

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 分担研究報告書

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 研究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、初回登録として約 400 例、経過登録延べ 750 例以上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 と BI は強い相関関係を示し、罹病期間と PSPRS 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。筋萎縮性側索硬化症(ALS)については、ALS および前頭側頭型認知症(FTD)に対する言語機能スクリーナーを作成し、神経変性疾患の言語機能評価に対する有用性を検討した。本スクリーナーはALS、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症などによる言語障害の特徴を疾患ごとに抽出できる可能性が示唆された。

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、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 は前頭側頭型認知症(FTD)に類似した行動、認知、言語の障害をきたしうる。我々は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る。本研究では ALS, FTD の言語機能の評価法を独自に開発し、神経変性疾患への有用性を検討した。

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 研究と協力して行った。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) の相関、PSPRS の経年的な推移を検討した。

2) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

Gorno-Tempini らの原発性進行性失語症(PPA)の診断基準に沿って「自発言語」、「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 10 項目を評価した。PC 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約 400 例となった。フォローアップを含めた経過登録は延べ 750 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。PSPRS と BI は強い相関関係を示し、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。また、CBS 群、RS 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り、運動症状だけではなく、認知機能が PSPRS の予後予測因子として示された。

2) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

健常対照 42 例、ALS 14 例、パーキンソン病(PD) 25 例、アルツハイマー型認知症(AD) 4 例、進行性核上性麻痺(PSP) 11 例を含む合計 115 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。ALS, PD, AD, PSP 群の平均値を検討すると、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た。PD 群では「統語理解」の低下がみられた。AD 群では「統語理解」,「熟字訓の読字」,「低頻度語の呼称」の категорияで低下を認めた。PSP 群では「統語理解」,「熟字訓の読字」,「書字」,「低頻度語の呼称」の低下が顕著であった。スクリーナーの 10 項目で多項ロジスティック回帰分析を行うと、正診率は対照 89.7%, ALS 78.6%. PD 56.0%, PSP 100%であった。

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)
PPA 分類に準拠した失語症スクリーナーを作成した。失語を含めた言語障害を呈さないアルツハイマー病患者あるいはパーキンソン病患者は一定の割合で存在するものの、疾患カテゴリー別に多数例で検討すると、各疾患の失語症状の特徴が比較的明瞭に描出しえた。失語症状の特徴は各疾患の言語野 (Broca, Wernicke 野等) の変性の程度、皮質下ネットワークの障害の程度と範囲を反映すると考えられる。神経機能画像との相関等の検討も今後の検討課題である。

E. 結論

1) 進行性核上性麻痺 (PSP)
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、継続的な検討が必要である。

2) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)
少数例の検討であるが、本スクリーナーは疾患による言語の特徴を描出できる可能性が示唆された。PPA の各亜型の典型的な障害パターンの確定が必要であり、ALS,AD,PSP の症例数蓄積も重要である。症例蓄積のためオンディマンドでの検査を含めた多施設共同研究を進めること

を検討中である。

F. 健康危険情報

特になし
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2022/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

Honda N, Watanabe Y, Tokuoka Y, Hanajima R: Roles of microglia/macrophage and antibody in cell sheet transplantation in the central nervous system. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):470
Imamura K, Izumi Y, Nagai M, Nishiyama K, Watanabe Y, Hanajima R, Egawa N, Ayaki T, Oki R, Fujita K, Morinaga A, Hirohashi T, Fujii Y, Uozumi R, Yamamoto T, Tatebe H, Tokuda T, Takahashi N, Morita S, Takahashi R, Inoue H: Safety and tolerability of bosutinib in patients with amyotrophic lateral sclerosis (iDReAM study): A multicentre, open-label, dose-escalation phase 1 trial. eClinicalMedicine. 2022;53:101707

Moriyasu S, Shimizu T, Honda M, Ugawa Y, Hanajima R. Motor cortical plasticity and its correlation with motor symptoms in Parkinson's disease. eNeurologicalSci. 2022; 29:100422.

2. 学会発表

1) Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima. Amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2022.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし