

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

動作解析によるパーキンソン病症状の客観的評価法開発

研究代表者： 戸田達史
東京大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

パーキンソン病 (PD) など神経変性疾患においては、緩徐に進行する運動症状を主症状とする場合がある。PD の進行度合いを正確に判定する上では、生化学的バイオマーカーのみならずこのような症状を客観的かつ鋭敏に捉えられる指標が求められる。今回、症状の様子を動画撮影した結果を定量化する試みを行った。動作緩慢を評価する課題中の様子や振戦を対象に、センサーレスでの動作解析で得られる精度を検討した。パラメータによっては十分な精度が得られることが分かり、今後の遠隔医療への応用などが期待される結果であった。

A. 研究目的

神経変性疾患の様に緩徐な経過をたどる疾患においては、診断のバイオマーカーである生化学的・分子生物学的マーカーに加えて症状自体からも疾患重症度を示すパラメータを取得することが望ましい。多くの神経変性疾患が運動症状を呈することから、今回症状そのものを撮影した動画データがこのような症状進行の指標になるとの仮説をたて、パーキンソン病 (PD) を主対象に検討した。

B. 研究方法

PD 患者 22 名、健常成人 19 名において MDS-UPDRS に採用されている動作緩慢評価項目であるつま先のタッピング、下肢の敏捷性、手の運動、の各動作を行っている最中の様子を動画撮影した。同時に関連する関節・部位に赤外線マーカーを装着し、専用の計測システム (Qualysis 社 Oqus300) による計測・解析も行った。

代表的な不随意運動である振戦について、PD 患者一名、末梢神経障害患者一名に対し

て加速度センサーを装着した状態で振戦の動画撮影を行った。

これらの動画をもとに、姿勢推定ライブラリである OpenPose を用いた解析を行い、モーションキャプチャシステムや加速度センサーとの比較を行った。

(倫理面への配慮)

東京大学医学部における倫理委員会の承認を得ている。動画撮影など研究内容についてはあらかじめ所定の書式を用いて患者・健常対象者より同意を取得した。

C. 研究結果

動作緩慢課題はいずれも反復運動を評価するタスクである。OpenPose によるセンサーレス解析は反復回数を計測するうえで、現在ゴールドスタンダードとされるモーションキャプチャを用いた解析と比べて遜色のない結果が得られた。一方、動作の振幅・速度・減衰といった詳細なパラメータを抽出す

る上では両解析法には差が見られ、今後の検討が必要と考えられた。いずれの解析方法においても、一定程度臨床症状と関連することが示唆された。

振戦の解析においては、振戦周波数をとらえるうえで OpenPose による解析は加速度センサーでの計測とほぼ同等と考えられた（PD 症例：加速度センサーで 4.9 Hz、OpenPose で 4.7 Hz）。末梢神経障害症例において肢位の変化により振戦周波数が変化する様子も OpenPose で捉えられていた。

D. 考察

動作緩慢に対する赤外線マーカーなどを用いたモーションキャプチャシステムによる計測、振戦に対する加速度センサーによる計測が現在症状計測の上ではゴールドスタンダードとされている。しかしこれらは患者にデバイス装着を行う必要があり、自然な動作を取得できていない可能性がある。そこで今回は OpenPose によるセンサーレス解析を試み差異を比較した。一定の限界はあるもののセンサーレス解析においても運動障害の様子が捉えられることが示唆され、今後の遠隔医療などにおいて有用であると考えられた。

E. 結論

OpenPose による動作解析は、モーションキャプチャシステムや加速度センサーによる計測などの確立した計測法を代替する簡便な方法として有用な可能性がある。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 瀬戸 瑛子. パーキンソン症状の客観的評価法開発：光学式センサーと機械学習による姿勢推定を用いた検討（博士論文：東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻）.

2. 学会発表

- 1) 第 64 回日本神経学会総会 教育シンポジウム EC-22-3 “ふるえ”の臨床：視診と解析. 代田 悠一郎. 2023 年 6 月 3 日千葉（幕張）.
- 2) 第 17 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス P-73 パーキンソン病における反復運動のセンサーフリー計測の条件検討. 瀬戸 瑛子, 小玉 聡, 代田 悠一郎, 濱田 雅, 戸田 達史. 2023 年 7 月 21 日大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

本邦の家族性 ALS の臨床像と遺伝学的背景

研究分担者： 青木正志

研究協力者： 西山亜由美，鈴木直輝，割田 仁，池田謙輔

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 60～70 代に多く発症し、進行性の系統的運動ニューロン変性をきたす、難治性神経疾患の代表である。国内 ALS 患者は 1 万人を超え年々増加しているが根本的治療法は未確立で、その調査研究は厚生労働行政においてもきわめて重要である。ALS 全体の 5～10%を占める家族性 ALS は地域差・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。本研究では家族性 ALS の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、新規家系を加えた自験 168 家系を対象に臨床像と網羅的な遺伝子解析をおこなった結果、その 48.2%において遺伝学的背景を明らかにした。また、将来的な治療開発に向けて診断の迅速化をめざし、国内多施設共同・治験即応型家族性 ALS レジストリ「Japan Familial ALS Trial-ready registry: J-FAST」を構築、その運用を開始した。

A. 研究目的

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%は家族性に発症する（家族性 ALS）。現在まで 30 以上の家族性 ALS 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、その頻度と臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

これまで集積した日本人家族性 ALS 家系に新たな 7 家系を加えた全 168 家系を対象とした。そのうち 111 家系においては全 35 遺伝子を解析、26 家系においては全 63 遺伝子を対象としたターゲットリシーケンス解析を実施し、80 家系においてエクソーム

解析をおこなった。Sanger シーケンスで変異部位の塩基配列を確認し、臨床型と遺伝子型を比較解析した。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 法で解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認済みであり、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（旧指針）に従って実施された。

C. 研究結果

SOD1 変異（50 家系）では、平均発症年齢 48.9 歳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。最多は p.H47R（H46R）変異で、下位運動ニューロン障害

主体、70%が下肢発症であった。次に p.L127S (L126S) 変異が多く、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した。ついで p.N87S (N86S) 変異が低浸透率で見出され、家系内で不均一な表現型を認めた。全 16 家系に同定した *FUS* 変異はエクソン 14、15 に集中して認められ、若年、上肢頸部発症で進行が速いという特徴がみられた。同じ *FUS* であっても p.G509D、p.Q519E および p.S513P 変異を有する家系は高齢かつ下肢発症と表現型が異なった。

全 168 家系において既知の ALS 関連遺伝子変異として *SOD1* (29.8%)、*FUS* (9.5%)、*TARDBP* (2.4%)、*TBK1* (1.2%)、*C9ORF72* リピート異常伸長 (1.2%)、*SQSTM1* (0.6%)、*OPTN* (0.6%)、*ANG* (0.6%)、*TFG* (0.6%)、*VRK1* (0.6%) を同定した。ALS で既報のレアバリエントを *TBK1*、*NEFH*、*SPG11*、*ANXA11*、*SPG11*、*CCNF*、*MATR3*、*CYLD* 遺伝子に検出した。新規の成果として *VCP*、*NEK1* バリエント等を見出した。

D. 考察

本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景を 48.2% で明らかにした。それは欧米人と明確に異なり、*SOD1* 変異が最多、ついで *FUS* 変異、*TARDBP* 変異と続き、残る既知変異はいずれも少数と、新規 7 家系を加えても昨年度までと同様である。引き続き、継続したデータ集積、大規模データベースとの比較、機能的解析による病原性解明を進め、未同定例 (53%) の新規原因遺伝子検索を継続する。

一方、本邦ではおよそ 4 割程度が核酸医薬の治療対象となり得ることから、対象となる症例の治療標的遺伝子を迅速に解析し診断するため、日本医療研究開発機構の支援を得て国内多施設共同・治験即応型家族性 ALS

レジストリ「J-FAST」を構築した。

今後も新たな試料の収集と正確な自然歴を把握することで、本邦における家族性 ALS の遺伝学的背景と遺伝子型-表現型関連を解明し、ALS 診療と将来的な遺伝子治療、治験に役立てる。

E. 結論

本研究調査により、日本人家族性 ALS の臨床症状 (表現型) と遺伝学的背景の解明がさらに進んだ。治験即応型家族性 ALS レジストリ「J-FAST」の運用と共に、日本人家族性 ALS の多様性を解明することで、ALS 診療と将来的な治療開発にも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 (2023/4/1~2024/3/31 発表)

1. 論文発表

Urushitani M, Warita H, Atsuta N, Izumi Y, Kano O, Shimizu T, Nakayama Y, Narita Y, Nodera H, Fujita T, Mizoguchi K, Morita M, **Aoki M**. The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan-update 2023. *Rinsho Shinkeigaku* 2024 Mar 23. doi: 10.5692/clinicalneurology.001946. Epub ahead of print.

Ikeda K, Tamagake A, Kubota T, Izumi R, Yamaguchi T, Yanagi K, Misu T, Aoki Y, Kaname T, **Aoki M**. Case Report: An Adult Case of Poretti-Boltshauser Syndrome Diagnosed by Medical Checkup. *Cerebellum* 2024 Feb 29. doi: 10.1007/s12311-024-01673-2. Epub ahead of print.

Izumi R, Warita H, Niihori T, Furusawa Y, Nakano M, Oya Y, Kato K, Shiga T, Ikeda K, Suzuki N, Nishino I, Aoki Y, **Aoki M**. Comprehensive Analysis of a Japanese

Pedigree with Biallelic ACAGG Expansions in *RFC1* Manifesting Motor Neuronopathy with Painful Muscle Cramps. *Cerebellum* 2024 Feb 7. doi: 10.1007/s12311-024-01666-1. *Epub ahead of print*.

Misu T, Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Ono H, Namatame C, Nishiyama S, Fujimori J, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, **Aoki M**. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: An overview. *Clin Exp Neuroimmunol* 2024; 15: 6–15.

Izumi R, Ikeda K, Niihori T, Suzuki N, Shiota M, Funayama R, Nakayama K, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, **Aoki M**. Nuclear pore pathology underlying multisystem proteinopathy type 3-related inclusion body myopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11(3): 577-592.

Matsumoto Y, Tarasawa K, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Fujihara K, Fushimi K, Fujimori K, **Aoki M**. Dynamic changes in patient admission and their disabilities in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A Japanese nationwide administrative data study. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 81: 105349.

Yamashita S, Takahashi Y, Hashimoto J, Murakami A, Nakamura R, Katsuno M, Izumi R, Suzuki N, Warita H, **Aoki M**. Nationwide survey of patients with multisystem proteinopathy in Japan. *Annals of clinical and translational neurology*. *Ann Clin Transl Neurol* 2024 Jan 29. doi: 10.1002/acn3.52011. *Epub ahead of print*.

Toyoshima M, Suzuki N, Mitsuzawa S, Soga T, Izumi R, Mitsui K, Miyagi S, **Aoki M**, Kato M. Amyotrophic Lateral Sclerosis with a Priority Request for a Postmortem Kidney Donation to a Relative. *Intern Med*. 2024; 63(2): 305-307.

Nishiyama S, Seok JM, Wright AE, Lotan I, Mikami T, Drosu NC, Bobrowski-Khoury N,

Anderson MR, Bilodeau PA, Schindler P, Paul F, **Aoki M**, Yeaman MR, Levy M. Anti-aquaporin-4 immune complex stimulates complement-dependent Th17 cytokine release in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* 2024; 14(1): 3146.

Nakamura T, Sugeno N, Hasegawa T, Ikeda K, Yoshida S, Ishiyama S, Sato K, Takeda A, **Aoki M**. Alpha-synuclein promotes PRMT5-mediated H4R3me2s histone methylation by interacting with the BAF complex. *FEBS J* 2023 Dec 17. doi: 10.1111/febs.17037. *Epub ahead of print*.

Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, Misu T, Fujihara K, **Aoki M**. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. *Brain* 2023; 146(9): 3938-3948.

Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Katsuno M, Takahashi MP, Yamashita S, Oya Y, Hashizume A, Yamada S, Nakamori M, Izumi R, Kato M, Warita H, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Yamaguchi T, Nishino I, **Aoki M**. Phase II/III Study of Aceneuramic Acid Administration for GNE Myopathy in Japan. *J Neuromuscul Dis* 2023; 10(4): 555-566.

Nakamura R, Tohnai G, Nakatochi M, Atsuta N, Watanabe H, Ito D, Katsuno M, Hirakawa A, Izumi Y, Morita M, Hirayama T, Kano O, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Suzuki N, **Aoki M**, Iwata I, Yabe I, Shibuya K, Kuwabara S, Oda M, Hashimoto R, Aiba I, Ishihara T, Onodera O, Yamashita T, Abe K, Mizoguchi K, Shimizu T, Ikeda Y, Yokota T. Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94(10): 816-824.

Morimoto S, Takahashi S, Ito D, Daté Y, Okada K, Kato C, Nakamura S, Ozawa-F, Chyi CM, Nishiyama A, Suzuki N, Fujimori K, Kondo T,

Takao M, Hirai M, Kabe Y, Suematsu M, Jinzaki M, **Aoki M**, Fujiki Y, Sato Y, Suzuki N, Nakahara J, Okano H. Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery. *Cell Stem Cell* 2023; 30(6): 766-780. e9.

Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, **Aoki M**, Kawakami H. CGG repeat expansion in *LRP12* in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2023; 110(7): 1086-1097.

Sugeno N, Hasegawa T, Haginoya K, Kubota T, Ikeda K, Nakamura T, Ishiyama S, Sato K, Yoshida S, Koshimizu E, Uematsu M, Miyatake S, Matsumoto N, **Aoki M**. Detection of Modified Histones from Oral Mucosa of a Patient with DYT-KMT2B Dystonia. *Mol Syndromol* 2023; 14(6): 461-468.

Ishiyama S, Hasegawa T, Sugeno N, Kobayashi J, Yoshida S, Miki Y, Wakabayashi K, Fukuda M, Kawata Y, Nakamura T, Sato K, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, **Aoki M**. Sortilin acts as an endocytic receptor for α -synuclein fibril. *FASEB J* 2023; 37(7): e23017.

Yamashita S, Tawara N, Zhang Z, Nakane S, Sugie K, Suzuki N, Nishino I, **Aoki M**. Pathogenic role of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94(12): 1018-1024.

Li D, Johmura Y, Morimoto S, Doi M, Nakanishi K, Ozawa M, Tsunekawa Y, Inoue-Yamauchi A, Naruse H, Matsukawa T, Takeshita Y, Suzuki N, **Aoki M**, Nishiyama A, Zeng X, Konishi C, Suzuki N, Nishiyama A, Harris A.S, Morita M, Yamaguchi K, Furukawa Y, Nakai K, Tsuji S, Yamazaki S, Yamanashi Y,

Shimada S, Okada T, Okano H, Toda T, Nakanishi M. LONRF2 is a protein quality control ubiquitin ligase whose deficiency causes late-onset neurological deficits. *Nat Aging* 2023; 3(8): 1001-1019.

Mori-Yoshimura M, Suzuki N, Katsuno M, Takahashi MP, Yamashita S, Oya Y, Hashizume A, Yamada S, Nakamori M, Izumi R, Kato M, Warita H, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Yamaguchi T, Nishino I, **Aoki M**. Efficacy confirmation study of aceneuramic acid administration for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 241.

Kubota T, Shijo T, Ikeda K, Mitobe Y, Umezawa S, Misu T, Hasegawa T, **Aoki M**. Distal Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Following COVID-19 Vaccination in a Patient with Solitary Plasmacytoma: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2023; 62(16): 2419-2425.

Pattee GL, Genge A, Couratier P, Lunetta C, Sobue G, **Aoki M**, Yoshino H, Jackson CE, Wymer J, Salah A, Nelson S. Oral Edaravone - Introducing a Flexible Treatment Option for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2023; 23(10): 859-866.

Hirayama T, Shibukawa M, Morioka H, Hozumi M, Tsuda H, Atsuta N, Izumi Y, Nakayama Y, Shimizu T, Inoue H, Urushitani M, Yamanaka K, **Aoki M**, Ebihara S, Takeda A, Kano O. The necessity to improve disaster preparedness among patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families. *J Clin Neurosci* 2023; 116: 87-92.

青木正志. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)および希少筋疾患に対する治療法の開発. 神経治療学 2023; 40(3): 154-159.

高井良樹, 三須建郎, 藤原一男, **青木正志**. Myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体関連疾患の病理と病態. 神経治療学 2023; 40(4), 598-605.

青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 総説 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象としたアセノイラミン酸の有効性. BRAIN and NERVE 2023; 75 (10), 1149-1154.

高橋俊明, 青木正志. ジスフェルリン異常症. 遺伝子医学 2023; 13 (4), 29-34.

2. 学会発表

鈴木直輝, 森まどか, 勝野雅央, 高橋正紀, 山下 賢, 井泉瑠美子, 割田 仁, 浅田隆太, 西野一三, 青木正志. GNE ミオパチーに対する経口アセノイラミン酸による治療開発. 第9回日本筋学会学術集会・第10回筋ジストロフィー医療研究会合同学術集会 2023年8月18～19日(豊中)

志賀太玖良, 吉田幹裕, 鈴木真紀, 池田謙輔, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, 割田 仁, 中島一郎, 菅野直人, 青木正志. 運動ニューロン障害を合併した小脳性運動失調・感覚性ニューロパチー・前庭反射消失症候群(CANVAS)の一例. 第111回日本神経学会東北地方会 2023年9月9日(盛岡).

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

原発性側索硬化症の末梢神経軸索興奮性変化

研究分担者： 桑原聡

千葉大学脳神経内科

研究要旨

原発性側索硬化症（PLS）の筋萎縮性側索硬化症（ALS）との異同を検討するため、末梢運動神経について検索を行った。PLS15 例において、電気生理学的検査および末梢運動神経軸索興奮性検査を行い、ALS109 例、健常者 35 例と比較を行った。PLS では、軽微な運動神経軸索障害やカリウム電流低下を示唆する所見があり、ALS と類似していた。しかし、その程度はより軽微であった。PLS では ALS より軽微であるも、類似の下位運動ニューロン障害が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性側索硬化症（PLS）は、上位運動ニューロン障害を主徴とする運動ニューロン疾患の一つである。一方、筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位運動ニューロンだけではなく、下位運動ニューロンも障害を受ける。臨床的に PLS は、ALS と異なり比較的予後良好な疾患とされる。一方、剖検所見では PLS、ALS 共に大脳皮質運動野、錐体路、脊髄前角細胞の変性脱落があり、明確に区別ができないとの報告もある。このようなことから、PLS と ALS の病態背景の異同について様々な議論がなされているが、未だ結論には至っていない。

ALS の末梢運動神経では、Na 電流の増大や K 電流の低下といった興奮性増大を示唆する所見が報告されている。またこれが、ALS で臨床的に認められる、fasciculation として表れているともされている。更に、ALS 背景病態の一つとされる興奮毒性にも関与していると考えられている。一方、PLS の末梢運動神経において、その変化を多角的に検

討した報告はない。PLS の末梢運動神経検査所見を通して、ALS との異同を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2001～2023 年に当院を受診した PLS 症例（Turner et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020.）を対象として、臨床的評価に加えて、針筋電図（脳神経・胸髄領域各 1 筋、頸髄・腰仙髄領域各 2 筋で検査）、筋超音波検査（脳神経・胸髄領域各 1 筋、両側頸髄・腰仙髄領域各 2 筋で検査）、末梢運動神経軸索興奮性検査（正中神経を手首部で評価）を実施した。またこれらの所見を、ALS や健常者（HC）と比較した。

（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

PLS 患者 16 名、ALS 患者 109 名、HC35 名を対象として検討を行った。PLS: ALS 症例の臨床的背景はそれぞれ、平均年齢 68.6: 65.9 歳、平均罹病期間 3.9: 1.5 年、男性 67: 61%、球型 27: 25%であった。正中運動神経の平均複合筋活動電位 (CMAP) 振幅はそれぞれ (PLS: ALS: HC)、7.8: 4.6: 10.8mV であった (ALS vs HC: $p < 0.001$)。針筋電図検査では、PLS 患者 8 名で 1 筋に fasciculation potential を認め、安静時活動を認めない患者が 8 名であった。筋超音波検査では、PLS 患者 6 名で fasciculation を 1 筋に認め、5 名に fasciculation を 2 筋に認め、4 名では fasciculation を認めなかった。末梢運動神経軸索興奮性検査では (PLS: ALS: HC)、strength-duration time constant 0.47: 0.56: 0.42ms (ALS vs HC: $p < 0.01$)、depolarizing threshold electrotonus (TEd) (10-30ms) 69.9: 70.6: 66.4% (ALS vs HC: $p < 0.01$)、(90-100ms) 50.6: 50.3: 45.3% (ALS vs HC: $p < 0.001$)、Superexcitability -23.6: -26.5: -22.4% (ALS vs HC: $p < 0.001$)、Subexcitability 12.3: 14.4: 18.4% (PLS vs HC: $p < 0.05$, ALS vs HC: $p < 0.01$) であった。

D. 考察

PLS では、軽微な末梢運動神経障害を認め、軽微な fasciculation や fasciculation potential を認め、運動神経軸索では ALS と類似するも軽微な K 電流低下を示唆する所見が認められた。

PLS では、神経伝導検査で軽微な末梢運動神経軸索障害を示す所見や、筋電図で軽微な fasciculation potential を示唆する所見が認められた。これまでの報告でも、軽微な脱神経所見は報告されており、これらと矛盾しない所見であると考えられた。

PLS の筋超音波検査所見について検討した報告は、これまでない。筋超音波検査では、筋電図検査に比べてより広い範囲で fasciculation を観察できるため、その頻度をより確実に評価できる可能性がある。ALS での fasciculation の検出率は 72.8%とされている。本研究では PLS11 名 (68.7%) に fasciculation を認め、fasciculation を有する患者の割合としては ALS と大きく変わらない可能性が考えられた。一方、その fasciculation の程度や発現範囲については、今回十分に検討出来ておらず、今後詳細を検討していく必要がある。

末梢運動神経軸索興奮性検査では、ALS で持続性 Na 電流増大や K 電流低下を示唆する所見が認められた。PLS では、より軽微な K 電流低下を示唆する所見が検出された。Na 電流は興奮性電流であり、K 電流は抑制性電流であるため、これらは末梢運動神経軸索興奮性増大を示すものである。ALS で末梢運動神経軸索興奮性が増大しており、PLS ではそれより軽微であるも類似の興奮性増大が存在することが示唆された。ALS の末梢運動神経軸索興奮性は、ALS 運動神経細胞死の原因の一つとされる興奮毒性との関係も考えられている。PLS でも、類似の病態背景が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

PLS では ALS に比べてより軽微であるも、類似の下位運動ニューロン障害が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

Takeda T, Koreki A, Kokubun S, Saito Y, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Arai K, Kitagawa K, Kuwabara S, Honda K. Deep vein thrombosis and its risk factors in neurodegenerative diseases: A markedly higher incidence in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2024 Feb 15;457:122896.

Wang J, Sugiyama A, Yokota H, Hirano S, Yamamoto T, Yamanaka Y, Araki N, Ito S, Paul F, Kuwabara S. Differentiation between Parkinson's Disease and the Parkinsonian Subtype of Multiple System Atrophy Using the Magnetic Resonance T1w/T2w Ratio in the Middle Cerebellar Peduncle. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jan 17;14(2):201.

Otani R, Shibuya K, Shimizu T, Kitaoji T, Noto YI, Bokuda K, Kimura H, Suichi T, Nakamura K, Kano H, Morooka M, Aotsuka Y, Ogushi M, Misawa S, Kuwabara S. Diagnostic utility of Gold Coast criteria for amyotrophic lateral sclerosis in Asia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024 May;25(3-4):264-270.

Nakamura R, Tohnai G, Nakatochi M, Atsuta N, Watanabe H, Ito D, Katsuno M, Hirakawa A, Izumi Y, Morita M, Hirayama T, Kano O, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Suzuki N, Aoki M, Iwata I, Yabe I, Shibuya K, Kuwabara S, Oda M, Hashimoto R, Aiba I, Ishihara T, Onodera O, Yamashita T, Abe K, Mizoguchi K, Shimizu T, Ikeda Y, Yokota T, Hasegawa K, Tanaka F, Nakashima K, Kaji R, Niwa JI, Doyu M, Terao C, Ikegawa S, Fujimori K, Nakamura S, Ozawa F, Morimoto S, Onodera K, Ito T, Okada Y, Okano H, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) study group. Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral

sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Oct;94(10):816-824.

Bolborea M, Vercruysse P, Daria T, Reiners JC, Alami NO, Guillot SJ, Dieterlé S, Sinniger J, Scekkic-Zahirovic J, Londo A, Arcay H, Goy MA, de Tapia CN, Thal DR, Shibuya K, Otani R, Arai K, Kuwabara S, Ludolph AC, Roselli F, Yilmazer-Hanke D, Dupuis L. Loss of hypothalamic MCH decreases food intake in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2023 Jun;145(6):773-791.

2. 学会発表

Naoki Hayashi, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Masahiro Nakatochi, Genki Tohnai, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Osamu Kano, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Gen Sobue. Prognosis of ALS patients using non-invasive ventilation therapy in Japan. PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS) 2023 Kuala Lumpur, Malaysia

Ryota Kuroiwa, Kazumoto Shibuya, Atsushi Murata, Satoshi Kuwabara. Cortical bases of the "split leg" phenomenon in healthy subjects. PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS) 2023 Kuala Lumpur, Malaysia

Moeko Ogushi, Kazumoto Shibuya, Ryo Otani, Tomoki Suichi, Marie Morooka, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara. Peripheral motor nerve hyperexcitability in primary lateral sclerosis. PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS) 2023 Kuala Lumpur, Malaysia

Miki Yoshitake, Kazumoto Shibuya, Matthew Kiernan, Nortina Shahrizaila, Seung Hyun Kim, Gen Sobue, Naoki Atsuta, Atsushi Takeda, Kimihito Arai, Kongkiat Kulkantrakorn, Jong Seok Bae, Liu Jia, Sheila Agustini, Mario Prado Jr, Tien-tzu Laing, Jiaqi Wang, Masahisa Katsuno, Takayoshi Shimohata, Ikuko Iwata, Ritsuko Hanajima, Yasumasa Kokubo, Mieko Ogino, Yuki Hatanaka, Osamu Onodera, Makoto Urusitani, Takanori Yokota, Ryuji Kaji, Mitsuya Morita, Yuishin Izumi, Kengo Nagashima, Masaru Yoshitake, Yuichi Noto, Win Min Thit, Atchayaram Nalini, Tuan Tu Quoc Le, Richard Roxburgh, Ang Kexin, Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara. Current practice and perspectives on delivering a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: An international survey in Asian and Oceanian countries. PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS) 2023 Kuala Lumpur, Malaysia

大櫛萌子, 澁谷和幹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 水地智基, 狩野裕樹, 青墳裕弥, Haz, 三澤園子, 桑原聡. 原発性側索硬化症における末梢神経軸索興奮性変化. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 千葉

荒木信之 進行性核上性麻痺剖検例における 18F-florbetapir (PM-PBB3) PET と病理学的評価の相関 第 64 回 日本神経学会学術大会 2023 千葉

澁谷和幹 ALS の早期診断: 上位運動ニューロン症候と診断基準 第 64 回 日本神経学会学術大会 2023 千葉

平野成樹 画像検査を用いてパーキンソン病診療をするということ 第 64 回 日本神経学会学術大会 2023 千葉

大櫛萌子, 澁谷和幹, 諸岡茉里恵, 大谷

亮, 水地智基, 青墳裕弥, 三澤園子, 桑原聡. 原発性側索硬化症における運動野機能変化. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2023 福岡

大谷亮, 澁谷和幹, 鈴木陽一, 水地智基, 青墳佑弥, 諸岡茉里恵, 大櫛萌子, 三澤園子, 桑原聡. 筋萎縮性側索硬化症における上位・下位運動ニューロン興奮性と生命予後. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2023 福岡

黒岩良太, 澁谷和幹, 村田淳, 桑原聡. 閼値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査を用いた上下肢筋における短潜時皮質内抑制の差異. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2023 福岡

奈良猛, 黒岩良太, 澁谷和幹, 村田淳, 桑原聡. 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜超音波検査を用いた呼吸不全評価. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2023 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リアルワールドエビデンスに向けて－JaCALS の取り組み

研究分担者 祖父江 元
愛知医科大学

共同研究者 熱田直樹¹、林直毅^{1,3}、中村亮一¹、藤内玄規¹、中枋昌弘²

JaCALS

1. 愛知医科大学、2. 名古屋大学、3. 刈谷豊田総合病院

研究要旨

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症（ALS）は代表的な難病であるが、診療・ケアには着実な進歩がある。しかし、治療薬の長期的投与による効果や呼吸器装着などの介入はランダム化比較試験が困難であり、別な方法による検証が求められる。多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS を整備し、多様な診療・ケアの検証を進める。

〔方法〕2021 年 3 月 23 日付で厚生労働省からレジストリの基準が発出された（薬生薬審発 0323 第 1 号、第 2 号）。内容が予告されたこれらの基準を踏まえて JaCALS の整備を進めた。JaCALS は 2006 年から登録を開始し、アカデミアの観察研究としてスタートしており、当初のデータ入力システムは ER/ES 指針を満たすものではなかった。2020 年度までに ER/ES 指針を満たすデータ入力システムを構築し、CSV を実施した。JaCALS における臨床データは、医師が記載する臨床調査票および電話調査票などすべて紙媒体で収集し、データ入力システムに入力を行っていた。登録施設を新規に立ち上げる際には事務局医師が訪問し、説明会を実施し、電話調査等に従事するスタッフにも事務局医師から定期的な教育研修を実施してきた。そのため、臨床調査票、電話調査票は一定の質が担保された原資料として扱うことが可能と判断し、約 2 万セットにおよぶ 2006 年以降の全臨床調査票、電話調査票などの紙資料を新データ入力システムにあらためて入力した。データ入力の際には手順書に基づき、ダブルチェックを行った。

〔結果及び考察〕ALS 患者に対する換気補助療法について、傾向スコアマッチングにより非介入群を仮想的なコントロール群として、介入が予後にどのような影響を与えたかの検証を行った。ラジカットの長期製造販売後調査データと背景をマッチさせた JaCALS 患者群を比較する解析体制を整備した。ALS に対するボスチニブ治療に背景をマッチさせた対照群を提供する準備を進めた。

〔結論〕ALS においては、多施設共同レジストリによりリアルワールドエビデンス創出につなげる基盤ができつつある。他の神経難病でも応用可能な実証モデルを示しうる。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンが進行性に失われる神経変性疾患である。症状の進行は患者によって大きく異なるが、ほとんどの患者は主に呼吸不全で発症後 3～5 年以内に死亡する。根治的治療法の存在しない代表的な難病であるが、診療・ケアの着実な進歩があり、治療薬開発も非常に活発

になっている。

治療の検証においてはランダム化比較試験（RCT）を行うことが原則であるが、神経変性疾患治療薬の長期的投与や、呼吸器装着やリハビリなどの介入に対して RCT を実施することは困難であり、別な方法による検証が必要である。そのため、多施設共同 ALS 患者レジストリ JaCALS を整備し、多様な診療・ケアの検証を

進める。

B.研究方法

JaCALS は多施設共同 ALS 患者レジストリであり、2006 年 2 月から患者登録を開始し、現在全国 41 施設が参加している。事務局のある愛知医科大学で一括倫理審査を行い、各参加施設で施設の長の実施許可を得て実施する体制を整えている。登録にあたっては、全例で文書によるインフォームドコンセントを取得し、臨床調査票や血液検体はすべて登録施設内で符号化を行っている。通常の静脈採血で得られた血液を施設内で符号化し、外部委託施設 (SRL) において DNA 抽出および B-cell line 作成を行い、検体保存センターに送付し、保存している。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、各種神経所見、重症度、各処置の導入時期などにつき行い、身体機能の評価は日本版 ALSFRS-R を用いている。ALSFRS-R は代表的な ALS 疾患特異的機能評価スケールであり、多くの臨床試験で評価項目として用いられている。臨床調査票の回収は訪問担当者が行い、訪問時に調査票の不備について確認し、必要に応じて担当医に確認、修正している。

経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベントおよび ALSFRS-R について、3 ヶ月に一度、電話調査担当者から患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査を実施している。ALS 患者の多くは、大学病院などの基幹病院で診断された後、自宅近くの病院に通院したり、ADL 低下のために往診のみになるなど、通院先を変えていくことが多い。そのため、全体の経過を最初に登録した施設のみで追跡・把握することは難しいことから、問診型のプロトコルを作成し、これを用いて担当者が一定の手順で電話調査を行うシステム (BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63:491-496, 2011) を確立した。登録した施設での診療が継続されている患者については、医師

による臨床評価を一年に一回実施するものとした。担当者には、研究の概要、関連する倫理指針、研究実施手順、既知の ALS 臨床像、患者および介護者に対して行うべき配慮等に関する研修を実施している。

2021 年 3 月 23 日付で厚生労働省からレジストリの基準が発出された (薬生薬審発 0323 第 1 号、第 2 号)。あらかじめ基準案の内容が予告されており、この内容を踏まえて JaCALS の整備を進めた。JaCALS はアカデミアの観察研究としてスタートしており、当初のデータ入力システムは ER/ES 指針を満たすものではなかった。2020 年度までに ER/ES 指針を満たすデータ入力システムを構築し、computerized system validation (CSV) を実施した。JaCALS における臨床データは、医師が記載する臨床調査票および電話調査票などすべて紙媒体で収集し、データ入力システムに入力を行っていた。登録施設を新規に立ち上げる際には事務局医師が訪問し、説明会を実施し、電話調査等に従事するスタッフにも事務局医師から定期的な教育研修を実施してきた。そのため、臨床調査票、電話調査票は一定の質が担保された原資料として扱うことが可能と判断し、約 2 万セットにおよぶ 2006 年以降の全臨床調査票、電話調査票などの紙資料を新データ入力システムにあらためて入力した。データ入力の際には手順書に基づき、ダブルチェックを行った。

C.研究結果

ALS 患者レジストリには ALS 患者累計 2410 例を登録した。

我が国で開発され承認された ALS 治療薬エダラボンについて、製造販売を行っている田辺三菱製薬株式会社により長期製造販売後調査 SUNRISE Japan が実施されている。SUNRISE Japan に登録された患者群と JaCALS 登録患者のうちラジカット承認前に登録された患者群の例数、患者背景を確認、比較し、比較解析の実

現可能性を確認する feasibility study を行った。その結果、ラジカット承認（2015 年 6 月）より前に JaCALS に登録された 921 例と SUNRISE Japan に登録された 799 例の背景因子の検討で、年齢、性別、診断基準の適合度、重症度の 4 因子でマッチングを行う場合に JaCALS 例の 80%以上、SUNRISE Japan 例の 90%以上を合わせることができ、比較解析の feasibility が確認された。SUNRISE Japan と JaCALS との比較解析の研究計画書と共同研究契約書をまとめ、2023 年 9 月の愛知医科大学倫理委員会で承認が得られ、共同研究契約が同年 10 月に締結した。11 月に信頼性調査を受け、2024 年度に比較解析を実施する予定である。

「筋萎縮性側索硬化症患者さんを対象としたボスチニブ第 2 相医師主導治験」（代表：京都大学 iPS 細胞研究所、井上治久教授）は 25 例の ALS 患者を対象にボスチニブの 24 週間投与時の有効性および安全性を探索的に評価することを目的にしている。プラセボ群をつくらず、非盲検試験として行い、外部対照との比較を行う計画となっている。この外部対照の一つとして JaCALS を用いたいとの依頼があった。2022 年 10 月 24 日付で愛知医科大学と京都大学 iPS 細胞研究所との間で研究成果有体物提供契約書を交わし、2023 年 1 月に抽出データを提供し、治験介入群とのマッチングのシュミレーションを行った。2024 年 2 月に手順書をもとに解析用データ抽出と提供を行った。

ALS 患者に対する非侵襲的換気補助（Non-invasive ventilation: NIV）療法は、明らかに患者の状態改善に有用と思われる例がある一方で、うまく導入できない例、導入しても早期に死亡してしまう例が存在する。NIV 療法は、現実的にランダム化比較試験は困難であり、その予後に与える影響は我が国では十分検証されていない。NIV 療法が実施された群と、進行、呼吸不全の出現、生存期間に関連する臨床的因子の背景がそろった群を傾向スコアマッチングに

より抽出し、比較検証を行った。

生存期間が把握できる例を対象とするために、2018 年 9 月までに JaCALS に登録された NIV 使用群 317 例と非使用群 1025 例を対象とした。呼吸機能が長期に保たれる群を除くために、登録時に ALSFRS-R 低下率が 0.33/月未満の例を除外し、予後関連因子を用いて傾向スコアマッチングを行った NIV 群 204 例と NIV 非使用群 204 例の比較を行った。その結果、非気管切開生存期間中央値が NIV 群 3.42 年、NIV 非使用群 2.83 年（ $p=0.021$ ）であり、約半年の生存期間延長効果が示された。また Cox 比例ハザードモデルで NIV 導入後の予後に影響する因子として、発症年齢（ $p<0.001$:高齢ほど予後不良）、性別（ $p=0.016$:男性が予後不良）が抽出された。

D. 考察

ALS 治療薬の製造販売後調査と比較する対照群の ALS 患者レジストリからの提供について、信頼性担保のための整備と信頼性調査が順調に進捗し、実施の目途がたった。

治験への対照群の提供については、治験に関連するアカデミックな研究としての実施を開始できている。承認申請に使用できる水準の対照群提供は今後の課題である。

ランダム化比較試験実施困難な介入の検証についてはアカデミックな解析研究として発信を開始できている。

E. 結論

ALS においては、多施設共同レジストリによりリアルワールドエビデンス創出につなげる基盤ができつつある。他の神経難病でも応用可能な実証モデルを示しうる。

F. 健康危険情報

特記なし。

G.研究発表

1. 論文発表

Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients. Nakamura R, Tohnai G, Nakatochi M, Atsuta N, Watanabe H, Ito D, Katsuno M, Hirakawa A, Izumi Y, Morita M, Hirayama T, Kano O, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Suzuki N, Aoki M, Iwata I, Yabe I, Shibuya K, Kuwabara S, Oda M, Hashimoto R, Aiba I, Ishihara T, Onodera O, Yamashita T, Abe K, Mizoguchi K, Shimizu T, Ikeda Y, Yokota T, Hasegawa K, Tanaka F, Nakashima K, Kaji R, Niwa JI, Doyu M, Terao C, Ikegawa S, Fujimori K, Nakamura S, Ozawa F, Morimoto S, Onodera K, Ito T, Okada Y, Okano H, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) study group. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 May 4:jnnp-2022-330851.

2. 学会発表

Large Patient Registry-Based Drug Development for ALS. Gen Sobue. PACTALS2023, 2023/9/15, Kuala Lumpur, Malaysia, 国外、口頭

PROGNOSIS OF ALS PATIENTS USING NON-INVASIVE VENTILATION THERAPY IN JAPAN. Naoki Hayashi, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Masahiro Nakatochi, Genki Tohnai, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Osamu Kano, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Gen Sobue. PACTALS2023, 2023/9/15, Kuala Lumpur, Malaysia, 国外、ポスター

VERIFICATION OF GENETIC FACTORS

AFFECTING SURVIVAL IN JAPANESE PATIENTS WITH SPORADIC AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.

Ryoichi Nakamura, Genki Tohnai, Masahiro Nakatochi, Naoki Atsuta, Hirohisa Watanabe, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Takehisa Hirayama, Osamu Kano, Kazuaki Kanai, Nobutaka Hattori, Akira Taniguchi, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Ikuko Iwata, Ichiro Yabe, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Masaya Oda, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Toru Yamashita, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Kenji Nakashima, Ryuji Kaji, Jun-ichi Niwa, Manabu Doyu, Gen Sobue, the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) study group. PACTALS2023, 2023/9/15, Kuala Lumpur, Malaysia, 国外、ポスター

シンポジウム新ガイドライン 02「ALS 診療ガイドライン 2022：最新のエビデンスとプラクティス」ALS の臨床像および病態 UPDATE、熱田直樹、第 64 回日本神経学会学術大会、2023/6/2、国内、口頭

ALS の早期診断：遺伝子診断、中村 亮一、熱田直樹、藤内 玄規、丹羽 淳一、道勇 学、祖父江 元、第 64 回日本神経学会学術大会、2023/6/2、国内、口頭

H.知的所有権の取得状況

特記なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

パーキンソン病の治療選択についての患者意識調査

研究分担者： 高橋良輔

京都大学医学研究科臨床神経学

共同研究者： 渡部美佳¹，島淳²，武田清明³，寺田祐太³，澤村正典³，

中西悦郎³，山門穂高³，澤本伸克¹

¹ 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻，

² 京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター

³ 京都大学医学研究科臨床神経学

研究要旨

パーキンソン病の長期経過時には、脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）やレボドパ・カルビドパ経腸用液療法（Levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy: LCIG 療法）など侵襲性のあるデバイス補助療法が選択肢となる。また近年では、胎児由来中脳組織や iPS 細胞を用いた移植治療の治験が進行し、社会的関心を集めている。こうした侵襲的治療の実施にあたっては、適切な情報提供を行った上での、患者自身の選択が重要になる。本研究では、情報を提供する上での前提となる、パーキンソン病患者の治療に対する意識や理解度を明らかにすることを目的とした意識調査を実施した。対象とした 99 名の患者のうち、20 名がデバイス補助療法を実施済み、78 名が未実施で、1 名が未回答であった。デバイス補助療法を実施済みの患者では、80.0% が細胞移植治療を検討したいと回答した。デバイス補助療法が未実施の患者でも、86.1% が細胞移植治療を検討したいと回答した。侵襲性のある治療の中で、細胞移植治療を検討したいと考える患者の割合が高く、期待が大きいことが窺えた。今後、臨床応用された際には、患者の細胞移植治療への期待が高いことを踏まえた上で、適切な情報提供と説明を行う必要がある。

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症候に対する治療は、不足するドパミンを補充する薬物療法が中心である。しかし、経過が長期にわたると、ドパミン補充療法の効果が持続しなくなり、症候のコントロールが困難になることがある。こうした長期経過時には、脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）やレボドパ・

カルビドパ経腸用液（Levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy: LCIG）療法など侵襲性のあるデバイス補助療法が選択肢となる。また近年では、胎児由来中脳組織や iPS 細胞を用いた移植治療の治験が進行し、社会的関心を集めている。こうした侵襲的治療の実施にあたっては、医療者による適応評価のみならず、適切な情報提供を行い、患者

自身が利点・欠点を十分に理解した上で選択することが重要になる。本研究では、情報を提供する上での前提となる、パーキンソン病患者の治療に対する意識や理解度を明らかにすることを目的とした意識調査を実施した。

B. 研究方法

99名のパーキンソン病患者を対象とした。20名がDBSやLCIG療法などデバイス補助療法を実施済み、78名が未実施で、1名が未回答であった。先行研究を参考に、複数の専門家と作成した質問紙を用いて評価を行った。

C. 研究結果

デバイス補助療法を実施済みの患者では、80.0%が細胞移植治療を検討したいと回答した。検討したい理由では、「生活の質が改善できると思うから」(81.3%)が最も多く挙げられ、次に「オフ症状を減らしたい」(68.8%)が挙げられた。デバイス補助療法が未実施の患者でも86.1%が細胞移植治療を検討したいと回答した。検討したい理由では、「生活の質が改善できると思うから」(69.1%)に加えて、「病気の進行を遅らせることができるから」(66.2%)が挙げられた。

D. 考察

侵襲性のある治療の中で、細胞移植治療を検討したいと考える患者の割合が高く、期待が大きいことが窺えた。質問紙で得られた結果の解析を、さらに進めていく予定である。

E. 結論

今後、臨床応用された際には、患者の細胞移植治療への期待が高いことを踏まえた上で、

適切な情報提供と説明を行う必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

全ゲノムショートリードシーケンスデータに基づくリピート伸長の検出

研究分担者： 辻 省次
国際医療福祉大学 ゲノム医学研究所

研究要旨

全ゲノム解析データ（400 例）について、既知のリピート病原因遺伝子の評価を行い、4 例において、解析前の時点で未検出であった、病原性を有する可能性のあるリピート伸長を検出した。全ゲノムショートリードシーケンスデータを用いたリピート伸長の検出は、神経疾患の遺伝子検査の精度向上のために有用であると考えられ、将来的に、ゲノム全域を対象とした新規の伸長リピートの探索への応用などが期待される。

A. 研究目的

神経疾患の遺伝子検査として、全ゲノムショートリードシーケンス解析を用いる場合、全エクソンシーケンス解析と比較して、コストが高くなる欠点がある一方、非翻訳領域を含め均一な被覆度が得られる、コピー数変異の検出が容易である、ミトコンドリア DNA の変異検出が可能である等の利点がある。これらに加えて、近年ではリピート伸長の検出が試みられており、今回、その有用性について検討を行った。

B. 研究方法

東京大学において収集された検体 400 例について、国際医療福祉大学において NovaSeq6000 を用いた全ゲノムショートリードシーケンスを実施した。得られたシーケンスデータを用いて、既知のリピート病原因遺伝子における既知のリピートモチーフを対象として、リピート伸長の検出を行った。

400 例の内訳は、多系統萎縮症 218 例、筋萎縮性側索硬化症 103 例、脊髄小脳変性

症 28 例、福神白質ジストロフィー 22 例、その他 29 例であった。

(倫理面への配慮)

所属機関の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

400 例中 4 例において、解析前の時点で明らかとなっていなかった、病原性を有する可能性のあるリピート配列の伸長を検出した。

このうち 2 例は脊髄小脳変性症であり、既知の病原遺伝子（*ATXN3* および *NOP56*）の変異が見逃されていたものであった。

一方、残りの 2 例については、臨床診断名からは通常候補遺伝子として想定されない遺伝子においてリピート伸長が検出され、それぞれ、臨床診断名が慢性進行性外眼筋麻痺であり、筋強直性ジストロフィーの原因遺伝子である *DMPK* の伸長を認めた症例、および、臨床診断名が多系統萎縮症であり、脆弱

X 関連振戦/失調症候群の原因遺伝子である *FMR1* の伸長を認めた症例であった。

D. 考察

近年、リピート配列の伸長によって、神経筋疾患を引き起こす遺伝子の発見が相次いでおり、遺伝性神経筋疾患の診断において、次のような問題が生じている。(1) 従来の一遺伝子単位の検査手法 (PCR 法、repeat-primed PCR 法、Southern blot hybridization 法など) によって、すべての候補遺伝子を解析しようとする、膨大な労力・コストがかかる。(2) 臨床症状が典型的でない場合、リピート病の原因遺伝子を候補に含めない可能性がある。また、労力・コストを鑑みて、否定目的での検査実施には消極的になる可能性がある。(3) リピート配列伸長が関与しない、single nucleotide variants (SNVs) 等が原因となる候補遺伝子が併存することが多々あり、その場合には別途、次世代シーケンサーによる解析を並行して行う必要がある。

以上のことから、全ゲノムショートリードシーケンスデータから、高い検出精度でリピート配列伸長を検出できるようになると、神経筋疾患の診断において、大きく貢献すると考えられるが、今回の研究において、400 例中 4 例において、解析前の時点で明らかとなっていなかった、病原性を有する可能性のあるリピート伸長を検出したことにより、その有用性を実際に示すことができたと考える。

E. 結論

全ゲノムショートリードシーケンスデータを用いたリピート伸長の検出は、神経筋疾患の遺伝子検査の精度向上のために有用であると考えられ、将来的に、ゲノム全域を対象とした新規の伸長リピートの探索への応

用が期待される。

F. 健康危険情報

(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 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

ハンチントン病，遺伝性ジストニア，NBIA などに関する研究

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 ハンチントン病診療ガイドライン作業グループ，
ハンチントン病患者レジストリ策定グループ
日本神経学会ジストニア診療ガイドライン作業グループ
NBIA 診療ガイドライン策定グループ
大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺の診療ガイドライン作成グループ
神経有棘赤血球症診療ガイドライン策定グループ

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科／神経難病研究室

研究要旨

ハンチントン病:HD，進行性核上性麻痺:PSP，大脳皮質基底核変性症:CBS，脊髄性筋萎縮症:SMA，遺伝性ジストニア（神経鉄沈着変性症:NBIA を含む）の診療ガイドライン策定に携わってきた。同時に，HD，神経有棘赤血球舞踏病:NAC，遺伝性ジストニア（NBIA 含む）については厚生労働省難病個票，診断基準の作成，難病ホームページの改定を行った。遺伝性ジストニアについては遺伝性ジストニアから NBIA を分離し，神経フェリチン症を包含した形で NBIA 関連疾患として認定できるよう，関連機関に要望し，書類については令和 5 年 3 月に提出，令和 6 年度に施行予定となった。パーキンソン病 PD の療養の手引き 2016 追補版につき，高橋班員に協力し，発行した。

個別では HD については着床前診断による妊娠出産が認可されたことに伴い，「HD と生きる」の改定に関して議論を行った。その結果慎重な態度で臨むことには異論はないが，患者・患者係累者，医療関係者などに周知する必要があるとの結論となり，R7 年に向けて改定を行うこととなった。難病法での難病の診断基準には確定診断に遺伝子診断が必須とする傾向があり，遺伝性ジストニアでは遺伝子診断による確定診断が困難であった。これについては R4 年度に徳島大学脳神経内科のジストニアコンソーシアム，東京大学脳神経内科 NBIA パネルは研究を主たる目的とした遺伝子診断を継続し，通常の遺伝子診断は難波班とともに，臨床検査会社「かずさ」での検査が実施できるようになった。さらに遺伝子診断の項目の拡充について協力していく。筋萎縮性側索硬化症:ALS，PSP，CBD についてはレジストリに協力するとともに，行政と連携した広報活動に努めた。

横断研究では神経変性班としてのガイドライン統括委員会が発足し，今後のガイドラインについては統括的な管理を行うこととなった。

A.研究目的

1. 診療ガイドライン発行：

ハンチントン病:HD，進行性核上性麻痺:
PSP，大脳皮質基底核変性症:CBS，脊髄性筋萎
縮症:SMA，遺伝性ジストニア（神経鉄沈着変性

症:NBIA を含む）の診療ガイドラインの改定，
療養手帳の改定を検討し，必要があれば改定す
る。

2. 難病診断基準，難病個票の改訂，および難

病情報センターに関する活動：

ハンチントン病:HD, 神経有棘赤血球舞踏病:NAC, 遺伝性ジストニア（神経鉄沈着変性症:NBIAを含む）の難病診断に関する診断基準の改訂, 難病個票の改訂作業に携わると共に, 難病情報センターの情報を更新する.

3. 広報活動：

筋萎縮性側索硬化症:ALS, パーキンソン病:PD, PSP, CBS などパーキンソン関連疾患について行政と共に広報活動を行う. PDについては療養の手引きの追補版の改定を検討する.

4. 横断研究：

当班の関与する疾患について各医員のCOIについて, 神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始する.

5. 個別研究：

HDについて研究の現状を把握すると共に, 我が国のHD友の会との関係を密接にして, 国際共同治験への参画などを模索する.

B.研究方法

1. 診療ガイドライン発行：

診療ガイドラインについては海外の現状と我が国の実情を考慮しながら, MINDSに則って作成する. いずれも稀少難病で有り, 多数を対象とした臨床試験の論文がきわめて少なく, 基本的には総論的なガイドラインとなる可能性は否めない.

2. 難病診断基準, 難病個票の改訂, および難病情報センターに関する活動：

厚生労働省からの依頼に基づき難病診断基準の改訂, 難病個票の改訂を行う. これに付随して難病情報センターの疾患情報を更新する.

なお, 難病の診断基準, 申請書の改訂については, 他疾患の診断基準と統一化についても配慮して行う. また, 診断基準は所属学会の承認を得ることが必須となったため, HD, NSC, 遺伝性ジストニア (NBIA 含む) については日本神経学会運動障害部門の承認を得る.

3. 広報活動：

ALS, PD およびその関連疾患である PSP, CBS については, 保健所を含む地域医療との協調を旨とし, 広報活動を継続して行う.

4. 横断研究：

当班の関与する疾患について各医員のCOIについて, 依頼があった場合には神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始する.

5. その他：

個別研究として国際的なHD研究の進捗の状況を基に, 国際共同治験への参画を模索する. HDについて療養の手引きの改定, 診療ガイドラインの改定について模索する. レジストリ構築は難病プラットフォームに班として参加をすることとなったため, 班として京都大学の倫理審査を受審すべく申請し, 承認されたため難病プラットフォームと協議してレジストリを開始する.

(倫理面への配慮)

ガイドラインについては文献検索が主体であるため, とくに倫理面で問題となることはない. 難病プラットフォームに関しては京都大学倫理委員会に研究申請を行い, 承認を得ることとした. その他の活動については必要に応じて相模原病院倫理委員会などに研究の申請を行い, 承認を得る.

C.研究結果

1. 診療ガイドライン発行：

R5年度には新しい診療ガイドラインの発効はなかった. HDについては諸般の状況を鑑み, 改定することが決定し, 項目立てを行った.

2. 難病診断基準, 難病個票の改訂, および難病情報センターに関する活動：

厚生労働省からの依頼に基づき HD, NAC, 遺伝性ジストニア (NBIA 含む), 神経フェリチン症の難病診断基準の改訂, 難病個票の改訂に携わった. 改訂を前に日本神経学会運動障害部門

の承認、日本神経学会理事会の承認を受けた。難病の診断基準改定に伴い、難病個票の改訂に関与し、これらの改訂に付随して難病情報センターの疾患情報の更新を行った。

なお、遺伝性ジストニアから NBIA を分離し神経フェリチン症と統一して NBIA とすることを要望していたが、令和 5 年に実現のための作業が開始され、書類を作成し、提出し、変更の承認を得た。令和 6 年度には実行となる見込みである。これにより臨床現場での混乱の解消、小児難病からの移行が速やかとなることが期待される。

また、SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行い、青年期から成人発症の SMA と出生時あるいは胎児時に発症する超早期発症型との差別化を図った。

3. 広報活動：

ALS、PD およびその関連疾患である PSP、CBS については、保健所を含む地域医療との協調を旨とし、広報活動を継続して行った。コロナ禍により中断しており、久しぶりに講演会を開催することができ、好評であった。

4. 横断研究：

ガイドライン作成に関しては、当班の関与する疾患について各医員の COI のあり方について問題となった。これにより、班長から当班会議におけるガイドライン統括委員会が作られ、依頼があった場合には神経変性班としてのガイドライン統括医員長としての活動を開始した。

5. その他：

1) HD について

a. HD 診療ガイドライン：「Huntington 病の診断、治療、療養の手引き」として、本研究班および神経治療学会の監修のもと令和 2 年度に発行した。発行後、令和 3 年度には難病センターからダウンロードできるように計らった。また、令和 5 年になってから、神経変性班事務局への質問などが相次ぎ、HD について療養の手引

きの改定の必要性を認識した。その後、療養の手引きの改定についてメンバーの一部と協議を行い、特に PGT-M の解禁に伴い、節度ある広報の必要性もあること、ネット社会となり物品呈示方法の変更の必要性が挙げられた。このため R6 年度に作業を開始し、R7 年度完成を目指すこととなった。

b. HD 患者レジストリシステム：HD のレジストリ構築は難病プラットフォームに班として参加をすることとなったため、研究班事務局から京都大学の倫理審査を受審した。令和 4 年暮れに承認され、現在、難病プラットフォーム担当者と協議中であり、方策を決定後レジストリを開始することとした。

c. HD の治療については *HTT* に対する antisense oligonucleotide：ASO 療法が開始されたが、残念な結果となった。本試験の予備結果では ASO 投与により全 huntingtin:htt 量が著減していたが、htt の発現低下には病状の改善効果はなく、むしろ病態を悪化したこととなる。試験開始以前に変異 htt のみならず全 htt が減少することによる機能不全を危惧していたが、それが実証されてしまったことになった。すなわち ASO の標的部位が exon 1 出なかったことに関する問題、機能タンパク質である htt 全量の減少による脳機能不全と考えられ、今後の臨床試験の動向に関し、検討いく必要がある。

現時点では定位脳手術による small molecule 注入療法などが開始されているが、at risk 者の意見聴取を元に、この臨床試験については経過報告に注視することに留めた。今後も国際的な HD 研究の進捗の状況を鑑みながら、情報収集と情報発信を行い、国際共同治験への参画を模索していく必要がある。

2) 神経有棘赤血球症について：

NAC 診断の手引きを中村班員と共同して最終年度を目指して作成することとなった。現在、項目などについて検討を開始した。また、難病法における NAC の診断指針、診断基準、難病情

報センターの数項目について改訂作業を行った。

3) 遺伝性ジストニア（脳内鉄沈着神経変性症 NBIA を含む）について：

a. ジストニアレジストリシステムであるジストニアコンソーシアムの一員として梶班員、和泉班員に協力した。

b. 遺伝子診断システムについては研究としての遺伝子診断、検査としての遺伝子診断を分離し、研究としての遺伝子診断については班長、和泉班員、その他協力者と研究を継続する事となった。検査としての遺伝子診断システムは難波班主導で検査会社「かずさ」による検査システムが構築できた。今後は「かずさ」データの二次利用について検討する必要がある。

c. 難病法対象疾患としての遺伝性ジストニアと NBIA について：疾患分類の問題を鑑み、NBIA を遺伝性ジストニアから分離し、神経フェリチン症を含めて疾患総称である NBIA として扱えるように意見書を提出していたが、NHK の放送を契機に変更に関して進捗がみられた。NBIA の日本語表記が求められ脳内鉄沈着神経変性症とすることとし、日本神経学会用語委員会の承認を得た。令和 5 年になり書類の整備が終了し、令和 5 年度に承認され、令和 6 年度に実行される見込みとなった。

e. NBIA 診療ガイドラインの策定については再考の必要を感じ、班長、村松班員と神経治療学会の後援のもとに作成を予定している。

f. NBIA 療養の手引き療養の手引きについては診療ガイドライン策定後に着手予定である。

g. NBIA の遺伝子診断システムの構築は戸田班員の尽力により、遺伝子パネルとして検査可能となった。

4) PSP、CBS について：

a. PSP の診療ガイドラインについて班長の指導の下で完成し、令和 2 年度に発行した。CBS については令和 3 年度に発行した。療養手帳については必要に応じて改訂する。

b. レジストリシステムである JALPAC について症例の登録、生体試料の収集を行い、レジストリの拡充に協力した。

5) PD について：

班員としてパーキンソン病の難病のパーキンソン病診断基準についての論議に参加した。また、パーキンソン病に対して相模原市保健所と連携し、地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに、ヘルパー研修にも協力した。広報活動についてはコロナ蔓延下で令和 4 年度に再開した。また、高橋班員に協力して「パーキンソン病の療養の手引き 2016」の追補版を発行した。

6) ALS について：

筋萎縮性側索硬化症に対して相模原市保健所と連携し、地域に根ざした啓蒙活動を行うとともに、ヘルパー研修にも協力する。広報活動についてはコロナ蔓延下で令和 5 年度に再開した。

7) SMA について：

SMA の診断基準を改定するに当たり、小児神経と脳神経内科の診断基準の整合性を図るようにとの伝達があり、協議を行った。小児神経の実発症者への治療の意向を含めた診断基準に、発症後を治療対象とする難病法との相違が見られた。最終的に成人型に関してのみ脳神経内科は関与すること、未発症者の診断、治療開始については慎重に行うこととの意見を述べるに留まった。

D. 考察

HD、NAC、遺伝性ジストニア（NBIA を含む）を主たる研究項目として、研究協力者として進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症について研究活動を行った。

難病法完全施行の状況に於いて、各疾患における療養手帳の改定、HD 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、PSP 診療ガイドライン、CBS 臨床ガイドラインの策定に関与した。これと同時に、難病法にお

けるHD, NAC, 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改訂作業を行った。遺伝性ジストニアについてはNBIA グループへの参入もありを分離し, 神経フェリチン症と合体させNBIA として難病法指定疾患とすることについて作業を開始し, 神経フェリチン症とNBIA の一本化に貢献することができた。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, 分離, 統合が行われることが想定される。

今後の臨床研究に向けてHD, 遺伝性ジストニア (NBIA 含む) はグローバル化が予想され, 海外との連携を深め, 各疾患でのレジストリ研究を充実する必要がある。HD の臨床試験の不首尾は今後の遺伝子治療に与える影響も少なくないため, 専門家によるブレインストームが必要と思われた。

疾患枠を超えた活動である着床前遺伝子検査, 神経変性班ガイドライン統括医員会などの活動があるが, 初期の目標に沿って成果が出てきていると思われる。

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, 療養手帳については今後完成を目指す。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：別紙参照

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）
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

進行性核上性麻痺患者の転倒に対する短期集中リハビリテーション入院の効果検証～多機関共同ランダム化
比較試験の提案～

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

研究協力者 松田直美 国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション科
澤田 誠 令和健康科学大学 リハビリテーション学部 理学療法学科
高松泰行 中部大学 生命健康科学部 理学療法学科

研究要旨

進行性核上性麻痺患者において、短期集中リハビリテーションが転倒減少に有効であるかどうかを検証するため、MDS-PSP criteriaにおいてPSP-RSのprobableと診断した患者を対象とし、多機関共同ランダム化比較試験により検証する共同研究を立案した。

A. 研究目的

我々は、後方視的観察研究により、進行性核上性麻痺PSP患者に対する短期集中リハビリテーション（リハ）がバランス機能を改善することを報告した（Frontiers in Neurology 2022）。バランス機能は転倒に深く関与するが、PSPに対するリハが転倒回数に与える効果については不明である。よって、本研究では、短期集中リハがPSP患者の転倒回数減少に効果があるか否かを検証する。

B. 研究方法

本研究は、MDS-PSP criteriaにおいてPSP-RSのprobableと診断されたPSP患者を対象とした多機関共同ランダム化比較試験とする。主要評価項目は転倒回数とし、リハ入院前後の観察期間（在宅、1ヶ月）における転倒回数を調査し、リハの効果を対照群と比較する。副次評価項目は、BBS、PSP-RS、歩行速度、TUG、FIM、The PSP-QoL、握力、下肢筋力とし、リハ入院の直前、直後、リハ終了1ヶ月後に評価を行う。入院リハは、理学療法（バランス・歩行練習など）、作業療法（日常生活動作練習など）、対象者・介護者に対する転倒予防の動作指導、環境調整を含む1日80分の多面的プログラムとし、2週間で計10回実施する。リハ前後評価、リハ期間を含めて約3週間の入院が必要となる。対照群は、リハ入院は行わず、外来で評価測定のみ実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」（2013年10月）、および2021年6月30日施行の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究結果およびD. 考察

現在までPSP患者に対する転倒回数減少に効果のあるエビデンスは（リハを含め）乏

しく、短期集中リハにより転倒回数の減少をもたらすことが示されれば、PSP患者の転倒予防に対するリハのエビデンス構築に寄与するものと考えられる。

E. 結論

PSP患者の転倒に対するリハ入院の効果を多機関共同ランダム化比較試験により検証することを提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, et al; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. Brain Commun 5(6):fcad296. 2023

Nakamura R, Aiba I, et al.; JaCALS study group. Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 94(10):816-824. 2023

2. 学会発表

Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru A M, Sakurai K, Nakashima K, J-VAC study group. Clinical sign and course predicting background pathology in corticobasal syndrome. The PSP & CBD International Research Symposium (Neuro2023), London, UK, 2023.10.19-20

田中康博, 坪井丈治, 小林孝輔, 橋本里奈, 伊藤陽子, 坪井 崇, 西尾直樹, 曾根三千彦, 勝野雅央, 饗場郁子. 音声で生じた re-emergent tremor を認めたパーキンソン病の1例. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2023. 7. 22

饗場郁子, 仙石鍊平. PSP と CBD をわけることは有用だ: yes (饗場郁子) PSP と CBD をわけることは有用だ: no (仙石鍊平). 第17回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2023. 7. 22

古泉龍一, 齋藤由扶子, 赤木明生, 陸 雄一, 宮原弘明, 曾根 淳, 吉田眞理, 岩崎 靖, 饗場郁子. 原発性側索硬化症の臨床像を呈した進行性核上性麻痺の一例. A progressive supranuclear palsy patient presenting with primary lateral sclerosis. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会 2023. 7.

岡田侑大, 松田直美, 饗場郁子. パーキンソン病患者におけるタンデム歩行と転倒との関連. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 6. 3

松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者に対する運動療法はバランス機能および歩行安定性を向上させる. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 6. 3

饗場郁子. Treatment strategies targeting tau in progressive supranuclear palsy

進行性核上性麻痺におけるタウをターゲットとした治療開発の現況と課題. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 6. 3

饗場郁子. 大脳皮質基底核症候群～オーバービュー～. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 6. 1

安藤孝志, 陸 雄一, 赤木明生, 宮原弘明, 植松高史, 饗場郁子, 曾根 淳, 勝野雅央, 吉田眞理, 岩崎 靖. Helweg's triangular tract degeneration in multiple system atrophy. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31

池田 彩, 船山 学, 吉田眞理, 李 元哲, 吉野浩代, 井下 強, 柴-福嶋 佳保里, 孟 紅蕊, 天羽 拓, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 熱田直樹, 中村亮一, 藤内玄規, 曾根 淳, 齊藤祐子, 村山繁雄, 和泉唯信, 梶 龍兒, 森田光哉, 谷口 彰, 西岡健弥, 今居 譲, 祖父江 元, 服部信孝. Characterization of CHCHD2 variants linked to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. 第64回日本神経学会学術大会 2023. 5. 31

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

神経変性タウオパチーは、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を代表とする神経変性疾患であり、リン酸化タウの脳内蓄積を特徴とする。疾患特異的なタウの線維構造がクライオ電顕を用いた解析により明らかにされるなどの研究進歩がみられるが、神経変性タウオパチーの病因は未だに不明である。本研究では、特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析するとともに、AMED実用化研究「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い診療エビデンスの構築」班と連携し、試料レポジトリを拡張した。脳脊髄液バイオマーカー解析により背景病理を類推し、AT(N)バイオタイプに分類することで神経変性タウオパチーに多彩な病態が存在することが示された。

A.研究目的

特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺（PSP）と大脳皮質基底核変性症（CBD）の患者動向を経年的に解析するとともに、患者レジストリを活用した研究を推進し、当該疾患の診療の質の向上に貢献する診療ガイドライン・マニュアルの作成に資するエビデンスを取得する。

B.研究方法

（倫理面への配慮）

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、新潟大学の倫理委員会に申請・承認を受けた上で研究を実施した。特定医療費受給者数からみたPSPとCBDの患者動向を解析した。本研究では、脳脊髄液を用いた神経変性タウオパチーのAT(N)分類を行い、背景病理を反映するバイオタイプ分類を試みた。当研究室に診断目的で脳脊髄液バイオマーカーを測定した臨床サンプル（PSP 16例、CBD 19例）を対象とした。脳脊髄液中アミロイド β （A β ）38, 40, 42, リン酸化タウ（pTau181）、総タウ（T-tau）、神経フィラメント軽鎖（NfL）を定量測定した。AマーカーとしてA β 42、A β 42/40比、A β 42/38比、TマーカーとしてpTau181、NマーカーとしてT-tauとNfLを測定し、カットオフ値を設定しAT(N)分類を行った。

C.研究結果

PSP、CBDとも、2015年（PSP:8,895人、CBD:3,952人）から2020年（PSP:12,830人、CBD:4,428人）にかけて増加傾向にあった。特

に高齢者層（75歳以降）での患者数の増加が認められた。

PSPのCSF解析によるバイオタイプ分類は次の通りであった：[A+T+]は3例（19%）、[A+T-N+：A+SNAP群]は6例（38%）、A-SNAP群は7例（44%）。A+SNAP群は、A-SNAP群と比較して高齢発症、MMSE低値が特徴であった。CBDでは、[A+T+]は4例（21%）、A+SNAP群は2例（11%）、A-SNAP群は13例（68%）であった。[A+T+]群はMMSEが低値、ゲルストマン症候群が陽性となる頻度が高かった。PSP/CBDではA β 42により判定されたAマーカーの頻度は、A β 42/40比、A β 42/38比よりも高かった。A β 42/38比が陽性を示す症例は、リン酸化タウpT181が陽性となる比率が高く、A β 病理の有無を鋭敏に判定していると思われた。NマーカーとしてはT-tauの陽性率はNfLよりも有意に低く、神経変性タウオパチーで生じる神経変性を反映するマーカーとしてNfLが有用と思われた。

D.考察

PSPに対しては、抗タウ抗体や核酸医薬を用いた疾患修飾薬の開発が進められている。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ており、患者由来の生体試料リソースを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、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。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。

PSP/CBD は臨床診断が容易でないことが少なくないことから、本研究ではバイオマーカー所見から AT(N) バイオタイプ分類を行った。PSP/CBD とも約 2 割は A+T+ のアルツハイマー病 (AD) 型を呈した。CBD では、AD 病理により CBS 臨床表現型をとることが知られている。このような症例は抗 A β 抗体薬の適応となる可能性がある。一部の PSP では AD 病理が併存することが知られている。A-SNAP は合併病理の乏しい純粋なタウオパチーに相当すると思われる。

E. 結論

神経変性タウオパチーの試料レポジトリを拡張し、バイオタイプ情報を付加しながら神経変性タウオパチーを理解することが疾患修飾薬の開発に重要だと思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Yokota O, Miki T, Ishizu H, Haraguchi T, Kishimoto Y, Takenoshita S, Hara N, Miyashita A, **Ikeuchi T**, Terada S, Yamada N Four-repeat tauopathies and late-onset psychiatric disorders: etiological relevance or incidental findings? *Neuropathology* 43:51-71, 2023
2. Yokota O, Miki T, Nakashima-Yasuda H, Ishizu H, Haraguchi T, Ikeda C, Hasegawa M, Miyashita A, **Ikeuchi T**, Takenoshita S, Terada S, Takaki M. LATE neuropathologic change in cases with low to moderate Braak stage is associated with amygdala granular fuzzy astrocytes and argyophilic grain disease. *Acta Neuropathologica Communications* 11:148, 2023
3. **池内 健**. 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 脳神経疾患最新の治療 2024-2026, p180-183 (分担執筆). 2023 年 11 月 25 日発行. 南江堂
4. 金澤雅人、春日健作、島田 斉、**池内 健**、小野寺理. 進行性核上性麻痺の新規治療法開発. どのように臨床試験を成功させるか. 神経治療学雑誌. 40:259-265, 2023

2. 学会発表

1. 矢口裕章, 脇田雅大, 大槻美佳, 谷川 聖, 三木康生, 工藤彰彦, 長井 梓, 上床 尚, 水戸泰紀, 吉崎嘉一, 原 太一, **池内 健**, 田中 伸哉, 若林

孝一, 矢部一郎. Pathological study of PSP-like syndrome cases with mutation in BSN and BSN knock-in mice. 2023 年 6 月 1 日 (木). ポスター発表. 幕張メッセ (千葉市)

2. Ishiguro T, Kasuga K, Tokutake T, Tsukie T, Konno T, Onodera O, **Ikeuchi T**. AT(N) Classification and Clinical Characterization by CSF Biomarkers in Patients with Corticobasal Syndrome. Alzheimer Association International Conference. July 16, 2023, RAI Convention Center, Amsterdam, Netherland
3. 石黒敬信、春日健作、渡邊 緑、木下悠紀子、月江珠緒、小野寺理、**池内 健**. 進行性核上性麻痺の脳脊髄液バイオマーカーによる AT (N) 分類と臨床像. 第 42 回日本認知症学会学術集会. ポスター発表. 2023 年 11 月 24 日. 奈良県コンベンションセンター (奈良市)
4. 河上 緒、野中 隆、原 範和、宮下哲典、亀谷 富由樹、鴻江真維、佐藤祐太、田平万莉奈、長谷川舞衣、月江珠緒、櫻井圭太、池田研二、木村 朴、永倉暁人、新里和弘、大島健一、**池内 健**、長谷川成人. 新規 L344F 変異を有する Pick disease の多面的病態解析. ポスター発表. 2023 年 11 月 24 日. 奈良県コンベンションセンター (奈良市)

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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

家族性筋萎縮性側索硬化症 ALS1 に対するトフェルセンの使用経験

研究分担者: 和泉 唯信

徳島大学大学院臨床神経科学分野

研究要旨

家族性筋萎縮性側索硬化症 ALS1 においてスーパーオキシドジスムターゼ 1 の合成を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド薬であるトフェルセンが開発され、米国では 2023 年 4 月に迅速承認された。今後、本邦でも薬事承認が期待される薬剤である。このたび、患者個人による自費輸入でのトフェルセン髄注療法を経験した。

A. 研究目的

家族性筋萎縮性側索硬化症 ALS1 においてスーパーオキシドジスムターゼ 1 の合成を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド薬であるトフェルセンが開発され、米国では 2023 年 4 月に迅速承認された。このたび、患者個人による自費輸入でのトフェルセン髄注療法を経験したため、症例の経過を提示し、実施にあたっての問題点を明らかにする。

B. 研究方法

母と弟に筋萎縮性側索硬化症の家族歴のある 61 歳男性が左下肢筋力低下で発症し、発症より 2 ヶ月で初診した。診察、筋電図、超音波検査から運動ニューロン疾患を疑い、家族歴と下肢発症という特徴より ALS1 の可能性を考え遺伝学的検査を実施した。SOD1 遺伝子に C7G 変異を認め、ALS1 と診断した。患者個人によるトフェルセンの自費輸入を行い、診断より約 2 ヶ月後、トフェルセンの髄注療法を実施した。個人輸入にあたっては本人が銀行で手続きをする必要があり、送金自体も相応の時間を要した。初診時は筋力低下が一側下肢に限局していたが、輸入待機期間の間に四肢および体幹に拡大していた。

(倫理面への配慮)

未承認薬使用にあたっては徳島大学病院安全管理部の審査を受け承認を得た上で投与を行った。投与も安全性と効果を説明して患者本人の自主的意思で決定した。

C. 研究結果

筋力低下、呼吸筋障害の進行が速くトフェルセン投与は 1 回のみ実行できた。投与に関連する合併症や有害事象は認めなかった。

D. 考察

ALS1 はトフェルセンの登場により治療可能なものとなりつつある。そのためにも、ALS における初診から診断、ひいては治療開始までの時間の短縮がより一層重要な課題となる。個人輸入は外国送金の手続きに時間がかかる状況になっており、本例のように急速進行性のタイプではその間の進行が著しい場合もあることを認識する必要がある。

E. 結論

ALS1 患者の個人輸入によるトフェルセン投与を経験した。予想される進行度合いと薬剤調達までの時間を勘案し実施の可否について検討すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/5/20～2022/12/2 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班
分担研究報告書

発症部位および初診科が ALS の確定診断までの時間、予後に与える影響(続報)

小野寺 理,
大津 裕, 石原 智彦
新潟大学脳研究所脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は成人発症の致死的な神経変性疾患である。病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が増している。本研究では早期診断に向けて介入可能な要素を抽出するために発症部位、初診標榜科、大学病院と市中病院などの因子によるエンドポイント（死亡ないし持続的な呼吸器管理）との関連を評価した。

我々は当科および関連病院に入院し診断確定した ALS 連続症例のうち、当施設でエンドポイントを正確に確認しえた症例は 40 例であった。発症から診断までの全体の平均期間は 13.0 ± 9.8 か月、発症からのエンドポイントまでの全体の平均期間は 31.5 ± 26.8 か月で、呼吸発症例が 11.7 ± 4.6 か月と短い傾向があった。初診科毎の発症からの予後は、脳神経内科: 37.3 ± 21.5 か月、整形外科: 38.5 ± 32.3 か月、脳神経外科: 29.4 ± 20.8 か月、一般内科で 25.5 ± 26.6 か月であった。初診診療科別にみると、初診からの予後が長いのは脳神経内科であった。呼吸器発症の予後不良例は内科初診となっており、このため内科初診例の予後が短い傾向があった。Split hand など ALS を示唆する所見の周知を行うことで、診断までの時間を短縮し、診断からの予後を長くできる可能性がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症: ALS は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは 3-5 年で不幸な転機をたどる。現行治療薬の効果は限定的であり、症状進行を停止、改善させる有用な治療法は確立されていない。一方で病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が高まっている。本症の診断までの期間と発症部位、初診科についての検討がなされており、狩野らによれば四肢発症で整形外科受診例が診断までの期間が 20 カ月以上と最も時間を要するこ

とが報告されている(Kano et al. BMC neurology 2016)。同様の検討は少なく、当科では、発症部位、初診標榜科による診断までの期間、および、初診までの期間について検討してきた。本研究は先行研究の続報として、エンドポイント（死亡ないし持続的な呼吸器管理）までの時期を調査したものである。

B. 研究方法

2006 年から 2019 年に当科および当院関連病院に入院し診断確定した ALS 連続症例を対象に、後方視的検索を行った。各症例の初診科、初発症状（球症状、上下肢近位遠位）、

初診までの期間, 診断確定, エンドポイント (死亡ないし持続的な呼吸器管理) までの期間を調査した, 初診科, 初発症状毎に, 一元配置分散分析 (ANOVA) を行い, 各評価項目との関連を評価した. 多重比較は Tuley-Kramer 検定を行なった.

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った.

C. 研究結果

期間内の対象症例のうち, 当施設でエンドポイント (死亡ないし持続的な呼吸器装着) が確認できたのは 167 例であった. このうち発症や初診日が月単位で特定できないもの, 診断確定日が不明なもの, 他疾患が除外しきれない非典型例を除いた 40 例で解析を行った.

初診科毎の診断から予後までの期間は脳神経内科例が 21.0 ± 12.8 月と最も長く, 内科で 15.2 ± 24.3 月と最も短かった. 初診からの予後も脳神経内科受診例で 31.4 ± 19.8 月と最も長かった. 発症からの予後は脳神経内科受診例が 37.3 ± 21.5 月, 整形外科初診例が 38.5 ± 32.3 月と長い傾向があった (表 1).

初発部位ごとの, 発症からエンドポイントまでの評価では呼吸症状発症が最も予後不良で, 11.7 ± 4.6 月でエンドポイントに到達した. 予想に反して球麻痺型がもっとも経過が長く 35.2 ± 28.4 月であった. この傾向は初診からエンドポイントまで (呼吸器発症型 6.3 ± 5.8 月, 球麻痺型 28.1 ± 23.2 月), 診断からエンドポイントまでの調査 (呼吸器発症型 1.5 ± 0.5 月, 球麻痺型 21.9 ± 23.3 月) においても同様であった (表 2). いずれの結果も統計学的な

有意差は得られなかった.

【図 1】



【図 2】



D. 考察

本研究での発症からエンドポイントまでの平均 31 カ月であった. 一般的には, ALS における発症からエンドポイントまでの期間は 2-4 年とされており, ほぼ想定される範囲での結果であった. 初診科毎の評価では内科受診例が予後不良な傾向が明らかであった. これは内科初診例は呼吸症状発症例が含まれ, 同症状例が予後不良なためと考えられる. また球麻痺発症は一般的に予後不良因子とされるが, 本研究ではこれに反する結果が得られた. この点については, より症例を増やした大規模な解析で再現性を得る必要がある.

本研究の limitation としては、対象が大学病院での症例に限定されていること、対象症例数が 40 例と少ない事があげられる。このためデータベースとして偏りが存在する可能性を否定できず、統計学的に有意な結果も得られなかった。この問題を解消するため、関連病院での死亡症例についての追加調査を実施している。

本研究においても、ALS が数年の経過でエンドポイントに達する予後不良な疾患であることが裏付けられた。これを速やかに診断するためには、専門科である脳神経内科への早期の受診が必要となる。脱力箇所と髄節支配との乖離や、Split hand, Split elbow などの ALS を疑わせる症状についての他科への啓蒙が、早期診断には有用である。

E. 結論

本研究においても、ALS が数年の経過でエンドポイントに達する予後不良な疾患であることが裏付けられた。これを速やかに診断するためには、専門科である脳神経内科への早期の受診が必要となる。各科で主に受診理由となる症候は異なり、また予後も相応に異なる。これらの情報を踏まえた他科への啓蒙が、早期診断、早期治療介入には有用である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

日本人ジストニアコホートの遺伝的・臨床的特徴

研究分担者：梶 龍兒
徳島大学研究支援・産官学連携センター

研究要旨

ジストニアは反復する体のねじれ、姿勢異常を来す神経変性疾患であり、国内に約 2 万人の患者が存在する。ジストニアの根治療法は存在せず、2015 年には遺伝性ジストニアが指定難病となった。対症療法としてボツリヌス毒素注射、抗コリン薬内服、脳深部刺激術があるが、これらの治療にもしばしば抵抗性であり、新たな治療法が希求されている。治療開発にはジストニアの分子病態に関する知見の積み上げが必須であるが、我々は 2013 年に Japan Dystonia Consortium を立ち上げ、ジストニアの遺伝学的研究の基盤構築を進めている。これまでに 1700 例以上のジストニア DNA サンプルを収集しており、臨床情報と合わせて解析することにより本邦におけるジストニアの遺伝的・臨床的特徴を明らかにする。

A. 研究目的

ジストニアの病態を分子レベルから明らかにし、新規治療法の開発に役立てることを目的とする。また、診療ガイドラインの改定や社会提言にも役立てる。

B. 研究方法

Japan Dystonia Consortium で集積したデータ・サンプルのうち、臨床症状としてジストニアが主徴であり、かつエクソーム解析を行った 414 例（全て発端者）からなる部分コホートを解析した。エクソーム解析では、DYT ナンバーを持つものと、NBIA などのジストニアを主徴としうる疾患の遺伝子に存在する病原性の高いバリエーションを検索した。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り行っている。

る。（申請番号 3261-8、承認日 2023 年 2 月 27 日[変更申請]）

C. 研究結果

部分コホートの罹患部位は、focal:169 例、segmental:58 例、multifocal:10 例、hemidystonia:10 例、generalized:125 例、unknown/unspecified:27 例であった。またこの部分コホートには、ドパ反応性ジストニアが 12 例含まれていた。201 例でジストニアの家族歴がみられた。エクソーム解析では、*TOR1A*、*TUBB4A*、*GCH1*、*THAP1*、*PRRT2*、*SGCE*、*ATPIA3*、*ANO3*、*GNAL*、*KMT2B*、*VPS16*、*AOPEP*、*ADCY5*、*IRF2BPL*、*PANK2* に既知の変異や新規かつ病原性が高いバリエーションを認めた。

D. 考察

今回解析した部分コホートの大部分は、臨床情報からターゲットシーケンスを行ったが診断が確定しなかった例である。*GCH1*、*PRRT2*、*SGCE* や *ATPIA3* など、一部のジストニ

ア原因遺伝子はかなり specific な表現型をとる傾向にある一方で、例えば *THAP1*、*ANO3* や *GNAL* などの表現型は unspecific であり、現時点では臨床型から遺伝子型を予測することは困難である。

E. 結論

日本におけるジストニアの遺伝・臨床情報を今後さらに集積し、より効果的で精緻なジストニアの診断を可能にすることを目指す。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表 (2020/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

橘このか, 宮本亮介, 森野豊之, 福本竜也, 松本真一, 目崎高広, 星野恭子, 浅沼光太郎, 坂本崇, 梶龍児, 和泉唯信, Japan Dystonia Consortium. 日本人ジストニアコホートの遺伝的・臨床的特徴. 第64回日本神経学会学術大会, 2023年5月, 千葉

橘このか, 宮本亮介, 武藤浩平, 福本竜也, 山内翔葵, 中森正博, 梶龍児, 森野豊之, 和泉唯信. 家族間で異なる表現型を呈した *ANO3* ジストニアの1家系. 第114回日本神経学会中国・四国地方会. 2023年12月, 松山

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

別紙 4

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

難病診療連携コーディネーターのニーズ全国アンケート調査結果

研究分担者：磯部紀子（九州大学医学研究院神経内科学分野・教授）

研究協力者：松瀬大（九州大学病院脳神経内科）

原田幸子（福岡県難病医療連絡協議会）

深川知栄（福岡県難病医療連絡協議会）

江千里（九州大学医学研究院神経内科学）

研究要旨

難病法施行後の難病医療ネットワーク事業ならびに難病 Co の実態を明らかにするために、難病 Co を利用する立場にある多職種を対象としたアンケート調査を施行した。7 年前に施行した調査と比較し、令和 3 年に施行した都道府県調査、令和 4 年に施行した難病 Co 調査結果と合わせ、近年の傾向や問題点について検討する。

A. 研究目的

2015 年に難病法が制定され、難病診療連携コーディネーター（以下、難病 Co）の配置も全国的に進められている。一方で、一昨年度、昨年度に都道府県担当者や難病 Co に行った調査では、難病 Co の配置状況は改善傾向にあるものの、マンパワーや難病 Co のサポート体制不足などの問題点が確認された。今回は難病 Co へ相談する立場への調査を行い、利用する側からの活用状況や問題点について検証する。

B. 研究方法

全国の保健所（n = 436）、協力病院（n = 1, 226）、患者会（n = 46）、訪問看護ステーション（無作為抽出で n = 1, 292）の合計 3, 000 か所を対象にアンケート調査を実施。回答は、web 入力での回答方式とした。調査項目は 2016 年の前回調査と同様の内容とし、前回との比較も行った。（2016 年のアン

ケート送付先は、全国の保健所（n = 551）、日本神経学会会員（n = 777）、患者会（n = 67）、訪問看護ステーション（無作為抽出で n = 1, 605）の合計 3, 000 か所で、郵便での返送方式であった）。

C. 研究結果

合計 1, 014 件（34%）の回答を得た。内訳は病院 34. 9%、訪問看護ステーション 27. 6%、保健所 27. 2%、患者会 7. 2%であった。回答のあった職種は、訪問看護師 27. 2%、保健師 25. 2%、ソーシャルワーカー 21. 3%、病院看護師 8. 0%、患者会 7. 0%、事務職 2. 6%、医師 2. 1%であった（図 1）。難病 Co を知っているとは回答したのは 42. 7%（2016 年調査：50%）にとどまった（図 2）。職種別では、訪問看護師 47. 1%、保健師 43. 0%、ソーシャルワーカー 35. 6%、病院看護師 39. 5%、患者会 43. 7%、事務職 38. 5%、医師 38. 1%、難病相談支援員 25. 0%であった（図 2）。難病 Co を知るきつ

かけとしては、学会、研究会、研修会が最多であった（図 3）。難病 Co に相談したことがあるという回答は 14.3%（2016 年調査：28%）であった（図 4）。調査対象の職種割合が異なるため比較は困難だが、2016 年の調査時と比較しても認知度や相談が増えてはいないことが示唆された。相談内容（複数回答可）としては、在宅療養に関してが 70.6%と最多で、社会資源の情報（52.4%）、難病医療情報や介護情報の収集（47.6%）、入転院に関する相談（41.3%）などが続いた（図 5）。対応には 84.1%の方が満足、大変満足と回答していた（図 6）。相談したことがない理由（複数回答可）としては、連絡先を知らない（47.7%）、相談する事例がない（36.7%）、相談のタイミングが分からない（34.4%）、相談の内容が分からない（34.4%）などが上位を占めた。また、難病 Co へ期待する事項として上位に挙げられたのは、長期入院先の紹介、訪問診療先の紹介、困難事例対応、メンタルケアといった項目であったが、これらについても実際のどの職種に相談をしているかという質問では、難病 Co と回答した割合は他職種に比べ低い割合にとどまった。難病 Co に対する自由記述としては、適切な情報提供をスムーズに行ってもらってよかったとするポジティブな回答が多かった。一部からは、対応の質の問題、他職種との住み分けの問題などが指摘された。

D. 考察

今回の調査により、難病 Co を利用する立場からの、難病 Co の認知度、ニーズの内容や満足度についての状況が明らかになった。前回 2016 年度との調査と比較すると、調査対象や調査方法の違いもあるため、数字を単純に比較するのは適切でないが、難病 Co

の認知度や相談件数は不十分な状態にとどまっていることが示唆された。相談未経験者からは、難病 Co への相談の内容、タイミング、相談先の情報などが分からないという意見が多く、理解を広めていくポイントと思われた。難病 Co に期待したい役割は多いが、実際に相談する場合は難病 Co 以外の職種に相談していることが多いことも明らかになった。相談した内容や期待したい役割は多岐にわたり、実際相談した例については、高い満足度が得られていることから、相談機会を広めていくことは、難病医療の充実につながっていくことが期待される。自由記述でも、対応に満足している内容の記述が多かったが、中には対応の質の問題などを指摘する意見も散見された。これまでの調査で、難病 Co の教育機会の不足、孤立化、質の担保の問題（短期間での人事異動、退職が多い）などの問題点が挙げられており、これらの要因も、改善を期待するコメントの背景にあるかもしれない

E. 結論

難病 Co の対応自体にはおおむね満足が得られているが、未だ十分には活用されていない状況が示唆された。引き続き解析を進めていく予定である。

G. 研究発表

原著
なし

書籍
なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

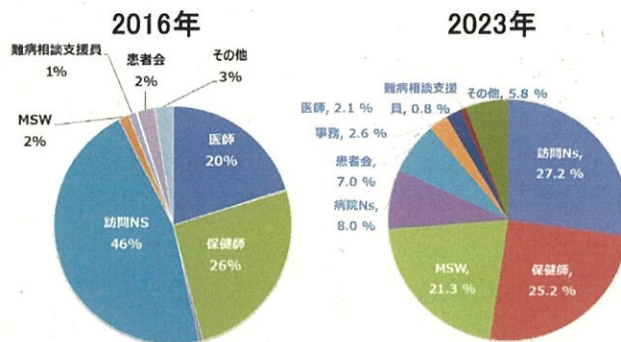
なし

3. その他

なし

図 1

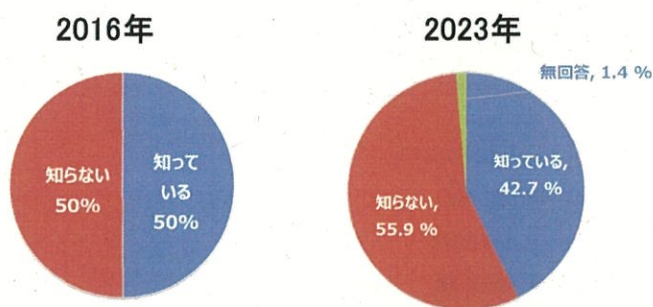
回答者の職種(%)



前回より医師が少なく、MSWが多い

図 2

難病Coの認知度(%)



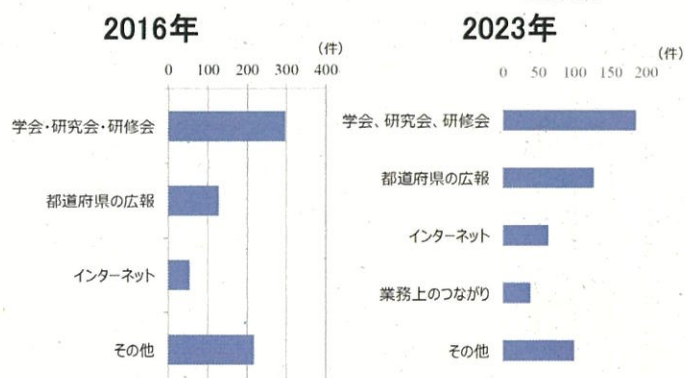
職種によらず、認知度が低い

訪問Ns	47.1%
保健師	43.0%
MSW	35.6%
病院Ns	39.5%
患者会	43.7%
事務	38.5%
医師	38.1%
難病相談支援員	25.0%

図 3

難病Coを知るきっかけ

(複数回答)



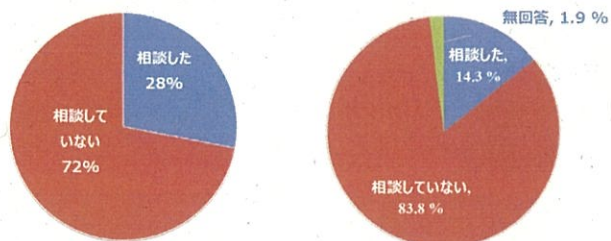
能動的な形でしか情報に触れにくい状況になっているか?

図 4

難病Coへの相談経験(%)

2016年

2023年



相談未経験が大半。前回からも増えていない

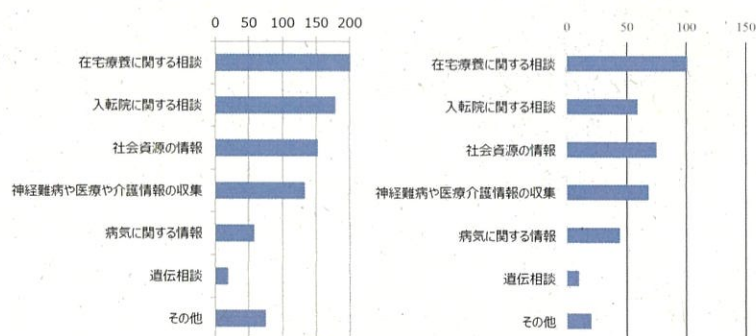
図 5

難病Coへの相談内容 (複数回答)

2016年

2023年

(件)



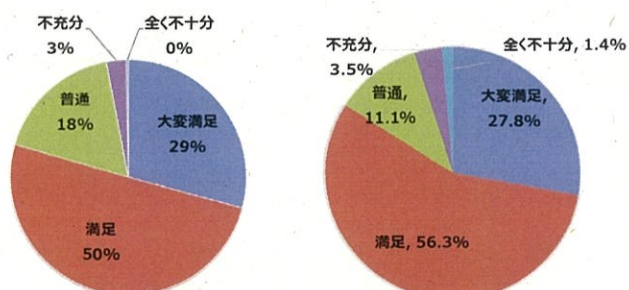
相談内容は多岐にわたる

図 6

難病Coへの相談満足度(%)

2016年

2023年



相談した満足度はかなり高い

別紙4

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

紀伊 ALS/PDC レジストリ構築と自然史の解析

研究分担者： 小久保康昌

研究協力者 小林博也¹、Nicolas Leventoux¹、森本 悟¹、山中宏二²、広川佳史³、饗場郁子⁴、長谷川成人⁵、岡野栄之¹、吉田真理⁶、紀平為子⁷、吉田宗平⁷

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. 名古屋大学環境医学研究所、3. 三重大学医学部腫瘍病理学講座、4. 東名古屋病院、5. 東京都医学総合研究所、6. 愛知医科大学加齢医科学研究所、7. 関西医療科学大学

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集、生体試料収集（JALPAC）、レジストリ構築、自然史の解明、多発地域での患者検診を行う。

〔方法〕① レジストリの進捗状況と自然史の解析、② 診療情報と生体試料収集、③ Cryo 電顕を用いたタウ蛋白解析、④ 疾患特異的 iPS 研究、⑤ ソテツ説、⑥ 指定難病登録にむけて、について報告する。

〔結果および考察〕① レジストリ進捗状況：難病プラットフォームへの患者登録を開始した。自然史の解析を行った。② 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4例の新規患者について臨床情報の登録を行った。JALPAC に登録した7例を follow up している。剖検例はなかった。定期的に現地を訪問し、患者の臨床情報、生体試料の収集を行った。

③ Cryo 電顕を用いたタウ蛋白解析で、想定されていたアルツハイマー病型とは異なり、CTE/SSPE 型であった。④ 疾患特異的 iPS 研究で、ミトコンドリアに関連する異常と proteostasis の促進、抗炎症反応の低下を認めた。⑤ ソテツ説について、⑥ 指定難病登録を申請した。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC についてレジストリと自然史解析の進捗状況、診療情報と生体試料の収集、Cryo 電顕、疾患特異的 iPS 研究、ソテツ説、指定難病申請について報告した。

A. 研究目的

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

- ① レジストリの進捗状況と自然史の解析、
- ② 診療情報と生体試料収集、
- ③ Cryo 電顕を用いたタウ蛋白解析、

- ④ 疾患特異的 iPS 研究、

- ⑤ ソテツ説、

- ⑥ 指定難病登録、について報告する。

B. 研究方法

- ① レジストリの進捗状況と自然史の解析

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（Yahr、重症度）、高次機能（MMSE, FAB, MoCA-J）、運動ニューロン症状、パーキンソン症状、認知症の経過

神経画像（MRI, PET SPECT, MIBG, DAT）

JALPAC：血漿、髄液

東京大学：遺伝子バンク

②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。

③ Cryo 電頭を用いたタウ蛋白解析、④ 疾患特異的 iPS 研究、⑤ ソテツ説、⑥ 指定難病登録にむけて、を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の基盤となっている臨床研究は、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

現在、過去例：240 例、現在例：60 例のデータを整備している。

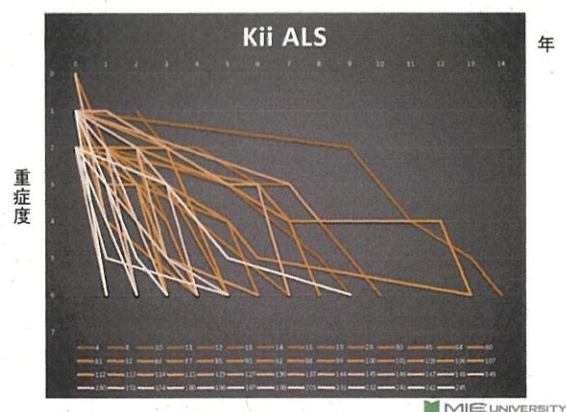
1) 家族歴：68.7%

病型：ALS type（ALS-D 含む）、PDC type（P 主体）の 2 型。発症年 1990 年代 ALS(16 例):PDC(37 例) 1:2.3、2000 年代 ALS type（14 例):PDC type（24 例) 1:1.7、2010 年代 ALS type（9 例):PDC type（16 例) 1:1.7。

2) 性別：1870-1909 生まれ 男女(35:24) 1.46:1、1910-1960 年代生まれ 男女(94:86) 1.08:1

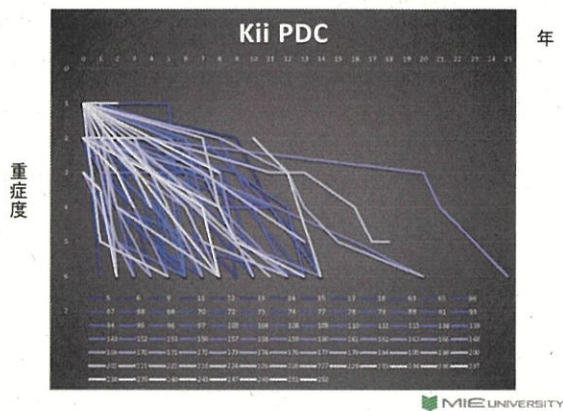
- 3) 平均発症年齢：1870-1909 生まれ 54.6 歳、1910-1960 年代生まれ 62.3 歳
- 4) 平均死亡年齢：1870-1909 生まれ 57.0 歳、1910-1960 年代生まれ 67.9 歳
- 5) 平均罹病期間：1870-1909 生まれ 2.4 年、1910-1960 年代生まれ 5.6 年
- 6) 最少発症年齢：17 歳 ALS type（2 番目；34 歳 ALS type）最高発症年齢：84 歳 最直近発症生年：1967 年
- 7) 最長期生存例：ALS type 14 年間（呼吸器未使用）、PDC type 25 年間
- 8) 初発症状：MND:P:D=1:1:1
- 9) 臨床経過：支持歩行（平均 4.77 年）車椅子（平均 6.06 年）寝たきり（平均 6.17 年）
- 10) 死因：肺炎 34%、呼吸不全 33%、窒息 11%、食事摂取不良 5%、その他 17%

図 1 紀伊 ALS の自然史



(unpublished data)

図 2 紀伊 PDC の自然史



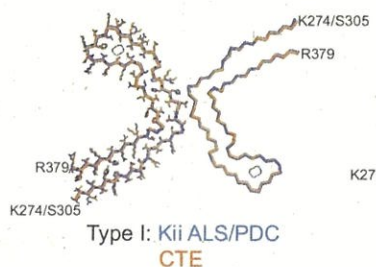
(unpublished data)

② 診療情報と生体試料の収集

定期的に現地を訪問し、患者の臨床情報、生体試料の収集を行った。既登録症例の追跡調査に加えて4例の新規患者について臨床情報の登録を行った。JALPACに登録した7例をfollow upしている。剖検例はなかった。

③ Cryo 電顕を用いてタウ蛋白の解析を行った。(図.3) ④ 疾患特異的 iPS 研究で、ミトコンドリアに関連する異常と proteostasis の促進、抗炎症反応の低下を認めた。⑤ 2023 年 9 月に Nature Review Neurology 誌に掲載されたソテツ説についての反論を 2024 年 2 月の Nature Review Neurology 誌に correspondence として掲載された。⑥ 指定難病登録を申請した。

図 3 Cryo 電顕による紀伊 ALS/PDC 脳内のタウ蛋白の高次構造



D. 考察

① レジストリの進捗状況と自然史の解析
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うとともに、自然史の解析を行った。病型は、1990 年までは登録がほぼ ALS 例のためそれ以降について解析した。2000 年代以降、病型の比率は変わっていない。性別では、男性優位から男女同率へ、平均発症年齢と平均死亡年齢の高齢化、平均罹病期間の延長を認めた。最少発症年齢は 17 歳で、この症例は例外的に若年発症で次の若年発症は 34 歳とともに ALS であった。最長生存は、PDC type の 25 年間であった。ALS と PDC それぞれの臨床経過表を作成し、多数例における自然史を初めて明らかにした。症例によって進行程度に大きな違いがあることがわかった。その他、初発症状、臨床経過、死因について報告した。

② 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)、その他の生体試料を収集し、病態解明を進める。

③Cryo 電顕を用いたタウ蛋白解析では、想定されていたアルツハイマー病型とは異なり、CTE/SSPE 型であった。結果を PNAS 誌に報告した(図 1～図 4)。④ 疾患特異的 iPS 研究によってアストロサイトの特にミトコンドリアに関連する機能異常が ALS/PDC の病態に関与することが明らかになった。⑤ 少なくとも紀伊半島では、ソテツの飲食等はなく関与は否定されることを明確に示した。⑥ 指定難病登録を申請し手続きが進行中である。



図 3. 神経変性疾患領域における調査研究班：
<https://plaza.umin.ac.jp/neurodegen/wp/>



図 4. 紀伊 ALS/PDC 研究班
http://kii-als-pdc-project.com/research_project.html

E. 結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの進捗状況と自然史解析、診療情報と生体試料の収集、タウタ蛋白の Cryo 電顕結果、疾患特異的 iPS 細胞研究、ソテツ説、指定難病申請、について報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Chao Qi, Bert M Verheijen, Yasumasa Kokubo, Yang Shi, Stephan Tetter, Alexey G. Murzin, Asa Nakahara, Satoru Morimoto, Marc Vermulst, Ryogen Sasaki, Eleonora Aronica, Yoshifumi Hirokawa, Kiyomitsu Oyanagi, Akiyoshi Kakita, Benjamin

Ryskeldi-Falcon, Mari Yoshida, Masato Hasegawa, Sjors H W Scheres, Michel Goedert. Tau Filaments from Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia (ALS/PDC) adopt the CTE Fold. PNAS. 2023;120(51) e2306767120

2. 小久保康昌. 紀伊 ALS. Clinical Neuroscience. 2023;41: 322-324
3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii peninsula of Japan. - A s a tauopathy -. Guam Medical Journal .2023;3:60-63
4. Hiroya Kobayashi, Koji Ueda, Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Nicolas Leventoux, Ryogen Sasaki, Yoshifumi Hirokawa, Yasumasa Kokubo, Hideyuki Okano. Protein profiling of extracellular vesicles from iPSC-derived astrocytes of patients with ALS/PDC in Kii peninsula. Neurological Sciences 2023;44:4511-4516
5. Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, and Mari Yoshida. Questioning the cycad theory of Kii ALS/PDC causation. Nature review neurology 2024 ; 20(3)194

2. 学会発表

1. Miki Yoshitake., Kazumoto Shibuya, Matthew Kiernan, Nortina Shahrizaila, Seung Hyun Kim, Gen Sobue, Naoki Atsuta, Atsushi Takeda8, Kimihito Arai, Kongkiat Kulkantrakorn, Jong Seok Bae, Liu Jia, Sheila Agustini,

Mario Prado Jr, Tien-tzu Laing, Wang Jiagi, Masahisa Katsuno, Takayoshi Shimohata, Ikuko Iwata, Ritsuko Hanajima, Yasumasa Kokubo, Mieko Oginol, Yuki Hatanaka, Osamu Onodera, Makoto Urusitani, Takanori Yoko-ta, Ryuji Kaji6, Mitusya Morita, Yuishin Izumi8, Kengo Nagashima, Masaru Yoshitake, Yuichi Noto, Win Min Thit, Atchayaram Nalini, Tuan Tu Quoc Le, Richard Roxburgh, Ang Kexin, Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara Doctor's current practice and perspectives on delivering diagnosis in amyotrophic lateral sclero-sis: An international survey in Asian and Oceanian countries. PACTALS 2023.

2. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

神経変性領域希少疾患のガイドライン作成支援

研究分担者： 小島原典子
静岡社会健康医学大学院大学

研究要旨

ガイドライン作成において、作成過程の透明性の担保が重要である。特に希少疾患のガイドライン作成メンバーを選任する場合、その疾患専門家で編成されると利益相反が問題となることが多い。日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」と海外の利益相反の動向を調査した。推奨作成時の利益相反管理や、委員長は利益相反がないメンバーを選出するなど、スコープ作成時に経済的・非経済的な利益相反の開示・管理方法について十分に検討することが望ましい。

A. 研究目的

ガイドライン作成において、作成過程の透明性の担保が重要である。

B. 研究方法

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」1) と海外の利益相反（米国予防サービス専門委員会（U.S. Preventive Services Task Force）2）、英国立医療技術評価機構（U.K. National Institute for Health and Care Excellence : NICE）3）の動向を調査した。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」は 2023 年に改訂され、組織的 COI について明記され、「CPG 策定参加候補者の COI が社会的に容認される範囲を超えている場合は、原則として候補者を

CPG 作成に参画させない。」と明記している。米国 USPSTF、英国 NICE 共、経済的 COI の最低基準額の設定はなく、すべての最低損益と利益の記載が求められていた。

表 1 COI の種類

	経済的利益	非経済的利益
個人的	役員報酬 株式 講演料・原稿料 研究費・寄付金	専門分野の競合 昇進・評価圧力
組織的	寄付金 寄付講座 講演会の報酬	組織の専門性 人材や機器の受け入れ 組織の拡大
間接的	上記につき、親者・親族、近い友人・知人、ビジネスパートナーなど第三者が利益を得る場合	上記につき、親者・親族、近い友人・知人、ビジネスパートナーなど第三者が利益を得る場合

D. 考察

我が国では、基準額を超える個人的経済的 COI の開示が中心であるが、欧米は最低額の基準はなく更に厳しい条件で開示していることが明らかとなった。希少疾患のガイドライン作成においては、研究者個人の信条など非経済的 COI の影響も考慮する必要がある。

E. 結論

推奨作世辞の利益相反管理について予め決めておき、特に委員長は利益相反がないメンバーを選出するなど、スコープ作成時に、経済的だけでなく非経済的な利益相反の開示・管理方法について十分に検討することが望ましい。

<引用文献>

1) 日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」

https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance_2023.pdf

2) 米国予防サービス専門委員会 (U.S. Preventive Services Task Force)

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/procedure-manual/procedure-manual-appendix-ii-uspstf-conflict-interest-disclosure-form>

3) 英国立医療技術評価機構 (U.K. National Institute for Health and Care Excellence : NICE)

<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/declaration-of-interests-policy.pdf>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

脊髄性筋萎縮症における患者レジストリと臨床実態

研究分担者 齋藤加代子 東京女子医科大学ゲノム診療科・特任教授

研究要旨

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)において、疾患修飾治療による臨床実態を明らかにするため、難病プラットフォーム連携の患者レジストリを構築し、長期的フォローアップ体制を整えた。2024年2月15日現在、発症前症例5例を含み登録者数は107例である。SMAにおいて新生児マススクリーニングが公費事業化の方針となり、迅速な確定診断と発症抑制を含む安全な治療体制の構築が必要である。治療により変わり得る臨床実態の把握や長期的フォローアップのために患者レジストリは重要である。

研究協力者

池田有美, 伊藤万由里, 加藤環, 横村守, 浦野真理, 松尾真理 東京女子医科大学ゲノム診療科

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の疾患修飾治療薬としてアンチセンス核酸(ヌシネルセン)、遺伝子治療薬(オナセムノゲンアベパルボベク)、低分子薬(リズジプラム)が保険収載され SMA の治療の break through となった。SMA はここ数年で治療法のない時代から治療法選択可能な時代、さらに発症前治療による発症抑制の時代へと大きく変化した。このような変化の中で、臨床実態を明らかにするため、難病プラットフォーム連携の患者レジストリの再構築を進める。

B. 研究方法

2012年に開始した旧 SMART コンソーシアム登録患者 295 例に本研究班事業として難病プラットフォーム連携の SMART コンソーシアムへの移行について説明し文書同意を得て登録した。さらに日本小児神経学会共同研究提案にて本登録を紹介し WEB サイトを介して登録募集した。

C. 研究結果

SMA の治療後の長期フォローアップ、新生児マススクリーニングを受けた(受ける)児の両親への情報提供、難病プラットフォームとの連携を目的として SMART コンソーシアムを再構築し、WEB サイト(<https://www.sma-rt.org/>)のリニューアルを行った。

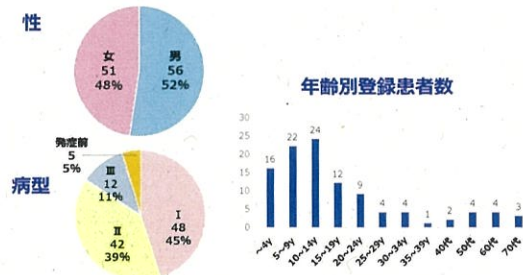


図1 登録患者の性別、病型、年齢

登録者数は2024年2月15日時点で107例、男：女 56：51、I型 48(45%)、II型 42(39%)、III型 12(11%)、発症前 5(5%)であった(図1)。III型の1例を除き、遺伝学的検査を実施していた。SMN2 遺伝子コピー数は1コピー1例、2コピー39例(発症前1例)、3コピー44例(発症前4例)、4コピー8例(IIb型2例、IIIa型2例、IIIb型4例)であった。点変異はI型2例であった(図2)。

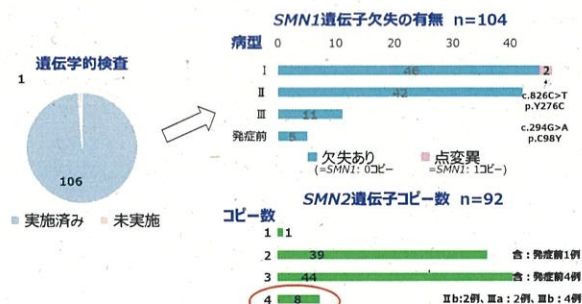


図2 遺伝学的検査

呼吸機能低下例は106例中「あり」75例(71%)、I型 42例(56%)、II型 27例(36%)、III型 6例(8%)、「なし」31例(29%)であった。型別気管切開の有無を図3に示す。

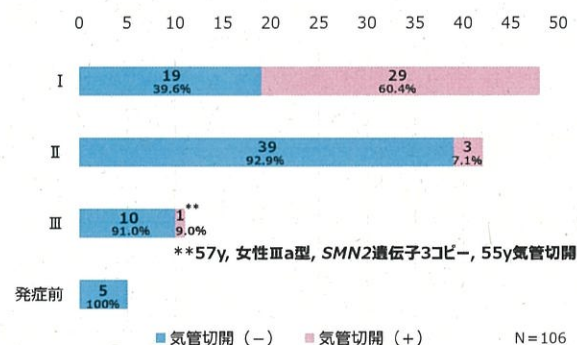


図3 型別気管切開の有無

投与薬剤に関して、図4に示す。ヌシネルセン、リスジブラムはほぼ同数で使用されていたが、ヌシネルセンはⅠ型が約半数、リスジブラムはⅡ型が約半数において使用されていた。Ⅰ型アドバンスト例2例において治療薬投与がなされていなかった。

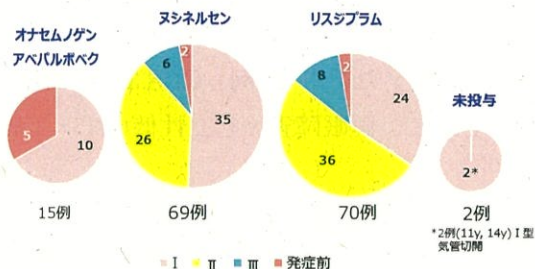


図4 投与薬剤（累積）経験

D. 考察

SMAにおいて、新生児マススクリーニングが地方自治体や国において公費事業化の方針となり、迅速な確定診断と発症抑制を含む安全な治療体制の構築が必要である。治療により変わり得る臨床実態の把握や長期的フォローアップのために患者レジストリは重要である。

E. 結論

SMAの患者レジストリによる長期的フォローアップ体制を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Proud CM, Mercuri E, Finkel RS, Kirschner J, De Vivo DC, Muntoni F, Saito K, Tizzano EF, Desguerre I, Quijano-Roy S, Benguerba K, Raju D, Faulkner E, Servais L. Combination disease-modifying treatment in spinal muscular atrophy: A proposed classification. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11): 2155–2160.
2. Servais L, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Proud CM, Shieh PB, Tizzano EF, Quijano-Roy S, Desguerre I, Saito K, Faulkner E, Benguerba KM, Raju D, LaMarca N, Sun R, Anderson FA, Finkel RS. Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Aporovovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):425-442
3. 齋藤加代子, 加藤環, 松尾真理, 浦野真理, 池田有美. 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング 国内新規導入の現状と課題 脊髄性筋萎縮症における新生児スクリーニング現状と課題. *脳と発達* 2023;55(3):167-172
4. 齋藤加代子. 脊髄筋萎縮症の原因遺伝子と疾患修飾治療薬の開発. *東京女子医科大学雑誌* 2023;93(3):75-81
5. 加藤環, 横村守, 浦野真理, 佐藤裕子, 芦原有美, 伊藤万由里, 松尾真理, 米衛ちひろ, 児玉一男, 小俣卓, 大久保幸宗, 富樫紀子, 萩野谷和裕, 室月淳, 齋

藤加代子. 脊髄性筋萎縮症Ⅰ型の2例 疾患修飾治療実施における出生前診断と多施設多職種連携の意義. *脳と発達* 2023;55(6):443-447

2. 学会発表

1. 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の早期診断・治療の重要性-拡大新生児マススクリーニングの普及- 日本小児科学会東京都地方会 講話会. 2023.10.14, 東京
2. 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における治療の進歩-遺伝子治療の臨床試験から見えてくること-. 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25, 岡山

G. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核症候群の臨床診断の検討

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：進行性核上性麻痺（PSP）/大脳皮質基底核症候群（CBS）の臨床診断の検討を目的として、臨床診断基準を満たしたが、主治医が非典型例と考えた PSP32 例、CBS 38 例の臨床像を検討した。非典型例と考える理由となった症候として、睡眠障害・起立性低血圧・下肢痙性・小脳性運動失調などを見出した。

A. 研究目的

PSP/CBSと臨床診断される症例の中には、非典型的な症状・経過をきたす例がある。このような症例を詳細に検討し、PSP/CBSの臨床診断の問題点を明らかにする。

B. 研究方法

非典型例を抽出するため、当科にIgLON5抗体の測定依頼があり抗体が陰性であった510例の中、除外基準は考慮せずMDS-PSP criteriaを満たすPSP症例、Armstrong基準を満たすCBS症例を対象とした。その理由は、IgLON5抗体関連疾患は睡眠障害や運動異常症・眼球運動障害など多彩な症候を呈するため、抗体測定を必要とする症例の中に非典型的な症候を呈するPSPやCBSが含まれると考えられたからである。また、その他の自己免疫性中枢疾患を除外するためラット凍結脳切片を用いた免疫組織染色を行い、血清または脳脊髄液に抗神経抗体を認めた患者を除外した後、最終的に残った患者に対して、PSP/CBSとして非典型的な臨床像を検討した。

（倫理面への配慮）

岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会において承認が行われた。

C. 研究結果

PSP 32例、CBS 38例が対象となった。非典型的な臨床像は、PSPでは脳脊髄液蛋白上昇 13例、

自己抗体陽性 7例、睡眠障害 6例、下肢痙性 6例、急速進行 4例、起立性低血圧 3例、左右方向の眼球運動制限 3例などであった。CBSでは脳脊髄液蛋白上昇 12例、自己抗体陽性 9例、睡眠障害 7例、急速進行 7例、運動異常症 3例、小脳性運動失調 3例、非常に緩徐な進行 2例、起立性低血圧 2例などであった。

D. 考察

非典型的な症候には、PSP/CBS共通のものとして起立性低血圧・急速進行・睡眠障害・脳脊髄液蛋白上昇および自己抗体陽性、PSPに特徴的なものとして下肢痙性・左右方向の眼球運動制限、CBSに特徴的なものとして運動異常症（舞踏運動・ジスキネジア）・小脳性運動失調・非常に緩徐な進行があることが明らかとなった。

E. 結論

非典型的とみなされるPSP/CBSの臨床像を見出した。これらはPSP/CBSの新たな臨床像の可能性があり、今後より多数例での検討が必要である。

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 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）		1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし		
3. その他	なし		

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

パーキンソン病に関する J-PPMI 研究

研究分担者： 高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター・病院

研究要旨

パーキンソン病運動症状発症前 biomarker の特定に向けた RBD 前向きコホート研究 J-PPMI を継続した。RBD 患者 109 名の登録時データの分析では、全体は DAT 正常・MIBG 正常、DAT 正常・MIBG 低下、DAT 低下・MIBG 低下の 3 群に分類され、DAT 低下・MIBG 正常の例は認めなかった。その後 2024 年までの 10 年間で、PD 18 例、DLB 6 例、MSA 1 例、計 25 例の発症を認めた。PD/DLB の 24 例はすべて登録時 MIBG 低下例であった。DLB の 1 例は剖検を取得し、広汎な α シヌクレイン病理を確認した。中止例は 28 例で、引き続き 56 例の前方視的追跡を継続した。画像分析による疾患 Trajectory の解明を進め、当初 MIBG が正常であった症例も経時的な低下が明らかになり、PD/DLB 発症前病態の進展を反映しているものと考えられた。MIBG 正常例のうち 1 例は、経時的な低下傾向を認めず、その後 MSA を発症した。このように、J-PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗した。

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症状発症前の Biomarker を特定する。臨床症状評価・画像検査・心理検査のデータを前向きに収集する。臨床試料を蓄積して積極的に利活用する。経時的データの分析から疾患 Trajectory を解明する。

B. 研究方法

レム睡眠行動異常症(RBD)前向きコホート研究 J-PPMI(The Japan Parkinson's Progression Marker Initiative)を継続する。RBD コホート 109 例の前方視的研究を行う。MDS-UPDRS、嗅覚検査(OSIT-J)、認知機能検査(MOCA-J)、心理検査(GDS-15、STAI、QUIP)、睡眠評価(Epworth sleep scale、RBD-SQ)、自律神経評価(SCOPA-AUT、OH)、画像検査(rs-fMRI、DAT-SPECT、MIBG 心筋シンチ)を定

期的に施行する。臨床試料(血液・尿・髄液)を定期的に収集する。シヌクレイノパチー(パーキンソン病、レヴィ小体型認知症、多系統萎縮症)の発症をエンドポイントとする。

(倫理面への配慮)

J-PPMI の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

RBD 患者 109 名の登録時データの分析では、全体は DAT 正常・MIBG 正常、DAT 正常・MIBG 低下、DAT 低下・MIBG 低下の 3 群に分類され、DAT 低下・MIBG 正常の例は認めなかった。その後 2024 年までの 10 年間で、PD 18 例、DLB 6 例、MSA 1 例、計 25 例の発症を認めた。PD/DLB の 24 例はすべて登録時 MIBG 低下例であった。DLB の 1 例は剖検を取得し、広汎な α シヌクレイン病

理を確認した。中止例は 28 例で、引き続き 56 例の前方視的追跡を継続した。画像分析による疾患 Trajectory の解明を進め、当初 MIBG が正常であった症例も経時的な低下が明らかになり、PD/DLB 発症前病態の進展を反映しているものと考えられた。MIBG 正常例のうち 1 例は、経時的な低下傾向を認めず、その後 MSA を発症した。

D. 考察

画像バイオマーカーの経時的分析により、RBD からシヌクレイノパチーへの疾患 Trajectory を解明できる可能性がある。

E. 結論

J-PPMI における臨床情報収集・臨床試料蓄積は順調に進捗している。今後は臨床試料・情報の積極的な利活用を進めていく。

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 (2020/4/1～2023/3/31 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)

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

核医学画像バイオマーカーに基づくパーキンソン病のサブタイプ分類について

研究分担者： 武田 篤
国立病院機構仙台西多賀病院

研究要旨

パーキンソン病は症候および経過の多様性から複数のサブタイプの集合体と考えられている。本研究ではドパミントランスポーター検査および MIBG 心筋シンチグラフィの 2 つの核医学画像バイオマーカーを組み合わせることで、より病理分布に対応したサブタイプ分類ができないかを検証した。ドパミン神経障害度・心臓交感神経障害および罹病期間の 3 つのパラメーターによるクラスター分析の結果、パーキンソン病が長期に渡りドパミン神経障害優位の経過を示すサブタイプと病初期から中枢神経系および末梢自律神経系に広範な障害を認めるサブタイプに分かれることが明らかになった。

A. 研究目的

パーキンソン病は症候および経過の多様性から複数のサブタイプの集合体と考えられている。本研究ではドパミントランスポーター検査および MIBG 心筋シンチグラフィの 2 つの核医学画像バイオマーカーを組み合わせることで、より病理分布に対応したサブタイプ分類ができないかを検証した。

B. 研究方法

当院でドパミントランスポーター検査と MIBG 心筋シンチの 2 つの核医学画像検査を同時期に行ったパーキンソン病患者 56 名を対象として核医学画像バイオマーカーと罹病期間を因子としたデータ駆動型の階層的クラスター分析を行い、得られたサブグループにおける臨床的特徴および脳皮質萎縮パターンの比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の審査済みである。

C. 研究結果

核医学画像バイオマーカーに基づくクラスター分析によって、独立した 3 つのクラスターが同定され、これらのクラスターでは画像的特徴だけでなく発症年齢やドパミン補充療法への反応性などの臨床的特徴にも顕著な違いが認められた。

1 つは病初期から重度の心臓交感神経障害を認めるクラスターで、比較的高齢発症でドパミン神経障害に比較して頭頂葉優位の脳萎縮を認めた。心臓交感神経障害に比較してドパミン神経障害が強い 2 つのクラスターは罹病期間の短いものと長いものに分かれた。この 2 つのクラスターはドパミン補充療法や脳深部刺激療法への反応性が保たれており、長期経過で左大脳半球のわずかな脳萎縮を認めるのみだった。

D. 考察

パーキンソン病は主に発症初期に心筋交感神経障害が顕著な群とそうではない群の2群に分類され、心筋交感神経障害が顕著なサブタイプは病初期より頭頂葉優位の皮質萎縮を示し予後不良と考えられた。一方で心臓交感神経が保たれているサブタイプは長期にわたる良好な薬剤反応性を示し予後良好と考えられた。

E. 結論

MIBG 心筋シンチグラフィーはパーキンソン病の診断マーカーとしての役割以外にも、予後予測バイオマーカーにもなりうる。

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

Tomoko Totsune, Toru Baba, Yoko Sugimura, Hideki Oizumi, Hiroyasu Tanaka, Toshiaki Takahashi, Masaru Yoshioka, Ken-Ichi Nagamatsu, ○ Atsushi Takeda. Nuclear Imaging Data-Driven Classification of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2023 Nov;38(11):2053-2063. doi: 10.1002/mds.29582. Epub 2023 Aug 28.

2. 学会発表

2023年7月20日
第17回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス ポスター発表

2024年3月16日
The 23rd "Takamatsu" International Symposium for PD & MDS in TOKYO Symposium発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

Perry病（Perry症候群）の検討
研究分担者：坪井 義夫
福岡大学医学部・教授

研究要旨 Perry 病（Perry 症候群）診断基準作成後の新たな症例集積により診断基準の妥当性をモニターすること及び、未発症者を含めた遺伝カウンセリングについても継続検討した。日本における Perry 病新規発症者が確認されて、遺伝学的検査に伴い遺伝カウンセリングも実施された。国際診断基準発表以降、海外からの報告も増えて、まだ診断されていない症例が多く存在することを示唆した。DCTN1 遺伝子変異による非典型的症候を呈する場合や病的遺伝子バリエーションかどうかを検討すべき報告もあり、今後の課題と考えられた。現在 Perry 病疾患概念の拡大と診断基準の改定が必要と考えられ、作業が続けられている。

A. 研究目的

Perry 病（Perry 症候群）はパーキンソンニズム、うつ・アパシー、体重減少、中枢性呼吸障害（低換気）をきたす常染色体顕性（優性）遺伝性疾患で、1975 年にカナダの Perry により報告された。その後複数の臨床的に類似した家系が報告された。2009 年に共同研究グループにより DCTN1 が原因遺伝子として同定され、同年に病理学的には中脳黒質を含んだ脳幹、基底核を中心に神経細胞内に TDP-43 蛋白凝集体がみられることが判明した。典型的な Perry 病はこれまで世界で 20 を超える家系が報告されているが、遺伝子変異が異なると臨床経過に影響を与えるほか、同一家系内でも時に表現型や経過が異なる場合がある。統一した診断基準の必要性があり、2018 年に我々を中心として国際診断基準作成し、その中核症状、補助となる検査と症候を明確にした。脳神経内科医のみならず広くこの疾患を啓蒙することで診断、治療のタイミングを逸しないようにすることが必

要と考えられる。また疾患の重症度の策定を行い、診断基準の改訂および診療ガイドラインの策定をめざす。

B. 研究方法

本年度までに明らかになった本邦の 5 家系について家系調査を行い、新規発症者や長期生存例について解析を行った。新規家系の報告もあり情報を集積中である。海外の症例に関しては文献検索によるレビューを行った。

（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。

C. 研究結果

これまで報告された国内のPerry病家系で、新規発症者が確認され、遺伝学的検査に伴い遺伝カウンセリングも実施された。海外からは、Perry病症例の報告が追加され、非典型例も含まれており、Perry病の定義と*DCTN1*遺伝子変異による他の表現型を区別する必要が考えられた。

D. 考察

新たな患者、家系報告の解析から、*DCTN1*遺伝子変異による典型的なPerry病と多様な臨床症状を呈する報告がみられた。*DCTN1* variantsの評価を含めた国際診断基準の妥当性の評価およびその改定、Perry病疾患概念の拡大が必要と考えられた。

E. 結論

国際共同研究を継続し、Perry病国際会議を行い、Perry病国際診断基準改定を目指す。

[参考文献]

- Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975
Tsuboi Y, et al. Neurology. 2002
Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009
Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009
Mishima T, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2017
Mishima T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018
Zhang j, et al. Neurol Sci. 2021

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

Mishima T, Yuasa-Kawada J, Fujioka S, Tsuboi Y. Perry Disease: Bench to Bedside

Circulation and a Team Approach. Biomedicines. 2024 Jan 5;12(1):113.

Yuasa-Kawada J, Kinoshita-Kawada M, Tsuboi Y, Wu JY. Neuronal guidance genes in health and diseases. Protein Cell. 2023 Apr 21;14(4):238-261.

2. 学会発表

Mishima T, Fujioka S, Watanabe A, Kuratomi A, Honda H, Sasagasaki N, Tsuboi Y: Update on Perry disease in Japan: analysis of long-term survivors and genetic counseling. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023. 5-6

三嶋崇靖, 坪井義夫: セロトニン神経によるうつ・衝動制御のメカニズムとその破綻 Perry病の臨床とモデル動物・細胞を用いた病態解明 (シンポジウム). 第53回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023. 9

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

希少神経難病における臨床試験の統計学的方法の工夫-MCID(minimal clinically important difference)及び MIC(minimal important change)をめぐって

研究分担者： 中島孝

独立行政法人国立病院機構新潟病院院長

研究要旨

希少難病領域では単群試験で薬事評価されてきたものがある。また、市販後など観察研究を行う際に、どの様に有効性評価するか統計学的に重要である。MCID(minimal clinically important difference)及び MIC(minimal important change)概念を正しくより科学的に理解する必要がある。単群の治験および観察研究は全ての上記のいずれかの概念を取り入れるべきである。特に、外部データや治験データのプラセボコントロール結果を使い、単群の実薬の効果を MCID で比較評価する場合は、プラセボコントロールの平均変化量に対して、実薬の効果を t 検定で有意差検定をおこなうと同時に、次に事前に定めた MCID との比較をおこなう。MIC を使う方法では、の Change は前後比較を意味する。自然歴、先行試験から、対照治療での前後比較で、事前に決められた MIC に対して MIC 達成者割合のデータを元に、治療群単群において MIC 達成者割合の二項検定を行う。

共同研究者

井上永介 昭和大学 統括研究推進センター

A. 研究目的

臨床研究で、意味のある治療法か評価するため、sample 集団において意味ある臨床指標に関して、その治療法を行った group と他の治療法の group との比較を行い有意差があるかを通常評価する。R.フィッシャーは Statistical Methods for Research Workers(1925) で、 $p < 0.05$ が統計的有意と提唱した。Sample 数を多くすれば、p 値は低下し、p 値の低値は臨床的意味の大きさを示さない。臨床指標の統計的有意差が臨床的意味ある差なのかを評価する計量的方法が必要である。さらに、MCID, MIC による希少難病領域での無作為化比較対照試験や適切な単群での比較対照

試験の方法を検討する。

B. 研究方法

HAL 医療用下肢タイプの希少性難病における臨床評価では歩行持久力を示す 2 分間歩行テストまたは、MCID などの先行研究の多い 6 分間歩行テストを参照して、MCID または MIC を使用した単群臨床試験の方法を以下の代表的文献を調査し検討した。

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 審査報告書 (テトラベナジン), 2012. Retrieved from https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200170/530258000_22400AMX01503000_A100_1.pdf
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 審査報告書 (ビルテプソ), 2020. Retrieved from

https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000_30200AMX00428_A100_1.pdf

3. Rodrigues J. N.: Different terminologies that help the interpretation of outcomes. *J Hand Surg Eur Vol* 45: 97-99, 2020.
4. Franceschini M., Boffa A., Pignotti E., Andriolo L., Zaffagnini S., Filardo G.: The Minimal Clinically Important Difference Changes Greatly Based on the Different Calculation Methods. *Am J Sports Med* 51: 1067-1073, 2023.
5. Terwee C. B., Peipert J. D., Chapman R., Lai J. S., Terluin B., Cella D., Griffiths P., Mokkink L. B.: Minimal important change (MIC): a conceptual clarification and systematic review of MIC estimates of PROMIS measures. *Qual Life Res* 30: 2729-2754, 2021.
6. van Kampen D. A., Willems W. J., van Beers L. W., Castelein R. M., Scholtes V. A., Terwee C. B.: Determination and comparison of the smallest detectable change (SDC) and the minimal important change (MIC) of four-shoulder patient-reported outcome measures (PROMs). *J Orthop Surg Res* 8: 40, 2013.
7. Wells G., Beaton D., Shea B., Boers M., Simon L., Strand V., Brooks P., Tugwell P.: Minimal clinically important differences: review of methods. *J Rheumatol* 28: 406-412, 2001.
8. Copay A. G., Subach B. R., Glassman S. D., Polly D. W., Jr., Schuler T. C.: Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* 7: 541-546, 2007.

(倫理面への配慮)

文献的考察にダミーデータを使用したため、倫理的な問題はない

C. D. 研究結果及び考察

希少難病の臨床試験では実現可能性から症例数が限られ、工夫が必要となる。治験デザインにおいて無作為化比較対照並行群間試験ではなくベースライン比較するクロスオーバー法をとることで症例数を減らすことが可能である。しかし、2 分間歩行テストの様な身体機能評価では変化量自体がベースラインに戻らない特徴があるため変化率を使用する。持ち越し効果と期間効果が許容範囲になればならず容易ではない。

一方 ICH-E9 では現在、単群のベースライン比較試験は許容されていないが、自然歴、先行試験などの外部対照データを参考に、Delphi 法などで決定した MICD, アンカー法などや分布から MIC を使う方法が可能である。自然歴、先行試験から、その評価指標の対照治療による統計値を算出する。この対照治療の平均値に対して治療群に対して単群 t 検定を行い平均値、95%信頼区間、p 値を算出する。p 値<0.05 で統計的に有意差、治療群平均値が MCID より大で臨床的意味ある差と言える。例えば、外部データや治験データのプラセボコントロール結果を使い、単群の実薬の効果を MCID で比較評価する場合は、プラセボコントロールの平均変化量に対して、実薬の効果を t 検定で有意差検定をおこなうと同時に、次に事前に定めた MCID との比較をおこなう。MIC を使う方法では、の Change は前後比較を意味する。自然歴、先行試験から、対照治療での前後比較での MIC 達成者割合のデータを元に、治療群単群において MIC 達成者割合の二項検定を行い p 値<0.05 であれば、統計的および臨床的意味ある差といえる。

E. 結論

希少難病領域では単群試験で薬事評価されてきたものがあるが、上記の概念を使うこと

で、より科学的に評価可能である。全ての単群の観察研究は上記の概念を取り入れるべきである。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2021/3/31 発表)

1. 論文発表

- ① Wakisaka A, Kimura K, Morita H, Nakanishi K, Daimon M, Nojima M, Itoh H, Takeda A, Kitao R, Imai T, Ikeda T, Nakajima T, Watanabe C, Furukawa T, Ohno I, Ishida C, Takeda N, Komai K. Efficacy and Tolerability of Ivabradine for Cardiomyopathy in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Int Heart J*. 2024;65(2):211-217.
- ② Akiko Wakisaka, Koichi Kimura, Hiroyuki Morita, Koki Nakanishi, Masao Daimon, Masanori Nojima, Hideki Itoh, Atsuhiko Takeda, Ruriko Kitao, Tomihiro Imai, Tetsuhiko Ikeda, Takashi Nakajima, Chigusa Watanabe, Toshihiro Furukawa, Ichiro Ohno, Chiho Ishida, Norihiko Takeda and Kiyonobu Komai. Efficacy and Tolerability of Ivabradine for Cardiomyopathy in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy One Year Treatment Results in Japanese National Hospitals. *Int. Heart J* Vol.65 No.2
<https://doi.org/10.1536/ihj.23-563> accepted
- ③ Yang CC, Chen HT, Nakajima T, Ishigaki Y, Ogura K, Yu SJ, Shih CL. Solution to the healthcare burden of the silver tsunami: Hybrid care, a new healthcare model in the Niigata Declaration. *Geriatr Gerontol Int*. 2023 Dec 8. doi: 10.1111/ggi.14753.
- ④ Hayashi, H., Saito, R., Tanaka, H. et al. Clinicopathologic features of two unrelated autopsied patients with Charcot-Marie-Tooth disease carrying MFN2 gene mutation. *acta neuropathol commun* 11, 207 (2023).
- ⑤ 中島孝.神経難病に対する装着型サイボーグを用いた運動機能の再生. *Jpn Rehabil Med*.2023 60.933-940 2023.11.18 ISSN1881-3526
- ⑥ Takahashi K, Mizukami M, Watanabe H, Kuroda MM, Shimizu Y, Nakajima T, Mutsuzaki H, Kamada H, Tokeji K, Hada Y, Koseki K, Yoshikawa K, Nakayama T, Iwasaki N, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M, Matsumura A and Marushima A. Feasibility and safety study of wearable cyborg Hybrid Assistive Limb for pediatric patients with cerebral palsy and spinal cord disorders. *Front. Neurol*. 2023;14 2023.11.3 doi: 10.3389/fneur.2023.1255620
- ⑦ 中島孝, 大生定義. SEIQoL(The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life). 能登真一編, 下妻晃二郎監修. 臨床・研究で活用できる! QOL 評価マニュアル. 東京: 医学書院; p322-331,
- ⑧ Nakayama Y, Yorimoto K, Ariake Y, Saotome T, Takano H, Kawaguchi Y, Nakajima T. A Study of a Japanese Model of ALS Care: A 24-Hour Home-Visit Care System Enables ALS Patients to Live a High Quality of Life without Family Support 抄録
- ⑨ 中島孝.神経疾患および神経筋疾患に対する装蔵型サイボーグ HAL を使ったサイバニックニューロリハビリテーションの確立. *脳神経内科*.98 (5) 651-659. 2023.5.25
- ⑩ 中島孝. 神経筋難病に対するロボットリハビリテーション: HAL 医療用下肢タイプによるサイバニクス治療, *関節外科*,42(5)36-44,2023.5.19

2. 学会発表

- ① 中島孝. 成長発達し続ける在宅療養者を支える技術と方法. 第5回在宅医療連合学会大会 大会長講演. 朱鷺メッセ. 2023年6月24日, 口頭
- ② 中島孝. 遺伝とナラティブ: 薬剤・機器と共に生きていく人を支えるために. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 教育講演. まつもと市民芸術館. 2023年7月8日, 口演.
- ③ 中島孝. HAL による人の神経可塑性への挑戦-機器と人との融合. メディカル DX・ヘルステックフォーラム 2023. オンライン配信. 2023年7月29日. 口演

- ④ 中島孝. 遺伝とナラティブ:薬剤とともに生きていく人を支えるために. 生命倫理学会 第5回人生の最終段階におけるケア (End of life care)のあり方に関する部会. WEB.口頭. 2023年8月26日
- ⑤ 中島孝. 難病患者の「生きる」を支える心のスキルと新しい機器の力. 第28回日本難病看護学会学術集会. 新潟医療福祉大学. 口頭. 2023年9月30日.
- ⑥ 中島孝. 神経筋疾患 (SMA 等) から神経感染症 (HAM 等) における HAL 医療用下肢タイプの臨床-こどもからおとなまで. 第27回日本神経感染症学会総会・学術大会 モーニングセミナー. 横浜シンポジア 2023年10月14日, 口演.
- ⑦ 中島孝. HAL 医療用下肢タイプの背景理論と臨床実践.第38回日本整形外科学会基礎学術集会ランチョンセミナー. 2023年10月20日.つくば国際会議場.口演
- ⑧ 橘とも子 (First)、中島孝 (共同演者) 他. 慢性の痛み患者への就労支援の推進に資する研究. 第82回日本公衆衛生学会総会一般ポスター発表.2023年11月2日.
- ⑨ 中島孝. 筋ジストロフィー当神経筋疾患に対する HAL の臨床実践と今後の展望、愛知県筋ジストロフィー協会「秋の患者・家族の勉強会&交流会」、あいち健康プラザ (講演は WEB で実施)、2023年11月25日
- ⑩ 中島孝. 装着型サイボーグ HAL による神経筋疾患に対する cybernic neurorehabilitation. 第53回日本臨床神経生理学会学術大会.シンポジウム30 人工知能・デバイスを用いた神経疾患の病態解明と治療. 福岡国際会議場. 2023年12月2日. 口頭.
- ⑪ 中島孝. ALS の理解. 令和5年度難病患者支援者研修会. 国立病院機構新潟病院. 2023年12月8日. 口頭.
- ⑫ 中島孝. 遺伝カウンセリングとナラティブ医療. 第6回遺伝診療セミナーin Osaka. 特別講演. リンク大阪. 2024年1月26日, 口演
- ⑬ 15.中島孝. 装着型サイボーグ HAL 用いたサイバニクス治療とは何か—腎臓リハビリテーションへの応用に向けて. 第14回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会 特別講演3. 朱鷺メッセ. 2024年3月17日, 口頭
- ⑭ 16.中島孝. 真の緩和ケアとは何か? 歴史から紐解く—神経疾患を中心に. 令和5年度在宅緩和ケア研修会. 新潟県医師会館. 2024年3月24日, 口頭

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

2023年10月 HAL 医療用下肢タイプの適応が拡大され、脊髄疾患 (HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) および遺伝性痙性対麻痺) の追加された

以下 HAL 医療用下肢タイプの治療内容が掲載された

- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き P.101-103
- 日本神経学会ホームページ
脳神経内科の主な病気 (疾患・用語編)
> 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) > 解説
- 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン 2023 P.173
- シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル 改訂2版 P74,P76
- 難病情報センター WEB
脊髄性筋萎縮症
球脊髄性筋萎縮症
筋萎縮性側索硬化症
シャルコー・マリー・トゥース病
< 病気の解説 (一般利用者向け) >

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

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（精神機能病学分野）

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り、その中核群は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少疾患であり、自然歴などは明らかにされていない。前年度に引き続き、有棘赤血球舞蹈病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子遺伝子産物である XK タンパク質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。今回、新たな分子診断を確定した。自然歴を追うために一昨年度に作成した神経有棘赤血球症追跡調査票について 20 例の日本人有棘赤血球舞蹈病、7 例の日本人 McLeod 症候群の調査票を回収し、それぞれ 1 結果の集計を行ったところ、有棘赤血球舞蹈病の方が若年発症であること、変異アミノ酸が N 端側にあるほど高齢発症であること、自咬症と Ex60-61 欠失変異などの遺伝子型と表現型相関を見出した。

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り、その中核群は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少であり、有棘赤血球舞蹈病の患者数は世界で 1000 症例程、McLeod 症候群は数百例程度と推定されている。有棘赤血球舞蹈病については本邦から 100 症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患とされている。前年度に引き続き、我々は有棘赤血球舞蹈病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用

いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である XK 蛋白質のウェスタンブロット解析による分子的診断と並行して、一昨年度に作成した神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いて臨床症状を詳細に追跡し、遺伝子変異との相関などを解析する。

B. 研究方法

神経有棘赤血球症と臨床診断された患者に対し、文書による説明と同意を得て血液を採取し、赤血球から赤血球膜分画、白血球から gDNA と RNA を抽出し、cDNA を合成した。また、赤血球膜分画タンパク質をウェスタンブロット法で解析し、免疫反応により chorein タンパク質と XK タンパク質を検定した。タン

パク質が検出されない検体について、cDNA もしくは gDNA を用いて、サンガー法による配列解析によって、*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子の全エクソン及び近傍領域について遺伝子変異解析を行った。

分子診断が確定した有棘赤血球舞踏病患者と McLeod 症候群患者に対して、発症時年齢、初発症状、初診時と現在の介護度、生活状況、神経学的症候、認知機能、精神症状などを記録する神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を各患者の担当医宛に送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析については、鹿児島大学桜ヶ丘地区臨床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 472 号)。神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた自然史解析については、同様に鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会の承認を得て行なっている(整理番号 210109 疫)。

C. 研究結果

本年度新たに分子診断が確定したのは McLeod 症候群 1 例であり、*XK* 遺伝子の Exon 1 と 2 が欠失する g.37650071_37719464del 変異を有していた。

神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を有棘赤血球舞踏病 39 例、McLeod 症候群 10 例の治療を担当した担当医にそれぞれ送付し、回収した調査票の有棘赤血球舞踏病 20 例、McLeod 症

候群 7 例の調査表を解析した。回収した資料のうち、有棘赤血球舞踏病 18 例、McLeod 症候群 6 例の集計結果を示す。

有棘赤血球舞踏病の前医診断について調べたところ、てんかん (6 例)、うつ病 (3 例)、ADHD (3 例)、有棘赤血球舞踏病 (2 例)、Huntington 病 (2 例)、精神疾患 (2 例)、Tourette 症候群 (2 例)、筋炎 (2 例)、統合失調症 (1 例)、ストレス性ジストニア (1 例) であった。

ホモ接合性に変異を有する患者について発症年齢と変異部位の関連を解析したところ、発症年齢と変異部位のアミノ酸番号は有意に負の相関を認めた。

VPS13A 遺伝子の exon 60-61 の欠失変異を認めるものには、全例自咬症を認め、他の変異と比較して有意に自咬症率が高かった。

調査票において異常値を認めた検査値の中から AST、ALT、HbA1c、Hb、FBS、Fe を政府統計のポータルサイト (e-Stat) の健常群と比較し統計解析をおこなったところ、AST、ALT は健常群と比較して有意に高値であり、Hb、FBS、HbA1c、Fe は健常群と比較して有意に低い値を示した。McLeod 症候群も同様の傾向を認めた。

臨床症状の異なる一卵性双生姉妹例の画像解析を行ったところ、症状が重篤な妹例の方が前頭葉の血流低下が目立ち、MRI 画像における Brain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation (BAAD) による解析では、妹例の方が明らかに前頭葉皮質を中心に全般性に大脳皮質の萎縮率が高かった

D. 考察

今回、診断確定機関の前医診断について解析したところ、正確な診断は 10%程度であり、分子診断の重要性が示唆された。今後、診断を疑い正確な診断を導くためにも詳細な自然歴をまとめる必要がある。

自咬症と遺伝子型の相関が明らかとなり、今後は他の症候や脳画像所見との相関などを解析し、明らかな相関が見つかれば予後予測などに有用な可能性がある。一方、一卵性双生児においても重症度や萎縮率が異なるなど疾患修飾因子が遺伝子変異に依らない可能性もあり、今後の更なる詳細な検討が必要である。

今後は

E. 結論

神経有棘赤血球症の分子診断を行った症例が徐々に蓄積しつつあり、中核群である有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群について臨床症状や経過の特徴が明らかとなりつつある。今回自咬症と遺伝子型の相関関係があることが明らかとなり、変異が予後予測に役立つ可能性もある。今後も分子診断により診断が確定した患者の詳細な自然歴を追い、遺伝子型との相関や、画像所見、臨床診断や症状に応じた対症療法などを探索し、診療ガイドラインの作成に応用したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

Arai K, Nishizawa Y, Sakimoto H, Nagata A, Sano A, Nakamura M:

The Role of Chorein Deficiency in Late Spermatogenesis. *Biomedicines*, 12: 240, 2024.

2. 学会発表

西澤芳明、齊之平一隆、浦田結嘉、新井薫、佐々木なつき、佐野輝、中村雅之:
VPS13A ノックダウンによるフェロトーシスの促進 日本生物学的精神医学会
11 月 6-7 日 2023 年 沖縄

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究分担者：能登 祐一

京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学 講師

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT 患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の疫学調査、診療向上に関するエビデンス構築を目指して、CMT 患者レジストリの促進、管理、バイオマーカー探索、家庭用筋電気刺激（EMS）運動機器の有用性の検討を行う。

B. 研究方法

CMT 患者のレジストリデータを用いて本邦における CMT 患者の疫学的情報を明らかにする。疾患進行の客観的なバイオマーカーを探索する。クロスオーバー法にて CMT 患者における EMS 機器の有用性を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究は、医学倫理委員会、臨床研究倫理委員会の承認のもとで実施した。

C. 研究結果

レジストリデータ解析により、日本の CMT 患者において、QOL の低下の特徴を評

価した。身体的な症状に加え、疼痛の有無が QOL に影響していることが明らかとなった。EMS 運動機器の有用性を明らかにする臨床試験は令和 4 年度に開始し現在進行中である。

D. 考察

CMT において、疼痛の有無が QOL に影響することが判明し、それら疼痛の原因、症状のコントロール方法について、検討していくことが CMT の患者の QOL 向上につながる可能性がある。

E. 結論

本邦での CMT 患者の QOL の詳細が明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（2023/4/1～2024/3/31 発表）

1. 論文発表

1. Okabe Y, Tsuji Y, Noto YI, Kitaoji T,

Kojima Y, Kitani-Morii F, Mizuno T, Nakagawa M. [Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry in Japan]. Rinsho Shinkeigaku. 2023;63:350-358.

2. 学会発表

1. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 5 月 Takamasa Kitaoji, Yu-ichi Noto, Yuta Kojima¹, Yukiko Tsuji, Fukiko Kitaoni-Morii, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. The duration ratio in nerve conduction study can be an indicator for distinguishing demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
2. Peripheral Nerve Society annual meeting 2023 年 6 月 Yukiko Tsuji, Yuka Okabe, Yu-ichi Noto, Takamasa Kitaoji, Yuta Kojima, , Fukiko Kitani- Morii, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. Healthcare and welfare information on patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan: an epidemiological study based on CMT Patient Registry.ー

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

脊髄髄膜瘤の診療レセプトデータベース解析

研究分担者：埜中正博
関西医科大学大学脳神経外科

研究要旨

レセプトデータより脊髄髄膜瘤患者のおかれている現状を投薬の種類により明らかにした。

A. 研究目的

本邦における脊髄髄膜瘤治療の脳神経外科治療の現状を調査するために、株式会社日本医療データセンター（JMDC）から提供された診療レセプトデータを解析した。

B. 研究方法

JMDC から提供された 2005 年 1 月から 2020 年 3 月までの脊髄髄膜瘤という病名をもつ患者 556 名の日本のレセプトデータを調べ、投薬の種類と投与されているときの年齢について調査した。

（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化されている情報であるが、関西医科大学倫理審査委員会にて研究計画が承認された（2021015）

C. 研究結果

556 名の患者のうち、レセプトの経過観察開始時の平均年齢は 14.2 歳、経過観察終了時の平均年齢は 18.6 歳で、平均経過観察期間は 4.4 年であった鎮痛薬の定期内服割合は、0-9 歳では定期内服している患者はいな

かったが 40~49 歳では 34.3%であり、年齢が上がるごとに多くなる傾向があった。また用いられる薬剤は NSAIDs が最多であった。抗てんかん薬については、40 代までの患者で処方されており、内服患者の割合は 0-9 歳で 12.2%、40~49 歳で 20%と年齢による変化はみられなかった。また、約半数で多剤併用されていた。向精神薬の内服患者の割合は、~9 歳で 2.4%、であったが、40~49 歳で 40%であり、年齢とともに内服患者の割合が増加する傾向にあった。生活習慣病治療薬については、血圧と高脂血症について日本の一般人口と比較してより若い時期に投薬を受けている割合が多い傾向があった。

D. 考察

脊髄髄膜瘤患者は成人してからも引き続き様々な症状が出現し、脊髄髄膜瘤患者においては鎮痛剤と向精神薬は年齢が増加するに伴い投与される患者の割合が増加した。また生活習慣病についても、一般人口と比較し、より早期に増加する傾向を認めた。

E. 結論

脊髄髄膜瘤患者に対しては幼少期にとど

パーキンソン病臨床のデジタル化および臨床データ解析

研究分担者：服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科神経学

2023年度はパーキンソン病（PD）診療のデジタル化を行うためのシステムの開発を行った。専門医へのアクセスを改善し Unmet medical needs に関与する症状の同定として、患者の日常生活を捉えるため遠隔診療やデバイスを用いた症状の解析の開発を試みた。今回は書字データをペン型デバイスを使用して解析を行った。

A. 研究目的

PD は運動障害のみならず、多彩な非運動症状も合併する疾患である。PD の評価には、専門的なトレーニングが必要であり、治療についても内服治療による症状のコントロールに加えて、持続注入療法や脳深部刺激療法といったデバイスを使用した特殊な治療法が必要になる場合があるため、専門医による治療継続が必要不可欠である。そのため、専門医へのアクセスを改善し、unmet medical needs に関与する症状を同定し、患者の日常生活を捉えるためには、遠隔診療やウェアラブルデバイスを用いた症状の解析が有用である。

本研究では、PD 診療のオンライン化、デジタル化を行い、デジタルデータを取得し、レジストリデータを活用して解析しデジタルバイオマーカーの開発、早期診断・診断補助に活用することを目的とする。

B. 研究方法

デジタルバイオマーカーの開発として、筆圧および加速度内蔵ペン型デバイスを用いて PD50 例と健常者 50 例の筆圧パターンを

比較した。

C. 研究結果

PD と健常者の筆圧パターンを比較すると、小文字筆記体の「L」を 10 回書いた際の書字データでは PD で平均所要時間が有意に遅かったが、筆圧は差がなかった。

D. 結論・考察

ペン型デバイスは PD のデジタルバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。PD 患者の臨床症状を対面、オンライン、ウェアラブルデバイス等で取得することで、デジタルバイオマーカーを開発し、早期診断・診断補助に活用することができる。今後さらなるデータ解析を進めていき、機械学習モデルによる PD の診断アルゴリズムを構築する予定である。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

Oyama G, Burq M, Hatano T, Marks WJ Jr, Kapur R, Fernandez J, Fujikawa K, Furusawa Y, Nakatome K, Rainaldi E, Chen C, Ho KC, Ogawa T, Kamo H, Oji Y, Takeshige-Amano H,

Taniguchi D, Nakamura R, Sasaki F, Ueno S, Shiina K, Hattori A, Nishikawa N, Ishiguro M, Saiki S, Hayashi A, Motohashi M, Hattori N. Analytical and clinical validity of wearable, multi-sensor technology for assessment of motor function in patients with Parkinson's disease in Japan. Sci Rep. 2023 13:3600.

2. 学会発表

大山彦光、小川真裕子、関本智子、波田野 琢、服部信孝. [S-27-2] 双方向性 3 次元オンライン診療システムの現状と未来、シンポジウム口演、第 64 回日本神経学会学術大会、幕張メッセ、2023 年 6 月 2 日、千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

筋萎縮性側索硬化症（ALS）および進行性核上性麻痺（PSP）の病型分類の確立

研究分担者 花島 律子 鳥取大学医学部・教授

研究要旨： PSPは、臨床病型および臨床経過の特徴の把握、進行予測因子を検出することを目的として、JALPAC研究と協力し患者登録を全国から行った。臨床亜型は重複もあり分類困難例が多数みられることが明らかになった。臨床スケールの推移を検討した結果、PSPRSの進行は病初期に急激であることを示された。ALSでは、ALSおよび前頭側頭型認知症（FTD）に対する言語機能スクリーナーを作成し、神経変性疾患の言語機能評価に対する有用性を検討した。本スクリーナーはALS、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症などによる言語障害の特徴を疾患ごとに描出できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 進行性核上性麻痺の症例蓄積と臨床像の解析

JALPAC の患者登録と連携し、我が国の PSP での臨床像および臨床経過の特徴を明らかにして、病初期診断や予後・重症度判定に有効な臨床項目を見出し、より良い臨床診断基準および重症度分類の確立を目的とする。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の言語機能の評価

ALS, FTD の言語機能評価法を日本語の言語体系に則して独自に開発し、神経変性疾患での言語評価・診断での有用性を検討し、広く利用できるように評価法を公開する。

B. 研究方法

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

大脳皮質基底核変性症（CBS）を含めた臨床的に PSP が疑われる患者の前向き登録を JALPAC 研究と協力して行う。国際的な基準を用いた中央診断し亜型を分析した。また、PSP Rating Scale（PSPRS）の経年的な推移を検討した。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

Gorno-Tempini らの原発性進行性失語症（PPA）の診断基準に沿った10項目を評価した。PC画面上に設問を表示し、質問を合成音声で読み上げて検査を実施した。検査実施時の音声を全例記録した。

（倫理面への配慮）

鳥取大学倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

初回登録が本年度で約420例となった。フォローアップを含めた経過登録は延べ820例を越えた。登録後72例が死亡し、29例に対して病理診断が実施された。中央基準では、複数の亜型が重複する例が多いことが明らかになった。PSPRSは、病初期に急激な進行みられることが分かった。また、CBS群、RSとCBS臨床診断基準を満たすPSP/CBS群は、より症状増悪が顕著であった。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

健常対照86例、ALS(with or without FTD) 25例、パーキンソン病/レビー小体型認知症（PD/DLB）27例、アルツハイマー型認知症（AD）14例、進行性核上性麻痺（PSP）15例、を含む計168例の解析を実施した。ALS, PD/DLB, AD, PSP群の平均値を検討すると、ALS症例では「自発言語」、「書字」、「読字（熟字訓）」の項目で低下を示した。PD/DLB群では「統語理解」の低下がみられた。AD群では「統語理解」、「熟字訓の読字」、「低頻度語の呼称」のカテゴリーで低下を認めた。PSP群では「統語理解」、「熟字訓の読字」、「書字」、「低頻度語の呼称」の低下が顕著であった。年齢、性を補正してスクリーニングの10項目で多項ロジスティック回帰分析を行った正答率は、対照 95.1%, ALS 70.8%, PD/DLB 29.6%, AD 46.2%, PSP 78.6%であった。

更に、この方法を広く行えるように、同意取得を含めた全検査過程をオンラインで実施できるように整備した。本検査は疾患による言語の特徴を描出できる可能性が示され論文発表の準備している。

昨年度新装された本研究班のホームページ(<https://plaza.umin.ac.jp/neurodegen/wp/aphasiatest/>)に検査、マニュアルが掲載された。PPA, ALS言語スクリーナーの標準化、バリデーションを行い論文化する。PPA, ALS言語スクリーナー自体は誰でも使用できるようにALS-FTD-Q, ECASと同様にWEB上に掲載した。

D. 考察

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC研究による症例登録は順調に進捗している。現在の臨床診断基準では診断基準を満たさない症例や重複して診断基準を満たす症例が多数あり、疾患特異性の高い画像診断やバイオマーカーの開発が望まれる。PSPRSの病初期での急な進行を把握できた。今度、更に進行予測因子の解明が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

結果から、言語の特徴から ALS を判別可能なツールになりうると考えられた。今後、広く使用をしてもらいより臨床的有用性を高めることが必要と考えられた。このため、PPA, ALS 言語スクリーナー自体は誰でも使用できるように ALS-FTD-Q, ECAS と同様に WEB 上に掲載した。

E. 結論

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

PSP の臨床症状や経過に関する臨床データの蓄積は、概ね順調に進行している。PSPRS の年次変化継続的な検討が必要である。今後臨床情報の有効的な解析を目指し、病理診断例の蓄積と共に、バイオマーカーの開発に協力していく。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

簡易な方法を用いて、ALS の音声言語を解析可能であり、ALS 独自の特徴を把握できそうであることが示された。更に広く使用されることで有効なツールになることが実証されることが考えられる。今後は、PPA, ALS 言語スクリーナーの標準化、バリデーションを行い論文化する。

F. 健康危険情報

特になし

(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) Watanabe Y, Takeuchi S, Uehara K, Takeda H, Hanajima R. Clinical availability of eye movement during reading. *Neurosci Res*, 195:52-61,2023

2) Watanabe Y, Takeda H, Honda N, Hanajima R. A bioinformatic investigation of proteasome and autophagy expression in the central nervous system. *Heliyon* 9: e18188. 2023

2. 学会発表

1) Hiroshi Takigawa, Hirohiko Takeuchi, Ryoichi Sakata, Satoko Nakashita, Tadashi Adachi, Ritsuko Hanajima. Amyloid-beta-42 and tau in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

研究要旨

2024 年 4 月に「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」をまとめ、公開した。その作成過程でいくつかの課題も明らかになった。その一つである頭部 CT 画像の定量的評価を検討した。頭部 CT 画像の定量的、経時的評価には機種、撮影条件の統一、slice 幅は 1mm 以下が必要であった。また、国際的合意を得るための Expert Panel 会議が、中国の浙江大学が中心となって、2023 年 7 月から定期的に web 上で開催され、病名、診断基準、病態、治療などに関する議論を行ってきた。我々が作成した「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」を基盤に、本邦の現状、意見を述べ、積極的に討論に参加した。

A. 研究目的

1. 疾患対応医療関係者への窓口、対応
2. 医療水準・患者 QOL の向上、病態解明、創薬開発のためのレジストリの整備
3. 「診断基準」「診療・療養の手引き」「病名」等の逐次的見直し

B. 研究方法

既存の頭部 CT 画像 CD を用いて、画像解析ソフト INTAGE Station (CYBERNET 社) を用いて、体積、CT 値の評価など画像解析を行なった。

特発性基底核石灰化症に関する国際的合意を得るため、2023 年 7 月から中国の浙江大学が中心となって、10 か国 23 名の Experts が選ばれ、2 カ月に 1 回定期的に web で Expert Panel 会議が開催され、病名、診断基準、病態、治療などに関する討論を行った。

(倫理面への配慮)

疫学調査においては、人を対象とする医学

系研究に関する倫理指針に従い、岐阜大学、岐阜薬科大学、関連施設の倫理審査委員会の承認のもとに継続し、解析を行なった。また、難病プラットフォームへの登録については神経変性班の一括審査のもとで、その実施許可を得て、登録した。遺伝子検査については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、関連施設の倫理審査委員会の承認のもとに実施し、解析した。遺伝子検査は外注検査を依頼中である。全研究過程を通して、個人情報情報は匿名化し、データ管理を厳格に行って研究を遂行した。

C. 研究結果

頭部 CT の解析ソフトは、石灰化部位の微量の体積増加が確認でき、有用と考えられた。しかし、経時的変化や正確な薬効評価には前向きな検討が必要である。すなわち、撮影 CT 装置、出力エネルギー、フィルターなどの撮影条件の統一、スライス幅は 1mm 以下に設定することが必要である。

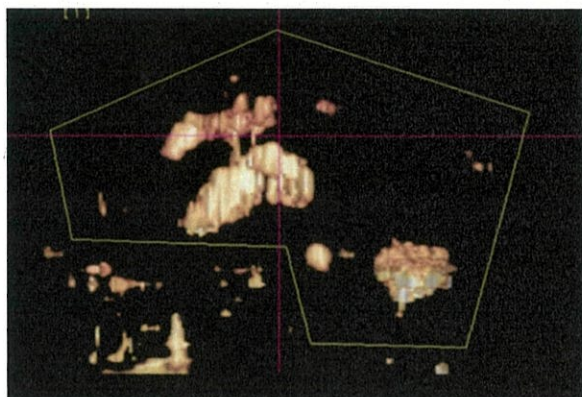


図 頭部 CT 石灰化部位の切り抜き画像

作成した「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」は国際的合意を得るための Expert Panel 会議における討論の基盤となった。

D. 考察

我々が作成した「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」は国際合意のための討論の基盤となった。合意の初案が提案されたが、最終的には、さらなる Delphi 法の施行と討論が必要である。

また解析ソフトのさらなる改良、解析条件のより最適化も望まれた。

E. 結論

脳内石灰化部位の Total Calcification Score (TCS)といった目視に代わる手法として、画像解析ソフトの有用性を国内外に提示した。

最終的な国際的コンセンサスが得られるための準備、討論が進んでいる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

- ・ファール病（特発性基底核石灰化症）
保住 功 CLINICAL NEUROSCIENCE
vol.41 no.7 pp.950-953 2023.

2. 学会発表

- ・Isao Hozumi. A method for measuring the volume of calcifications. PBGC/PBC consensus third online meeting, 2023, Dec. 7 Zhejiang, China
- ・保住 功 メタロチオネイン、生命金属科学からの新知見 メタルバイオサイエンス研究会 2023. 2023.10.6 岐阜（特別講演）
- ・三島彩音, 大内一輝, 中野絢音, 栗田尚佳, 保住 功, 位田雅俊 リン酸輸送が血管内皮細胞の表現型に与える影響 第 17 回トランスポーター研究会年会 (2023/5/27 名古屋大学 東山キャンパス 野依記念学術交流会館)
- ・村山佑斗, 三島彩音, 大内一輝, 栗田尚佳, 保住 功, 位田雅俊 神経細胞のリン酸輸送制御における ATF4 の役割 メタルバイオサイエンス研究会 2023 (2023/10/5～6 岐阜)

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

特になし

別添 4

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

筋萎縮性側索硬化症に対するブレインマシンインターフェイスの臨床応用に 関するアンケート調査

研究分担者 望月秀樹 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨：進行期の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対するブレインマシンインターフェイス（BMI）システムの臨床応用に関して、日本 ALS 協会を通じてアンケート調査を行った。460 名から回答が得られ、BMI の認知度が低いことや、意思疎通機能を実現し介護負担を減らすことが BMI の重要な目的であることが判明した。

A. 研究目的

人工呼吸器を装着した進行期の ALS 患者に対する BMI システムの臨床応用に向けて、患者や介護者を対象としてそのニーズや期待をアンケート調査することを目的とした。

者の割合が 62.6%で、逆に TPPV を使用しないと意思決定している割合が 19.3%であった。BMI の認知度に関しては、全体の 69%が「ほとんど知らない」と回答した。

全体では 49%の患者に BMI の利用希望があり、TPPV 既装着あるいは装着予定の症例では、2/3 で BMI の利用希望があった。また、TPPV 装着の意思決定ができていない症例に限った場合、21%に利用希望があり、16%では TPPV を装着したうえでの BMI 利用の希望があった。BMI により実現したい機能を尋ねたところ、意思伝達機能の実現/再獲得の割合が多く、言葉が伝わらないことを非常にストレスに感じている背景があることが推察された。一方で別の質問では、ALS 患者は生きる意欲が高い一方で完全閉じ込め状態（TLS）や介護負担を強く心配している傾向が見られた。続いて TPPV 使用状況と生きる意欲の関連について調べたところ、TPPV 装着者と TPPV 装着意思未決定者で生きる意欲に差はなく、TPPV を装着しない患者の生きる意欲は低いものの、比較的高得点（80 点以上）も 29%を占めることが分かった。

B. 研究方法

日本 ALS 協会（JALSA）を通じて、2019 年時点で登録されていた 1640 名にアンケート用紙を郵送。開頭手術に伴う合併症等のリスクも説明したうえで、BMI に関する種々の質問を行い、返信のあった 460 名の回答を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学医学部附属病院 倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

研究参加者（アンケートの返信があった 460 名）の平均年齢は 64.9 歳、気管切開下人工呼吸療法（TPPV）を既に使用している、あるいは使用することを決定している患

BMI を希望している患者と、希望していない患者の傾向をみたところ、生きる意欲が高い、TLS を心配している、若年者、重症、介護満足度が低い患者さんほど、BMI 利用を希望されていることが判明した。一方で、BMI 希望者と介護負担への心配度との間に有意な関連性はなかった。

D. 考察

今回の調査で、ALS 患者は TLS や介護負担への強い心配が示されていることから、ALS 患者は生きたいという気持ちと TLS や介護負担の不安で生きづらい気持ちのジレンマを抱えていることが分かる。BMI を使用する場合には延命方針を変更した方がいることから、ALS 患者は BMI で TLS リスクや介護負担を減らすことを期待し、BMI にはジレンマを解消できる可能性がある。

また、今回のアンケート調査から、BMI 希望者の傾向を考察すると、TLS を心配している人に BMI 希望者が多かった理由は、BMI による意思伝達装置操作の実用性が伝わったからと考えられる。介護負担への心配度と BMI 希望に関連性が乏しい理由については、ロボットアームの可能性について詳細の言及はしなかったため、喀痰吸引や栄養剤注入などの介護動作を代行できて、介護負担を減らせるという実用性は伝わらなかったかもしれない。このため、BMI で介護負担を減らすという実用性を示せば、介護負担を心配する人が BMI をより希望したかもしれないと考えられた。

E. 結論

今回のアンケート調査によって、ALS 患者が厳しいジレンマを抱えている一方、BMI に強く期待していることが明らかになった。BMI では TLS リスクや介護負担を減らし、生きる意欲をサポートする治療が求められる。今後 BMI の認知度向上と介護負担軽減が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

原発性側索硬化症の臨床評価尺度 Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (PLSFRS) の邦訳と信頼性評価に関する研究

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

〔共同研究者〕氏名： 氏名：○柳橋 優（やなぎはし まさる）¹、平山 剛久¹、狩野 修¹、村上 義孝²、直井 為任³、藤田 浩司⁴、和泉 唯信⁴、熱田 直樹⁵、井口 洋平⁶、勝野 雅央⁶、金井 数明⁷、木田 耕太⁸、高橋 一司⁸

所属：¹ 東邦大学医学部内科学講座 神経内科学分野、² 東邦大学医学部社会医学講座 医療統計学分野、³ 自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター、⁴ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野、⁵ 愛知医科大学医学部内科学講座 神経内科、⁶ 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、⁷ 福島県立医科大学医学部 脳神経内科学講座、⁸ 東京都立神経病院 脳神経内科

研究要旨

原発性側索硬化症（PLS）の臨床評価尺度である PLSFRS の日本語版を作成し、PLS 患者を経時的に評価することで、その信頼性について多施設共同研究にて検討した。

A 研究目的

原発性側索硬化症（Primary Lateral Sclerosis；PLS）は運動ニューロンが選択的に障害される疾患であり、全世界的にも稀少である。PLS は病状が緩徐に進行するため、病状変化を捉える評価尺度がなかったが、米国にて Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale（PLSFRS）という臨床評価尺度が、病状を鋭敏に捉えることができると報告されている。本研究の目的は、PLSFRS の邦訳を行い病状評価することで、その信頼性と対面診察と電話聴取による評価の整合性を担保することにより、これからの治療研究などにおける評価尺度だけではなく、病状の進行や天災、国難時において通院できない場合の評価の際にも役立てるためである。

B 研究方法・対象

研究参加施設において、PLS 患者にリクルー

トを実施し、適格基準を満たした患者において、施設の診察時に文書による同意のもと、同意取得と同日に初回の Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale（PLSFRS）のスコアリングを施行する。その後、4 週間後に対面診察と電話聴取を、8 週間後に対面診察を施行する。4 週間後の評価者は登録時と 8 週間後の評価者と異なる。対面診察と電話聴取は 24 時間以上の間隔を空けることとする。個々の評価項目のスコアは読みあげずに行い、評価者は前回の数値、他の評価者の数値は見ることや、評価間における評価方法の復習も認めない。得られた PLSFRS の結果を使用し、統計学的方法により、PLSFRS の評価者内、評価者間信頼性と対面診察と電話聴取にて評価の整合性を検討する。評価者内信頼性は登録時と 8 週間後の対面診察で比較検討する。評価者間信頼性は 4 週間後と 8 週間後の対面診察で比較検討する。対面診察と電話聴取にて評価の整合性は 4 週間後の対面診察と電話聴取

で比較検討する。

(倫理面への配慮)

本研究で得られた医療情報とデータは各施設で匿名化(対応表有)をした上でファイルを作成し、追跡可能なレターパックにて研究代表施設である東邦大学脳神経内科に郵送される。郵送された医療情報は代表施設において個人情報管理者が鍵のかかるキャビネットに保管する。尚、対応表は各施設にて保管される。データ解析の際は、匿名化されたデータのみを扱うため、個人を特定できる情報は、含まれない。また本研究では、診療時間が通常よりも長くなるため患者に十分に説明し本人の自由意志に基づいた同意を得たうえで施行する。

C 研究結果

評価者内と評価者間とは良好な一致度を示し(評価者内;0.691~1.000、評価者間;0.634~1.000)、対面と電話の評価の相関性も得られた (ICC) ; 0.997 (95% CI、0.992-0.999)。

D 考察

本研究により、PLSFERS は日本語版においても、その信頼性と対面診察と電話聴取による評価の整合性を得られる可能性がある。

E 結論

日本語版 PLSFRS でも評価者内・評価者間信頼性と対面と電話による評価の整合性を得られた。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 論文発表

現在査読中

2. 学会発表

第 64 回日本神経学会学術大会、第 41 回日本神経治療学会学術集会

H 知的所有権の取得状況

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）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

レセプトデータを用いた脊髄空洞症と難治性神経疾患の移行期医療の実態比較

研究分担者：矢部一郎¹

共同研究者：白井慎一¹、江口克紀^{1,2}、矢口裕章¹、財津将嘉³、小橋
元⁴、中島健二⁵

所属：1) 北海道大学神経内科、2) 北祐会北海道脳神経内科病院、
3) 産業医科大学 高年齢労働者産業保健研究センター、4) 獨協医科大学医学部公衆衛生学
講座、5) 独立行政法人国立病院機構 松江医療センター

研究要旨

【目的】令和3～4年度の本研究班において、脊髄空洞症を対象に、レセプトデータを用いて移行期にさしかかる患者が受診している診療科やその診療内容について調査し報告した。今までの解析において、脊髄空洞症の患者の一部ではあるが、15歳以降も小児科へ通院している患者の存在が確認された。今回は、移行期医療を円滑に実施する基礎資料を得ることを目的として、小児科から成人科へ移行できた例とできていない例の診療内容の違いについて更に詳細に検討した。

【方法】JMDC社より、2005年5月～2020年3月の間に1度でも脊髄空洞症（ICD 10: G950）の病名が登録されている患者1239名のレセプトデータの提供を受けた。このうち、小児科で脊髄空洞症の診療を受けた患者を解析対象とした。

【結果及び考察】15歳までで1年以上小児科への通院が確認できない患者のうち、成人科の受診が確認された移行群16名と16歳以降も小児科へ通院を継続した非移行群22名を確認した。移行群ではのべ1644ヶ月で、非移行群はのべ1738ヶ月でレセプトが発生していた。在宅療養管理指導は移行群では移行前後含め小児科32件、泌尿器科162件であったが、非移行群では小児科70件、泌尿器科165件であった。泌尿器科の指導料の大部分を在宅自己導尿指導管理料が、小児科の指導料の大部分を在宅酸素療法管理料が占めていた。抗てんかん薬の処方数は移行群で3件、非移行群において140件であった。抗てんかん薬の処方数はてんかん指導料の算定数60件より多いことより、疼痛制御目的の処方であった可能性が推測された。また、月あたりの総点数を比較すると、非移行群では13221点、移行群では10185点であり、非移行群で有意に高い結果となった（ $p = 0.0244$ ）。

【結論】脊髄空洞症の患者の一部において15歳以降も小児科へ通院している患者の存在が改めて確認された。移行群と非移行群の間での診療内容に差異があり、これらが移行の可否に影響している可能性があると考えた。これらの結果から推定される臨床像と移行期医療との関連について考察する必要がある。

A. 研究目的

小児期発症疾患を有する患者が成人期に

さしかかるにあたり、小児期医療から個々の患者に相応しい成人期医療への適切な移行が重要な課題となっている。また、成人科医療者が小児期に発症する基礎疾患の診療経験不足、慣れない成人施設での診療により患者・家族に不安が生じるなどの問題が発生することが指摘されている。しかしながら、神経疾患における移行期医療についてのどのような問題があるのか、その実態について十分な調査はなされていない。

我々は 2021 年度にレセプトデータを元に脊髄空洞症患者の病名をもち小児科受診歴のある 107 名を抽出し検討を行い、15 歳未満で小児科に通院が終了する症例、通院を継続する症例の双方を確認した。そこでは、入院回数など疾患の重症度に関して、双方に差を認めず、患者・家族の成人科以降への不安、成人科医療機関が近隣にないなどの地理的要因などが移行を妨げるより大きな要因となっている可能性を考察した。

今年度は、小児科から成人科へ移行できた例とできていない例の診療内容についてより詳細に検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

JMDC 社より提供されたレセプトデータを利用した。ここで、2005 年 5 月～2020 年 3 月の間に 1 度でも脊髄空洞症 (G950) の傷病が登録されている患者におけるレセプトの提供を得た。

ここで述べるレセプトデータとは、健康保険組合に加入している被保険者・被扶養者が、医療機関を受診した際に発行されるレセプトをもとに構成されたデータである。(JMDC 社 Web サイト <https://phm.jmdc.co.jp/> より引用)。

これは、受診先の医療機関を変更しても追跡が可能であり、2005 年 1 月から 2021 年 6 月まで累計 1300 万人の患者データが蓄積されている。

このレセプトデータは内容ごとに分割して提供される。

- ・ 患者ファイル
- ・ 施設ファイル
- ・ レセプトファイル
- ・ 傷病ファイル
- ・ 医薬品ファイル
- ・ 診療行為ファイル
- ・ 材料ファイル

各患者、および各レセプトごとに固有の ID が付与されており、患者がいつ、どのような検査・投薬・加療等がなされたか確認できる。

今回は小児科で診療を受けた患者において、15 差異までで 1 年以上小児科でレセプトが発行されておらず、成人科の受診を確認できた加入者を移行群、16 歳以降も小児科でのレセプトが発行されている加入者を非移行群として定義した。

移行群と非移行群で以下の項目を検討した。

- ・ 在宅療養管理指導
- ・ 薬剤処方内容
- ・ 小児科受診回数
- ・ 総点数

(倫理面への配慮)

本研究は松江医療センターにおいて JMDC レセプト情報の活用による神経変性疾患の小児成人期移行期医療に関する研究として、倫理審査において承認された。

C. 研究結果

移行群で 16 名、のべ 1644 ケ月のレセプトが、非移行群で 22 名、のべ 1738 ケ月のレセプトが発行されていた。在宅療養管理指導は移行群では移行前後含め小児科 32 件、泌尿器科 162 件であったが、非移行群では小児科 70 件、泌尿器科 165 件であった。泌尿器科の指導料の大部分を在宅自己導尿指導管理料が、小児科の指導料の大部分を在宅酸素療法管理料が占めていた。(図 1)

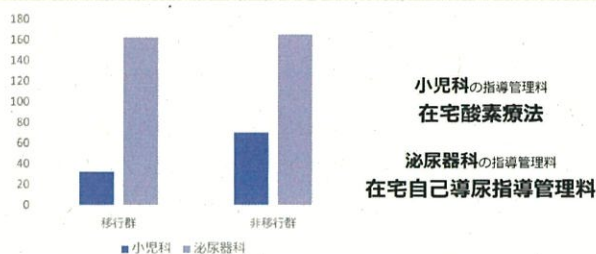


図 1 在宅療養管理指導の件数

薬剤投与のうち抗てんかん薬と抗うつ薬の処方件数を比較した。抗てんかん薬の処方数は移行群で 3 件、非移行群において 140 件であった。抗てんかん薬の処方数はてんかん指導料の算定数 60 件より多いことより、疼痛制御目的の処方であった可能性が推測された (図 2)。

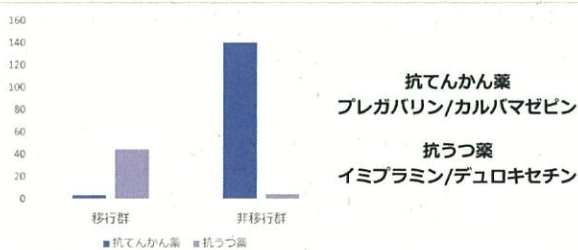


図 2 抗てんかん薬、抗うつ薬処方件数の比較

また、月あたりの総点数を比較すると、非移行群では 13221 点、移行群では 10185 点であり、非移行群で有意に高い結果となった ($p = 0.0244$) (図 3)。

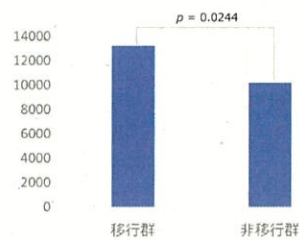


図 3 月あたり総点数の比較

D. 考察

レセプトデータを利用して、小児科受診が 14 歳以下で終了した群(移行群)と、15 歳以降も小児科通院を継続している群(非移行群)の検討を行った。在宅療養管理指導の件数そのものに有意な差は認めず、小児科による在宅料管理指導は有意差はないが、非移行群の方が多い傾向であった。小児科による管理指導が続くことが移行を阻む要因である可能性があるかと推測した。

非移行群において多く抗てんかん薬が処方されていたが、プレガバリン、カルバマゼピンが多く処方されていた。てんかん指導料の算定(60 件)よりも多く処方されており、神経障害性疼痛への鎮痛目的と考えられた。また、移行群において三環系抗うつ薬の処方が見られたが、精神科のレセプトはなく、こちらも神経障害性疼痛への処方であった可能性を考えている。

これら処方は非移行群の方が有意に多く、非移行群の方が疼痛に対する積極的な治療を行っている可能性がある。

月あたりの総点数は非移行群の方が有意に高く、非移行群がより濃厚な治療を要している可能性や、ゼロ効果のような、何らかのインセンティブが働いていた可能性を推測した。

本研究の限界と今後の課題について考察

する。

前回も指摘されているが、データベース作成が2005年1月開始のため、これ以前のデータを得ることができない。そのため、2005年1月時点で15歳以上の患者は、一部の治療経過を把握できていない。

また、データベースの対象が健康保険組合に限られる。これは、協会けんぽ、共済組合、国民健康保険、後期高齢者は含まれていない。つまり、被保険者の変化により、捕捉がなくなる。(例えば養育者の失職、転職により保険が変わった場合、このレセプトデータからは追跡が不可能になる。)

また、小児科のレセプト歴がない14歳未満の患者の存在も確認されており、こちらもあわせて拾い上げる調査を行う必要がある。

E. 結論

- 脊髄空洞症において移行を果たした患者と小児科通院を継続した症例の比較を行った。
- 指導管理料や、抗てんかん薬の処方、月あたりの総点数において、非移行群と移行群の差を認めた。
- 移行に際してこれらの点に留意する必要がある可能性がある。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

Eguchi K, Takigawa I, Shirai S, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Kano T, Yaguchi H, Yabe I. Gait video-based prediction of unified Parkinson's disease rating scale score: a retrospective study. BMC Neurol. 2023 Oct 5;23(1):358. doi: 10.1186/s12883-023-03385-2.

Nonaka M, Komori Y, Isozaki H, Ueno K, Kamei T, Takeda J, Nonaka Y, Yabe I, Zaitzu M, Nakashima K, Asai A. Current status and challenges of neurosurgical procedures for patients with myelomeningocele in real-world Japan. Childs Nerv Syst. 2023 Nov;39(11):3137-3145. doi: 10.1007/s00381-022-05613-5. Epub 2022 Jul 30.

Isozaki H, Nonaka M, Komori Y, Ueno K, Iwamura H, Miyata M, Yamamura N, Li Y, Takeda J, Nonaka Y, Yabe I, Zaitzu M, Nakashima K, Asai A. Survey of medications for myelomeningocele patients over their lifetime in Japan. Brain Dev. 2024 Jan;46(1):18-27. doi: 10.1016/j.braindev.2023.08.004. Epub 2023 Aug 26.

2. 学会発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

進行性核上性麻痺に対するリハビリテーション効果の検討

研究分担者： 古和 久典

独立行政法人国立病院機構松江医療センター・院長

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）に対して、HAL®腰タイプ自立支援用を用いたリハビリテーションを実施し、バランス能力と日常生活動作の有意な改善効果が認められた。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）に対して、リハビリテーションの有用性に関する十分な検討はなされていない。HAL®腰タイプ自立支援用は、体幹・下肢の運動をアシストする装着型サイボーグで、装着して体幹動作や立ち座り動作を繰り返すことによって身体そのものの機能向上を促して、HAL®を外した状態での自立度を高めることが期待されている。

今回、PSP に対して HAL®腰タイプを用いたリハビリテーションを行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は、MDS-PSP criteria（2017 年）に基づいて臨床診断した PSP 症例で、2023 年 2 月以降に当科入院にてリハビリテーションを実施した 5 例（男 1 例、女 4 例、平均 80.0 歳、平均入院期間 19.4 日）である。運動機能評価は、Berg Balance Scale（BBS）、10m 歩行時間、10m 歩行歩数、Timed Up & Go Test（TUG）等の各項目について入院時と退院時で比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、当院の倫理審査委員会で承認を得た後、文書による説明同意を取得して実

施した。

C. 研究結果

BBS および FIM 総得点において、HAL®前後で統計学的に有意な改善効果が認められた（Wilcoxon 検定）。多くの症例で起立動作の改善が認められ、歩行動作の改善に至った例も認められた。

D. 考察

初期 PSP に対して、Robot-assisted gait training の有効性が示唆されており、今回、HAL®腰タイプ自立支援用を用いたリハビリテーションによる改善効果が認められた。実施内容、反復実施間隔、評価方法の検討を踏まえて、進行期の含めたさらなる症例の蓄積が必要である。

E. 結論

PSP に対して、HAL®腰タイプ自立支援用を用いたリハビリテーションによるバランス能力と日常生活動作の改善効果が認められた。

F. 健康危険情報

（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（2020/4/1～2023/3/31 発表）

1. 論文発表；該当なし

2. 学会発表；該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得；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)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

神経変性疾患の病理学的解析：
(ハンチントン病類症を呈した2家系 (GCSとSCA17-DI) の臨床病理像)

研究分担者： 柿田 明美

新潟大学脳研究所

研究要旨

ハンチントン病類症を呈した2家系各1剖検例(66歳男性：患者A, 75歳女性：患者B)の臨床病理像と原因遺伝子を解析した。両例とも小脳プルキンエ細胞の高度脱落、尾状核の中等度の神経細胞脱落、下オリーブ核の変性を認めた。患者Aの神経細胞質内にArc凝集像を、患者Bの神経細胞核内に1C2陽性のびまん性陽性像を観察した。患者Aでは*RNF216*遺伝子にホモ接合体新規変異(Y482H)、患者Bでは*TBP*遺伝子のPolyQ中間型伸長(41, 38)と*STUB1*遺伝子のヘテロ接合体変異(p.P243L)を同定し、それぞれGordon Holmes症候群(GHS)、SCA17-digenic inheritance (SCA17-DI)と診断した。

A. 研究目的

ハンチントン病類症は、舞踏運動、協調運動障害、認知機能低下といったハンチントン病類似の臨床像を呈する疾患群で、Huntingtin遺伝子に変異の無いものを指す。臨床現場では時々遭遇するものの、90%以上の症例が遺伝・病理学的に未確定である。ハンチントン病類症を呈した2家系の臨床病理像と原因遺伝子を明らかにすることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

新潟大学脳研究所病理学分野で経験したハンチントン病類症を呈し、生前遺伝子診断が未確定であった2例を対象とした。2例とも長崎北病院の症例であった。遺伝子検索は、生前の末梢血、あるいは剖検脳からゲノムDNAを抽出し、全エクソン解析を実施した。病理検索は、一般染色、および1C2抗体、オートファジー関連抗体による免疫染色により解析した。また、同定された変異による蛋白のフォールディングの立体構造の変化や、変異導入培養細胞を用いて生化学変化を調

べた。

(倫理面への配慮)

新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 G2019-0016)。

C. 研究結果

2例の発症年齢は患者Aが53歳(男性)、患者Bが62歳(女性)であり、罹病期間はそれぞれ13年、11年であった。2例とも歩行障害で発症し、舞踏運動・小脳症状。認知機能低下を呈した。患者A、Bともに同胞のみに類症を認めた。頭部MRIでは2例とも小脳の高度萎縮があり、大脳の深部白質に広範なT2高信号域を認めた。臨床的にはDRPLAやHunting病が疑われたものの、生前行われた遺伝学的検査で除外された。剖検脳の検索では、2例に共通して小脳プルキンエ細胞の高度脱落、尾状核の中等度の神経細胞脱落、下オリーブ核の変性を認めた。免疫組織化学染色では、患者Aの神経細胞質内においてArc凝集像を、患者Bの神経細胞核内において1C2陽性の

びまん性陽性像を観察した。遺伝子解析では、患者 A では RNF216 (TRIAD3A) の新規ホモ接合性変異 (Y482H) が検出され、Gordon Holmes syndrome (GHS) と判明した。また、患者 B では TBP 遺伝子のポリグルタミン鎖中間型伸長に加え、STUB1 のヘテロ接合性変異を認め、SCA17-diagenic inheritance と診断。RNF216 と STUB1 はともにポリユビキチン化に必須の E3 ユビキチンリガーゼ関連遺伝子である。RNF216 変異と dys-ubiquitination の関係は複数の既報で確認されてきた一方、STUB1 p.P243L 変異の病原性を検討した報告はない。

Myc-STUB1 を用いた in vitro のユビキチン化アッセイを施行し変異細胞ではポリユビキチン鎖の産生は観察されなかった。

D. 考察

両疾患の病態としてユビキチン・プロテアソーム系の異常が想定される。結果、患者 A では Arc、患者 B では 1C2 の異常凝集が生じたと推測された。

E. 結論

ハンチントン病類症を呈する患者においては、dysubiquitination 関連疾患である GHS や SCA17-DI も鑑別に挙げ、遺伝子解析を行う必要がある。

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

1. 論文発表

1) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Seto M, Sato S, Sato Y, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10: 177. Doi:

10.1186/s40478-022-01486-6.1

2) Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in LRP12. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 75. doi: 10.1186/s40478-020-00945-2.

3) Saito R, Hara N, Tada M, Wakabayashi M, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. SYNE1-ataxia: clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2023; 82 (3): 267-271. doi: 10.1093/jnen/nlac120.

4) Ozawa M, Saito R, Konno T, Koide R, Fujimoto S, Onodera O, Kakita A. Marked laterality of olivopontocerebellar pathology in an autopsied patient with MSA: Implications for degeneration and α -synuclein propagation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023; NOV 21:jnnp-2023-332419. doi: 10.1136/jnnp-2023-332419.

5) Hayashi H, Saito R, Tanaka H, Hara N, Koide S, Yonemochi Y, Ozawa T, Hokari M, Toyoshima Y, Miyashita A, Onodera O, Okamoto K, Ikeuchi T, Nakajima T, Kakita A. Clinicopathologic features of two unrelated autopsied patients with Charcot-Marie-Tooth disease carrying MFN2 gene mutation. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11:207. doi: 10.1186/s40478-023-01692-w.

6) Watanabe M, Nakamura K, Saito R, Takeuchi A, Takahashi T, Kitamoto T, Onodera O, Kakita A. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease:

Severe degeneration of the inferior olivary nucleus in an autopsied patient with identification of the M2T prion strain. *Neuropathology* 2023;43:479-485. doi: 10.1111/neup.12908.

7) Sainouchi M, Oginezawa S, Tada M, Ishihara T, Onodera O, Kakita A. Slow disease progression and characteristic TDP-43 inclusions in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying a TARDBP G357S variant. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2024;50:e12966.

doi: 10.1111/nan.12966.

2. 学会発表

1) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Sato Y, Iwanaga K, Satoh A, Seto M, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Gordon Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder. 第64回日本神経学会 2023年5月31-6月3日. 幕張

2) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Sato Y, Iwanaga K, Sato A, Seto M, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A. Gordon-Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder. 第64回日本神経病理学会 2023年7月6-8日. 神戸 他 多数.

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

認知症に加えパーキンソニズムを呈した嗜銀顆粒性疾患の神経病理学的検討

研究分担者： 齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム

研究要旨

嗜銀顆粒性疾患は主に 80 代以降の高齢者に発症する認知症の背景病理として、4 リピートタウオパチーとして知られている。一方で、近年、双極性障害や抑うつ、自殺との関連等認知症以外の様々な精神症状への関与が指摘されてきた。今回新たに当施設では認知症に加えパーキンソニズムを呈した嗜銀顆粒性疾患の剖検例を経験したので報告する。本例は生前進行性核上性麻痺と診断されていたが、左右差のある側頭葉内側の萎縮を認めていた。病理学的には辺縁系だけでなく中脳黒質にも嗜銀顆粒の拡がり認め、パーキンソニズムの責任病棟と考えられた。高齢者に発症するパーキンソニズムの鑑別に嗜銀顆粒性認知症の可能性が考慮する必要がある。鑑別には左右差のある側頭葉内側の萎縮に注目すべきである。

A. 研究目的

嗜銀顆粒性疾患(Argyrophilic grain disease: AGD)は、主に 80 代以降の高齢者に発症する孤発性の認知症であり、臨床的には緩徐な記憶障害の進行に加えて、易怒性、頑固さ、性格変化、暴力行動などのさまざまな心理症状を示す。近年、認知症だけでなく双極性障害やうつ、自殺など精神症状との関連が指摘されている。今回、認知症に加えパーキンソニズムを呈した AGD の 1 剖検例を経験したので報告する。

B. 症例

死亡時 85 歳の男性で、81 歳時より物忘れの指摘あり、翌年には易怒性が出現した。83 歳時から姿勢反射障害及び歩行障害が目立つようになった。84 歳時に当センターを紹介受診し、長谷川式簡易認知スケール検査は 7/30 点、Mini-Mental-State-Examination は 12/30 点、神経診察で著明な姿勢反射障害と体幹筋強剛を認めた。頭部 MRI では左優位

に両側内側側頭葉、とくに扁桃体の萎縮が目立った。上記からアルツハイマー病と進行性核上性麻痺の合併と診断された。翌年には歩行障害が進行し車いす移動となり、同年、嚥下性肺炎を契機に当センターで死亡され剖検を施行した。全経過約 4 年。

(倫理面への配慮)

病理解剖の同意書には研究同意も含まれており、当施設倫理委員会で承認されたものである。

C. 病理

脳重は 1,297g。肉眼的には両側扁桃体の著明な萎縮を認めたが、左でより顕著であった。大脳皮質の萎縮は目立たなかった。黒質の軽度脱色素を認めた。青斑核の脱色素は目立たなかった。

嗜銀顆粒病理は、扁桃体・迂回回を主体として側頭葉内側や外側、海馬へと拡がり認め、Saito Stage 3 に合致した。さらに、嗜銀顆粒は中脳黒質に拡がり、神経細胞の脱落と

グリオースを伴っていた。また線条体にも少数の嗜銀顆粒を認めた。これらの部位には嗜銀顆粒に加えて、リン酸化タウ免疫染色にて神経細胞質内(pretangle), アストロサイト(bush-like astrocyte), オリゴデンドログリア(coiled body)も伴っていた。アルツハイマー病理は軽度にとどまり、リン酸化 α シヌクレイン陽性所見はなく、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症を支持する所見はなかった。また基底核の脳血管障害は明らかでなかった。上記から嗜銀顆粒性認知症と診断した。

D. E. 考察および結論

本症例は AGD が認知症に加えてパーキンソニズムの責任病理になることを示す点で重要である。生前認めたパーキンソニズムの責任病巣としては、黒質における嗜銀顆粒と考えた。特に 80 代以降の高齢者のパーキンソニズムの診断では、AGD を鑑別に挙げる必要があり、左右差のある両側の内側側頭葉の萎縮が重要なポイントになると考えられた。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(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 (2023/4/1～2024/3/31 発表)

1. 論文発表

Arakawa A, Goto R, Higashihara M, … Yuko Saito. Clinicopathological study of dementia with grains presenting with parkinsonism compared with a typical case. Neuropathology. In press.

2. 学会発表

荒川、齊藤ら. Parkinsonismを呈した嗜銀顆粒性認知症の臨床像の特徴. 第42回日本認知症学会学術総会. 奈良. (Dementia Japan 2023, 37(4) 172.)

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)

神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究 分担研究報告書

大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺の連続剖検例における

臨床診断と病理診断の対比

研究分担者：岩崎靖

研究協力者：吉田眞理，宮原弘明，赤木明生，陸雄一，曾根淳

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

2019 年から 2021 年の連続剖検例から臨床診断および病理診断された進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核症候群/大脳皮質基底核変性症 (CBS/CBD) の診断の整合性を後方視的に検討した。臨床診断 PSP20 例の 90% は病理学的に PSP と診断され，病理診断 PSP20 例の 85% は臨床的に PSP と診断されていて，臨床病理診断は高い相関性を示した。また原発性側索硬化症 (PLS) の臨床像を示す PSP-PLS は 10% 存在し，中心前回のタウの病理像が高度で，臨床と病理はよく関連しており特徴的な亜型として認識することが重要と考えられた。臨床診断 CBS/CBD8 例では 12.5% が病理学的に CBD であり，病理診断 CBD2 例の臨床診断は 50% で臨床診断の難しさを再確認した。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核症候群/大脳皮質基底核変性症 (CBS/CBD) の確定診断は病理学的診断に拠っている。

CBS/CBD の臨床診断基準は Mayo 基準¹⁾，改訂 Cambridge 基準²⁾，Armstrong 基準³⁾，PSP は MDS 基準⁴⁾ が新たに提唱されている。経時的に臨床診断と病理診断の整合性と問題点を確認し，臨床現場に還元することはさらなる臨床診断基準の改善，早期診断の手がかりになると考えられる。

B. 研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所の 2019 年から 2021 年の連続剖検 260 例中の PSP と CBS/CBD の臨床診断と病理診断を対比した。臨床診断は剖検時の臨床診断を採用し，CBD の病理診断は Mayo 基準⁵⁾，PSP の病理診断は NINDS 基準⁶⁾，RCF 基準⁷⁾ に準拠した。アルツハイマー病 (AD)，レビー小体病 (LBD)，

嗜銀顆粒病などの合併病理は各病理診断基準により評価した。

病理学的検索は，20% 中性ホルマリン固定後，パラフィン包埋した前頭葉，側頭葉，中心前回，中心後回，頭頂葉，後頭葉，被殻，尾状核，淡蒼球，視床下核，視床，中脳，橋，延髄，小脳歯状核，脊髄の各領域に HE 染色，KB 染色，抗リン酸タウ抗体，抗 3R タウ抗体，抗 4R タウ抗体の免疫組織化学，Gallyas-Braak (G-B) 鍍銀染色を施行し，神経細胞脱落とグリオシス，タウ蓄積の分布を検討した。また抗アミロイド β 抗体，抗 α-synuclein 抗体，抗リン酸化 TDP-43 抗体を用いて合併病理を観察した。CBD では pretangle, neurofibrillary tangle(NFT), astrocytic plaque, thread, coiled body, PSP では NFT, tufted astrocyte, coiled body, thread を病理診断の指標とした。

(倫理面への配慮)

症例は愛知医科大学医学部倫理委員会の承認をえ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(AKBRC)に登録され、剖検や研究の使用、発表に関しては親族の承諾を得ている。

C. 研究結果

1) 臨床的に PSP と診断された症例

2019 年から 2021 年に PSP と臨床診断された 20 例の死亡時平均年齢は 78.1 ± 6.0 (65-89) 歳、男女比は 17 : 3、発症平均年齢 71.5 ± 6.5 (60-81) 歳、罹病期間 7.0 ± 3.8 (1-16) 年であり、病理診断は PSP が 90%、レビー小体病 5%、嗜銀顆粒病 5%であった。病理診断が PSP であった症例の合併病理像にレビー小体病、脳血管障害がそれぞれ 5%ずつ含まれていた。

2) 病理学的に PSP と診断された症例

2019 年から 2021 年に病理学的に PSP と診断された 20 例の死亡時平均年齢は 78.5 ± 6.3 (65-89) 歳、男女比は 4 : 1、発症平均年齢 71.2 ± 6.4 (60-81) 歳、罹病期間は 7.5 ± 3.7 (3-16)、臨床診断は PSP が 85%、原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis, PLS) が 10%、パーキンソン病が 5%であった。PSP の臨床像のサブタイプは PSP-RS が 60%、PSP-PGF あるいは PSP-P が 10%、大脳皮質症候が前景となる PSP-CBS, PSP-SL, PSP-F が 15%、PLS が 10%であった。

PSP の病変分布に関しては、細胞脱落とタウの蓄積分布から淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変化が高度な典型的な PSP (PSP-RS)、淡蒼球・視床下核、黒質に病変が限局する pallido-nigro-Luysian type (PSP-PNL)、大脳皮質にタウ病変が強く淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変化が軽い CBD-like type (PSP-CBS) に大別される⁸⁾。20 例の病変分布は PSP-RS が 60%、PSP-PNL が 15%、

PSP-CBD like が 20%、PSP とパーキンソン病の合併が 5%であった。各症例の病変分布を示す (表)。神経細胞の脱落とタウの蓄積分布を対比すると PSP-RS では淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変化が強く、PSP-PNL では淡蒼球・視床下核、黒質に病変が限局し、PSP-CBS や PSP-PLS では中心前回や上前頭回を含む前頭葉皮質のタウの蓄積、特に tufted astrocyte, coiled body の出現を強く認めた。

表. PSP の病理学的病変分布

Patient	Pathological subtype	BD (%)	Neuronal loss								Tau pathology							
			SN	GP	Subst	ST	TG	DE	MC	FC	SN	GP	Subst	ST	TG	DE	MC	FC
1	PSP-RS	11																
2	PSP-RS	9																
3	PSP-PNL	6																
4	PSP-RS	4																
5	PSP-RS	5																
6	PSP-CBS	8																
7	PSP-RS	7																
8	PSP-RS	16																
9	PSP-RS	10																
10	PSP-RS	3																
11	PSP-CBS	4																
12	PSP-RS	4																
13	PSP-RS	5																
14	PSP-PNL AD	10																
15	PSP-CBS (PSP-PLS)	10																
16	PSP-PNL LBD	6																
17	LBD PSP	11																
18	PSP-RS	4																
19	PSP-CBS (PSP-PLS)	11																
20	PSP-RS	1																

SN substantia nigra, GP globus pallidus, Subt subthalamic nucleus, ST striatum, TG midbrain tegmentum, DE dentate nucleus, MC motor cortex, FC frontal cortex.

3) 臨床診断 CBS/CBD 例

臨床診断が CBS/CBD 8 例であったものは死亡時平均年齢 79.9 ± 7.2 (67-91)、男女比 1 : 1、発症平均年齢 70 ± 8.5 (59-88) 歳、平均罹病期間 10.1 ± 4.8 (3-18) 年、病理診断は CBD 12.5%、PSP 25%、FTLD-TDP 25%、AD, LBD, Pick 病が各々 12.5%であった。失行、失語症などの左右差のある大脳皮質症候、パーキンソニズムを伴う臨床像から CBS と診断されていた。また 2 例は臨床診断として CBS あるいは PSP を、1 例は LBD を鑑別に列挙しており、病理学的には各々

PSP, LBD と診断された。

4) 病理診断 CBD 例

病理診断 CBD は 2 例あり、平均死亡時年齢 74 歳、女性 100%、平均発症年齢 65 歳、平均罹病期間 9 年、臨床診断は多系統萎縮症 (MSA) と CBS であった。臨床的に MSA と診断された CBD は脳幹部の萎縮やタウの蓄積がきわめて強い CBD であった。

D. 考察

PSP と CBD は臨床像の重複があり、臨床診断と病理診断の解離や逆転に悩むことが多いが、2019 年から 2021 年の 3 年間の臨床診断と病理診断を後方視的に検索すると臨床診断 PSP の 90% は病理診断 PSP であり、臨床診断の妥当性が確認された。特に PSP-RS では全例に PSP の病理像を確認でき、臨床診断基準の示す PSP-RS の易転倒性、眼球運動障害などの特徴が確認できた。PSP-RS の病変分布は淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹被蓋、小脳歯状核に強いタウの蓄積と細胞脱落や萎縮を示すことから、強い臨床病理相関を認めた。一方、PSP-PLS は臨床亜型として確立されるには至っていないが、中心前回を含む前頭葉皮質に多数のグリアのタウ蓄積と錐体路変性を認めることから、特徴的な臨床病理サブタイプとして認識することが重要と考えられた。PLS は TDP-43 の蓄積を示す FTLD-TDP のグループが存在することから、タウの蓄積か TDP-43 の蓄積かを臨床像や画像、バイオマーカーなどにより鑑別していくことが、今後病態修飾薬による治療などを進める場合に必要になると考えられた。

一方、臨床診断 CBS/CBD では 12.5% が病理学的に CBD を示し、また病理診断 CBD においても CBS の臨床診断は 50% であり、

臨床診断の難しさを再認識する結果であった。

PSP と CBD を比較すると、最近の PSP の臨床診断の確度は高いことがわかる。その要因として AKBRC に蓄積される症例は愛知県下の基幹病院の脳神経内科専門医が臨床診断している背景も大きいと推測され、専門医の存在は臨床診断の確度を高める大きな要素になっていると考えられた。

E. 結論

2019 年から 2021 年に臨床診断および病理診断された PSP と CBS/CBD の診断の整合性を検討した。臨床診断 PSP の 90% は病理診断 PSP であり、臨床診断の精度が確認された。臨床診断 CBS/CBD では 12.5% が病理学的に CBD であり、臨床診断の難しさを再確認した。また PSP-PLS の臨床亜型は病理像とよく相関し、特徴的なサブグループとして認識することが重要である。

参考文献

- 1) Boeve BF, et al. Ann Neurol 2003;54 Supple5 S15-19
- 2) Mathew R, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83 405-410
- 3) Armstrong MJ, et al. Neurology 2013;80 492-503
- 4) Hoglinger GU, et al. Mov Disord 2017;32 853-864
- 5) Dickson DW, et al. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61 935-946
- 6) Hauw JJ, et al. Neurology 1994;44 2015-2019
- 7) Roemer S, et al. Acta Neuropathol 2022;144 603-614
- 8) Yoshida M. Neuropathology 2014;34 555-570

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arafuka S, Sekiguchi H, Fujishiro H, Iritani S, Torii Y, Habuchi C, Yoshida M, Iwasaki Y.

- Ozaki N, Fujita K. Late-onset panic disorder as the initial presentation in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Apr;77(4):242-244.
2. Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Inagaki T, Iwasaki Y. Severe cerebrovascular pathology of the first supercentenarian to be autopsied in the world. *Neuropathology*. 2023 Apr;43(2):181-189.
 3. Miyahara H, Tamai C, Inoue M, Sekiguchi K, Tahara D, Tahara N, Takeda K, Arafuka S, Moriyoshi H, Koizumi R, Akagi A, Riku Y, Sone J, Yoshida M, Ihara K, Iwasaki Y. Neuropathological hallmarks in autopsied cases with mitochondrial diseases caused by the mitochondrial 3243A>G mutation. *Brain Pathol*. 2023 Aug 3:e13199.
 4. Koizumi R, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Tanaka F, Yoshida M, Iwasaki Y. Clinicopathological features of progressive supranuclear palsy with asymmetrical atrophy of the superior cerebellar peduncle. *Neuropathology*. 2023 Jun;43(3):233-243.
 5. Sone J, Ueno S, Akagi A, Miyahara H, Tamai C, Riku Y, Yabata H, Koizumi R, Hattori T, Hirose H, Koyanagi Y, Kobayashi R, Okada H, Kishimoto Y, Hashizume Y, Sobue G, Yoshida M, Iwasaki Y. NOTCH2NL GGC repeat expansion causes retinal pathology with intranuclear inclusions throughout the retina and causes visual impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023 May 2;11(1):71.
 6. Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y. Neurogenic intermittent claudication caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. *Eur Spine J*. 2023 Jul;32(7):2602-2606.
 7. Yabata H, Riku Y, Miyahara H, Akagi A, Sone J, Urushitani M, Yoshida M, Iwasaki Y. Nuclear Expression of TDP-43 Is Linked with Morphology and Ubiquitylation of Cytoplasmic Aggregates in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12176.
 8. Arafuka S, Fujishiro H, Torii Y, Sekiguchi H, Habuchi C, Miwa A, Yoshida M, Iritani S, Iwasaki Y, Ikeda M, Ozaki N. Neuropathological substrate of incident dementia in older patients with schizophrenia: A clinicopathological study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Sep 14.
- ## 2. 学会発表
1. 安藤孝志, 陸雄一, 赤木明生, 宮原弘明, 曾根淳, 吉田眞理, 岩崎靖. MSA の長期生存例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
 2. 守吉秀行, 入谷修司, 関口裕孝, 宮原弘明, 曾根淳, 陸雄一, 赤木明生, 勝野雅央, 吉田眞理, 岩崎靖. 認知症と診断された肝硬変患者の剖検例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
 3. 宮原弘明, 玉井千里, 井上真紀, 関口和人, 田原大資, 田原奈生, 竹田和弘, 荒深周生, 守吉秀行, 古泉龍一, 赤木明生, 陸雄一, 曾根淳, 吉田眞理, 井原健二, 岩崎靖. Neuropathological hallmarks in autopsied cases with the mitochondrial 3243A>G mutation. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
 4. 横井風児, 吉田眞理, 岩崎靖. ミオパチーを呈し筋生検により α -dystroglycanopathy (α -ジストログリカノパチー)と診断された母娘例.

第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会.

2023 年 7 月 6 日, 神戸市

5. 伊藤泰広, 鈴木淳一郎, 中井紀嘉, 宮原弘明, 岩崎靖, 吉田眞理, 植田光晴. 頭蓋内出血で死亡した AL amyloidosis の 1 例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
6. 古泉龍一, 赤木明生, 陸雄一, 宮原弘明, 曾根淳, 田中章景, 吉田眞理, 岩崎靖. 上小脳脚の萎縮に左右差を呈する進行性核上性麻痺の病理学的特徴. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
7. 古泉龍一, 齋藤由扶子, 赤木明生, 陸雄一, 宮原弘明, 曾根淳, 吉田眞理, 岩崎靖, 饗場郁子. 原発性側索硬化症の臨床像を呈した進行性核上性麻痺の一例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
8. 竹田和弘, 藤城弘樹, 荒深周生, 鳥居洋太, 関口裕孝, 三輪綾子, 羽渕知可子, 吉田眞理, 岩崎靖, 入谷修司. レビー小体病の臨床病理学的検討-名古屋大学精神科コンソーシアムブレインバンク連続剖検例から-. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
9. 守吉秀行, 赤木明生, 陸雄一, 曾根淳, 宮原弘明, 勝野雅央, 吉田眞理, 岩崎靖. Pathological analysis of tau and p-TDP-43 deposition in the temporal lobe in Alzheimer's disease. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
谷口葉子, 池田知雅, 藤岡哲平, 大喜多賢治, 松川則之, 岩崎靖, 吉田眞理. 免疫チェックポイント阻害薬による中枢神経系の免疫関連有害事象についての検討. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6

日, 神戸市

10. 橋本美沙, 小長谷正明, 酒井素子, 南山誠, 久留聡, 牧江俊雄, 鹿島田彩子, 高木正稔, 守吉秀行, 吉田眞理, 岩崎靖. Ataxia with oculomotor apraxia type 2 の 1 剖検例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 6 日, 神戸市
11. 田原大資, 赤木明生, 陸雄一, 曾根淳, 宮原弘明, 吉田眞理, 岩崎靖. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) における下オリブ核病変の病理学的検討. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
12. 氏平伸子, 平野桂滋郎, 斎藤勇紀, 土井英樹, 伊藤慶太, 栗木修, 宮原弘明, 吉田眞理, 岩崎靖. Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinoma (t-NEPC) に伴った paraneoplastic neurological syndrome (PNS). 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
13. 赤木明生, 陸雄一, 曾根淳, 宮原弘明, 吉田眞理, 岩崎靖, 夏目敦史至, 河村信利, 中島弘幸, 河村真実. 硬膜外腫瘍を認めた神経鞘腫の一部剖検例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 7 日, 神戸市
14. 安井敬三, 橋本光義, 堀本佳彦, 田原大資, 吉田眞理, 岩崎靖, 岡村信行. 初期にパーキンソン病と診断し, 頻回転倒, 認知症が現れた高齢女性. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 8 日, 神戸市
15. 関口裕孝, 古川修, 入谷修司, 田原奈生, 吉田眞理, 岩崎靖. 身体症状症と被蓋妄想が長期持続し, PART の病理像を認めた高齢発症認知症の一部剖検例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023 年 7 月 8 日,

神戸市

16. 岩瀬環, 吉田眞理, 岩崎靖, 櫻井圭太, 中尾健寿, 松川則之. 「嗜銀顆粒病は撫で肩サインを認めない」ことを発見する端緒になった百寿者の1剖検例. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023年7月8日, 神戸市
17. 岩瀬環, 吉田眞理, 岩崎靖, 松川則之. ほとんどアミロイド β 沈着を伴わず, びまん性の神経原線維変化を認めた精神発達遅滞の35年前の1剖検例. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会. 2023年7月8日, 神戸市
18. Yoshida M, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Iwasaki Y. Clinicopathological spectrum of globular glial tauopathies (GGT). ポスター. 20th International Congress of Neuropathology. 2023年9月13-16日, Berlin

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

厚生労働科学研究費補助金 （難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

球脊髄性筋萎縮症に対する自記式評価指標 SBMAPRO の開発と遺伝リテラシーの調査

研究分担者： 勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) は、成人以降に球麻痺および四肢筋力低下を呈する遺伝性神経変性疾患であり、変異 AR 蛋白質の凝集を抑制する抗アンドロゲン療法 (リュープロレリン酢酸塩) が進行抑制に対して効能を取得し臨床で広く使用されている。神経変性疾患では、症状発現時期より前から分子レベルでは神経変性、神経機能障害が始まっていると考えられており、医療者によるアウトカム評価だけではなく患者自身による主観的評価、すなわち患者報告アウトカム (Patient-reported outcome; PRO) の重要性が特に認識されてきている。本研究では、これまで存在しなかった SBMA に対する疾患特異的 PRO を作成した。医薬品・医療機器開発を含めた臨床研究において、今後重要な役割を果たすことが予想される。早期診断および治療を可能にするにはプラットフォームの整備が急務であるが、本邦では遺伝リテラシーに関する議論は活発とは言えない。そこで、遺伝リテラシーを把握するのみならず、遺伝学的検査や告知、カウンセリングといった遺伝性疾患特有の問題における経験や理解についても調査した結果、遺伝リテラシーが高い割合は 36.4%であり、遺伝リテラシーが高い患者は、疾病の情報を家族や自身に関わりのある方々と共有したり、臨床研究への参加意欲が高いなどの特徴を有していた。今後、英語版 SBMAPRO の作成、およびバリデーションを行い、国内外の臨床研究に応用できるかを検討すると同時に、SBMA 患者に対する遺伝リテラシーの調査を国際的に実施し、年齢や世代間、あるいは多国間における理解や考えの相違も明らかにする必要がある。

A. 研究目的

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) は、成人以降に球麻痺および四肢筋力低下を呈する遺伝性神経変性疾患である。X 染色体上に存在するアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) 遺伝子における CAG 繰り返し塩基配列の異常伸長を病因とし、神経細胞核内で変異 AR 蛋白質が凝集し、その下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなってきた。これらの病態解明により、疾患修飾療法 (DMT) のトランスレーショナルリサーチが展開され、変異 AR 蛋白質

の凝集を抑制する抗アンドロゲン療法 (リュープロレリン酢酸塩) が SBMA の進行抑制に対して効能を取得し臨床で広く使用されるに至り、その有効性・安全性を実臨床下で検証するための市販後臨床研究が実施されている。

近年、神経筋疾患を含めた各疾患領域の医薬品評価において、生命延長効果等の客観的指標に加えて、生活の質の改善も加味して測定する一つの方法に、患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) がある。PRO は、医薬品・医療機器開発を含めた臨床研究において、今後重要な役割を果たすことが

予想されるが、現時点で SBMA に対する疾患特異的 PRO は存在せず、本疾患に特異的な PRO を開発する意義は大きい。

また、多くの神経変性疾患において、症状発現時期より前から分子レベルでは神経変性、神経機能障害が始まっていると考えられ、その後に疾患修飾療法を開始しても症状を改善することはできない。これは、SBMA においても例外ではなく、早期診断および発症前介入を可能にするプラットフォームの整備が急務である。欧米では既に遺伝性神経変性疾患の発症前キャリアや女性保因者を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が始まっているものの、本邦では遺伝性神経変性疾患に関する情報提供や社会支援は限定的であり、遺伝リテラシーに関する議論も活発とは言えない。そこで我々は、SBMA 患者に対してアンケート調査を実施し、遺伝リテラシーを把握するのみならず、遺伝学的検査や告知、カウンセリングといった遺伝性疾患特有の問題における経験や理解についても調査する。

B. 研究方法

研究対象者は、球脊髄性筋萎縮症診断基準を満たし、診断が確定している 20 歳以上の患者とした。まず、SBMA 患者に SBMAPRO に必要と考えられる項目をできるだけ多く列記してもらい、試行版 SBMAPRO を作成した。次に、試行版 SBMAPRO を実施し、定量的指標としての妥当性、構成要素（ドメイン）別の内的一貫性を検討した。定量的指標としての妥当性の検討には Rasch 分析を、構成要素別の内的一貫性の検討には Cronbach α 係数を用いた。

また、SBMA の遺伝に関する知識、遺伝情報の告知や共有などに関するアンケート用紙および返送用封筒を研究対象者に郵送した。研究対象者は、アンケートの内容を十分に了解し研究に同意する場合は、同意欄に記載した

上で返送した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を受け実施した。被験者には文書で説明し文書による同意を得た。アンケートは、研究対象者が精神的苦痛等を生じる内容を含む可能性がある設問には、回答しないことができるよう配慮されている。また、研究対象者は匿名で回答ができる。遺伝情報を含む個人情報の保護についても最大限の配慮を行う。必要に応じて継続的なフォローや遺伝カウンセリングを行う。

C. 研究結果

SBMA の機能評価は、「口の周りの機能」「手や腕の機能」「足や体幹の機能」「気分」「社会的影響」の 5 つの構成要素でできているものと想定し、合計 41 項目からなる試行版 SBMAPRO を作成した。試行版 SBMAPRO を実施するために、遺伝子検査で診断が確定している 106 名の SBMA 患者を対象者として組み入れた。Rasch 分析により、各項目の定量性について検討したところ、Misfit による除外が 3 項目、Threshold order の乱れによる除外が 4 項目、その両方が不適切で除外された項目が 3 項目あり、最終的に SBMAPRO は 31 項目となった。各構成要素別に内的一貫性を検討したところ、Cronbach α 係数は、0.651~0.901 と適切な範囲に分布したため、SBMAPRO version 1 として確定した。

アンケートの総配布数は 472 例であり、293 例を回収した（回収率 62.1%）。そのうち 286 例から同意を得て結果を解析した。子や孫などに遺伝する確率を正確に把握していた患者群を遺伝リテラシーが高い群と定義したところ、その割合は 36.4%であり、それ以外の患者群に比して有意に年齢が低かった（57.9 ±

9.3 歳; vs 62.3 ± 10.5 ; $p = 0.034$)。また、遺伝リテラシーが高い患者は、疾病の情報を家族や自身に関わりのある方々と共有したり、臨床研究への参加意欲が高いなどの特徴を有していた。遺伝リテラシーが高い群は、それ以外の群に比して女性の at-risk 者には遺伝子検査を勧めたい意向がある一方、男性の at-risk 者には必ずしも検査を勧めない傾向が認められた。

D. 考察

神経筋疾患を含めた各疾患領域において、その医薬品評価において、生命延長効果等の客観的指標に加えて、生活の質 (quality of life : QoL) の改善も加味した「価値に基づく医療 (value-based medicine)」の考え方が確立されつつある。また、臨床研究の分散化が進む中、確立された疾患特異的 PRO が存在することは、その領域の分散型臨床研究が進む重要な要素となる。今後、SBMAPRO の有用性を検討することにより、SBMA の臨床研究の幅が広がることが期待できる。

また、SBMA 患者に対する遺伝リテラシーの調査を実施し、年齢や世代間における理解や考えの相違が明らかになった。発症前検査については、早期に人生設計を行うメリットや長期間にわたって精神的負担を抱えるデメリットなどの間で揺れ動く気持ちがあると考えられる。本調査をもとに、適切な医療サービスや社会的支援の充足を図る必要がある。

E. 結論

本研究で、昨今盛んになりつつある分散型臨床試験にも対応可能である SBMA 疾患特異的な自記式評価指標 (PRO) である SBMAPRO を作成した。また、SBMA 患者に対する遺伝リテラシーの調査を実施した。

今後、英語版 SBMAPRO の作成、およびバリデーションを行い、国内外の臨床研究に応用す

る。また、SBMA 患者に対する遺伝リテラシーの調査を国際的に実施し、年齢や世代間、あるいは多国間における理解や考えの相違も明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2023/4/1~2024/3/31 発表)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

橋詰 淳, 山田 晋一郎, 伊藤 大輔, 岸本 祥之, 小森 祥太, 山本 知孝, 森田 光哉, 勝野 雅央. 球脊髄性筋萎縮症に対する自記式評価指標 SBMAPRO の開発. 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023 年 5 月 31 日~6 月 3 日, ポスター.

臨床神経学 (0009-918X) 63 巻 Suppl. Page S297 (2023. 09)

山田 晋一郎, 橋詰 淳, 伊藤 大輔, 岸本 祥之, 小森 祥太, 勝野 雅央. 球脊髄性筋萎縮症患者における遺伝リテラシーの調査. 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023 年 5 月 31 日~6 月 3 日, ポスター.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

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）
神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

Vici 症候群の診療指針作成および疾患レジストリー研究

研究分担者： 齋藤 伸治

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

研究要旨

Vici 症候群はオートファジー関連疾患であり、重度発達遅滞を含めた先天性疾患である。原因遺伝子は *EPG5* であり、確定診断には遺伝子診断が必要である。私たちは先行研究で Vici 症候群の診断基準を我が国で初めて提唱した。これらを用いて全国疫学調査を実施した。その結果、全国から 17 名の登録があり、詳しい情報を 13 名から得ることができた。13 名中 5 名が死亡し、心筋症と白内障は合併率が低かった。医療的ケアは全例で実施され、十分な支援が必要な実態が明らかになった。これらの結果をリーフレットにまとめ、更にホームページに公開することで疾患啓発を図った。

A. 研究目的

Vici 症候群は脳梁欠損、発達遅滞、心筋症、免疫不全、白内障、低色素症を特徴とする疾患である。*EPG5* 遺伝子の両アレル性変異により発症する常染色体潜性遺伝形式に従う。*EPG5* はオートファゴソームとリソソームの融合に必須の蛋白であり、*EPG5* の機能低下によりオートファジー機能が障害されることにより発症し、進行性の神経変性を示す。希少疾患であり、我が国での実態は不明である。そこで、私たちは Vici 症候群の診断基準を作成し、全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

2023 年 1 月から 10 月にかけて、Vici 症候群の全国調査を行った。具体的には小児科学会専門医研修施設 (460 施設) 及び小児神経学会専門医研修施設 (161 施設) に既診断および疑い例の有無についてのアンケート

を実施した（一次調査）。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力には Google form を用いて、Web ベースで行った。二次調査は確定診断された Vici 症候群の主治医にアンケートを送付し、一次調査と同様に、入力には Google form を用いて、Web ベースで行った。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

回答は 257/621 (41%) から得られた。*EPG5* に両アレル性変異が同定された確実例は 17 名であった。二次調査では 17 名中 13 名の情報が登録された。以下に、13 名のまとめを記す。2023 年 10 月現在の生存例は 8 名

であり、5 名が死亡されていた。発達遅滞、脳梁欠損、肝機能障害、低色素症、筋緊張低下は全例で見られた。てんかんは 85%、反復感染は 77%、心筋症は 46%、白内障は 17%に見られた。医療的ケアは、経管栄養 18%、胃瘻 64%、非侵襲的換気療法 27%、気管切開 36%であり、医療的ケアを受けない例はなかった。

D. 考察

今回初めて我が国における Vici 症候群の実態調査を実施した。17 名の確定診断例が登録され、詳しい情報を 13 名から得ることができた。その中で 5 名は既に死亡されていた。特徴的な症状の中で心筋症と白内障は合併率が低かった。医療的ケアは全例で実施され、十分な支援が必要な実態が明らかになった。

これらの結果は我が国における Vici 症候群の情報として初めてのものであり、貴重である。そこで、これらの情報をリーフレットにまとめて、アンケートを送付した全国の施設に送付し、疾患啓発を図った。さらに、ホームページに掲載した。

Vici 症候群の確定診断には遺伝子診断が必要である。現在は、名古屋市立大学新生児・小児医学分野での研究対応を行なっている。しかし、安定的な診断を実施するためには商業検査センターへの技術移転が望まれる。小児慢性疾患および指定難病指定を進めることで、遺伝子診断の保険収載を目指したいと考えている。

E. 結論

Vici 症候群の診断基準を我が国で初めて実施し、我が国における Vici 症候群の実態を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 堀いくみ、藤本真徳、岩城利彦、佐藤恵美、中村勇治、家田大輔、根岸豊、服部文子、齋藤伸治. Vici 症候群の診断基準の策定と疫学調査. 中部日本小児科学会, 2023 年 8 月 20 日, 名古屋.

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）

分担研究報告書

神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究

NBIA、オートファジー関連神経変性疾患の診療診断支援、レジストリ拡充、移行期医療体制整備

研究分担者： 村松 一洋

自治医科大学小児科・教授

研究要旨

疾患レジストリの患者登録を継続した。患者会や診療担当医を通じてレジストリ登録普及を図った。レジストリ周知、疾患啓発、遺伝子診断受託などを目的とした、患者および医療従事者向けサイトを更新し、疾患認知の向上に活かした。遺伝子診断と疾患診療支援を継続した。患者会の開催と療養に関する相談を受ける場を設け、患者支援体制を確立した。

A. 研究目的

NBIA 特にオートファジー機能不全により発症する SEBDA/BPAN や Vici 症候群など神経変性疾患におけるレジストリ整備と患者情報の集約、診断支援、遺伝子診断、成人移行体制構築などを進める。

B. 研究方法

難病プラットフォームによる疾患登録レジストリを整備し、登録同意を得て登録作業を継続する。診療担当医および患者会を通じて疾患登録に関する協力を要請する。疾患啓発にも資するための資材作成とウェブサイトを活用し、周知を図る。患者会と連携し療養支援を行う。

(倫理面への配慮)

疾患レジストリは難病プラットフォームのシステムを利用しており、京都大学を主管とした中央倫理審査で承認されている。

C. 研究結果

疾患レジストリの登録を継続中である。また、家族会と診療担当医、遺伝子診断依頼医を通じてレジストリ登録普及を図り、登録数の増加を進めた。レジストリ周知、疾患啓発、遺伝子診断受託などを目的とした、患者および医療従事者、国民向け啓発サイトを公開し (<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>)、適宜、新着情報をアップデートした。上記サイトリーフレットを作製して、学会等で配布した。患者家族会を開催し、疾患を理解を深めるとともに、患者同士の交流の場とした。難病情報センターの NBIA の項に関して、改訂に併せて校正した。

D. 考察

今年度、整備したレジストリの疾患登録は患者会の協力を得ながら順調に進んでいる。疾患啓発用リーフレットが関係機関に送付

されたことで、問い合わせも増えている。今後も引き続き疾患レジストリ登録を進めていく。啓発サイトをみたことでの患者からの問い合わせもある。地道な広報活動が効果を生み出しているといえる。サイトは適宜更新してリアルタイムの情報提供に活かしていくことで、患者療養支援につながるであろう。

E. 結論

レジストリの疾患登録は患者会の協力を得ながら順調に進んでいる。今後も引き続き登録推進に努める。最新の情報発信が有用なので、随時更新することが重要である。

<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>

上記サイトでの啓発効果があるため、更新を適宜進める。

F. 健康危険情報

該当なし

(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

該当なし

2. 学会発表

村松一洋「オートファジー病の遺伝子治療」第28回日本遺伝子細胞治療学会シンポジウム8
2022年7月15日開催

村松一洋「WDR45 遺伝子異常によるオートファジー関連神経変性症 BPAN/ SENDA」第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 2023年7月20-22日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neurodegenerative Diseases」第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 JSGC T-JSCNシンポジウム. 2023年9月11-13日開催
Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neuromuscular Disorders」Human Genetics Asia2023 シンポジウム23、2023年10月12-14日開催

Kiwako Tsukida, Shin-ichi Muramatsu, Hitosshi Osaka, Takanori Yamagata, Kazuhiro Muramatsu, 「Gene transfer of WDR45 restored ferritinophagy in SENDA/BPAN patient-derived cells」 The 30th European Society of Gene and Cell Therapy 2023年10月24日～27日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development of Gene therapy for Neurological Disorders」18th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2023), 2023年11月12日開催 on the web

村松一洋、山形崇倫「先天代謝異常の in vivo 遺伝子治療開発」第6回JMU-CGTRシンポジウム 2024年2月5日開催

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

国際 PCT/JP2022/44719 海外移行申請準備中

「鉄蓄積性神経変性疾患の治療のための組換えアデノ随伴ウイルスベクター」

村松一洋、月田貴和子、村松慎一、山形崇倫、自治医科大学

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし