

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 376 例、経過登録延べ 679 例が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 と BI は極めて高い相関関係を示し、PSPRS の経年的解析では、初病初期の進行が急激であることを示した。また、PSPRS の進行予測因子として運動機能ならびに認知機能が示された。今後、臨床亜型を含めた更なる検討が必要である。

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。昨年度、日本語版の言語機能の簡易スクリーナーを作成し PC で施行可能なようにデザインしたため、今年度は神経変性疾患に応用した。ALS 症例では失構音、読字（熟字訓）の項目で低下を示し、AD と PD と障害される項目が異なる可能性が示された。今後、ALS の臨床亜型を含めて多数例の集積を行い疾患の特徴を明らかにしていく必要がある。

A. 研究目的

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC の患者レジストリーに協力し、我が国における 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）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は前頭側頭型認知症（FTD）との疾患連続性が指摘され、運動障害に加えて FTD に類似した行動、認知、言語の障害をきたしうる。行動異常の検出として ALS-FTD-Questionnaire（ALS-FTD-Q）、認知障害の評価として Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen（ECAS）を日本語化し、その有用性をこれまで、報告してきた。一方、言語機能に関しては欧米でも簡便なスクリーナーは一般的ではなく、存在しても日本語との言語体系の相違から単なる翻訳では不十分と考えられた。本研究では ALS、FTD の言語機能の評価法を独自に開発することを試みた。

B. 研究方法

1) 進行性核上性麻痺（PSP）

JALPAC 研究と連携し、CBS を含めた患者レジストリーを推進した。臨床亜型の登録診断と、国際的臨床診断基準による中央診断との対応を検討した。また、PSP Rating Scale（PSPRS）と Barthel Index（BI）の相関関係、ならびに、PSPRS の経年的推移、増悪予測因子を検討した。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

簡易言語スクリーナーは Gorno-Tempini らの原発性進行性失語症（PPA）の診断基準に沿って「失文法」、「失構音・発話失行」、「統語理解」、「復唱」、「物品呼称（高頻度語）」、「物品呼称（低頻度語）」、「言葉の補完」、「読字（熟字訓）」、「非語」、「ことわざの説明」、「書字」の 11 項目とした。ノート PC の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 376 例となった。フォローアップを含めた経過登録は延べ 679 例となった。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。PSPRS と BI は極めて強い相関関係を示し、PSPRS は病初期に急激な進行みられることが分かった。また、predominance PSP と CBS 臨床診断基準を満たす PSP/CBS 群においてより増悪が顕著であった。PSPRS の増悪予測因子として運動機能だけではなく、認知機能が示された。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

設問の妥当性を検証し改善点を修正するために、上記疾患にかかわらず広い疾患の症例に対

して検査をおこなった。対照 27 例、パーキンソン病(PD) 11 例、ALS 6 例、アルツハイマー型認知症(AD) 4 例他の全 59 例の解析を実施した。PPA 症例は現時点で進行性非流暢性失語(PNFA) 2 例、発語失行(AOS) 1 例にとどまった。各グループの平均値を検討すると、ALS 症例では失構音、読字(熟字訓)の項目で低下を示した。PD 群でも ALS 症例と同様に熟字訓の読字が低下していた。AD 群では統語理解、低頻度語の呼称、熟字訓の読字、非語のカテゴリーで低下を認めた。

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 は極めて強い相関関係を示し、PSP の臨床経過を検討する上で、BI が有用であると考えられた。PSPRS の進行予測因子として運動機能だけではなく認知機能が示され、今度、臨床亜型の解析を含めた更なるに解明が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

少数例の検討であるが、本スクリーナーは PD、ALS、AD の各疾患群の間で特徴的な言語障害プロファイルを示す可能性が示唆された。

E. 結論

PSP 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。

ALS に関しては、同一グループ内のサブグループ(例えば ALS において PNFA 様の言語症状を呈する群と、意味性認知症(SD)の特徴を示す群)の検討を含めて更に多数例の集積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2021;170:295-305.

- 2) 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.* 2021;22(1-2):66-72.

2. 学会発表

Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima. MicroRNA expression profiles in Progressive Supranuclear Palsy as potential diagnostic markers. The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

進行性核上性麻痺の臨床診断マーカーとしてのChromogranin B (特願2021-107)

