回、前頭極における次数の低下と有意に相関し ( $p < 0.05$ )、同領域のネットワーク変化が ALS の意思決定様式の変化に関与していることが示唆された。

健常 71 例に対して ALS68 例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。

JaCALS 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  $60.41 \pm 10.72$  歳、非導入群  $60.17 \pm 12.44$  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。

D. 考察：神経内科施設と精神科施設から構成された前頭側頭型認知症の前方向的コホート研究体制 (FTLD-J) を構築し症例の蓄積を進めている。本邦を含む東アジア圏では欧米と比べて孤発例が多く、遺伝的な背景も異なることから、治療方法を研究する上で本邦における FTD の臨床像を解明することが必要である。臨床的に FTD を呈する症例の病理学的基盤は TDP-43、タウ、FUS と多岐に渡るが、本研究では指定難病に用いられる診断基準に準拠し、ALS やパーキンソニズムの合併の有無は問わず、出来るだけ幅広い登録を目指した。登録開始から約 3 年弱で 123 名の臨床情報の登録があり、内 5 例の

剖検情報も得られた。発症 5 年以内の早期例においては FTLD-J にて採用した認知機能検査のいずれもが評価可能であり、経時的な評価も可能であることが示唆された。引き続き症例の蓄積を進めることで、欧米と異なり孤発性が主体の本邦 FTD の臨床・遺伝子像が明らかになると期待できる。

ALS において意思決定様式の変容および語義の障害が認められることが示唆され、頭部 MRI 画像を用いた検討から各症状はネットワークの減弱あるいは増強と関連することが示唆された。確率逆転学習課題を用いた検討では、前頭極や前頭葉内側面といった意思決定に関与することが報告されている領域のネットワーク変化が ALS における意思決定の変容にも寄与していることが示された。同様に熟字訓音読課題に関しても、既存の音読課題に関する報告と矛盾しない、紡錘状右や舌状回の関与が示された。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、皮質の障害領野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。

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らないが、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ためと推測されている。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。

E. 結語: 神経内科と精神科からなるコホート研究 (FTLD-J) により、欧米と異なり孤発性が主体の本邦 FTD の臨床・遺伝子像が明らかになると期待できる。FTD と連続性を持つ ALS に対して確率逆転学習課題および熟字訓を用いて、ALS における前頭側頭葉機能障害を検討した。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。

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と、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: 特になし。

## 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.

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.

Masuda M, Watanabe H, Sobue G, et al. Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(7-8):578-584.

### 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

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にとっても扱いやすい基準でなければならない。本研究では、これまでの診断基準を検討して課題を洗い出した結果、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、日常診療でも扱いやすい診断基準であると判断した。

### 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。新しい診断基準は指定難病の診断基準として用いられることから、脳神経内科以外の医

師にとっても扱いやすい基準でなければならない。

### 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 の診断基準を比較検討した。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りえ方も異なり、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る。また、姿勢保持障害という一点だけに注目しても、診断基準によって評価基準が異なっている。

#### 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

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. 高橋良輔、樽野陽亮、奥田真也、生野真嗣「パーキンソン病の再定義 - 疾患概念の広がり」とMDSの診断基準」高橋良輔監修『エキスパートに学ぶ - パーキンソン病・パーキンソニズム Q & A』、2 - 10、南山堂、2017
2. 高橋良輔・研究分担者『パーキンソン病の療養の手引き』(2016年12月) [「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(中島班)のホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>) からダウンロード可能]
3. Uemura N, Yagi H, Uemura MT, Hatanaka

Y, Yamakado H, Takahashi R. Inoculation of  $\alpha$ -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve. *Mol Neurodegener*. 2018 May 11;13(1):21.

4. Matsuda H, Murata M, Mukai Y, Sako K, Ono H, Toyama H, Inui Y, Taki Y, Shimomura H, Nagayama H, Tateno A, Ono K, Murakami H, Kono A, Hirano S, Kuwabara S, Maikusa N, Ogawa M, Imabayashi E, Sato N, Takano H, Hatazawa J, Takahashi R. Japanese multicenter database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(8):1405-1416.
5. 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.
6. 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.
7. 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 Mar;126(3):289-297.

##### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

遺伝子診断体制の構築と情報提供

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

神経変性疾患全体に対して、国内の医療機関からの遺伝子診断の依頼に対して迅速に遺伝子診断を実施する体制を整備する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む、神経変性疾患全体に対して、国内の医療機関からの遺伝子診断の依頼に対して迅速な遺伝子診断を実施する体制を確立する。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。ALS の病因遺伝子は多数同定されているが、その遺伝的病因は、当科の FALS の約 4 割、SALS の大部分の症例で未同定であり、人種による差も大きく、その病態は十分に明らかになっていない。日本人の ALS のゲノム基盤を明らかにする。

B. 研究方法

神経変性疾患の遺伝子診断体制を整備し、国内の医療機関から依頼を受けて、遺伝子解析を迅速に実施する体制を整えた。神経変性疾患においては、疾患ごとに、解析すべき遺伝子が多数に上る場合があり、exome 解析による網羅的な解析や、フラグメント解析などの結果を迅速に提供するシステムを構築した。ALS の exome 解析では、FALS 症例の 56 例 (64.4%)、SALS 症例の 78 例 (20.7%) に ALS 病因遺伝子の稀な変異が検出された。

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

ALS の exome 解析から、複数の稀な変異が病態に関与している可能性を見出した。日本人の SALS における *ATXN2* の intermediate-length repeat の関連解析を実施し、SALS 群と健常者群の間で *ATXN2* の ALS risk alleles のキャリアー頻度に有意な関連を認めず、集団における large normal alleles の分布の違いが今回の結果の背景にある可能性を示した。*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。

E. 結論

ALS の分子疫学を exome 解析、フラグメント解析の結果を踏まえてまとめた。ALS など多数の遺伝子が原因として報告されている神経変性疾患について、網羅的遺伝子解析データに基づき、最新の知見を反映させた再解析により、診断確定率を改善した。

G. 研究発表

1. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging*. 2018;61:255.
2. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 May;90(5):537-542.
3. 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

1. NBIA の網羅的診断システム構築
2. PD における歩行解析
3. シヌクレイノパチー剖検脳における SYN オリゴマー

[班員] 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

## A. 研究目的

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) は希少疾患であり、正確な診断の上での臨床情報収集、バイオマーカー探索が求められる。非典型例も多く存在するため、臨床情報のみでの確定診断は困難であり、網羅的な遺伝子診断システムの構築ができれば有用となる。

パーキンソン病の歩行障害の定量的測定系を構築し定量的に歩行障害の把握のためにどのような測定を行うべきか検討した。

パーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) はシヌクレイン ( 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 SYNの早期凝集体である 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 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 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

ターゲットキャプチャーには、疾患遺伝子パネルの中で NBIA 関連の遺伝子を多くカバーしている focused exome (Agilent) を選択した。設計上、CP 遺伝子 exon9、FTL 遺伝子 exon4、および GTPBP2 遺伝子はカバーされていないため、直接シーケンシング法にて補うこととした。MiSeq (Illumina) を用いてシーケンシングを行い、Sure Call (Agilent) を用いて解析を行った。遺伝子解析についてのインフォームドコンセントを全例に行い同意書を取得した。

シート式加重計を用いて、二足歩行、前向き四足歩行、後ろ向き四足歩行を測定した。各トライアルを 3 回ずつ施行し、1 トライアルあたり定常状態の 2 歩行周期 (計 6 周期) を用いて、歩長及び歩行周期の平均を算出した。被験者にはインフォームドコンセントの上同意書を取得し研究を行った。

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 SYN オリゴマーを可視化し、SYN オリゴマーの脳内分布を検討した。

## C. 研究結果

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

パーキンソン病の歩行障害は空間的パラメーターが時間的パラメーターよりも障害を受けやすいが、正常高齢者との比較では差はわずかであったことを確認した。更に後ろ向き四足歩行において正常との差が顕著に表れることを明らかにした。

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 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 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

今回は既存の疾患遺伝子パネルを用いたため、カバーできない領域もごくわずか存在したが、NBIA を簡易に網羅的に診断することは可能と考えられた。

後ろ向き四足歩行がパーキンソン病の早期から障害されており、進化論的に難しい後ろ向き四足歩行が、パーキンソン病において早期から障害される可能性があると考えた。

パーキンソン病では Lewy 小体の形成に先行して 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 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

卓上型の次世代シーケンサーを用いた NBIA の

網羅的診断システムを構築した。今後、NBIA が疑われる症例について、解析を行っていく。

歩行解析の結果、後ろ向き四足歩行がパーキンソン病の早期から障害されている可能性が示唆され今後更に症例を蓄積し、検討していく予定である。

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 SYNオリゴマーの同定が可能となり、PD や MSA の発症に 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

1. Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Kowa H, Kanda F, Toda T. Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 2018 Mar;265(3):552-561. doi: 10.1007/s00415-017-8728-0.
2. 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 Neuropathol* 2019 Feb; 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。非侵襲的サロゲートマーカーを開発するために多チャンネル表面筋電図の有用性を検討した。

#### 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)を構築・運用し、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。また、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(2 回)、那覇市(台風で中止)、名古屋市、札幌市、東京都(3 回)で開催した。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)が 2017 年京都、2018 年ソウル、2019 年シドニーで開催され、口演発表を行った。

#### (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。

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：5.5mm<sup>2</sup> 4.6mm<sup>2</sup> (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 変化には相関が無かった。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、このエコー所見に關与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 市民公開講座には、患者、患者家族、研究者、装具作成者なども含めて 3 年間で合計 500 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実地指導など行い、CMT の啓発と CMTPR の普及に極めて有効であったと考える。

AOINC ミーティングは、第 1 回クアラルンプールでの開催以降、毎年各国持ち回りで行っている。2019 年シドニーでの第 4 回ミーティングには 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必要がある。また、CMT 市民公開講座は CMT 患者・家族にとって疾患への理解を深める機会になったと考える。

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。

今後、AOINC と連携して国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

## E. 結論

CMTPRシステムの開始・普及により、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

## F. 健康危険情報 該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohara R, Imamura K, Morii F, Nakagawa M, Inoue H, et al. Modeling drug-induced neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jun;101(6):754-762.
2. Kitani-Morii F, Imamura K, Nakagawa M, Inoue H, et al. Analysis of neural crest cells from Charcot-Marie-Tooth disease patients demonstrates disease-relevant molecular signature. *Neuroreport.* 2017 Sep 6;28(13):814-821.
3. Ando M, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017

Jun 29.

4. Higuchi Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H et al. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain.* 2018;141(6):1622-1636.
5. Muraoka Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Genetic screening of the genes interacting with Drosophila FIG4 identified a novel link between CMT-causing gene and long noncoding RNAs. *Exp Neurol.* 2018;310:1-13.
6. Yoshimura A, Nakagawa M, Takashima H, et al. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):195-202.
7. 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. [Epub ahead of print].
8. 中川正法。遺伝性ニューロパチー。 *Clinical Neuroscience* 36(4): 462-463, 2018
9. 中川正法。遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー。 *Clinical Neuroscience* 36(9): 1071-1074, 2018
10. 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): 1499 - 1473, 2019
11. 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

XXIII World congress of Neurology  
Masanori Nakagawa, Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, The research group of clinical evidence to improve Charcot-Marie-Tooth Disease patient care.

「Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry (CMTPR) in Japan」  
September 19, 2017, Kyoto, Japan

The 2nd AOINC meeting in Kyoto  
Masanori Nakagawa.

「Clinical and genetic aspects of hereditary neuropathy in Japan」  
September 22, 2017, Mielparque Kyoto

The 3rd Asian-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium (AOINC). Yu-ichi Noto, Yukiko Tsuji, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa . 「Natural history and biomarkers of inherited neuropathy in Japan」. Friday 30 November 2018, Seoul, Korea.

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, 辻有希子, 能登祐一, 滋賀健介,  
水野敏樹。第59回日本神経学会学術大会  
シンポジウム26 Charcot-Marie-Tooth病の  
最新の診断と治療。「Charcot-Marie-Tooth  
病の患者登録システムの構築」。平成30年5  
月25日(金) さっぽろ芸術文化の館

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」。令和元年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，神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与，難病法におけるハンチントン病，神経有棘赤血球症，遺伝性ジストニアの診断指針，申請書作成，難病センターホームページの前記3疾患の改訂を行った。レジストリについてはハンチントン病 HP を作成し，難病プラットフォームの主幹である京都大学で倫理審査を受けるべく，倫理審査申請書を作成中である。進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症については JaLPAK に参加しレジストリを継続中である。最近，BSN 遺伝子が同定され，当方でも3症例該当者があった。難病法では確定診断に遺伝子診断を必要とする疾患群が多々あるが，遺伝性ジストニアは検査会社では検査ができず，遺伝子検査にアクセスが困難であった。難波班と協力して遺伝性ジストニアの遺伝子診断システムを構築し，令和2年度には実用可能となる見込みとなった。NBIA については戸田班員と協力して遺伝子検査システムが構築でき，実用化が可能となった。これらの疾患は今後も新規の病因遺伝子が同定される見込みで有り，逐次検査項目を増す必要がある。

### A.研究目的

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

から依頼のあったグローバル臨床試験についての評価項目について我が国の現状と今後の課題について提言する（C-DISC）。

また，難病法では確定診断に遺伝子診断を必要とする疾患群が多々あるが，遺伝性ジストニアは検査会社では検査ができず，遺伝子検査にアクセスが困難であった。難波班と協力して遺伝性ジストニアの遺伝子診断システムを構築し，令和2年度には実用可能とする。遺伝性ジストニアに含まれる NBIA については戸田班員と協力して遺伝子検査システムを構築する。こ

これらの疾患は、遺伝子検査システムを構築後も、今後も新規の病因遺伝子が同定される見込みで有り、逐次検査項目を増す必要がある。

## B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元に診断指針を改定する。療養手帳と診療ガイドライン、レジストリシステム策定についてはワーキンググループで検討した。ガイドラインについては稀少難病で文献も少ないが、可能な限りMINDSに則った作成手順を踏むこととした。

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する。進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症のレジストリは従来通りJaLPACに登録を継続する。

遺伝性ジストニアについては厚生労働省研究班である難波班と協力して、検査会社による遺伝子診断システムを構築を目指して、関係各研究者と協議する。

(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、日本神経治療学会から発行待ちの状態にある。

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、グローバル臨床試験に参加する形を整えることができた。今後も何らかの問題点が生じ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に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。ジストニア患者レジストリについては、梶班員の尽力により、順調に経過している。

遺伝性ジストニアの遺伝子診断に関する問題としてどの施設で検査が可能かが複雑であったが、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となり、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し、研究室レベルではあるが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：

それぞれの疾患についての療養手帳については班長の指導の下に、発行することができた。診療ガイドラインについては、現在班長による校閲が行われており、令和2年度には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、JaLPACに協力を行っている。最近、レジストリから我が国では

BSN 遺伝子が同定され、当方にも 3 症例 BSN 遺伝子変異を有することが明らかとなり、臨床像について検討を開始した。

5) パーキンソン病について：

平成 29 年度に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主催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、遺伝性ジストニア (NBIA) を主たる研究項目として、研究協力者として進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病について研究活動を行った。難病法完全施行の状況に於いて、各疾患における療養手帳の改定、ハンチントン病診療ガイドライン、遺伝性ジストニアの診療ガイドラインの策定、神経有棘赤血球の診療ガイドライン策定への関与をするとともに、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、グローバルな臨床試験を行っていく上で、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。

進行性核上性麻痺類似疾患である BSN 遺伝子変異例については現在臨床象について解析を進めている。我が国では比較的頻度が高い可能性があり、池内班員とともに発信していく予定である。

#### 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。

遺伝性の難病の遺伝子検査システムの開発についても関与できた。

#### 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，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に関する検討を行った。

### A. 研究目的

神経変性疾患における患者レジストリと試料レポジトリ構築に向けて必要な事項を明らかにすることを目的に，JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD）研究における実施状況を検討する。

### B. 研究方法

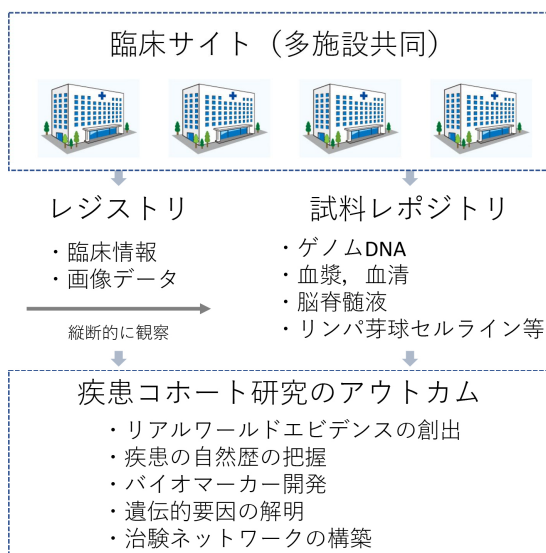
（倫理面への配慮）

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

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（図 1）。

図1



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。

令和元年度（現在）までに JALPAC 研究では 311 例の初回登録と 185 例の追跡例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 を用いた国際臨床治験 (NCT01110720) における脳脊髄液・採取率が 16% (48/304) であることを考えると, JALPAC 研究の脳脊髄液の採取率は高い値と思われる。

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 AMED 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験が進行中である。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。

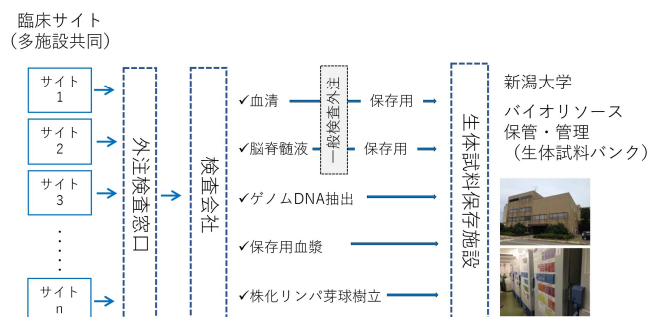
JALPAC 研究では生体試料の採取, 輸送, 保存についてのワークフローを取り決め, 品質を担保した生体試料の収集に努めている (図 2)。被験者の善意に基づいて提供いただいた生体試料であり, その成果を実用化に結びつけ臨床の現場に還元することを一義的に考えるべきであろう。そのためには有限な生体試料リソースを研究者の間で効率的に活用できるシステム作りが求められる。

#### 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。

図2



#### 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

Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Osawa M, Nakano Y, **Ikeuchi T**, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* 38:372-379, 2018

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)

##### 2. 学会発表

田中英智, 豊島靖子, 川勝 忍, 三浦 健, **池内 健**, 小野寺理, 柿田明美, 高橋 均. Morphological features of neuronal and glial tau pathology in GGT (types II and III). 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.24. ロイトン札幌 (札幌市)

饗場郁子, **池内 健**, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討 ~ 多施設共同前向きコホート研究 ~. 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

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, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム . PSP rating scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討第 59 回 日本神経学会学術大会 ポスター発表 . 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内 健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島 健二, J-VAC study group. Background pathology of corticobasal degeneration (CBD) mimics' – Japanese validation study of CBD- . 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表 . 2018.5.26. ロイトン札幌 (札幌市)

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
- 3.その他



大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証  
～多施設共同研究～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of  
corticobasal degeneration ~multicenter study~ (J-VAC study)

研究分担者 饗場郁子 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

病理学的に大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)と診断された症例において多施設共同で遺伝子・生化学・臨床像および MRI 画像の解析を行った。わが国における病理診断 CBD の最終臨床診断は大脳皮質基底核症候群(CBS)が 44%、進行性核上性麻痺 (PSP)28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 8%であった。認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソンニズムの出現頻度が多く、失行をはじめとする CBS の特徴は少なかった。病理診断 CBD の MRI 所見は「典型的な CBD」の所見が認められたのは 35%に留まり、30%は PSP に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。35%は軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。CBS を呈した CBD 例 (CBD-CBS) と PSP 例 (PSP-CBS) の比較検討では、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。Armstrong 基準の感度・特異度は、既報と同様の結果であった。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 基準の改訂を行う予定である。

#### A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) の臨床症候は多彩で、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は一部に過ぎず、さまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのため CBD の生前診断率はきわめて低い。2013 年に Armstrong らにより CBD の新しい臨床診断基準(Armstrong 基準)が提案されたが、その後の validation study によれば、感度・特異度は高くないことが示されている。わが国の CBD 患者の臨床像・画像所見を多施設共同で明らかにするとともに、CBD と臨床診断した例の背景病理を検討することにより Armstrong 基準の感度および特異度を検討し、CBD に陽性的中率の高い臨床所見を抽出することを目標とする。

#### B. 研究方法

対象は病理診断にて CBD と診断され、遺伝子および生化学的解析にて CBD であることが確認された症例。中央病理診断を行う研究機関（弘前大学、都立神経病院、国立精神・神経医療研究センター）では、独立して年齢・性別のみの情報を基に、病理学的に CBD の診断基準 (Dickson et al. 2002) を満たすかどうかを確認する。新潟大学にて MAPT 変異の有無を、東京都医学総合研究所にてウエスタンプロット(WT)法等を用いて蓄

積タウのバンドパターンが CBD に合致するかを検討する。また診療録から性別、発症年齢、死亡時年齢、初期の診断名、最終臨床診断名、発症時の症候、診療科、CBD Armstrong 診断基準の項目、CBS 改訂ケンブリッジ基準の項目、NINDS-SPSP の項目などを後方視的に調査するとともに、保管されている MRI を東京都健康長寿医療センターへ送付し、神経放射線科医が萎縮の有無・部位、異常信号の有無などについて、性別・年齢のみの情報をもとに、客観的評価を行う。

また 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の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する。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錠可能な部屋

(東名古屋病院神経内科医局)の中に保管される。  
平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し、承認された。本研究で扱う既存試料・情報の使用について、ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため、再同意の手続きは行わない。そのため、ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために、平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

### C. 結果

CBD と病理診断され凍結脳組織が保存されている症例は 35 例で、発症時平均年齢 65.0 歳、死亡時平均年齢 72.9 歳、平均罹病期間 8.1 年であった。この中から情報が得られた症例について中間解析を行った。

#### (1) 遺伝子(MAPT)解析 (n=32)

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

#### (2) 生化学解析 (n=36)

36 名中 32 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。CBD の特徴(37kD)を有するが、アルツハイマー病に類似した特徴もあり判断が難しい例が 1 例、PSP パターンを示す例が 1 例、バンドが検出されなかった症例を 2 例認めた。

#### (3) 病理中央診断

吉田眞理班員の研究報告書参照。

#### (4) CBD の臨床像 (n=35)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 44%、進行性核上性麻痺 (progressive spranuclear palsy:PSP) 28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 (FTD)8%、レヴィ 小体病 6%であった。

大脳皮質徴候の出現頻度(診察時/全経過)は、認知機能障害 61%/91%、遂行機能障害 66%/86%、行動変化 34%/59%、失行 28%/44%、うつ 15%/25%、皮質性感覚障害 13%/18%、他人の手徴候 3%/10%であった。一方運動徴候は、動作緩慢・四肢強剛 85%/88%、姿勢の不安定さ・転倒 62%/85%、歩行異常 78%/94%、振戦 25%/38%、四肢ジストニア 21%/30%、ミオクローヌス 11%/13%であった。その他、垂直性注視麻痺 46%/65%、発語および言語障害 44%/76%、尿失禁 33%/83%であった。

Armstrong 基準における臨床病型の割合(診察時/全経過)は、probable CBS 3%/4%、possible CBS 35%/46%、Frontal behavioral-spatial syndrome(FBS) 48%/67%、non-fluent /agrammatic varant of primary progressive

ahasia(naPPA) 7%/22%、progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) 43%/85%であった。また probable sporadic CBD の感度は 43%/63%、possible CBD の感度は 67%/67%であった。

#### (5) CBD-CBS 例と PSP-CBS 例の検討

CBD-CBS12 例および PSP-CBS 8 例が該当し、死亡時年齢は CBD-CBS 71.9±6.1 歳、PSP-CBS 75.0±6.5 歳、罹病年数は CBD-CBS 8.3±2.9 年、PSP-CBS 9.5±4.2 歳で死亡時年齢、罹病年数ともに有意差はなかった。CBS の症候では、四肢強剛・無動、ジストニアは CBD-CBS ともに出現頻度が高く、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。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。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みられた。一方、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。

Armstrong 基準の全経過を通じた感度は probable50%、possible70%、特異度は probable 75%、possible29%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)。

#### (6) MRI (n=26)

MRI 所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルでその左右差が最も明瞭に描出された。CBD に特徴的とされる皮質下優位の大脳白質病変を呈する症例は限られており、「典型的な大脳皮質基底核変性症」と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例(35%)に留まった。一方、8 例(30%)は進行性核上性麻痺に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。また、9 例(35%)は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。

### D. 考察

わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は

欧米の報告とほぼ同等であった。また CBD の臨床病型は CBD、PSP は欧米よりやや多く、FTD が少なく、失語が主となるタイプはなかった。これは、今回の参加施設は脳神経内科が多いことに起因すると考えられた。また Armstrong 基準で臨床病型に加えられなかった AD-like dementia はわが国でも 8%存在していた。Armstrong 基準の感度は欧米の報告と同等であった。

MRI では典型的な皮質下優位の白質病変に加え、非対称性脳萎縮を呈する CBD pattern は 33%にとどまり、中脳被蓋の萎縮が目立つ PSP パターンも 30%で存在した。今後臨床・画像・病理の関連を検討する必要がある。

遺伝子解析では 1 例に FTDP17 家系で既知の pathogenic mutation が存在し、生化学解析では通常の CBD パターンと異なる結果を示す症例もみられた。

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。

今後、中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て遺伝子・生化学・臨床・病理所見を合わせて最終的に解析する対象を絞り込み、PSP 以外の CBDmimics 例を含めた検討を加え Armstrong 基準の改訂を行う予定である。

#### **E.結論**

わが国における CBD 病理診断例の臨床症候、遺伝子、生化学、MRI の解析および CBS を呈した CBD と PSP の臨床像の異同を報告した。最終的に中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て、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。

#### **F.健康危険情報 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
	長寿・健康人生推進センター	臨床教授	大久保卓哉
東京都医学総合研究所	認知症・高次脳機能研究分野	教授・センター長	石川欽也
東京都立松沢病院	精神科	分野長	長谷川成人
		医長	大島健一
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	新里和弘
	放射線診断科	部長	村山繁雄
帝京大学	放射線科学講座	部長	徳丸阿耶
東京都立神経病院	検査科	准教授	櫻井圭太
	脳神経内科	部長	小森隆司
国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部	部長	菅谷慶三
横浜市立脳卒中・神経脊髄センター	臨床研究部	医長	齊藤祐子
国立病院機構相模原病院	脳神経内科	部長	秋山治彦
愛知医科大学 加齢医科学研究所	神経病理部門	脳神経内科医長 / 神経難病研究室室長	長谷川一子
		教授	吉田真理
岐阜大学大学院 医学系研究科	脳神経内科	准教授	岩崎 靖
		教授	下畑享良
小山田記念温泉病院	脳神経内科	講師	林 祐一
		部長	森恵子
国立病院機構鈴鹿病院	脳神経内科	医師	伊藤益美
国立病院機構大阪刀根山医療センター	脳神経内科	脳神経内科部長	酒井素子
		副院長	藤村晴俊
京都府立医科大学	分子脳病態解析学	医師	森 千晃
		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
慈圭病院	慈圭精神医学研究所	客員研究員	
きのこエスポール病院	精神科	院長	
国立病院機構医王病院	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



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

研究分担者 饗場郁子<sup>1)</sup>

湯浅 龍彦<sup>2)</sup>、濱田恭子<sup>3)</sup>、古和久典<sup>4)</sup>、中島健二<sup>4)</sup>、瀧川洋史<sup>5)</sup>

国立病院機構東名古屋病院脳神経内科<sup>1)</sup>、鎌ヶ谷総合病院難病脳内科<sup>2)</sup>

新さっぽろ脳神経外科病院脳神経内科<sup>3)</sup>、国立病院機構松江医療センター脳神経内科<sup>4)</sup>

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野<sup>5)</sup>

## 研究要旨

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

## A.研究目的

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

## B.研究方法およびC.結果

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトを対象とした研究ではないため、倫理面への配慮は該当しない。

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

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

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

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

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

TransPerfect社の独立した神経科医および共同演者でレビュー後、

原著の著者であるGolbe氏によるレビューを施行。

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

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

(1) Section 1の題名「History」を「病歴」と和訳していたが、「ADLをhistoryから調査する意味」との指摘を受け、Activities of daily living(日常生活動作)へ変更した。

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

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

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

(5) 質問4: 箸・茶碗使い、ボタンかけ、手洗

い・洗顔の「knife/fork」を「箸使い」と訳していたが、「両手で行うタスクが必要」との助言により、「箸・茶碗使い」へ変更した。

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

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

## E. 結論

Progressive supranuclear palsy rating scale 原著の英語版からforward translation(和訳)を行い、back translation(英訳)を行った。さらに原著における質問文の解釈・コンセプトについて、原著の著者であるGolbe氏のアドバイスにより修正を行い、日本語版進行性核上性麻痺評価尺度を作成した。本研究班のホームページ上に公表した。

F.健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・饗場郁子. §8-18 進行性核上性麻痺、1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版,日本医事新報社(監修 猿田享男,北村惣一郎)p.601-603, 2017.7.28

・饗場郁子,下畑享良.CQ10-1 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)の認知機能障害の特徴と検査法は何か,認知症疾患診療ガイドライン 2017,医学書院(監修 日本神経学会 編集「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会), p.290-294, 2017.8.1

・饗場郁子,下畑享良. パーキンソン病の類縁疾患 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症診療の進歩. Medical Practice, 35(3):415-418, 2018.3.1

・饗場郁子,下畑享良.第 章 疾患各論 A 大脳・基底核 3.進行性核上性麻痺.神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ Handbook of Neurodegenerative Disorders(南江堂 編集 水澤英洋) p.83-99 2018.5.25

・金澤雅人,小野寺理,饗場郁子. 検査・診断 10.関連疾患(1) 進行性核上性麻痺 臨床

病型の多様性およびパーキンソン病との鑑別診断 .日本臨牀増刊号 パーキンソン病(第2版)基礎・臨床研究のアップデート.76 巻増刊号 4:330-337, 2018.5.31

・饗場郁子,櫻井圭太,吉田眞理.進行性核上性麻痺 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム(医学書院 編集 富本秀和,松田博史,羽生春夫,吉田眞理) p.173-182, 2018.6.18

・饗場郁子,櫻井圭太,吉田眞理.大脳皮質基底核変性症 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム(医学書院 編集 富本秀和,松田博史,羽生春夫,吉田眞理) p.183-191, 2018.6.18

・藤岡伸助,坪井義夫,饗場郁子.特集 4 大認知症以外の「その他の認知症」について:診断をする際のポイントと最近の知見 大脳皮質基底核変性症(CBD)/進行性核上性麻痺(PSP)の臨床.老年精神医学雑誌 29(6):603-612 2018.6.20

・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ニズム 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

・Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Hasegawa K, Nakashima K(Nagoya Japan). Progression of milestones by clinical types in progressive supranuclear palsy:a longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project).21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Vancouver Canada)2017.6.5

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

・Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M,

- Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru A.M., Sakurai K, Nakashima K. Clinical features and natural history of pathologically confirmed corticobasal degeneration-Japanese multicenter validation study of CBD-. 第 58 回日本神経学会学術大会 第 23 回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology (京都市 国立京都国際会館) 2017.9.17
- ・ Matsuda N, Takamatsu Y, Aiba I. The timed up and go test (time) is inversely associated with fall frequency in progressive supranuclear palsy. 第 58 回日本神経学会学術大会 第 23 回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology (京都市 国立京都国際会館) 2017.9.18
  - ・ Takamatsu Y, Matsuda N, Aiba I. Body sway during static standing in patients with progressive supranuclear palsy. 第 58 回日本神経学会学術大会 第 23 回世界神経学会議と合同開催 XXIII World Congress of Neurology (京都市 国立京都国際会館) 2017.9.19
  - ・ Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M, Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru A.M., Sakurai K, Nakashima K, J-VAC study group. Clinical Features and Natural History of Pathologically Confirmed Corticobasal Degeneration –Japanese Validation Study of CBD (J-VAC Study). The CurePSP International Research Symposium 2017 (USA San Francisco) 2017.10.27
  - ・ 饗場郁子. 孤発性タウオパチー(PSP/CBD)の臨床と病態 1.孤発性タウオパチーの臨床と診断. 第 36 回日本認知症学会学術集会(石川県金沢市 石川県立音楽堂) 2017.11.25
  - ・ 饗場郁子, 池内 健, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討 ~ 多施設共同前向きコホート研究 ~. 第 59 回日本神経学会学術大会(北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23
  - ・ 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, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. PSP Rating Scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会(北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23
  - ・ 饗場郁子. 教育コース. パーキンソン症候群の最新鑑別診断 ~ Look-alike を知ろう ~ Progressive supranuclear palsy and it's look-alike. 第 59 回日本神経学会学術大会(北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.23
  - ・ 高松泰行, 松田直美, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の歩行特性 健常高齢者, パーキンソン病患者との比較. 第 59 回日本神経学会学術大会(北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.25
  - ・ 下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齊藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内 健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC study group. Background pathology of 'corticobasal degeneration (CBD) mimics' -Japanese validation study of CBD-. 第 59 回日本神経学会学術大会(北海道札幌市 さっぽろ芸術文化の館) 2018.5.26
  - ・ 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺における転倒頻度に関連する要因 ~ パーキンソン病との比較検討 ~. 第 59 回日本神経学会学術大会 メディカルスタッフ優秀賞セッション(北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.26
  - ・ 饗場郁子. 進行性核上性麻痺の新診断基準 ~ The movement disorder society criteria ~. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(京都 ハイアットリージェンシー京都) 2018.7.6
  - ・ I. Aiba, T. Shimohata, S. Murayama, K. Hasegawa, Y. Iwasaki, O. Yokota, H. Fujimura, M. Sakai, T. Yokota, I. Yabe, H. Takigawa, K. Sugaya, K. Mori, M. Ito, C. Ishida, M. Kobayashi, Y. Hashizume, T. Ikeuchi, M. Hasegawa, M. Yoshida, T. Komori, K. Wakabayashi, Y. Saito, A. Tokumaru, K. Sakurai, K. Nakashima. Clinical features and natural history of pathologically-confirmed corticobasal degeneration:A Japanese validation study of CBD (J-VAC study). International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong) 2018.10.7
  - ・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. The characteristic of gait in progressive progressive supranuclear palsy. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong) 2018.10.7
  - ・ N. Matsuda, Y. Takamatsu, I. Aiba. The timed up and go test (time) is inversely associated



with fall frequency in progressive supranuclear palsy. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong) 2018.10.7

・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. Gait Characteristic in Progressive Supranuclear Palsy. PSP & CBD INTERNATIONAL RESEARCH SYMPOSIUM 2018 (London, UK) 2018.10.25-26

・ 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 饗場郁子, 若林孝一, 齋藤祐子, 小森隆司, 吉田眞理, 村山繁雄, 長谷川成人, 池内健, 下畑享良, 中島健二. J-VAC studyにおける大脳皮質基底核変性症の画像所見-臨床, 画像, 遺伝子, 生化学の多角的検討- 第48回日本神経放射線学会(久留米市 久留米シティプラザ) 2019.2.14-16.

・ 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, 花鳥律子, 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例剖検例. 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

## 運動神経変性疾患の遺伝的背景に関する研究

小野寺 理<sup>1)</sup>，

石原 智彦<sup>1)</sup>，畠野 雄也<sup>1)</sup>，他田 真理<sup>2)</sup>，柿田 明美<sup>2)</sup>，熱田 直樹<sup>3)</sup>，祖父江 元<sup>3)</sup>

1) 新潟大学脳研究所神経内科，2) 同 病理学分野，3) 名古屋大学

### 研究要旨

本研究は運動神経変性疾患の遺伝的背景解明を目的とする。初年度は脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子 *Survival motor neuron: SMN1* の欠損および *SMN2* の copy number status (CNS) 研究を行った。本邦の ALS 遺伝子データバンク JaCALS および、当施設保有の遺伝子検体を用いて、SMN 遺伝子 CNS 解析を行い、ALS における SMN 遺伝子 CNS の影響を見出した。2年度、最終年度は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の遺伝的背景研究を行った。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。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

本邦での代表的な運動神経変性疾患（MND）として、成人発症の筋萎縮性側索硬化症（ALS）および小児発症の脊髄性筋萎縮症（SMA）がある。本研究はこれらの疾患の遺伝的因子の解析を進め、臨床に反映させることを目的とする。

1) SMA は小児発症の MND であり、原因遺伝子である SMN 遺伝子の copy 数多型 (CNS) により規定される。相同遺伝子 *SMN1* の欠損が SMA の原因となり、*SMN2* の copy 数が発症年齢、重症度を規定する。本疾患については核酸治療薬による画期的な治療法が実用化されている。この SMN 遺伝子 CNS が他の MND に与える影響を明らかにする事を、本研究の目的の一つとした。

2) ALS は成人発症の代表的な MND である。全身の上位下位運動神経の変性により、3-5 年で不幸な転機をたどる。症状進行を停止、改善させる有用な治療法は開発されていない。90% の ALS は孤発性に発症するが、10% では家族内発

症がみられ、原因遺伝子が明らかになる例も多い。ALS 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した。

### B. 研究方法

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

2) 新潟大学脳研究所保有の ALS 140 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 遺伝子に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 1) 2) とともに新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った.

## C. 研究結果

### 1) SMN CNS の検討

*SMN1* が 0 copy の症例は control 群, ALS 群とも 0 例であり, SMA 症例は見出されなかった. また *SMN1* を 1 copy のみ持つ例, 即ち SMA キャリアの割合は, コントロール群では 1.3% で, ALS 群でも 1.2% と同等であった. SMA I 型の罹患率は出生 2 万人に対して 1 人前後, II 型の罹患率は 10 万人あたり 1~2 人とされている (難病情報センター HP). 本研究はこの発症頻度と矛盾しない結果であった.

*SMN2* CNS の検討では, ALS コントロール群に統計学的に有意な差異を認めた. *SMN2* 遺伝子を 1 copy のみ有する例は, ALS 診断群で 191/501 例 (38.1%), コントロール群では 123/399 例 (30.8%) であり, ALS 群で有意に多く認められた (オッズ比 ALS 1.38 : 1.04-

1.81,  $p < 0.05$ ).

### 2) ALS 剖検例 エクソーム解析

解析対象とした全 140 例について, Exome 解析を実施した. 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). さらに同症例の大脳皮質剖検組織において, *ANXA11* 陽性の skein

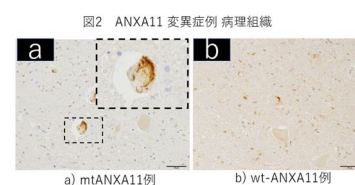
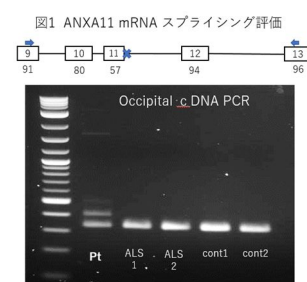
様封入体を多数認めている (図 2). 本変異の発現ベクターを作

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. 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.

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.

## D. 考察

1) 今回の検討では ALS 診断群には, *SMN1* 欠損例, すなわち SMA 症例は存在しなかった. SMA



成人例は ALS と比較して、稀な疾患と考えられる。診断の確定は遺伝子検査にてなされるが、効率的な検査のために SMA 成人例の臨床的な特徴を解析する必要がある。

一方で ALS・PMA 群では対照群と比して、*SMN2* 遺伝子コピー数の減少が有意に多く認められ、発症のリスクファクターであることが示唆された。*SMN* CNS と ALS 発症については、海外からも複数の報告があるが相反する結果となっている (Wang, J Neurol Sci, 2015)。これは、*SMN* CNS の地域差が存在することや (Sangare, Ann Neurol, 2014)、*SMN* 以外の ALS の原因遺伝子の頻度が地域によって異なるため (Majounie E. Lancet Neurol 2012) と考えられる。この結果について論文投稿を進めている。

2) 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り、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、臨床の特徴、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) T.Ishihara et al. The *SMN2* gene copy number states can affect the onset risk and survival time in Japanese ALS. (2019) 28th International Symposium on ALS/MND (ポス トン)

2) Y.Haatanen et al. A novel splicing variant of *ANXA11* in Japanese sporadic ALS patients. (2019) 30th International Symposium on ALS/MND (パース)

3) T.Ishihara et al. Exome analysis in 54 autopsied Japanese sporadic ALS patients.. (2019) 30th International Symposium on ALS/MND (パース)

## 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。

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

「大量メチルコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究」

研究代表者 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。

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 Ⅲ 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）

E．結論

現在治験継続中である。

F．健康危険情報

現在のところ治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は発生していない。  
（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

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. J MIR Res Protoc. 2018 Dec 21;7(12): e12046. doi: 10.2196/12046.

2. 学会発表

沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETALS Collaborators. The Japanese Early-Stage Trial of High Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS) (ポスター). 30<sup>th</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, JETALS Collaborators. 高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅲ 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.

C. 研究結果 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

症例登録推進のための広報活動を H. 知的財産権の出願・登録状況  
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、出願番号:特願平09-041604、発明の名称:新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)、審査請求した。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月から令和元年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(二重権譲渡)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

## Japan Dystonia Consortium の構築

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

ジストニアの病態を明らかにし、診断・治療にフィードバックする目的で2014年よりJapan Dystonia Consortiumを立ち上げて臨床・遺伝情報を収集している。この3年間で120症例のコンサルテーションを受け遺伝学的解析を行った。その結果、新規ジストニア遺伝子、既知ジストニア遺伝子に新規変異を見出した。

遺伝性ジストニアでは浸透率が低く、発症においては他の遺伝学的あるいは非遺伝学的因子が存在しているのではないかと考えた。

### E. 結論

表現型より遺伝子型（原因遺伝子）を推定することは可能と考えらるが、後ろ向きに表現型を再評価する(reverse phenotyping)が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kawarai T, Kaji R, et al. Phenotype variability and allelic heterogeneity in KMT2B-associated disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 52:55-61. 2018

Kuwabara K, Kaji R, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. *Parkinsonism Relat Disord.* 46:87-89. 2018

#### 2. 学会発表

Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, et al. COHORT PROFILE OF THE JAPAN DYSTONIA CONSORTIUM: GENETIC DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF MOVEMENT DISORDERS IN JAPAN. The MDS 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. October 5-9. 2018

### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

### A. 研究目的

ジストニアの病態・疫学を解明するために2014年にジストニアコンソーシアムを立ち上げた。臨床情報・遺伝情報を蓄積し、2018年に作成した診断・治療ガイドライン改訂の基礎資料とすることを目的とする。

### B. 研究方法

不随意運動患者をフォローアップしている医師から患者の臨床情報を集取し、表現型の解析を行った。そして遺伝学的解析を行った。

（倫理面への配慮）患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコル・患者の個人情報保護は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている。本研究ではその申請に従って行われた。また、参加施設で承認された同意書も必要に応じて使用した。

### C. 研究結果

人数は少ないが日本国内にも遺伝性ジストニア患者が存在していることを明らかにし、表現型・遺伝型は既報告とほぼ一致していることを明らかにした。家族歴が陽性の症例は少なく突然変異も認められた。

さらに新規ジストニア遺伝子KMT2Bを見出した。

### D. 考察

## 難病ネットワークの検討

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、山崎亮、白石渉（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）

岩木三保（国際医療福祉大学福岡看護学部）

原田幸子、金城琴乃（福岡県難病医療連絡協議会）

### 研究要旨

難病医療コーディネーターに対する関係多職種ニーズを明らかにすることを目的としたアンケート調査を平成29年度に施行。難病Coに係わる多職種3,000件に自記式質問紙を郵送し、1,265件からアンケートを回収した（回収率42.1%）。難病Coの認知は回答者の5割で、実際に相談したことのある人は28%と多くなかったが、8割近くがその対応に満足していた。医療提供者側からは「長期入院」「訪問診療」「情報提供」、患者会・支援員・ケアマネ側からは「レスパイト」「啓発」「ケアカンファレンス」のニーズが高かった。職種によって、難病Coへのニーズは異なり、多岐にわたっていることを明らかにすることができた。

また、難病相談ガイドブック第3版を平成30年3月に発刊し、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。平成30年9-10月、ガイドブックに関してアンケートを行ったところ、内容は各項目とも良好な評価を得られていた。「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」についても、おおむね理解が広まっていた。平成30年10月にワークショップを開催し、難病相談ガイドブックの内容のほか、難病医療提供体制に関しても活発な議論が行われた。

さらに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」を平成31年3月に発刊。事例集は全国に1000部無料配布し、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

本研究では、難病医療コーディネーター（以下、難病Co）難病Coに対する関係多職種のニーズを明らかにし、また難病Co、難病支援のあり方や支援体制についての有用な発信を行うことを目的とする。そのため難病医療コーディネーターに対する関係多職種のニーズを明らかにすることを目的としたアンケート調査を行い、また

「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、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。ガイドブックについては、活用度や内容への満足度を明らかにするため、全国アンケート調査を実施した。加えて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。これらの内容について、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情報発信、意見交換した。

## B.研究方法

1) 難病医療コーディネーターに対する関係多職種ニーズを明らかにすることを目的としたアンケート

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

2) 「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」の発刊、周知、ならびにアンケート

1)の結果も含め、またその他全国の多分野の執筆者の協力のもと、「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」を平成30年3月に発刊。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。ガイドブック発刊後、全国の保健所 549、患者会 63、都道府県 47、難病医療コ

ディネーター51、難病医療ネットワーク学会会員 321、合計 1031 か所を対象に、アンケート用紙を郵送にて平成30年9月に送付した。合計 310 通（30.0%）の回答を得た。また、ワークショップを平成30年10月27日に行うなど、種々の活動を通じてガイドブックや提言書の周知を図った。

3) 「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」の発刊、周知

全国の難病医療コーディネーターの取組例を調査を以下の要領で行った。

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。

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。

上記の要領で、合計で22事例を収集した。個人情報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「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、平成31年3月に発刊した。事例集は全国に1000部無料配布し、学術集会などを通じて啓発に努めた。

## C.研究結果

1) 難病医療コーディネーターに対する関係多職種ニーズを明らかにすることを目

## 的としたアンケート

合計 1,265 件からアンケートを回収した（回収率 42.1%）。回答者の内訳は、医師 20%、保健師 26%、訪問看護師 46%、MSW2%、患者会 2%、難病相談支援員 1%、その他 3%であった。難病 Co を知っている人と知らない人は 50%ずつで、知るきっかけは、各県の研修会や学会などだった。難病 Co に実際に相談したことがある人は 28%と多くなかったが、相談した人は「大変満足した」29%、「満足した」50%と、8 割近くが対応に満足していた。「長期入院の確保」「患者家族のメンタルケア」は医師・訪問看護師が、「レスパイト入院の確保」は訪問看護師・難病相談支援員が、「訪問診療医紹介」「研修会の開催」「医療の情報の提供」は医師・保健師が、「協力病院の拡充」「調査」は保健師・訪問看護師が、「遺伝相談」「在宅患者の相談」は保健師が、「困難事例の対応」は保健師・患者会が、「看護・介護情報の提供」「支援者のメンタルケア」は訪問看護師が、「啓発」は訪問看護師・患者会が、有意に難病 Co の役割として求めていた。職種によって難病 Co へのニーズが異なっていることを明らかにすることができた。

2) 「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」の発刊、周知、ならびにアンケート

「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」を平成 30 年 3 月に発刊。全国の難病従事者に 2000 冊無料配布した。またその後、平成 30 年 9-10 月に行った、ガイドブックに関するアンケートでは、「難

病相談ガイドブック改訂第 3 版の内容は役に立つと思うか」の質問に対しては、5 点満点中平均 4.1 点であったが、「実際に活用しているか」の質問に対しては、平均 3.2 点にとどまった。ガイドブックの各章についてもおおむね高い評価が得られ、第 4 章「在宅療養環境に対する相談への対応」では 83%、第 6 章の「ALS に特有な対応の難しい医療相談とその対応」では 83%、第 13 章「社会資源の活用」では 86%での回答者が、「役立つ」あるいは「大変役立つ」と回答した。「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」について、賛成するかどうかという質問に対しては、71%の回答者が、「賛成」あるいは「大いに賛成」と回答した。平成 30 年 10 月のワークショップでは、85 名の参加者を集め、難病相談ガイドブックの内容のほか、難病医療提供体制に関しても活発な情報交換や議論が行われた。

3) 「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」の発刊、周知

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

アンケート調査によると、難病 Co が実際に行っている活動の中でニーズが高い項目は、医師・訪問看護師からは「長期入院の確保」、保健師からは「研修会の開催」「情報提供」であった。職種によって、難病 Co へのニーズが異なっていることが明らかになった。難病 Co の認知は回答者の5割であった。実際に相談したことのある人は28%と多くなかったが、8割近くがその対応に満足していた。各県の研修会や学会などで、周知の機会を設けることが重要であると考えられる。

難病相談ガイドブック第3版についてのアンケートでは、ガイドブックの内容が役に立つかという質問に対しては、比較的高い評価を得たものの、少なくとも調査当時では実際にはまだ十分に活用されていない状況が考えられた。内容についても、いずれの項目も有用性が高いという反応が得られており、特に在宅療養環境、ALS、社会資源の活用等に関する項目は高い評価を得ていた。提言書についてもおおむね良好な反応を得ていることが分かった。

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。今回発刊した事例集は、これらの業務を担う関係者にとって有用な資料となっていくと思われる。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

本研究において、難病 Co へのニーズと職種による相違を明らかにすることができた。また、難病相談ガイドブック第3版や事例集の発刊を通じて、難病支援の業務に関わる関係者に有用な資料を届けることができた。ワークショップや学術集会を通じてこれらの内容の周知も行ったが、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, 小早川 優子, 山崎 亮, 吉良潤一. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査; 難病医療専門員へのニーズに焦点をあてて. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌. 4 (2): 38-43, 2018

2) Miho IWAKI, Yoko HATONO . Construction of a Positive Perception Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis Caregivers . The Japanese Society of Medical Networking for Intractable Diseases . 5 (2): 15-27, 2018

3) 岩木三保, 小早川優子, 原田幸子, 白石渉, 山崎亮, 吉良潤一. 難病法施行後の難病医療ネットワーク事業の実態 都道府県アンケートより. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 . 5 (2): 46-49, 2018

4) 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

5) 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

6) 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. 難病の人を支える地域包括ケア 7 地域における難病のための相談窓口.よくわかる地域包括ケア (隅田好美ら編著). ミネルヴァ書房; 168-169. 2018

2) 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、金城琴乃、白石涉、松瀬大、吉良潤一. 福岡県重症神経難病ネットワークの協力病院における災害時の患者受け入れについてのアンケート調査報告. 第 6 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2018 年 11 月 岡山.

2) 原田幸子、斎藤聖子、白石涉、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.

3) 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.

4) 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。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

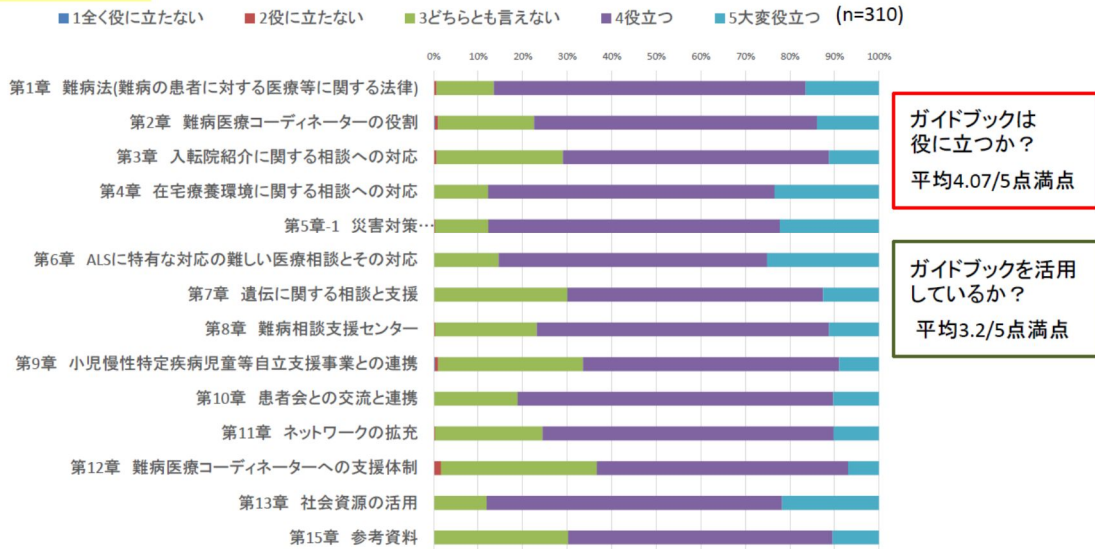
その他

なし

(図1)

### 難病相談ガイドブック改訂第3版全国アンケート調査結果-1

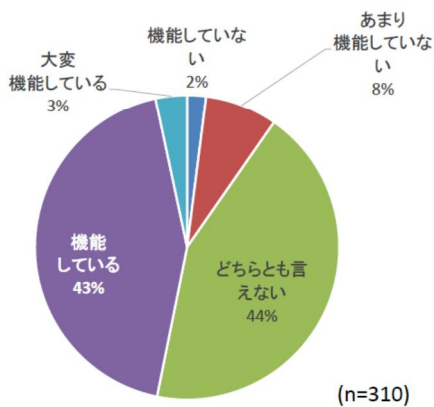
#### 各章の活用度



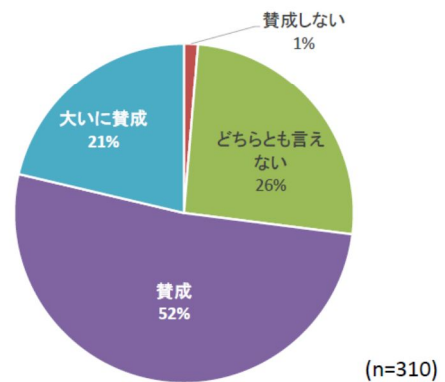
(図2)

### 全国アンケート調査結果-2: 神経難病ネットワークの状況と提言への賛否

あなたの勤務する都道府県での  
難病医療連絡協議会—拠点病院—  
協力病院(神経難病ネットワーク)は  
機能していますか？



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について賛  
同しますか？



(図3)



(図4)



## 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>、島田 斉<sup>3</sup>、岡本和士<sup>4</sup>、金井数明<sup>5</sup>、  
紀平為子<sup>6</sup>、葛原茂樹<sup>7</sup>

三重大学大学院地域イノベーション学研究科

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. 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部、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、7. 鈴鹿医療科学大学看護学部

### 研究要旨

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

〔方法〕 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。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討について報告する。

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。紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018年10月個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意(オプトアウトを含む)の必要性である。変性班としての登録準備が進められている。全国有病者アンケート調査の結果を提示した。Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALSを発症した親娘例について紹介する。

Tau PET：紀伊 ALS/PDC 5名と家族歴のある非発症者1名について、PBB3を用いた tau PET を行った。非発症者1名を含めた全例で広範な脳領域にタウ蓄積が多いことが明らかになった。結果について、Neurology 誌に報告した。

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17例の新規患者について臨床情報の登録を行った。10例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。2例の剖検を得た。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進捗状況、Tau PET 結果について報告した。



## A. 目的

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

診療マニュアルの進捗状況、

レジストリの整備状況、

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討

診療情報と生体試料の収集

について報告する。

## B. 研究方法

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

・全国アンケート調査：2015年10月に、日本神経学会の専門医 5230名を対象に、2015年1年間に受療した紀伊 ALS/PDC 患者数調査のための一次調査を郵送法により実施した。診断は、紀伊 ALS/PDC 診断基準 2014 を用い、受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベ

イランスの提唱する方法として、全国疫学調査マニュアルを用いた。

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

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 5 名の患者および濃厚な家族例のある 1 名の preclinical stage の方 (平均年齢 76±8m 歳) を対象に [<sup>11</sup>C]-PBB3 を用いた Tau PET 検査を実施した。

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または 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 ALS-parkinsonism-dementia complex 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も解説した。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。

レジストリの整備状況

現在、過去例：240 例、現在例：30 例のデータを整備している。

・全国アンケート調査：回収率：調査対象数 5230 名のうち 2257 名（回収率 43.2%）

1．報告患者数：57 名（平成 28 年 12 月 25 日現在）

2．県別報告例数：

	報告例数
北海道	1
栃木	1
千葉	1
神奈川	3
愛知	3
長野	1
三重	35
和歌山	7
大阪	1
岡山	1
香川	2
宮崎	1
計	57

全国患者数推計結果

推計患者数；132（標準誤差 6.5，95%信頼区間 119-145）

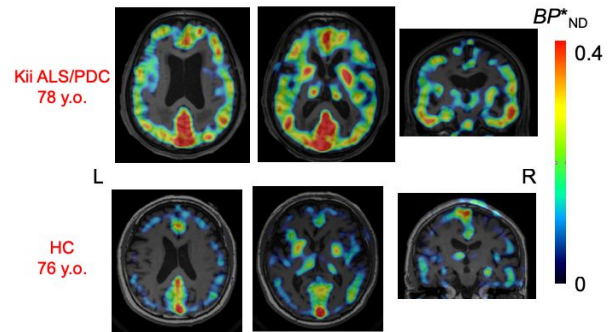
・Immigrant patients：父親；大阪で出生、成育。1947 年 38 歳時に紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。1965 年 56 歳時に ALS を発症、1966 年 57 歳で死亡。娘；死亡時 76 歳女性。大阪で出生し、1947 年 11 歳で紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。76 歳時に ALS を発症。9 ヶ月の経過で呼吸不全死亡。神経病理；ALS+tau+ -

synuclein pathology. ウェスタンブロット；  
Tau: 3R+4R, Syn: PD/DLB type, TDP-43: type B. 遺伝子検索；FALS 遺伝子変異なし。

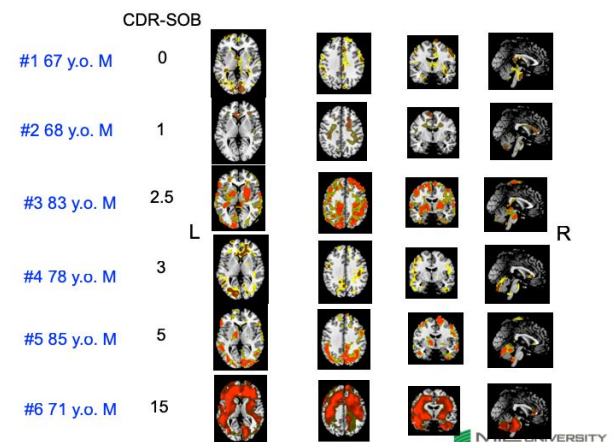
Tau PET

代表例における PBB3 蓄積

The representative patient



CDR に関連した PBB3 蓄積



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 17 例の新規患者について臨床情報の登録を行った。10 例の生体試料の収集(JALPAC)を行った。2 例の剖検を得た。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

紀伊 ALS/PDC レジストリとして、2018 年 10 月 難病プラットフォームの個別相談を受けた。問題は、倫理審査の修正、再同意 (オプトアウトを含む)の必要性である。財政的な継続性の保証が望まれる。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。

Tau PET を主体とした神経放射線学的検討 [11C]-PBB3 tau PET は、Kii ALS/PDC 患者の脳内 tau 病理を検出できること、tau の集積は高次機能検査結果と相関すること、PLS 患者では錐体路への tau 蓄積が認められること、preclinical stage でも tau の蓄積が検出できること、が明らかになった。

#### 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。

#### 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、Tau PET 検討結果について報告した。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.
3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) of Guam, West New Guinea, and the Kii peninsula of Japan. *Guam Medical Journal*. 2019; 1
4. Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*.2018;11:751
5. Yasumasa Kokubo , Kenji Ishii , Satoru Morimoto,Maya Mimuro ,Ryogen Sasaki , Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia

- complex in Kii, Japan. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism* J Alzheimers Dis Parkinsonism 2017, 7:311-314
6. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Iori Sakurai, Yuya Arakawa, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Inuma, Keiko Iwai, Yasumasa Kokubo and Sohei Yoshida. Life style changes and oxidative stress in the high incidence area of amyotrophic lateral sclerosis in the southwestern Kii peninsula, Japan. *Internal Medicine Intern Med.* 2017;56(12):1497-1506.
  7. Yasumasa Kokubo, Sandra Banack, Satoru Morimoto, Shigeo Murayama, Tatsuya Togashi, James S. Metcalf, Paul Alan Cox, and Shigeki Kuzuhara. -N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. *Neurology* 2017 Sep 5;89(10):1091-1092
  8. Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatsuta, Yasumasa Kokubo, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Shigeo Murayama. Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii peninsula, Japan. *Brain Pathol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1111/bpa.12558
  9. M Mimuro, M Yoshida, S Kuzuhara, Y Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula - a multiple proteinopathy ? *Neuropathology* 2017 Oct 23. doi: 10.1111/neup.12434. [Epub ahead of print] Review.
  10. Kazushi Okamoto, Kihira T, Kuzuya S, Kokubo Y. Gender and Age Differences in Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis; A Case-Control Study in Japan. *J Neurol Psychol* 5(1): 1-4, 2017.
- ## 2. 学会発表
1. 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
  6. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara. A Clinical Manual of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
  7. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Ryogen Sasaki, Keita Sakurai, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. the three subtypes in Kii ALS/PDC of the H focus : clinicopathological differences of each subtype. 第59回日本神経学会総会学術研究会,2018
  8. 網野寛、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、水地智基、常山篤子、鈴木陽一、島田斉、小久保康昌、桑原聡. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における末梢神経軸索興奮性変化 Nerve excitability changes in amyotrophic lateral sclerosis / Parkinsonism dementia complex of the Kii peninsula. 第48回日本臨床神経生理学会,2018
  9. Maya Mimuro, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki, Ryogen Sasaki, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula : pathological findings as a multiple proteinopathy. 19th International Congress of Neuropathology,2018
  10. Yasumasa Kokubo, Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ishiura, Masato Hasegawa, Mari Yoshida, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara. Immigration study on ALS/PDC of Kii, Japan. 28th International Symposium on ALS/MND,2017
  11. Y. Kokubo<sup>1</sup>, S. Morimoto<sup>2</sup>, R. Sasaki<sup>3</sup>, S. Kuzuhara. A new concept and registry system for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. The X World Congress of Neurology (WCN 2017)
  12. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan - Recent advance of the study-. 3rd Neurological Disorders Summit (Oral),2017
  13. 三室マヤ, 小久保康昌, 佐々木良元, 森本悟, 村山繁雄, 岩崎靖, 吉田眞理, 葛原茂樹. 紀伊半島H地区に多発する筋萎縮性側索硬化症とパーキンソンニズム認知症複合の関連性. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会,2017
  14. M.Mimuro, Y.Kokubo, R.Sasaki, S.Morimoto, S.Murayama,

Y. Iwasaki , M. Yoshida , S. Kuzuhara.  
Amyotrophic lateral sclerosis and  
parkinsonism-dementia complex that  
related to the focal area in Kii  
peninsula. 93rd Annual Meeting of  
the American Association of  
Neuropathologists, 2017

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書  
神経変性疾患領域における調査研究班  
（分担）研究報告書

脊髄性筋萎縮症における治療バイオマーカーの開発

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（SMA）は SMN 蛋白質（SMN）の欠乏により脊髄前角細胞の変性をきたし、四肢や体幹の進行性筋萎縮をもたらす遺伝性神経筋疾患である。2017 年に保険収載されたアンチセンス核酸医薬品をはじめ、遺伝子治療薬、低分子医薬品等が検討されており、新生児スクリーニングによる発症前治療の必要性も認識されつつある。一方で、未だ治療効果の客観的指標が十分ではないのが現状である。治療有効性と進行度の評価のために臨床の各段階に応じた適切なバイオマーカーの樹立は急務であり、その目的の元に末梢血を用いた新規バイオマーカーを開発し SMA モニタリング法として提案した。

**研究協力者**

大月典子<sup>1)</sup>、荒川玲子<sup>1) 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) 国立国際医療研究センターメディカルゲノムセンター

**A. 研究目的**

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療薬として 2017 年に保険収載されたアンチセンス核酸医薬品をはじめ、現在 SMN 蛋白質（SMN）依存的な数々の治療法が検討されている。しかしながら未だ治療効果の客観的指標が十分ではない。治療有効性と進行度の評価のために臨床の各段階に応じた適切なバイオマーカーの樹立は急務であり、その目的の元に末梢血を用いた新規バイオマーカーを開発し SMA モニタリング法を提案した。

**B. 研究方法**

試料：SMA 群として東京女子医科大学病院附属遺伝子医療センターを受診した 25 例（小児 21 例、成人 4 例）、対照群として運動機能低下を示さない非 SMA として 14 例（小児 8 例、成人 6 例）の血液検体を用いた。

細胞染色：1.5 mL のヘパリン採血をした血液で、CD3、CD19、CD33 抗体を添加にて細胞分画、溶血および細胞膜の固定、細胞膜透過処理とブロッキング、AF488 標識抗ヒト SMN 抗体（2B1）にて染色、ヘキスト 33342 にて核染色した。

解析：イメージングフローサイトメトリー（IFC; ImageStream<sup>®</sup> MKII, Merck 社）にて解析。

SMN 遺伝子コピー数：Salsa MLPA<sup>®</sup> kit（MRC-Holland 社）により SMN1 および SMN2 遺伝子の Exon7 および Exon 8 のコピー数を解析した。

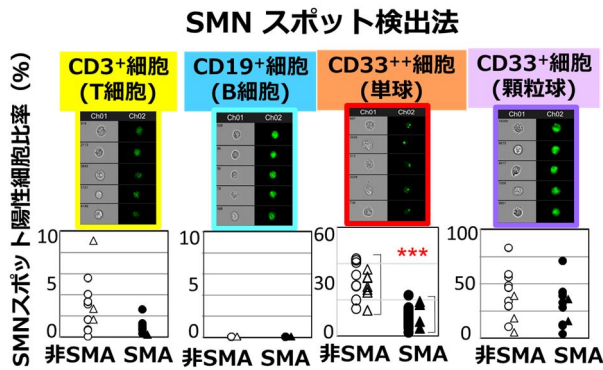
運動機能評価：Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS)、Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular disorders (CHOP INTEND)を用いた。

**C. 研究結果**

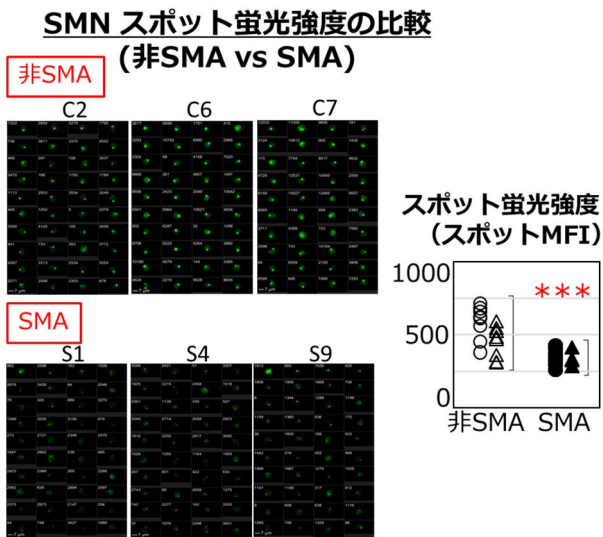
細胞画分間の SMN 発現比較：末梢血単核球 (PBMC) の CD3<sup>+</sup>細胞 (T 細胞)、CD19<sup>+</sup>細胞 (B 細胞)、CD33<sup>+</sup>細胞 (顆粒球)、CD33<sup>++</sup>細胞 (単球) 4 画分における細胞内 SMN 発現を比較した。T 細胞、B 細胞、単球を主とする 3 画分の細胞内および核内における SMN 発現は非 SMA 群に比して SMA 群で有意な低

下が示された( $p < 0.001$ )。

SMN スポット解析：各細胞画分の染色像を比較したところ、単球画分でスポット状の SMN 染色像が確認された。4 画分それぞれの SMN スポット陽性細胞比率(%)を求めた結果、単球を主とする画分で非 SMA 群に比して SMA 群で有意な低下が示された( $p < 0.001$ )。

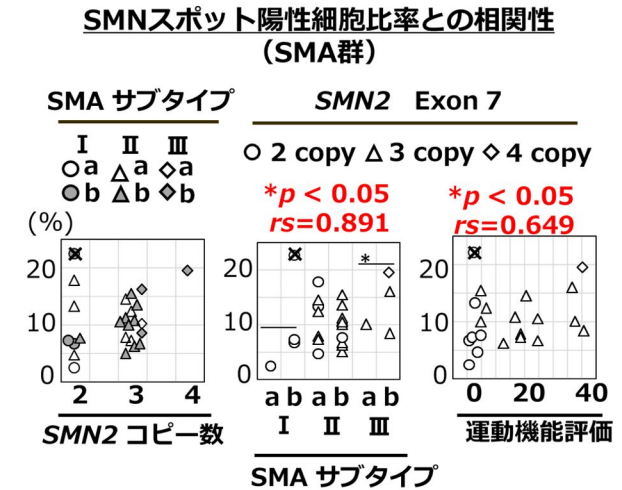


スポット蛍光強度の比較：SMN スポットと定義されたピクセルに局限した蛍光強度を SMN スポット蛍光強度として比較した。非 SMA 群に比して SMA 群で有意な低下が示された( $p < 0.001$ )。

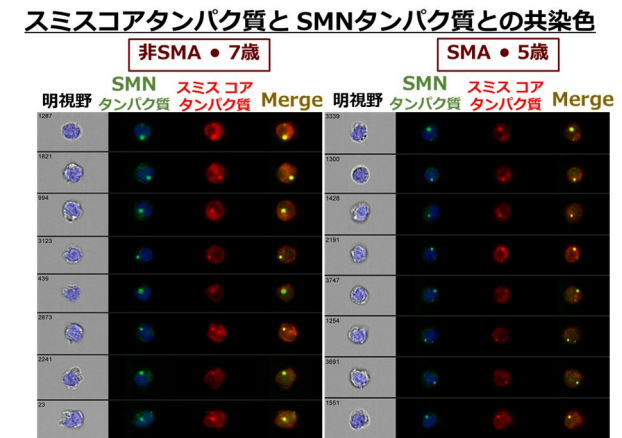


スポット解析法による SMA 群内の比較：SMA 群 25 例の臨床情報 3 項目 (SMN2 コピー数、SMA サブタイプ、運動機能評価スケール) とスポット解析値 2 項目 (SMN スポット陽性細胞率、SMN スポット蛍光強度) との相関関係を検討した。いずれも相関性は得られなかった。しかしながら、異型リンパ球が検出され伝染性単核症罹患の

SMA 1 例が明らかになり、当該患者を除外して 24 例で再解析を行なった。SMN スポット陽性細胞比率と、SMA タイピング 運動機能スコア間に正の相関性が示唆された ( $rs = 0.891, 0.649$ )。



機能分子との共染色解析：検出された SMN スポットが機能的複合体である可能性を検討した。複合体のサブユニットであるスミスコア蛋白質との共染色を行なった結果、SMN スポットがスミスコア蛋白質と共染色で検出された。



#### D. 考察

我々は、多種の細胞より構成される PBMC の中からモニタリングし得る画分を CD33++細胞群 (CD33 強陽性細胞群) として同定し、SMN 凝集を検出する SMN スポット解析法を樹立した。従来までの SMN 定量法とは異なり、本解析法は核内で機能蛋白と共局在している「機能的 SMN」を検出し得る可能性が示唆された。SMA 群間の臨



床情報と SMN スポット解析値の相関では、一部 SMA 重篤度および運動機能との相関性が認められたが、さらなる検出精度の向上が必須である。CD33 強陽性細胞群は 90%以上が CD14 陽性であることからほぼ単球画分であることが想定される。単球独特の heterogeneity が末梢 SMN の挙動を反映している可能性を考えている。本研究で得られた視点より、SMN モニタリングを可能とする末梢-中枢神経間 SMN 情報伝達システムについて現在検討中である。

## E. 結論

我々は IFC を用いて末梢血 CD33 強陽性細胞より機能的 SMN を検出する SMN スポット解析法を樹立した。対照群に比して SMA 群ではスポット陽性細胞比率、スポット蛍光強度が有意に低下した。SMN スポット陽性細胞の割合(%)は SMA の重篤度・運動機能と相関性を示した。このことから新規 SMA バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Otuski N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K. A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: Identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. PLoS One, 2018, 13 (8) e0201764

### 2. 学会発表

1) 大月典子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)の新規バイオマーカー：イメージングフローサイトメトリーを用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案. <https://www.youtube.com/watch?v=x0ncudPWI> GI, ルミネックスウェブセミナー,2020.1.25

2) 前川貴則 大月典子 今久保桃子 山本毅 山田和宏 荒川玲子 荒川正行 齋藤加代子 イメージング FCM を用いた脊髄性筋萎縮症に対する新規バイオマーカーの開発 第 139 回日本薬学会 2019.3.21 千葉

3) 前川貴則 大月典子 今久保桃子 山本毅 山田和宏 荒川玲子 荒川正行 齋藤加代子 イメージングフローサイトメーターを用いた脊髄性筋萎縮症に対する新規バイオマーカーの開発 第 3 回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー 2018.12.14 東京

4) 大月典子, 前川貴則, 荒川玲子, 山田和宏, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)のバイオマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の改善. 日本人類遺伝学会, 第 63 回日本人類遺伝学会 2018.10.13 横浜

5) 大月典子, 荒川玲子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)のバイオマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案. 第 25 回日本遺伝子診療学会 2018.7.14 三重

## G. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

発明の名称：「SMN タンパク質の発現を検出する方法」

出願日：2014 年 4 月 3 日(優先日)

発明者：齋藤加代子、荒川玲子、荒川正行、野本明男

出願人：学校法人東京女子医科大学、公益財団法人微生物化学研究会

出願番号：国内基礎出願(特願 2014-076985), PCT 国際出願(PCT/JP2015/060662), 国内移行(日本：特願 2016-511649, 米国：15/300456, 欧州：15773282.7, 中国：201580022715.X)

権利化国：日本(特許第 9470572 号、2017 年 3 月 31 日)、中国(ZL201580022715.X、2018 年 6 月 8 日)

発明の名称：「SMN タンパク質の核内構造体の発現解析方法」

出願日：2016 年 5 月 24 日(優先日)

発明者：齋藤加代子、荒川玲子、荒川正行

出願人：学校法人東京女子医科大学、公益財団法人微生物化学研究会

出願番号：国内基礎出願(特願 2016-103482), PCT  
国際出願 (PCT/JP2017/019165)

## 脊髄空洞症に関する研究

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分野神経内科学

### 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る。しかしながら、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かった。われわれは本症の臨床経過を解析し、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こと、キアリ奇形1型の術後臨床経過を後方視的に解析し、術後早期の空洞拡大は、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因であること、術後長期経過後の空洞拡大は、硬膜を一部残存させる手術法に特有の合併症であること、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ことを明らかにした。また本症の素因遺伝子解析研究も進捗させた。

#### A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされる。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ため、素因遺伝子解析を実施中である。

また、本症は2015年より指定難病に認定さ

れているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。そこでわれわれは平成29年度に、臨床経過を解析し、その残存症状について検討した。ついで平成30年度にはキアリ1型奇形における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るが、そのような術後の悪化が起こる頻度や残存症状との関連は明らかになっていなかったため、その術後変化について後方視的に検討した。平成31年度においては、術後増悪を予防する方法について検討した。

また、素因遺伝子解析について継続して実施した。

#### B. 研究方法

平成29年度においては、2003年7月から2017年10月の間に北海道大学病院神経内科または脳神経外科に通院中の患者27例(キアリ奇形1型を伴う症例22例、キアリ奇形2型を伴う症

例 1 例、頸椎融合症を伴う症例 1 例、特発性 3 例) の臨床経過を後方視的に解析し、残存症状を調査した。

平成 30 年度においては、北海道大学病院脳神経外科において、2002 年から 2017 年までの間に硬膜外層切除を伴う大孔減圧術を受けたキアリ奇形 1 型患者で、術前の MRI があり、術後 3 か月以上の MRI による経過観察が行われている患者を対象として後方視的に術後増悪について解析した。

平成 31 年度においては、2007 年から 2016 年の間でキアリ I 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、術後予防方策について考察した。

素因遺伝子解析については症例を徐々に蓄積し、最終的に家族発症例 (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) 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。

(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

平成 29 年度に実施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  $-0.60$ ,  $P = 0.03$ )

平成 30 年度に実施したキアリ奇形術後経過に

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。

平成 31 年度に実施した術後増悪を予測する因子の検討では、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た。

素因遺伝子解析研究については、家系例については、表現型は異なるものの母も罹患者である可能性も考慮し、母を患者とした場合としなかった場合の両パターンでフィルタリングを

行ったが、明瞭な原因遺伝子変化は見出されていない。CNVについては、XHMM (eXome Hidden Markov Model, エクソーム隠れマルコフモデル) による解析を行ったが、現時点で明瞭な結果は得られていない。既知の神経疾患および代謝性疾患や骨系統疾患の責任遺伝子を特に候補遺伝子として注意を払いつつ、SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) でカバーされる全ての遺伝子について検討しているが、現時点で明瞭な結果は得られていない。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異も明らかにした。

#### 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わっ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。また、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。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、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。

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. 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。
2. キアリ奇形 1 型の術後臨床経過を後方視的に解析し、とくに術後残存症状について報告した。術後早期の空洞拡大は、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因が考察され、術後長期経過後の空洞拡大は、硬膜を一部残存させる手術法に特有の合併症であると考えられた。
3. 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。
4. 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. 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) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia.

**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

神経有棘赤血球症に関する研究

研究分担者 中村 雅之  
国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・准教授

【研究要旨】 神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の中で頻度の高い有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群に関して診療の手引きを作成した。またこれら疾患に対して全国から集積した血液サンプルを用いて遺伝子変異解析、責任タンパク質の発現解析ならびに臨床症状の解析を行った。変異と表現型の相関は明らかでなかった。有棘赤血球舞踏病は、認知機能障害を含む精神症状をきたす割合が高く、遺伝子変異は関東以西に一部創始者効果を認めた。McLeod症候群は有棘赤血球舞踏病患者に比べ発症年齢が遅く、進行もより緩徐であった。McLeod症候群患者赤血球膜では有棘赤血球舞踏病の責任タンパク質であるchoreinの発現が有意に低下しており、共通分子病態の可能性が示唆された。

A．研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）とMcLeod症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められる。分子遺伝学的研究の進歩により、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかにされ、遺伝子診断により確定診断が可能となっている。本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関する手引書等は存在しなかった。今回、中核群の中で頻度の高いChAcとMLSに関して診療の手引の作成を行った。また両疾患に関して、全国から集積したサンプルを用いて遺伝子解析（ChAc, *VPS13A*; MLS, *XK*）と

責任タンパク質（ChAc, chorein; MLS, *XK* タンパク質）の解析を行った。

B．研究方法

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

日本全国から集積した神経有棘赤血球症疑いの患者血液から遺伝子 DNA、RNA、赤血球膜分画を抽出した。赤血球膜分画の chorein ウエスタンブロットや XK タンパクのウエスタンブロットを行った。*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子についてサンガー法によるシーケンシングと TaqMan probe を用いた CNV 解析を行い、17 名の日本人 ChAc 患者と 6 名の MLS 患者の分子診断を行った。

(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

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

#### 2. MLS

6 症例全てに *XK* 遺伝子変異を同定した。6 症例中 3 症例が新規の変異であった。

MLS 患者全例の赤血球膜分画における chorein の免疫反応が健常者と比べて有意に低下していた。全例 *VPS13A* 遺伝子変異は持たなかったが、そのレベルは ChAc の *VPS13A* 遺伝子変異保因者レベルであった。

発症年齢は平均 46.8 歳 ± 8 歳 (33~67 歳)、初発症状は、不随意運動が 4 例、筋力低下が 2 例であった。初発症状の発症から最終診断までの経過年数は、平均 16.8 ± 6.7 年 (8~26 年) であった。分子診断により確定できた MLS は、ChAc と比べて発症年齢が遅いことが示唆された。

### 3. ChAc

ChAc17 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。

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

1. 神経有棘赤血球症 診療の手引き

ChAc や MLS は神経有棘赤血球症の中核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でありエビデンスは乏しいのが現状である。このため、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成には至らず、現在までの知見に基づく診療の手引の作成にとどまっている。今後はさらなるエビデンスの蓄積とともに、より精度の高いガイドライン作成が望まれる。



核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でありエビデンスは乏しいのが現状である。このため、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成には至らず、現在までの知見に基づく診療の手引の作成にとどまっている。今後はさらなるエビデンスの蓄積とともに、より精度の高いガイドライン作成が望まれる。

## 2. MLS

日本人 6 例の MLS の分子診断を行い、3 つの新規変異を含む XK 遺伝子変異を同定した。ChAc と MLS の臨床症状は酷似しており、chorein 欠損と XK タンパク質欠損に共通分子病態が存在することが示唆される。今回、chorein と XK タンパク質の相互作用が示唆され、McLeod 症候群の患者赤血球膜では chorein が低下していた。両者の臨床症状は酷似するが、ChAc の発症年齢が約 30 歳であるのに対して、MLS は約 46 歳であり、進行も緩徐である。中枢神経系における解析が必要であるが、これらから McLeod 症候群においては chorein 低下が分子病態に深く関わる可能性が示唆された。

## 3. ChAc

既報の 22 例を含めた日本人 ChAc 39 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

神経有棘赤血球症の中核群である ChAc と MLS に関する診療の手引を作成した。

MLS に関して、XK 遺伝子の変異解析を行った。全例 chorein ウエスタンブロットの結果 chorein の免疫反応は低下しており、chorein と XK タンパク質の相互作用の存在が示唆された。

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。両疾患について診療ガイドラインを作成するために臨床的および基礎医学的な病態生理を含めたエビデンスを蓄積する必要がある。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

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

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Natsuki Sasaki, Nari Shiokawa, Yoshiaki Nishida, Kaoru Arai, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Shinsuke Narumi, Yasuo Terayama, Takenobu Murakami, Yoshikazu Ugawa, Hiroki Sakamoto, Satoshi Kaneko, Yusuke Nakazawa, Ryo Yamasaki, Shoko Sadashima, Toshiaki Sakai, Hiroaki Arai, and Akira Sano: Novel pathogenic X Kmutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein. *Neurology: genetics*, 5: e328, 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, 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

## 2. 学会発表

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Kyoko Meguro, Akira Sano: Molecular diagnosis and symptoms of the six cases of McLeod syndrome. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry  
Sep. 8, 2018 Kobe Japan

Yoshiaki Nishida Masayuki Nakamura, Akira Sano: Novel pathogenic mutations in the *VPS13A* gene in patients with Chorea-acanthocytosis and clinical diversities in Japanese patients. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry  
Sep. 8, 2018 Kobe Japan

Nakamura M, Sakimoto H, Nagata O, Arai K, Sano A: A mouse model of Chorea-Acanthocytosis, 9<sup>th</sup> International Meeting on Neuroacanthocytosis Syndromes Dresden, Germany, 2018

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 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られた。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。

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得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ることがわかり、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。24 例の短期間の 9 回使用における HAL 治療（サイバニクス治療）と通常の歩行運動療法のクロスオーバー法の検定で比較され、2 分間歩行テストの距離で HAL 治療に 10.066%（ $p=0.0369$ ）の上乗せ改善効果があった。通常歩行運動療法のみで 9.297%改善し HAL 治療単独で 24.874%の改善効果を認めた。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得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可能か研究する必要がある。

（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

初年度において、企業の使用成績調査に対して医学専門家としてアドバイスをとおこない、使用成績調査のデータ収集項目に反映させた。

2 年度以降は、それを評価した上で、研究者主導の診療録に基づく後ろ向きおよび前向き観察研究を独自で計画した。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した。

HAL 医療用下肢タイプが筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなどにも適応となっており、共通したデータ収集・解析が可能であるため、二年目の 2019 年 1 月に当研究班と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」班の合同プロジェクトとして行うことになった

た。共通で使える観察研究プロトコールに変更し、EDCを設計し、中央モニタリングをすることとした。

#### C．D．研究結果・考察

初年度は、企業の使用成績調査のプロトコール作成支援をおこなった。その中で患者の日常生活上のベネフィットに関してQOL等のデータ収集としてEQ-5Dだけでなく、期待損失度を評価する日本語版DRSを導入した。PMDAの審査過程で要求されている、過負荷に伴う筋障害、過用性筋力低下などの有害事象のリスク、クレアチンキナーゼ（CK）の上昇がおきるかどうかを検証する様にした。

2年度以降は、研究者主導での観察研究を検討した。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ことにした。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ことにした。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取集し、疾患別パラメータを検討した。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こととした。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た。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。

2年度に上記のプロトコールとEDCを完成させ、順次、倫理委員会承認を得て、多施設共同の観察研究プロトコールを完成させた。自施設から上記症例データを蓄積し開始し、最終年度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。

データ収集と同時に、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

製造販売企業が行う使用成績調査に対して医学専門家として、アドバイスを行う必要があるが、さらに、企業主導では行えない、薬剤と医療機器の複合療法などの項目ではが十分できないことがあきらかとなった。そのため、研究者主導で、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と考えられた。

#### 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. サイボーグ型ロボット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. 第8回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、「HAL医療用下肢タイプの治験とその後—機能再生治療」（富山国際会議場 2017年4月22日）

2. 第59回日本老年医学会学術集会「Cyborg型ロボットHALの適応と効果—今後のパーキンソン病への適応拡大に向けて」（名古屋国際会議場 2017年6月15日）

3. 第59回日本小児神経学会学術集会「HAL医療用下肢モデルによる神経筋疾患等に対するサイバニクス治療とは何か?」（大阪府立国際会議場(グランキューブ大阪) 2017年6月15日）

4. 第26回日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会「HAL医療用下肢タイプを使用したサイバニクス治療について: 神経筋疾患から脳血管障害まで」（高知市文化プラザ かるぼーと 2017年6月24日）

5. 8th J-CAN2015, 「HALの神経変性および神経・筋疾患に対する臨床応用」（ベルサール八重洲 2015年8月29日）

6. WCN2017 京都 「CYBERNIC TREATMENT WITH THE CYBORG-TYPE ROBOT HAL: ENHANCING FUNCTIONAL REGENERATION IN PATIENTS WITH RARE INCURABLE NEUROMUSCULAR DISEASES」（国立京都国際会館 2017年9月16日）

7. 第76回日本公衆衛生学会総会「重度身体障害者(ALS,筋ジストロフィーなど)のコミュニケーション支援の取り組み」（かごしま県民交流センター 2017年11月2日）

8. 第35回日本神経治療学会総会「運動ニューロン疾患に対する新たな歩行運動療法としてのサイバニクス治療」（ソニックシティ 2017

年 11 月 17 日)

9. 日本医工学治療学会第 34 回学術大会「HAL の医師主導治験からみた展望:サイバニクス治療と機能再生」(大宮ソニックシティ 2018 年 3 月 18 日)

10. 第一回ヘルスデータアナリティクス・マネジメント研究会「医療機器と福祉機器の臨床評価とは何か?:治験からリアルワールドエビデンスへ - HAL などサイバニクスをめぐる - 」(2018 年 4 月 14 日 立教大学池袋キャンパス)

11. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会 シンポジウム 1「サイバニクス治療-HAL を使用した運動学習について」(2018 年 5 月 12 日 いわて県民情報交流センター(アイーナ))

12. 第 59 回日本神経学会学術大会「HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療とは何かー現状と今後」(2018 年 5 月 25 日 さっぽろ芸術文化の館)

13. 平成 30 年金沢大学十全医学会総会・学術集会「サイボーグ型ロボット HAL による運動機能再生:治験,保険診療,長期使用効果へ」(2018 年 6 月 19 日 金沢大学十全講堂)

14. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会「神経疾患、神経・筋疾患等に対するサイバニクス治療-Cyborg 型ロボット HAL の臨床」(2018 年 6 月 29 日 福岡国際会議場)

15. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会(第 4 回日本リハビリテーション先端機器研究会合同企画)シンポジウム「HAL 医療用下肢タイプによる機能再生」(2018 年 6 月 30 日 福岡国際会議場)

16. 日本 ALS 協会福島県支部講演会「治らない病気に向き合い 症状を改善するために」(2018 年 7 月 7 日 郡山市総合福祉センター)

17. 第 23 回日本難病看護学会学術集会「難病ケアにおける先端医療ロボットの活用と共生社会 - ロボットスーツ HAL とサイバニクスインターフェースが開くもの」(2018 年 7 月 22 日 新潟県立看護大学)

18. 第 182 回東北小児神経学研究会「神経筋疾患から各種神経疾患に対するサイバニクス治療 - HAL 医療用下肢タイプの臨床と今後」(2018 年 8 月 18 日 HUMOS5 仙台)

19. 第 54 回脊髄・末梢神経・筋疾患懇話会「HAL 医療用下肢タイプの現状と今後～神経・筋疾患及び末梢神経性疾患等を中心に～」(2018 年 8 月 24 日 ホテル青森)

20. 第 28 回遺伝医学セミナー「遺伝性神経筋疾患治療の進歩:遺伝子診断・治療・機能再生治療(HAL を使った)の複合療法へ」(2018 年 9 月 8 日 ホテル阪急エキスポパーク)

21. SMA 家族の会 SMA 評価リハビリ勉強会「SMA 患者さん(子ども)の HAL 使用について最新の話」(2018 年 10 月 8 日 バイオジ

エン・ジャパン本社)

22. 第一回 Japan SMA Expert Conference 「SMA 患者への新たなリハビリテーションの展望」(英題 New Horizon of SMA Rehabilitation ) (2018 年 10 月 20 日 イイノホール & カンファレンスセンター)

23. 第 72 回国立病院総合医学会「多職種連携による臨床開発から普及まで (HAL 医療用下肢タイプと Cyin について)」(2018 年 11 月 9 日 神戸国際会議場)

24. 東京-モスクワ国際医学フォーラム 2018 「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases (nanbyo)」(2018 年 11 月 24 日 政策研究大学院大学)

25. 済生会神奈川県病院講演会「患者さまと共に難病を乗り越えるーロボットスーツ HAL と SEIQoLー」(2019 年 2 月 15 日 済生会神奈川県病院)

26. 第 7 回日本脳神経 HAL 研究会「HAL 医療用下肢タイプの今までの治療と今後の複合療法について」(2018 年 2 月 23 日 つくば国際会議場)

27. SMA Forum in Sapporo 「脊髄性筋萎縮症の病態からヌシネルセン髄注をつかった最新治療とサイボーグ型ロボット HAL との併用療法、その他の疾患への複合療法まで」(2019 年 3 月 12 日 札幌医科大学)

28. 日本医学会総会 2019 中部 HAL セッション 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)

29. 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)

30. 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ーその仮説と臨床試験(治験)をめぐるー」(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)

31. 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)

32. 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)

33. 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) 34. 日本神経治療学会優秀演題「脊髄性筋萎縮症

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」  
総合分担研究報告書

患者の歩行機能に対するヌシネルセン及びcyb  
org 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)35. 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1  
1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

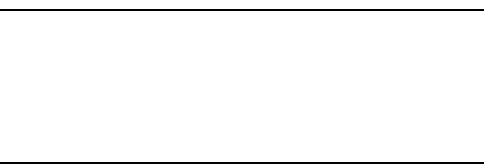
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書  
神経変性疾患領域における基盤的調査研究

脊髄髄膜瘤にする全国の脳神経外科医療機関及び全国47都道府県指定難病窓口へのアンケート調査

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

平成27年より指定難病となった脊髄髄膜瘤に関し、その啓蒙と認知度向上、医療者側・行政側の問題点を明らかにすることを目的に、全国の脳神経外科医療機関及び全国47都道府県指定難病窓口にアンケート調査を行った。



A．研究目的

平成27年より脊髄髄膜瘤は指定難病となり成人期も医療費助成の対象となったが、その認知度・啓蒙も含めて実態を調査するため、平成29年度・30年度の研究では全国の脳神経外科医療機関にアンケート調査を行った。また毎年どの診療科からどの程度申請がされているのか、行政側の申請に関する問題点は何があるのかを明らかにすることを目的に、平成31年度の研究では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。

B．研究方法

平成29・30年度は全国の脳神経外科を有する国立・公立・私立の大学病院（本院・分院含む）163施設、小児総合医療施設18施設、その他総合病院を含めた計400施設に「脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療助成に関するアンケート」を送付し、その結果をまとめた。平成31年度は全国47都道府県指定難病申請窓口アンケートを送付し、無記名での返却を依頼した。（倫理面への配慮）  
東京慈恵会医科大学倫理委員会承認済  
個人情報を含みたくない内容とした。

C．研究結果

平成28年度・平成29年度中に出生した脊髄髄膜瘤患児はそれぞれ122人（男児57人：女児65人）、86人（男児43人：女児43人）で、脳神経外科医が診察して

D 考察、E．結論

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あり、担当科のみならず関連各科への啓蒙も必要であることが判明した。今後医療機関宛てに申請に関するポスターを作製し配布するなど、啓蒙活動の継続が必要である。

また申請に関して医療機関側および行政側双方の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などが望まれる。小児慢性特定疾病からの移行がスムーズに移行できているかどうかを、年度単位の申請者数の推移を評価するとともに、関連学会への協議を持ち掛ける必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

第46回日本小児神経外科学会  
（平成30年6月8・9日 東京）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

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（第2報）」と題し発表

第48回日本小児神経外科学会  
（令和2年6月5・6日 長野）で  
「脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成（指定難病申請）に関する都道府県指定難病申請担当窓口へのアンケート調査」と題し発表予定

いる成人脊髄髄膜瘤患者は 280 人（男性 120 人：女性 160 人） 248 人（男性 122 人：女性 126 人）であった。脊髄髄膜瘤が指定難病されたことを「よく知っている」のは 2 回の調査で 19%から 22%に上昇し、「全く知らない」も 37%から 25%へ低下しており、1 年目の調査により啓蒙がなされ認知度が向上したことが判明した。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からが多いが、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が必要か、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。

G. 知的所有権の取得状況  
該当なし



## パーキンソン病診療ガイドラインの作成

### 医療経済分析研究

#### 遠隔診療の確立

服部 信孝

順天堂大学脳神経内科

診療ガイドライン(GL)は患者への標準的な医療の提供に役立つ。PDのガイドラインは2002年に日本神経学会より作成され、2011年に改訂され、2018年5月15日にパーキンソン病診療ガイドライン2018を発刊した。このGLはPD治療について“エビデンスに基づいた診療(evidenced based medicine; EBM)”の手法を用いて作成した。また、神経変性疾患は多彩な症状に悩まされるという病気の特異性上全ての臨床疑問がEBMで解決できるわけではない。この点を踏まえて新しいPD診療ガイドラインはEBMの手法を用いた、clinical questionとそれ以外の臨床疑問をQ and Aとして区別して作成した。

PDは多彩な症状をみとめる疾患であり、多種類のPD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行わず用いる場合がある。そのため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。本研究では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PD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。

前述したとおり、PDは診断及び治療が複雑であり、専門医の診療は患者の状態をより改善できることが知られている。しかしながら、運動機能障害によるアクセスの問題、専門医の人数が不足している問題などが挙げられ質の高い診療を提供することが困難である。このような状況の中で、専門医による遠隔診療はPD患者へ質の高い医療を提供することが期待できる。本研究ではiPadを用いた遠隔診療は対面式と比較して同等の診療が行えることを明らかにした。さらにより対面式の診療に近い拡張現実(AR; augmented reality)を用いた遠隔診療の開発を進めており、10人の患者に実際に使用し満足度のアンケート調査を行いおおむね良好な結果であった。

#### A. 研究目的

PDは頻度の高い神経疾患であり、多種類の治療薬があるが、多彩な症状を呈するため診断および治療は難しいことが多い。本研究ではPDの診療を標準化するための診療ガイドラインの作成、PDの治療に対する費用対効果を算定するための礎を築く研究、PDの診療をより効率化するための遠隔診療の導入に対する研究を行うことを目的とする。

#### パーキンソン病診療ガイドラインの作成

PDの診療について統一された指針(診療ガイドライン)があれば、診療への一助となる。標準的な診療を提供するためには統計学的に有用性

が証明された治療、すなわちランダム化比較試験(randomized control trial; RCT)による評価に基づく、いわゆる“エビデンスに基づいた診療(evidenced based medicine; EBM)”の実践が重要である。そこで、質の高いRCTを統合し、ガイドラインに提示すべき臨床の疑問(clinical question; CQ)への答えを導くことができる。一方でPDの進行や症状は患者間で同一ではなく、個々に対応する必要がある。さらに自律神経機能障害をはじめとした多彩な非運動症状に対する治療は非常に重要な問題であるが、治療薬が少なく評価も難しい。すなわち、RCTでは解決できない問題も多く、EBMの手法と取るこ

とができない。これらの背景を踏まえて本研究では、EBMの手法を用いた、アウトカムの評価に基づいて作成する臨床疑問と従来通り論文の結果に基づいて作成する臨床疑問の両方を取り入れた新しいガイドラインの作成を目的とした。

#### 費用対効果に関する検討

PDは、中脳黒質のドー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PD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。

QALYは生活の質(Quality of Life; QOL)と生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。本研究ではPD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。

#### 遠隔診療に関する検討

PDは運動症状のみならず多彩な非運動症状を認めるため、患者の苦痛や介護者の負担が多い疾患である。多種類の治療薬が開発されており、有効性は比較的高いが、症状や副作用を加味しながら治療薬を組み合わせる必要があるため、専門医の手厚い診療が必要である。また、治療が不十分な場合は活動性が低下し、長期にわたる入院や介護施設での管理などが必要となり医療費の高騰にもつながる。そのため、専門医との密な連携を行い適切な診療が必要である。しかし、PDを専門とする医師や医療機関は限られており、効率良く専門医の診療が患者に施されるかは重要な課題である。近年、通信技術の発展によりテレビ電話によるコミュニケーションが可能となり、遠隔診療が保険収載となっている。本研究ではPD診療における遠隔診療の有用性を明らかにすることを目的として、iPad(Apple Inc. CA)を用いたテレビ診療(テレメディスン)を行い、満足度や評価の妥当性について検討した。さらに、対面診療に近い遠隔診療の実現のため拡張現実(AR; augmented reality)への応用に取り組む。

## B.研究方法

#### パーキンソン病診療ガイドラインの作成

EBMの手法を用いて作成するには臨床疑問CQの選定が重要である。科学的な根拠を示すためにCQはP(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome)に則って作成する必要がある。つまり、RCTによる研究がなされていることが重要である。PD診療においてEBMの手法を用いて作成する場合、RCTが数多く行われている早期PDの治療方針と進行期PDの治療方針とした。CQの案を作成し、患者、神経内科医、脳神経外科医、

一般内科医、看護師、薬剤師が集まりパネル会議を行い、CQの決定、重要なアウトカムの選定を行った。重要なアウトカムに関して日本医学図書館協会に依頼し検索式を作成し、PRISMA flowに則り論文を抽出し、メタ解析を行った。メタ解析の結果に基づき推奨文を作成し、ガイドライン作成委員会、パネル会議で吟味した。

一方で、神経変性疾患は診断や治療の評価が難しく、RCTが行われていない臨床疑問も数多く存在する。これらについては診断・予後、治療総論、運動症状の治療、非薬物療法、非運動症状の治療、将来の治療の可能性に分けて50のQ and Aを提示し、ガイドライン作成委員会会議で作成し内容を吟味した。

#### 費用対効果に関する検討

当院に外来通院中、あるいは入院中のPD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。PD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。

#### 遠隔診療に関する検討

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

UPDRS、modified Hoehn and Yahr Stage、BDI、テレメディスンに対する満足度のvisual analogue scale (VAS)を行った。

#### C.結果

##### パーキンソン病診療ガイドラインの作成

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

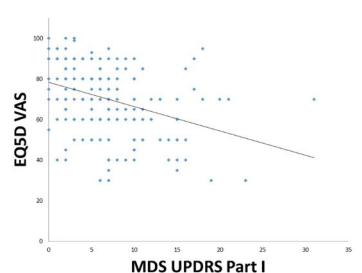
今回は治療ガイドラインから診療ガイドラインへ改訂したこともあり、治療のみならず、診断や病態に関する総論を新しく追加した。序章に総論としてPDの診断基準、疫学、遺伝子、環境因子、症状についてまとめた。2015年に報告されたMDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's diseaseを標準的な診断基準とした。また、高騰する医療費は社会問題にもなっており、医療経済に与える影響についても触れた。

CQで取り扱うことが難しい治療や症状については前回までの作成方法を踏襲したQ and Aとして、narrative reviewを行った。2011では取り上げなかったQ and Aとして“レム睡眠行動障害、嗅覚低下、便秘はPDの診断に有用か”、“画

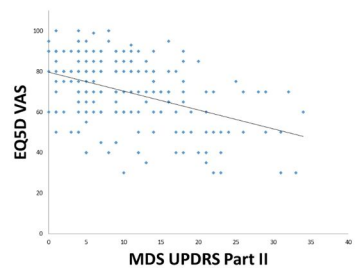
像検査はPDの診断に有用か?”、“妊娠した場合、このPD薬はどのように調整するか”、“終末期を踏まえた医療及びケアはどうあるべきか”について作成をした。

ガイドライン委員会で作成したドラフトについて、評価調整委員に作成手法及び内容について評価を受けた。評価に基づき改訂を行い、日本神経学会のホームページにパブリックコメント版として、公開した。パブリックコメントの内容を確認、修正を行い最終版として報告した。2018年5

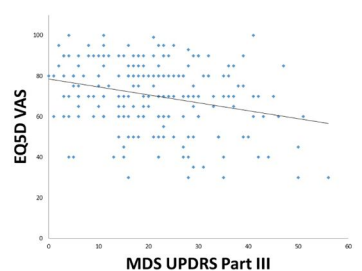
図1: EQ-5D-5L VASとMDS-UPDRSの相関



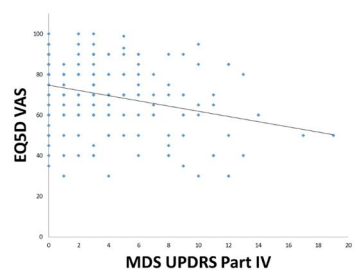
Spearman'  $\rho = -.385$  ( $p < 0.01$ )



Spearman'  $\rho = -.382$  ( $p < 0.01$ )



Spearman'  $\rho = -.232$  ( $p < 0.01$ )



Spearman'  $\rho = -.259$  ( $p < 0.01$ )

月15日に医学書院より刊行され、現在神経学会のホームページにおいても閲覧可能である。

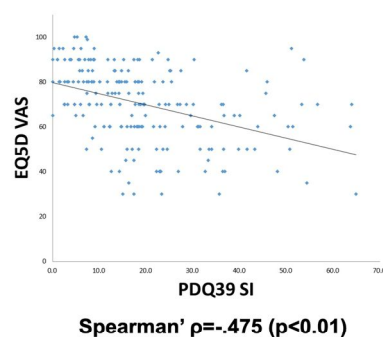
### 費用対効果に関する検討

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。

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1)

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2)

図2: EQ-5D-5L VASとPDQ-39の相関



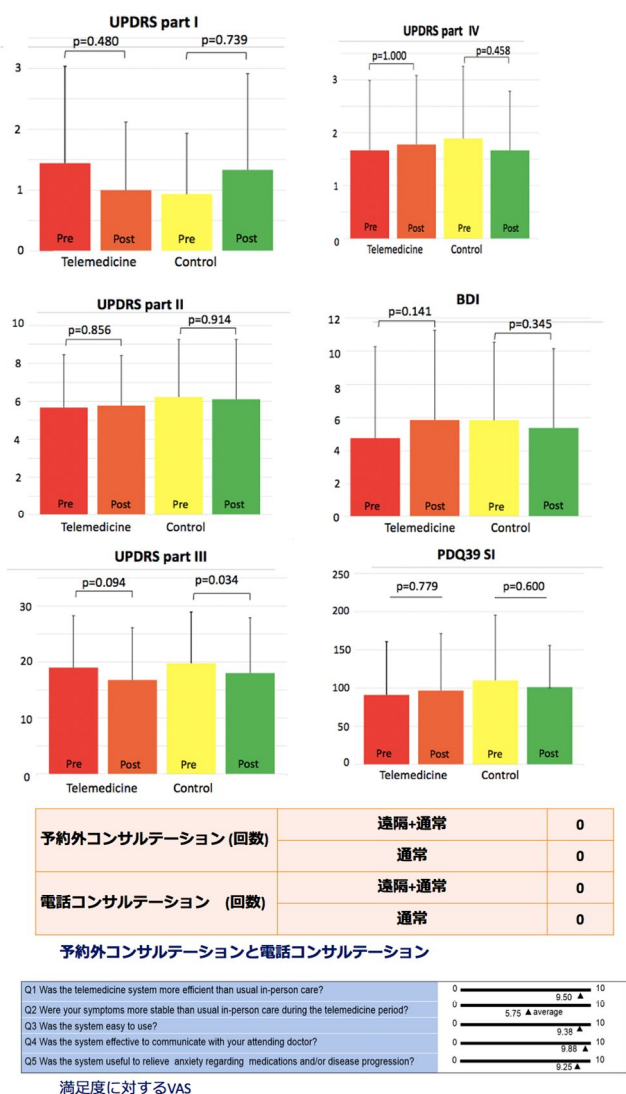
Sub-categories	MEAN	SD	Spearman' $\rho$
Mobility	25.9	23.8	-.539 ( $p < 0.01$ )
ADL	19.2	19.9	-.384 ( $p < 0.01$ )
Emotional well being	23.4	20.2	-.352 ( $p < 0.01$ )
Stigma	13.9	16.5	-.139 ( $p < 0.01$ )
Social support	7.71	14.0	-.273 ( $p < 0.01$ )
Cognition	28.4	21.0	-.265 ( $p < 0.01$ )
Communication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

### 遠隔診療に関する検討

PD患者10症例(男性7人、平均年齢53.5±5.5歳)について検討した。UPDRSパートIIIは通常診療の前後で改善を認めた(前18.4±9.7、後18.0±9.9,  $p = 0.034$ ,  $N = 9$ )が、テレメディスンを併用した期間では変化がなかった(前19.3±8.8、後15.7±9.4,  $p = 0.051$ ,  $N = 10$ )。

この変化はコントロール期間で薬剤調整を行ったことが影響していた。その他の評価(PDQ-39 SI、UPDRS パート I、II、III、 modified Hoehn and Yahr Stage、BDI)に変化はなくテレメディスンの認容性は問題なかった。さらに、満足度についての VAS は高かったが、エキストラの受診や電話相談の頻度は両期間で変わらなかった(図3)。

図3 遠隔診療と対面診療における評価



また、より対面式の診療に近い拡張現実 (AR; augmented reality)を用いた遠隔診療の開発を進めており、10人の患者に実際に使用し満足度のアンケート調査を行いおおむね良好な結果であり、現在、論文投稿中である。

#### D.考察

本研究ではPD患者に対して標準的な治療を提供するためのガイドラインの作成を行った。標準的な治療を提供するためには過去のRCTを統合したメタ解析が必要である事が示された。また、clinical questionの作成には患者を含めて疾患に関わる全職種により価値観を統一することが重要であると考えられた。しかしながら神経変性疾患の特徴として、広範囲の神経障害に起因する多くのclinical questionがありその多くはRCTがおこなわれておらず、メタ解析によるガイドラインの作成には適していない。これらに関しては従来どおりのnarrative reviewにより作成をする必要があった。いわゆるEBMに則ったガイドラインの限界であり、今後ガイドラインを作成するにあたって解決すべき問題点と考えられた。

また、超高齢社会に突入した本邦では国民皆保険を維持するために、診療における医療経済への配慮は避けて通れない。パーキンソン病診療ガイドライン2018では医療経済に関しても触れているが、本邦からのPD診療におけるエビデンスは少ない。そのため、本研究を介してPDにおける費用対効果を明らかにする事を開始した。費用対効果は治療にかかった費用におけるQOLの改善効果の割合をもとに算出している。このQOLの評価にはEQ-5Dが用いられるが、PDの運動症状とQOL評価に適しているかどうかを明らかにすることは適切な費用対効果を割り出すためには重要であると考えられた。今回の研究結果ではEQ-5D-5LのVASスケールとPD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PDのQOLを正確に評価していることが示唆された。PDを適切に診療するためにはガイドラインによる標準化が必要であり、適切な診療は医療費の抑制につながる事が期待できる。しかし、PD

診療は複雑であり、専門医による介入が必要である。しかしながら、運動機能障害を合併することから専門医へのアクセスが困難な状況に置かれる患者も多い。そのような状況の中で遠隔診療はPDの適切な診療に有用である。そのため遠隔診療は対面式の診療に代用可能であることを検討することは重要である。本研究結果から遠隔診療は対面式と同等であることが示された。今後は遠隔診療が対面式の診療とほぼ同等の診療が可能になるように検討をする必要があると考えられる。

## E. 結論

本研究ではPD診療の標準化を目指し、EBMに基づいた診療ガイドラインの作成、費用対効果への検討、専門医へのアクセスを簡便にする遠隔診療の開発を検討し成果を得た。

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

また、今回は治療のみならず、診断も網羅している。本邦は超高齢社会に突入しており、PDの有病率が年々上昇している。そのため、神経内科医以外でもPDを診療する必要がある。このガイドラインを読むことで、PDの病態から診断、さらに治療までがわかるため、PDを診療に関わる人々に有用であると思われる。しかし、その一方で合計288ページと前回と比較して1.5倍程度になり、ベッドサイドで調べるには煩雑であり簡易版の作成が必要と考えられた。

## E. 結論

エビデンスを軸に専門家だけではなく、患者を含めた多職種の見解を反映しており、より標準的なガイドラインを作成した。しかし、ベッドサイドでは分量が多く簡易版の作成が必要であり、今後

の課題として検討していく。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, Okuzumi A, Oji Y, Mori A, Hori M, Aoki S, Hattori N: Neuromelanin and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Mov Disord* 33:1488-1492, 2018

Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N: Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta Neuropathol Commun*. 6:96

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, ID 9403295, <https://doi.org/10.1155/2019/9403295>.

Okuzumi A, Hatano T, Ueno SI, Ogawa T, Saiki S, Mori A, Koinuma T, Oji Y, Ishikawa KI, Fujimaki M, Sato S, Ramamoorthy S, Mohny RP, Hattori N. Metabolomics-based identification of metabolic alterations in PARK2. *Ann Clin Transl Neurol* 2019, in press

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.

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.

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.

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.

波田野琢、服部 信孝【パーキンソン病と類縁疾患良くなる、良くするパーキンソン病】実地医家が知っておくべきパーキンソン病の現在 パーキンソン病診療ガイドライン *Medical Practice* 35 巻 Page360-367 2018年

波田野琢、齊木臣二、服部信孝 【Parkinson 病の診断と治療 update】Parkinson 病のバイオマーカー *神経内科* 89 3 巻 Page 227-233 2018年

波田野琢、服部信孝【パーキンソン病の最新情報】[第 2 部]早期治療はどうあるべきか。難病と在宅ケア 24 巻 7 号 Page 8-11 2018年

波田野琢、服部信孝 【神経系のトランスポーター Up to date】トランスポーターと疾患 パーキンソン病 *Clinical Neuroscience* 36 巻 Page 715-719 2018年

下泰司、波田野琢、武田篤、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療新しいガイドライン *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 403-407 2018年

波田野琢、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療 早期パーキンソン病治療 *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 408-412 2018年

日本神経学会監修 パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編集 パーキンソン病診療ガイドライン 2018 東京 医学書院 2018年

## 2.学会発表

波田野 琢、大山 彦光、下 泰司、服部 信孝。  
不随意運動にも色々ある。診断と鑑別について。第  
36 回日本神経治療学会学術集会、東京、2018 年  
11 月 23 日～25 日

波田野 琢、服部 信孝。Hands On 2 「実地に  
沿ったパーキンソン病診療のノウハウ:エキスパー  
トはどう診療するのか?」。日本神経学会 第 15 回  
生涯教育セミナー。2018 年 5 月 23 日

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

### 1.特許取得

特になし

### 2.実用新案登録

特になし

### 3.その他

特になし



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 -

研究分担者 保住 功 岐阜薬科大学薬物治療学教授

研究要旨

全国から脳内石灰化症患者の相談、登録を行った。また、家族例を中心に遺伝子検索を行った。機能解析、病態解明を行い、新たな変異を見出した。IBGC、特にSLC20A2変異患者の髄液中の無機リン(Pi)の値がバイオマーカーになることを見出した。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）で見出した遺伝子変異においては、野生型PiT-2の約30%のリン酸の輸送活性が保持されていることを見出した。この所見は今後の創薬開発の基盤となると考えられた。また、患者や家族の語りに基づく質的研究、タウPETによる検索等を行い、診療マニュアルの作成のためのエビデンスを作り上げている。

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, PDGFB等の遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行う。家族例やいとこ婚の症例を重点的に、遺伝子検索を行う。

収集できた患者の髄液からバイオマーカーの検索を行う。IBGC患者の髄液中のNa, K, Cl, Ca, Piの値を測定し、検討する。

収集できた患者の血液からバイオマーカーの検索を行う。IBGC患者30症例の血液中のビタミンD3(25(OH)D、1,25(OH)<sub>2</sub>D)の値について、RIA法（SRLに依頼）で測定し、検討する。

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)細胞を樹立した。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。

PDGFB遺伝子変異患者にインタビューを行ない、そのデータに関する質的内容分析を行う。

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でリン酸化タウを予備的に検索し、検討を行い、臨床的検索に活用していく。

「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。

(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、個人情報には匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

患者検体(髄液、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

現在登録患者の総数は約400症例 家族例の40%にSLC20A2変異、10%にPDGFB変異を認めた。

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

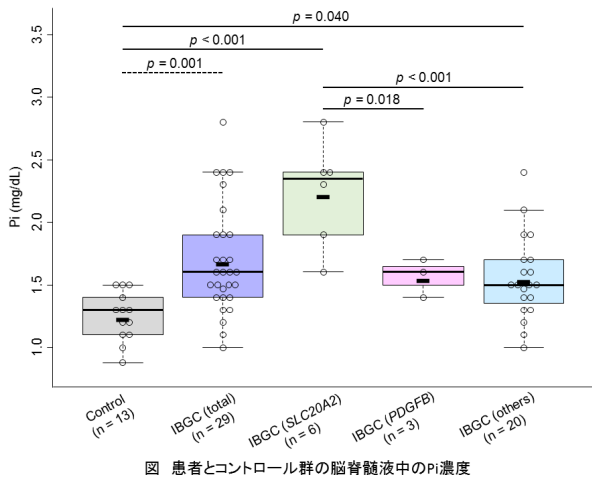
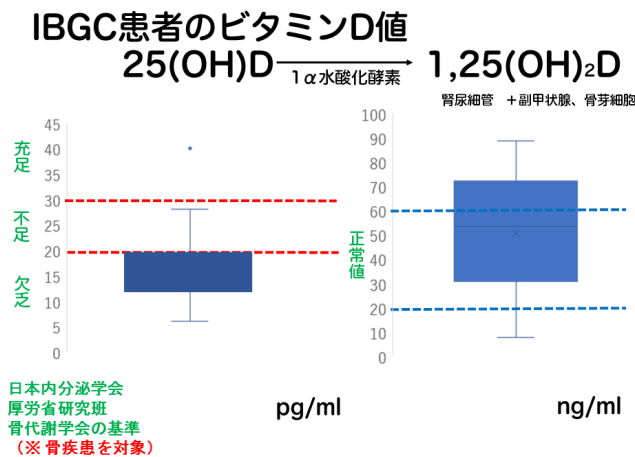


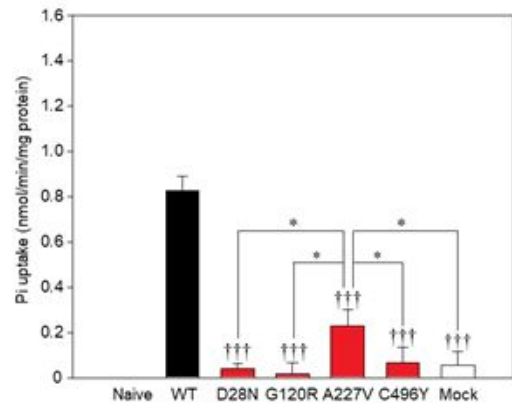
図 患者とコントロール群の脳脊髄液中のPi濃度

IBGC 患者 30 症例の  $25(\text{OH})\text{D}$  の値は  $16.2 \pm 6.71$  pg/ml、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の値は  $49.5 \pm 23.9$  ng/ml であった(下図)。 $25(\text{OH})\text{D}$  の値は日本内分泌学会、厚生省研究班骨代謝学会の基準(骨疾患を対象)では、 $< 30$  ng/mL は非充足非充足域に当たる。



さらに新たに 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、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

を樹立した。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)で見出した遺伝子変異においては、野生型 PiT-2 の約 30% のリン酸の輸送活性が保持されていることが見出された(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。*SLC20A2* 変異患者とはその結果について差が見られ、現在詳しい解析を行っている。

PBB3 を用いたタウ PET 検査については、DNTC 疑いの家族例、*PDGFB* 変異のある 1 症例で検索が行われ、検索症例を蓄積中である。

「診療ガイドライン」に準じた「診療マニュアル」原案を作成し、推敲中である。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 患者の登録数は現在も増加している。ほとんど無症状の患者を含めれば、わが国における患者の総数は、現在の登録患者の数倍は存在するものと推測される。

「脳内石灰化」という切り口で見ると、小児症例では、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ていない。近年では DNTC 剖検報告もほとんど見られない。

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。今後、国際会議等を通じて、検討、名称の統一、本邦における疾患名の検討も必要になるであろう。

これまで、家族性の FIBGC で原因遺伝子が見つかっている家系は約半数で、諸外国の報告とほぼ一致している。他の遺伝子についても、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析中である。

IBGC のバイオマーカーとして髄液中の Pi が有用である。IBGC 患者の血中の 25(OH)D の低値は日本人一般に認められる傾向で、必ずしも IBGC 患者に特徴的なものではない。

また臨床症状の多様性から考え、分子、遺伝子に基づいた分類、診療ガイドラインの作成が臨まれる。

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、病態解明に大いに役立つと考えられ、DNTC が疑われる症例が見つければ、検索したい。

## E. 結論

IBGC のバイオマーカーとして髄液中の Pi が有用であることを見出した。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 S, Hozumi I, Inoue H et al, Induced

pluripotent stem cells derived from a patient with familial idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) caused by a variant in SLC20A2 gene. Stem Cell Research 24, 40-43, 2017.

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

Hozumi I, Kurita H, Ozawa et al, Inorganic phosphorus(Pi) in CSF is a biomarker for SLC20A2-associated idiopathic basal ganglia calcification(IBGC1). J Neurol Sci 388, 150-154. 2018.

特発性基底核石灰化症の病態解明の進歩 保住 功 BRAIN and NERVE 71(1):59-66. 2019.

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 iPSCs. 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

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

位田 雅俊、栗田尚佳、保住 功 脳内石灰化症

の病態解明と治療薬開発に向けて 日本毒性学会 生体金属部会（メタルバイオサイエンス研究会 2017）  
H29.10.13～14 岡山国際交流センター

保住 功 新たに確立された神経疾患：その病理および臨床 特発性基底核石灰化症 第59回日本神経学会学術大会 シンポジウム 平成30年5月26日 さっぽろ芸術文化の館

保住 功 栗田尚佳 位田雅俊。山田 恵 林 祐一、犬塚 貴 SLC20A2 に変異を認める 特発性基底核石灰化症（IBGC1）患者の病態解析 第59回日本神経学会学術大会 平成30年5月26日 さっぽろ芸術文化の館

Isao Hozumi, Hisaka Kurita, Masatoshi Inden, Megumi Yamada, Yuichi Hayashi, Takayoshi Shimohata, Takashi Inuzuka  
Evaluation and functional study of idiopathic basal ganglia calcification in Japan AOCN 2018 Nov, 8-11, COEX, Seoul, Korea.

保住 功 栗田尚佳 位田雅俊 山田 恵 林 祐一 下畑享良 犬塚 貴 特発性基底核石灰化症（IBGC）の病態解明についた治療薬開発の試み 第36回日本神経治療学会学術集会 平成30年11月23日（土）TFT ビル西館 東京

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

保住 功 特発性基底核石灰化症の病態解明と治療薬開発への取り組み 第67回医の医学・生物学研究会 R1.8.30 名市大医学研究棟 11階

保住 功 神経変性疾患におけるメタロチオネイン、生命金属の役割に関する研究 メタルバイオサイエンス研究会 2019 生体金属部会賞受賞講演 R1.10.29～30 東京理科大学

澁谷尚輝他 特発性基底核石灰化症の新規 PDGFRB 変異解析と疾患特異的 iPS 細胞の作製及び機能評価 メタルバイオサイエンス研究会 2019 R1.10.29～30 東京理科大学

保住 功他 特発性基底核石灰化症の病態解明と治療薬の開発 第37回日本神経治療学会学術集会 シンポジウム R1.11.5～7 パシフィコ横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

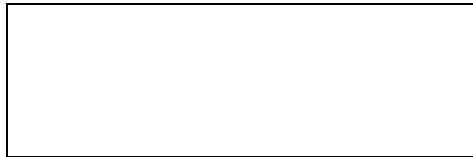
（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

研究分担者 小島原典子（東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学 准教授）

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 [TA588]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、医療経済評価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(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

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

## 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

#### 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)

・試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 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	3,465,629
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	又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	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  ENDEAR：EFS 中央値（偽治療群）：22.6 週間
	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
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	会社提出： ENDEAR：又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）、又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>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。

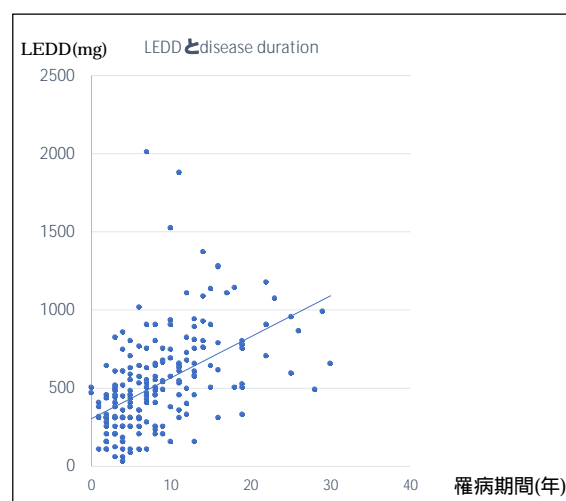


Fig.1 LEDD と罹病期間

	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
Entacapon	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 総合）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

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）とリソース構築を行った。ターゲットは筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病であり、家族性ALS、沖縄型筋萎縮症、高齢者パーキンソン病について、それぞれ成果を上げた。



A．研究目的

神経変性疾患のリソース構築・神経病理に基づく疫学研究（疫学神経病理）を、筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病を中心に行った。

B．研究方法

研究要旨：初年度は家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）L126S変異例の本邦全例、二年目は沖縄型神経原性萎縮症沖縄ハプロタイプの全例、最終年度は直近11年間581例の高齢者ブレインバンク登録例の各段階パーキンソン病を、高齢者ブレインバンク婦人科にに基づき検討した。

（倫理面への配慮）

高齢者ブレインバンクプロジェクトは本センター倫理委員会承認を得ている。

C．研究結果

L126S変異は本邦でしか報告がなく、特異な局所変性を伴う場合があることを明らかにした。沖縄型神経原性萎縮症沖縄ハプロタイプはこれまで開頭剖検がなく、滋賀ハプロタイプは全脳虚血を伴う1例のみであったが、生前献脳同意運動に基づき4例の剖検を得ることが出来た。最終年度は高齢者の1/3にパーキンソン病変を認め、臨床的発症例は1/10、中枢、末梢最好発部位は嗅球と交感神経節、発症前・極初期症例は、高齢者フレールの一つの要因となる可能性を指摘した。

D．考察

臨床神経病理に基づく疫学研究、リソース構築と、生前献脳同意登録を組み合わ

せることの、有用性が確認出来た。

E．結論

本邦にしかないFALS L126S、沖縄型神経原性萎縮症、老化に伴うパーキンソン病のあらゆる段階の臨床神経病理所見を統括し、それに基づく全身リソースを構築した。

F．研究発表

1. 論文発表

Hatsuta H, Takao M, Nogami A, Uchino A, Sumikura H, Takata T, Morimoto S, Kanemaru K, Adachi T, Arai T, Hasegawa M, Murayama S: Tau and TDP-43 accumulation of the basal nucleus of Meynert in individuals with cerebral lobar infarcts or hemorrhage. Acta neuropathologica communications 2019, 7:49.

2. 学会発表

Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, September 16-21, Kyoto, Japan.

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

## 原発性側索硬化症に関する研究

研究分担者 森田光哉

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

### 研究要旨

原発性側索硬化症(Primary lateral sclerosis: PLS)は上位（一次）運動ニューロンが選択的に障害される疾患であるが、その病因・病態については未だはっきりしない点も多い。その特徴を明らかにするために、まず痙性構音障害で発症した症例および本邦の筋萎縮性側索硬化症 (ALS)患者レジストリ(Japanese Consortium ALS Research: JaCALS)に PLS 型として登録された症例を対象として病像の解析を行った。

### A 研究目的

原発性側索硬化症(PLS) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一亜系として分類される事もあり、その疾患独立性についてのコンセンサスは得られていない。また臨床所見のみでは、遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis:HSP)との鑑別が困難である事も知られている。そこでHSPが含まれる可能性が低いと考えられる痙性構音障害(spastic dysarthria)で発症した症例を対象として、臨床的特徴、診断法について検討を行うとともに、JaCALSにPLS型として登録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

自験4例の痙性構音障害を初発とするPLS症例について、臨床像の解析を行うとともに、イルミナ社HiSeq2500を用いてDNAシーケンス解析を行った。

また、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、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

4例の痙性構音障害を初発した症例のうち1例において、HSPの原因遺伝子であるZFYVE27遺伝子に既報の変異(p.G191V)が確認された。さらにSIFTあるいはPolyPhen-2のいずれかで障害性ありと判定された変異SLC16A2(c.97T>C: p.S33T)を4例全員に認め、さらにZFYVE26(c.3308C>T: p.P1103L)、ANG(c.46A>T: p.T16S)、ANXA11(c.688C>T: p.R230C)、FARS2(c.31T>G: p.S11A)、UCHL2(c.53C>A: p.S18Y)をいずれかの3例が共有していることが確認された(表1)。

	Case1	Case2	Case3	Case4	1K	HGVD	ExAC
ZFYVE27			c.572G>T p.G191V		0.0262	0.0194	0.0109
SLC16A2	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	0.6638	0.9393	0.561
ZFYVE26	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L		0.0745	0.0951	0.046
ANG	c.46A>T p.T16S	c.46A>T p.T16S		c.46A>T p.T16S	0.1276	0.2836	0.1465
ANXA11		c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	0.3922	0.6283	0.447
FARS2		c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	0.403	0.2439	0.3577
UCHL1	c.53C>A p.S18Y	c.53C>A p.S18Y		c.53C>A p.S18Y	0.254	0.5194	0.3502

表1

JaCALS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を診断した症例

解析対象とした14例の臨床像を表2にまとめた。性別は、男性4例、女性10例、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。最終確認時に発症から5-25年の経過を示し、1例のみは発症後10年3ヶ月で死亡していた。

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。

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	下肢痙性	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 痙性歩行	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	臍の重さ	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	痙性歩行	4年9ヶ月	5年1ヶ月	なし	NE	NE

表2

## D 考察

ZFYVE27 遺伝子に見いだされた変異は、当初、病的として報告されたが、その後の論文では疑義を呈するものもあり、必ずしも病的とは断定できないのが現況である。

さらに解析ソフトで病的意義が推定されたALSないしHSP関連遺伝子の変異については、データベースに示された正常人での頻度が比較的高いこと(表1)、さらにZFYVE26、FARS2、UCHL1では劣性の遺伝性を報告されていることもあり、その病的意義については慎重に考慮した上で、HSPの混在、またALSとの遺伝学的背景の異同について

検討を継続していく必要がある。

JaCALSの症例については、PLS型と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ず、ALSと診断される症例であった。解析した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いることが多く、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である。

## E 結論

解析はまだ途上であるが、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臨床症状、経過、遺伝背景を検討すべきと思われる。

今後の解析を通じて運動ニューロン疾患におけるPLSの位置づけを明確にしていきたいと考えている。

## F 健康危険情報

特になし。

## G 研究発表

### 1. 学会発表

なし

### 2. 論文発表

なし

## H 知的所有権の取得状況

特になし。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

PSPとCBDの臨床病理学的スペクトラムに関する研究

研究分担者 吉田眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所  
共同研究者 岩崎靖、宮原弘明、三室マヤ、赤木明生、陸雄一

研究要旨：大脳皮質基底核変性症（CBD）の連続病理解剖例の解析による臨床病理像のスペクトラムを明らかにした。2010年以降の臨床診断CBSの中で病理診断CBDは33%であった。多施設共同研究（J-VAC study）の39剖検例の中央病理診断の再検討では、35例はCBD、4例は非CBDであった。



A．研究目的

PSPとCBDは臨床病理学的に病変分布に重なりがあり、しばしば臨床診断と病理診断が逆転する。正確な病理診断を元に臨床像、臨床診断基準の評価を見直すこと重要である。

B．研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所に集積された連続剖検例における臨床診断と病理診断を対比検討する。多施設共同研究（J-VAC study）の病理像を中央病理診断により評価する。  
（倫理面への配慮）本研究は愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得た愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの研究の一部として承認されている。

C．研究結果

CBDの臨床診断と病理診断の動向を2010年以前と以降で検討すると、病理診断されたCBD33例中CBSであった例は、2010年以前は29%、2010年以降は56%であった。CBS 27例中病理診断CBD例は2010年以前は59%、2010年以降は33%であった。CBSを呈し病理学的にCBD以外であった7例は、ピック病2例、前頭側頭葉変性症2例、globular glial tauopathy (GGT)2例、アルツハイマー病1例であり、前頭頭頂葉に変性が強い傾向を認めた。

多施設共同研究（J-VAC study）の39剖検例の中央病理診断の再検討では、35例はCBD、4例は非CBDであった。

D．考察

CBSの背景病理はCBD以外にピック病、FTLD-TDP、GGT、ADなど多様であるが、CBDは白質病理が早期より進行する傾向があり、画像所見との対比が補助になる可能性がある。CBDの病理診断は、

E．結論

CBSの臨床診断は最終的な病理診断を確認することが必須と考えられた。さらにCBDの病理診断はastrocytic plaqueやthreadの正確な同定が必要であり、施設間で差異が生じるので、第三者による中央評価が重要である。

F．研究発表

1. 論文発表

Mimuro M, et al. *Neuropathology* 38(1) 98-107, 2018

2. 学会発表

Yoshida M, et al. 19<sup>th</sup> International congress of neuropathology. 2018 Sep. Tokyo

G．知的所有権の取得状況  
なし

筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(FTD)における認知機能，性格・行動変化調査

渡辺 保裕，ALS-FTD-Q リサーチグループ  
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

#### 研究要旨

【目的】ALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q) 調査を実施し，ALS，ALS/FTD における認知機能，性格・行動変化の全体像を明らかにする．認知機能の包括スクリーニングとして Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS screen (ECAS) を邦訳し，有用性の検討を行う．

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

【結果および考察】軽度以上の認知障害かつ，もしくは軽度以上の行動異常を有する症例は全 ALS の約 70% に及んだ．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】ALS における認知障害・行動異常の合併は極めて多いが，見過ごされている場合が多いと推測された．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）では行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）に類似した認知機能障害，行動・性格変化がしばしば認められる．ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q) 調査の多施設共同評価を進める．認知機能の評価として Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) を邦訳し，有用性の検討を行う．

#### B. 研究方法

【ALS-FTD-Q】全国 19 施設の共同研究として集積した症例を解析した．ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R)，MoCA，FAB，Hospital anxiety and depression scale (HADS)，呼吸機能検査，語流暢性検査を実施し，匿名化のうえ臨床情報を収集した．軽度障害（mild impairment）を含めた解析のため，MoCA では（21 MoCA 25 を軽度障害と

し，その両端に高度障害群と正常群を定義した．FAB では 11 FAB 15 を軽度障害，ALS-FTD-Q では 22 ALS-FTD-Q 28 を軽度障害とした．

【ECAS】ECAS を日本語に翻訳し，日本人を対象とする検査として最適化を実施する．健常対照者への調査を通して問題点の抽出と，基準値の取得を行う．鳥取大学内で ALS，ALS/FTD に ECAS を実施し有用性を検討する．

#### C. 研究結果および考察

【ALS-FTD-Q】今回の解析の対象を表に示す．軽度障害を含めた認知障害は，登録された ALS 症例のうち MoCA および FAB とともに 65% 以上の例が該当した．ALS-FTD-Q で評価した行動異常は，軽度の例も含めると 12% に認められた．

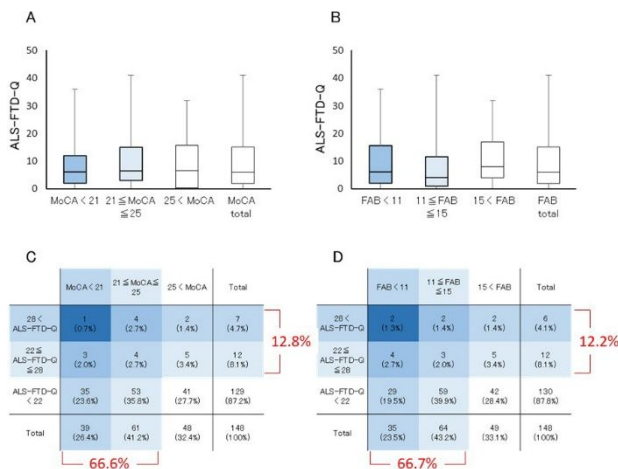


図 1 MoCA もしくは FAB の得点により 3 群に分けて、ALS-FTD-Q の得点をプロットした。認知機能の得点と行動障害の程度とは相関を認めなかった。更に ALS-FTD-Q の得点も 3 分割し、患者の分布を調べたところ約 65% の患者で mild 異常の認知障害が、約 12% の患者で mild 異常の行動異常が認められた。

[ ECAS ] 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 1)。

表 1 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)	$r = 0.45^{***}$

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$ .

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(表 1)。

## D. 結論

[ ALS-FTD-Q ]軽度の異常を含めると ALS の 70% に認知障害, 行動異常のいずれかが認められた。より軽症な段階からの非薬物的あるいは薬物的な介入の重要性が指摘されるため, ALS においては認知障害, 行動異常の存在にいつもの注意を払う必要がある。

[ ECAS ] 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。

## E.健康危険情報

なし

## 3.その他

なし

## F.研究発表

### 1.論文発表

Watanabe Y, et al: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367: 51-55, 2016.

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



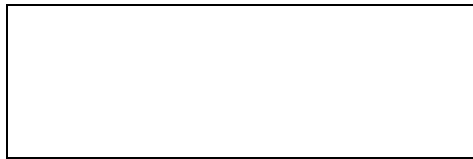
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究分担者 望月 秀樹 大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

大阪大学データベースを元に、ADL、QOLに関わる脳内ネットワークを明らかにした。また、臨床調査個人票を分析し、本邦のパーキンソン病患者における認知症状との関連因子を明らかにした。



A. 研究目的

パーキンソン病のquality of life (QOL)に関連する脳内ネットワーク、認知症状と関連する因子を明らかにする。

B. 研究方法

大阪大学パーキンソン病関連データベース247人を対象に、QOL評価のPDQ-39と他の運動、非運動項目との関係、抽出されたQOL関連因子と安静時機能的MRIのデータを用いて、QOLに関連する脳ネットワークを検討した。

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臨床調査個人票を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

大阪大学データベースへの患者登録に際し、大学倫理委員会の承認と患者の同意を得ている。

C. 研究結果

PDQ-39と、すくみ足の他、転倒に対する不安、自律神経症状や抑うつ傾向など非運動症状が関連していた。また、安静時機能的MRIのネットワーク解析では、前部帯状回、右側頭頭頂接合部の機能的連結がQOL因子と関連していた。

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。非運動症状で

は、精神症状と認知機能障害の発症との関連が示された。

D. 考察

前部帯状回や右側頭頭頂接合部は社会的活動や心の理論と関連していると考えられており、これらがパーキンソン病におけるQOLと関連している可能性が示された。

振戦は認知機能障害の進展への関与が他の運動症状と異なり、病態生理が他の症状と異なることが示唆された。

E. 結論

パーキンソン病のQOLに関わる脳内ネットワークを明らかにすることができた。また、QOLに大きく関わる認知症状の発症とパーキンソン病に伴う他の症状との関連では、振戦は他の運動症状と異なる結果であり、特異な病態生理があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表  
投稿準備中
2. 学会発表  
該当なし

G. 知的所有権の取得状況

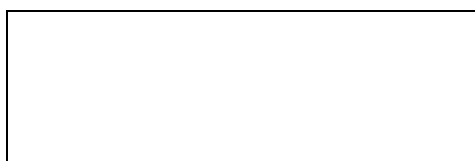
1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）研究報告書

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の日本語化を目指す．

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，アプリ作成を行った．（倫理面への配慮）各施設において倫理審査を行った．

C．研究結果研究方法

は発32例中現時点で詳細な臨床情報を入力できた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://psp-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．

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

Shimohata T et al. International Congress of MDS 2018 (Hong Kong)  
下畑享良．MDSJ 2019（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

楚中正博 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。引き続き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（クリニカルクエスション）を設定する。その重要臨床課題についてシステムチェ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

脊髄髄膜瘤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、システムチェックレビュー、推奨作成へと結び付けていく。

G. 研究発表

1. 論文発表  
別紙のとおり
2. 学会発表  
別紙のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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

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）」の診療の質を高めるため、住民調査、医師調査を実施し、その結果を踏まえて本態性振戦に対するガイドラインを作成中である。



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

地域住民を対象とした疫学調査と、医療機関に対する診療状況調査を実施した。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Minds 2017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

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。  
クリニカル・クエスチョン案を作成し、各分担担当者を決めて、了承を得た。

D. 考察

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。

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 なし
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）

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** 本研究はPerry病の診断基準作成のため、国内の家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）における臨床像の検討を行い、さらに症例集積のため、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抽出した。その結果遺伝子診断（*DCTN1*）が確定した87例の臨床症状を解析して、新たな診断基準の作成を行い英文誌に掲載した。またこの期間に新たに得られた剖検例や過去の剖検の分析からこれまでにない病理学的特徴を明らかにした。今後さらに重症度分類、診療ガイドラインの作成を継続する。

**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により初めて報告された（Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975）。2009年に我々とMayo Clinicのグループにより *DCTN1* が原因遺伝子として同定された（Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009）。病理学的には黒質線条体ドパミン神経の変性と神経細胞内にTDP-43蛋白凝集体がみられる（Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009）ことが判明した。日本では5家系の存在が知られ、世界でも20家系あまりが報告されている。Perry 症候群の臨床特徴は発症年齢が48歳、罹患期間が5年と経過が早い。体重は半年単位で10kg以上の減少がみられる例が多く、比較的左右対称性の筋強剛、運動緩慢、姿勢保持障害がみられる。死亡原因は突然死や呼吸不全が多い。臨床経過は家系間で類似性が高いが、同一家系内でも時に表現型や経過が異なることがある。また家系報告が多くなり、非典型症状として垂直性眼球運動障害や強い自律神経障害がみられる症例も知られるようになった。このような臨床症状の多様性がみられる中から国際診断基準作成の必要性が求められた。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との鑑別を容易にし、早期発見により呼吸不全による突然死を予防することが可能になる。

**研究方法：**

日本家系を含め、*DCTN1*遺伝子変異が確認された87例のPerry病患者の臨床症状から主要症候、支持的症候と遺伝子情報を合わせた診断基準を作成する。この掲載により新たな家系の報告を促す可能性があ

り、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、非典型的症状等の出現頻度、時期、死因や罹病期間、治療反応性を検討し、臨床症状は定量的評価法として運動症状、神経心理学的評価、画像評価、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：**

現在日本でフォローしている5家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）における臨床像の検討および海外の17家系の報告からデータ抽出と合わせ、診断基準原案の作成を行い論文化した（Mishima T, et al. Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018）。病理学的には過去の剖検脳の特徴をまとめ論文化し（Mishima T, et al. Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43. J Neuropathol Exp Neurol. 2017）、ダイナクチン複合体蛋白の免疫染色性が他のTDP-43プロテインパチーと異なることを示した。症例集積のため、Mayo Clinicとの国際共同研究の中から行ってきた。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が、その中でOMT家系から長期フォロー患者の剖検病理報告を行った（Honda H, et al. *DCTN1* F52L mutation case of Perry syndrome with progressive supranuclear palsy-like tauopathy. Parkinsonism Relat Disord. 2018）。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。この新知見はこの疾患にタウ病理が影響を及ぼす可能性があり、臨床的にも核上性眼球運動障害がみられる症例もみられることから病態的に他のタウ蓄積病と共有する可能性があり、今後の病態解明、治療開発に示唆を与えるものである。

#### 考察：

本研究では Perry 病の診断基準作成と臨床および神経学的に、新たな知見を創出してきた。今疾患の研究が日本中心に進んでいることも国際的に評価されている。治療法の確立はいまだなされていないが、問題となる呼吸不全による突然死を防ぐ意味では早期診断の有用性や重症度分類、診療ガイドラインの作成を継続することが望まれる。

#### 結論：

Perry 症候群の診断基準作成から今疾患が臨床、病理、遺伝学的に独立した Perry 病と呼びにふさわしい疾患概念であることを示すことができた研究となった。

#### [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

#### 研究危険情報：

特になし

#### 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

5. Mishima T, Koga S, Lin WL, Kasanuki K, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, Oh SJ, Tsuboi Y, Dickson DW. Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43 Proteinopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2017;76:676-682.

##### ・学会発表

1. Perry 病における MIBG 心筋シンチグラフィ一低下の頻度

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gres

#### 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（難治性疾患研究事業）  
（総合）研究報告書

神経変性疾患領域における基盤的調査

研究分担者 武田篤・国立病院機構仙台西多賀病院・院長

研究要旨

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。

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（ $p < 0.05$ ）。

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る1)。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る2)、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3)、4) 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5)、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

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（ $p < 0.05$ ）。

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。

F．研究発表

1. 論文発表

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

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)

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
饗場郁子、 下畑享良	3. 進行性核上性麻痺	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	83-99
中村雅之、 佐野 輝	有棘赤血球舞蹈病	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	157-169
森田光哉	原発性側索硬化症	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	212-220
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	プレシジョン	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
Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H.	A Nationwide Survey of Familial Syringomyelia in Japan	J Neurol Sci.	381	128-129	2017
Senda J, Atsuta N, Watanabe H, et al.	Structural MRI Correlates of Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	88(11)	901-907	2017
Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K.	A New Biomarker Candidate for Spinal Muscular Atrophy: Identification of a Peripheral Blood Cell Population Capable of Monitoring the Level of Survival Motor Neuron Protein	PLoS One.	13(8)	e0201764.	2018
Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of the Hohara Focus of the Kii Peninsula: A Multiple Proteinopathy?	Neuropathology	38(1)	98-107	2018
Mishima T, Fujioka S, Tomiyama H, Yabe I, Hattori N, Tsuboi Y, et al.	Establishing Diagnostic Criteria for Perry Syndrome	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89(5)	482-487	2018
Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, et al.	Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study	Front Aging Neurosci.	10	304	2018
Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, et al.	Mutations in Bassoon in Individuals With Familial and Sporadic Progressive Supranuclear Palsy-Like Syndrome	Scientific Reports	8(1)	819	2018

Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, et al.	Neuromelanin Imaging and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease	Mov Disord.	33(9)	1488-1492	2018
Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y.	Nitrative Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan	Front Neurosci.	11	751	2018
Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H.	Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus	Front Neurosci	12	473	2018
Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, et al.	Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment.	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	96	2018
Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, et al.	TARDBP p.G376D Mutation, Found in Rapid Progressive Familial ALS, Induces Mislocalization of TDP-43	eNeurologicalSci	11	20-22	2018
Watanabe Y, et al.	Tetanus Toxin Fragments and Bcl-2 Fusion Proteins: Cytoprotection and Retrograde Axonal Migration	BMC Biotechnol.	18(1)	39	2018
Ryosuke Oki, 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.	7(12)	e12046	2018
Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T, Nokura K.	Intracranial Vascular Calcification With Extensive White Matter Changes in an Autopsy Case of Pseudopseudohypoparathyroidism	Neuropathology.	39(1)	39-46	2019
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.	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
Fujita K, Matsubara T, Miyamoto R, Kaji R, Murayama S, Izumi Y, et al.	Co-morbidity of Progressive Supranuclear Palsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Clinical-Pathological Case Report	BMC Neurol	19(1)	168	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
Nishida Y, Nakamura M, Sano A, et al.	Novel Pathogenic VPS13A Gene Mutations in Japanese Patients With Chorea-Acanthocytosis	Neurol Genet.	5(3)	e332	2019
Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki Y I, 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
Ogura A, Watanabe H, Sobue G, et al.	Semantic Deficits in ALS Related to Right Lingual/Fusiform Gyrus Network Involvement	EBioMedicine.	47	506-517	2019
Hitoshi S, Hitoshi S, Yasumasa K, et al.	Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula	Neurology	92(2)	e136-e147	2019
Sekiya H, Kowa H, Koga H, Toda T, et al.	Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation	Acta Neuropathol	137	455-466	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	J Neurol.	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, et al.	Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	91(3)	285-2 90	2020
-----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	-------	-------------	------

# 1-1. 平成 29 年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班ワークショップ

日時：2017 年 7 月 21 日（金）

場所：JA 共済ビルカンファレンスホール

## プログラム

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

座長：自治医大神経内科/リハビリ 森田光哉

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

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

座長：神戸大神経内科 戸田達史

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

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

11:50～12:40 昼食

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

12:05～12:10 事務連絡

座長：東北大神経内科 青木正志

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

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

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

14:25～14:45 コーヒータイム

座長：岐阜薬科大 保住功

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

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

座長：京大神経内科 高橋良輔

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

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

## 1-2. 平成 30 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

9:20 開会の挨拶 研究代表者

9:30 GL に関する話題

ジストニア GL: 相模原病院神経内科 医長 長谷川一子先生(講演 25 分 質疑 5 分)

ALS-GL: 東北大学神経内科 教授 青木正志先生(15 分 質疑 5 分)

10:20 治療研究の進歩

SMA 全国アンケート調査結果 診療 GL 作成に向けて: 東京女子医科大学臨床ゲノムセンター  
所長・特任教授 斎藤加代子先生(講演 25 分 質疑 5 分)

Huntington 病 治療薬の開発の話題(仮): 京都大学脳神経内科 教授 高橋良輔先生(講演 25 分  
質疑 5 分)

11:20 最近の話題 1

遠隔診療 今後の展開:

鳥取大学医療情報部 教授 近藤博史先生(日本遠隔医療学会理事長)(講演 30 分 質疑 10 分)

12:00-12:40 昼食 (事務連絡: 松江医療センター 診療部長 古和久典)

12:40 最近の話題 2

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針~難病の全国疫学調査との関連も含めて~:

大阪市立大学公衆衛生学 教授 福島若葉先生(講演 45 分 質疑 10 分)

13:35 神経変性疾患-最近の話題 1

NBIA と鉄代謝: 浜松医科大学内科学第一講座 教授 宮嶋裕明先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

PSP の自律神経障害:

東邦大学医療センター佐倉病院神経内科 教授 榊原隆次先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

「難病プラットフォーム」について

: 国立精神・神経医療研究センター神経内科 古澤嘉彦先生(講演 25 分 質疑 5 分)

15:05 休憩

15:15 神経変性疾患-最近の話題 2 (座長: 新潟大学 教授 池内健先生)

特発性基底核石灰化症 取り組むべき課題:

岐阜薬科大学薬物治療学 教授 保住功先生:(講演 25 分 質疑 5 分)

HAL における長期効果の評価研究: 新潟病院 病院長 中島孝先生:(講演 15 分 質疑 5 分)

16:05 閉会の挨拶 研究代表者

### 1-3. 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

## 2-1. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 平成 29 年度班会議プログラム

12月22日

9:30

研究代表者挨拶 開会の挨拶 (中島健二)

座長; 東北大学大学院 医学系研究科神経内科学 青木正志

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

10:40 座長; 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 神経内科 バイオリソースセンター  
神経病理学研究(高齢者ブレインバンク) 村山繁雄

- 5 愛知医科大学 加齢医科学研究所 吉田 眞理  
CBD 臨床診断と病理診断の動向
- 6 東北大学大学院 医学系研究科神経内科学 青木 正志  
大脳皮質基底核症候群における18F-THK5351 PET の経時的変化
- 7 国立病院機構東名古屋病院 神経内科 饗場 郁子  
大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証  
~多施設共同研究~ Japanese validation study of corticobasal degeneration (J-VAC study)

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

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

12:30 昼食(事務連絡)

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

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



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

保健医療科学院 武村 真治先生 ご挨拶

15:05 休憩

- 15:25 座長; 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター 森田光哉
- 19 鳥取大学 脳神経内科 瀧川 洋史  
JALPAC の現況
- 20 新潟大学 脳研究所・生命科学リソース研究センター 池内 健  
進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした  
多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明
- 21 岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野 下畑 享良  
MDS による新PSP 診断基準 日本語版 の作成
- 22 国立病院機構東名古屋病院 神経内科 饗場 郁子  
進行性核上性麻痺評価尺度(PSP-rating scale)日本語版の作成  
講演5分、討論5分、計10分

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

17:05

班会議終了後(PSP-GL 作成委員会)

12月23日

9:30

座長；独立行政法人国立病院機構新潟病院 中島孝

- 26 「難病医療資源の地域ギャップ解消をめざした難病医療専門員の  
ニーズ調査と難病医療専門員ガイドブックの作成班」との合同班会議  
九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良 潤一  
ガイドブック編集事業の現状報告
- 27 九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良 潤一  
難病医療コーディネーターに対する多職種のニーズ
- 28 鳥取大学 医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 渡辺 保裕  
筋萎縮性側索硬化症（ALS）・前頭側頭型認知症（FTD）の  
認知機能，性格・行動変化の評価：日本語版ECAS とALS-FTD-Q

10:15

座長；九州大学大学院 医学研究院神経内科学 吉良潤一

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

11:00

座長；名古屋大学大学院 医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 祖父江元

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

12:00

昼食（ALS 診断基準検討会議）

12:50

座長；岐阜薬科大学 薬物治療学・岐阜大学神経内科 保住 功

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

13:35

座長；徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶龍兒

- 39 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科精神機能病学分野 佐野 輝

「神経有棘赤血球症 療養の手引き」の作成

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

NBIA の遺伝子診断システム構築の試み

41 国立病院機構相模原病院 神経内科 長谷川 一子

NBIA に関する研究の進捗状況

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

42 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

43 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 梶 龍兒

ジストニアのガイドラインの紹介・解説

研究代表者挨拶 中島 健二 閉会の挨拶

15:00 終了（予定）

## 2-2. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 平成 30 年度班会議プログラム

日時；平成 30 年 12 月 14 日(金曜日)・15 日(土曜日)

場所；JA 共済ビルカンファレンスホール 〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-7-9

第一日：12 月 14 日

10:30 挨拶 研究代表者

座長；名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元

1 独立行政法人国立病院機構新潟病院 中島 孝

神経変性疾患領域における医薬品と医療機器との複合療法に関する前向きおよび後ろ向き観察研究について

2 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における認知障害と行動異常

3 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 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検出法：閾値追跡経頭蓋 2 連発磁気刺激

11:25 座長；国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

4 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学 研究部 梶 龍兒

高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第 Ⅰ 相試験 (JETALS) の進捗状況

5 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元

新規 JaCALS 患者登録システム (JaCALS-2) の構築

11:55 座長；京都大学医学研究科 高橋良輔

6 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

本邦における家族性 ALS の網羅的遺伝子解析

7 東京大学医学部附属病院分子神経学 辻 省次

日本人の孤発性筋萎縮性側索硬化症と ATXN2 の CAG リピートの中等度伸長の関連解析

8 新潟大学脳研究所 小野寺 理

ALS 剖検例 54 例の Exome 解析

12:40 昼食、事務局からの連絡

13:40 座長；愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田眞理

9 東京都健康長寿医療センター神経内科/高齢者ブレインバンク/神経病理研究部 村山繁雄

沖縄型神経原性筋萎縮性側索硬化症 4 例の臨床神経病理学的検討

10 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター/医学部内科学講座神経内科 森田光哉

痙性構音障害を呈する 4 例の原発性側索硬化症での遺伝子解析

14:10 座長；大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月秀樹

11 順天堂大学大学院医学研究科 服部信孝

パーキンソン病診療ガイドライン 2018 の発刊と今後の展望

12 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 西川典子

パーキンソン病等治験推進システム ( Team JParis ) の現状と今後の展開

13 京都大学医学研究科 高橋良輔

パーキンソン病の診断基準について

14:55 休憩

15:15 座長；新潟大学脳研究所 池内 健

14 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座/神経内科/老年学分野 下畑享良

PSP/CBD の診断，治療をめぐる最新の状況

15 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 饗場郁子

大脳皮質基底核変性症剖検例における神経画像所見の検証～多施設共同研究 ( J-VAC study ) ～

16 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 青木正志

18F-THK5351 PET によるタウオパチーの鑑別診断脳の検討

16:00 座長；岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座/神経内科/老年学分野 下畑享良

17 愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田真理

淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上 性麻痺の臨床病理像

18 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 瀧川洋史

JALPAC 研究の進捗状況

19 新潟大学脳研究所 池内 健

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

16:45 班会議 1 日目終

第二日：12月15日

9:30 座長；京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

20 東京大学医学部附属病院 戸田達史

パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析

21 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月秀樹

パーキンソン病のADL・QOLに関連する因子の大阪大学データベースによる検討

10:00 座長；東京慈恵会医科大学医学部 野中雄一郎

22 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 佐々木秀直

キアリ奇形1型手術例における術後経過の検討と脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

23 学校法人東京女子医科大学遺伝子医療センター 斎藤加代子

脊髄性筋萎縮症における治療法の発展、バイオマーカー確立、診療ガイドライン策定にむけて

24 国立大学法人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

10:45 座長；新潟大学脳研究所 小野寺 理

25 国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室 長谷川一子

ハンチントン病レジストリーシステム構築の進捗状況

26 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系 佐野 輝

日本人有棘赤血球舞踏病患者におけるVPS13A遺伝子の新規変異

27 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

11:30 座長；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

佐々木秀直

28 岐阜薬科大学薬物治療学研究室 保住 功

特発性基底核石灰化症の診療ガイドライン(マニュアル)作成に向けてのエビデンス創出について

29 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患者登録システムの進捗状況と  
当院成人患者コホートの臨床的・疫学的特徴の研究

30 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 古和 久典

本態性振戦(重症)に関する検討の進捗状況

12:15 昼食

- 13:15 座長；国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室 長谷川一子
- 31 国立大学法人九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 吉良潤一  
難病相談ガイドブック第3版と新しい難病医療提供体制に関するアンケート調査成績
- 32 名古屋大学医学系研究科 松井茂之  
多次元セミパラメトリック階層混合モデルを用いた治療効果予測マーカーの探索  
：ランダム化臨床試験のゲノムデータ解析を例に
- 33 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元  
FTLD-J (FTLD 患者レジストリー) の現状と展望

- 14:00 座長；自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター/医学部内科学講座神経内科  
森田光哉
- 34 関西医科大学脳神経外科 埜中正博  
脊髄髄膜瘤の診断ガイドライン作成に向けた取り組み
- 35 東京慈恵会医科大学医学部 野中雄一郎  
全国脳神経外科医療機関における脊髄髄膜瘤患者の動向と指定難病申請の現状に関する  
アンケート調査報告
- 36 福岡大学医学部神経内科 坪井 義夫  
Perry 症国際診断基準の確立

研究代表者 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 中島 健二  
神経変性疾患の重症度分類の検討について  
事務連絡 閉会の挨拶

15:10 終了

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 <sup>18</sup>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 龍児 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  
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」)
- 12 九州大学大学院 医学研究院神経内科学分野 吉良 潤一  
球脊髄性筋萎縮症における split hand と軸索興奮性増大
- 13 千葉大学脳神経内科 桑原 聡

### 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  
東京女子医科大学臨床ゲノムセンター  
14 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

## 006 パーキンソン病

## ■ 行政記載欄

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

## ■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

■ 診断基準に関する事項

A. 主要所見（更新時にも記載必須、いずれの時期でもよい）

1. パーキンソニズムがある。 (1)または(2)のいずれかに該当する)	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> (1)典型的な左右差のある安静時振戦（4～6Hz）がある。 <input type="checkbox"/> (2)以下のうち2項目以上が存在する <input type="checkbox"/> 歯車様強剛 <input type="checkbox"/> 動作緩慢 <input type="checkbox"/> 姿勢反射障害		

B. 検査所見（新規申請時のみ記載、いずれの時期でもよい）

1. CT/MRI 検査				
脳CT 又は MRI の特異的異常がない		<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当		
実施日	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施			
	CT 撮影日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/>
	MRI 撮影日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/>
2. 画像所見				
顕著な大脳萎縮/ 白質病変	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし			
	部位	<input type="checkbox"/> 1. 前頭 <input type="checkbox"/> 2. 頭頂 <input type="checkbox"/> 3. 側頭 <input type="checkbox"/> 4. その他		
	高度な側	<input type="checkbox"/> 1. 右 <input type="checkbox"/> 2. 左		
線条体の萎縮 または異常信号	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	第三脳室拡大	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	
多発脳梗塞	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	被殻萎縮	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	
脳幹萎縮（中脳/橋）	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	小脳萎縮	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	

C. 鑑別診断（新規申請時のみ記載）

1. 以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。	<input type="checkbox"/> 全て除外可	<input type="checkbox"/> 除外不可
a. 脳血管性パーキンソニズム                      b. 薬物性パーキンソニズム                      c. 多系統萎縮症		
2. パーキンソニズムを起こす薬物・毒物に曝露	<input type="checkbox"/> 1. 曝露なし	<input type="checkbox"/> 2. 曝露あり

**D. 治療その他（更新時にも記載必須、直近時）**

1. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる	
抗パーキンソン病薬の効果	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未検討
L-DOPA 製剤使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. 使用中 <input type="checkbox"/> 2. 未使用 <input type="checkbox"/> 3. 過去に使用
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
ドパミン受容体作動薬の使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. 使用中 <input type="checkbox"/> 2. 未使用 <input type="checkbox"/> 3. 過去に使用
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他の治療薬の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	薬剤名
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明

■ <診断のカテゴリ>（新規時・更新時ともに記載必須）

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

■ 重症度分類に関する事項（直近6か月間の最重症時の状態）

重症度判定日	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日
1. パーキンソニズムの要素による歩行異常	<input type="checkbox"/> 1. パーキンソニズムの要素はなし <input type="checkbox"/> 2. 歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし加速歩行や前方突進現象は認めない。 <input type="checkbox"/> 3. 困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進現象がみられることもある。 <input type="checkbox"/> 4. 介助歩行 <input type="checkbox"/> 5. 歩行不可

2. 姿勢の安定性 (立ち直り反射障害と 後方突進現象)	<input type="checkbox"/> 1. なし <input type="checkbox"/> 2. 後方突進現象はあるが、自分で立ち直れる。 <input type="checkbox"/> 3. 後方突進現象があり、支えないと倒れる。 <input type="checkbox"/> 4. きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる。 <input type="checkbox"/> 5. 介助なしには起立が困難
Hoehn-Yahr 重症度分類	<input type="checkbox"/> 0度 (パーキンソニズムなし) <input type="checkbox"/> 1度 (一側性パーキンソニズム) <input type="checkbox"/> 2度 (両側性パーキンソニズム。姿勢反射障害なし) <input type="checkbox"/> 3度 (軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。 日常生活に介助不要) <input type="checkbox"/> 4度 (高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能) <input type="checkbox"/> 5度 (介助なしにはベッド車椅子生活)
日常生活機能障害度	
<input type="checkbox"/> 1度 (日常生活、通院にほとんど介助を要しない) <input type="checkbox"/> 2度 (日常生活、通院に部分的介助を要する) <input type="checkbox"/> 3度 (日常生活に全面的介助を要し独力では歩行起立不能)	

■ その他の臨床情報

A. 主要所見 (直近の状態)

1. 筋強剛	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし		
2. 自律神経系			
頻尿 (排尿困難)	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	頑固な便秘	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
発汗異常	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	起立性低血圧	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
3. 認知機能・精神症状			
抑うつ症状	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	幻覚 (非薬剤性)	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
認知症・認知機能低下	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし		



B. 発症と経過

初発症状 (新規申請時 のみ記載)	筋強剛	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	姿勢反射の障害	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	振戦	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	動作緩慢、無動・寡動	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	歩行異常	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
経過	<input type="checkbox"/> 1. 進行性 <input type="checkbox"/> 2. 進行後停止 <input type="checkbox"/> 3. 軽快 <input type="checkbox"/> 4. その他			

C. その他

1. 参考 (直近の状態)	
症状の日内変動の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
ジスキネジアの有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 定位脳手術 (最新のものを記載。更新時に前回記載以後の手術実施がない場合は、1. あり 2. なし 3. 不明の項のみ記載)	
定位脳手術の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
	実施年月      西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	部位 <input type="checkbox"/> 1. 視床下核 <input type="checkbox"/> 2. 淡蒼球 <input type="checkbox"/> 3. 視床
	種類 <input type="checkbox"/> 1. 破壊術 <input type="checkbox"/> 2. 刺激術
3. 栄養と呼吸 (直近の状態)	
気管切開	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
	導入日      西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
鼻腔栄養	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	導入日      西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
胃瘻	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	導入日      西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

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

■ 特記事項（その他の所見等がある場合に記載） \*250文字以内かつ7行以内

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

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、  
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

#### 4-1. 「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、軀幹および四肢）  
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

## 4-2. 進行性核上性麻痺の臨床診断：Movement Disorder Society による基準

<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/pdffiles/12MDS-PSP.pdf>

### Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria

(Höglinger GU, et al. Mov Disord. 2017 Jun;32(6):853-864.)

表1. 基本的特徴

表2. 中核となる臨床的特徴

表3. 支持的特徴

表4. 中核となる臨床的特徴，支持的な臨床の手がかり，および支持的な画像所見の操作的定義

表5. 臨床的特徴および臨床の手がかりの組み合わせにより得られる診断の確実性の程度

## 5-1. 指定難病 神経変性疾患：重症度分類の見直し提案

### 001 球脊髄性筋萎縮症

既に現在 mRS ( modified Rankin Scale ) が採用されており、このまま  
「mRS」と、「食事・栄養」や「呼吸」の評価スケールを用い、いずれかが3以上を対象

### 002 筋萎縮性側索硬化症

これまで通りの重症度分類：「変更なし」

### 003 脊髄性筋萎縮症

これまで通り、生活における重症度分類、mRS、食事・栄養、呼吸の四種類を用いる

### 004 原発性側索硬化症

これまで通り、ALS と同様の重症度分類

### 005 進行性核上性麻痺

これまで通り、mRS + 食事・栄養 + 呼吸

### 006 パーキンソン病

現行通り、Hoehn-Yahr ( H-Y ) と生活機能障害度による重症度分類

### 007 CBD

これまで通り、mRS + 食事・栄養 + 呼吸

### 008 ハンチントン病

現行のまま、BI ( Barthel Index ) と精神症状評価

### 009 神経有棘赤血球病

現行のまま、BI と精神症状評価

### 010 CMT

BI ではなく、mRS に変更

### 027 特発性基底核石灰化症

BI ではなく、mRS に変更

### 117 脊髄空洞症



これまで通り、mRS+ 食事・栄養+呼吸

1 1 8 脊髄髄膜瘤

現行通り、BI

1 2 0 遺伝性ジストニア

現行のまま BI

1 2 1 神経フェリチン症

現行のまま BI

1 2 7 FTLD

行動異常型前頭側頭型認知症と意味性認知症に共通

下記の[1]～[3]の重症度分類全てを記載すること。いずれか“3”以上を対象

#### [1] 行動異常の指標

0：社会的に適切な行動を行える。

1：態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。

2：行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。

3：対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

#### [2] 意味性認知症の指標

0：正常発語、正常理解。

1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

2：しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。

3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。

4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

#### [3] 運動機能低下の指標 (modified Rankin Scale)

0：まったく症候がない。

1：症候はあっても明らかな障害はない:日常の勤めや活動は行える。

2：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。

3：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。

4：歩行や身体的要求には介助が必要である。

5：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

## 5-2. 進行性核上性麻痺評価尺度

質問票 出典 : <a href="https://pspblogdotorg.files.wordpress.com/2014/04/psprs-form-4-2014.pdf">https://pspblogdotorg.files.wordpress.com/2014/04/psprs-form-4-2014.pdf</a>	コメント、指示 出典 : L. I. Golbe, Brain (2007), 130, 1552-1565
I. 日常生活動作(患者またはその他の情報提供者から) II. 精神機能検査 III. 球症状検査 IV. 核上性眼球運動検査 V. 四肢運動検査 VI. 歩行・体幹検査	

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdffiles/13PSP-RS.pdf>

## 6. ガイドライン作成状況

- 1) 「筋萎縮性側索硬化症」改定作業：第 1 回作成委員会の開催
- 2) 「脊髄性筋萎縮症」診療ガイドライン：原稿作成中→目次掲載：資料 6-1
- 3) 「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」：日本神経学会より発行済み
- 4) 「進行性核上性麻痺ガイドライン」：日本神経治療学会による査読終了
- 5) 「CBD ガイドライン」：原稿作成中
- 6) 「認知症疾患診療ガイドライン 2017」  
：「前頭側頭葉変性症」を含み、日本神経学会より発行済み
- 7) 「ジストニア診療ガイドライン 2018」：日本神経学会より発行済み
- 8) 「ハンチントン病の診断，治療，療養の手引き」  
：日本神経治療学会より令和 2 年に発行予定 →目次掲載：資料 6-2
- 9) 「神経有棘赤血球症：診療の手引き」：平成 29 年度に研究班 Hp に掲載  
資料 8.：神経変性班 Hp(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/神経有棘赤血球症.pdf>)
- 10) 「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」：日本神経学会により学会承認（令和元年 11 月 23 日）

# 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

# - 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

- Q 1 . ハンチントン病とは？
- Q 2 . ハンチントン病の歴史は？
- Q 3 . ハンチントン病の症状はなにか？
- Q 4 . 初発症状で頻度が高いのは何か？
- Q 5 . 発症年齢は何歳ぐらいか？
- Q 6 . 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

- Q 1 . ハンチントン病の運動症状の特徴は何か？
- Q 2 . 病期による運動症状のちがいはあるか？
- Q 3 . 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？
- Q 4 . ハンチントン病の精神症状・行動障害の特徴は？
- Q 5 . 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？
- Q 6 . ハンチントン病の認知症状の特徴は？
- Q 7 . 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？
- Q 8 . 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）
- Q 9 . ハンチントン病の経過はどうか？
- Q 1 0 . ハンチントン病の罹病期間はどのぐらいか？
- Q 1 1 . 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？
- Q 1 2 . ハンチントン病の死因はなにか？
- Q 1 3 . 成人型ハンチントン病の鑑別診断は何か？
- Q 1 4 . HDL1 について
- Q 1 5 . HDL2 について

#### Scope 3 . 若年性ハンチントン病

- Q 1 . 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？
- Q 2 . 幼児期発症ハンチントン病の特徴はなにか？
- Q 3 . 若年発症ハンチントン病の特徴はなにか？
- Q 4 . 成人型ハンチントン病との差異はなにか？
- Q 5 . 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？
- Q 6 . 介護をしていくうえで，成人型と異なることはあるか？
- Q 7 . 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）

- Q 1 . ハンチントン病の遺伝様式と特徴はなにか？
- Q 2 . 父親からの遺伝の場合と母親からの遺伝の場合の差異はなにか？
- Q 3 . 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

# 脊髄髄膜瘤患者の みなさまへ

## 指定難病医療費助成制度をご存知ですか？



- ◆ 平成27年7月より脊髄髄膜瘤は医療費助成を受けられる指定難病の対象となり、**小児から成人まで全年齢において公的医療費助成を受けられるよう**になりました
- ◆ 小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象年齢をこえられた成人患者さんは指定難病申請の対象となります
- ◆ 慢性特定疾病制度が適用される小児患者さんも指定難病申請によりそれぞれの福祉サービスを受けられます。各自治体により取り組みは異なりますのでお住まいの各自治体ホームページなどでご確認下さい

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)  
監修: 宇田 肇 (大阪大学精神科)  
中絶: 堀江 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](mailto: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](mailto: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)