

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・脳神経医科学講座脳神経内科分野・教授**研究要旨**

PSP においては、我が国で PSP の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た。JALPAC と協力し患者登録を全国から行い、臨床スケールおよび日常生活動作スケールの推移を検討した。結果、初回登録 300 例以上、経過登録延べ 600 例近くと順調に全国から登録された。臨床亜型は重複もあり分類困難例が多数みられた。PSPRS の罹病期間と PSPRS や BI の年変化率の解析では初病初期の進行が急激であることを示した。今後、疾患特異度および進行予測因子をさらに検討が必要である。

ALS に関しては、見逃されやすい認知機能障害を把握し、その評価法を確立することを目的とした。標準基準として ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q) 、Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS) を確立してきている。言語機能のスケールの日本語版の作成に取り組み、PC で施行可能なようにデザインした。今後実際に患者での傾向を検討し更にブラッシュアップを行う。

**A. 研究目的**

## 1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

JALPAC の患者登録を協力し、我が国で PSP の臨床病型および臨床経過の特徴を明らかにして、病初期から診断や予後および重症度の判定に有効な臨床項目 (進行予測因子) を見出し、より良い臨床診断基準および重症度分類を確立することを目的とする。

## 2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

ALS における非運動症状 (遂行機能障害, 行動異常, 言語機能障害) に特に注目して研究を実施する。

臨床的な運動ニューロン障害の神経徴候のみを診断基準に用いるのではなく、認知機能の特徴や生理学的検査における特徴を加味した、早期診断基準および病型分類基準を確立することを目的とする。

**B. 研究方法**

## 1) 進行性核上性麻痺 (PSP)

CBS を含めた患者登録を JALPAC と協力して行った。臨床亜型の登録診断と、中央診断および国際誌での基準と対応を検討した。また、PSP Rating Scale (PSPRS) と Barthel Index (BI) の推移を検討した。

## 2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

我々は行動異常や認知機能障害を評価する標準スケールを構築してきた。行動異常は ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q) として、認知機能は Edinburgh cognitive and behavioral ALS

screen (ECAS) を公開し、国際比較の妥当性について検討をおこなった。

今回は言語機能のスケールの作成に取り組んだ。日本と欧米では言語体系が大きく異なるため、行動異常や認知機能の評価では可能であった国際標準スケールの作成は困難と考えられた。日本語の特徴、および ALS や FTD 患者の失語症の特徴を取り入れたスケールの作成を試みた。

**(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 350 例となった。フォローアップを含めた経過登録は延べ 600 例を越えた。臨床亜型の分類は近年出された国際的な基準での診断中央と登録診断の合致率は低くかつ複数の亜型が重複する例が多かった。罹病期間と日常生活動作の障害程度の検討により、病初期に急激な進行みられることが分かった。

## 2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

ALS-FTD-Q-J を用いる他に、Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS) などの認知機能スケールを用いて ALS 患者における認知機能の状態の把握と、病型分類が可能であるか検討した。言語の簡易スクリーニング検査 (Ver. 1) を完成させた。本スクリーニングは自発言語、復唱、物品呼称、補完、意味理解、統語理解、書字、非語か

らなる。すべての質問がPC画面でなされ、質問もPC音声でおこなわれるようにデザインした。

#### 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、PSPRS や BI の推移を含めた臨床像の更なる検討が望まれる。PSPRS と BI で進行度は把握可能と考えられ、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)

ALS および FTD を対象とした、言語の簡易スクリーニング検査 (Ver. 1) を作成した。今後検査のわかりやすさ、誤答の傾向を分析することでスクリーニングをブラッシュアップし、妥当性の評価をおこなう予定である。

#### E. 結論

PSP、ALS の臨床症状の把握スケールの確立を試みている。概ね順調に進行しており、来年度の検討追加が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Ito S, Adachi T, Takigawa H,

Masuda M, Atsuta N, Adachi Y, Iose S, Arai K, Yokota O, Oda M, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Beeldman E, Hanajima R, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J research group. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol.* 2020.

2. Une M, Yamakawa M, Watanabe Y, Uchino K, Honda N, Adachi M, Nakanishi M, Umezawa A, Kawata Y, Nakashima K, Hanajima R. SOD1-interacting proteins: Roles of aggregation cores and protein degradation systems *Neurosci Res.* 2020;S0168-0102(20)30410-7.
3. Watanabe Y, Ogino M, Ichikawa H, Hanajima R, Nakashima K. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;1-7.