

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 研究総括報告書

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

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

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 向上に資するために、20以上の神経変性疾患につき、診断基準・重症度分類、診療ガイドライン・マニュアルの作成により、神経変性疾患領域の医療の質の向上に貢献し、診療体制整備を含めた医療行政に役立つ資料を提供する、適切な診断基準により、精度の高い診断、初期・軽症例の診断による早期治療・治療開発につなげる、ことを行い、各疾患ともに順調な成果を得た。

A. 研究目的

ここでは 1. 神経変性疾患領域の①球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、②筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、③脊髄性筋萎縮症 (SMA)、④原発性側索硬化症 (PLS)、⑤進行性核上性麻痺 (PSP)、⑥Parkinson 病 (PD)、⑦大脳皮質基底核変性症 (CBD)、⑧Huntington 病 (HD)、⑨神経有棘赤血球症 (NA)、⑩Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、⑪特発性基底核石灰化症 (IBGC)、⑫脊髄空洞症、⑬脊髄髄膜瘤、⑭遺伝性ジストニア、⑮神経フェリチン症、⑯Perry 症候群、⑰前頭側頭葉変性症 (FTLD)、⑱紀伊 ALS/Parkinson 認知症複合 (紀伊 ALS/PDC)、⑲本態性振戦 (ET)、⑳Vici 症候群の 20 疾患を対象 (①～⑰が指定難病) とする

2. これまで行ってきた「神経変性班」を引き継いでさらに発展させ、1) 診療の質の向上と診療体制の充実、2) レジストリ・データベースの構築と解析、生体試料収集や患者調査、3) 診断基準、重症度分類、診療ガイドライン (GL) の作成と改訂、4) 療養の手引きやケアマニュアルの作成・改訂、5) これらに向けたエビデンス創出、6) リハビリテーション、難病コーディネーターなどの診療・相談支援体制の検討、7) 神経病理支援体制や小児成人期移行医療の検討、8) 遺伝子診断を含めた検査・診断、治療・治験体制と、その情報提供体制整備の検討、9) 診療経費や費用対効果の

検討を進め、10) 啓発活動を実施する

3. 対象疾患が多いところから 3 つの疾患群グループに分けて検討を進めると共に、リハビリテーション・遺伝子診断や病理診断・診察支援体制などの横断的グループによる検討を行う (表 1)

4. 本研究班で先行して進めているレジストリ研究 (JaCALS、JALPAC など) で蓄積された経験を他のレジストリ研究に応用し、治験に活用できる自然歴の解明、生体試料・ゲノムタイプ・臨床的特徴などによる進行評価・予測マーカーの開発、治療・治験情報の提供、治験参加希望者の受け入れなどに配慮したレジストリ・データベース研究を進める。AMED 研究班「難病プラットフォーム」とも連携する。新たに立ち上げるレジストリは、初年度に検討を開始し、2 年目に収集を開始し、最終年度に登録症例数の確保を進める。

5. 関連する AMED 実用化研究班と密接に情報交換・連携を行い、神経変性疾患研究全体の意見交換やとりまとめ・新規提案を検討する
を行う。

B. 研究方法 C. 研究結果

多数にわたるので、各疾患ごとに示す。

SBMA

勝野班員: リュープロレリン酢酸塩の投与前

後における運動機能の進行速度の比較を生物統計家と進めている。PRO と遺伝リテラシーについては、データを収集し解析中である。

ALS

日本神経学会承認を得た ALS 診療ガイドライン 2023 を出版した。一方、当科で集積してきた日本人家族性 ALS 全 168 家系中 48.2% でその遺伝学的背景を明らかにした。既知変異例についてはその臨床情報を収集し、遺伝子型と臨床的表現型を比較解析した。日本神経学会承認を得た ALS 診療ガイドライン 2023 を出版した。一方、当科で集積してきた日本人家族性 ALS 全 168 家系中 48.2% でその遺伝学的背景を明らかにした。既知変異例についてはその臨床情報を収集し、遺伝子型と臨床的表現型を比較解析した。原発性側索硬化症(PLS)患者 15 例と、ALS115 例、健常者 35 例とで、末梢神経軸索興奮性を測定し比較した。PLS では ALS と類似するがより軽微な末梢神経障害が存在する可能性があった。

ALS の新規治療薬候補である高用量メチルコバラミン治験 (JETALS) の継続期の実施、EPI-589 治験 (EPIC-ALS) 結果の解析を行った。また ALS の非運動症状である便秘の頻度を誌上報告した。

小野寺班員診療科毎に発症からエンドポイントまでの期間に差があることを明らかにした。

Gorno-Tempini らの原発性進行性失語症 (PPA) の診断基準にそって、25 例の ALS で音声言語を PC 記録で評価した。PD/DLB, AD, PSP 群と比較すると、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、自動解析できる可能性を示した。

SMA

脊髄性筋萎縮症(SMA)において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、登録者数 107 例うち発症前 5 例である。

進行期 ALS に対するブレインマシンインターフェイスシステムの臨床応用に関して、意思疎通機能を実現し介護負担を減らすことが重要な目的であることが判明した。

PLS

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。

-CMT

CMT レジストリデータを用いて本邦における CMT 患者の QOL を明らかにし、学会にて報告した。また、EMS の臨床試験を継続した。

脊髄空洞症

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。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、非移行群ではのべ 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 ($p = 0.0244$)。

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。

脊髄髄膜瘤

脊髄髄膜瘤の遺伝子解析については現在疾患との関連が疑われている遺伝子を複数特定し、今後はこれらの変異の機能解析を実施する予定である。また診療レセプトデータを解析した、

紀伊 ALS/PDC

難病プラットフォームへの患者登録を開始した。JALPAC に新規患者 7 例を登録した。指定難病登録に向けて手続きを行っている。多発地域で住民対象の講演会を開催した。

PSP

AMED 研究班と連携して神経変性タウオパチーの多施設共同研究を実施し、進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症の診療に有用な臨床情報および生体試料を収集した。臨床診断基準を満たしたが、主治医が非典型例と考えた進行性核上性麻痺 (PSP) 32 例、大脳皮質基底核症候群 (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神経症候として、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。進行性核上性まひ患者の転倒に対するリハビリ入院の効果検証研究を提案した。

大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺については病態、診断、治療、療養に亘った診療レベルの向上を目指すべく、診療ガイドラインの策定を行う。レジストリシステムである JALPAC については拡充すべく、協力する。進行性核上性麻痺に対して、HAL®腰タイプを用いたリハビリテーションの有用性が示唆された。

進行性核上性麻痺の初回登録患者数が約 420 例、フォローアップを含めた経過登録は延べ 820 例を越えた。国際的な基準では、複数の亜型が重複する例が多いこと、臨床評価スケールの年次低下値を把握できた。

2019 年から 2021 年の 3 年間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。原発性側索硬化症 (PLS) の臨床像を示す PSP-PLS が 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、特徴的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。

PD

パーキンソン病の長期経過時の侵襲的治療について、患者の意識を明らかにする目的で、

令和 5 年度は意識調査の調査票を作成した。PD 患者約 130 名のデータを集積し、データベース構築を開始した。中間解析で核医学画像データに基づくパーキンソン病サブタイプの存在を明らかにし英文誌に報告した。

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。また、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。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

レム睡眠行動異常症 (RBD) 患者 109 名を前方視的に追跡し、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。

CBD

臨床診断基準を満たしたが、主治医が非典型例と考えた進行性核上性麻痺 (PSP) 32 例、大脳皮質基底核症候群 (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神経症候として、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

IBGC

頭部 CT 画像の定量的評価には機種、撮影条件の統一、1mm の thin slice が必要である。国際的合意を得るための Expert Panel 会議が定期的に web 上で開催され、初案がまとまった。

Perry 病

本邦の家系調査で、Perry 病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ていた。海外からは、国際診断基準発表以降、Perry 病症例の報告が増加していた。また、*DCTN1* 遺伝子変異によるパーキンソニズムと運動ニューロン障害の合

併についての報告もあり、Perry 病疾患概念の再考と診断基準の改定が必要と考えられた。

FTLD

前頭側頭葉変性症の多施設共同レジストリ (FTLD-J) は大阪大学精神医学に事務局を設置され、200 例の登録が行われ、登録例についての症例検討会が進められている。

岩崎班員

ET

ガイドライン作成を進めた

HD

ハンチントン病患者レジストリシステムについては、本研究班として難病プラットフォームに参加することとなった。これにより本研究班事務局より、難病プラットフォームの主幹施設である京都大学へ倫理申請を行い、令和 5 年度にレジストリを開始した。

ハンチントン病難病診断指針、および申請書の改定作業を行った。この改定作業に附随して難病情報センターのハンチントン病の項目の見直しも行った。

ハンチントン病療養の手引きの改定について準備を開始した。

NA

分子的診断を行った有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群の症例に関して、自然歴を明らかにする目的で調査票を作成し、全国調査を行なった。27 症例 (ChAc 20 症例、MLS 7 症例) の調査票が回収でき、有棘赤血球舞踏病においては、遺伝子型-表現型相関の存在が示唆される結果を得た。

神経有棘赤血球症診療の手引きを中村班員と共同して令和 7 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

遺伝ジストニア

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。

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、研究としての遺伝性ジストニアの遺伝子診断については和泉班員、および、その他協力者と研究を継続した。

遺伝性ジストニアの難病医療における診断指針、および申請書の改定作業を行った。

疾患分類の問題を鑑み、令和 5 年度には遺伝性ジストニアから NBIA を独立させ、神経フェリチン症と合体し、脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA) として別項として取り扱うべく厚労省難病担当事務部門と協議を行い、H5 年度に分離が承認され、H6 年度発令となった。

NBIA 診療ガイドラインの策定については村松班員と再考することとし、班長と神経治療学会の後援のもとに令和 7 年度発行を予定している。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。

神経フェリチン症

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脳内鉄沈着神経変性症として扱っていただけるように厚生労働省・保険科学院に意見書を提出し、令和 5 年度に正式に分離でき、令和 6 年度に発令予定となった。NBIA 診療ガイドラインの策定を開始し→令和 7 年度診断の手引きとして発行予定。NBIA 療養の手引き療養の手引き→村松班員と共に診断ガイドライン策定後着手予定。NBIA の遺伝子診断システム構築→戸田班員により、遺伝子パネルとして検査可能となり、広報を開始した。

オートファジー-Vici 症候群

2022 年度から 2023 年度に実施した Vici 症候群の全国疫学調査の結果に基づき、疾患レジストリーを構築した。さらに、疾患啓発リーフレットを作成し全国の施設に送付した。

リハビリテーション

HAL の標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査 (NCYextended03) JMACCT ID: JMA-IIA00433 として観察研究を 5 施設と行っている。

- 難病情報センターの該当する指定難病に関する HAL 医療用下肢タイプ (適応内で保険適用) 更新に際する内容を作成。
- 「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」を研究し班員会議で発

表し報告書記載。

- HAL 医療用下肢タイプの治療効果のデータを研究者主導で EDC として多施設で行う観察研究をおこなった。全体で 191 症例（変性班の該当疾患では 48 例）

遺伝子診断・診断体制・情報提供

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。

神経病理診断支援体制

研究計画にあげたハンチントン病についての神経病理学的解析を行なった。すなわち、ハンチントン病類症を呈した 1 家系（SCA17-DI）を対象とした臨床病理学的解析を行いその特徴を明らかにするとともに、見出した分子遺伝学的変異の機能的意義を生化学的解析結果と合わせ検証した。成果を Acta Neuropathol Commun 誌に発表した。認知症に加え Parkinsonism を呈した嗜銀顆粒性疾患の剖検例の臨床像および病理像を嗜銀顆粒性認知症典型例と検討し黒質線条体系の嗜銀顆粒の蓄積量が多いことが判明した。

難病医療支援体制

難病診療連携コーディネーターのニーズについてのアンケート調査を、全国の多職種を対象に行い、現状の把握を行った。また、7 年前の調査と比較し、現在の課題について明らかにした。

D. 考察 E. 結論

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 向上に資するために、20 以上の神経変性疾患につき、診断基準・重症度分類、診療ガイドライン・マニュアルの作成により、神経変性疾患領域の医療の質の向上に貢献し、診療体制整備を含めた医療行政に役立つ資料を提供する、適切な診断基準により、精度の高い診断、初期・軽症例の診断による早期治療・治療開発につなげる、ことを行い、各疾患ともに順調な成果を得た。

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 別紙 5 記載
2. 学会発表 別紙 5 記載

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