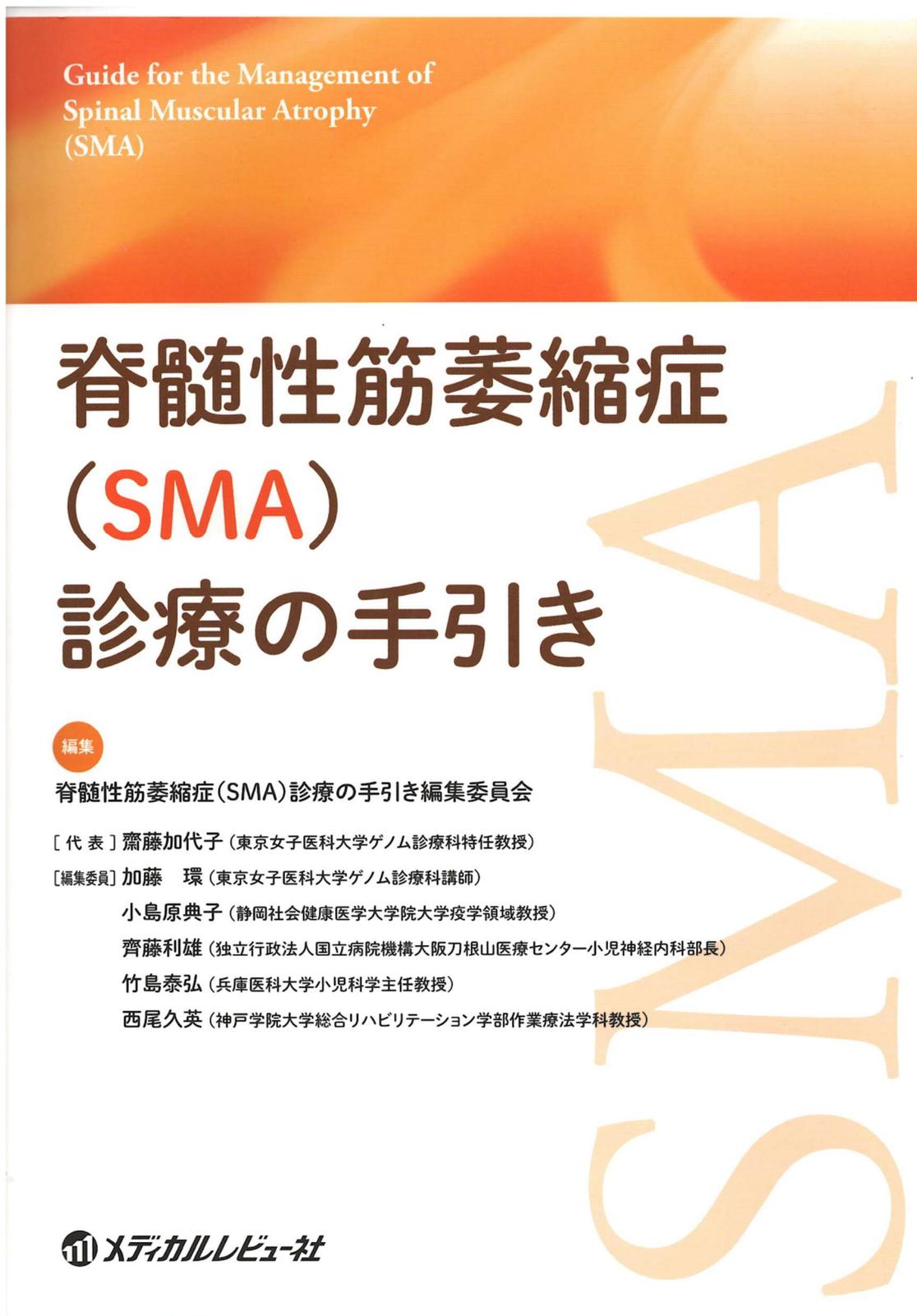


## <資料 1> 診療ガイドライン、マニュアル、手引きの作成状況

対象疾患	作成・改訂状況（発行年）	担当
SBMA	検討中	祖父江、勝野
ALS	日本神経学会と連携し、令和5年度にガイドライン改訂班を発行予定	青木
SMA	「脊髄性筋萎縮症（SMA）診療の手引き」診療の手引きを発行（令和4年10月）	斎藤加代子
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） PSP 進行性核上性麻痺 ケアマニュアル 第4版（平成29年3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） 療養の手引き：改訂版（平成28年発行）の追補版を発行（令和5年2月）	高橋、服部、武田、望月
CBD	診療マニュアルを研究班Hpに公開（令和4年3月） 診療とケアマニュアルVer.2（平成29年）	中島健二、池内、饗場、長谷川
HD	「Huntington 病の診断，治療，療養の手引き」日本神経治療学会と連携して発行（令和2年7月） 「ハンチントン病と生きる－よりよい療養のために－」Ver.2（平成29年2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（平成27年）	能登
IBGC	「脳内石灰化症診療の手引き2021」（令和3年）の改訂を検討中	保住、下畑
脊髄空洞症	策定に向けて検討中	矢部
脊髄髄膜瘤	システムティックレビューをまとめ、推奨を決定している	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） 「前頭側頭葉変性症の療養の手引き」を発行（平成29年3月）	中島健二、祖父江元
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	システムティックレビュー終え、CQ原案の作成を進めた（令和5年発行予定）	古和、望月、小島原

（疫学・統計と共に、各疾患の作成においてMindsによるGL作成について、小島原典子研究分担者が助言を行った）

資料 2-a : 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き  
(令和 4 年 (2022 年) 10 月 31 日発行)



# **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

# 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

## 診療マニュアル 2022

作成・編集: 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療マニュアル2022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」班

# 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



# 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

a. あいさつ文 「はじめに」                      b. あいさつ文 「編集にあたって」

**はじめに**

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」(神経変性性班)では、19の神経変性疾患を研究対象として政策研究を進めている。19疾患うちの17疾患が指定難病として指定され、特発性基底核石灰化症(idiopathic basal ganglia calcification: IBGC)はそのうちの一つであり、本研究班でIBGCの政策研究が進められている。

この度、保住功先生(岐阜薬科大学薬学部特命教授)が中心になられて、「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」が発行されることになった。その経緯などについては「編集にあたって」をご覧ください。基本的には、「脳内石灰化症診療の手引き 2021」を土台として、改訂した形でまとめられている。前回の「脳内石灰化症診療の手引き 2021」との違いは、そのタイトルにもあるように、特発性基底核石灰化症に特化している点と、「診療」のみならず「療養」にも重点が置かれている点であろうと思われる。

全体的に、各項目内容の一層の充実が図られ、診断フローチャートの作成などの工夫も追加されると共に、「疫学」、「病因・病態」、「病理所見」などの項目も追加されている。それらの記載の中には、保住先生による神経変性班における研究成果も含まれている。本症は、いまだ不明な点も多く、また、エビデンスも少なく、根本的治療も開発中の段階である。このような状況において、レジストリ研究も進められ、これらの開発研究が今後一層進められていくものと期待されている。今回の改訂版が、特発性基底核石灰化症の臨床現場で役立つと、本症の病態解明や治療開発などの研究がさらに進歩することが期待される。

厚生労働省難治性疾患政策研究「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

**編集にあたって**

2018年から3年間、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)における難治性疾患実用化研究事業「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」の支援を受け、2021年「脳内石灰化症診療の手引き 2021」を2021年2月25日に刊行した。幸い、多くの臨床の先生や医療関係者から好評をいただいた。

特発性基底核石灰化症(idiopathic basal ganglia calcification: IBGC)は従来、慣例的にファール病(Fahr's disease)と呼ばれてきた疾患である。平成22年度から厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業(研究代表者:保住 功)の採択を受け、平成28年度からは「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」(研究代表者:中島健二)に編入され、臨床的な基盤研究を継続してきた。

前回の「脳内石灰化症診療の手引き 2021」では広く脳内石灰化症全般を対象としたが、今回はIBGCに特化し、アンケートのご要望、ご意見、またここ数年の知見も含めて、改訂を行った。ご要望、ご意見の内容は、診断のフローチャート、病理組織、放射線画像が欲しい、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC)との関連が良くわからないなどであった。DNTCに関しては、2010年度の厚労省研究開始以来、病理学的にも、臨床的にも確認された症例はなかった。稀な疾患と考えられ、進行中の研究課題でもあるが、今回は主に病理所見の記載に留めた。

現在、根本的な治療薬、進行予防薬は開発中であり、まだ使用できるものはない。そのため、多くの患者の受診も初回だけ、不定期といった現状である。追跡調査も行ったが、十分な臨床症状や検査所見は得られない実情である。希少難病であり、エビデンスとなるような論文も少ない。そのため、執筆の先生方には多々ご負担をおかけしたが、診療ガイドラインとはせず、手引きとして、執筆の先生方に自由な執筆をお願いした。特に今回、療養、ケアについてはさらなる充実がなされた。

今回の改訂版が、現場の臨床の先生方のお役に立ち、またこれを基盤にIBGCの病態解明、治療薬開発が一層促進されることを願っている。

分担研究者:特発性基底核石灰化症担当  
保住 功

c. 日本神経学会からの「学会承認」連絡通知

日本神経学会からの回答

2023年4月15日

厚生労働省難治性疾患政策研究 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班  
研究代表者 中島健二先生

一般社団法人日本神経学会  
代表理事 西山 和利  
(押印省略)

特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引きについて (回答)

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、2022年12月15日付でご依頼がありました特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引きにつきましては、当学会で承認したことをお知らせします。

敬具



## 目次

1. パーキンソン病の治療と対応	
(ア) レドバ/カルピドバ持続経腸療法	馬場 徹 ..... 1
(イ) ホスレボドバ/ホスカルピドバ配合持続皮下注療法	池中 建介 ..... 7
(ウ) MR ガイド下集束超音波治療	戸田 弘紀 ..... 12
2. 日常生活における注意	
(ア) コロナ禍における療養・リハビリテーション	市川 忠 ..... 18

資料 4. 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

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)  $\beta$  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もある。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)  $\beta$  リポ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 Kell 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- $\alpha$  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)*、*dynammin 2 (DNM2)*、*tyrosyl-ARS (YARS)*、*alanyl-ARS (AARS)*、*lysyl-ARS (KARS)*、*aprataxin (APT $\chi$ )*、*senataxin (SET $\chi$ )*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDPI)*、*desert hedgehog (DHH)*、*gigaxonin 1 (GAN1)*、*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まない。

## 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		参考にするべき点
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 ~~strectopy~~ stereotypy).
- 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, 舞踏病, バリズム, 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含ま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,  $\alpha$  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:  $\beta$ -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 5. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床診断基準 (案)

### 1. 主要項目

(1) 4 5 歳以降に発症し罹病年数が 1 年以上である

(2) 明らかな家族歴がない

(3) 錐体外路徴候

① 四肢筋強剛ないし無動

② 歩行障害

③ 姿勢保持障害・転倒

④ 四肢ジストニア

(4) 大脳皮質徴候

① 全般性認知機能障害

② 遂行機能障害

③ 行動変化あるいは性格変化

④ 四肢失行

2. 除外項目：顕著かつ持続的なレボドパの反応、起立性低血圧、上位かつ下位運動ニューロン徴候、局所症状を説明しうる限局性病変。

### Possible CBD

主要項目の (1) (2) を満たし、(3) の 1 項目以上 かつ (4) の 1 項目以上を満たす  
2. 除外項目に抵触しない

### Probable CBD:

Possible CBD に加えて、

「発症時すくみ足あり」、あるいは「診察時構音障害なく、発症年齢 66 歳以下」  
を満たす

### CBD 診断基準案

感度 possible : 74%、probable : 48%

特異度 possible : 41%、probable : 95%

## 資料6. レジストリ・コホート研究の進捗状況

	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、勝野)	(①製販版後調査研究)	リユープロレリン有効性の長期効果の検討	
SBMA (勝野)	(②治療前からの追跡：AMED研究班と連携)	リユープロレリン投与前後の運動機能低下速度の検討	300例
ALS (祖父江)	JaCALS	孤発性ALS例を収集 (ALS 2,235例)	2,100例
FALS (青木)	(本邦家族性ALS例を収集)	161家系収集	10家系/年
SMA (斎藤加代子)	SMARTコンソーシアム	294例	300例
(勝野)	jREACT-SMA (成人SMAを収集)	収集中 (遺伝学的背景、ADL、運動機能などを解析予定)	100例
PLS (森田)	(検討中)	国際的レジストリ構築に向けての体制整備を検討	
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)	J-PPMIなど、目的別に複数構築	J-PPMI (104例で開始し、24例中止、18例シヌクレイノ	
CBD (池内)	JALPAC研究にて実施	ベースラインとしてCBD/CBS 82例	80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)	分子的診断確定例を収集	日本人有棘赤血球舞踏病患者39例	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	1,700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)		
Vici症候群 (斎藤伸治、村松)	検討を開始		
Perry病 (坪井)	(立ち上げを検討中)		
FTLD (祖父江)	FTLD-J (脳神経内科・精神科が参加)	(FTLD：212例)	200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	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	

(神経変性班全体として難病プラットフォームに参加)

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】

パーキンソン病の  
療養の手引き 2016 追補版

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)

新着情報

- **New** 【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追補版を掲載しました。2023.2.15】
- 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】に追加した本に関する情報についてURLを追加しました。

## 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 プログラム

### 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

1 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 有棘赤血球舞踏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) —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  
—研究計画とデータ入手状況—
- 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

## 令和3年度神経変性班班会議 プログラム

発表12分、質疑5分、予備(演者交代)3分

## 一日目

- 9:30 開会  
挨拶:国立保健医療科学院研究事業推進官 武村真治先生  
研究代表者挨拶
- 9:40 座長:新潟大学 小野寺 理  
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  
座長:東北大学 青木 正志  
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 座長:千葉大学 桑原 聡  
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
- 12:10 昼食
- 13:00 座長:京都大学 高橋 良輔  
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  
座長:仙台西多賀病院 武田 篤  
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  
座長:国立精神・神経医療研究センター 高橋 祐二  
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 座長:岐阜大学 下畑 享良  
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  
座長:新潟病院 中島 孝  
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  
座長:東京大学 戸田 達史  
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 座長:自治医科大学 森田 光哉  
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 進行性核上性麻痺に対する短期集中リハビリテーション効果 — 1施設での検討
- 17:40 1日目終了の挨拶

- 8:55 2日目開始の挨拶
- 9:00 座長：徳島大学 和泉 唯信
- 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
- 座長：松江医療センター 古和 久典
- 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
- 座長：東京大学 辻 省次
- 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 龍児 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
- 座長：愛知医科大学 祖父江 元
- 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
- 11:40 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
- アナウンス
- 12:00 昼食
- 13:00 座長：相模原病院 長谷川 一子
- 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
- 座長：岐阜薬科大学 保住 功
- 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 JMDC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
- 座長：福岡大学 坪井 義夫
- 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 座長：鳥取大学 花島 律子
- 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 龍児 JETALSの進捗状況(第五報)
- 座長：大阪大学 望月 秀樹
- 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リポートタウオパチー、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
- 座長：北海道大学 矢部 一郎
- 41 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
- 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ー核種取り込み低下と病理学的解析
- 17:00 座長：新潟大学 池内 健
- 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

## 令和4年度神経変性班班会議 プログラム

発表12分、質疑3分

一日目 (12月2日: 金)

13:00 開会

ご挨拶:  
報告国立保健医療科学院研究事業推進官 武村真治先生  
研究代表者挨拶

13:15	勝野	1	東京女子医科大学 ゲノム診療科	齋藤 加代子	脊髄性筋萎縮症:治療の進歩と治療有効性評価バイオマーカーの解析
		2	東北大学神経内科	青木 正志	本邦における家族性ALS遺伝学的背景の解明 およびALS診療ガイドラインの改定
	3	鳥取大学医学部 医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	花島 律子	PPA, ALS言語スクリーナーの神経変性疾患における有用性	
14:00	祖父江	4	千葉大学脳神経内科	桑原 聡	筋萎縮性側索硬化症の超早期診断への試み
		5	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	和泉 唯信	筋超音波検査の線維束性収縮に基づく筋萎縮性側索硬化症の早期 診断マーカー
	6	新潟大学 脳研究所 脳神経内科	小野寺 理	発症部位および初診科がALSの確定診断までの時間に与える影響 (続報)	
15:00	和泉	7	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	磯部 紀子	難病診療連携コーディネーターの勤務実態調査
		8	愛知医科大学	祖父江 元	JaCALSを基盤とした研究開発update
	9	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	和泉 唯信	ALS患者筋内神経束でのリン酸化TDP-43凝集	
	桑原	10	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	梶 龍兒	JETALSの進捗状況 (第六報)

15:45 研究代表者: 事務連絡

休憩

16:15	青木	11	愛知医科大学	祖父江 元	SOD1-G93S変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床遺伝学的及び 病理学的特徴
		12	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	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)の進捗状況
		13	自治医科大学 内科学講座神経内科学部 門/附属病院リハビリテーションセン	森田 光哉	原発性側索硬化症 (PLS) -診断基準・重症度・臨床調査個人票の改訂について-
17:00	小野寺	14	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・臨床研究教育学	勝野 雅央	球脊髄性筋萎縮症の症候に着目したリバースTR
		15	国立病院機構東京医療センター 政策医療企画研究部臨床疫学研究室	丹野 清美	HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療の効果と 患者の主観的評価研究 - EDCデータと電子カルテに基づく検討
		16	三重大学大学院地域イノベーション学研 究科	小久保 康昌	紀伊 ALS/PDC - レジストリの構築と自然史の解明 -
18:00	下畑	17	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研究の登録状況ならびに登録症例の臨床像に関する検討
		18	新潟大学 脳研究所	池内 健	神経変性タウオパチーのコホート研究とバイオマーカー解析
	19	国立病院機構東名古屋病院	饗場 郁子	進行性核上性麻痺患者のバランス機能に対する運動療法の効果	
19:00	望月	20	国立病院機構 仙台西多賀病院	武田 篤	パーキンソン病における非運動症状の出現時期に関する検討
		21	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
19:00		22	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	神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査研究

19:15 一日目の終了

## 令和4年度神経変性班班会議 プログラム

発表12分、質疑3分

## 二日目 (12月3日:土)

9:00	中島孝	23	国立病院機構松江医療センター	古和 久典	本態性振戦診療ガイドラインの作成について
		24	京都大学医学研究科臨床神経学	高橋 良輔	「パーキンソン病の療養の手引き (H28年度発行) 追補版」の作成について
		25	順天堂大学神経学	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開発
10:00	高橋良輔	26	大阪大学大学院医学系研究科	望月 秀樹	パーキンソン病における非運動症状に関わる脳機能ネットワークと病態基盤の解明
		27	東京大学医学系研究科神経内科学	戸田 達史	パーキンソン病における $\alpha$ シヌクレインオリゴマーとレビー病理の脳内分布の違い
		28	東京都健康長寿医療センター 神経病理学 (高齢者ブレインバンク)	齊藤 祐子	純粋自律神経不全症の神経病理学的検討
11:00	矢部	29	福岡大学医学部脳神経内科	坪井 義夫	Perry病国際診断基準改定に向けた検討
		30	関西医科大学 脳神経外科	埜中 正博	脊髄髄膜瘤の移行期医療について
	31	東京慈恵会医科大学 小児脳神経外科	野中 雄一郎	コロナ禍を経て再び行ったアンケート調査結果からみた脊髄髄膜瘤患者への指定難病申請に対する脳神経外科医の見方	
11:00	辻	32	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	大脳皮質基底核症候群の背景病理を予測する臨床症候の検討—J-VAC study—
		33	国立病院機構東名古屋病院	饗場 郁子	大脳皮質基底核変性症 臨床診断基準の提案
12:00	服部	34	京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科	能登 祐一	CMT患者レジストリ (CMTPR) の現状報告とCMTにおける筋超音波検査の有用性の検討
		35	国際医療福祉大学ゲノム医学研究所 東京大学医学部付属病院脳神経内科	辻 省次	Biallelic pathogenic RFC1 repeat expansions in Japanese patients with sensory neuropathy
	古和	36	静岡社会健康医学大学院大学	小島原 典子	エビデンスの少ない神経難病領域における診療ガイドラインの作成

12:30

昼休憩

13:15	齋藤祐子	37	愛知医科大学 加齢医学研究所	岩崎 靖	Globular glial tauopathy (GGT)の臨床病理学的スペクトラム
		38	新潟大学脳研究所	柿田 明美	大脳皮質基底核変性症におけるTDP-43病理像：神経変性との分布の相関性についての検討
		39	北海道大学大学院医学研究院神経病態学 分野神経内科学教室	矢部 一郎	レセプトデータを用いた脊髄空洞症と難治性神経疾患の移行期医療の実態比較
14:00	戸田	40	岐阜薬科大学・岐阜大学脳神経内科	保住 功	「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」作成、エビデンス創出、治療薬開発の現状について
		41	NHO相模原病院/臨床研究センター	長谷川 一子	ハンチントン病などのアップデート～診療手引き、療養の手引きの改定に向けて
		42	自治医科大学 小児科	村松 一洋	BPANレジストリ整備・登録、神経変性の病態
15:00	長谷川	43	名古屋市立大学大学院医学研究科新生 児・小児医学分野	齋藤 伸治	Vici症候群の診断基準の策定と実態調査
		44	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	梶 龍兒	Japan Dystonia Consortiumの構築
		45	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経 科学分野	和泉 唯信	ジストニアにおける白質微細構造ネットワーク

15:30 閉会の挨拶 (研究代表者)

令和3年(2021)度 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班

2021.7.9 (金)

10:00 開会の挨拶  
WS開会に当たって

神経変性班対象疾患：周辺の疾患、話題の疾患  
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

愛知医科大学加齢医科学研究所 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

鳥取大学研究推進機構研究戦略室 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

名古屋大学脳神経内科 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

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

北里大学医学部附属医学教育研究開発センター

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

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 9-b

令和4年(2022)度 神経変性疾患領域の基盤的調査研究班  
ワークショップ プログラム

2022.7.8 (金)

9:50 開会の挨拶 神経変性班 中島健二  
御挨拶 国立保健医療科学院 武村真治 先生

小児科領域よりの新たな班員の参加

座長: NHO 相模原病院 長谷川一子 先生

10:00~10:50

オートファジーの関与する疾患(1)

自治医科大学 村松一洋 先生

オートファジーの関与する疾患(2)

名古屋市立大学 齋藤伸治 先生

神経変性疾患における研究の現状と今後の展開に向けて(1)

座長: 国際医療福祉大学 辻省次 先生、千葉大学 桑原聡 先生

10:55~12:00

ALS の病態解明と治療への展開

愛知医科大学 祖父江元 先生

PD 研究の現状と今後の展開

京都大学 高橋良輔 先生

12:00 全国パーキンソン病友の会、PSP・CBD のぞみの会、  
SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会、日本 ALS 協会からのご挨拶

昼休憩

神経変性疾患における研究の現状と今後の展開に向けて(2)

座長：自治医科大学 森田光哉 先生、順天堂大学 服部信孝 先生

13：00～14：25

**神経変性疾患におけるリハビリテーションの展開—薬物治療と HAL の併用療法**

NHO 新潟病院 中島孝 先生

**脳神経内科よりの新たな班員の参加**

名古屋大学 勝野雅央 先生

i) SBMA における女性キャリアと核酸医薬治療研究

ii) 成人期 SMA レジストリ研究におけるベースラインデータ解析による  
成人期患者の現状と課題

早期の診断、説明、療養支援における課題

座長：東北大学 青木正志 先生、北海道大学 矢部一郎 先生

14：30～16：30

**脳神経内科受診後、診断まで**

新潟大学 小野寺理 先生

**診断後の課題—患者・家族への説明**

徳島大学 和泉唯信 先生

**療養における地域支援体制の課題—**

「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」活動から

「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班

NHO 箱根病院 小森哲夫 先生

**総合討論**

16：30 閉会の挨拶

終了予定

演題名;神経変性疾患に関連する疾患の話題:核内封入体病

氏名;曾根 淳

所属;愛知医科大学 加齢医科学研究所

要旨

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease:NIID) は、進行性の神経変性疾患であり、近年まで剖検により診断されていた<sup>1)-5)</sup>が、2011年に皮膚生検が診断に有効と報告された後<sup>6)</sup>、症例数が増加している<sup>7)</sup>。マクロサテライトマーカを用いた連鎖解析、ショートリードおよびロングリード型次世代シーケンサーを用いた解析の結果、*NOTCH2NLC* 遺伝子上の GGC リピート配列の延長が原因であると同定され<sup>8)</sup>、遺伝子診断も可能となった。*NOTCH2NLC* 遺伝子が存在する領域は、極めて相同性の高い塩基配列が他にも多数存在していることが判明しており、極めて解析が困難な領域であったが、NIID 症例の診断には、Repeat Primed PCR 法が有用であると考えられた。今後、白質脳症およびニューロパチーの鑑別診断に NIID を含める必要があり、皮膚生検と遺伝子検査を組み合わせ、NIID を的確に診断し、病態解明を推進する必要がある。

A. 研究目的

神経核内封入体病(NIID)の自然歴、分子病態を明らかにし、根本的な治療法を開発する。

B. 研究方法

臨床所見から NIID が疑われる症例に対し、皮膚生検を行い、NIID 症例を蓄積する。NIID 症例の臨床所見および遺伝子を収集し、解析を行うことで、原因遺伝子を同定するとともに、その病態を解析し、根本的治療への糸口を見出す。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて倫理審査を受け、承認された研究計画に基づいて研究を行なった。

C. 研究結果

成人発症 NIID の家系例を中心にゲノム DNA を収集し、NIID の原因遺伝子の探索した。全ゲノムにわたって分布する 400 か所のマイクロサテライトマーカを用いて連鎖解析を行ったところ、2007 年の時点で、ヒトゲノム上の 20 Mbp にわたる領域が、Lod

Score 4 前後と、とても高い LOD Score を示すことを見出した。この 20 Mbp の領域内には多数の遺伝子が存在していたため、当時、ようやく利用が可能となったショートリード型次世代シーケンサーを用い、全エクソン解析および全ゲノム解析を行ったが、原因遺伝子の同定には至らなかった。しかし、この解析で得られた一塩基多型 (single nucleotide variant: SNV) 情報を用いて、再度連鎖解析を行ったところ、マイクロサテライトマーカを用いた連鎖解析結果とほぼ同一の領域において、LOD Score が高値を示したことから、NIID の原因遺伝子はこの高 LOD Score 領域に存在するものの、一塩基変異ではなく、繰り返し配列の増幅などのショートリード型次世代シーケンサーでは解析が困難である遺伝子変異であろう、との仮説を立てた。その後、皮膚生検による診断が可能となり、多くの家系例を研究に組み込むことが可能となった上、ロングリード型次世代シーケンサーによる解析が可能となったことで、NIID の原因遺伝子が第一染色体上の *NOTCH2NLC* 遺伝子上の GGC リピート配列の延長であることを最終的に同定した。*NOTCH2NLC* 遺伝子が存在する領域は、極めて相同性の高い塩基配列が第 1 染色体上

に他に4箇所も存在していることが判明しており、極めて解析が困難な領域であった。

*NOTCH2NLC* 遺伝子上の GGC リピート配列の延長が NIID の原因であることが明らかになったため、皮膚生検および *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長の有無の双方により、より正確に NIID が診断できるようになった。皮膚生検および遺伝子検査で検討した 117 例の検討では、臨床症状として膀胱機能障害、失調、筋力低下、縮腫が高頻度に認められた。検査異常としては、神経伝導速度低下、MRI DWI 異常高信号、SPECT 血流低下、FAB 低下、髄液タンパク質上昇が高頻度に認められた。

#### D. 考察

*NOTCH2NLC* 遺伝子が存在している領域は、極めて相同性の高い領域が他にも存在しているため、ショートリード型次世代シーケンサーおよびサンガーシーケンス法では、ほぼ解析ができない領域であった。ロングリード型次世代シーケンサーを用いて初めて解析可能な領域であり、その利点が活かされた結果として、原因遺伝子の同定につながったものと考えられる。*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピートの延長の検出には repeat Primed PCR 法が有効である。FXTAS および OPDM など、NIID 類似の臨床像を呈する疾患との鑑別がより正確に行える様になった<sup>9)</sup>。今後、NIID 症例の診断には、Repeat Primed PCR 法が有用であると考えられた。

#### E. 結論

*NOTCH2NLC* 遺伝子上の GGC リピート配列の延長が NIID の原因であることが明らかとなったことで、他の神経変性疾患との鑑別がより正確に行える様になった。これを踏まえ、NIID の正確な自然歴を明らかにするとともに、分子生物学的な病態を明らかにし、根本的治療法の開発を進めていく必要がある。

#### F. 文献

1) Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, et al. A light and electron microscopy study of an unusual

widespread nuclear inclusion body disease. A possible residuum of an old herpesvirus infection.

Acta Neuropathol (Berl) 1968;10:54-73.

2) Oyer CE, Cortez S, O' Shea P, et al.

Cardiomyopathy and myocyte intranuclear inclusions in neuronal intranuclear inclusion disease: a case report. Hum Pathol 1991;22:722-724.

3) Funata N, Maeda Y, Koike M, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease: report of a case and review of the literature. Clin Neuropathol 1990;9:89-96.

4) Liu Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Inclusion-positive cell types in adult-onset intranuclear inclusion body disease: implications for clinical diagnosis. Acta Neuropathol 2008;116:615-623.

5) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. Neuropathology 2003;23:351-359.

6) Sone J, Tanaka F, Koike H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. Neurology 2011;76:1372-1376.

7) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. Brain 2016; 139:3170-3186.

8) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in *NOTCH2NLC* associated with neuronal intranuclear inclusion disease. Nat Genet 2019; 51:1215-1221.

9) Okubo M, Doi H, Fukai R, et al. GGC repeat expansion of *NOTCH2NLC* in adult patients with leukoencephalopathy. Ann Neurol 2019;86:962-968.

演題名; PLS 診療の話題と課題

氏名; 森田 光哉

所属; 自治医科大学 内科学講座神経内科学部門  
 附属病院リハビリテーションセンター・脳神経内科

要旨

原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis: PLS)は指定難病に認定され、上位運動ニューロンのみが障害されるという比較的単純な病像にも拘わらず、疾患独立性に疑問をもつ脳神経内科医も多く、真の疫学・経過・予後について十分に明らかにされているとは言い難い。

今回のワークショップでは、指定難病に認定されて以後の診療状況、問題点、また最近の話題および将来の展望について報告する。

A. 研究目的

PLS 診療の状況および問題点を明らかとし、今後の研究の方向性について検討する。

登録があった。

B. 研究方法

平成 26 年から令和 2 年度まで行った「神経変性班」での原発性側索硬化症の研究結果および新たに提唱された診断基準および重症度評価スケール(PLSFRS)についてまとめるとともに、今後の課題について考察する。

2015/2016年 50/76症例



を経験し、うち 2 例は upper motor dominant-ALS と考えられるが、総じて全例とも経過が長い点は共通していた。

	性別	発症年齢	転帰経過	臨床症状	EMG	TMS
UK	M	63才	74才死亡 剖検(-)	UMN(+) LMN(+) 呼吸不全	当初異常なし +6Y LMN (+)	+5Y 閏値上昇 UMN障害
WM	F	49才	診療中 9年～	構音障害 +5Y 左手指巧緻性↓	+1Y 正常	+4Y 右で閏値上昇 CMCT延長
SH	M	60才	診療中 11年～	構音障害 (anarthria) 四肢痙性 Bedridden	+4Y TA LMN(±)	+4Y 閏値上昇 CMCT延長
UT	M	66才	診療中 8年～	構音障害 四肢UMN(+)	+5Y 正常	+5Y 閏値上昇 下肢のCMCT延長
MS	F	69才	診療中 4年～	構音障害 四肢UMN(+)		+2Y 閏値の上昇

### 痙性構音障害障害 — 自経例 —

また PLS 診断の問題点として、既存の診断基準では発症後 3-4 年後の診断となってしまうこと、また進行が比較的緩徐とされる PLS の臨床経過を評価するための独自のスケールがない点が指摘されていた。診断基準については、2019 年に開催された第二回国際 PLS カンファレンスでの討議を経て下記のような診断基準が提唱された。

#### 1. Core principles

The diagnosis of PLS requires:

(A) The presence of:

- Age > 25
- Symptoms of progressive UMN dysfunction for at least 2 years
- Signs of UMN dysfunction<sup>1</sup> in at least 2 of 3 regions: lower extremity, upper extremity, bulbar

(B) The absence of:

- Sensory symptoms
- Active LMN degeneration<sup>2</sup>
- Alternative diagnosis<sup>3</sup>: UMN pathology demonstrated on neuroimaging, or identified through biofluid testing that provides a plausible alternative explanation for the clinical syndrome

#### 2. Diagnostic certainty

- Probable PLS is defined by the absence of significant active LMN degeneration less than 4 years from symptom onset
- Definite PLS is defined by the absence of significant active LMN degeneration 4 or more years from symptom onset

1 Clinical signs, including spasticity and associated weakness, pathological hyperreflexia and extensor toe responses. Laboratory evidence of upper motor neuron dysfunction from emerging neuroimaging, neurophysiological and neurochemical biomarkers is pending validation

2 Minimally increased insertional activity and positive sharp waves or fibrillations in an extremity muscle are permissible

3 Differential diagnosis of PLS, including relevant genotypes

### PLS diagnostic criteria

評価スケールについても ALSFRS-R を基に改変された PLSFRS が提唱されたが、現在その日本語版の作成と妥当性の検討が予定されているところである。

1. <b>SPEECH</b> 6 normal speech processes 5 occasional speech disturbance, not detectable to others 4 detectable speech disturbance 3 alteration in habits to improve speech 2 intelligible with repeating 1 speech combined with non-vocal communication 0 loss of useful speech	7. <b>TURNING IN BED AND ADJUSTING BEDCLOTHES</b> 6 normal 5 slow, slight difficulty 4 somewhat slow or clumsy, needs no help 3 nearly always slow and clumsy, may require intermittent assistance 2 can turn alone or adjust sheets with great difficulty 1 can initiate, cannot turn or adjust sheets 0 helpless
2. <b>SALIVATION</b> 6 normal 5 possible excess saliva, may notice increased frequency of swallowing or coughing 4 slight but definite excess of saliva in mouth, may have nighttime drooling 3 definite nighttime drooling, may have day time drooling 2 moderately excessive saliva, may have minimal drooling 1 marked excess of saliva with some drooling 0 marked drooling, requires constant tissue	8. <b>WALKING</b> 6 normal 5 slow, may notice occasional tripping or change in gait 4 early ambulation difficulties 3 mixture of walking independently and with assistance 2 walks with assistance 1 non-ambulatory functional movement only 0 no purposeful leg movement
3. <b>SWALLOWING</b> 6 normal eating habits 5 early modifications to eating habits, may have occasional gagging or coughing, no episodes of choking 4 early eating problems, occasional choking 3 regular episodes of choking, most foods are problematic 2 dietary consistency changes 1 needs supplemental tube feedings 0 NPO (exclusively parenteral or enteral feedings)	9. <b>CLIMBING STAIRS</b> 6 normal 5 exercising caution and focus 4 slow 3 intermittent unsteadiness or fatigue 2 mild to moderate unsteadiness or fatigue, may use hand rail 1 needs assistance 0 cannot do
4. <b>HANDWRITING</b> 6 normal 5 slower, but not sloppy, requires more focus 4 slow and sloppy, all words legible 3 modifications to writing style (size, cursive versus print, etc.) 2 not all words legible 1 able to grip pen, unable to write 0 unable to grip pen	R-1. <b>DYSPNEA</b> 6 none 5 occurs occasionally with activities more strenuous than walking 4 occurs when walking 3 occurs intermittently with activities other than walking 2 occurs with one or more; eating, bathing, dressing 1 occurs at rest, either sitting or lying 0 significant difficulty, considering mechanical support
5. <b>CUTTING FOOD AND HANDLING UTENSILS</b> 6 normal 5 occasional difficulty cutting certain types of foods, no help needed 4 somewhat slow and clumsy, needs no help 3 using a modified method for cutting foods or handling utensils 2 can cut most foods, slow or clumsy, some help needed 1 foods cut by someone else, can still feed slowly 0 needs to be fed	R-2. <b>ORTHOPNEA</b> 6 none 3 some difficulty sleeping, d/t shortness of breath, does not routinely use more than two pillows 2 needs extra pillows to sleep (>2) 1 can only sleep sitting up 0 unable to sleep
6. <b>DRESSING AND HYGIENE</b> 6 normal 5 slower, but completely independent 4 independent self-care with effort or decreased efficiency 3 modifications to the frequency and/or completion of tasks, considering the use of one or more assistive devices 2 intermittent assistance or substitute methods 1 needs attendant for self-care 0 total dependence	R-3. <b>RESPIRATORY INSUFFICIENCY</b> 6 none 3 intermittent use of BiPAP 2 continuous use of BiPAP at night 1 continuous use of BiPAP day and night 0 invasive mechanical ventilation by intubation/trach  ** If R-3 ≤ 2, score R-2 as 0 (unable to sleep) **  TOTAL PLSFRS SCORE: _____ of 68

### PLSFRS

なお先の国際 PLS カンファレンスで今後の国際的レジストリ構築についても討議されており、今後の発展が期待されている。

#### D. 結論

PLS については未だ未解明の部分も多く、今後国内・国際的な患者レジストリの構築およびその解析を通じて、病態、検査法を含めたバイオマーカー、病理像等の病態解明に利用され、引いては治療法の開発にいたることが期待される。

#### E. 文献

Mitsumoto H, et al. Muscle & Nerve 2020;61:163-172.

Turner MR, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:373-377.

## 演題名;我が国における遺伝子診断検査の現状と課題

氏名;難波栄二

所属;鳥取大学研究推進機構研究戦略室/同医学部附属病院遺伝子診療科

**要旨:** 従来、希少難病の遺伝学的検査の多くは、大学等の研究室などにおいて研究の一環として実施されてきた。しかし検体検査の品質・精度に係る改正医療法等が2018年12月に施行となり、研究として実施されてきた難病領域の遺伝学的検査はそのままの体制では、新たな基準の品質・精度を確保することは困難となった。そして、この課題の解決と難病領域の診療の充実を図ることを目的として「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」(難波班)(2018年10月-2021年3月)が活動を行った。難波班では、難病の遺伝学的検査実施の具体的方針である「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」ならびに保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)を策定した。さらに、難波班に対するWebアンケート調査を実施し、遺伝学的検査の検索サイトも構築した。これらの成果は難病領域の診療における遺伝学的検査の体制の充実につながり、国の全ゲノム実行計画にも貢献する。

### A. 研究目的

ゲノム医療推進を図るために、検体検査の品質・精度確保の新たな基準が平成30年12月から施行された(医療法等の改正)。この中で医療機関における検査実施体制の具体的基準が設定され、難病領域の検体検査においても欧米諸国と同等の精度管理が求められるようになった。難病領域の遺伝学的検査(以下「検査」)は、遺伝子解析技術をもちいることが多く、遺伝子関連・染色体検査の1つであり、他の検査よりも高いレベルの品質・精度確保が求められる。また、医療法等の改正の中に医療機関での検体検査の品質・精度確保の方法が明示されたことから、医療機関ではない研究室が行う「検査」を、診療でいかに扱うかが大きな課題となった。そこで、この課題を解決するために厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」(難波班)が活動を開始した。

### B. 研究方法

1. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」(指針)の策定  
IRUD研究などの情報も参考にして、難波班での検討内容を総括し、指針(2021年3月31日)を研究分担者全員、さらに研究協力者である福嶋義光、涌井敬子も加わって検討し策定した。
2. 保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)の立案  
指定難病すべての遺伝学的検査が実施可能な「指定難病遺伝子パネル検査」(案)をIRUDプロジェクトなどの内容も参考に立案した。実施体制として、難病エキスパートパネルをそなえる「難病ゲノム医療拠点病院(案)」も構想した。
3. 「検査」提供施設に関する検索サイトの構築  
インターネット上にある日本ならびに欧米の「検査」提供施設に関する情報提供サイトを調査した。その上で、米国のGenetic Testing Regist

ry (GTR)、欧州のEuroGentestをモデルに、検査項目、疾患、遺伝子、実施施設などのキーワードで検査提供施設の情報が検索できるインターネットのサイトを構築した。

#### 4. Webアンケート調査の実施（令和元年度、令和2年度）

オンラインアンケート調査を実施し、その集計結果を分析した。アンケートにはオンラインアンケートプラットフォームとして定評のあるSurveyMonkeyを利用した。アンケート調査は、改正医療法が施行された平成30年12月1日から約5か月後の平成31年4月26日および約1年4か月後の令和3年3月26日から、それぞれ約1か月間にわたって実施した。アンケートの実施にあたっては、本研究班のウェブサイトで案内するとともに、厚生労働省難治性疾患政策研究事業、同難治性疾患克服研究事業、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業等の難病研究班、および関連学会に広く周知した。また、2回目のアンケートについては、令和3年2月27日に開催したオンラインシンポジウムの参加者にも声掛けした。

（倫理面への配慮）

Webアンケートは倫理審査が不要であることを鳥取大学医学部倫理審査委員会に確認し実施した。

### C. 研究結果

#### 1. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」の策定（文献1）

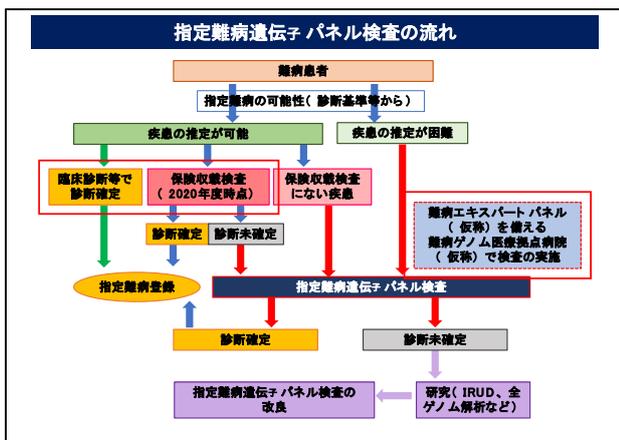
未診断疾患イニシアチブ（IRUD）では、現在約40%の検体においてその原因が明らかになっているが、そのうちの半数が結果的に指定難病であった。これは、今までの「検査」体制が十分でなかったことも原因の一つであるが、最初から鑑別に上がらない非典型例などもあり、難病においては研究の結果を診療に活かす仕組みも必要になる。研究結果を診療に用いるには、研究結果だけでは

ぐに治療などの診療を開始するのではなく、研究結果を参考に、診療の「検査」を実施することが求められる。研究は様々な新規を含む手法を用いることが本質であり、診療とはなり得ないが、研究解析結果が得られた後に、それら結果について、診療としての評価が可能な集団（エキスパートパネル等）により、該当する結果を検討後、新たに臨床検査として「確認検査」を行うことで診療に用いることが必要である。そこで、本指針には、研究と診療をきちんと切り分けることを基本方針とし、診療における「検査」の実施、改正医療法等に適合した「検査」を研究室で提供するための対策、研究の結果を診療の用に供するための対応、検査の費用負担などの内容が盛り込まれている。今後、本指針を関連学会や難病研究班等に普及させ、難病領域の「検査」の充実に役立てる。本指針は、ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書（令和元年8月1日）の課題解決にもなり、全ゲノム解析実行計画にも貢献できる。

#### 2. 保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」（案）の立案

がんプロファイリング検査は、体外診断薬・医療機器（IVD・MD）で開発されている。しかし、費用負担が大きいことから、世界的にも難病の「検査」については検査室自家開発検査（LDT）での実施となっている。本構想では実績のあるエキソーム解析用試薬を利用し、次世代シーケンサーで解析する部分はLDT、解析プログラムはIVD・MDとし、全体をIVD・MDで開発するよりも経費負担を軽減し、日本の企業においても開発可能と考えられる構想とした。また、その結果の対応については、未診断疾患イニシアチブ（IRUD）などの体制を参考に難病エキスパートパネルを備えた難病ゲノム医療拠点病院が必要となり、その体制について提案した。

指定難病遺伝子パネル検査と未診断疾患イニシアチブ (IRUD) との違い	
<b>指定難病遺伝子パネル検査 (診療)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 保険診療で実施 (目指す)</li> <li>・ 臨床検査としての検査の品質・精度を確保*</li> <li>・ 倫理審査委員会の承認は不要</li> <li>・ 検体は患者のみ</li> <li>・ 指定難病の原因遺伝子を対象とする</li> <li>・ 検査結果の返却期間 (TAT) は3ヶ月以内</li> <li>・ 評価の定まった結果を返却</li> <li>・ 検査の適応と結果報告書は難病ゲノム拠点病院 (仮称) の難病エキスパートパネル (仮称) で検討</li> <li>・ 結果を研究に用いるには倫理審査委員会の承認が必要</li> </ul>	<b>IRUDプロジェクト (研究)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究費で実施</li> <li>・ 研究解析として実施</li> <li>・ 倫理審査委員会の承認が必要</li> <li>・ 検体はトリオ (本人及び両親等) が原則</li> <li>・ すべての難病の原因遺伝子を対象とする</li> <li>・ 検査結果のTATは定めず (半年~3年程度)</li> <li>・ 新規バリエーションなども返却</li> <li>・ 検査の適応と結果報告書は診断拠点病院の診断委員会にて検討</li> <li>・ 結果を診療に用いるには臨床検査としての確認検査が必要</li> </ul>
<small>*改正医療法を遵守 (実施場所・施設、責任者、各種手順書・台帳、内部精度管理・外部精度管理調査 (CAP等)、研修など) ISO15189は勲奨</small>	



### 3. 「検査」提供施設に関する検索サイトの構築 (文献2)

難病領域の「検査」は多く、すべての「検査」に関する情報のデータベースが望まれる。米国や欧州にはGTR、EuroGentestのホームページサイトが開設されており、数千の難病に関する「検査」の情報を検索することが可能となっている。その内容は充実しており、依頼可能な検査施設に関しては、CAP認定など「検査」の品質・精度確保の詳細な情報まで掲載されている。また、これらのサイトでは、疾患や遺伝子などの情報をインプットすると、必要な「検査」情報を簡単に検索することができる。一方、日本では「検査」の情報提供として、日本先天代謝異常学会、全国遺伝子医療連絡会議のサイトに一部の情報が掲載されているに過ぎない。日本においては難病の「検査」情報は、個別に専門家へアクセスすることにより得ている場合が多い。そこで、GTR、EuroGentestをモデルに、研究班ホームページ上に「検査」

検索システム」を構築した。この検索システムでは、検査項目、疾患、遺伝子、実施施設のいずれのキーワードでも検索が可能である。現在、保険収載の検査を中心に、検査項目85、疾患58、遺伝子103、実施施設6を掲載している。

本「検査」情報サイトについて研究終了後は国立成育医療研究センター (要、佐藤) において継続する方針である。

### 4. Webアンケート調査の実施

#### 1) 2019年4月26日~5月17日実施

検体検査を自ら実施している施設(「実施施設」)、他施設へ検体検査の依頼を行っている施設(「依頼施設」)に分けて調査を行った。実施施設では95名、依頼施設では66名が「検査」の実施や依頼を行っていた。検査方法としては遺伝子解析が60%以上と最も多く、次世代シーケンサーを用いた実施施設では検査の対象疾患が多いことが推測された。検査実施場所については、実施施設では研究室が70%以上であったが、依頼施設では研究室のみならず登録衛生検査所への依頼も多かった。依頼施設では実施施設に比べて、保険収載されている検査項目の割合が4倍近く多かった。精度管理の重要性については全体として十分に認識されていたが、精度管理の確保のために経費や人員の負担が増加することが懸念され、診療のための検査が困難との意見が多かった。難病班では検査結果の検討や解釈への対応が可能であり、多くの班が患者情報の収集や登録などを実施していた。難病医療支援ネットワークの中では、AMED研究やIRUD事業などとの連携が比較的多かった。検査の保険収載を希望する意見が多くあり、今後は精度が確保された衛生検査所等で次世代シーケンサーによる検査を実施し、加えて、難病班などと連携した体制を構築していくことが必要と考えられた。本内容は、論文として採択された(文献3)。

#### 2) 2021年3月4日~3月26日実施

検査依頼の際の費用としては保険診療として支

払う回答が60.4%（前回は9.4%）と大幅に増加した。これは、2020年度診療報酬改定で保険収載された「検査」が増加したことが関係している。施設内での「検査」の実施は45.7%で、そのうち研究として実施している回答が35.7%、研究および診療のための検査が48.2%であり、研究として実施している割合は多い。また、方法としては次世代シーケンサーを用いた網羅的解析が58.9%と普及してきていることが推測される。改正医療法を理解し対応しているとの回答は、今回は37.4%（前回アンケート28.7%）であり、以前よりも増加した。しかし、理解しているがさらに検討が必要との回答は今回54.2%（前回アンケート55.3%）であった。具体的に困った内容として人材不足（42.2%）、設備の不足（22.9%）があり、さらに内部精度管理（31.3%）、外部精度管理（24.1%）などがあり、人材を確保する経済的な余裕がないことも推察できた。「指定難病遺伝子パネル検査（案）」については、90.5%が賛成の回答であり、エクソームや全ゲノム解析のデータから必要な遺伝子のバリエーションを抽出するバーチャルパネルの要望もあり、十分な保険点数が付き持続可能な体制が必要との意見もあった。小児慢性特定疾病の「検査」が保険収載されないことは、背景を理解する方が62.9%と多かった。しかし、背景を理解しても不合理と考える回答も多く、保険収載が強く望まれている。

#### D. 考察

難波班では、指針や「指定難病遺伝子パネル検査」（案）などを示し、Webシンポジウムを開催しその成果を発表し、今後の難病診療の方向性を示すことができた。

難病領域の「検査」は、新たな研究成果が診断に直結しており、研究とは切り離せない側面があるが、欧米での視察や情報収集から、「検査」の品質・精度確保を向上させ、診療と研究を切り分けることの重要性が認識された。診療と研究を切り分け、診療の体制を充実させることは診療のみならず、研究の負担を軽減し研究の推進にもつな

がる。また、今後の網羅的遺伝学的診断への対応にもつながる「検査」の結果の解釈や対応の体制も必要となる。この方針で策定した「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」を今後、関係学会、関係者に普及させ難病診療の充実を図ってゆくことが大切である。現在、国で実施されている全ゲノム解析実行計画においても、研究結果を診療にもちいるためには本指針に従うことが必要である。

未診断疾患イニシアチブ（IRUD）において原因が明らかになったうちの半数が指定難病であるとの結果が示すように、1つ1つの原因遺伝子をターゲットにした検査では限界がある。さらに検査体制を充実させるためには、今回提示した「指定難病遺伝子パネル検査」（案）のようにNGSパネル検査を保険収載することが必要になる。本提案はWebアンケート調査でも多くの賛成の意見が得られ、今後具体的な開発を行う必要がある。

今回、指定難病に限った遺伝子パネル検査を提案したのは、以下の背景がある。保険収載される検査は、通常IVD・MDでの開発が必要になる。しかし、難病の「検査」はIVD・MDではなく、基本的にはLDTでも保険収載されている。これは、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年5月30日）（難病法）により指定難病が定義されており、その診断基準が定められ、患者さんの実態が明らかされ、そして患者さんの申し出によって医療費助成などの支援が行われていることが背景にある。そして、この指定難病の診断に支障が出ないように、たとえIVD・MDでなくても必要な検査が保険収載されてきたようである。

一方、小児慢性特定疾病は、児童福祉法（平成27年1月改正）を背景としており、「診断の手引き」によって診断が行われており、難病法のような明確な診断基準とはなっていない。そのために、小児慢性特定疾病には「検査」が必要な多くの遺伝性疾患が含まれているにもかかわらず、そのほとんどが保険収載されていないのが実情である。この問題を解決し、小児慢性特定疾病を含めた多

くの難病の遺伝子パネル検査を開発するためには、保険収載の検査として認められる LDT の条件を設定し保険収載の仕組みを構築する方法が考えられる。

研究の最後に行った Web アンケート調査からは、改正医療法への理解は進んでいるが、研究室においては人材や設備の不足などから、その体制の構築は十分ではないことが判明した。現在、指定難病の「検査」の保険収載が進められ、衛生検査所での検査体制が充実してきている。さらに、「指定難病遺伝子パネル検査」(案)が保険収載され衛生検査所での実施が可能となった場合には、診療に用いる「検査」を研究室で実施する負担は大きく軽減する。診療に用いる「検査」の集約化を進め、研究室での負担を軽減し、「検査」の充実を図ってゆくことが必要と考える。しかし、この「指定難病遺伝子パネル検査」(案)には小児慢性特定疾病の「検査」は含まれない。小児慢性特定疾病の疾患は指定難病よりも多く、アンケート調査からも、その「検査」については保険収載の強い要望がある。

## E. 結論

1. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」を作成した。国で実施されている全ゲノム解析実行計画においても、研究結果を診療にもちいるためには本指針に従うことが必要であり、今後関連学会や難病診療に関係している方々へ周知してゆく。
2. 保険収載を目指した「指定難病遺伝子パネル検査」(案)の構想を立案した。本構想は、アンケート調査においても多くの関係者から支持されており、今後の開発が重要である。
3. 難病「検査」の情報に関する Web 検索システムを構築し、ホームページ上に公開した。
4. 2021年3月の Web アンケートからは、改正医療法への理解が促進され、保険収載の「検査」の体制が充実し、難病診療に役立っていることが明らかになった。現状では、研究室での

「検査」の実施も多いが、今後「指定難病遺伝子パネル検査」が開発され、保険収載されることにより「検査」が集約化され、研究も効率化することが望まれる。

## F. 文献

- 1) 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針 (<http://www.kentaikensa.jp/1478/17041.html>)
- 2) 遺伝学的検査検索サイト (<http://www.kentaikensa.jp/search/>)
- 3) Adachi K, Satou K, Nanba E. Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan: Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act. J Hum Genet 2021 May 31. Online ahead of print.

演題名; 多施設共同レジストリによる脊髄性筋萎縮症成人例の長期フォローアップ研究  
(jREACT-SMA)

氏名; 勝野 雅央、佐橋健太郎  
所属; 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

### 要旨

アンチセンス核酸医薬ヌシネルセンは脊髄性筋萎縮症(SMA)乳幼児、小児患者を対象とした臨床試験において、生命予後、運動機能獲得に対し明確な効果を示し、SMA初の疾患修飾薬として全SMAの型に対し医薬品認可されている。ヌシネルセンも含めた治療や、医療的ケア、リハビリテーション向上の恩恵によりSMA予後が大きく改善し、今後小児患者の成人移行例の増加が予想されている。一方、SMAには成人期発症型も存在するが、成人患者の自然歴に関する長期データは少なく、成人患者に対する治療有効性の証明も十分になされていない。また治療効果の長期的な経過観察が臨床上、重要と考えられるが、その土台となるデータベースが本邦には存在しない。そこで本研究では、SMAの成人患者を対象としたデータベースを構築し、疾患の自然経過および治療有効性に対する理解を深め、成人期治療のエビデンスを確立することを目指している。

#### A. 研究目的

本研究は、SMAの成人期自然歴の解明および成人期適正治療に関するエビデンス創出のために、本邦におけるSMAの成人患者に関する縦断的データを収集するためのレジストリを構築することを目的とする、多施設共同前向き観察研究である(Japan REgistry for Adult subjeCTs of SMA: jREACT-SMA, UMIN000042015)。

#### B. 研究方法

研究体制は、名古屋大学が研究代表施設となり、全国18の共同研究施設(東北大学、筑波大学、東京大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター、横浜市立大学、横浜市立大学附属市民総合医療センター、山梨大学、京都大学、神戸大学、鳥取大学、鹿児島大学、国立病院機構北海道医療センター、仙台西多賀病院、新潟病院、下志津病院、大阪刀根山医療センター、沖縄病院)からなる。名古屋大学神経内科学が研究事務局業務を務め、名古

屋大学先端医療開発部と協働し、データ収集のためのEDC(Electronic Data Capture)の構築を行っており、先端医療開発部はデータマネージメント業務、データ集計・解析を兼務する。また外部委託としてメビックス株式会社がモニタリング業務および事務局業務(分担)を担当する。

研究対象者は *SMN1* 遺伝子の欠失または変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1以上である、18歳以上のSMA患者とし、目標症例数は100とした。評価項目は TREAT-NMD(<https://treat-nmd.org/>)のSMAコアデータセットにならい、体重、運動マイルストーン、運動能力(2分/6分間歩行試験[2MWT/6MWT]、ハマーミス機能的運動評価尺度拡大版[HFMSE]、SMA用上肢モジュール改訂版[RULM]、Medical Research Council[MRC]スコア、握力/ピンチ力、舌圧)、患者報告アウトカム/生活の質尺度(SMA機能評価スケール改訂版[SMAFRS-R]、ALS機能評価スケール改訂版[ALSFRS-R]、多次元疲労一覧表[MFI-20]、嚥下障害アンケート[SDQ]、臨床的全

般印象度-重症度/改善度[CGI-S/I], Total Global Impression[TGI], 改訂版ランキンスケール[mRS]), 生理検査(神経伝導検査, 呼吸機能検査)、血液検査などが含まれる。初診時以降ベースライン時までの後ろ向き観察期間に加えて、最大 60 ヶ月のフォローアップ期間に少なくとも 1 年に 1 回、診療情報が前向きに収集される。登録期間は 2020 年 12 月～2022 年 5 月(18 ヶ月)とし、データ収集期間は 2020 年 12 月～2025 年 5 月(11 ヶ月)としている。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、また個人情報保護法にも対応遵守し、各研究施設において倫理審査の承認の上、遂行される。

本研究は、バイオジェン・ジャパン株式会社と研究代表者(勝野)との共同研究契約により、研究費の提供を受けるが、バイオジェン社は対象者データの収集・入力・解析に介入することはない。また、研究実施の際、本研究に関与する研究者は利益相反委員会に必要な事項を申告し、審査と承認を得るものとしている。本研究成果の学会発表および学術雑誌への投稿等に際しても、適切に利益相反の状況を開示することとしている。

### C. 研究結果

研究開始に先立ち、参加施設全体の Web 会議にて、評価項目内容も含めた研究方法、EDC データ入力方法、データ利用・発表に関する事項の確認・承認を完了しており、名古屋大学神経内科、先端医療開発部(ARO)、バイオジェン社、メビックス社(CRO)と定例 Web 会議を開催し、研究進捗状況や今後の研究方針について協議・確認を行なっている。

名古屋大学を皮切りに、18 共同研究施設のうち 17 施設において倫理委員会承認が終了し、研究開始から 6 ヶ月の時点ですでに 43 症例の登録が完了しており、順調な進捗といえる。

また最終決定した研究プロトコルについて学会発表による報告を行なっている。

### D. 考察

ヌシネルセンは全ての SMA の病型に対しその効能より潜在的有効性を有することが想定されているが、高度機能低下例、慢性進行例も含めた成人患者の治療有効性に関し、十分な解析は行われておらず、むしろ実臨床では、乳幼児や小児と比べて成人では効果が見出されにくいことが指摘されている。

SMA ではこれまで治療法がなかったこともあり、専門医による診療・フォローアップや、遺伝子解析さえ行われていない例が存在し、成人期を含めた自然経過に関する長期包括的な前向き研究も限られてしまうという状況であった。また SMA は希少疾患である故に、単独施設での SMA 診療患者数はどうしても限定されてしまうため、ヌシネルセンの開発を契機に、多施設共同のオールジャパンでの、成人 SMA 患者の、共通化した観察項目を用いての集学的評価は重要と考えられる。研究代表施設として行う、プロトコル決定、EDC 構築、倫理審査承認、さらに共同研究体制の確立、登録患者数の確保も含め、これまでの本研究の進捗は良好と判断される。

jREACT の横断および前向き縦断研究により、本邦の成人 SMA 患者の把握、臨床情報および SMA 自然歴に関する新たな知見が得られるとともに、ヌシネルセン、さらに今後本邦でも医薬品認可が見込まれる、経口選択的スプライシング修飾薬リスジプラムの有効性についての理解につながることを期待される。

また、別研究により進めるバイオマーカー研究と並行することにより、臨床情報と紐付けてのバイオマーカー開発を推進し、患者および医療従事者にとって関心の高い、SMA 成人期治療のエビデンス創出および適正使用対象の指針提示が目指される。

### E. 結論

比較的大規模な成人 SMA 観察研究が開始されており、今後定期的な解析結果の中間発表を予定している。

### F. 文献

なし

演題名；成人期発症遺伝性神経・筋疾患における未発症遺伝子診断の現状と今後の課題

氏名；矢部 一郎

所属；北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室

### 要旨

遺伝性神経・筋疾患に対する治療薬の開発の進展にはめざましいものがある。そのため、今後は早期発見、治療を目的とした遺伝カウンセリングおよび発症前診断が増加することが予想される。しかし本邦では発症前診断実施までの手順が確立しておらず、施設によってその実施体制は異なる。今後、発症前診断体制の均てん化を実現することは、遺伝診療体制の構築の一助となるのみならず、本邦において遺伝性神経・筋疾患を対象とする治療法開発研究を促進するためにも重要である。そこでわれわれは、2020年度時点の本邦における発症前診断の現状を把握するために全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員施設を対象にアンケート調査を行い、その結果を本ワークショップで報告した。さらに現在、アンケート調査に協力いただいた施設のなかで治療法の有無により異なる手順をとっていた施設を対象にインタビュー調査を行っており、よりよい実施体制の構築に必要な要因を検討する予定であることも報告した。今後の展望として、インタビュー調査で抽出された要因をもとに、発症前診断の標準的な手順書案を作成した上で、当研究班および日本神経学会と連携してワーキンググループを組織し、我が国における標準的発症前診断手順を作成することをすることを旨とする。

#### A. 研究目的

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断および遺伝カウンセリングの実施体制の構築を目指し、本邦における発症前診断の実施体制を把握し、よりよい体制の構築に必要な要因を検討する。得られた結果を踏まえ、発症前診断の標準的な手順書案を作成し、体制の均てん化を目指す。

#### B. 研究方法

量的研究と質的研究を組み合わせ用いる横断的ミクスドメソッド研究。第一フェーズで量的研究を行い、その結果を続く質的研究によって深化する説明的順次デザインを用いる。

##### 〈対象者〉

- ・量的研究：129例  
2020年8月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全施設の代表者
- ・質的研究：11例  
量的研究において治療法の有無による異なる

手順をとっていると回答した施設のアンケート回答者

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学大学院 医の倫理委員会の承認を得て実施している（医 19-063）。

#### C. 研究結果

アンケート調査では129施設中87施設より回答を得た。2014年から2019年の5年間で合計312件の発症前診断が実施され、遺伝性ATTRアミロイドーシスが88件（28.2%）と最も多くを占め、脊髄小脳変性症（76件）、筋強直性ジストロフィー1型（71件）と続いた。発症前診断の実施率は、本邦における同様の過去の全国調査と比較し、疾患によらず全体的に増加傾向にあった。発症前診断及び遺伝カウンセリングを実施した55施設のうち、実施までの手順を定める施設は、根治療法がない疾患のうち、高次脳機

能障害がある疾患で69.1%、ない疾患で61.8%であったのに対し、根治療法がある疾患では56.4%であった。

#### **D. 考察**

約6割の施設が成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断実施までの手順を定めていた。今後はインタビュー内容を逐語録化した上で、データ分析を行い、対象者の経験や見解から発症前診断の体制構築に必要な要因を抽出する。そのうえで、標準的な手順書案を作成する。その作成案を基盤に当研究班および日本神経学会と連携してワーキンググループを組織し、我が国における標準的発症前診断手順を作成することを目指している。

#### **E. 結論**

遺伝性神経・筋疾患の発症前診断の実施体制の構築を目指し、本邦の現状を把握した上で標準的な手順書を作成することは急務である。

#### **F. 文献**

- 1) Yoshida K, et al. J Hum Genet. 52:675-679, 2007.
- 2) Tanaka K, et al. J Hum Genet. 58:560-563, 2013.

遺伝子診断検査における倫理的・法的配慮  
日本における出生前・着床前検査の議論の歴史からみえること

齋藤有紀子

北里大学医学部附属医学教育研究開発センター医学原論研究部門

要旨

日本における出生前診断・着床前診断の施策・議論を、1990年代と2020年代で比較する。優生保護法が改正された1990年代、日本では生命誕生に関わる新しい技術が優生思想に傾かないよう、妊婦の希望や知る権利との関係とともに議論が重ねられていた。国際会議で合意された「性と生殖の健康と権利(リプロダクティブ・ヘルス&ライツ)」と、「優生思想の否定」を、どのように両立させ、バランスをとるかが問われていたということもできる。優生保護法改正から四半世紀、2020年代に入ると、リプロダクティブ・ヘルス&ライツに軸足を置く発言や規定が増えてきた。一方で、胚や胎児に遺伝子疾患が確認されることが、障がいをもつ子を産まないようにと迫る優生学的な強制力になりうることを危惧する提言も存在する。患者・家族の身近に寄り添う専門家は、①自律・自己決定権の尊重と、②優生思想・優生施策の否定、2つの概念の両立とバランスを問い続けていく必要がある。

A. はじめに

日本における出生前検査の議論は、羊水検査が普及し始めた1970年代から続いている。1990年代に“胚の段階で検査を行う着床前診断”と、“妊婦の血液のみで行う非確定的出生前検査”が登場し、学会や行政が相次いで規定を作成した。

本報告では、1990年代と現在(2020年代)の国内外の議論・施策を比較しながら、日本社会と専門職に問われていることを考察する。

B. 考察①:1990年代

a. リプロダクティブ・ヘルス&ライツ(1994)

1994年、国連カイロ国際人口開発会議(カイロ会議)でリプロダクティブ・ヘルス&ライツ(性と生殖の健康と権利)が提唱され、「子どもを産むか産まないか、いつ産むか、何人産むかを定める自由」、「カップルが健康な子どもを持てる最善の機会を与えるよう適切なヘルスケア・サービスを利用できる権利」が明示さ

れた。カイロ会議には日本政府も参加し、その「行動計画」\*1に合意している。

b. 優生保護法から母体保護法へ(1996)

一方、同時期の日本には、まだ優生保護法(1948~1996)が存在していた。第1条で「不良な子孫の出生防止」が目的とされ、「別表」には神経筋疾患を含む病気や障害が、強制不妊手術可能な対象としてリスト化されていた。

1994年、カイロ会議にNGO団体として参加した日本の女性障害者が優生保護法の問題点を世界に発信したことをきっかけに\*2、厚労省・国会も動き出した。1996年、「優生思想に基づく部分が障害者に対する差別となっていること等にかんがみ」という厚生事務次官通知\*3と共に、優生保護法は母体保護法に改正された。

c. 着床前検査に関する見解(1998)

優生保護法が改正された2年後、日本産科婦人科学会(日産婦)は、着床前診断を臨床研究として開始するために「見解」\*4を公表した。対象を「重篤な遺伝性疾患」と規定したが、論点となったのは、そこに具体的な疾患名を例示するか否かであった。例示すれば、「重篤」の程度が社会に共有され、技術の濫用に歯止めがかかる。しかし名指しされた疾患は、「選別して産まない選択をしてもいい」と専門家集団が認めることとなる。

日産婦は倫理委員会で筋ジス協会理事と意見交換をするなど議論を重ね、結局、具体的な疾患名を例示しないことと決めた。議事録には、「患者のためとはいえ、生命を選別することに苦痛を感じている」、「患者の希望だけでPGDを行うなら、学会の見解も倫理委員会も必要ないということになる」など、医師としての葛藤も記されている\*5。

#### d. 母体血清マーカー検査に関する見解(1999)

90年代には、妊婦の血液で行う非確定的な出生前検査の登場も議論を呼んだ。厚生省(当時)は専門委員会を設置し、1999年に「母体血清マーカー検査に関する見解」\*6をまとめた。検査の対象となる疾患として「21トリソミー及び神経管欠損」が明記されたが、歯止めの意図というよりは、当時検出可能とされているものを周知する意図が強かった。

むしろ歯止めの趣旨は、本文の「医師が妊婦に対して、本検査の情報を積極的に知らせる必要はない」という文言に込められた。受検は妊婦の自由意思でなく、医師の情報提供の裁量に任されたが、「妊婦から説明の要請があり、本検査を説明する場合には別紙のような内容について十分に配慮すべきである」とされ、情報提供が否定されたわけではなかった。専門的なカウンセリングとの連携体制の構築や、「障害の有無やその程度と本人及び家族の幸、不幸は本質的には関連がない」などの言葉も書き込まれた。

### C. 考察②:2020年代

#### a. 日本学術会議の提言「人の生殖にゲノム編集技術を用いることの倫理的正当性」(2020)

2020年は、ゲノム編集の開発がノーベル化学賞を受賞した年である。ヒト胚にゲノム編集が応用されれば、生まれてくる生命に一定の要素を加除することが可能になり、それは、「治療」「療養支援」と呼ばれたり、「増強(エンハンスメント)」と称される。

日本学術会議は、2020年の提言\*7で、「人の生殖へのゲノム編集利用でもまた、胚あるいは胎児に新たな遺伝子疾患の発生が確認されれば、人工妊娠中絶や流産・死産も含めて、疾患や障がいをもつ子の出産が回避されることが暗黙の了解となっている。それゆえ、ゲノム編集による子の遺伝的改変は、妊娠・出産を引き受ける女性に疾患や障がいをもつ子を産まないようにと迫る優生学的な強制力となりうる点で、旧優生学と同型の発想がある」と警鐘を鳴らした。

この提言は、治療や療養支援は、「きわめて切実かつ正当な期待」であると認めつつ、「改善が一種の義務と見なされるとすれば、現に生きている障がい者や難病者に対して生まれてくるべきでなかったというメッセージを送ることにもなりかねない」とし、当事者の切実性にのみ依拠せず、当事者を含めた社会的影響に配慮した施策を求めている。

#### b. 日本産科婦人科学会のPGT-Mに関する倫理審議会資料(2021)

2021年、日産婦はPGT-Mに関する倫理審議会最終報告書\*8をまとめ、「重篤」の解釈を変更し、対象疾患拡大に実質的に舵を切った。資料に綴られた次の文章には、1998年のような葛藤より、女性の知る権利が強調されている。

「妊娠した場合にそれがどのような妊娠であるのか(どのような胎児なのかを含めて)を知る権利(知りたくない権利も含まれる)を有しており、そしてその妊娠を継続するのか、中絶するかについて、ひとえにその女性自身がこれを決定する権利を有する。学会は、この女性のかげがえのない権利をサポートする責任がある。メディアがいつも持ち出す“命の選別”、“優生思想”、“声なき声”という見出しは、女性に対するパワハラではないのか?」\*9

### c. NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書(2021)

妊婦の血液による出生前検査についても、個人の知る権利に軸足を移す動きがある。厚生科学審議会の専門委員会報告書<sup>\*10</sup>は、1999 年来の原則について、方針転換することを明らかにした。

「積極的に知らせる必要はない」とする方針は、出生前検査に関する課題への適切な解決策であるとは言えず、今後は、妊娠・出産に関する包括的な支援の一環として、妊婦及びそのパートナーが正しい情報の提供を受け、適切な支援を得ながら意思決定を行っていくことができるよう、妊娠の初期段階において妊婦等へ誘導とならない形で、出生前検査に関する情報提供を行っていくことが適当である」。

### D. 結論

1990 年代と 2020 年代の施策・議論を概観してきた。価値観が少しずつ変容しているようでもあるが、内在する倫理的課題は変わらずますます先鋭化しているようにもみえる。

出生前・着床前診断を考えると、求められているのは、①自律・自己決定権の尊重と、②優生思想・優生施策の否定、その両立とバランスではないか。

両者は決して対立する概念ではない。多様な背景をもつ人のリプロダクティブ・ヘルス&ライツを尊重し、検査対象となる疾患や障害を施策や指針の中で名指しせず、どのような生命も生まれてくることを否定されない社会を、専門家は支持し続ける必要がある。

本報告では十分言及することができなかったが、日本神経学会が、日産婦の PGT-M 倫理審議会に 2021.1.19 付で提出した「着床前診断に関する意見書」は、成人発症の神経変性疾患を一律に検査対象と名指ししなかった点、大きな意義があったと考える。

### E. 文献

1. 外務省監訳：国際人口・開発会議「行動計画」—カイロ国際人口・開発会議(1994年9月5-13日)採択文書、世界の動き社、1996

2. 毎日新聞：旧優生保護法を問う、障害ある命、認めて 24年前、世界に撤廃訴えた女性「多様性のある社会に」、2018.5.4  
<https://mainichi.jp/articles/20180504/ddm/041/040/106000c>
3. 厚生省事務次官通知：優生保護法の一部を改正する法律等の施行について(抄)、1996.9.25  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta9676&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta9676&dataType=1&pageNo=1)
4. 日本産科婦人科学会：「着床前診断」に関する見解、2008.10 発表(2019.8.28 更新)  
[http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content\\_id=31](http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=31)
5. 日本産科婦人科学会：平成 16 年度第 1 回倫理委員会議事録、2004.6.18
6. 厚生科学審議会先端医療技術評価部会：母体血清マーカー検査に関する見解、1999.7.21  
[https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1107/h0721-1\\_18.html](https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1107/h0721-1_18.html)
7. 日本学術会議：人の生殖にゲノム編集技術を用いることの倫理的正当性、2020.8.4  
<http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-t292-5.pdf>
8. 日本産科婦人科学会：「PGT-M に関する倫理審議会」最終報告書、参考資料、ご意見の掲載に関するご案内、2021.6.10  
<https://www2.cstorage.jp/public/tTtoAADj6IbA9IYBC0x542GCsTxqUjvuiOtIIMqHab07>
9. 小西郁生：出生前診断・人工妊娠中絶を考える—ヒトの進化の観点から—、臨床と研究、97(4)、(19)–(22)、2020
10. 厚生科学審議会科学技術部会：NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書、2021.5  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000783387.pdf>

演題名;対象疾患の拡大を目前とした着床前診断(PGT-M)に於いて  
脳神経内科医が求められる対応とその課題

氏名;長谷川一子

所属;国立病院機構相模原病院脳神経内科/臨床研究センター神経難病研究室

### 要旨

この度、日本産科婦人科学会は着床前診断 preimplantation genetic test for monogenic disorder: PGT-M の対象疾患の拡大を決定した。これにより遺伝性神経疾患の多くが対象疾患となることが予想され、脳神経内科および日本神経学会が事前に対応策を論じておく必要が生じた。ここでは PGT-M の歴史的展開、優生思想との関わりを中心に論じ、PGT-M に対する脳神経内科医のあり方については筆者の現時点での考え方について述べた。人の基本的欲求には“最良の赤ちゃんを望む”も含まれる。最良の赤ちゃんを得ることと優生思想排除、受精卵の選別、医療倫理との間には矛盾点多々あり、統一した結論を得ることは困難である。現時点では意見に多様性があること、論議がなされることがむしろ望ましいと考える。

#### A. 研究目的:

着床前診断を巡る問題点を数多くの遺伝性神経難病を診療している脳神経内科医の立場から明らかにする。

#### B. 研究方法

着床前診断の歴史的背景、2020年における重篤な疾患の定義を変更することに関する問題点、優生思想との関連などについて日本産婦人科学会の公開資料<sup>1)</sup>(患者および患者会からの意見書を含む)をもとに検討する。なお適宜参考文献も参照した。

(倫理面への配慮)

日本産婦人科学会(以下、日産婦)の公開資料、公開されている文書類を解析、あるいは出版物を参考として検討するため、特に倫理的配慮は必要としない。ただし、患者、患者会からの意見書などの提出物については個人が特定できないような配慮を行っ

た。

#### C. D.研究結果と考案

1) 着床前診断の現在までの歴史～対象疾患を中心に～<sup>1-4)</sup>:

着床前診断 preimplantation genetic test/ diagnosis: PGT/PGD とはいずれかに遺伝的素因がある夫婦に対して、排卵誘発・卵の採取を行い、体外受精により得られた受精卵の遺伝情報を検査/診断することである。なお、PGT/PGD には本報告書の対象である PGT-M のほかに PGT-SR: PGT for chromosomal structural rearrangement (染色体構造異常に起因する習慣流産を対象とする)、PGT-A: PGT for aneuploidy (着床前胚染色体異数検査)とがある。

我が国における PGT-M の歴史的展開は、1998年に重篤な遺伝性疾患に対する PGD が容認された事に始まる。次いで 2004年に厳格な枠組みでの

PGD の臨床実施が解禁された。当時、慶応プロトコール(重篤な遺伝性疾患の診断に限る, 受精卵の質の評価はしない)と, 東邦大学プロトコール(受精卵診断については重篤度を問わない。胚の質をスクリーニングする), との二つがあった。PGT-M については当初から生命の選別手段であるとの認識はあったが, 検査希望者の自己決定権, 基本的人権, 幸福追求権が重視され, 優生思想や生命の選別ではないとの認識のもとに実施されるようになった。

ここで“重篤”の定義であるが, 1996 年には「成人に達する以前に生存が危ぶまれる状況になる疾患」, 2016 年には「成人に達する以前に日常生活を著しく損なう状態が出現したり, 生存が危ぶまれる状況になる疾患」, 2020 年の改定案は「成人に達する以前に」を省き, 「日常生活を強く損なう症状が出現したり, 生存が危ぶまれる状況になる疾患で, 現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか, あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要のある状態」とされている。すなわち, 日産婦の PGT-M の対象疾患に関する論議は“重篤”の定義と発症時期が“成人に達する以前”の二つの点を中心としている。PGT-M 倫理審査会で守るべき基本規則の中には「優生思想排除」の記載はあるが, 「生まれてくる子の福祉を優先とする」とされ, 優生思想に関する論議はなされていない。さらに, PGT-M 実施申請者の希望によって施行を検討されるが, 対象となる疾患に関する知識の欠如, 対象となる疾患遺伝子変異を有していても浸透率の問題が有り, 未発症のまま天寿を全うすることもある事実に対する配慮がないこと, 対象となる疾患に関連する学会に対してのアプローチが全くなかったことなどの問題がある。また, PGT-M での遺伝子異常の検出の正確度, PGT-M での操作による卵の障害に関する情報開示, 妊娠率・出産率に関する情報開示がない点, 目的とした疾患遺伝子以外の状態に関するスクリーニングは行わない事についての明示がないことも問題と思われる。現時点では数少ないが, 遺伝性神経疾患の治療法や疾患修飾因子に関する研究の発展にはめざましいものがあり, 生存が危ぶまれる状況が次第に減じていることも

事実である。

日本神経学会は重篤性の定義に「成人に達する以前に」の削除に関する再考と, カウンセリング業務の整備を要望したが, 日産婦の再考には至らなかった。現在, 修正案として 2020 の改正案に付記として「ただし, 成人以降に発症する疾患事例に関しての重篤性, PGT-M 実施適応の判断は専門学会(臨床と遺伝関連)に依頼し, 意見書 A(専門学会より)を提出いただくことを必須とする。」が追加されている。なお, 意見書 A とは①分子遺伝学的な視点での診断正確性と重篤度の基準)を元に判断. ②当事者の生活背景や置かれた立場・考えも考慮し判断. の二つから成る。「過去に経験のない疾患につき, 意見書 A の提出を要望するとの記載があり, 意見書 A②については個別性が高いことから, 使い回しをされないような記載が望ましいといえる。

日本神経学会の意見書により「成人に達する前に」が一部復活したと推察できるが, この文書復活に対して対象となる患者会からの猛反発もある。反対の要旨は「神経学会の反論にびっくりした」, 「神経学会の意見を一方的に重視すべきではない」, 「力があるらしい神経学会の意見に負けるな」, 「神経学会の意向を真に受けるな」, 「神経学会の診療している疾患の保因者だけハードルが高くなるのは, 全く納得できない」, 「神経学会は今更何様と思っているのか?」などであった。神経学会の意向や今回の意見書を提出するに至った背景, 当該疾患患者への配慮などを鑑みての意見というよりは, 一部の言葉に対する反応が多くみうけられ, 最近のネット社会でみられるいわゆる炎上の縮図が垣間見えた。一方, 神経学会の意向に対して安堵したとみられる当事者や患者会からの反論はなかった。脳神経内科医としてのあり方は反論を厳粛に受け止めると共に, 当事者の心理と人権を鑑みつつ, また, 新規治療開発を目指しつつ, 当事者と共に悩み, よりよい方法を模索しつつ前進していく態度を示し続けることが大切である。

2) PGT/PGD の目的<sup>1-4)</sup>と脳神経内科医の立場:

なぜ PGT/PGD を行うのか? という根本的な問いか

けがあると思う。前述と一部繰り返しになるが、日産婦の資料によれば「PGT-Mの目的は最良の赤ちゃんの誕生ではなく、該当する遺伝性疾患の遺伝子変異を保有する受精卵の排除である。」としており、排除とは生命の選別と同一であるという認識はなく、PGT-M申請者(希望者)の「自己決定権によるPGT-Mを実施することの決定であり、基本的人権/幸福追求権に基づくPGT-M実施であるため、優生思想や生命の選別ではない。」との記載もある。検査希望者の権利を重視することにより、優生思想、生命の選別という事実を論じるのを回避しているようにも思える。また、申請者が望んだことは特に審査なしに、申請者の希望を叶えるために実施するという文脈が成り立つ。これは当事者の希望を叶えるよい医師という図式とはなるが、医師としてそれでよいのだろうかという疑問は残る。

脳神経内科医として当事者の置かれた背景、PGT-M実施の希望については担当医として、ある程度把握することができる。しかし、PGT-M施行が当事者そのものの希望か、実施に対する他の家族や社会からの強要はないのか、なぜ希望するか、当該疾患は排除されても他の疾患が生じる可能性は残されていることを周知しているかなどの危惧を覚える。さらに当事者がPGT-Mの妊娠出産にいたる諸問題に関する理解と同時に、おそらく存在するであろう当該疾患に罹患している家族内の患者の存在の否定とされないか、PGT-Mで誕生した疾患遺伝子排除ベビーが救世主ベビーやヤングケアラーにならないか、などの疑問も生じる。

前述した意見書Aを記載することは脳神経内科医もしくは日本神経学会の当該関係担当脳神経内科医にとって、生命の選択権の一票を与えられることは、心理的負担が大きい。担当している患者、もしくは患者関係者からのPGT-M実施申請がなされたときに、申請者の背景を知る立場からはPGT-M実施については大局的には反対、個別事情を鑑みると賛成と恰もハムレットの煩悶のような記載となる可能性もある。よって、日本神経学会としての集学的意見をベースに個々の状況を加味した意見書Aの作成が望

まれる。さらに、社会情勢の変化、医学の進歩による新規治療法の開発によっても意見書Aは改変され続けるべきであると考える。

### 3) 優生思想雑感<sup>1-5)</sup>:

ヒトの基本的欲求としてよい赤ちゃんが欲しいというものがある。妊婦、妊婦をとりまく家族すべてがそう願っている。「よい赤ちゃん」「最良の赤ちゃん」とは何か、を単純に列挙すると、五体満足、眉目秀麗、知能が高い、背が高い、健康であること、などを夢描く(日本人同士であれば単一民族であるが故、髪や肌の色は問題とならない)。出産間際にあたっては、最良の赤ちゃんを望むといえども現実路線では、母子ともに無事で生まれてくれればよい、五体満足な赤ちゃんであればよいとなる。多くの親および親族は赤ちゃんが長じるにつれ、願望や夢が次第に現実直視により縮小し、悪いことをせず、自活してくれればよい、という希望に落ち着く。端的な述べ方をすれば、五体満足=優生思想となる。無意識のうちに優生思想に基づいた発想をしているという事実には戦慄する。なお、優生思想に基づいた旧優生保護法がかつてあったが、その中の別表に記載されている疾患は遺伝性精神病、遺伝性精神薄弱、顕著な遺伝性精神病質、顕著な遺伝性身体疾患(ハンチントン病、遺伝性脊髄小脳変性症、進行性筋ジストロフィー症など22疾患)、強度な遺伝性奇形である。遺伝性神経疾患の多くはこの優生保護法の対象疾患であった。

やや古い話になり、見直しもあると聞くがローレンツ<sup>6)</sup>による攻撃性という面からみると、ヒトとチンパンジーは、捕食行動や防衛行動でみられるdefensive(reactive) aggressionと異なり、社会的文脈に応じて適切に制御されている攻撃性offensive aggressionを示すとされる。権力闘争は言うまでもないが、自分と異なった形質を有するヒト、言い換えれば弱者を攻撃、あるいは排除する傾向にあり、残念ながらヒトとは差別を好む動物であるようである。しかし、差別、もしくは優越感をなくしたヒトとは何だろうか? 文明の誕生以前の石器、狩猟時代からリーダー(支配者)とその他被支配者とがあったことが確認されており、差別

化,あるいは層別化は文明の原動力であった可能性もある。そうすると他者に対する優越性をなくしては文明の発達はなく,優越性→優生思想の誕生という系列かも可能となり,優生思想—裏返せば攻撃性—は残念ながらヒトの基本的な本能なのかもしれない。また,ある意味では文化,文明を築く原動力の一つなのかもしれない。

昨今の遺伝子クローニングの技術の進歩により,デザイナーベビー構想がある。これは生殖目的のクローニングであり,親,親族の願望を具現するべく誕生した構想である。筆者の知識にはなかったがデザイナーベビー(最良の赤ちゃんを作る)のほかに,救世主きょうだい(ドナーとなるために作る),聾者の胚の排除(身体的,もしくは精神的な病気や障害を持つであろう個体が生まれてくることを防ぐこと),がある。つまり,PGT-Mとは技術革新と優生思想具現とが容易に結びつく技術であることに留意していく必要がある。

小椋による着床前診断のエスカレーションの諸段階<sup>7)</sup>によれば,PGT-Mは9段階のうち現在は5段階:人生の遅い時期にほぼ確実に発症する遺伝性疾患の素因(例:ハンチントン病),6段階:人生の比較的遅い時期におそらく発症するが,確実に発症するとは言いえない疾患の素因(例:もろもろの家族性癌の素因)に達しており,次第に7段階:多因子性もしくは他院性の疾患素因(例:糖尿病,心臓または循環器疾患,喘息),8段階,9段階へとエスカレートしていく可能性についての警鐘を発している。脳神経内科医に求められる対応は非常に困難な状況といえる。長期に亘る展望をもって,日本神経学会共々優生思想による差別化が生じやすい遺伝性神経疾患罹患者と共にある姿勢を示しつつ,疾病克服に関する努力を怠ってはいけない。

#### 4) PGN-Tの現状～自験例から～:

海外のPGDの現状をみると,診断対象となる疾患には神経疾患が多い<sup>8)</sup>。Harperらの集計によれば,筋緊張性ジストロフィー症,ハンチントン病 Huntington's disease: HD,脆弱性X症,脊髄性筋

萎縮症,デュシャンヌ型筋ジストロフィー症はトップ10疾患にある。数年前にある患者会で本人がat riskの出席者から,「我が国ではPGT-Mができないから〇〇国で,PGT-Mを受けて,挙児を得たい」という話を伺った。当時は「なるほど,よく考えればそのような技術はあるだろうな。」と思う程度であったが,兄弟が△△と診断されたので,未発症遺伝子診断を受けた。遺伝子診断の結果をもって,家族会議を開き,家族内の遺伝子診断(全員未発症)の是非について論議した。このうち数人が未発症遺伝子診断を受け,結婚をしているものもあったので法的には認められていないがPGT-Mで,健常児を得た。という事例があった。「現場は待たなし」の状況である。

#### 5) まとめ:

PGT-M倫理審議会2021.4から抽出し得た問題点は以下にまとめられる。

##### (1) PTT-Mに関する問題点

- ① 優生思想の排除とはいえない。
- ② 命の選別ではないとはいえない。
- ③ 生命の質の選択である。
- ④ 当事者の基本的人権,幸福追求権に則ってPGT-Mを施行するという一方で,倫理的な論議を回避している。
- ⑤ 当事者の肉体的・経済的負担が大きい
- ⑥ PGT-M後の受精卵の障害の有無,妊娠率,出産率の公表がなされていない。

##### (2) 我が国の現状に関する問題点

- ① 我が国は福祉が充実している国とはいえない。
- ② 病気や障害を持ったヒトにとって理想的な社会とはいえない。
- ③ 当事者に関係する女性に対する社会からのプレッシャーが少なくない。

##### (3) 脳神経内科医としての現状と課題

- ① 良識ある範囲内でのPGT-Mの実施と当事者の意思を尊重したい。
- ② PGT-Mを利用しなかった,もしくは賛同せず出産し発症した患者及び患者家族の人

権を保護する。

- ③ 青年期あるいは成人期に発症した患者への治療介入とノーマライゼーションを図る。
- ④ 発症者およびその家族の立場を守ると共に、心理サポートを充実する。
- ⑤ 新規治療薬の開発に努力する。

#### (4) 目指すべき社会

- ① 誰もが幸せに満たされた世の中を目指す。
- ② 障害を持つ子を産んで育てること、障害を持って生きることに對する経済的、人的サポートのある社会を目指す。

### E. 結論

1. 脳神経内科医の立場としては、日産婦の PGT-M の対象拡大について、当該患者の心情を慮ると全面賛成とは言いがたい。
2. PGT-M の実際～成功率(出産率)、出産後の不都合な事例の有無について情報公開を望む。
3. PGT-M の実施を当事者の人権、幸福追求権による正当化は、PGT-M のあり方そのものに対する論議を避けるための方便と思える。
4. PGT-M と優生思想、生命の選択とは同一の側面を有していることを明記すべきである。
5. 対象となる疾患当事者の人権を守ることとも脳神経内科医の責務と思える。
6. 意見書 A の作成に当たっては、記載者の責任のもとでの作成ではなく、日本神経学会としての一定の見解を示し、それに準じた形での記載が望ましい。
7. PGT-M を巡る論議が昔物語となるよう、新規治療法の開発、疾患当事者の病状改善、もしくは病状維持療法の開発が待たれる。

### F. 文献

1. 日本産科婦人科学会:「PGT-M に関する倫理審議会」最終報告書, 参考資料, ご意見の掲載に関するご案内, 2021.6.10  
<https://www2.cstorage.jp/public/tTtoAADj6IbA9lYBC0x542GCsTxqUjvuiOtIIMqHab07>
2. 利光恵子: 日本における受精卵診断の認可枠組

み転換の背景 core ethics 2009

3. 千葉紀和, 上野麻子: ルポ「命の選別」誰が弱者を切り捨てるのか. 文藝春秋 2020
4. 利光恵子: 受精卵診断と出生前診断 その導入をめぐる争いの現代史. 生活書院 2012
5. マッティ・ハリユウ: 人間改良の倫理学 合理性と遺伝的難問 斉藤伸道, 脇崇晴監訳. ナカニシヤ出版 2020.
6. コンラート・ローレンツ: 攻撃-悪の自然誌. 日高, 久保翻訳 みすず書店 1970.
7. 小椋宗一郎: 着床前診断をめぐるドイツの論争—2011 年のドイツ倫理評議会答申を中心に—生命倫理 26:63-71, 2016.
8. Harper JC, Wilton L et al: The ESHRE PGD consortium: 10years of data collection. Hum Reprod Update.18:234-47,2012