

## 介護保険神経系特定疾病における介護度認定課程における妥当性の 検討と難病在宅療養支援システムのあり方についての提言

分担研究者 木村 格（国立療養所山形病院神経内科）

研究要旨：国立療養所犀潟病院神経内科をキーステーションとし全国19の神経専門国立医療施設をネットワークする筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等神経難病データ集積および追跡システム事業を活用して、介護保険における最終的な介護度認定の妥当性と実際の在宅療養での問題点について研究した。特に、神経系難病においては運動障害の変動や経時的な進行、認知能力との関連から動作の合目的の評価が困難で、主治医から提出される意見書の記載と最終的な介護認定度の間には必ずしも相関がみられないことが示唆された。今後この問題の解決のために本事業ネットワーク登録症例を活用して検証と具体的な対策が必要と考えられた。

研究協力者：関晴朗、亀谷剛、津田丈秀、高橋智子（国立療養所山形病院神経内科・脳神経外科）、山形県健康福祉部保健業務課、日本ALS協会山形県支部

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症と脊髄小脳変性症は介護保険特定疾病に指定されている神経系難病で、現在なお確実な治療方策が確立されていない。患者の生活の質が向上するためには専門医療サービス体制の整備とともに、療養に必要な十分な介護要員の供給と患者自身が安定して生きがいをもった生活を維持できるための社会支援体制の構築が必要である。介護保険施行後は介護認定度によって難病患者の生活支援の質が制限される事例を少なからず経験している。主な研究目的は、本ネットワーク研究を活用してその実態を解明し、問題を解決するための具体的な対策を提言することである。

### B. 主な研究成果と考察

（1）分担研究施設における症例の登録・管理・追跡システムの構築：当院入院および定期的に外来受診症例の中から文書によるインフォームド・コンセント

の得られた症例を登録した。最終的な介護認定を受け、介護度に応じて在宅療養している症例を対象に、主治医の介護保険意見書と介護人程度を対比させた。神経難病に特異な要素として、神経症状の変動や急激な増悪、平衡機能障害による転倒傾向、記憶を中心とする認知機能障害による生活自立度評価の不均一性など主治医の間、施設間での格差が指摘された。その後の評価課程での問題点と合わせて系統的な検証の必要性が明らかになった。

（2）本研究事業ネットワークを活用したより大規模な症例群での検証の必要性  
本研究班会議において、研究課題について提案し、可能な施設において検証する。研究成果の分析とそこから演繹できる提言については次年度の課題とする。

### C. 主な発表論文

- ①木村格ほか（2001）神経症候と神経診断学：頭痛、ダイナミック神経診断学、西村書店、pp.391-399
- ②木村格ほか（2001）筋電図・電気生理学的検査、神経内科検査・処置マニュアル、新興医学出版、pp.58-69
- ③湯浅龍彦ほか（2001）神経ネットワークで実施されるべき共同研究について、医療、55：65-72

症例データベースを利用した脊髄小脳変性症罹病期間と ICARS, Barthel Index の相関の検討

分担研究者 後藤 公文 国立療養所川棚病院神経内科

研究要旨 症例データベースを利用して SCD 罹病期間と ICARS, Barthel index の相関を検討した。MJD, SCA6, OPCA ともに罹病期間の延長とともに ICARS, Barthel Index が悪化し、特に SCA6 で高い相関を認めた。OPCA では病状が早期に進行する一群と、緩徐に進行する一群が存在することが示唆された。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症 (SCD) の一群は発症早期の遺伝子診断が可能である。SCD 罹病期間と ICARS, Barthel Index の相関が明らかになれば、早期診断時や介護計画立案時に患者・家族へ有用な情報を提供できると考え、両者の検討を行った。

B. 研究方法

平成 14 年 2 月現在「高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究—情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究」班の症例データベースに登録されている 181 症例のうち、ICARS と Barthel index に著しい乖離を認める症例を除外し、遺伝性 SCD では頻度の高い MJD (29 症例)、SCA6 (8 症例) 及び臨床診断 OPCA (32 症例) を対象とし、各症例の罹病期間と ICARS, Barthel Index の相関を検討した。

C. 結果

- 1) 発症年齢と罹病期間 (平均±SD) : MJD は 46.2 ± 13.4 歳と 13.7 ± 5.9 年, SCA6 は 42.5 ± 6.9 歳と 17.4 ± 6.8 年, OPCA は 57.2 ± 8.5 歳と 10.9 ± 6.8 年。
- 2) ICARS と Barthel Index : MJD は 50.6 ± 22.9 と 67.1 ± 34.8, SCA6 は 40.4 ± 21.7 と 68.1 ± 20.0, OPCA

は 62.3 ± 21.0 と 34.4 ± 36.6。

3) 罹病期間と ICARS, Barthel index (図) : MJD, SCA6, OPCA ともに罹病期間の延長とともに ICARS, Barthel Index が悪化する。SCA6 は病状の進行が緩徐で高い相関を認めた ( $R^2 = 0.978$  <ICARS>,  $0.760$  <Barthel index>)。MJD は相関は低いながら SCA6 と比べ進行が早い。OPCA では病状が早期に進行する群と緩徐に進行する群に分けて検討すると、高い相関を認めた。

D. 考察

SCA6 は MJD, OPCA と比較すると発症年齢が低い傾向にあるが、病状の進行は緩徐である。MJD は SCA6 より発症はやや遅いが、進行は速いと考えらるべきであろう。OPCA は発症年齢が高く、しかも急速に病状が増悪する一群が存在する可能性があるため、慎重な経過観察と発症早期から ADL 維持の方策が望まれる。今後症例の蓄積と解析が進み、SCD 症例の早期診断時や介護計画立案時に有用な情報提供が期待される。

E. 結論

SCD では罹病期間の延長とともに、ICARS, Barthel Index が悪化し、特に SCA6 は高い相関を認めた。OPCA では病状が早期に進行する一群と、緩徐に進行する一群の存在が示唆された。

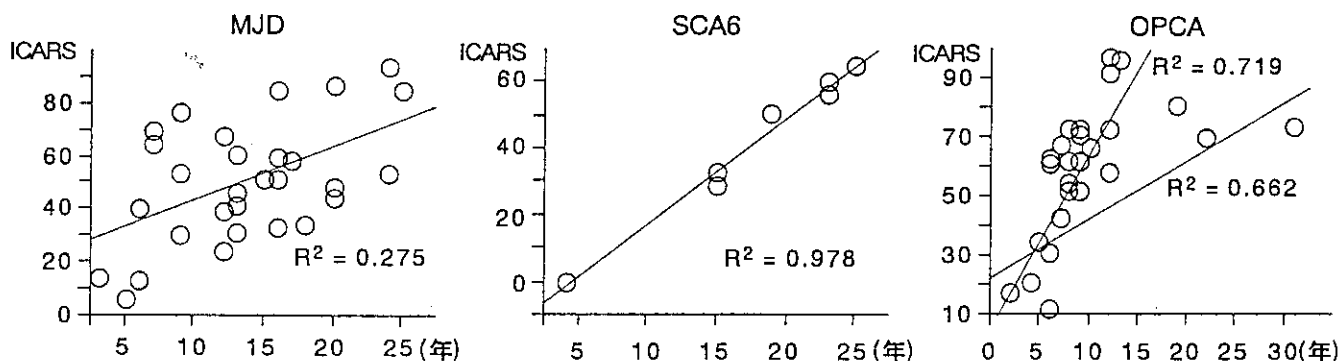


図 罹病期間と ICARS

常染色体劣性遺伝形式が考えられた家族性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例  
- 神経病理学および分子遺伝学的検討 -

分担研究者 小牟禮 修 国立療養所宇多野病院神経内科

研究要旨：常染色体劣性遺伝形式が考えられた家族性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例において、神経病理学および分子遺伝学的検討を加えた。神経病理学的には、1) 運動ニューロン病変に加えて、多系統変性（クラーク柱、脊髓小脳路、延髄後索核、扁桃核、ルイ体病変）を有するものの、脊髓後索の変性を認めなかったこと、2) 残存する神経細胞胞体内に Bunina 小体および Lewy 小体様封入体を認めたことが特徴的であった。遺伝子解析では、*SOD 1* 遺伝子の異常は認められなかった。

A. 研究目的

家族性筋萎縮性側索硬化症 familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) は、ALS のなかで約5~10%を占めるとされている。今回我々は、常染色体劣性遺伝形式が考えられた FALS の1剖検例において、神経病理学および分子遺伝学的検討を加えたので報告する。

B. 研究対象および方法

症例は死亡時66歳、女性。姉がALSの診断にて63歳で死亡、妹もALSと診断されている。56歳頃より右手、ついで左手の脱力が出現。60歳頃より両下肢の脱力、61歳頃より喋りにくさ、飲み込みにくさが出現。63歳時には両上肢機能廃絶、歩行不能となった。

64歳本院入院時、神経学的には構音障害、嚥下障害、顔面筋の筋力低下、舌の線維束攣縮・筋力低下・筋萎縮、線維束攣縮・筋萎縮を伴う四肢麻痺、膝蓋腱反射を除く深部腱反射の低下、両下肢での振動覚低下、起立・歩行不

能を認めた。検査所見では検血、生化学、血清、内分泌、頸椎MRI、末梢神経伝導検査に異常なく、針筋電図にて active denervation を含む神経原性変化を認めたことよりALSと診断した。

入院後も四肢の筋力低下・筋萎縮、球麻痺は緩徐進行性であり、65歳よりリルゾールを使用した効果が認められなかった。66歳時には発語不能、嚥下不能となり、呼吸困難も出現、呼吸不全の悪化により死亡した。

剖検脳の左半分をホルマリン固定したのち神経病理学的検討に、右半分を凍結したのち分子遺伝学的検討に用いた。凍結前頭葉より genomic DNA を抽出したのち、Cu / Zn superoxide dismutase (*SOD 1*) 遺伝子の5つのエクソンの各々をPCRで増幅し、シーケンスすることにより、*SOD 1* 遺伝子変異の有無について検討した。

C. 研究結果

神経病理学的所見では、脳重 1250 g。

組織学的には、脊髄では前角における高度の神経細胞脱落とグリオシス、前・側索の全領域における変性、クラーク柱での神経細胞脱落、後脊髄小脳路の変性を認めた。中間質外側核、Onuf核は保たれており、後索の変性は認めなかった。脳幹ではVm, VII, XII脳神経核における神経細胞脱落とグリオシス、延髄薄束・楔状束核のグリオシスを認めた。大脳では中心前回でのBetz細胞の脱落、扁桃核・ルイ体でのグリオシスを認めた。残存している脊髄前角、XII脳神経核、中心前回の神経細胞胞体内に、Bunina小体およびLewy小体様封入体を、扁桃核にて神経原線維変化を認めた。

遺伝子解析では、*SOD 1*遺伝子のエクソン1~5のいずれにおいても、変異を認めなかった。

#### D. 考察

本家系の遺伝形式は両親が無症状で、姉妹に同様の症状を認めたことより、常染色体劣性遺伝が考えられた。*SOD 1*遺伝子変異によるFALS (ALS 1)は常染色体優性遺伝であり、本症例で*SOD 1*遺伝子異常が認められなかったことも、上記の考えを支持する。

神経病理学的には、1) 運動ニューロン病変に加えて多系統変性(クラーク柱、脊髄小脳路、延髄後索核、扁桃核、ルイ体病変)を有するものの、脊髄後索の変性が認められなかったこと、2) 残存する神経細胞胞体内にBunina小体およびLewy小体様封入体を認めたことが特徴的であった。

常染色体劣性遺伝性FALSとしては、ALS 2 (2q33と連鎖)およびALS 5 (15q15と連鎖)が知られており、ALS 2については原因遺伝子Alsinが同定されている。しかし、両疾患はいずれも若年発症(childhood-onset)であり、本家系とは異なる疾患と考えられた。今後同様の症例の蓄積が待たれる。

#### E. 結論

常染色体劣性遺伝形式が考えられたFALSの1例の神経病理学および分子遺伝学的特徴について報告した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yasuda M, Takamatsu J, Komure O, Kuno S, D'Souza I, Kawamata T, Hasegawa M, Iwatubo T, Poorkaj P, Goedert M, Schellenberg GD and Tanaka C. : Tau mutations altering splicing of tau exon 10 in Japanese frontotemporal dementia. *Neuroscientific Basis of Dementia*, Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y (eds) 81-84, 2001

##### 2. 学会発表

1) 小牟禮修, 小河秀郎, 齋田孝彦: Machado-Joseph病における心血管系自律神経障害。第42回日本神経学会総会, 東京, 2001年5月

2) 西村公孝, 小牟禮修, 久野貞子, 川上秀史, 中村重信: 多系統萎縮症(MSA)におけるサイトカイン遺伝子多型の役割。第42回日本神経学会総会, 東京, 2001年5月

## 厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

### 分担研究報告書

#### 情報ネットワークへの筋萎縮性側索硬化症（ALS）の登録状況

分担研究者 齋藤由扶子 国立療養所東名古屋病院第二神経内科医長

研究要旨：平成13年3月から平成14年2月までに当院に入院したALS患者は34例であった。2月現在入院患者は16例、1年間の死亡例は10例、入院後退院したのは8例であった。このうち病名告知は31例になされていた。2月現在入院中の患者のうち新たに症例データベースに登録したのは3例であった。死亡登録は6例であった。

#### A. 研究目的

「高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究—情報ネットワークを利用した介護保険特定疾患の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究」班の事業の一環として、ALS患者の登録を行った。

#### B. 研究方法

平成12年3月から平成13年2月までに当院に入院したALS患者を患者記録を用いて調査し、現在入院中で情報ネットワークへの登録の同意を得たALS患者の新規登録、および既登録例のうち一年以内の死亡例の再登録を行った。

#### C. 研究結果

平成13年3月から平成14年2月までに当院に入院したALS患者は34例であった。うち死亡10例、退院8例、2月現在入院中は16例であった。このうち情報ネットワークへの登録に同意を得られた3例について新規登録を行った。3例とも在宅に戻る予定はなく介護保険は未申請であった。昨年度登録された14例中6例が死亡登録となった。2例は人工呼吸器装着例で、敗血症で死亡。4例は人工呼吸器装着せず呼吸不全で死亡した。

#### D. 考察

当院入院中のALS患者は、16例中10例は登録されているが、6例は未登録である。1例は告知されていない。5例は入院して間もないため、また全身状態の管理が必要で、主治医から患者に対する登録の説明がされていない。登録率を上げるため、同意を得る時期を告知の時期に近づける必要がある。

#### E. 結論

情報ネットワークの登録率を上げるため、登録の同意を得る時期を告知の時期に近づける必要がある。

## 厚生科学研究費補助金

### 「高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究」班 分担研究報告書

#### <当院の筋萎縮性側索硬化症の臨床的検討>

分担研究者 酒井徹雄 国立療養所筑後病院 神経内科医長

研究要旨：当院の筋萎縮性側索硬化症の2例の臨床事項を検討した結果、1例目は湯浅・三山型運動ニューロン疾患が疑われたが球麻痺症状が発症後3年経ているのに殆ど認められなかった。2例目ALSは発症6年以上経た再入院例であった。本例では前病院で著明な貧血と白血球減少のため血液内科で骨髄異形成症候群が疑われていたが、入院後血液銅濃度の低下よりココア投与を試みたところ、劇的に貧血・白血球減少は正常に復した。

#### A. 研究目的

当院で経験した筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)の2例の詳細を分析する。

#### B. 方法

当院入院中のALS患者さんと通院中の患者さんを、その臨床記録と神経学的検査により詳細を明らかにする。

(倫理面への配慮) 研究目的を十分に説明後患者さんより informed consent を得た。

#### C. 研究結果

<症例1>64才、男性。1999年3月、物忘れがひどくなった。次いで、両手の脱力、2001年10月から食事の際妻の介助を要するようになった。11月から風呂に入るようにとの妻からの催促を拒否し1週間以上も風呂にはいらなくなった。某大学神経内科より2002年2月当院へ紹介された。神経学的には①著明な痴呆(長谷川式 scale 9/30)、病識欠如、怒りっぽくなったなどの性格変化。②球麻痺は非常に軽微で嚥下障害(-)、構音障害(-)、わずかに舌辺縁部に萎縮が疑われる程度。しかし、舌に fasciculation 認める。③主に、上肢に著明な fasciculation と筋萎縮・脱力を認める。下肢には軽度の spasticity、脱力なく歩行・階段昇降は全く問題なし。④DTRsは上肢でやや亢進ないし低下、下肢でやや亢進。病的反射は左で Chaddock 徴候陽性。以上より、

湯浅・三山型運動ニューロン疾患が最も疑われた。

<症例2>50才、男性。1995年3月より舌もつれが出現したため、某大学神経内科受診しALSと診断され12月当院第一回目入院し、1996年11月胃瘻造設。1997年、気管切開・人工呼吸器装着。本人の是非とも地元へ帰りたいという希望で地元の総合病院へ転院するも追い出されるような形で2001年11月再入院。

入院時、四肢は全く動かなくなっており communication は瞬きによるPC文字で行っていた。入院前、骨髄異形成症候群が疑われていた。入院時貧血(Hb7.3),WBC(2000)であったが血液銅濃度6 $\mu$ g/ml(正常値:66-130)より微量元素不足を疑い、ココア大量投与を開始したところ1カ月後にはHb13.6,WBC8800と正常に復した。

#### D. 考察

症例1は、湯浅・三山型運動ニューロン疾患が最も疑われるが球麻痺症状が非常に軽微であった点で unusual と考えられた。症例2は、経過は典型的なALSと考えられるが血液内科でMDS疑われるも微量元素不足による貧血・白血球減少と考えられた。いずれも、ALS患者さんの care するうえで非常に示唆に富む患者さんであった。

**研究要旨** 情報ネットワークを利用し本班会議参加施設より集積された ALS の全国症例データベースをもとに人工呼吸器装着施行例について北海道のデータと比較検討を試みた。人工呼吸器装着例は、ALS の全国症例データベースでは 85 例中 52 例(男 31、女 21) (61%)であった。一方、北海道の ALS 患者 237 例(平成 9 年度)の ALS のレスピレーター装着例は、34 例 (14.3%)で入院 26 例 (男 17、女 9) 在宅療養 8 例 (男 6、女 2) であった。臨床上の 1 時点と時系列で集めたデータの両者が有効症例数蓄積し、しかも国療という特殊な施設群での集積データのみでなく対象を拡大できなければ、有効な比較は困難で限界があることを再確認した。

#### A.研究目的

情報ネットワークを利用し ALS の症例のデータベースによる病態解析を試み療養支援につなげる。

#### B.研究方法

本疾患の症例データベースを蓄積し北海道での療養状況が他府県とどう違うかを検討し道内の患者の療養援助につなげる。本年度は、北海道の人工呼吸器装着施行例を本班会議参加施設より集積された ALS の全国症例データベースのそれと比較検討を試みた。

#### C.研究結果

人工呼吸器装着例は、情報ネットワークを利用し本班会議参加施設より集積された ALS の全国症例データベースでは 85 例中 52 例(男 31、女 21)(61%)であった。うち死亡例 14 例で集積データの日時のバラツキが大きかった。一方道庁の協力をもとにえられた 1 時期の北海道の検討症例数は、237 例、新規申請 94 例 (男 53、女 41) 継続申請 143 例 (男 90、女 53) 入院中 68 例、通院中 118 例、入院と通院 42 例、不明 9

例であった。ALS のレスピレーター装着例は、34 例 (14.3%)で入院 26 例 (男 17、女 9) 在宅療養 8 例 (男 6、女 2) であった。

在宅療養例では、主たる介護者は、妻か母親で地域の主要都市に限られていた。入院長期例の分布も、地域の主要都市がほとんどであり、多くは地域の基幹病院であった。

#### D.考察と結論

ALS の全国症例データベースと北海道のそれを比較してみると人工呼吸器装着例は、各々 61%、14.3%と大きな較差があった。これは北海道の地域特性や医療状況を考慮しても納得のいかない相違であった。症例の集め方の相違、すなわち臨床上の 1 時点と時系列で集めたデータの両者が有効症例数蓄積し、しかも国立病院療養所という特殊な施設群での集積データのみでなく対象を拡大できなければ、有効な比較は困難で限界があることを再確認した。データベースの充実を待って比較項目を最大限絞り込んでの再検討が必要であった。

高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究—情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究

分担研究者 高田 裕 国立療養所南岡山病院神経内科・臨床研究部

研究要旨

介護保険特定疾病である筋萎縮性側索硬化症(ALS)および脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、当院外来および入院加療中の患者のデータベース登録を行った。登録内容・方法に関しては昨年度と同様厚生労働省HOSPnetを使用したデータベースを用い若干の改良がなされている。当院で加療を行っているALSおよびSCDの患者の動向をデータベース化することで新たな視点で再検討する機会を得るとともに、その中から病態・病因の解析、治療法の開発、介護技術の進歩に結びつく新たな糸口を見いだしたいと考えている。

A. 研究目的

全国規模のネットワークにて高齢者神経難病の症例データベースを構築することによって現在のところ不明な点を多くかかえる高齢者の神経難病の病態・病因の解明、治療法の開発、介護技術の工夫等に貢献すると考えられる。その一環として当院に関係する症例のデータベース作成を目指し、ALSおよびSCDを対象として引き続き登録を行った。またこれらの神経難病の病因・病態を解明し治療法および介護技術の開発をすることは、高齢者の寝たきりに至る原因の解明および予防にも多大な貢献があるものと考えられる。

B. 研究方法

厚生労働省HOSPnetに接続したコンピュータ端末にてデータベースソフトを用いて登録作業を行った。各種解析も同コンピュータ上にて行う。

(倫理面への配慮)

当院に於ける症例の登録に際しては当院

倫理委員会の了承を得る方法で準備中である。また所定の様式により患者及びその家族にその主旨を説明し同意を得て行われた。登録後のデータの保全に関しても十分な注意をはらっている。

C. 研究結果

本年度も引き続き実際のデータ入力を行った。その一部については当院にて行っている治療法の効果解析に利用した。

D. 考察・結論

当院で診療しているALSおよびSCD患者はこの1年間でさらに20名前後増加し、新たな治療への取り組みも行っている。経過の追跡をデータベースを用いることにより効率化し、かつ新たな視点による解析も可能になると考えられる。また他施設とのネットワーク研究も準備中である。



厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)  
分担研究報告書

Huntington舞踏病の心臓に関する研究

分担研究者 田中正美 国立療養所 西新潟中央病院 神経内科医長・臨床研究部室長

研究要旨 Huntington舞踏病はCAGリピートが伸長するpolyglutamine病の一つであるが、神経傷害機序の詳細は不明である。一般内臓器でも中枢神経と同じような「こづくり」がないかどうかを心臓について剖検時心重量で検討し、小さい傾向であることが判明した。このことは、細胞傷害機序の研究や治療効果の判定に利用できる可能性があることを示唆する。

A. 研究目的

Huntington舞踏病はCAGリピートが伸長するpolyglutamine病の一つで、神経細胞にユビキチン陽性の核内封入体が見出されており、この凝集体形成の発見を契機に、神経細胞傷害機序の解明が進んでいる。本症のトランスジェニックマウス(R6/2マウス)ではさまざまな一般臓器の細胞核にも封入体が存在しており、当初は対照と重量に差はなく、生まれながらに「こづくり」ではないが、骨格筋や睾丸、腎臓では週令を重ねると萎縮してゆくと報告され、本症は中枢神経に限局した疾患ではないことが示唆されている。また、このマウスでは心臓の大きさが小さいことが示されている。患者の一般臓器についての情報が乏しく、長期ケアの上で心臓の大きさや心機能について検討することは重要と考えられるので、検討を行った。

B. 研究方法

当院に入院し、遺伝子で診断が確定しているHuntington舞踏病患者3名について、心エコーを検討した。次にMRIを利用して、左心室を中心軸で回転させた回転楕円体としての近似値として、MRI(Shimadzu

EPIOS 15)内蔵の心機能解析で拡張期の内腔と全容積について、検査が可能であった2例で検討した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントをとって施行された。

C. 研究結果

まず心エコーを検討した。しかし、うち2名では心臓が小さいためか、エコーの適切な角度が得られず、十分なエコー像が得られなかった。1例では機能に異常はなく、特に小さいと断定はできなかった。

MRIの対象となったのは、エコー像が得られなかった2例である。以下に結果を示す(a+b=c)。

	内腔 (a)	筋(b)	全容積(c)
症例1	42.5	92.0	134.5
症例2	32.4	131.1	163.5 ml

左心室の筋容積について、polyglutamine病ではない、脊髄小脳変性症や進行性核上麻痺など他の神経疾患11例を疾患対照として検討すると、平均値と標準偏差値は206.7±49.1mlで、本症患者の筋容積は著明に小さいとは言えなかったが、小さな傾向が認められた。筋緊張性ジストロフィの1

例では104.9mlで、2例の遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)ではそれぞれ100.5、101.7mlとこれらの疾患でも小さな傾向が認められた。

心臓は大きくなることが問題とされることが多く、小さいことは通常、検討の対象にはならないためか、臨床では方法に限界があるように思われる。そこで、新潟大学脳研究所病理学分野で解剖された本症患者さんの心重量について調べた。心重量の記載があったのは7例で、うち5例で140g、180g、180g、240g、260g(正常範囲：320-340g)と低下していて、1例は320g、増加していたのは1例のみ(400g)であることが解った。

#### D. 考察

トランスジェニックマウスでは臍臓にも封入体が認められ、Huntington舞踏病患者でも一部に糖尿病が認められることが知られている。しかし、心臓に関しては、臨床的に心不全が前景となることは少ないように思われる。マウスで他の臓器と同じように、週令を重ねると心臓も萎縮してゆくのかどうか不明だが、仮にヒトで小さな心臓がCAGリピートの伸長と関連して萎縮しているとしたら、なぜ機能低下を起こさないのだろうか？心拡大を起こして心不全に陥る場合とでは、力学的に異なるのだろうか？球脊髄性筋萎縮症でも一般臓器で封入体が認められることが、祖父江らにより報告されている(封入体が直接細胞障害を起こすのではないと言われているが、何故Huntington舞踏病のモデルマウスの一般臓器や患者の心臓は小さいのか？仮に一般臓器が中枢神経と同じ機序により傷害されるならば、細胞傷害機序の研究や治療効果の判定は一般臓器の方がしやすいので、in vivoやin vitroでの検討の価値があるように

思われる。

#### E. 結論

臨床的には心不全が前景となることは少ないと考えられるが、MRI近似値を計算するとHuntington舞踏病の心臓は小さい傾向があり、剖検時の心重量も小さかった。中枢神経と同じ機序で心臓も病的変化が起きている可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1). 田中正美、桑原武夫、大野みち子、山田光則：Huntington舞踏病の小さな心臓。神経内科, 55:292-293, 2001.
- 2). Tanaka, M. and Tanaka, K.: Are transfectant cells essential for measuring cytotoxic T cells in paraneoplastic cerebellar degeneration? Ann. Neurol., 49(5):686-687, 2001.
- 3). 田中正美、遠藤耕太郎、飯塚 統、鈴木 隆：錐体外路徴候としてのswan-neck型手指変形-左右差が認められた皮質基底核変性症-。神経内科, 54:197, 2001.
- 4). 黒川智美、谷脇考恭、荒川健次、菊池仁志、八尾隆史、田中恵子、田中正美、山田 猛、吉良潤一：静止時振戦を呈した抗Yo抗体陽性のparaneoplastic cerebellar degenerationの1例。臨床神経, 41:24-30, 2001.
- 5). Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, et al.: Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. J Neurol Sci 2001 Jul 15;188(1-2):61-5

情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベース  
における倫理的問題

分担研究者 中島 孝 国立療養所犀潟病院神経内科医長、臨床研究部

研究要旨

介護保険の特定疾病の病歴、症状、所見、検査データ、遺伝子情報、画像データなどの医学データと臨床的重症度、日常生活動作自立度を国立療養所・病院・センターの情報ネットワーク網（HOSPnet）を利用しデータベース化する際に、いくつかの問題を考慮する必要がある。現在、個人情報保護法が未制定であるが、個人情報保護の徹底を行う必要がある。このため、システム自体のデータ保護などの安全性と運用の安全性について検討した。暗号化された症例データベースのHOSPnet内（イントラネット内）での運用により、情報の保全を確保した。種々のガイドラインなどとの整合性を高め、厳しい個人情報の保護をおこなった。次に、情報ネットワークを利用した症例データベースは多数の施設で行われるために、倫理委員会の審議の仕方とインフォームドコンセントのとり方について検討した。わが国ではヒト臨床研究のガイドラインができておらず、ヒトゲノム解析研究のガイドラインと同等の倫理性を持たせることで、整合性を保つことにした。臨床データから患者の同意と個人情報の保護のもとで症例データベースを作成でき医学・介護の分野で分析可能であることを示した。

【協力研究者】

吉野 英 国立精神・神経センター国府台病院神経内科医長

A. 研究目的

介護保険における特定疾病は15疾患が分類されているがそのうちの神経系特定疾病（パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症など）は原因不明で重篤な身体機能障害を呈するため早期に寝たきりになる特徴がある。医学データの情報だけでなく、介護度や日常生活動作や介護度、QOLなどの低下を社会医学的データとして十分に収集し解析することが必要である。そのために病歴、症状、所見、検査データ、画像データなどの医学データを患者情報の保全を行いながら十分なデータのデータベース化を行うことが必要である。個人情報保護法は未制定であるが、必要な個人情報保護のあり方と倫理委員会、患者説明、インフォームドコンセントについて検討した。

B. 倫理委員会の設立

本年度は臨床研究全体の整合性から、研究班の合同倫理委員会を整備した。その規約は以下のとおりである。

目的および審議内容：この倫理審査委員会は厚生労働省長寿科学総合研究「高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究—情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究」班の主任研究者に対して、研究内容の倫理審査および助言をおこなう。また、主任研究者および分担研究者の所属施設の倫理委員会の承認を確認する。分担研究者の所属施設が倫理委員会を持っていない場合は所属施設長の依頼により個別の施設の倫理審査委員会を代行し、分担研究者の研究内容の審査をおこなう。この倫理審査委員会規定内容を討議し変更可能であ

る。

構成：

他分野の臨床研究との整合性を持たせるために、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（H13年3月29日、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）の7で定めた倫理審査委員会の責務および構成と同様とする。

構成メンバー：

人文科学有識者：清水哲郎（東北大学文学部教授、倫理学）○後藤清恵（新潟青陵短期大学教授、心理学）

自然科学有識者：巻淵隆夫（犀潟病院臨床研究部長、神経病理学）伊藤道哉（東北大学医学部講師、医療管理学）○国立療養所犀潟病院看護部長

一般の立場：○杉田靖子（難病ボランティア）

○高津由子（国立療養所犀潟病院ケースワーカー）

○中村澄子（上越教育大学元教授、上越市教育センター）大島和義（あゆみの会会長）

合計9名男性4名、女性5名、外部委員4名

運営細則：

H14年3月1日よりH15年3月31日までこの倫理審査委員会規定は有効である。

(ア)委員長は自然科学有識者の中で互選し決定する。

(イ)会議は主任研究者または分担研究者の施設長からの依頼に基づいて委員長が召集する。

(ウ)会議は過半数の出席および人文科学有識者の一名以上を成立条件とする。

(エ)委員長が命じれば必要な担当者は会議に出席可能だが、議決には参加できない。

(オ)議決方法は挙手により過半数で議決する。

(カ)審査内容は委員長が書記を任命し記録する。

(キ)審査記録は委員長の依頼により研究班事務局が最低5年間保管する。

- (ク)審議記録は公開であり、公開方法は委員長が決める。
- (ケ)そのほか、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の細則にしたがう。

### C.患者説明用紙の変更

前年度まで使用していた説明用紙を意見に基づいて改定した。

## 国立病院・療養所を結ぶ情報ネットワークを利用した脊髄小脳変性症（SCD）データの医学および介護研究についてのお願い

### 患者さんへの説明文書

#### 1) あなたの病気について

あなたの病気は脊髄小脳変性症（SCD）という、いまだ有効な治療法が確立されていない神経難病です。SCDは孤発性のもの家族性のものがあります。これらの疾患はふらつき、手足の振るえなどの小脳症状が年齢とともに進行することが特徴です。現在、詳細な検査を行うことで、孤発性オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、遺伝性の脊髄小脳変性症（SCA1、SCA2、SCA3またはマチャドジョセフ病、SCA6、SCA7、SCA8、SCA17、DRPLA、MERRF）などが確定診断できる場合があります、それぞれの詳細な病名によって臨床症状や今後の経過などは異なると考えられてきています。現在、十分なデータがなくよくわからない状態です。

#### 2) この病気の治療法、公的介護制度について

この病気の治療薬として、現在ヒルトニン（注射薬）、セレジスト（内服薬）が承認されていますが、この薬の効果は病気の進行を完全に抑えるものではなく、すべての方に効果があるわけでもありません。他にもいままでに多くの治療薬が試されていますが、残念ながらいまのところ、有効と認められている治療法はありません。

この疾患の根本的治療法はありませんが、リハビリテーションは有効であると考えられています。また、症状に対しては可能な対症療法が行われます。この疾患は厚生労働省が指定する特定疾患のひとつであり、身体障害2級相当以上の障害があるとき、医療費は全額公費負担となります。また介護保険の特定疾病であり、40歳以上であれば、障害度に応じた要介護認定がなされます。申請に基づいて訪問看護、訪問リハビリ、入浴サービスなどが適切に受け取ることができます。また、身体障害の程度により身体障害者手帳を得ることができます。

#### 3) この調査の目的と方法

このようにこの病気の治療法はいまだ満足がいくものが確立していません。このため現在では身体機能の低下に対しては対症的療法や、リハビリテーションが主な治療法となっています。また日常生活においては介護のよしあしが満足の行く療養に重要となっています。

しかしこれらの対症療法、リハビリ、介護技術は、各施設・地域により異なっており、また、脊髄小脳変性症自体も地域により分布に差があることが知られています。大き

な規模で、どのような詳細病名ではどのような対応法が良いかまとまった研究は日本ではまだ無いのが実情です。そこであなたの病気の詳細病名、症状、経過、対症療法などのデータを同意の上で、国立病院・療養所を結ぶ情報ネットワーク（イントラネット\*註）に登録し、医学および介護研究に役立てたいと考えています。このシステムでは、参加する施設の研究者は入力された他施設の症例の情報をみて、それぞれの分担した研究を行いますが、個人は特定できないようになっています。またこの研究班に参加している研究員以外はこの情報をみることはできないようになっています。

#### 4) 参加施設と人数

今回の研究は、厚生労働省長寿科学総合研究「高齢者の寝たきりの原因の解明と予防に関する研究—情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究」（主任研究者、国立療養所犀潟病院 福原信義副院長）の分担研究者として参加しおこなうもので、20施設の国立療養所、病院が参加します<sup>別紙</sup>。

#### 5) 予想される成果

大学病院はじめとした高度施設では、本疾患のように身体機能障害が高度になったときに、入院対応や在宅でのフォローを含めた長期の対応は困難な場合が多いです。一方一般的に国立療養所（神経内科など）では神経難病に対する医療において、入院対応も積極的に行えるため、障害が進行し、体の動きが困難になったとき、食事摂取が困難になったときでも、長期のフォローが可能で、したがって、長期にわたる栄養、リハビリなどについてより適切な技術が得られることが期待できます。

現在、班研究員が分担して、以下の研究をこの情報ネットワークでおこなう予定です。

- ① 脊髄小脳変性症の詳細な病名ごとに、臨床症状の重症度や特徴に差があるか検討し詳細病名の診断の必要性を検討します。
- ② 脊髄小脳変性症の地域での分布の差が障害の質的な差になっているか検討します。
- ③ 詳細病名および経過と介護度との関係を明らかにし、行政上のALS患者への支援に役立てます。

#### 6) もし研究進行中に好ましくないことが生じたら

このネットワークは外部にあなたの情報が漏れることはありません。しかしもし個人情報情報が漏れることがありましたら、あなたにこの研究を続けてよいか伺います。

#### 7) この研究に参加することによる利益と不利益

本研究に参加いただくことにより、より規模の大きい研究となり、信頼の高い治療法がもたらされます。一方不利益としては、毎回の診察・問診の際、通常より少し長く時間がかかります。

#### 8) この疾患についてわかった新たな情報について

この研究成果も含めて本疾患について明らかになった新たな治療法は、分かり次第あなたにお伝えします。

#### 9) この研究に途中から参加を辞めたいと思われたとき

この研究途中で参加を辞め、あなたのデータを消去して欲しいと希望されたとき、お申し出下さい。この情報ネットワークから速やかに消去いたします。

10) この研究に参加するにあたって負担について  
この研究に参加いただくことにより生じる経済的負担はありません。

11) この研究の担当医師  
国立療養所〇〇病院 神経内科医長 〇〇〇〇

12) この研究に参加しなくてもあなたは不利な扱いは受けません  
もしあなたの参加がいただけなくても日常の診療において不利な扱いは受けません。

13) プライバシーについて  
この情報ネットワークでは多施設からあなたの個人情報を特定できず、あなたのプライバシーは守られます。

以上わたしは国立病院・療養所を結ぶ情報ネットワークを利用した「脊髄小脳変性症（SCD）データの医学および介護研究」について説明をいたしました。

平成14年 月 日

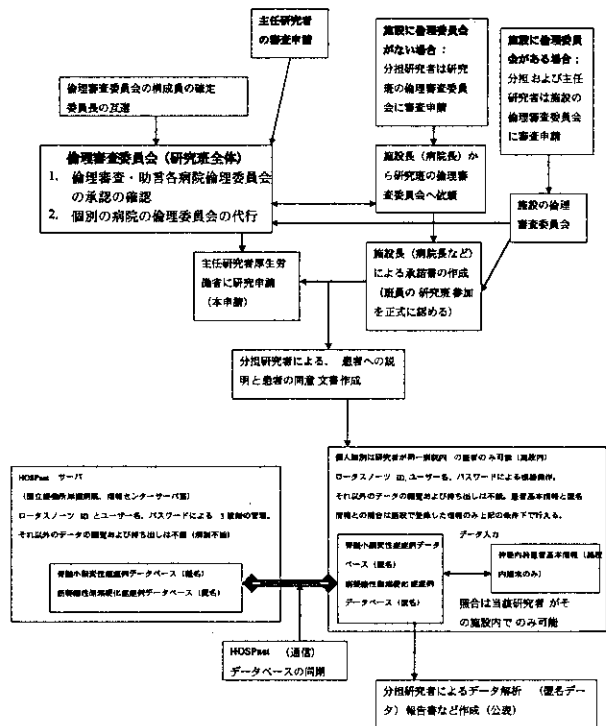
国立療養所〇〇病院神経内科

□ あなたのプライバシーは保たれること

上記の項目についての説明を理解して、わたしは国立病院・療養所を結ぶ情報ネットワークを利用した「脊髄小脳変性症（SCD）データの医学および介護研究」について説明を受け、この研究に参加することに同意いたします。

平成14年 月 日

D. 倫理委員会からデータ入力までの流れの検討  
合同倫理委員会と各施設の倫理委員会との関係、個人情報保護について上記の様な流れ図に従い運用した。



### 同意書

- あなたの病気である脊髄小脳変性症（SCD）はいまだ有効な治療法が確立していないこと
- SCD に対しては対症療法、リハビリテーションが主体であり、嚥下困難になったときには胃瘻など経管栄養が選択可能であること。
- この研究の目的は、詳細な病名、症状、経過、介護度などのデータを分析し、本疾患の治療・行政上の支援の改善に役立てるものであること。またあなたの個人情報は国立病院・療養所を結ぶネットワークに登録されるが、この研究班の班員以外は見ることができず、また他施設の班員も個人を特定できないこと。
- この研究は、厚生労働省の補助を受け、全国約20施設の国立療養所を中心に行うものであること
- もし途中であなたにとってこのまじくないことが生じたとき、またあなたが希望するとき、速やかにあなたの参加はとりやめ、あなたの情報を削除すること
- この研究に参加することによる不利益は、日常診療の時間が少し長くなること、また経済的な負担は生じないこと
- あなたが参加されなくても不利な扱いは受けられないこと

### E. まとめ

介護保険特定疾病についての詳細を調査する目的で臨床データから患者の同意のもとで個人情報の保護のもとで症例データベースが作成できることを示した。また、HOSPnetを利用することで全国的な症例データベースがセキュリティを配慮して構築可能であることを示した。情報ネットワークを利用した症例データベースにおける個人情報保護と倫理的手続き方法について十分な検討をおこなった。

## 脊髄小脳変性症および筋萎縮性側索硬化症の在院日数に関する研究

分担研究者 橋本 和季 国立療養所道北病院神経内科医長

研究要旨 介護保険特定疾患の中で脊髄小脳変性症(SCD)および筋萎縮性側索硬化症(ALS)の在院日数について過去6年間当院に入院した患者で検討した。SCDは平均124.0日、ALSは平均141.4日だった。月別の入院患者数を見てみるとALSでは変動はないものの、SCDでは11月から4月にかけて多く冬期間に入院が集中していた。これは雪による通院事情など北海道の環境因子が強く関係していると思われた。

### A 研究目的

介護保険特定疾患の中でもSCDおよびALSは病状の進行とともに介助の部分が多くなり、在宅での療養も困難となってくる。これらの疾患の病院での入院日数を明らかにすることで今後の在宅医療、病院療養を考える上で参考になると考えられる。

6月	50	24
7月	40	26
8月	38	28
9月	44	26
10月	49	28
11月	75	26
12月	83	26

### B 研究方法

当院神経内科で作成したデータベースを利用し、1996年～2001年の過去6年間に入院したSCDおよびALS患者の在院日数を調べるとともに、月別の入院患者数についても抽出し、季節による変動があるかどうか検討を行った。

### C 研究結果

SCDは過去6年間で279件の入院があり、平均在院日数は124.0日(1-1495日)、ALSは122件の入院があり、平均在院日数は141.4日(1-2023日)だった。月別在院患者数の検討では表に示すように、SCDでは11月から増え始め1月にピークとなり5月以降減少し8月に最低となる季節変動があった。これに対しALSでは1年を通し一定して入院していた。

表 SCDとALSの月別在院患者数

	SCD	ALS
1月	100	26
2月	98	28
3月	97	30
4月	92	25
5月	66	22

### D 考察

平均在院日数はALSの方がやや長い結果となっているがこれは人工呼吸器をつけた患者で最長2023日となっていることが影響している。人工呼吸器をつけた場合、病院から遠く離れた地方では受け入れ先がなく、通院が難しく自宅での療養も困難ということで長期の入院になる場合が多い。このため、人工呼吸器装着の有無で在院日数が影響される可能性がある。

一方、SCDでは平均在院日数が約4か月でそれも冬期間に集中していることを考えあわせると、冬期間の通院困難、外出頻度が限られ運動が出来ないなどの理由から雪のある間は入院してのリハビリを行っている状況が考えられる。これは北海道の特殊事情による可能性があり、他地域との比較検討が必要である。

### E 結論

平均在院日数はALSの方が長い傾向だったが、人工呼吸器装着の有無に左右される可能性がある。SCDでは冬期間約4か月の入院をしているが、北海道の特殊事情による可能性がある。

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

情報ネットワークを利用した介護保険特定疾病の症例データベースによる病態解析・治療法・介護技術についての研究

分担研究者 福永 知（国立療養所南九州病院神経内科医師）

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症の症例データベースによる病態解析のため平成13年に当院に入院した患者2名についてコンピュータ入力を行った。内容は、患者の属性、臨床診断名、臨床症状並びに経過、検査所見、介護保険等の社会的背景などである。当院は積極的に在宅診療に取り組んでいる県下に2つある神経難病の拠点病院の1つであるが現在のところ筋萎縮性側索硬化症患者は入院、外来、在宅を含め10人前後で推移している模様である。今後も引き続き、症例登録を行い病態解析、疫学並びに進歩が待たれる治療・ケアの発展につながる事が期待される。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症はいわゆる神経難病であり一般には中年以降に発症し進行性の経過をたどる。しかしながら有病率が少ないため十分なデータを得るためには大規模な調査が必要となる。本研究では情報ネットワークを利用しデータベースを構築することにより患者の実態を把握し本疾患の治療法・ケア技術などについて研究する。

B. 研究方法

当研究事業により構築された筋萎縮性側索硬化症データベースに今年度、当院に新規入院となった患者2名について登録した。尚、登録に際してはインフォームドコンセントに十分な配慮を行った。

C. 研究結果

登録した患者2名はいずれも男性で年齢は65歳と83歳であった。初発症状は上肢の脱力

と嚥下障害、入院時はいずれも呼吸不全は認めなかったが1人は急速な呼吸不全の進行を認め入院中に死亡。1人は球麻痺症状は強かったが呼吸不全は現在のところ認めておらず本人ならびに家族の強い希望もあり現在在宅療養中である。

D. 考察

同じ疾患でありながら全く異なった予想外の経過をとった2例を本年度は経験した。病態解析・治療法・ケア技術の発展のため今後さらなる症例の積み重ねが必要であろう。

## インターネットを介した神経難病医療相談— 2 —

分担研究班者 望月 廣 国立療養所宮城病院

研究要旨：前回のインターネットを介した神経難病医療相談の研究報告に続き、今回は平成 13 年 1 月から 12 月までの医療相談 137 件について、その相談内容を中心に分析して報告した。結果：①相談件数は 137 件、相談者数は 116 人であった。②疾病別の分析では、神経難病 66 件、他の神経内科疾患 42 件、その他 21 件、診断不明 12 件)であった。診断が明確に説明されていないと推測されるものが、33 件に及んでいた。③相談目的では、専門医紹介：26 件、診断の相談：30 件、治療法の相談：45 件が多くを占めていた。④相談者と主治医との関係では、良好：38 件、コミュニケーション不足：41 件、患者が医師に不信：9 件、患者が医師に不安：41 件、と医師患者関係が良い例は少なかった。⑤神経難病と神経内科疾患の相談者 107 名のうち、専門医に受診しているものは 58 名に過ぎなかった。今回の分析から、A) 一般の患者家族を対象とした神経内科疾患の理解を深めるためのインターネットサイトの整備、B) 日本神経学会による神経内科専門医の公示を提案する。

### A. 研究目的

私たちは宮城県神経難病ネットワークのホームページ (<http://www.mnh.go.jp/nanbyou.html>) 上で、神経難病と神経内科の医療相談 (<http://www.mnh.go.jp/nanbyou/soudan.html>) を平成 10 年 1 月から実施している。このインターネットを介した神経難病の医療相談から、その相談内容を中心に分析し、神経難病医療の問題点などを検討する。

### B. 方法

宮城県神経難病ネットワークのホームページの神経難病の医療相談に平成 13 年 1 月から 12 月までによせられた相談を対象に分析した。

医療相談は、特定の記載形式(フォーマット)はなく自由相談形式で受け付け、相談者や患者の氏名も特に明記を求めている。回答者は主に望月が担当し、特に回答者を指定してきた相談には指定回答者が担当した。相談には全て回答した。回答には、回答が届いたことを連絡してほしいと付記した。相談は無料である。

### C. 研究結果

1) 相談件数：平成 13 年 1 年間の相談件数は 137 件であり、同一相談者からの複数回の相談を除く相談者数は 116 人であった。

2) 疾病の分析：神経難病と神経内科の医療相談であるが、疾病別の分析では、神経難病 66 件(筋萎縮性側索硬化症：10 件、脊髄小脳変性症：13 件、

パーキンソン病：29 件、パーキンソン病類似疾患：5 件、多発性硬化症とその類似疾患：3 件、重症筋無力症：4 件、その他：2 件)、他の神経内科疾患 42 件(筋ジストロフィー：3 件、ギラン・バレー症候群：4 件、てんかん：6 件、その他：21 件、診断不明：12 件)であった。その他には、脳卒中 7 件、精神科疾患 11 件、整形外科疾患 3 件、その他と不明が 43 件だった。全相談者 116 人うちで、診断が明確に説明されていないと推測されるものが、33 件に及んでいた。

3) 相談目的の分析：全 137 件の相談目的を分析すると、専門医紹介：26 件、診断の相談：30 件、治療法の相談：45 件、長期療養の相談：4 件、セカンドオピニオンを求めるもの：6 件、病気に対する不安を訴えてその解消をもとめるもの：10 件、遺伝相談：2 件、心身障害者認定や福祉に関連する相談：7 件、患者会の紹介などに関連するもの：5 件、在宅療法についての相談：2 件であった。

4) 相談者と主治医との関係の分析：相談者と主治医との関係を相談内容から分析すると、患者医師関係が良好：38 件、コミュニケーション不足：41 件、患者が医師に不信をもっているもの：9 件、患者が医師に不安をもっているもの：41 件、相談分からは患者医師関係が不明なもの：8 件であった。

5) 専門医への受診の分析：神経難病と神経内科疾患の相談者 107 名が専門医に受診していたか否かについて分析すると、専門医に受診しているものは 58 名に過ぎず、残りの 49 名は内科医など他の診療科医師に受診していた。

6) 相談結果の分析：このインターネットを介した医療相談によって相談者が問題解決や不安解消など



のメリットを得ることができたか否かを分析した。その結果、全 116 人の相談者のうち、専門医の紹介などで問題が解決されたもの：62 件、長期療養の受け入れ先が見つからないなどの未解決：21 件だった。回答に対する返事が無く解決されたか否かが不明なもの：33 件であった。これらの解決未解決に関わらず回答に対して一応は納得してくれた件数は 83 件であった。

#### D. 考察

昨年の検討では、患者と医師のコミュニケーションの不足、インフォームドコンセントが十分にはとられていない現状が指摘されている。

本年の調査でも、患者医師関係についてもコミュニケーション不足 30% (41/137)、患者が医師に不信をもっているもの 7% (9/137)、患者が医師に不安をもっているもの 30% (41/137) など高い割合を示し、患者医師関係が良好な例は 28% (38/137) に過ぎなかった。また、相談者の 28% (33/116) では診断が明確には告知されていない点から、患者と医師のコミュニケーションが十分ではない現状が浮き彫りにされた。

この根底には、神経内科疾患や神経難病やてんかんが、患者家族に十分には理解されていない点がある。この問題解決には、一般の患者家族を対象として、神経難病、神経内科疾患、てんかんを解説することを専門とするインターネットサイトを作成し、情報を広く提供することが重要と考える。

現在、国立療養所神経筋難病研究グループにより神経筋難病情報サービス (<http://www.saigata-nh.go.jp/nanbyo/index.htm>) が国立療養所犀潟病院のホームページに提供されているが、さらに、改訂、未掲載疾患を補充して、一般の患者家族や相談者に紹介できるように整備することが望まれる。このようなサイトが充実することにより、インターネット医療相談ばかりではなく、日常の外来で時間不足などにより十分な説明ができない場合にも参照を勤めることができ、「名前ばかりが難しくて、どんな病気かわからない」と言う神経内科領域の疾患に対する啓蒙広報に役立つものとする。

他方、神経内科の知名度が低く、神経内科専門医の存在感が希薄なことも大きな問題である。神経難病、神経内科疾患、脳卒中において専門医に受診している割合は、今回の検討では 54% であり、神経内科領域では専門医への受診率が高いとは言えない。このことを反映して「地域での神経内科のある病院」「近くの神経内科専門医」を紹介してほしいという相談が多くみられた。このことは、神経内科専門医が未だ十分な数になっていない点と、地域の中核病院において神経内科を標榜していることの宣伝不足や知名度の低さが問題と考えられた。

神経内科とその専門医を広く広報するために、日本神経学会の活動を期待する。神経内科専門医の情

報を確実に把握しているのは日本神経学会であるから、日本神経学会のホームページに、学会の教育病院、教育関連病院の公示を求め、また、同意を得た専門医については、専門医の勤務病院・所属施設を、都道府県と市町村別に公示することを求めたい。このホームページの公示により、患者家族が専門医を見つけて受診する扉が広く開かれるものと考えられる。

#### D. 結論・提案

今回の分析から、A) 一般の患者家族を対象とした神経内科疾患の理解を深めるためのインターネットサイトの整備、B) 日本神経学会による神経内科専門医の公示を提案する。

#### D. 文献

鈴木吉彦：IT が医療業界を変革する具体的な証拠が表面化。Medical ASAHI 2001 (Feb), pp.35-37

## 長寿科学研究費補助金

### 分担研究報告書

#### 筋萎縮性側索硬化症における髄液中 nitrotyrosine に関する研究

分担研究者 吉野 英 国立精神・神経センター国府台病院 神経内科医長

**研究要旨** 高齢者の難病の代表的な疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において、酸化ストレスが神経変性に関わっていることが知られている。今回 ALS 患者にフリーラジカルスカベンジャー、エダラボンを投与し、酸化ストレスのマーカーとして知られる髄液中 3-nitrotyrosine (3NT) が投与前後で変化するか、観察を行った。その結果、21 例中 11 例において 3NT は減少し、投与前 0.77ng/ml であったのが投与後 0.34ng/ml に減少し、その差は有意であった ( $p=0.02$ )。今後本剤をはじめとした新薬が ALS 患者に本剤が有用であるか確かめるために、ネットワークを利用した ALS の自然経過のデータベースを構築する必要がある。

#### A. 研究目的

近年 ALS をはじめとする神経変性疾患において、酸化ストレスによる神経障害が大きな役割を果たしていることが知られてきた。3NT は酸化ストレスのマーカーとして知られており、NO と superoxide の反応物の peroxynitrite が、チロシン残基に結合した結果生じる物質である。3NT はニューロフィラメントの L 鎖に結合しリン酸化を阻害し、ニューロフィラメントの assembly を障害することにより、神経変性をもたらす可能性が考えられている。本研究では、ラジカルスカベンジャー、エダラボンが ALS における 3-NT の上昇を抑制できるか研究を行った。

#### B. 対象及び方法

対象は、国府台地区倫理委員会において承認された臨床試験「筋萎縮性側索硬化症を対象としたフリーラジカルスカベンジャー (エダラボン) の有効性と安全性の検討 (1)」および、国府台病院治験審査委員会において承認された治験「MCI-186 (エダラボン) の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する探索的試験 (第 II 相)」に参加した ALS 患者。いずれの試験においても 3NT の測定は副次評価項目としてあらかじめ設定してある。

エダラボンはいずれの試験においても 1 日 30mg を 3NT の測定方法は、競合的 EIA 法を用いた。

本研究は国府台地区倫理委員会、および国府台病院治験審査委員会において被験者の安全性、負

担などについて十分審議を重ねて承認を受けている。

#### C. 研究結果

ALS 患者に本剤投与後、21 例中 11 例において髄液中 3NT は低下し、3 例において上昇を示した。7 例は投与前後も 3NT は検出されなかった。投与後の 3NT の減少は有意であった (投与前  $0.7719 \pm 0.9364$  ng/ml、投与後  $0.3400 \pm 0.3939$  ng/ml、 $n=21$ 、 $p=0.0203$ 、paired t 検定)。

#### D. 考察

3NT は神経変性疾患、自己免疫性神経疾患の多くで神経変性に関与していることが推測されている。すなわちアルツハイマー病においては Neurofibrillary Tangle に、パーキンソン病ではレビー小体に、多発性硬化症では急性期病変で 3NT の免疫染色の反応がみられていると報告されている。そして ALS には脊髄前角細胞に 3NT の沈着がみられ、剖検脊髄組織で上昇しており、ALS 患者髄液でも正常対照に比し増加していると報告されている。このことは原因は異なっても最終的に神経細胞が障害を受けるプロセスにおいて酸化ストレスが役割を果たしていると考えられる。さらに最近では、3NT を線状体に投与するとパーキンソンモデル動物ができるなど、3NT 自体も神経毒性を有することが示唆されている。したがって、3NT を低下させる作用のある薬物は ALS をはじめとした神経難病に効果が期待できる。

今回の研究で、フリーラジカルスカベンジャー、エダラボンはALS患者髄液中3NTを低下させる作用があることがわかった。エダラボンは水溶液中でアニオンになり、ヒドロキシルラジカル、ペルオキシルラジカルなどの不対電子を受け取り、自らがラジカルとなるが、細胞膜を傷害することなく体外に排泄される。本剤は平成13年3月に急性期脳梗塞患者を対象に承認された薬剤であり、本邦オリジナルである。

今回対象となった臨床試験は、主要評価項目を半年後のALS機能障害度の変化としている。さらに今後各症例の臨床症状を追跡することにより、3NTの低下と臨床効果との関係を明らかにすることが可能であろう。

#### E. 結論

ALS患者にエダラボンを投与したところ、3NTが有意に低下した。本剤を含めたフリーラジカルスカベンジャーはALSをはじめとする神経難病治療薬として期待できると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特に無し。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Yoshino H, Harukawa H, Asano A: IgG antiganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy. *J. Neuroimmunol* 105:195-201, 2000.
- 2) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Nakamura Y, Yanagawa H, Sato T: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 55:718-721, 2000.

##### 学会発表

- 1) 吉野英. 免疫性神経疾患及びALSにおける髄液中3-nitrotyrosineの検討. 第42回日本神経学会総会(2001年5月, 東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許願(平成14年1月31日申請)

発明者: 吉野 英

特許出願人: 三菱ウエルファーマ株式会社、国立精神・神経センター総長

発明の名称: 神経変性疾患の予防又は治療薬

平成13年度 長寿科学総合研究事業  
研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yasuda M, Takamatsu J, Komure O, Kuno S, D'Souza I, Kawamata T, Hasegawa M, Iwatubo T, Poorkaj P, Goedert M, Schellenberg GD and Tanaka C	Tau mutations altering splicing of tau exon 10 in Japanese frontotemporal dementia.		Neuroscientific Basis of Dementia, Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y (eds)			2001	81-84
吉野 英	4.各種人工呼吸器の特徴と保守管理 4.在宅用 3.PLV-100, PLV-102	沼田克雄 監修, 渡辺敏, 安本和正 編	人工呼吸療法	秀潤社	東京	2001	246-249
田中正美	重症筋無力症はここまで解っている	高崎真弓	麻酔科診療プラクティス まれな疾患の麻酔	文光堂	東京	2001	210-211
田中正美、田中恵子	細胞内抗原に対する抗体の作用機序	田中正美、湯浅龍彦	21世紀の神経免疫学-展望	医師薬出版	東京	2001	9-12
田中恵子、田中正美	筋萎縮性側索硬化症(ALS)と免疫異常-運動ニューロン症候を呈する自己免疫疾患-	田中正美、湯浅龍彦	21世紀の神経免疫学-展望	医師薬出版	東京	2001	169-172
田中正美、田中恵子	傍腫瘍性神経症候群の細胞傷害性T細胞	田中正美、湯浅龍彦	21世紀の神経免疫学-展望	医師薬出版	東京	2001	181-183
木村格 他	神経症候と神経診断学:頭痛、	柴崎浩他	ダイナミック神経診断学、	西村書店、		2001	391-399
木村格 他	筋電図・電気生理学的検査	阿部康二	神経内科検査・処置マニュアル	新興医学出版、		2001	58-69
島 功二	眼瞼下垂	田代邦雄、廣瀬源二郎、山本悌司 編	誤診しやすい神経疾患	南江堂	東京	2000	42-44
加知輝彦	不随意運動. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	57-62
鷲見幸彦、加知輝彦	ハンチントン病. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	329-331
加知輝彦	ジストニア. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	331-333
丹羽央佳、加知輝彦	麻薬・覚醒剤中毒. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	489-490
丹羽央佳、加知輝彦	スモン. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	490-491
丹羽央佳、加知輝彦	食中毒. 看護のための最新医学講座1	祖父江元編	脳・神経系疾患	中山書店	東京	2001	491-493