

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

神経変性疾患領域の基盤的調査研究

研究代表者 中島健二 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長

研究要旨

神経変性疾患領域の1) 球脊髄性筋萎縮症、2) 筋萎縮性側索硬化症、3) 脊髄性筋萎縮症、4) 原発性側索硬化症、5) 進行性核上性麻痺、6) Parkinson病、7) 大脳皮質基底核変性症、8) Huntington病、9) 神経有棘赤血球症、10) Charcot-Marie-Tooth病、11) 特発性基底核石灰化症、12) 脊髄空洞症、13) 脊髄髄膜瘤、14) 遺伝性ジストニア、15) 脳内鉄蓄積を伴う神経変性症(神経フェリチン症を含む)、16) Perry症候群、17) 前頭側頭葉変性症、18) 紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19) 家族性本態性振戦(重症)の19疾患を対象とし、実態・疫学調査や、レジストリ研究を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成について検討を行った。

研究分担者：

氏名 青木 正志
 所属・職 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科・教授
 氏名 桑原 聡
 所属・職 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院・教授
 氏名 祖父江 元
 所属・職 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科・特任教授
 氏名 高橋 良輔
 所属・職 国立大学法人京都大学大学院医学研究科・教授
 氏名 辻 省次
 所属・職 国立大学法人東京大学医学部附属病院・特任教授
 氏名 戸田 達史
 所属・職 国立大学法人東京大学医学部附属病院脳神経内科・教授
 氏名 長谷川 一子
 所属・職 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科/神経難病研究室・医長/室長
 氏名 饗場 郁子
 所属・職 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院脳神経内科・臨床研究部長
 氏名 池内 健
 所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授
 氏名 和泉唯信
 所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授
 氏名 小野寺 理

所属・職 国立大学法人新潟大学脳研究所・教授
 氏名 梶 龍兒
 所属・職 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部・特命教授
 氏名 吉良 潤一
 所属・職 国際医療福祉大学福岡薬学部・教授
 氏名 小久保 康昌
 所属・職 国立大学法人三重大学大学院地域イノベーション学研究所・招へい教授
 氏名 小島原 典子
 所属・職 地方独立行政法人静岡県立総合病院リサーチサポーター・上席研究員
 氏名 斎藤 加代子
 所属・職 東京女子医科大学医学部・特任教授
 氏名 下畑 享良
 所属・職 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野・教授
 氏名 高橋 祐二
 所属・職 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・特命副院長・脳神経内科診療部長
 氏名 武田 篤
 所属・職 独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院・院長
 氏名 坪井 義夫
 所属・職 福岡大学医学部・教授
 氏名 中島 孝
 所属・職 独立行政法人国立病院機構新潟病院・脳神経内科・院長
 氏名 中村 雅之

所属・職	国立大学法人鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・教授
氏名	能登 祐一
所属・職	京都府立公立大学法人京都府立医科大学大学院医学研究科・助教
氏名	野中 雄一郎
所属・職	慈恵大学東京慈恵会医科大学医学部・講師
氏名	埜中 正博
所属・職	関西医科大学医学部・診療教授
氏名	服部 信孝
所属・職	順天堂大学大学院医学研究科・教授
氏名	花島 律子
所属・職	国立大学法人鳥取大学医学部・教授
氏名	保住 功
所属・職	岐阜薬科大学薬学部薬学科薬物治療学研究室・教授
氏名	望月 秀樹
所属・職	国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名	森田 光哉
所属・職	自治医科大学医学部・准教授
氏名	矢部 一郎
所属・職	国立大学法人北海道大学大学院医学研究院・准教授
氏名	古和 久典
所属・職	独立行政法人国立病院機構松江医療センター・副院長
氏名	柿田 明美
	国立大学法人新潟大学脳研究所・教授
氏名	斎藤 裕子
所属・職	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム・老年病理学研究チーム・研究部長
氏名	岩崎 靖
所属・職	愛知医科大学加齢医科学研究所・教授

A. 研究目的

神経変性疾患領域の、1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)進行性核上性麻痺、6)Parkinson病、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)Charcot-Marie-Tooth病、11)特発性基底核石灰化症、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄蓄積を伴う神経変性症(神経フェリチン症を含む)、16)Perry症候群、17)前頭側頭葉変性症、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19)家族性本態性振戦(重症)の19疾患を対象として政策研究を進めた。これらの疾患について、疫学調査による実態把握、患者レジ

ストリの構築、患者情報・生体試料の収集、診断基準・重症度分類の改訂について検討し、診療ガイドライン・診療マニュアルの作成・改訂により難病医療の均てん化や療養の改善を図り、診療体制の整備も検討し、我が国における診療向上と厚生行政施策に貢献することを目的として、研究を進めた。

B. 研究方法

- 1) 診療ガイドライン (GL) の作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討した。
- 2) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、ケアマニュアルを作成してきており、その普及を進めた。
- 3) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に、我が国の知見も加え、我が国における神経変性疾患医療に適した診断基準・重症度分類の作成に向けて検討した。
- 4) 患者レジストリを構築し、個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進めると共に、患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集も進めた。
- 5) 神経変性疾患の診断における臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの臨床検査の有用性と活用を検討した。
- 6) 神経変性疾患は臨床診断と病理診断が解離する例が少ないことが指摘されており、両者の比較検討による臨床診断基準についても検討した。
- 6) 遺伝子診断の体制、神経難病診療支援体制・療養支援体制や神経病理診断体制、リハビリテーションについても検討した。
- 7) 研究班全体としての共同研究を進めるため、対象疾患を4グループに分けて共同研究案を検討する体制を構築した。今後、本研究班全体での共同研究を進める予定である。疾患の関連性と各研究者の専門性から、各研究者の多くが複数のグループに参加して共同研究案を検討する構成となった。また、神経変性疾患に共通する話題に関する共同研究に向けて横断的研究グループについても検討している。

(倫理面への配慮)

研究実施に際しては研究対象者への人権に配慮し、独立行政法人国立病院機構松江医療センター倫理委員会により本「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」全体に関して承認を得、研究分担者などによる個別的研究については、必要に応じて各施設で個別審査を受けて研究を実施した。

C. 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

リユープロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集体制を検討して収集を進めた。

臨床的解析も進め、Split hand、軸索興奮性の観点から、ALSとSBMAの共通性を明らかにし、今後のSBMA診断や治療への展開の可能性を示した(論文1)。

2. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

1) 診断基準に関する検討

ALSにおいては、臨床治験の実施への活用などを念頭に、より早期での適切な診断基準の開発が検討されている。国際的に報告され、2020年に新たに提唱されたALS診断基準(Gold Coast診断基準)と、これまでに提唱されたALS診断基準(改定El Escorial診断基準、Awaji診断基準)とで、感度および特異度を比較検討した。Gold Coast診断基準は、これまでの診断基準と比べて、感度が変わらない一方、特異度が向上する可能性を確認した。

2) レジストリ (JaCALS) 研究

我が国の32施設が参加して多施設共同ALS患者レジストリJaCALSの構築、運用を行った。JaCALSについて、令和3年2月末時点で1,946例の患者登録を行った。蓄積した遺伝子検体を活用した大規模ゲノムワイド関連解析を行い、新規のALS関連遺伝子としてACSL5を同定した。

3) 遺伝子診断に関する検討

a) 家族性ALS全145家系の解析を継続し、運動ニューロン疾患関連遺伝子のターゲット・リシーク

エンス解析とエクソーム解析を実施した結果、全家系の43.4% (63家系)において原因遺伝子変異を同定した。

b) 神経変性疾患の遺伝子診断体制を整備し、国内の医療機関から依頼を受けて遺伝子解析を迅速に実施する体制を整えた。ALSの既知の病原性変異が同定されていない日本人SALS患者446例と、健常対照者1163例を対象に実施したエクソーム解析データに基づき解析する体制を構築し、検討を進めた(論文2)。

c) 孤発性ALS 139例の剖検脳組織よりDNAを抽出し、エクソーム解析および直接塩基配列決定法にて、既知の40種類のALS原因遺伝子および疾患関連遺伝子についての解析する体制も構築した。新規症例の登録および遺伝子解析も継続している。

4) ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法

ALSにおける認知機能障害の簡便な把握法としてALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q)、Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS)の有用性を報告してきた(論文3)が、それを踏まえて言語の簡易スクリーニング検査(Ver. 1)を完成させPC上での施行を可能とし、検討を進めている。

5) 神経病理学的解析

病理学的に顕著な左右差を示す症例を対象に、上位・下位運動ニューロンの病変の進展について解析を進めている。

6) 治療に関する検討

a) 開下人工呼吸装着中の胃全摘

胃癌を発症した気管切開下人工呼吸(TIV)装着中のALS患者に対するロボット支援下胃全摘を行い、TIV装着中ALSにおける外科手術の可能性を報告した。

b) Bosutinib第1相試験

Bosutinibの安全性と忍容性を評価し、最大許容用量と第2相推奨用量を決定し、ALS患者に対する有効性を検討した。平成29年11月から令和元年10月の間に観察期203例、治療期130例を登録し、被験者登録を終了し、令和2年2月までにすべての被験者が治療期を終了し、令和2年10月までに治験の二重盲検期のデータに関する統計解

析を行い、総括報告書を作成した。

c) 大量メチルコバラミン筋注

高用量E030のALSに対する第三相試験を実施した。平成29年11月から令和元10月の間に観察期203例、治療期130例を登録し、令和2年2月までに治療期を終了した。令和2年10月までに治験の二重盲検期のデータに関する統計解析を行い、総括報告書を作成した。

7) ALS診療ガイドライン作成

作成委員会を構成し、作成委員・幹事・研究協力者〔含システムティックレビュー委員〕・独立パネル会議メンバーを決定した。Clinical Questionとそのアウトカム設定、システムティックレビュー準備、文献検索結果の取得、Q&AにおけるQuestion文および回答文案を作成した。

3. 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

1) 臨床実態の評価と解析

SMAの自然史、臨床実態把握を目的として、新規治療薬の影響が少ない最終年としての2017年における未投与のSMA患者の臨床実態を分析した。

2) 診断基準の検討

遺伝子診断の進歩や治療薬の登場など、最近の医学の進歩を踏まえ、診断基準の改定を検討し、指定難病、並びに、小児慢性特定疾病における診断基準(案)を作成した(資料3、4)。

3) 患者レジストリ

2021年3月にて286名の登録を進めた。男性152(53%)、女性134(47%)、I型117(41%)、II型112(39%)、III型42(15%)、IV型10(4%)、未発症3(1%)で、収集した資料により解析も進めた(論文4)。

4) バイオマーカーの開発

イメージングフローサイトメトリを改良し、バイオマーカーについての検討も進めた。

5) 診療ガイドライン

作成した原稿の著者校正を終了した。今後、外部評価を実施する予定である。

4. 原発性側索硬化症 (PLS)

PLSの臨床評価尺度はこれまでになく、ALSの評価

法を代用するが多かったが、進行が緩徐なPLSの変化を鋭敏に捉えることが困難であった。2019年に発表された国際的PLS臨床評価尺度(PLSFRS)の日本語版を作成した。今後、信頼性の評価、対面診察と電話聴取による評価の整合性を調査する予定である。

5. 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) レジストリ (JALPAC) 研究

AMED「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」班(研究代表者:池内健)と連携し、全国45施設から患者レジストリ JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD: JALPAC) 研究を進めた。初回登録が本年度で350例(PSP:201例)となった。複数回登録の経過登録は延べ600例を越えた。

2) 診断基準に関する検討

PSP診断基準について、現在のPSP指定難病診断基準が相当する古典型のPSP臨床病型と考えられているRichardson症候群がPSPとして平成8年に報告され、その和訳版を令和2年8月に本研究班Hpに掲載した(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/CQ6-2table1.pdf>)。

一方、PSPにはRichardson症候群以外にもいくつかの臨床病型があることが知られ、特に発症初期にその診断が問題になるところから、平成29年にそれらに配慮した診断基準がMovement Disorder Society (MDS) から報告され、その日本語訳版を作成して本研究班Hpに掲載した(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/CQ6-2table2.pdf>)。このような種々の臨床病型の診断基準をどのように使用するかが課題になっている。現時点では、指定難病においては現行の診断基準を継続して使用することが妥当であると判断された。

3) 重症度に関する検討

PSP臨床評価尺度日本語訳版を令和2年8月に本研究班Hpに掲載した(<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>)。臨床スコアであるこのPSP rating scaleの変化はADLの指標であるBarthel Indexと相関することを明らかにし、重症度の評価について

も検討を進めた。

4) 診療ガイドライン

令和2年8月に日本神経治療学会と連携して診療ガイドラインを発行した（資料5）

6. Parkinson病 (PD)

1) 診断基準の検討

PDの病態の精緻な理解に基づき、しかも指定難病の診断基準として広く普及させるために、これまでに提案されてきた診断基準について問題点の整理を試みた。感度・特異度が高い国際的な新診断基準は評価項目が多岐にわたり、指定難病の基準として広く普及させることは容易でない。検討の結果、現行の指定難病PD診断基準が、脳神経内科以外の医師を含めて広く普及させることができ、かつ日常診療の中でも扱いやすい基準であると結論づけた。

2) 診断基準、ガイドラインの策定に向けての検討

PDにおいては、研究目的別、施設別にレジストリが立ち上げられている。それらのレジストリを活用して、臨床解析も進行中である。

a) J-PPMI

レム期睡眠行動異常症（RBD）の前向きコホートであるJ-PPMI研究では、5年間で104例中12例がシヌクレイノパチー（PD6例、Lewy小体型認知症4例、多系統萎縮症1例、分類不能認知症1例）を発症し、1例のLewy小体型認知症剖検例で臨床経過との対応を確認した。

b) prodromal PD症状の有用性の検討

prodromal PD診断基準に準拠するように独自に作成した構造化インタビューを用い、様々な症状の出現時期を調査した。便秘はLewy小体病出現の10年以上前から、日中の過眠・便秘を伴いやすい傾向は2年以上前から認められたが診断への有用性は低かった。軽症幻覚は2年以内のLewy小体病出現に関連していた。今後、さらにこれらの有用性についての検討を進める。

c) ウェアラブルデバイスの開発

QOLに焦点を当てた層別化、3次元遠隔診療の確立および日常生活を捉えるウェアラブルデバイスの開発を行い、ウェアラブルデバイスの併用

による、病状の適切な把握や進行予防に向けて検討した。光学的三次元スキャナーおよび拡張現実技術を用いた双方向性三次元遠隔診療システムを開発し、100名の患者で本技術による評価の妥当性と、10名の患者で本システムの満足度を評価した。本システムの発明に対しての下記の通り特許を申請し、研究成果についてMovement Disorders誌に投稿し、採択された（論文5）。

d) PDにおける幻視に関する臨床的解析

PD関連疾患レジストリとして、のべ780症例（令和2年11月現在）の臨床データを蓄積（令和2年度で80例の新規症例と50例の経時フォロー症例を収集）し、幻視について、内側前頭前野と左紡錘状回の機能的結合低下がNPTスコアと相関することを明らかにした（paper preparing）。また、パレイドリア課題中の視線・脳波同時解析において提示刺激への視線滞留時間が延長しており、固視中に前頭葉の賦活を認めた。

3) 病理学的検討、遺伝学的解析と臨床関連の解析

若年性PDについて解析し、8剖検例の臨床病理像と分子遺伝学的知見をまとめた。

2008年から2018年までの高齢者ブレインバンク518登録例のうち、死亡時年齢65歳以上、平均80歳の年齢層を対象として、末梢神経系（交感神経節、心臓、食道、副腎、皮膚）のLewy小体病理の出現を、脳における拡がりと共に解析した。①高齢者の1/3にLewy病理が見られ、②食道病変が病変の進行を最も反映し、食道壁内の固有筋層や外膜に多く、③食道Lewy病理を有する高齢者で自律神経症状が多いことを明らかにした。

4) 治療に関する検討

ゾニサミドは非ドーパミン作動性の抗PD薬であり、「ウェアリングオフ」を改善することができるが、治療への反応は個人によって異なる。GWASによるゾニサミド反応性のファーマコジェノミクスを行った。

7. 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

1) J-VAC研究

J-VAC研究に登録され、各施設で病理学的にCBDと診断された例について、令和2年2月15日に中央病理

診断コンセンサス会議を、令和2年9月22日にJ-VAC研究コンセンサス会議を開催して検討した。登録された37症例中、中央病理診断でCBDと診断が確認された症例が34例、PSPと診断された症例が3例あった。一方、CBD mimicsと考えられた症例は32例あり、その背景病理は、PSP (11例)、Alzheimer病 (5例)、FTLD-TDP (3例)、その他 8例 (GGT、DLB、FTLD-FUS、Pick病、Glioblastoma、Prion病、非特異的病理所見)があった。これらを踏まえて、CBDの診断基準についての検討を進める予定である。

2) レジストリ (JALPAC) 研究

CBDはPSPと同じタウオパチーであり、症状が似る場合が少なくないところから、JALPAC研究においてCBDのレジストリ研究も進めており、現在、74例を登録している。

8. Huntington病 (HD)

1) レジストリ

本研究班として参加する難病プラットフォームに進める予定で、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書類を作成中である。

2) 診療ガイドライン

「Huntington病の診断、治療、療養の手引き」として、日本神経治療学会との連携により、令和2年7月に発行した (資料6)。

9. 神経有棘赤血球症 (NA)

NA診療ガイドラインとしての診療の手引きの作成についての検討を開始した。診療の手引きの旧版は、神経変性班Hpに掲載されている (資料2. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/youkyokusekkekyuu.pdf>)。

全国から集積した患者血液検体から抽出した遺伝子DNAや赤血球膜タンパク質を用いてNAの分子診断を進め、分子診断確定例の自然史を追うためにNA患者追跡調査票を作成した。

10. Charco-Marie-Tooth病 (CMT)

1) 患者レジストリCMTPR研究を進め、令和2年までに470例の収集を行った。

2) CMT1A患者の運動発火頻度が健常人に比し低下し

ており、経時的にも低下していく可能性を見出した (論文6)。

3) CMTにおける小児成人期医療移行の問題点を抽出することを目的として、患者レジストリCMTPRにおけるアンケート内容の改変を実施した。今後調査を進める予定である。

4) これまで、CMTについては診療マニュアルが作成され、改定版も公開されてきている。そこで、診療GLとしての作成の検討を進めている。

11. 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

1) レジストリ研究

IBGCのうち家族例 (familial IBGC (FIBGC)= primary familial brain calcification (PFBC)の39家系、孤発例138例、患者総数214例の難病プラットフォームへの登録準備が完了した。

2) 診療の手引きの作成

令和2年11月13日、岐阜薬科大学を中軸にIBGC診療マニュアル作成のための検討会、症例検討会を開催し、AMED「特発性基底核石灰化症の診療、病態解明、創薬のためのエビデンス創出研究」班 (研究代表者: 保住功) と連携して「脳内石灰化症診療の手引き2021」を作成した (資料7)。

12. 脊髄空洞症

小児期発症症例における小児成人期移行医療について、小児期に外科的加療を行った脊髄空洞症例の通院状況を調査した。11例中、2例が脳神経外科の定期通院を終了していた。残り9例はいずれも所属施設脳神経外科への定期通院を継続していた。今後、レセプト情報など全保険医療機関共通のデータを用いた解析を予定している。

13. 脊髄髄膜瘤

1) 小児成人期移行医療の検討

自験例68例 (男性37:女性31、患者年齢1歳0か月~44歳8ヶ月)のうち移行期医療 (18歳~20歳)にあたる患者は3例で、このうち1例は指定難病を申請していたが、残る2例は家族負担30%のままであった。今後、レセプトデータ解析に関して、脊髄髄膜瘤患

者556例について解析していく予定である。

2) 遺伝子解析

30名の脊髄髄膜瘤患者の全ゲノム解析を実施した。さらに解析数を増やしていくとともに、候補遺伝子の絞り込みを進める予定である。

3) 診療ガイドラインの作成

スコープ、クリニカルクエスションの作成を行い、文献検索に移行する準備している段階である。

14. 遺伝性ジストニア

平成26年に開始したレジストリシステムであるジストニアコンソーシアム研究を進めた。令和2年度は約30例のコンサルテーションを受け、既知のDYT遺伝子に変異を認めた。

遺伝子診断について、AMED難波班とも協議し、検査会社参加による検査システムを構築中である。

診療ガイドラインは平成30年に発行しており、その普及を進めた。

遺伝性ジストニアの指定難病における診断指針や申請書の改定の検討を行った。

15. 脳内鉄蓄積を伴う神経変性症 (NBIA) (神経フェリチン症を含む)

指定難病において、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、意見を提案した。

NBIAの遺伝子診断システムとして、遺伝子パネルとしての検査について検討した。

NBIA診療ガイドラインの策定については原稿が集まっており、作成作業を進める。なお、診療ガイドライン策定後に、患者介護者向けのNBIA療養の手引きの作成を行う予定である。

16. Perry症候群

Perry病で多く異常がみられるMIBG心筋シンチグラフィの診断補助検査としての有用性について検討し、多くの例で検査値の異常がみられたところから、本疾患の特徴であることを明らかにした (論文7)。

17. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

脳神経内科と精神科とが連携して進めているレジストリであるFTLD-Jについて、144例のFTD (bvFTD80例、SD64例) を登録した。運動ニューロン障害を合併した11例はbvFTD8例、SD3例であった。生体試料に関しては血漿およびDNAは臨床データが未着のものも含めて166例収集した。

18. 紀伊ALS/Parkinson認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

1) レジストリ進捗状況

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

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5例の新規患者について臨床情報の登録を行った。1例の剖検を得た。また、生体試料の収集も進めた。

3) 病態メカニズムに関する検討

ユビキチンプロテアソーム及びストレス蛋白に関して検討を進めた (論文8)。

19. 家族性本態性振戦 (重症) (ET)

1) ガイドライン作成

診療GL作成メンバーにCQを分担し、推奨文・回答文の作成を進めた。2021年1月7日にWebメンバー会議、2021年3月7日にWebでMindsから講師を招聘して推奨度について指導及び意見交換を行った

20. 神経変性疾患全体としての横断的検討

1) AMED研究班である難波班などと連携して遺伝子診断実施体制整備を検討した。

神経変性疾患の診療において、国内の医療機関からの遺伝子診断の依頼に迅速に対応する体制の整備を検討した。網羅的遺伝子解析に基づき、最新の知見を反映させた再解析により診断確定率の改善や疾患感受性遺伝子の検討を目指した検討も進めた。

2) ALS、SBMA、SMA、CMTなどの神経変性疾患のリハビリテーションにおけるHALの長期使用の有効

性について検討した。

- 3) 難病医療コーディネーター (Co) として業務を行っている当事者等を対象にアンケート調査を行った。教育的なサポートが得られることに期待する意見が多く、まずは教育体制の整備の必要性が明らかになった。
- 4) 病理診断の充実に向けて、ブレインバンクシステム構築に協力し、神経病理診断に基づく診療体制の構築を進めた。
- 5) 小児成人期移行医療に関する検討：SMA、遺伝性ジストニア、CMT、脊髄空洞症、脊髄髄膜瘤の小児成人期移行医療に関して、JMDCよりレセプトデータを入手し、現在、解析中である。
- 6) 遺伝学的検査などに関連した倫理的側面に関する検討：
 - a) 遺伝性神経変性疾患の発症前遺伝子診断の実態に関する全国アンケート調査
129施設中87施設より回答を得、平成26年4月から平成31年3月までの期間に発症前診断を実施した施設は45施設、全国で計312件の発症前診断が実施されていた。約6割の施設が発症前診断実施手順を定めており、12施設では治療法・高次脳機能障害の有無で異なる手順を定めていた。今後、発症前遺伝子診断の標準的プロトコール作成が必要であると考えられた。
 - b) 「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」による意見交換と検討
神経変性疾患領域では遺伝子診断を用いる疾患も多く、倫理的側面への配慮が求められる。これらの検討目的に、倫理専門家、遺伝子研究脳神経内科医、精神科医も参画した意見交換の場として研究班内に「遺伝子検査に関わる諸問題を考える会」を設けた。日本産婦人科学会による着床前診断・出生前診断についての論議について、遺伝性神経疾患などの専門学会としての日本神経学会による検討も必要と思われ、同学会へ検討の提案を行った。

21. 研究班会議

令和2年12月11日-12日に、Web会議により班会議を開

催した (資料1)。

22. 研究班Hp

研究班Hpにより、本研究班に関する活動や神経変性疾患の周知・広報活動として進めた (資料2. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)。

これまでに作成してきたPSP、PD、CBD、HD、FTLD、紀伊ALS/PDCに関する患者・介護者向けの「療養の手引き」・「ケアマニュアル」を本研究班Hpに掲載して普及を図った。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業が、平成26年度に大きく変わった。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、関連実用化研究班と連携し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学・レジストリ研究、患者調査などを行った。令和2年度に行った本研究班の政策研究について、本研究報告書でも示したように、概ね計画を達成できた。

E. 結論

令和2年度には、関連学会である日本神経学会や日本神経治療学会、関連する実用化研究班などと連携して我が国における神経変性疾患全体、並びに担当各疾患に関する研究・診療について検討を進めた。

診断基準や重症度の次の改訂に向けて患者データ収集を継続し、より適切な診断基準に向けての検討を行った。作成したPSP診断基準や重症度評価法の日本語版を作成して研究班Hpに掲載した (資料2. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)。

診療ガイドラインについては、未作成疾患については作成作業を進め、すでに作成して発行した疾患については普及に努め、改定に向けての取り組みも行った。患者・家族向けのマニュアル・手引きを、研究班Hpに掲載して普及に努めた。

神経変性疾患各疾患に関するレジストリ研究も進めた。

研究班ホームページ (資料2. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>) により、本研究班の活動についての周知を図った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibuya K, et al. Split hand and motor axonal hyperexcitability in spinal and bulbar muscular atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 91(11): 1189-1194, 2020.
- 2) Naruse H, et al. Loss-of-function variants in NEK1 are associated with an increased risk of sporadic ALS in the Japanese population. J Hum Genet, 66(3): 237-241, 2021.
- 3) Watanabe Y, et al. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. J Neurol, 267: 1321-1330, 2020.
- 4) Hosokawa S, et al. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. Brain Dev, 42: 148-156, 2020.
- 5) Sekimoto S, et al. Holomedicine: Proof of the Concept of Interactive Three-Dimensional Telemedicine, Movement Disorders, 35: 1719-1720, 2020.
- 6) Noto Y, et al. High-density surface electromyography to assess motor unit firing rate in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. Clin Neurophysiol, 132: 812, 2021.
- 7) Mishima T, et al. Meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Perry disease. Parkinsonism and Related Disorders, 83: 49-53, 2021.
- 8) Morimoto S, et al. Brain transcriptome analysis links deficiencies of stress-responsive proteins to the pathomechanism of Kii ALS/PDC. Antioxidants, 9(5): 423, 2020.

2. 資料

- 1) 令和2年度班会議(令和2年12月11日-12日 班会議

プログラム

2) 研究班ホームページ

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

- 3) 指定難病「脊髄性筋萎縮症」診断基準(案)
- 4) 小児慢性特定疾病「脊髄性筋萎縮症」診断基準(案)
- 5) 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020
作成委員会: 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020. 神経治療学, 37(3): 435-493, 2020.
- 6) Huntington 病の診断, 治療, 療養の手引きガイドライン作成委員会: Huntington 病の診断, 治療, 療養の手引き. 神経治療学, 37(1): 61-104, 2020.
- 7) AMED「特発性基底核石灰化症の診療, 病態解明, 創薬のためのエビデンス創出研究」班(研究代表者: 保住功): 脳内石灰化症診療の手引き2021

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) 出願番号: 2021-040682
所属施設番号: TW0347
シスメックス株式会社番号: PTM-16816
出願年月日: 2021年3月12日
権特許出願人: 学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社
発明人: 齋藤加代子、大月典子、前川貴則
- 2) 特許願、特願2020-205320
双方向性3次元オンライン診療システム
出願年月日: 2020年12月10日
発明者: 順天堂大学内 大山彦光、
服部信孝、関本智子、
日本マイクロソフト株式会社内千葉慎二

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

資料1.

令和2年度 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班
班会議

1日目

- 9:30 班会議開会の挨拶、武村先生紹介、谷口先生紹介
保健医療科学院 武村真治先生 ご挨拶
厚生労働省難病対策課 谷口倫子先生 ご挨拶
班会議連絡
- 9:40～10:10 座長：国立大学法人東北大学 青木 正志
自治医科大学附属病院 リハビリテーションセンター・脳神経内科 森田 光哉 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
- 2 東京女子医科大学 遺伝子医療センター ゲノム診療科 斎藤 加代子 脊髄性筋萎縮症における治療法の発展、問題点とその解決
- 10:14～10:59 座長：国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学 祖父江 元
- 3 北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室 矢部 一郎 成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する全国調査報告
- 4 東北大学脳神経内科 青木 正志 本邦における家族性ALS遺伝学的背景の解明
- 5 東京大学医学部附属病院分子神経学 辻 省次 日本人SALSにおけるNEK1のLoF変異の関連解析
- 11:05～11:50 座長：国立大学法人東京大学 戸田 達史
- 6 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元 筋萎縮性側索硬化症のゲノムワイド関連解析
- 7 新潟大学脳研究所神経内科 小野寺 理 孤発性ALSにおける認知症発症リスクとしてのAPOE2
- 8 名古屋大学大学院医学系研究科, 愛知医科大学 祖父江 元 JaCALSおよびFTLD-Jの現状と今後の展望について
- 11:56 事務局からのアナウンス
昼食

- 13:00～13:45 座長：国際医療福祉大学 吉良 潤一
- 9 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 花島 律子 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の行動、認知、言語障害
- 10 千葉大学脳神経内科 桑原 聡 ALSにおける運動皮質および末梢運動神経興奮性の病期による変化と進行速度
- 11 名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江 元 拡散強調画像を用いたALSの上位運動ニューロン障害の評価
- 13:51～14:21 座長：愛知医科大学 岩崎 靖
- 12 新潟大学脳研究所病理学分野 柿田 明美 淡蒼球・黒質・視床下核の変性を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的検討
- 13 国立精神・神経医療研究センター病院東京都健康長寿医療センター 神経病理(高齢者ブレインバンク) 斎藤 祐子 横隔神経の病理学的検討
- 14:25～15:10 座長：国立大学法人新潟大学 小野寺 理
- 14 千葉大学脳神経内科 桑原 聡 ALSの新たな診断基準:Gold Coast基準
- 15 大阪大学 望月 秀樹 大阪大学におけるブレインバンクならびに生前同意システムの確立
- 16 九州大学神経内科 国際医療福祉大学・福岡薬学部薬学科・教授 吉良 潤一 難病コーディネーターの資格化に向けたアンケート調査結果
- 15:16～16:01 座長：国立大学法人千葉大学 桑原 聡
- 17 九州大学神経内科 国際医療福祉大学・福岡薬学部薬学科・教授 吉良 潤一 ALSに対する治療法開発を推進するための新規分類法の策定 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品・医療機器・再生医療等製品等に係るレギュラトリーサイエンスに関する研究※」)
- 18 徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門 脳神経内科 和泉 唯信 気管切開下人工呼吸器装着の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の外科手術
- 19 国立病院機構新潟病院 中島 孝 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・実態調査の進捗について
- 16:07～16:52 座長：国立大学法人東京大学 辻 省次
- 20 徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門 脳神経内科 和泉 唯信 筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者を対象としたボスチニブ医師主導治験
- 21 徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門 梶 龍兒 JETALSの進捗状況(第四報)
- 22 NHO相模原病院脳神経内科 長谷川 一子 transition医療～現場から～
- 16:58～17:28 座長：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 高橋 祐二
- 23 福岡大学医学部脳神経内科 坪井 義夫 Perry病診療ガイドライン作成に向けた本邦におけるPerry病の臨床症状についての検討
- 24 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 高橋 良輔 先進的MRI技術に基づく統合データベースと大規模コホートデータの連結による高齢者神経変性疾患の責任神経回路の解明
- 17:32 中島 健二 一日目終了挨拶

2日目

8:55

中島健二

二日目開始挨拶

9:00~9:45 座長: 国立大学法人京都大学 高橋 良輔

- 25 北海道大学大学院医学研究
院神経内科学教室 矢部 一郎 小児期発症脊髄空洞症における移行期医療の実態調査
- 26 東京慈恵会医科大学脳神経
外科 野中 雄一郎 脊髄髄膜瘤患者の小児成人期移行期医療に対する公的医
療費助成制度に関する諸問題
- 27 関西医科大学脳神経外科 埜中 正博 難病プラットフォーム利用に向けた二分脊椎症バイオレポジ
トリーの作成

9:51~10:21 座長: 独立行政法人国立病院機構相模原病院 長谷川 一子

- 28 鹿児島大学大学院医歯学総
合研究科 精神機能病学分
野 中村 雅之 有棘赤血球舞蹈病のてんかんの特徴とモデルマウスのてん
かん研究
- 29 京都府立医科大学大学院医
学研究科 神経内科学 能登 祐一 CMT患者レジストリの現状報告とCMTにおける運動単位発火
パラメーターの疾患バイオマーカーとしての有用性の検討

10:25~10:55 座長: 独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院 武田 篤

- 30 徳島大学大学院医歯薬学研
究部医科学部門 梶 龍児 Japan Dystonia Consortiumの構築
- 31 京都大学大学院医学研究科
臨床神経学 高橋 良輔 AMED革新脳におけるパーキンソン病のバイオマーカー研究
について

10:59~11:44 座長: 国立大学法人徳島大学 梶 龍児

- 32 国立精神・神経医療研究セン
ター病院 脳神経内科 高橋 祐二 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
- 33 国立病院機構 仙台西多賀病
院 武田 篤 パーキンソン病および関連疾患における前駆症状について
- 34 京都大学大学院医学研究科
臨床神経学 高橋 良輔 パーキンソン病の診断基準の改訂についての検討

11:50 報告:疾患群別グループ研究について

昼食

13:00～13:45 座長：岐阜薬科大学 保住 功

35 NHO相模原病院脳神経内科 長谷川 一子 NBIA診断ガイドラインなどの進捗状況

36 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 花島 律子 JALPAC研究の進捗状況と登録時における臨床像と症状進行

37 新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 池内 健 PSP/CBDのレジストリ, 試料レポジトリ, 剖検脳リソースを活用したバイオマーカー・遺伝子解析

13:51～14:36 座長：国立大学法人新潟大学 池内 健

38 愛知医科大学加齢医科学研究所 岩崎 靖 大脳皮質基底核変性症剖検例の病理診断の最終報告 ～多施設共同研究(J-VAC study)～

39 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科 饗場 郁子 大脳皮質基底核変性症における臨床像および臨床診断基準の検証～多施設共同研究～
Japanese validation study of corticobasal degeneration (J-VAC study)

40 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 下畑 享良 本邦におけるCBD mimicsの臨床的特徴 —J-VAC study—

14:42～15:27 座長：福岡大学 坪井義夫

41 岐阜薬科大学薬物治療学・岐阜大脳神経内科 保住 功 特発性基底核石灰化症の日本における現状と治療薬開発の展望(AMED支援を受けて)

42 国立病院機構松江医療センター 古和 久典 本態性振戦(重症)ー進捗状況報告

43 順天堂大学神経学講座 順天堂大学大学院医学研究科 服部 信孝 パーキンソン病における3次元遠隔医療システムの開発

15:33～16:03 座長：順天堂大学 服部 信孝

44 大阪大学 望月 秀樹 パーキンソン病における幻視・錯視に関わる因子の解析と病態解明

45 東京大学医学部附属病院神経内科 戸田 達史 GWASによるゾニサミド反応性のファーマコジェノミクス

16:07～16:37 座長：国立大学法人鳥取大学 花島 律子

46 東京女子医科大学 静岡県立総合病院リサーチサポートセンター 小島原 典子 NDBを用いたパーキンソン病治療戦略のエビデンスを創出する疫学研究
ー研究計画とデータ入手状況ー

47 三重大学大学院地域イノベーション学研究所 小久保 康昌 紀伊 ALS/PDC -レジストリの構築と自然史の解明 -

16:41 中島 健二 班会議終了挨拶

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

TOP
研究代表者挨拶
研究班員名簿
研究班の歴史
ワークショップ
班会議
班共同研究
謝辞掲載について
リンク

【診療ガイドマニュアル】

神経有棘赤血球症 診療の手引き

難治性疾患政策研究事業 難治性疾患政策研究事業
 神経有棘赤血球症診療ガイドライン作成委員会

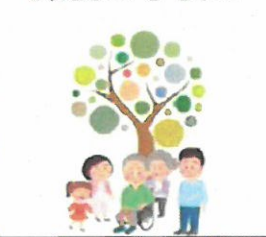
前頭側頭葉変性症の療養の手引き

難治性疾患政策研究事業 難治性疾患政策研究事業
 前頭側頭葉変性症診療ガイドライン作成委員会

紀伊 ALS/PDC 療養の手引き



パーキンソン病の療養の手引き



本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について
 疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。

【対象疾患】

1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、
 4)球脊髄性筋萎縮症、5)進行性核上性麻痺、6)Parkinson病、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)Charcot-Marie-Tooth病、11)特発性基底核石灰化症、12)脊髄空洞症、13)脊髄髄膜瘤、14)遺伝性ジストニア、15)脳内鉄蓄積を伴う神経変性症(神経フェリチン症を含む)、16)Perry症候群、17)前頭側頭葉変性症、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合、19)家族性本態性振戦(重症)

新着情報

- **New** 「令和2年度班会議(令和2年12月11日-12日)を開催しました。」
- **New** 「進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020を公開しました。」
 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020作成委員会:進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020. 神経治療学37(3): 435-493
- 進行性核上性麻痺の診断基準・重症度分類をUPLしました(AUG2020)
 ・進行性核上性麻痺の臨床診断基準(日本語版)
 [出典:Litvan I, et al. Neurology (1996), 47:1-9.]
 Microsoft Word - CQ6-2 表1.pdf
 ・進行性核上性麻痺の臨床診断基準(日本語版)
 [出典:Hoglinger GU, et al. Mov Disord (2017), 32:853-864.]
 Microsoft Word - CQ6-2 表2.pdf
 ・進行性核上性麻痺評価尺度(日本語版)
 [出典:Golbe LI, et al. Brain (2007), 130:1552-1565.]
 Microsoft Word - CQ6-4 表1.pdf
- 「Huntington病の診断,治療,療養の手引き」を公開いたしました。
<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/huntington.html>
- 令和元年度班会議プログラムを掲載致しました(16DEC.2019)
- 日本神経学会から当研究班関連疾患の診療ガイドラインである「パーキンソン病診療ガイドライン2018」(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html)、「ジストニア診療ガイドライン2018」(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dystonia_2018.html)が発行されています(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html>)。
- ALS患者さんの認知機能、性格・行動変化を評価する、**エディンバラ認知行動ALSスクリーニング日本版(ECAS-J)とその評価ガイドライン**を掲載しました。不明な点は、yawatana@tottori-u.ac.jpまでお問い合わせ下さい。(2018.12.10)
- 【診療ガイドマニュアル】に**神経有棘赤血球症の診療手引き**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**前頭側頭葉変性症の療養の手引き2.21**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**紀伊 ALS/PDC 療養の手引き**を掲載しました。
- 【診療ガイドマニュアル】に**パーキンソン病の療養の手引き**を掲載しました。
- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(bvFTD)患者さんの行動・性格変化を評価する調査表(**ALS-FTD-Q-J**)を掲載しました。家族または介護者によるアンケート記入形式で、10分程度で実施可能です。不明な点は、yawatana@tottori-u.ac.jpまでお問い合わせ下さい。(2016.2.29)

資料3.

<指定難病 SMA 診断基準案> 下線が修正部分

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
筋力低下（対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、躯幹および四肢）
筋萎縮
舌、手指の筋線維束性収縮
腱反射減弱から消失
運動発達遅滞（I型、II型の場合）
筋緊張低下
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない。
- (3) 経過は進行性である。
- (4) 参考所見として小児期発症例では下記を認める。
関節拘縮、側彎（I型、II型、III型）
摂食・嚥下障害（I型、II型）
呼吸障害（I型、II型、III型）

B. 臨床検査所見

- (1) 血清 creatine kinase (CK) 値が正常上限の10倍以下である。
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である。

C. 以下を含む鑑別診断ができています。

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
- (5) 末梢神経疾患
- (6) 多発性神経炎（遺伝性、非遺伝性）、多巣性運動ニューロパチーなど
- (7) 筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎など
- (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害：ポリオ後症候群など
- (9) 傍腫瘍症候群
- (10) 先天性多発性関節拘縮症
- (11) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。（レポート添付が望ましい）

- (1) SMN1 遺伝子が2アレルとも欠失（0コピー数）
- (2) SMN1 遺伝子が1コピーかつ病的と判断される SMN1 遺伝子の点変異または微小変異

(3) SMN1 遺伝子の両アレルに、病的と判断される SMN1 遺伝子の点変異または微小変異

(4) IGHMBP2 の両アレル性の病的変異

<診断のカテゴリー> Definite 及び Probable の両者を、指定難病における認定対象とする

Definite 1 : A(1)下位運動ニューロン症候を認め、(2)上位運動ニューロン症候は認めず、(3)経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite 2 : A(1)下位運動ニューロン症候を認め、(2)上位運動ニューロン症候は認めず、(3)経過は進行性で、かつDを認め、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Probable : D の(1)～(3)の SMN1 遺伝子変異を認め、I 型・II 型およびそれに準じた発症が予測されるもの

<注意>

- 1) Probable においては、精度の高い検査に基づき、SMN2 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考：「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会（2011年2月）

資料 4.

小児慢性特定疾病における脊髄性筋萎縮症診断の手引き（改訂案）

I. 主要臨床症状

1. 運動発達遅滞（I 型, II 型）
2. 筋緊張低下
3. 筋力低下（必須）進行性
4. 手指や舌の線維束性収縮 fasciculation
5. 腱反射が減弱から消失

II. 本症では認めない臨床症状

1. 痙縮
2. 腱反射亢進
3. 病的反射陽性

III. 重要な検査所見

1. 臨床検査所見

- (1) 筋電図にて高振幅電位や多相性電位など神経原性所見を認める
- (2) 血清 creatine kinase (CK) 値が正常上限の 10 倍以下である
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である

2. 遺伝学的検査にて以下の変異を認める。（レポート添付）（必須）

- (1) SMN1 遺伝子が 2 アレルとも欠失（0 コピー数）
- (2) SMN1 遺伝子が 1 コピーかつ病的と判断される SMN1 遺伝子の点変異または微小変異
- (3) SMN1 遺伝子の両アレルに、病的と判断される SMN1 遺伝子の点変異または微小変異
- (4) IGHMBP2 の両アレル性の病的変異

IV. その他の参考所見

1. 関節拘縮・側弯
2. 摂食・嚥下障害
3. 呼吸障害

<診断> 下記を本症と診断する。

1. 必須項目 II を認めず、I を認め、III-1 の全て あるいは III-2(1)～(4) のいずれかを満たすもの
2. III-2(1)～(3) のいずれかを認め、I 型・II 型およびそれに準じた発症が予測されるもの

<注意>

- 1) <診断 2.>においては、精度の高い検査に基づき、SMN2 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考:「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会(2011年2月)

進行性核上性麻痺 (PSP) 診療ガイドライン 2020

編集：進行性核上性麻痺 (PSP) 診療ガイドライン2020作成委員会

監修：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」
一般社団法人日本神経治療学会

資料6.

Huntington 病の 診断，治療，療養の手引き

編集：Huntington病の診断，治療，療養の手引きガイドライン作成委員会

資料7.

脳内石灰化症 診療の手引き

2021 Practical handbook
for the management of
Intracranial calcification 2021

編集

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

特発性基底核石灰化症の診療、病態解明、創薬のためのエビデンス創出研究班

研究代表者：保住 功

(岐阜薬科大学薬物治療学 教授 / 岐阜大学脳神経内科客員臨床系 教授)



診断と治療社