

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) 脳内鉄沈着神経変性症、16) Perry病、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 愛知医科大学・学長

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 龍児
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 磯部 紀子
所属・職 国立大学法人九州大学大学院医学研究院・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 静岡社会健康医学大学院大学・教授

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	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・特命教授
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科・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
所属・職	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基盤的調査研究」班（以下、神経変性班）は、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）、6)Parkinson病（PD）、7)大脳皮質基底核変性症（CBD）、8)Huntington病（HD）、9)神経有棘赤血球症（NA）、10)Charcot-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)脳内鉄沈着神経変性症（NBIA）、16)Perry病、17)前頭側頭葉変性症（FTLD）、18)紀伊筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）、19)家族性本態性振戦（重症）（ET）を対象として政策研究を実施した（1）～17）が指定難病に指定）。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（GL）・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) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されている基準・分類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。
- 2) 令和3年度には、指定難病の診断基準・重症度分類の修正などに関する検討が実施された。当研究班が担当する指定難病17疾患について、各疾患が対応する疾病構成、疾患名、診断基準・重症度について検討し、修正状況により学会承認を得、難病対策課に意見を提出した。
- 3) 患者レジストリを構築し、個人情報の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。
- 4) 神経変性疾患の診断における臨床評価法や報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子検査などの有用性を検討した。
- 5) 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く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) 遺伝子検査、リハビリテーションなど、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た。
- 8) 研究班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。

9) 診療GLの作成・改訂について、関連学会やAMEDなどの関連研究班と連携して検討した。

10) 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。

11) 研究分担者の研究について、12月に令和3年度班会議を開催（資料1）して報告を受けて検討した。また、研究実施にあたり、関連研究の話題について、7月にワークショップとして意見交換を行った（資料2）。また、研究班活動について研究班ホームページ（Hp）に記載して周知を図った（資料3）。

（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、関連する指針を遵守し、本「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」全体に関して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承認を得、研究分担者などによる個別的研究について、必要に応じて各施設で関連する指針を遵守して審査を受け、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は、各班員の分担研究報告で示されている。

1. 指定難病の診断基準、重症度分類

令和3年度には指定難病の診断基準・重症度分類についての見直しを含めた検討がされた。神経変性班が担当する19疾患のうち17疾患が指定難病として指定されており、これらについて疾患名の決定や修正（脳内鉄沈着神経変性症（NBIA）、Perry病）、各指定難病が対象とする構成疾病の変更（遺伝性ジストニアとNBIA）、各疾患の診断基準・重症度分類について確認・検討を行い、治療などの研究の進歩に伴って大きな変更を要す疾病、若干の字句や表現の修正、あるいは、変更しない場合も含めて、意見を厚労省難病対策課に提出し、意見交換を行った。大きな修正の場合には、関連学会である日本神経学会の学会承認を受けた。資料4、5に、学会承認（資料4）を得た疾患の診断基準・重症度（資料5）を示す。

2. 各疾患に関する研究結果

1) 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）

現行の指定難病SBMAの診断基準の確認を行った。また、以前から進めているリユープロレリン酢酸塩使用SBMA例の臨床情報収集を、継続して進めた。

2) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

A) 指定難病診断基準の検討

指定難病ALS診断基準について、軽微ではあるが修正を検討し、意見を提出した。

B) 診断に関する検討

閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査は運動野興奮性を詳細に評価できる検査手法として、これまで検査法のなかった上位運動ニューロン障害の評価法として有用性が指摘されている。そこで、日本人ALS症例において検討し、日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用である可能性を確認した。

C) 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レジストリJaCALSの構築、運用を行った。2,080例の患者登録を行い、SNPアレイ1,500例、全エクソーム解析1,100例、全ゲノム解析500例のゲノム解析データを取得している。新規に発出されたレジストリ基準に沿う形で利活用できる大規模ALS患者レジストリ体制を整えた。

D) 遺伝子診断に関する検討

a) JaCALSで蓄積したゲノム情報に関する解析を進め、孤発性ALS発症に関連する可能性のある遺伝子検索を行った。大規模臨床ゲノムデータを網羅的に用いた解析などにより、孤発性ALSの発症、進行、予後を規定する因子を明らかにし、病態解析や治療薬スクリーニング、検証に向けて、検討を進めた（論文発表1）。

b) 家族性ALS全151家系について、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、全家系の47%（71家系）で原因遺伝子変異を同定した。

E) 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た(論文発表2)。

F) 神経病理学的解析

臨床病理学的に顕著な左右差を示す2症例を対象に、上位・下位運動ニューロンの病変の進展様式について解析し論文発表した。臨床徴候に対応した病変の左右差が上位・下位運動ニューロンに認められ、更にこれに対応したpTDP-43の蓄積が認められた(論文発表3)。

G) 病状説明・安楽死などに関するアンケート調査

アンケート調査にて、病状説明時間は約45分が適切と考えられ、心理ケア・社会福祉やセカンドオピニオン等の支援的な話しめると不安感が少なくなり、安楽死に関しては患者・家族の6割以上が法制度化を希望していた(論文発表4)。

H) 診断までの期間の調査

早期診断のために、入院し診断確定した142例を対象に、後方視的検索を行った。上肢近位型が受診までの期間が長い傾向があり、整形外科・耳鼻科初診例で診断までの期間が長い傾向があった。脳神経内科でも確定診断には約半年を要していた。診断までの期間の縮を計る必要がある。

I) 治療に関する検討

a) 大量メチルコバラミン筋注

発症1年未満のALS患者を対象に「高用量E030の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施した。治療期16週間のALSFRS-R合計点の変化量はメチルコバラミン群で進行が43%抑制され、高い安全性を示した。

b) 新しい抗酸化薬EPI-589

孤発性ALS患者を対象とした検討を、2021年9月より患者の組み入れ開始し、2022年5月に患者組み入れを完了する予定である。

J) ALS診療ガイドライン作成

10回のオンライン会議、メール審議、Clinical Question (CQ) に関する独立パネル委員会委員と協

議を重ね、CQ 2項目とQ&A 10項目からなる全文と巻末資料の作成を完了し、事務局最終校正中である。

3) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

A) 指定難病・小児慢性特定疾病におけるSMA診断基準・重症度分類の検討

遺伝子診断の進歩や新たな治療薬の登場など、最近の進歩を踏まえて作成し、すでに2021年2月に学会承認を得た指定難病・小児慢性特定疾病における診断基準(案)を難病対策課に提出して意見交換を行った(資料5)。

B) 臨床実態の評価と解析

SMAの自然史、臨床実態を把握し、治療薬の有効性評価、診療アルゴリズム作成の基礎的データとすることを目的にSMA患者の疫学調査を実施し、結果を論文報告した(論文発表5)。

C) 患者レジストリ

2022年3月にて292例の登録を得た。男性156(53%)、女性136(47%)、I型120(41%)、II型114(39%)、III型43(15%)、IV型10(4%)、未発症3(1%)であった。年齢別では2-5歳の登録者が79と最も多かった。遺伝学的検査は279例(96%)で実施されていた。

D) 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(IFC)を改良し、低分子経口薬の投与におけるバイオマーカーとしてのSMN蛋白測定を実施した。

E) 「SMA診療の手引き」の作成を進めている

4) 原発性側索硬化症 (PLS)

A) 現行の指定難病診断基準の確認・検討を行った。

B) 本邦におけるPLSの臨床像に関する解析

PLSと認定された2014年-2020年の「臨床調査個人票」のデータを解析した。新規登録は144例あり、発症年齢は男性60.7±12.8才、女性62.8±11.2才であった。ADLは比較的保たれていることが推測され、経過は緩徐進行性であることが推測された。

C) 神経病理学的検討

臨床的にPLSが疑われ、病理学的にPSPと診断された2例のPSP-PLSにおける病変分布を病理学的に明らかにした。臨床的に左右差を伴う一側上下肢の運動

障害と錐体路徴候で発症し、緩徐に進行した。左右差を示す運動障害を主徴とするPSPの存在に留意が必要であることを明らかにした。

5) 進行性核上性麻痺 (PSP)

A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。

B) レジストリ (JALPAC) 研究

AMED「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014年～2017年)、「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」(2018年～2020年)、「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」(2021年～2023年)などの実用化研究班(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376例 (PSP: 217例) となった。複数回登録の経過登録は延べ679例である。血液、脳脊髄液、ゲノム、画像なども収集した。

C) 特定医療費受給者票解析

特定医療費受給者数からみたPSPの患者動向は、2015年 (PSP: 8, 895人) から2019年 (PSP: 11, 615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。

D) 神経病理学的検討

PSP患者の病早期の病理像に関する解析を行い、神経細胞脱落とタウ病変の程度と分布を明らかにした (論文発表6)。

2例の左右差を示す運動障害を主徴とするPSP-PLSの存在に留意が必要であることを示した。

E) 治療に関する検討

短期集中リハビリテーションによる改善効果を認め、反復実施の有用性が示唆された。

F) 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ており、その周知を図った。

6) Parkinson病 (PD)

A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。

B) 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た臨床的解析研究も進行中である。

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、6年間で104例中5例が研究中止、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。NCNP通院例45例については全エクソーム解析を実施した。蓄積した生体試料の利活用体制を確立した。

b) prodromal PD症状の有用性の検討

構造化インタビューを用い、Lewy小体病の診断に有用なprodromal PD症状の探索および診断への有用性を解析した。軽症幻覚は2年以内のLewy小体病出現に関連していた。軽症幻覚は問診でもとらえやすい症状であり、prodromal PDの早期発見に寄与する可能性が考えられた。

c) ウェアラブルデバイスの開発

安価で簡便な光学的三次元スキャナー・拡張現実技術を用いた、双方向性3次元遠隔診療システムを開発した。離れた距離にある介護施設と病院間で3次元オンライン通信が可能であり、双方向性3次元オンライン診療システムによる通信・解析が可能であることが示された (論文発表7)。

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において6年間で900例の臨床データを蓄積して幻視に関する解析を行い、内側前頭前野と左紡錘状回の機能的結合低下とパレイドリア錯視が相関することを明らかにした。

C) 病理学的検討、遺伝学的解析と臨床関連の解析

a) 若年性PDについての解析

8例のPRKN変異剖検例を対象に分子病理学的解析を行い、中脳黒質の神経細胞脱落の特徴が共通しており、臨床病理像にはParkin蛋白の減少

が関与していると推察された。

- b) ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィ診断能の検討
高齢者ブレインバンク剖検コホート登録連続開頭剖検症例を用いてLewy小体病（LBD）診断における ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの診断能を検討し、LBDに対して高い特異性を持ち、確定診断指標となり得ることを病理学的に証明し、報告した（論文発表8）。

- D) 処方状況に関するNDBサンプリングデータ解析
外来患者では、抗コリン薬（34.0%）、レボドパ含有製剤（27.2%）、ドパミン受容体刺激薬（16.0%）が多かった。10種類以上の抗パーキンソン薬を処方されている人は75歳未満の方が多かった。

- E) 療養の手引きの改訂

平成28年度に「パーキンソン病の療養の手引き」改定版を発行した。その後、新たな薬剤（オピカボン、ラサギリン、ロピニロール貼付剤）、レボドパ・カルビドパ経腸療法、MRIガイド下集束超音波治療（FUS: Focused ultrasound）などが利用可能となり、診療が進歩している。このような状況から、改訂版を作成する検討を開始し、執筆者候補者の検討を行った。

7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

- A) 現行の指定難病診断基準の検討を行った。
B) J-VAC研究

大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome: CBS）におけるArmstrong基準の感度、4R-tauopathyの診断基準の感度は高いが、特異度低く、より特異度の高い診断基準を作成する必要がある。またCBSの背景病理が4R-tauopathyか否かを生前に予測する臨床症候を同定できなかった。

- C) レジストリ（JALPAC）研究

CBDはPSPと同じタウオパチーであり、JALPAC研究においてレジストリ研究も進めており、82例のCBD/CBSを収集している。

- D) 特定医療費受給者数からみたCBDの患者動向

2015年（CBD: 3,952人）から2019年（CBD: 4,435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。

- E) 神経病理学的検討

TDP-43病理と神経変性との関連について解析し、神経細胞脱落と神経細胞におけるTDP-43の蓄積が有意に相関していることを明らかにした。

- F) 診断の手引きの作成

「大脳皮質基底核変性症（CBD）の診療の手引き」を作成し、研究班Hp（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）に掲載した（http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdffiles/716880CBD_20220328.pdf）。

8) Huntington病（HD）

- A) 指定難病診断基準の検討

HDの指定難病診断基準を修正し、日本神経学会の承認を得（資料4）、難病対策課に提出して協議した（資料5）。

- B) 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て進める予定で、倫理申請などをほぼ終了し、近く、収集を開始する。

- C) 診療GL

令和2年7月に発行した「Huntington病の診断、治療、療養の手引き」の普及を図った。研究班Hpにも掲載して、普及に努めた（https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/37/1/37_61/_article/-char/ja）。

9) 神経有棘赤血球症（NA）

- A) 指定難病診断基準の検討

NAの指定難病診断基準を修正し、日本神経学会の学会承認を得て、難病対策課に提出し、意見交換した（資料4、5）。

- B) 診断基準の改訂に向けての検討

新たに4名のNAの分子的診断を確定し、累計81名の分子診断を行なった。NAに対する追跡調査個人票を作成し、自然史の追跡を開始した。

- C) 診療GL・診療の手引きの作成・改訂への検討

診療ガイドライン・診療の手引きの作成について検討を開始した。診療の手引きは神経変性班Hpに掲載しており（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/kyokusekkekyuu.pdf>）、その改訂作業を検討した。

10) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

A) 指定難病診断基準・重症度分類の検討

他の神経変性疾患領域の重症度分類である modified Rankin Scaleを用いることを提案し、日本神経学会による学会承認を受け、意見を提出した(資料4, 5)。

B) 患者レジストリ CMTPR研究を進めた。

C) 評価法の検討

CMT1A患者において、Automatic thresholding methodsという新規評価方法により筋輝度の異常を検出すること、またそのパラメーターが疾患重症度と相関することを明らかにした(論文発表9)。

11) 特発性基底核石灰化症 (IBGC)

A) 指定難病診断基準の検討

診断基準更新案を作成し、日本神経学会から承認を受け、意見を難病対策課に提出して意見交換した(資料4, 5)。

B) IBGC患者の疫学調査と半構成的面接

IBGC患者における頭痛の頻度は33%で、一般人の頻度と差はなかったが、生活上の支障が認められた。詳細なメカニズムは不明であるが、持続時間や分子病態から血管性と考えられた(論文発表10)。

C) 遺伝子解析

家族例・いとこ婚・特殊例の遺伝子解析を行った。

D) レジストリ研究

難病プラットフォームへの登録準備を行った。

E) 診療の手引きの作成

「脳内石灰化症診療の手引き2021」の要望に関するアンケートに基づいて改修し、エビデンスを創出し、特発性基底核石灰化症 (IBGC) に特化した診療の手引きの原案を作成した。

F) 治療的検討

治療への応用も含めた検討も実施した(論文報告11)。

12) 脊髄空洞症

A) 現行の指定難病診断基準の確認・検討を行った。

B) 小児成人期移行医療の検討

JMDC社より2005年5月～2020年3月の間に1度でも

脊髄空洞症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、移行医療について解析した。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。小児科から成人科へ移行できた例とできていない例の間で診療内容の大きな差は認めず、重症度以外の要因が移行を妨げている可能性があると考えられた。今後、投薬内容や通院先の医療機関の規模なども加えた検討を行う。

13) 脊髄髄膜瘤

A) 現行の指定難病診断基準について検討した。

B) 小児成人期移行医療の検討

a) e-Statにある衛生行政報告例における特定疾患医療費受給者証保持者数は、平成27年から令和元年度までの間に19人から75人と増加しており、当該研究による呼びかけが寄与していると考えられた。指定難病受給者証保持者が一人もない地域もあり、啓発が必要である。年間の医療費は概して高くはないものの、自己負担30%の患者に対しては積極的に医療者側からも伝えていく必要があると考えられた。

b) 脊髄髄膜瘤患者556名のレセプトデータ解析について、生涯にわたる手術数と受けた手術の種類を解析し、移行期医療への問題点を明らかにした(論文発表12)。

C) 遺伝子解析

現在30名を超える脊髄髄膜瘤患者の全ゲノム解析を終え、候補遺伝子の機能解析を実施した。

D) 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、文献検索を実施する段階である。

14) 遺伝性ジストニア

A) 指定難病診断基準に関する検討

指定難病における診断指針や申請書の改定を検討し、NBIAとの構成疾患の調整を行った。これまで指定難病の「120. 遺伝性ジストニア」においては、「DYTシリーズ」と「NBIAシリーズ」を含んでいたが、後者は指定難病番号121に移行し、「DYTシリーズ」のみとするよう、意見を難病対策課に提出して意見

交換した（資料4, 5）。

B) 臨床的解析

成人発症の局所性ジストニアにおいて、PSP類似の臨床像を呈した症例を調査し、3例でジストニアを発症後にPSP類似の臨床像を認めた。

C) レジストリ

平成26年に開始したジストニアコンソーシアム研究において、すでに1,000例を超える症例を収集した。不随意運動症例のコンサルテーション、症候学的評価を行い、遺伝要因が疑われた場合には、ジストニア遺伝子解析、全エクソーム解析を行った。

D) 診療GL

平成30年に発行しており、その普及を進めた。

15) 脳内鉄沈着神経変性症（NBIA）

A) 日本語疾患名、指定難病診断基準に関する検討

「neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA」の正式な日本語名称がなく、「脳内鉄沈着神経変性症: NBIA」と称することとし、日本神経学会から学会承認を得て、難病対策課に意見を提出して意見交換した（令和3年10月29日）。

B) 指定難病における疾患構成に関する検討

指定難病において、金属代謝に関連するNBIAは、遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患である「DYT シリーズ」に属する群と共に「120 遺伝性ジストニア」に含まれていた。このNBIAの中に「NBIA 3」として「神経フェリチン症」が含まれていた。このため、「神経フェリチン症」は「120 遺伝性ジストニア」の中の1疾患として、あるいは、「121神経フェリチン症」として、指定難病の中で重複していた。そこで、「120 遺伝性ジストニア」はDYTシリーズのみとし、NBIAシリーズはここから分離して「121」に移動して「121 脳内鉄沈着神経変性症（NBIA）」として記載することを提案した（資料4, 5）。

C) 遺伝子解析に関する検討

NBIAの遺伝子診断システムとして、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を検討し、臨床的にNBIAが疑われた10症例について、うち4症例をNBIAとして遺伝子診断し、遺伝子解析システムを検討した。

D) 診療GLの検討

NBIA診療GLの策定については原稿が集まっており、作成作業を進めている。なお、診療GL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病

A) Perry症候群からPerry病への名称変更

「Perry症候群」の用語が用いられて来たが、TDP-43病理を有する病態像や、DCTN1遺伝子変異などより同一性の高い疾患概念が確立されてきており、「Perry病」への名称変更が適当であると考えられてきた。病名変更について、関連学会である日本神経学会からの学会承認も得た。指定難病においても「Perry病」を用いることの要望を出した。

B) 指定難病Perry病診断基準の検討

指定難病Perry病診断基準について日本神経学会から学会承認を得て難病対策課に提出し、意見交換を行った（資料4, 5）。。

17) 前頭側頭葉変性症（FTLD）

A) 指定難病診断基準の検討

指定難病FTLD診断基準について検討し、診療の現場において他の認知症疾患の混入を避けるための年齢基準の使用を継続することとし、現行の診断基準を引き続き使用することとした。

B) レジストリ研究: FTLD-J研究

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において、登録を進めた。

C) 神経病理学的検討

ALS/FTLDの疾患制御タンパクとして同定されたSF PQ(Splicing Factor Proline/Glutamine Rich)の核内発現が、PSP・CBD・ALS患者の脊髄運動ニューロンでは障害され、PSP・CBDとALS/FTLDとの共通した病態が示唆された。

18) 紀伊ALS/Parkinson認知症複合（紀伊ALS/PDC）

A) レジストリ研究の進捗状況

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の整理を行うと共に、自然史解析を行った。

a) 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。

b) 病態メカニズム解析に向けた検討

サンプル収集、脳内蓄積蛋白質の解析に向けた準備を行った。

19) 家族性本態性振戦（重症）（ET）

GRADE システムを取り入れたMinds2017に準拠して診療GLの作成を進めた。CQを分担して推奨文・回答文の原案作成を行った。メールで種々の情報を共有するとともに、作成関係者によるWeb検討会議を実施し、本態性振戦の診療GL改訂案を作成し、その後、GRADEシステムに該当するCQにおける推奨度について投票形式による意見交換を進めた。

3. 神経変性疾患全体としての横断的検討

A) 指定難病診断基準・重症度分類の検討に協力し、指定難病の疾患名、各指定難病の構成疾病、診断基準・重症度分類について検討し、意見を提出した。必要に応じて、新診断基準・重症度分類に関して、関連学会である日本神経学会の学会承認を得た。

B) 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。アカデミアの研究室で網羅的ゲノムシーケンス解析の結果を診療に提供するために、次世代シーケンサーを用いたゲノムシーケンス解析、インフォマティクスパイプラインの全体を内製のシステムとして整備を行い、ゲノム解析の内部精度管理システムを整備した。

C) 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サイバニクス（HAL）治療は神経可塑性を促し、HALを脱いだ後に歩行改善が得られる。HAL 医療用下肢タイプに関して2019年から実施しており、本年度は合計症例登録数が191例（変性班の該当疾患は48例）に達している。

D) 難病医療ネットワーク事業と難病相談支援センター事業に関する調査を実施し、事業進捗を把握

した。難病コーディネータ配置や、難病医療ネットワーク事業の人員は5年前の調査と比較して充実していたが、依然としてマンパワー不足が課題として大きかった。

E) 生前同意システムについて当学倫理委員会承認の承認を得て同意取得を開始した。開頭剖検の生前同意に関しては、10例の登録があり（1例は登録後辞退）、うち3例はすでに解剖が施行され、半脳の凍結保存を行っている。

F) 共同研究グループ活動
本研究班では共同研究組織の育成にも協力してきており、JaCALS、JALPACなどのレジストリ研究で実績をあげてきた。さらに、AMEDなどの研究班との連携や共同研究の提案などを進めるため、担当19疾患を4グループに分け、意見交換や情報交換をしながら共同研究を検討していく体制を整えた。PDではいくつかの共同研究が進んでおり、小児成人期移行医療に関する検討では、共同でレセプトデータを入手し、解析を進める体制も整備し、一層の共同研究の推進を期待したい。

G) 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、脊髄膜瘤など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。すでに、論文印刷中の成果も上がってきている。

H) 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

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断の現状を把握することを目的に、全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設である129施設を対象に質問紙調査を実施した。87施設より回答があり、約6割の施設が発症前診断の実施までの手順を定めていた。さらに、治療法または高次脳機能障害の有無によって異なる手順を定めていた12施設について、追加インタビュー調査を行った。現状の発症前診断体制への課題および体制構築において必要な要因として、5つのテーマと40のカテ

ゴリが生成された。各テーマは、“遺伝カウンセリング担当者が対応に苦慮すること”“現状の体制に関する課題”“症例単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“施設単位で発症前診断の体制構築に必要な要因”“全体レベルで発症前診断の体制構築に必要な要因”となった。研究結果より、今後本邦における発症前診断に関する標準的な手順書の作成が必要と考えられた。

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、倫理的配慮も求められる。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、専門学会としての日本神経学会へ検討の提案を行い、意見書作成についての意見交換を行った。

4. 研究ワークショップ、班会議

令和3年12月3日（金）-4日（土）に、Web会議により班会議を開催した（資料1）

令和3年7月9日（金）に、Web会議により班会議を開催した（資料2）

5. 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3. <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（資料3）。

6. 指定難病の診断基準・重症度の見直し・修正

指定難病の各種疾患に関する診断基準・重症度についての見直し・修正による修正版については、資料として添付する（資料4）。また、これらの修正版に関して、必要に応じて、関連学会である日本神経

学会の学会承認を受けた（資料5）。

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、関連する実用化研究班などの研究班や関連学会と連携し、診断基準・診療GL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3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3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政策研究について検討を進めた。

これまで、診断基準、重症度の検討を重ねてきたが、修正案を検討し、難病対策課に意見を提出した。局長通知文書の修正についても意見を提出した。

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の作成に向けての検討を行った。

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。

本研究班の活動について研究班ホームページ（資料3. <http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>）により周知を図った。

なお、令和3年度は指定難病の各疾患の診断基準・重症度の見直しも行われ、それと共に、局長通知文書の修正、難病情報センターの公開文書などの修正も行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tohnai G, et al. Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, S0197-4580(21):00358-4, 2021.
- 2) Watanabe Y, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 22 : 66-72, 2021.
- 3) Sainouchi M, et al. Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92: 1014-1016, 2021.
- 4) Hirayama T, et al. Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan. *Acta Neurol Belg*, 122: 471-478, 2021.
- 5) Ito et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev*, 44: 2-16, 2022.
- 6) Zhang L, et al. Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death. *Neuropathology*, 41 : 174-182, 2021.
- 7) Ogawa M, et al. Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey. *J Mov Disord*, 15: 58-61, 2022.
- 8) Matsubara T, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology*, 2022 (in press).
- 9) Kitaoji T, et al. Quantitative assessment of muscle echogenicity in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by automatic thresholding methods. *Clin Neurophysiol*, 132(10):2693-2701, 2021)
- 10) Kurita, H. et al : Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan. *Neurol Clin Neurosci*, 9(1): 459-465, 2021.
- 11) Inden M., et al : Characteristics and therapeutic potential of sodium-dependent phosphate cotransporters in relation to idiopathic basal ganglia calcification. *J Pharmacol Sci*, 48(1):152-155, 2022.
- 12) Nonaka M et al. Number of surgeries performed during the lifetime of patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*, 18:1-9, 2022.

2. 資料

- 1) 令和3年度班会議（令和2年12月11日-12日）プログラム
- 2) 令和3年度ワークショップ（令和2年7月3日）プログラム
- 3) 研究班ホームページ
(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)
「大脳皮質基底核症候群（PSP）診療マニュアル2022作成委員会：大脳皮質基底核症候群（PSP）診療マニュアル2022.」
(http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD_20220328.pdf)
- 4) 修正・学会承認・提出して令和3年度に検討した指定難病「神経変性疾患」の診断基準・重症度
- 5) 修正された指定難病「神経変性疾患」診断基準・重症度の学会承認
- 6) レジストリ、コホート研究の進捗状況
- 7) 診療ガイドラインの作成状況

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) 進行性核上性麻痺の臨床診断マーカとしてのChromogranin B : 知的財産の内容 : バイオマーカー、種類 : 特許番号 : 特願2021-1007575、出願年月日 : 2021/06/29、取得年月日 : (公開前の段階)、権利者 :

鳥取大学

2) 出願番号：2021-040682（本学番号：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

3) 出願番号：特願平09-041604

発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤

出願日（優先日）：平成9年2月10日（特許権残存期

間：日本ではなし；米国では10ヶ月）

審査請求：権利化済み、出願人（特許権者）：梶龍児（徳島大学に譲渡）、エーザイ・アール・アンド・ディー・マネージメント（株）、発明者：梶龍児、出願国：日本、成立国：日本、米国

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

資料1. 令和3年度神経変性班班会議プログラム

- 9:30 開会の挨拶：保健医療科学院挨拶、難病対策課挨拶
共同研究を含めた神経変性班研究について
- 9:40 1 東京女子医科大学 齋藤 加代子
脊髄性筋萎縮症の治療における有効性評価の検討
- 10:00 2 東北大学 青木 正志
本邦における家族性ALS遺伝学的背景の解明
- 3 愛知医科大学 祖父江 元
JaCALSの現状と今後の展開について
- 4 千葉大学 桑原 聡
筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大
- 11:00 5 九州大学 磯部 紀子
筋萎縮性側索硬化症患者の努力肺活量低下パターンに基づく新規疾患進行速度指標の策定
- 6 新潟大学脳研究所 小野寺 理
ALSの早期診断への障壁の検討 発症部位、初診標榜科の影響について
- 7 徳島大学 和泉 唯信
ALS患者、家族への病状説明に関する調査結果
- 12:00 事務局からのアナウンス
- 13:00 8 新潟大学脳研究所 柿田 明美
若年性パーキンソニズム：PRKN変異剖検例の分子遺伝学と神経病理学的解析
- 9 国立精神・神経医療研究センター 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
- 10 順天堂大学 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実用化のため検討
- 14:00 11 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
- 12 京都大学 高橋 良輔
「パーキンソン病の療養の手引き」の改訂について
- 13 愛知医科大学 岩崎 靖
進行性核上性麻痺の皮質病変
- 15:00 14 相模原病院 長谷川 一子
JALPACレジストリ研究で診断し得たBSN遺伝子変異剖検例について
- 15 鳥取大学 花島 律子
JALPAC研究の登録状況ならびに登録時の臨床診断と進行に関する検討
- 16 新潟大学脳研究所 池内 健
PSP/CBDのレジストリ、試料・剖検脳リソースを活用したバイオマーカー・遺伝子解析
- 16:00 17 鹿児島大学 中村 雅之
神経有棘赤血球症の遺伝子変異解析と「神経有棘赤血球症 診断ガイドライン」の作成に向けた取り組み
- 18 京都府立医科大学 能登 祐一
CMT患者レジストリ（CMTPR）の現状報告
- 19 自治医科大学 森田 光哉
指定難病に認定されたPLS症例の解析
- 17:00 20 新潟病院 中島 孝
緩徐進行性神経筋疾患における装着型サイボーグHALを使ったサイバニクス治療による歩行機能の改善
について：有効性と安全性に関する多施設共同無作為化対照クロスオーバー試験（NCY-3001）結果の紹
介及び長期効果と安全性についての考え方
- 21 松江医療センター 古和 久典
PSPのリハビリテーション
- 17:40 1日目終了の挨拶

- 8:55 2 日目開始の挨拶
- 9:00 22 三重大学 小久保 康昌
紀伊 ALS/PDC - レジストリの構築と自然史の解明 -
- 23 静岡社会健康医学大学院大学 小島原 典子
NDBサンプリングデータを用いたパーキンソン病治療の解析
- 24 健康長寿医療センター 齊藤 祐子
¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの診断精度実証研究
- 10:00 25 仙台西多賀病院 武田 篤
パーキンソン病およびパーキンソン症候群の鑑別診断における¹²³I-FP-CIT SPECT集積パターンの違いに関する検討
- 26 徳島大学 和泉 唯信
ジストニアと進行性核上性麻痺
- 27 徳島大学 梶 龍兒
Japan Dystonia Consortiumの構築
- 11:00 28 東京大学 戸田 達史
簡易エクソームを用いたNeurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)の遺伝子診断
- 29 北海道大学 矢部 一郎
遺伝性神経・筋疾患における発症前診断現状調査の報告及び手順書作成の試み
- 30 東京大学 辻 省次
神経変性疾患の全ゲノムシーケンス解析
- 13:00 31 岐阜薬科大学 保住 功
特発性基底核石灰化症の診療マニュアル作成へ向けての課題検討
- 32 北海道大学 矢部 一郎
レセプトデータを用いた脊髄空洞症における移行期医療の実態調査
- 33 関西医科大学 埜中 正博
手術数から見た脊髄髄膜瘤患者の長期予後 J MDCレセプトデータベースの解析結果
- 14:00 34 慈恵会医科大学 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：指定難病受給者証所持者数の年次推移と成人期患者の現状
- 35 相模原病院 長谷川 一子
移行医療などの進捗状況について
- 36 鳥取大学 花島 律子
PPA, ALS言語スクリーナーの開発状況
- 15:00 37 徳島大学 和泉 唯信
EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験(EPIC-ALS)について
- 38 徳島大学 梶 龍兒
JETALSの進捗状況 (第五報)
- 39 九州大学 磯部 紀子
難病医療ネットワーク事業(難病医療提供体制整備事業)の実態～都道府県アンケートより5年後の追跡調査～
- 16:00 40 愛知医科大学 祖父江 元
4 リピータウオパチー、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症におけるTDP-43病理を介した共通病態の解明
- 41 松江医療センター 古和 久典
ET診療ガイドライン作成の進捗状況
- 42 福岡大学 坪井 義夫
本邦のPerry病家系調査：MIBG心筋シンチグラフィ核種取り込み低下と病理学的解析
- 17:00 43 東名古屋病院 饗場 郁子
大脳皮質基底核症候群におけるCBD pathologyを示唆する所見およびCBD臨床診断基準の検証～J-VAC study～
- 44 岐阜大学 下畑 享良
大脳皮質基底核症候群における4R-tauopathyを示唆する所見および4R-tauopathyの診断基準の検証～J-VAC study～
- 17:40 終了の挨拶

10:00 開会の挨拶：WS開会に当たって

神経変性班対象疾患と周辺の疾患における話題 座長 愛知医科大学 祖父江元先生 10:05
～10:35

話題の疾患—神経核内封入体病

愛知医科大学 曾根淳先生

10:35～11:05

PLS診療の話題と課題

自治医科大学 森田光哉先生

我が国における遺伝子診断体制：現状と課題、今後の展開 座長 京都大学 高橋良輔先生

11:10～11:40

我が国における遺伝子診断検査の現状と課題

鳥取大学 難波栄二先生

11:40～12:10

遺伝子診断検査体制整備に関わる今後の課題と展開

東京大学・国際医療福祉大学 辻省次先生

12:10 事務局より連絡

12:15 昼休憩

小児から成人に発症する神経変性疾患：脊髄性筋萎縮症（SMA） 座長 東北大学 青木正志先生

13:00～13:30

SMA（小児）：ガイドライン（手引き）、レジストリ、小児

東京女子医科大学 齋藤加代子先生

13:30～14:00

SMA（成人）：アンケート調査結果、レジストリ

名古屋大学 勝野雅央先生

一神経変性疾患における未発症診断・出生前診断・着床前診断— 座長 東京大学 戸田達史先生
名古屋大学 勝野雅央先生

14:05～14:35

成人期発症遺伝性神経・筋疾患における未発症者遺伝子診断の現状と今後の課題

北海道大学 矢部一郎先生

14:35～15:05

脳神経内科に求められる遺伝子診断検査における倫理的・法的配慮

北里大学 斎藤有紀子先生

15:05～15:35

神経変性疾患の出生前診断・着床前診断（PGT-M）において神経内科医が求められる対応とその課題

相模原病院 長谷川一子先生

15:35 総合討論

閉会の挨拶

15:45 終了予定

資料3. 研究班ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)

「大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル2022作成委員会：大脳皮質基底核症候群 (PSP) 診療マニュアル2022.」 (http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdf/files/716880CBD_20220328.pdf) 掲載情報紹介

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	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)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)脳内鉄沈着神経変性症、16)Perry病、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)
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	新着情報 ■ New 大脳皮質基底核変性症 (CBD)ー診療マニュアル2022をアップしました。 大脳皮質基底核変性症 (CBD)ー診療マニュアル2022.pdf ■ 【リンク】に遺伝子検査に関する情報についてURLを追記しました。
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)	

資料4. 修正・学会承認・提出して令和3年度に検討した指定難病「神経変性疾患」の診断基準・重症度の学会承認

1) 「脳内鉄沈着神経変性症」、「ハンチントン病」、「神経有棘赤血球症」および「遺伝性ジストニア」診断基準・重症度の学会承認

2021年10月29日
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班 相模原病院 長谷川一子 先生
一般社団法人日本神経学会 代表理事 戸田 達史 (押印省略)
症診断基準・重症度の改定について(承認)
拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。 さて、2021年8月26日付でご依頼がありました「脳内鉄沈着神経変性症」、「ハンチントン病」、「神経有棘赤血球症」および「遺伝性ジストニア」診断基準・重症度の改定につきましては、当学会で承認したことをお知らせします。
敬具

2) 「シャルコー・マリー・トゥース病」診断基準・重症度の学会承認

2021年10月29日
「 <u>シャルコー・マリー・トゥース病</u> の診療向上に関する エビデンスを構築する研究班」 代表 京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学 学内講師 能登 祐一 先生
一般社団法人日本神経学会 代表理事 戸田 達史 (押印省略)
<u>シャルコー・マリー・トゥース病</u> 診断基準・重症度の改定について(承認)
拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。 さて、2021年8月26日付でご依頼がありました「 <u>シャルコー・マリー・トゥース病</u> 」診断基準・重症度の改定につきましては、当学会で承認したことをお知らせします。
敬具

3) 特発性基底核石灰化症診断基準の学会承認

2021年10月22日

神経変性疾患領域の基礎的調査研究班

研究代表者 国立病院機構松江医療センター

名誉院長 中島健二 先生

分担研究者 岐阜薬科大学

特命・名誉教授 保住 功 先生

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

特発性基底核石灰化症診断基準の改定について (承認)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年8月7日付文書でご依頼がありました、「特発性基底核石灰化症」症診断基準の改定につきましては、承認したことをお知らせします。

敬具

4) Perry病の学会承認

2021年10月22日

福岡大学神経内科 教授 坪内義夫 先生

一般社団法人日本神経学会

代表理事 戸田 達史

(押印省略)

ペリー症候群 (ペリー病) 診断基準、ペリー病への名称変更について (承認)

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、2021年9月8日付でご依頼がありました「ペリー症候群 (ペリー病)」診断基準、ペリー病への名称変更につきまして承認したことをお知らせします。

敬具

資料5. 指定難病診断基準・重症度について修正後に学会承認を受けて意見を提出して検討した神経変性疾患の診断基準・重症度

検討は、神経変性疾患の全指定難病について実施したが、本項では比較的大きな修正を要して学会承認を受けた疾患のみを示すこととした。（下記の番号は、指定難病疾患番号）

3 脊髄性筋萎縮症

8 ハンチントン病

9 神経有棘赤血球症

10 シャルコー・マリー・トゥース病

27 特発性基底核石灰化症

120 遺伝性ジストニア

121 脳内鉄沈着神経変性症

126 ペリー病（ペリー症候群）

3 脊髄性筋萎縮症

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患調査研究班）による診断基準
Definite、Probable を対象とする。

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、側弯（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る。

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄腫瘍
- (4) 脊髄疾患（頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄空洞症など）
- (5) 末梢神経疾患、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
- (6) 筋疾患
 - 筋ジストロフィー、多発性筋炎など
- (7) 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
- (8) 傍腫瘍症候群
- (9) 先天性多発性関節拘縮症
- (10) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下のいずれかが認められる。

- (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* 遺伝子変異
- (4) *IGHMBP2* の両アレル性の病的変異

<診断のカテゴリー>

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
※遺伝学的検査に関するレポート添付を必要とする。

<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）

8 ハンチントン病

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 遺伝性

常染色体顕性遺伝（優性遺伝）の家族歴

2. 神経所見

- (1) 舞踏運動（コレア）を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし、若年発症例では、仮面様顔貌、筋強剛、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの人格変化、感情障害、遂行機能障害を中核とする精神症状
- (3) 記銘力低下、判断力低下などの認知機能障害

3. 臨床検査所見

脳画像検査（CT、MRI）で尾状核萎縮にアクセントがある全脳萎縮、かつ両側の側脳室拡大

4. 遺伝子診断

ハンチントン病病因遺伝子 *HTT* に CAG リピートの伸長が認められる。

5. 鑑別診断

(1) 症候性舞踏病

小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

(2) 薬剤性舞踏病

抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

(3) 代謝性疾患

ウイルソン病、リポドーシス、糖尿病など

(4) 他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、神経有棘赤血球症、神経フェリチン症など脳内鉄沈着神経変性症

<診断のカテゴリー>

Definite： 2 の (1) ～ (3) の 1 項目以上、かつ 4 の遺伝子診断で確定診断されたもの。

Probable： 経過が進行性であり、1 を満たし、かつ 2 の (1) ～ (3) の 1 項目以上、かつ 3 を満たし、5 の鑑別診断を除外したもの。

6. 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意（日本神経学会 遺伝子診断ガイドラインを参照されたい）

- ① 発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。
- ② 未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また、以下の条件を満たすことを必要とする。
 - (a) 本人（被検者）の年齢が 20 歳以上である。
 - (b) 確実にハンチントン病の家系の一員である。
 - (c) 本人または保護者が、ハンチントン病の遺伝について正確で十分な知識を有する。
 - (d) 本人の自発的な申出がある。
 - (e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項がハンチントン病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお、両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。

9 神経有棘赤血球症

<診断基準>

「有棘赤血球舞蹈病」、「McLeod 症候群」を神経有棘赤血球症と診断する。

Definite と Probable を対象とする。

1. 有棘赤血球舞蹈病

A：臨床所見

- 1) 口周囲（口、舌、顔面、頬部など）の舞蹈運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 2) 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 3) 体幹・四肢に見られる不随意運動は舞蹈運動とジストニアを主体とする。
- 4) 脱抑制、衝動性障害、強迫性障害、固執症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

B：検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C：遺伝子診断

病因遺伝子 *VPS13A* に変異を認める。

※常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）が基本である。顕性遺伝（優性遺伝）形式に見えることもある。

D：鑑別診断

- (1) 症候性舞蹈病 : 小舞蹈病、妊娠性舞蹈病、脳血管障害
- (2) 薬剤性舞蹈病 : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア
- (3) 代謝性疾患 : ウィルソン病、脂質代謝異常症
- (4) 他の神経変性疾患 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1) ~4)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: : A の 1) ~4)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E：参考所見

・臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人（平均 30 歳代）であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) てんかん発作が見られることがある。
- 3) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失を来す。

・検査所見

- 1) β リポタンパクは正常である。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 3) 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

2. McLeod 症候群

A：臨床所見

- 1) 伴性潜性遺伝（劣性遺伝）様式をとる。
- 2) 30～40 歳代に発症することが多い。
- 3) 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることがある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
- 5) 骨格筋障害（四肢筋）を認める。

B：検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C：遺伝学的検査

XK 遺伝子に変異を認める。

D：鑑別診断

- | | |
|-------------|----------------------------------|
| 1) 症候性舞踏病 | ：小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| 2) 薬剤性舞踏病 | ：抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| 3) 代謝性疾患 | ：ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| 4) 他の神経変性疾患 | ：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite：A の 1) ～5)、かつ B と C を認めるもの。

Probable：A の 1) ～5)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E：参考所見

・臨床所見

- 1) てんかん発作が見られることがある。
- 2) 統合失調症様精神症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

・検査所見

- 1) β リボタンパクの欠如がない。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 3) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 4) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 5) 赤血球膜表面にある XK 蛋白質の欠損と Ke11 抗原の発現が著減している。
- 6) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

①以下の臨床症状（のうち2項目）を満たす。

（ア）筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害（凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など）が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

（イ）感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。
症状は基本的に左右対称性である。

（ウ）家族歴

（エ）他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併

②神経伝導検査の異常（のうち2項目）を満たす。

（ア）正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

（イ）正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

（ウ）他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

（参考：現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常）

peripheral myelin protein 22 (PMP22)、*myelin protein zero (MPZ)*、*gap junction protein beta 1 (GJB1)*、*early growth response 2 (EGR2)*、*ARHGEF10*、*periaxin (PRX)*、*lipopolysaccharide-induced TNF- α factor (LITAF)*、*neurofilament light chain polypeptide (NEFL)*、*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1)*、*myotubularin-related protein 2 (MTMR2)*、*SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2)*、*SET-binding factor 2 (SBF2)*、*N-myc downstream regulated 1 (NDRG1)*、*mitofusin 2 (MFN2)*、*Ras-related GTPase 7 (RAB7)*、*glycyl-tRNA synthetase (GARS)*、*heat shock protein 1 (HSPB1)*、*HSPB8*、*lamin A/C (LMNA)*、*dynamin 2 (DNM2)*、*tyrosyl-ARS (YARS)*、*alanyl-ARS (AARS)*、*lysyl-ARS (KARS)*、*aprataxin (APT χ)*、*senataxin (SET χ)*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDPI)*、*desert hedgehog (DHH)*、*gigaxonin 1 (GANI)*、*K-Cl cotransporter family 3 (KCC3)* など。

診断のカテゴリー

①、②を満たすものを Probable とする。

Probable のうち③を満たすものを Definite とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3 点以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

[†]歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具（杖、歩行器）の使用は介助には含めない。

27 特発性基底核石灰化症

<診断基準>Definite と Probable を対象とする。

1. 臨床症状

下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する。

頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症など）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動（PKD など）、小脳症状など の精神・神経症状 がある。

注1 PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2 無症状と思われる若年者でも、問診等により、しばしば上記の症状を認めることがある。

神経学的所見で軽度の運動機能障害 スキップができないなどを認めることもある。

2. 画像所見

頭部 CT 上、両側基底核を含む病的な石灰化を認める。

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である。病的とする定義は、大きさとして斑状（長径で 10mm 以上のものを斑状、10mm 未満は点状）以上のものか、あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核、視床、大脳皮質脳回谷部、大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する。

注1 高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く。

注2 石灰化の大きさによらず、原因遺伝子が判明したものや、家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える。

3. 鑑別診断

下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患（血清カルシウム(Ca)、無機リン (Pi)、iPTH が異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値）、偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症）、コケイン（Cockayne）症候群、ミトコンドリア病、エカルディ・グティエール（Aicardi Goutières）症候群、ダウン（Down）症候群、膠原病、血管炎、感染（HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など）、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

注1 iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2 小児例では、上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され、全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる。

4. 遺伝学的検査

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式では *MYORG*, *JAM2* があり、これらに変異を認めるもの。

5. 病理学的検査

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め、DNTC を含む他の変性疾患、外傷、感染症、ミトコンドリア病などの代謝性疾患などが除外できるもの。

注1 DNTC: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification（別名、小阪-柴山病） この疾患の確定診断は病理学的診断であり、生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite 1 : 1、2、3、4 の全てを満たすもの。

Definite 2 : 1、2、3、5 の全てを満たすもの。

Probable : 1、2、3 の全てを満たすもの。

Possible : 1 かつ 2 を満たすもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

120 遺伝性ジストニア

<診断基準>

遺伝性ジストニアは病型により臨床像が異なるため、個々の診断基準については以下に別個に記載する。

DYT シリーズ各病型の診断は以下に示す表 1、図 1 を参考に行う。

遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

遺伝性ジストニア全般につき共通の事項を以下に示す

1. 診断のカテゴリー

Definite: いずれかの病型で臨床所見、遺伝子診断により確定診断されたもの

Probable: いずれかの病型で臨床所見、検査所見が合致し、鑑別診断も満たすが、遺伝子診断が未確定のもの

2. 重症度分類: Barthel index を用いて 85 点以下を対象とする

3. ジストニアとは

持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察される不随意運動で、ジストニア運動と姿勢・姿勢の異常（ジストニア姿勢と呼ぶ）からなる。ジストニア姿勢は筋の異常な持続収縮により生じるが、診断に必須ではない（顔面、咽頭・喉頭ではない。ジストニア運動、ジストニア姿勢により随意運動が障害される。また、ジストニアは一定の随意運動時に出現、あるいは増強することがあり、動作性ジストニアと呼ぶ。

以下のような特徴的所見がみられる。

- 1) 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある（常同性 ~~stereotypy~~ stereotpy）。
- 2) 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある（感覚トリック sensory trick）。
- 3) 特定の動作によって症状が出現する（動作特異性 task specificity）。
- 4) 随意運動遂行に必要でない筋が収縮する（オーバーフロー現象 overflow phenomenon）。
- 5) 早朝にはジストニアが軽症あるいは発現しない（早朝効果 morning benefit）。
- 6) 何らかを契機にジストニアが急に増悪したり緩解したりする（フリップフロップ現象 flip-flop phenomenon）。
- 7) ジストニア以外の不随意運動を伴うことがある。

4. 共通した検査所見

表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する（共収縮）。

5. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。

※ジストニアと鑑別すべき他の不随意運動として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパズム、薬剤性ジスキネジアが挙げられる。

12.1 脳内鉄沈着神経変性症

<診断基準>

難病法ではいずれかの病型で臨床所見を認め、遺伝子診断により Definite（確定診断）とされたものを対象とする。

表 1、表 2 に各病型の概要を示す。

各疾患の診断基準は病型別に別個に記載する。

遺伝子診断を施行する際は日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

脳内鉄沈着神経変性症に包含される疾患群に関する共通事項を以下に示す。

1. 診断のカテゴリー

Definite: いずれかの病型で病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれかを認め、遺伝子診断で確定診断されたもの

Probable: いずれかの病型で病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれかを認め、鑑別診断も満たすが、遺伝子診断が未確定のもの

2. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

- (1) Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。
- (2) 障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価 2 以上又は能力障害評価 2 以上を対象とする。

3. 鑑別診断（脳内鉄沈着神経変性症で共通した鑑別診断を示す。特異的鑑別診断が必要なものは各疾患の診断指針に記載した）

- (1) 代謝性疾患：ウィルソン Wilson 病, Menkes 病, α -fucosidosis, Glutaric aciduria I, Leigh 脳症
- (2) 遺伝性神経変性疾患：神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis), ハンチントン Huntington 病, 神経有棘赤血球症,
- (3) リピドーシス： β -hexosaminidase A 欠損症, GM1-galactosidase 欠損症, ニーマン・ピック Niemann-Pick 病
- (4) それぞれの脳内鉄沈着神経変性症以外の脳内鉄沈着神経変性症：
- (5) 小児期発症の遺伝性小脳性運動失調 (SCA1, 2, 3, 17 など), DRPLA, 家族性痙性対麻痺 SPG30, HSN II C など
- (6) 遺伝性パーキンソニズム：PARK5, 6, 15 など
- (7) 遺伝性ジストニアに属する疾患群
- (8) 脳血管障害
- (9) 抗精神病薬などによる遅発性ジストニア
- (10) レット Rett 症候群

126 ペリー病（ペリー症候群）

<診断基準>

ペリー（Perry）病（ペリー症候群）の診断基準 Definite、Probable を対象とする。

A 症状

主要症状（家族歴を含む）

1. パーキンソニズム（運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状）
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害（心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状）
4. 原因不明の体重減少
5. **パーキンソニズムの家族歴または中枢性の低換気や無呼吸の家族歴**

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の変異

C 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、MAPT 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite : A 主要症状の1と5、B1を認めること。

Probable : A 主要症状のすべての項目を満たし、Cを除外したもの。

Possible : A 主要症状の1と5、かつA支持症状の1又は2を認めること。

D 参考項目

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害（垂直性の眼球運動制限など）
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮
2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死と TDP-43 病理（主に脳幹や基底核の神経細胞質内の TDP-43 陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にも TDP-43 陽性凝集体が認められる。）

資料6. レジストリ、コホート研究の進捗状況

レジストリ、コホート研究			
	プロジェクト名、() に状況を示す	検討状況（収集症例数）	目標例数
SBMA（祖父江）	（製販版後調査として進めている）	リユープロレリン服薬例を中心に収集	
ALS（祖父江）	JaCALS	孤発性ALS例を収集（ALS 2,080例、対照 472例）	2,100例
FALS（青木）	（家族性ALS例を収集）	日本人家族性ALSを151家系収集	10家系/年
SMA（斎藤加代子、勝野）	SMARTコンソーシアム	292例（未発症者も対象とするレジストリも検討中）	300例
PLS（森田）	（検討中）	臨床個人調査票の一次解析を進めている	
PSP（池内）	JALPAC	ベースラインとしてPSP 217例	250例
PD（高橋祐二、服部、望月）	J-PPMIなど、目的別に複数構築	J-PPMI（104例で開始し、12例が終了し、92例を追跡中）	
CBD（池内）	JALPAC研究にて実施	ベースラインとしてCBD82例	85例
HD（長谷川）	ハンチントン病患者レジストリ	難病プラットフォームにて収集予定	50例
NA（中村）	（分子的診断確定例の収集を予定）		30例
CMT（能登）	CMTPR	485例を収集（年間目標症例数30例）	500例
IBGC（保住）	（収集進行中）	家族例42家系、孤発例144症例、患者総数220例を超えた	300例
脊髄空洞症（矢部）	（立ち上げを検討中）		
脊髄髄膜瘤（埜中）	（ゲノムDNAも収集中）	（脊髄髄膜瘤30家族を含む二分脊椎症81家族）	100家系
遺伝性ジストニア（和泉）	Japan Dystonia Consortium	1,202例	1,220例
NBIA（戸田、長谷川）	（難病プラットフォームにて収集予定）		
Perry病（坪井）	（立ち上げを検討中）		
FTLD（祖父江）	FTLD-J	190例	500例
ET（古和）	（立ち上げを検討中）		
紀伊ALS/PDC（小久保）	ALS/PDCレジストリ	過去例240例、現在例56例	合計300例
HAL・複合療法（中島孝）	（HALの標準的長期使用法確立）	SMA：11例、SBMA：25例、ALS：7例、CMT：5例	
（難病プラットフォームへの参加は、神経変性班全体として行う）			

資料7. ガイドラインの作成状況

診療ガイドラインの作成状況		
疾患名	作成・改訂状況（発行年）	担当
SBMA	作成に向けて検討中	祖父江
ALS	日本神経学会と連携して改訂作業中（旧版は平成25年に発行）	青木、和泉
SMA	「診療の手引き」を作成中：診療GLの作成に進む予定	斎藤加代子、中島健二、中島孝、小島原
PLS	検討中	森田
PSP	日本神経治療学会と連携して発行（令和3年1月）	中島健二、池内、饗場、長谷川、古和
PD	日本神経学会と連携して発行（平成30年）	服部、武田
CBD	診療マニュアルとして作成し、研究班Hpに掲載（令和4年3月）	中島健二、池内、饗場、長谷川
HD	診療マニュアルとして日本神経治療学会と連携して発行（令和2年7月）	長谷川、中島健二、斎藤加代子
NA	作成作業を開始した	中村、長谷川、戸田
CMT	「診療マニュアル」として発行済み	能登
IBGC	AMED研究班と連携し、「脳内石灰化症診療の手引き2021」として2021年発行	保住
脊髄空洞症	策定に向けて検討中	矢部
脊髄髄膜瘤	作成が進行中	埜中
遺伝性ジストニア	日本神経学会から平成30年発行の「ジストニア診療ガイドライン」に記載	梶、長谷川、望月
NBIA	作成について検討を開始した	戸田、長谷川
Perry病	作成について検討を開始した	坪井
FTLD	日本神経学会から「認知症疾患診療ガイドライン」に記載して発行（平成29年）	中島健二
紀伊ALS/PDC	日本神経学会と連携して、「診療マニュアル」として発行（令和元年11月承認）	小久保
ET	システマティックレビュー終え、CQ原案の作成をほぼ終了した段階	古和、望月、小島原