

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K07867
研究課題名(和文)筋萎縮性側索硬化症の神経心理・神経放射線学的検討(言語評価法の開発を含めて)

研究課題名(英文)Neuropsychological and neuroradiological examination in amyotrophic lateral sclerosis (including language evaluation))

研究代表者
渡辺 保裕(WATANABE, Yasuhiro)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：20335540
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、原発性進行性失語症(PPA)の診断基準に基づいて、10種類の言語検査を115例に実施した。そのうち、ALS、PD、AD、PSPという4つの神経変性疾患の患者群と対照群を比較した。結果として、各群には特徴的な言語障害のパターンが見られた。また、スクリーナーの10項目は、PSP群を除いて、高い識別能力を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は比較的簡便に神経変性疾患(PPA、FTD、ALS、AD、PD、PSP、等)を含めた神経変性疾患における言語機能を評価できる可能性がある。さらに疾患による言語の特徴を描出できる可能性も示唆された。検査自体は今後オンデマンドでの実施によりより簡便になりうる。論文発表やホームページに掲載することにより本検査法を全国的に周知することにより、変性疾患による異常の早期発見にも寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted 10 types of language tests on 115 cases based on the diagnostic criteria for primary progressive aphasia (PPA). We compared four groups of patients with neurodegenerative diseases, namely ALS, PD, AD, and PSP, with a control group. As a result, we found characteristic patterns of language impairment in each group. Moreover, the 10 items of the screener showed high discriminative power, except for the PSP group.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 前頭側頭型認知症 原発性進行性失語症

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(FTD)の言語障害は、進行性非流暢性失語症(PNFA)、意味性認知症(SD)が典型であり、これらは原発性進行性失語症(PPA)の概念に包含される。研究代表者は、ALSの性格・行動評価スケール(ALS-FTD-Questionnaire: ALS-FTD-Q)および認知機能障害の包括的評価スケール(Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen: ECAS)の日本語化に携わるとともに有用性を報告してきた。一方PPAを中心とした言語障害の評価では、簡便な評価スケールが世界的にも確立されていない、かな漢字を含めた日本語の特性を配慮した評価が必要である、標準失語症検査(SLTA)やWAB失語症検査等は所要時間が長い上に必ずしもPPAの評価に即していない、などの問題が挙げられる。ログペニック型失語症(LPA)含めてPPAの3病型を鑑別する尺度(PPA評価スクリーナー)の作成は、PPAの診療のみならずALSおよびFTDの診療への寄与が期待される。本研究では、PPA評価スクリーナーの開発およびその実臨床での評価、その他の臨床パラメーター(運動機能、認知機能、定量画像検査)との関連について検討することを目標に研究に着手した。

2. 研究の目的

ALSは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-Q、認知障害の評価として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、神経変性疾患の評価に対する有用性を検討した。

3. 研究の方法

(1) PPA評価スクリーナーの作成および確定 評価項目1から9の具体的な質問項目の候補を選定する。PPA、ALSおよびFTD患者、健常対象者に対して試験的に実施し、評価における不具合の修正と質問項目の確定を行う。得点合計(中核症状+支持項目)が最も高い下位分類(PNFA、SD、LPA)が臨床診断と合致するよう各評価項目の得点を配分する。評価スケールの作成に当たっては複数の失語領域の専門家にコンサルトを行う。

(2) PPA評価スクリーナーの検証 PPA評価スクリーナーをPPAの各病型、ALSおよびFTDの多数例で実施し、正常値(normative data)を確立する。評価対象を脳血管性失語症(Broca失語、Wernicke失語、他)に広げ、本スクリーナーにおけるPPA各病型と脳血管性失語症の違いを明らかにする。PPA評価スクリーナーとSLTAと比較しPPA評価スクリーナーのバリデーションを行う。

(3) 音声データの解析 PPA評価スクリーナー実施中の、自発言語、復唱、物品呼称等の音声データを解析し、各病型の音声診断の自動化を検討する。

(4) 臨床データと臨床評価スケールの取得 単施設研究として、臨床データ(発症年齢、性、球症状の有無、病期、教育歴、発症部位、予後)、評価スケール(運動機能(ALSFERS-R)、行動異常(ALS-FTD-Q)、認知機能(ECAS)、言語(PPA評価スクリーナー、SLTA)、不安・抑うつ、呼吸機能)を取得する。収集した項目の相互関係、症状の進展様式、予後への寄与について検討する。

(5) 定量画像評価 単施設研究として実施する。MRI 定量画像および脳血流定量画像はstatistical parametric mapping(SPM)およびvoxel-based morphometry(VBM)として標準化して解析に供する。(4)の臨床評価パラメータと萎縮(MRI)と脳血流(SPECT)の相関を検討する。

(6) 多施設共同研究 PPA評価スクリーナーと臨床データ、臨床検査スケールを対象とした、さらには定量画像を加えた解析に関して、厚生労働省「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班内外との連携による多施設共同研究を推進する。

4. 研究成果

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例を含む計115例の解析を実施した(表1)。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」のカテゴリーで低下を認めた。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(図1)。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、正答率は対照 89.7%、ALS 78.6%、PD 56.0%、PSP 100%であった(図2)。

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 .

表 1 患者内訳

Group	Number	M/F	Age (y) (mean ± SD)	Disease duration (y) (mean ± SD)	Time (s) (mean ± SD)
Control	42	20/22	65.9 ± 13.3		395.1 ± 45.2
PD	25	11/14	69.7 ± 9.9	5.8 ± 3.5	403.7 ± 57.4
ALS	14	9/5	68.6 ± 10.6	1.5 ± 0.7	430.1 ± 51.2
AD	4	3/1	74.5 ± 9.2	2.5 ± 1.5	493.8 ± 78.7
PSP	11	9/2	76.2 ± 5.4	3.0 ± 1.5	545.9 ± 154.0
CBS	3	2/1	78.3 ± 6.6	6.3 ± 0.9	570.5 ± 98.5
PNFA	3	2/1	72.7 ± 8.2	1.8 ± 0.7	727.5 ± 127.5
AOS	1	0/1	77		630
LPA	1	0/1	61		495
Broca	6	2/4	77.8 ± 6.3	subacute phase	752.0 ± 169.5
Wernicke	4	1/3	71.8 ± 4.4	subacute phase	627.3 ± 79.2
Amnestic	1	0/1	75	subacute phase	520
Total	115	59/56	69.8 ± 11.3		458.3 ± 129.7

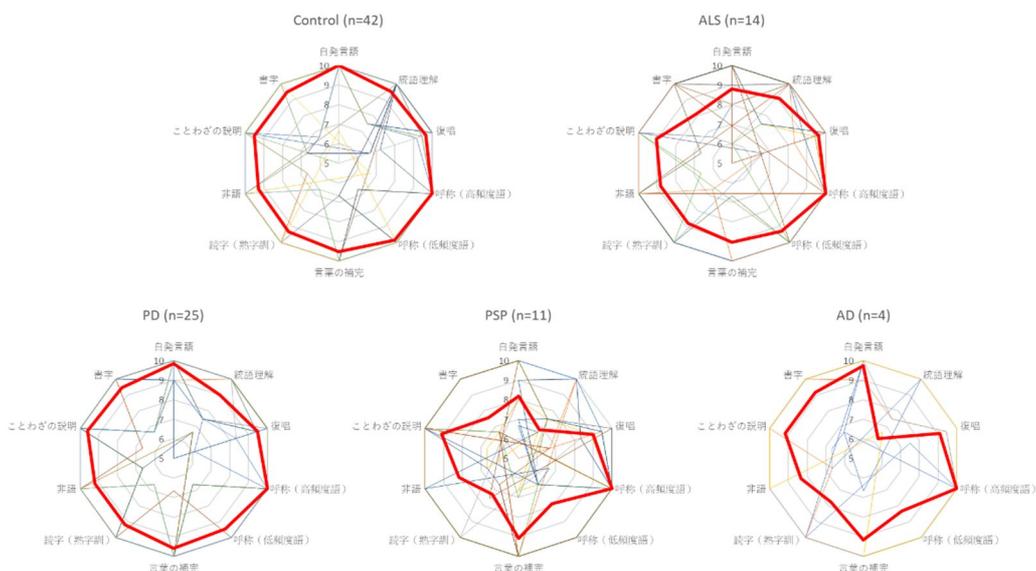


図 1 Radar chart

Control :24 例 , ALS :14 例 , PD :25 例 , PSP :11 例を対象として , PPA 評価スクリーナーの 10 項目における radar chart .

Observed	Predicted				Percent Correct
	Control	ALS	PD	PSP	
Control	35	0	3	1	89.7%
ALS	3	11	0	0	78.6%
PD	10	1	14	0	56.0%
PSP	0	0	0	11	100.0%
Overall Percentage	53.9%	13.5%	19.1%	13.5%	79.8%

図2 Multivariate logistic regression analysis

Control:24 例, ALS:14 例, PD:25 例, PSP:11 例を対象に実施した (IBM SPSS Statistics ver. 28).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Yasuhiro, Ogino Mieko, Ichikawa Hiroo, Hanajima Ritsuko, Nakashima Kenji	4. 巻 22
2. 論文標題 The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2020.1801751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Une Mio, Yamakawa Miho, Watanabe Yasuhiro, Uchino Kazuyuki, Honda Naoto, Adachi Mayuka, Nakanishi Mami, Umezawa Akihiro, Kawata Yasushi, Nakashima Kenji, Hanajima Ritsuko	4. 巻 170
2. 論文標題 SOD1-interacting proteins: Roles of aggregation cores and protein degradation systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 295 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kanatani Masahiro, Adachi Tadashi, Sakata Ryoichi, Nishimura Yoko, Saito Yoshiaki, Maegaki Yoshihiro, Watanabe Yasuhiro, Hanajima Ritsuko	4. 巻 43
2. 論文標題 Dravet syndrome with parkinsonian symptoms and intact dopaminergic neurons: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 486 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.10.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 渡辺 保裕	4. 巻 71
2. 論文標題 増大特集 ALS2019 ALSとFTD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1227 ~ 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201432	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡辺保裕	4. 巻 148
2. 論文標題 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) [指定難病 2]	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 指定難病ペディア2019	6. 最初と最後の頁 83-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Yasuhiro, et al.	4. 巻 267
2. 論文標題 Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1321 ~ 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09655-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Yasuhiro, Ogino Mieko, Ichikawa Hiroo, Hanajima Ritsuko, Nakashima Kenji	4. 巻 22
2. 論文標題 The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2020.1801751	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Keiko Imamura, Yuishin Izumi, Makiko Nagai, Kazutoshi Nishiyama, Yasuhiro Watanabe, Ritsuko Hanajima, Naohiro Egawa, Takashi Ayaki, Ryosuke Oki, Koji Fujita, Akiko Morinaga, Tomoko Hirohashi, Yosuke Fujii, Naoto Takahashi, Ryuji Uozumi, Satoshi Morita, Ryosuke Takahashi, Haruhisa Inoue
2. 発表標題 Clinical trial of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis: Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic Lateral Sclerosis Medicine (iDRAM) study
3. 学会等名 32nd international symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruhisa Inoue, Keiko Imamura, Yuishin Izumi, Makiko Nagai, Kazutoshi Nishiyama, Yasuhiro Watanabe, Ritsuko Hanajima, Naohiro Egawa, Takashi Ayaki, Ryosuke Oki, Koji Fujita, Akiko Morinaga, Tomoko Hirohashi, Yosuke Fujii, Satoshi Morita, Ryosuke Takahashi
2. 発表標題 A phase I dose escalation study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis: Induced pluripotent stem cell-based drug repurposing for amyotrophic lateral sclerosis medicine (IDREAM) study
3. 学会等名 the World Congress of Neurology (WCN 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 7.Yasuhiro Watanabe, Mieko Ogino, Hiroo Ichikawa, Kenji Nakashima, Ritsuko Hanajima
2. 発表標題 The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD Patients
3. 学会等名 第61回神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 視線運動の評価による神経変性疾患診断補助ツール	発明者 渡辺保裕, 上原正剛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-086916	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 視線運動の評価による神経変性疾患診断補助ツール	発明者 渡辺保裕, 上原正剛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-086916	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	本多 直人 (Naoto HONDA) (10838486)	鳥取大学・医学部・プロジェクト研究員 (15101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	笹岡 直人 (Naoto SASAOKA) (80432607)	鳥取大学・工学研究科・教授 (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関