

平成16年度構成労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

神経変性疾患に関する調査研究

## 総括研究報告

主任研究者 葛原 茂樹 三重大学医学部教授

分担研究者 32名 連絡班員 2名

### 研究目的

本研究班は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞蹈病（HD）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA；Kennedy-Alter-Sung病）、脊髄空洞症、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、ライソゾーム病の8疾患に代表される神経変性疾患に関して、基礎的ならびに臨床的研究を進展させ、特定疾患に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てることを目的とする。

### 研究方法と研究組織

神経変性疾患の大部分は、原因や病態が不明で診断法や治療法が確立していない。また、パーキンソン病のように、対症的薬物療法や手術療法は確立していても、原因や病態に対する根本的治療が確立しておらず、病気の進行そのものは予防できない病気もある。本研究班は、8種類という多くの変性疾患を対象疾患にしていることに加え、一部の病気を除いて、神経変性疾患は患者数が少ない稀少疾患が多いために、病気の原因解明、病態調査などには全国多施設の研究者の協力が不可欠である。そのような目的のために、全国各地に散らばる疾患ごとの研究者に出来るだけ多く参加していただく必要があり、研究組織は主任研究者1名のほかに、分担研究者32名という多人数のものになっている。

研究の総括には主任研究者が当たり、その下に研究分担者幹事7名（森松班員は定年退職に伴い研究協力者に変更）が中心になって、PD関連疾患分科会（水野）、ALS関連疾患分科会（中野、祖父江）、重症度・QOLの評価検討分科会（森若、川井）、遺伝素因と遺伝子多型検討分科会（戸田）を置き、各テーマごとに分担研究者が参加する形をとった。

本研究班発足の初年度に、今期の重点目標を幹事研究者間で検討し、次に示す3項目を研究目標とした。

### 1. 原因と病態の研究（主として個別研究）

患者数が多く、医療と介護の面で研究成果が期待されているALS、PD、およびこれらの関連疾患を中心に、分子遺伝学、神経病理、神経薬理、神経化学、神経生理、神経疫学、神経治療などの多方面からの研究を推進する。

### 2. 疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法の研究（研究班全体のプロジェクト）

全国規模のデータの集積と研究協力のもとに神経変性疾患研究を推進することにより、診断法と診断基準の確立、重症度に対応した治療指針の確立、新しい治療法と予防法の開発を目指す。特定疾患指定疾患については、臨床調査個人票を活用して、疫学調査や発症促進因子・予防因子の解析を行う。（特定疾患のアウトカム研究班の協力を得る）

### 3. 特定疾患治療研究事業対策への取り組み（研究班全体のプロジェクト）

本研究班の研究対象であった9疾患の中の3疾患（ALS、PD、HD）が特定疾患に指定されてから約30年が経過した。その間の診断法の進歩や新しい疾患概念の提唱の結果、PDの中からPSP、SND、皮質基底核変性症（CBD）が分離され、平成15年度から3疾患すべてが治療研究事業対策疾患に編入された（それに伴い平成16年度からSNDは多系統萎縮症に含まれ、運動失調症研究班の担当に変更された）。一方、ALSとほぼ同義に用いられていた運動ニューロン疾患（MND）の中から、原発性側索硬化症（PLS）、SBMAや脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）が分離・確立された。これらのMNDは既指定の疾患以上に実態把握や原因解明が遅れている神経難病であり、遺伝子解明から新しい治療開拓が期待されているので、臨床研究推進のためにも早期の特定疾患治療研究事業対策疾患指定を目指し、実態調査と診断基準作成を行う。

## 研究成果

### I. 全体プロジェクト

括弧内名はプロジェクトリーダー。#はⅢの平成16年度班会議発表演題の演題番号

#### ①パーキンソン病の発症機序に関する分子生物学的研究（水野）

わが国で発見され、長谷川班員らの研究グループ（#27）により12番染色体上に遺伝子座決定がなされていた常染色体優性遺伝性家族性パーキンソン病（PARK8）の原因遺伝子はLRRK2（dardalin）遺伝子変異であることが、ヨーロッパのグループによって2004年11月に同定された。この変異家系には、病理学的に黒質の単純変性、レビー小体出現型、神経原線維変化が出現する進行性核上性麻痺麻痺型があることも判明し、家族性パーキンソニズム研究は新たな時代に入った。相模原家系では剖検例の蓄積もあるので、LRRK2蛋白の機能解明を含め、今後の展開が期待される。併せて、それ以外の遺伝子変異（parkin, PINK1, DJ-1など）を有する患者の検出も、水野班員が中心になり進行中であり、わが国の遺伝子変異を有する家族性パーキンソニズムの実態が明らかになりつつある。

#### ②筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症機構に関する分子生物学的研究（祖父江）

研究班として、SOD1遺伝子変異の有無を含め家族性ALSのわが国における実態を明らかにするために、調査を開始した。第一段階として、今年度は神経学会専門医を対象に一次アンケート調査を実施した。

③パーキンソン病関連疾患（進行性核上性麻痺、線条体黒質変性症、大脳皮質基底核変性症）の臨床病態、診断法、治療法の確立（葛原、水野）

進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症のリスク遺伝子は、人種差が大きいことが知られている。その解析が開始された（#22）。

④紀伊半島におけるALS、パーキンソン痴呆複合（ALS/PDC）の疾患概念の確立と遺伝子解析（葛原）

グアムのチャモロ人のパーキンソン痴呆複合に高頻度に見られる独特の網膜変性症が、紀伊半島症例にも出現していることが確認された（#4）。グアムと紀伊に共通の原因・病態が存在していることを示唆する。

⑤パーキンソン病および関連疾患の遺伝子多型と発症リスクの研究（戸田）

戸田班員（#28）を中心に、SNPを用いた孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子探索の壮大なプロジェクトが進行中である。

⑥パーキンソン病やALSの遺伝子治療や再生医療に関する実験的研究（中野）

MPTP処理パーキンソン病モデルサルに、ドパミン合成酵素遺伝子導入やドパミン分泌神経細胞移植を行い、症状の改善をみたことが報告された（#34）。ヒトへの臨床応用が次のステップである。また、 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子導入過剰発現パーキンソン病モデルラットに、パーキン遺伝子を導入し、症状改善が得られたという成果も発表された（#37）。

⑦神経変性疾患臨床調査個人票や班員施設の症例データを活用した治療指針の確立、有病率調査などの疫学的研究（森若、川井）

今年度はALSに関して実施し（祖父江班員）、個人調査票が内蔵する限界はあるもののALS患者の状況と医療の現状が浮き彫りにされた。来年度はパーキンソン病と関連疾患に解析対象を広げる予定である。

## II. 個別研究

平成16年12月18日-19日にわたって、東京・全共連ビルにおいて班会議を開催し、研究発表47演題と、昼食セミナーとしてALS臨床個人調査票の解析結果が発表された。演題を疾患別に見ると、ALS/MND関連19演題、ハンチントン病2演題、パーキンソン病関連17演題、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症関連5演題、その他4演題という構成であった。内容を下に記すが、詳細については研究報告書の内容を参照されたい。

## III. 平成16年度班会議発表演題

<疾患・課題別分類> #は演題番号

### 1. ALS/MND関連

- 1) 臨床・生理・病理：#1-5、#18-19
- 2) 疾患モデル動物：#6-9
- 3) 生化学・免疫組織化学：#10-13
- 4) 治療：#14-17

### 2. ハンチントン病

- 1) モデル動物：#20
- 2) 臨床評価（UHDRS）：#21

3. パーキンソン病関連
  - 1) 臨床：# 1、# 39-43
  - 2) 遺伝子：# 27-28
  - 3) 生化学、分子生物学：# 30-33
  - 4) 治療：# 34-38
4. 進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症
  - 1) 遺伝子：# 22
  - 2) 病理：# 23
  - 3) 臨床と画像：# 24-25、# 44
5. その他
  - 1) 遺伝性ジストニア・パーキンソニズム (DYT3)：# 29
  - 2) 多系統萎縮症：# 45
  - 3) プレセニリン1 遺伝子変異による家族性レビー小体型痴呆・アルツハイマー病：# 46
  - 4) 下オリーブ核変性：# 47

#### <個別研究課題>

内容は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1. 葛原茂樹：ALSデータベース研究第2報：基礎集計結果
2. 湯浅龍彦：ALSの死因に関する2004年アンケート調査結果  
—湯浅班ALSの死因に関する調査研究グループからの報告—
3. 近藤智善：筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因に関する疫学的検討—第1報—
4. 葛原茂樹：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合に出現するPigmentary retinopathy
5. 葛原茂樹：familial frontotemporal dementia with motor neuron diseaseの1家系
6. 中島健二：家族性筋萎縮性側索硬化症 (Leu126delTT) モデルマウスの作製・解析
7. 祖父江元：変異SOD1-トランスジェニック (Tg) マウスにおけるSOD1凝集  
—特にDorfinとの関連について—
8. 青木正志：ALSラットモデル脊髄におけるグリア系前駆細胞の増殖
9. 郭 伸：カイニン酸持続髄注によるALS病態モデル動物の開発
10. 祖父江元：筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン特異的遺伝子発現プロファイル
11. 森若文雄：プロテアソーム障害による運動ニューロン変性
12. 吉良潤一：運動ニューロン疾患患者髄液サイトカイン/ケモカインのfluorescent bead-based immunoassay法を用いた多項目同時測定による解析
13. 岡本幸市：筋萎縮性側索硬化症におけるネスチンの発現に関する免疫組織学的検討  
—Creutzfeldt-Jakob病との対比を中心に—
14. 阿部康二：ALSモデルマウスへのIGF-1治療におけるIGF-1RおよびIRS-1の変化
15. 水澤英洋：siRNA過剰発現によるSOD1ノックダウンマウスを用いた筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療
16. 岩崎泰雄：Wobbler mouse に対する緑茶療法：カテキン，テアニン，カフェイン投与との比較
17. 梶 龍児：筋萎縮性側索硬化症に対するメチルバラミン大量投与の長期効果—第3報

18. 荒崎圭介：運動単位推定数 (MUNE) 自動算出のためのプログラム開発
19. 林 秀明：遠心系以外のALS病変の意味付けについて
20. 貫名信行：ハンチントン病モデルマウスにおけるナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニットの発現低下
21. 長谷川一子：UHDRSの問題点
22. 高野弘基：進行性核上麻痺とタウ遺伝子領域の関連
23. 高橋 均：Astrocytic plaques と tufted astrocytes の共存、および高度の脳白質変を呈した前頭側頭葉痴呆の2剖検例：その分類上の位置づけ
24. 近藤智善：すくみ足症例の病態生理学的検討  
—進行性核上性麻痺，純粋無動症の脳血流SPECT—
25. 湯浅龍彦：PSP画像所見の再検討
26. 川井 充：神経変性疾患における効用値QOL測定の妥当性  
—第2報 パーキンソン病を対象とした検討—
27. 長谷川一子：相模原パーキンソンニズムの原因遺伝子の探索 (6)
28. 戸田達史：多数の候補遺伝子SNPタイピングによる孤発性パーキンソン病の関連解析
29. 梶 龍兒：伴性劣勢ジストニア・パーキンソンニズム (DYT3) の遺伝子と病理
30. 阿部康二：パーキンソン病患者のレビー小体におけるPael-R, Parkin およびGlupの関与
31. 森若文雄：パーキンソン病におけるmacrophage migration inhibitory factor(MIF)の解析
32. 下濱 俊：プロテアソームとドーパミンニューロン死
33. 中島健二：L-ドーパ/ドーパミンは細胞内凝集体形成を促進する
34. 水野美邦：パーキン遺伝子によるパーキンソン病モデルの遺伝子治療
35. 野元正弘：パーキンソン病患者においてドンペリドン併用がL-dopaの血中動態に与える作用
36. 野元正弘：パーキンソン病患者においてグレープフルーツジュース併用がカベルゴリン血中濃度に及ぼす影響
37. 中野今治：パーキンソン病モデルサルへのES細胞由来神経幹細胞の移植
38. 橋本隆男：パーキンソン病のジスキネジアに対する定位脳手術効果と問題点
39. 久野貞子：パーキンソン病における睡眠障害
40. 久野貞子：パーキンソン病における幻覚の分類と出現機序
41. 加知輝彦：パーキンソン病における視覚認知機能—第2報—
42. 吉良潤一：大脳基底核運動回路と小脳—大脳運動回路のネットワーク解析
43. 内藤 寛：cyclogram によるすくみ足の検討
44. 根来 清：大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺はルーチンMRIで鑑別できるか  
—中脳・第三脳室に注目して—
45. 中川正法：拡散テンソルによる多系統萎縮症脳の解析
46. 高橋 均：プレセニン1 遺伝子変異によりレビー小体型痴呆と変異型アルツハイマー病の病理所見を呈した1家系
47. 水谷智彦：下オリーブ核変性についての病理学的研究

#### IV. その他の活動

- 1) 平成16年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）事後評価用資料の提出（平成17年1月6日）

本研究班の3年間の活動と代表的成果を厚生労働省に報告した（別に発行の2002年度～2004年度 総合研究報告書参照）。これは、成果評価委員会の資料となるものである。

- 2) 「特定疾患治療研究事業」及び「難治性疾患克服研究」の事業評価と疾患克服に向けた今後の研究の展開について（平成17年2月4日）

本研究班の前身の「筋萎縮性側索硬化症調査研究班」と「パーキンソン病調査研究班」の時代から今日までの、担当8疾患について、研究成果等の報告を、厚生労働省に行った。（別に発行の2002年度～2004年度 総合研究報告書参照）

- 3) 特定疾患治療研究事業における軽快者基準導入に係る検討について（平成17年2月10日）

特定疾患の改善基準について、担当8疾患について、厚生労働省に報告した（巻末に資料として綴じ込み）。

- 4) 「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」発行（平成17年3月10日）

班員が担当して、疾患、治療、療養、研究に関する解説書を発行し、患者団体、都道府県の難病支援センター・難病ネットワーク研究会・難病専門員、班員に配布した。「分かりやすく、簡明に」をモットーに、Q&A形式で執筆した。各界の意見を参考にして、今後ALS、ハンチントン病に関しても作成することを検討している。（表紙・目次を巻末に資料として綴じ込み）

- 5) 難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会（平成17年3月15日）

東京・駒場エミナースにおいて実施された、ヒューマンサイエンス振興財団主催の上記発表会において、主任研究者の葛原が神経変性疾患調査研究班を代表し、「パーキンソン病とパーキンソン関連疾患の研究」と題して、疾患の説明と研究班の研究成果、今後の方向について発表した。この会場で、上記の「手引き」を配布した。他に、「炎症性腸疾患」、「筋萎縮性側索硬化症の画期的治療法開発」、「SLE」について発表があった。

- 6) 2002年度～2004年度(平成14年度～平成16年度)総合研究報告書作成（平成17年3月31日）

今期3年間の本研究班の研究成果全般を「総合研究報告書」として作成し、厚生労働省に提出

## 特定疾患臨床調査個人票から見た

### 我が国の筋萎縮性側索硬化症患者の現状

祖父江 元<sup>1)</sup>、熱田 直樹<sup>1)</sup>、渡邊 宏久<sup>1)</sup>、伊藤 瑞規<sup>1)</sup>  
青木 正志<sup>2)</sup>、中野 今治<sup>3)</sup>、高野 弘基<sup>4)</sup>、辻 省次<sup>5)</sup>  
湯浅 龍彦<sup>6)</sup>、葛原 茂樹<sup>7)</sup>

- 1) 名古屋大学神経内科      2) 東北大学神経内科  
3) 自治医科大学神経内科    4) 新潟大学神経内科  
5) 東京大学神経内科    6) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科  
7) 三重大学神経内科

#### はじめに

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は全身の上位および下位運動ニューロンが進行性に変性する難病であり、今日に至るまで症状を回復もしくは進行を止める治療法は存在しない。四肢、体幹、顔面の筋力低下、呼吸筋麻痺、球麻痺の出現により患者は大きな苦難に直面し、平均3～4年で死亡もしくは人工呼吸器装着を要する状態となる。

我が国においては1982年と1996年に厚生省神経変性疾患調査研究班により、ALS全国調査が行われ<sup>1)2)</sup>、発症年齢、発症部位、病型と予後の関連などが示された。

近年、ALSをめぐる状況の変化として、治療の進歩、治療介入研究の進展、長期人工呼吸器装着例の増加、ALS臨床像の多様性を示す知見の蓄積といった多くの点が挙げられる。治療の進歩としてはリルゾールの登場、非侵襲的陽圧換気法の普及などがあり、治療介入研究としてはcreatine、minocycline、IGF-1など多くの薬剤がヒトでの臨床応用を試みられている。我が国においてもすでに複数の薬剤について治療介入研究が行われており、今後も推進される必要がある。また、人工呼吸器の性能向上に伴い、長期人工呼吸器装着症例が増加しているが、その臨床像について全国規模で調査されたことはない。呼吸器装着症例など長期経過例において、従来陰性徴候とされてきた眼球運動障害、自律神経障害などが稀ならず認められることが示されており、ALSの病像の広がりについて、新たに捉えなおす必要に迫られている。

これらの変化を踏まえたうえで、今後ALS患者への医療、社会的支援体制を

整え、病態、治療法を探る研究を進展させるために、全国規模で ALS 患者の臨床像を研究することは極めて重要である。ALS 患者、家族への十分な情報提供とインフォームドコンセントのためにも、継続的、包括的な我が国全体での病像把握が必要である。

我が国においては、ALS をはじめとする難病のうち特定疾患について、医療の確立、普及を図るとともに患者の医療費負担軽減を目的とした特定疾患治療研究事業が、昭和 48 年度から行われている。平成 16 年 10 月 29 日付けで、「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」が厚生労働省から通知された。これに先立ち平成 15 年 6 月 18 日付けで内容が一新された臨床調査個人票改訂版の使用が開始され、従来は 3 年に 1 回の記入であったのが、毎年記入する規定となった。ALS 臨床調査個人票改訂版作成は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」において行った。改訂にあたって留意した点として、世界標準の ALS 診断基準である改訂版 El Escorial 診断基準への適合を判断できるようにしたこと、臨床像について従来よりも詳細にし、定量的要素を取り入れたこと、ADL について、ALS についての世界標準 ADL 尺度である改訂版 ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) の項目を、一部取り入れたことが挙げられる<sup>3)</sup>。

今回、この臨床調査個人票データから我が国における ALS 患者の現状を描出する試みを行った。

## 方法

特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づいて使用申請を行い、許可を得た。

平成 15 年度新規申請、更新申請分のうち平成 15 年 6 月 18 日付で使用が開始された改訂版 ALS 臨床調査個人票を用いて記載されたデータおよび平成 16 年度新規申請用 ALS 臨床調査個人票データのうち、各都道府県においてデータベースへの入力終了しており、患者または代諾者の研究使用同意が文書により得られているデータを用いた。データはすべて連結不可能匿名化された状態で解析した。この 3251 例のうち、記載もれ等により解析困難な例を除き、全 3130 例を解析対象とした。初発症状および改訂版 El Escorial 診断基準の適合については、平成 15 年度分と平成 16 年度分の新規申請分のうち各都道府県においてデータベースへの入力終了しており、患者または代諾者の研究使用同意が文書により得られている全 689 例を解析対象とした。

診断基準は厚生労働省特定疾患治療研究事業における ALS 認定基準を用いた。



重症度分類は ALS 臨床調査個人表改訂に合わせて、神経変性疾患に関する調査研究班で新たに作成したものをを用いた。ADL 評価項目として、改訂 ALSFRS の邦訳項目のうち「言語」「嚥下」「書字」「歩行・移動」「呼吸困難」「着衣、身の周りの動作」の 6 項目を用いた。

筋力について、頸部前屈、左右の肩関節外転（三角筋など）、肘関節屈曲（上腕二頭筋など）、手関節背屈、股関節屈曲（腸腰筋など）、足関節背屈の計 11 ヶ所を調査した。筋力のグレード（MMT スコア）は 0：筋の収縮なし、1：筋収縮はあるが関節は動かない、2：重力に抗しない運動可能、3：重力に抗して可動域全体にわたって運動可能、4：重力と弱い抵抗に抗して可動域全体にわたって運動可能、5：正常という 6 段階を設定した。

## 結果

### 1. 男女比、発症年齢

全 3130 例中、男性は 1883 例（60.2%）、女性は 1247 例（39.8%）であり、男女比はほぼ 3：2 であった。発症年齢は全体で平均 59.5 歳±12.4 歳（mean±SD）であった（Fig 1）。男性患者発症年齢は平均 58.8±12.2 才（mean±SD）と、女性患者の平均 60.5±12.7 才（mean±SD）に比してやや早期発症であった（ $p < 0.001$ , non - paired T test）。60 才代発症が 31.4%と最多で、次いで 50 才代が 26.6%であった。

### 2. 改訂版 El Escorial 診断基準への適合

新規申請分 689 例のうち、改訂版 El Escorial 診断基準への適合を検証すると、clinically definite が 121 例（17.6%）、clinically probable が 183 例（26.6%）、clinically probable laboratory supported が 196 例（28.4%）であった。

### 3. 重症度、ADL（Fig 2, 3）

重症度分類において、「1. 家事・就労はおおむね可能」195 例（6.2%）、「2. 家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立」553 例（17.7%）、「3. 自力で家事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する」814 例（26.0%）、「4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある」522 例（16.7%）、「5. 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用」1001 例（32.0%）であった。社会活動については「就労」191 例（6.1%）、「就学」2 例（0.0%）、「家事労働」173 例（5.5%）、「在宅療養」1815 例（58.0%）、「入院」765 例（5.8%）、「入所」65 例（2.1%）であった。

重症度3以上は介護を要すると考えられ、74.7%が相当した。また社会活動を継続していると考えられる就労、就学、家事労働は合わせて11.7%であった。

ALSFRS スコア 6 項目の総点と重症度は強い相関を示した。(r=0.898, p<0.001, Spearman)

#### 4. 初発症状

新規申請症例 689 例における初発症状（複数記載可）は多い順から上肢筋力低下 344 例 (50.2%)、構音障害 265 例 (38.4%)、下肢筋力低下 256 例 (37.1%)、嚥下障害 169 例 (24.5%)、呼吸障害 48 例 (7.0%)、頸部筋力低下（首下がりなど）52 例 (7.5%) であった (Fig 4)。初発症状が上肢筋力低下である症例のうち 22.8%が近位優位での発症であり、遠位優位が 53.7%、びまん性が 23.5%であった。初発症状が下肢筋力低下である症例のうちでは 19.8%が近位優位での発症で、遠位優位が 43.0%、びまん性が 37.2%であった。2 割程度の症例で四肢筋力低下が近位筋優位で始まることが示された。

#### 5. 現症

MMTスコア 11 項目の総点は ALSFRS サブスコア総点と強い負の相関を示した (Fig 5) (r=-0.836, p<0.001, Pearson)。また MMT スコア総点と重症度も強い負の相関を示した (r=-0.740, p<0.001, Spearman)。

構音障害が 2245 例 (72.6%)、嚥下障害が 2191 例 (70.8%)、舌萎縮が 2057 例 (67.5%)、呼吸障害が 1641 例 (53.8%) に見られた。

合併する神経症候としては膀胱直腸障害が 342 例 (11.2%)、しびれ感が 319 例 (10.5%)、痴呆が 256 例 (8.4%)、疼痛感が 240 例 (7.9%)、眼球運動障害が 147 例 (4.8%) であった。

#### 6. 栄養と呼吸

栄養の確保について、経鼻胃管が 270 例 (8.6%)、胃瘻・腸瘻が 767 例 (24.5%)、経静脈栄養が 121 例 (3.9%) に施行されていた。

換気補助 (Fig 6) について、非侵襲的陽圧換気 (NIPPV non-invasive positive pressure ventilation) が 257 例 (8.2%)、気管切開を施行したうえでの人工呼吸器装着 (TPPV tracheostomy positive pressure ventilation) が 827 例 (26.4%) で行われていた。

TPPV 施行後の年数 (Fig 7) は平均  $3.8 \pm 3.3$  年 (mean  $\pm$  SD) であり、人工呼吸器装着後 5 年以上経過している例が 211 例 (6.7%) あった。

#### 7. 気管切開を伴う人工呼吸器装着後の臨床像 (Fig 8)

TPPV 未施行患者において、眼球運動障害は 1.2%、膀胱直腸障害は 6.4%、疼痛感が 6.7%、発汗障害が 2.7%に認められた。一方で、TPPV 施行後 3 年未満の患者では眼球運動障害が 5.4%、膀胱直腸障害が 17.2%、疼痛感が 11.6%、発汗障害が 5.9%にみられ、TPPV 施行後 3 年以上経過した患者では眼球運動障害が 23.0%、膀胱直腸障害が 29.3%、疼痛感が 14.3%、発汗障害が 12.3%にみられた。いずれも TPPV 施行後年数が経つにつれて、出現頻度が上がる傾向がみられた。

## 考察

1982 年の厚生省神経変性疾患調査研究班による、ALS 全国調査においては症例の男女比は、男性 497 例、女性 271 例で 1.83 : 1 であった。1996 年の同調査では男性 410 例、女性 288 例で 1.42 : 1 であり、平均発症年齢は男性 58.2 ± 10.3 才、女性 59.7 ± 11.3 才であった。1996 年の調査結果については今回とほぼ同様の結果であり、男性のほうがやや発症年齢が早い傾向を示した。

男女比については世界各地の疫学調査で、ほぼ一貫して男性の発症が多く、約 1.2 : 1 ~ 2.0 : 1 の比率となっている<sup>4)</sup>。また発症年齢については 60 才台にピークがあり、さらに高齢になると急激に減少するとする報告が多く、今回の調査結果とほぼ一致する。我が国における ALS の男女比、発症年齢については世界の標準的な疫学データとほぼ同じと考えられる。

新規申請時の改訂版 El Escorial 診断基準への適合を検討したところ、definite もしくは probable に該当する症例は 72.6%であった。改訂版 El Escorial 診断基準については、アイルランドにおいて 6 年間 388 例の ALS 患者を追跡した検討があり、診断時に definite または probable であった症例は 56%であったとされる。改訂版 El Escorial 診断基準は診断の確からしさに段階をつけることが可能であり、厳密に研究対象集団を規定することができる。治療介入研究などの臨床研究を遂行するにあたって World Federation of Neurology が推奨する診断基準とされている。しかし特に probable 以上を求めると、ALS の診断を最初に行う段階では、多くの症例がもれてしまうことが確認された。現状では日常臨床および、特定疾患認定のために、現行の我が国独自の診断基準も活用していくことが必要である。

ADL について、我が国の ALS の約 3/4 が日常生活に介助を要する状態であることが判明した。ADL の指標として ALSFRS のサブスコアを用いたが、この総点は厚生労働省が定める重症度分類と良好な相関を示した。経時的な変化を追う場合に、重症度分類は 5 段階であり、変化を検出する能力が弱いと考え

られるため、ALSFRS サブスコアが有用である可能性がある。

我が国では初発症状に応じて、①普通型：上肢の筋萎縮、筋力低下が主体で、下肢痙縮を示すもの、②球型：言語障害、嚥下障害など球症状が主体となるもの、③偽多発神経炎型：下肢から発症し、下肢の反射低下・消失が早期からみられ、二次ニューロンの障害が前面に出るものの3型に分類することが標準とされてきた。今回の初発症状のデータから病型はこの3型が基本と考えられるが、初期から呼吸障害をきたすものが7%、頸部筋力低下をきたす首下がり型と考えられるものが7.5%あるなど、より多彩な病型の分布が示唆された。また筋萎縮は必ずしも遠位からくるわけではないことも示され、多様性をふまえた病型の再構築を検討すべきと考えられる。

MMT スコアの総点は ALSFRS サブスコアの総点および重症度分類と良い相関を示した。経時的な変化を追う際のマーカーとして有用である可能性がある。

北米における ALS Patient Care Database を用いた報告<sup>6)</sup>では 15.6%の ALS 患者が NIPPV を使用し、2.1%が TPPV を施行されていた。同じく北米における 1995 年から 2000 年にかけての 3 つの調査で NIPPV が 7~15.4%の運動ニューロン患者で施行されていた。イギリスにおける調査<sup>7)</sup>では NIPPV が 2.6~3.5%の運動ニューロン疾患患者で施行されていると見積もられた。1995 年から 1997 年にかけて、アメリカ合衆国オレゴン州で ALS 患者 100 名に対して行われた調査では 2 名しか TPPV 施行を選択しなかった<sup>8)</sup>。

今回の解析では、現在生存する ALS 患者のうち 8.2%で NIPPV が施行されており、26.4%で TPPV が施行されていた。さらに 6.7%が TPPV 装着後 5 年以上経過した患者であった。上記に示すような諸外国でのデータと比較すると、NIPPV 施行率は我が国でやや低めであるのに対して、TPPV 施行率は類をみない高率であるという点が顕著な特徴である。

TPPV 導入後の臨床像をみると、従来は陰性徴候とされた眼球運動障害、自律神経障害などの出現頻度が経過を経るごとに増えることが示される。林らが主張<sup>9)</sup>するように呼吸筋麻痺前後の病像を一連の流れで捉えなおす作業が必要であると考えられる。その場合、長期例を含めた TPPV 実施 ALS 患者の多い我が国において調査を行うことが、世界的にも重要である。

特定疾患申請用臨床調査個人票を用いた調査で、我が国の ALS 横断像について示した。ALS の病像を把握し、患者へのインフォームドコンセントのための情報、臨床介入研究の基礎資料、行政府における患者支援計画策定の資料など様々に活用しうるデータを得ることができる。引き続き、年ごとの解析を継続し、第一線の臨床、福祉、看護、介護、行政の現場に生かせる形で情報を還元することが極めて重要である。

一方で現行のしくみにおいては、患者の死亡までの経過を追うことができな

い。従って予後の把握とそれに寄与する因子の探索を行うことができない。さらに全国の不定数の医師が記載に関与し、患者への治療費援助を伴う認定のために書かれるという事情から記載情報の確度に一定の限界がありえる。また連結不可能匿名化を行わなければならないことから、今後、ALS の病態解明と治療法開発を進めるうえで、重要な鍵となりうる患者の遺伝子などの試料をこれら臨床情報とリンクすることはできない。今後、我が国においてALS 研究のブレークスルーを目指すために、質の高い臨床情報と予後の把握、遺伝子などの患者試料とのリンクを行った形での全国規模でのリソース構築が強く望まれる。

## 文献

- 1) 上林雄史郎、八瀬善郎、田中弘富ら：運動ニューロン疾患予後調査—本邦症例のアンケート調査結果—。臨床神経 1982; 22: 972-979
- 2) 桃井浩樹、進藤政臣、柳澤信夫ら：本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過—厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より—。神経進歩 2004; 48: 133-144
- 3) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人ら：筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常生活における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討。脳と神経 2001; 53: 346-355
- 4) Chancellor AM, Warlow CP: Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol, Neurosurgery, and Psychiatry 1992; 55: 1106-1115
- 5) Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al.: Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis According to the El Escorial and Airlie House Diagnostic Criteria. Arch Neurol 2000; 57: 1171-1176
- 6) Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L et al.: Use of noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. ALS and other motor neuron disorders 2004; 5: 9-15
- 7) Bourke SC, Williams TL, Bullock TE et al.: Non-invasive ventilation in motor neuron disease: current UK practice. ALS and other motor neuron disorders 2002; 3: 145-149
- 8) Lewis PR: Assisted suicide and alternatives in amyotrophic lateral sclerosis. New Engl J Med 1998; 339: 987-989
- 9) Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV. Neurology 2003; 61: 135-137

Fig.1

### 発症年齢

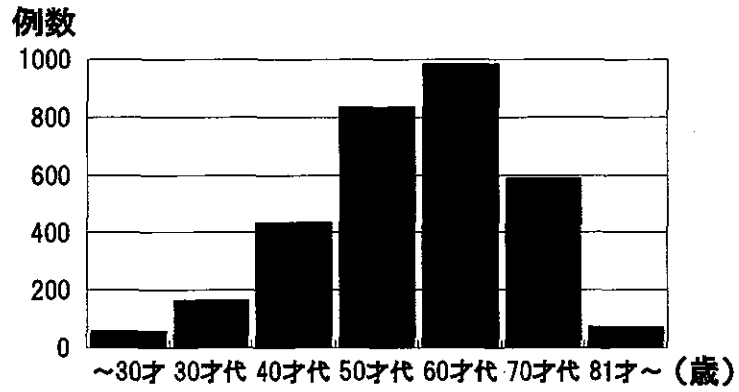


Fig.2

### ALSFRSサブスコア

0% 20% 40% 60% 80% 100%

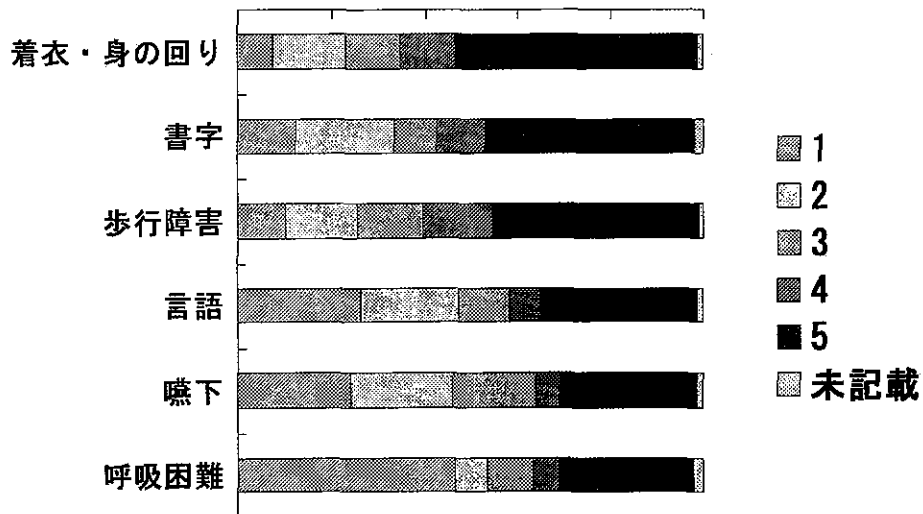


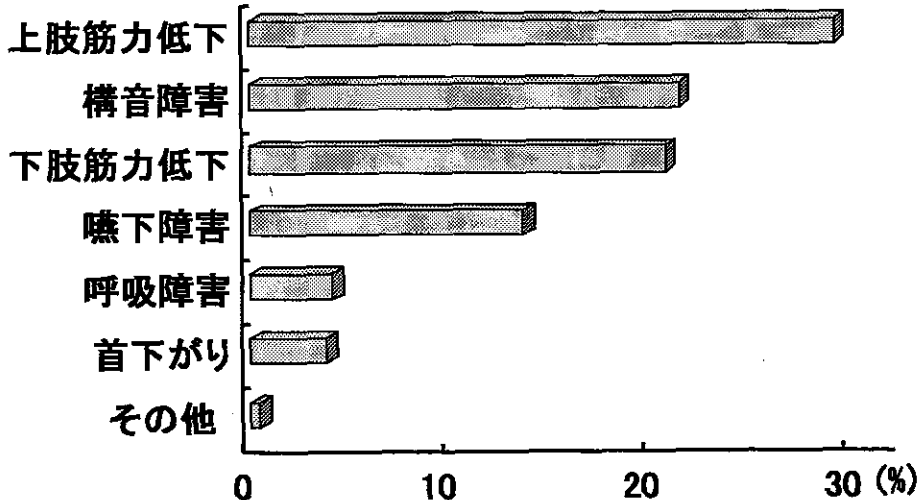
Fig.3

## ALSFRSサブスコア

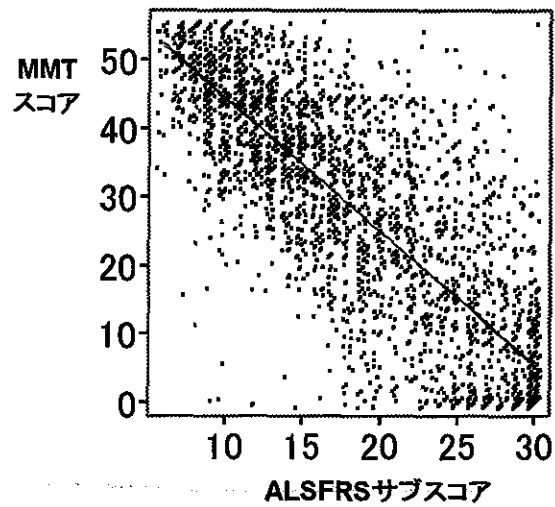
言語	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発話正常</li> <li>2. 発話障害が認められる</li> <li>3. 繰り返し聞くとも意味が分かる</li> <li>4. 声以外の伝達手段と発話を併用</li> <li>5. 実用的発話の喪失</li> </ol>	歩行・移動	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 正常</li> <li>2. やや歩行が困難</li> <li>3. 杖などの器物または人による介助歩行</li> <li>4. 歩行不可能(車椅子などで生活)</li> <li>5. 脚を動かすことができない(全介助移動)</li> </ol>
嚥下	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 正常な食事習慣</li> <li>2. 初期の摂食障害、時に食物をつまらせる</li> <li>3. 形態をかえて食べる必要有(きざみ食等)</li> <li>4. 補助的な経管栄養または点滴を必要とする</li> <li>5. 全面的に経管栄養か点滴(経口摂取不可能)</li> </ol>	呼吸困難	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. なし</li> <li>2. 歩行中に起こる</li> <li>3. 日常動作のいずれかで起こる</li> <li>4. 座位または臥位いずれかで起こる</li> <li>5. 極めて強く呼吸補助装置を考慮する</li> </ol>
字書	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 正常</li> <li>2. 遅いまたは書きなぐる(全単語が判読可能)</li> <li>3. 一部の単語が判読不可能</li> <li>4. ペンは握れるが、字を書けない</li> <li>5. ペンが握れない</li> </ol>	着衣、身の周りの動作	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 正常にできる</li> <li>2. 努力して、一人で完全にできる</li> <li>3. 時折手助けまたは代わりの方法が必要</li> <li>4. しばしば手助けが必要</li> <li>5. 全面介助である</li> </ol>

Fig.4

## 初発症状



**Fig.5 ALSFRSサブスコアとMMTスコアの相関**



**Fig.6**

**呼吸障害・換気補助**

0% 20% 40% 60% 80% 100%

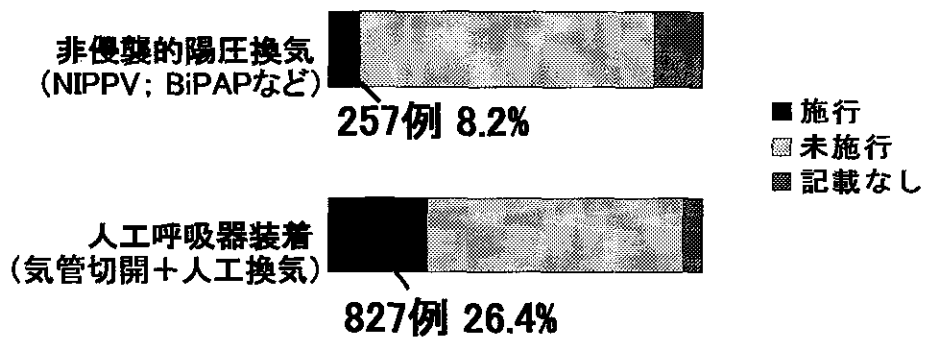




Fig.7

### 人工呼吸器導入(気切+人工換気)後年数

平均3.8年±3.3年 (mean±SD)

症例数

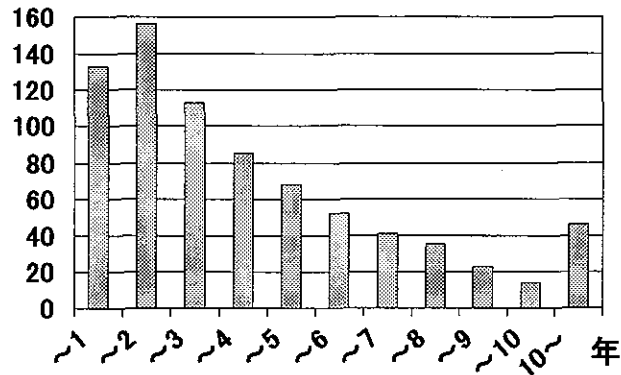
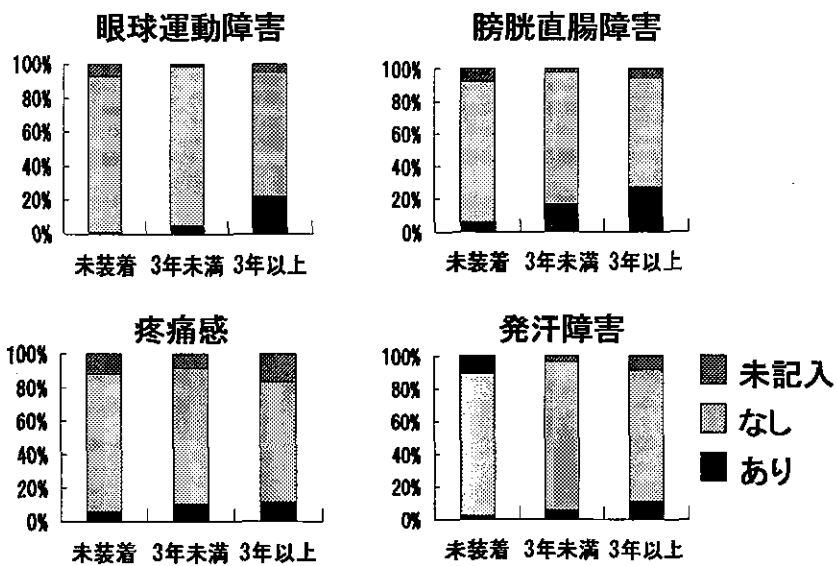


Fig.8

### 人工呼吸器装着後の症状の変化



## ALS データベース研究第 2 報：基礎集計結果

- 1) 山口拓洋、2) 大生定義、1) 斎藤真梨、1) 大橋靖雄、3) 森若文雄、3) 田代邦雄、  
4) 鈴嶋よしみ、4) 福原俊一、5) 成田有吾、5) 葛原茂樹

- 1) 東京大学大学院医学系研究科、2) 横浜市立市民病院、3) 北海道医療大学、  
4) 京都大学大学院医学研究科、5) 三重大学医学部

### 研究趣旨

2001 年より、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で患者の症状や治療方法、介護者の QOL などについて調査し、データベース化を行ってきた。今回は、2004 年 11 月現在で収集されている 54 組の登録時データを用いて、患者背景と告知・治療の状況、介護者背景と介護負担度、負担度と QOL の関係、介護者と担当医での ADL 評価の違い、および、ALS 特異的 QOL 尺度である ALSAQ-40 の簡易版 ALSAQ-5 の妥当性について検討した。今後、質問項目の更なる吟味を行い、項目数を最小限に減らすようにし、また、半年ごとに継続して調査を行い、関心のあるパラメータの変化やそれらの関連性について検討を加える予定である。

### はじめに

2001 年より、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で患者の症状や治療方法、介護者の QOL などについて調査し、データベース化を行ってきた。本データベース研究の目的は、以下の 4 点である。1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の症状や治療方法、介護者の QOL などについて継続的に調査しそのデータベース化を行う。2. 本症患者の疾患の臨床症状や治療法の現状と推移を把握し、治療法と臨床症状の関連性について検討を加える。3. 患者のみならず介護者に関する QOL や介護負担度に関する検討も行う。4. 本症の介入研究や記述研究に役立つ各種の必要な項目の選択・比較を試みる。

本報告では、登録状況及び基礎集計の結果を示す。

### 方法

2004 年 11 月現在の登録状況について集計した。患者背景と告知・治療の状況、介護者背景と介護負担度、負担度と QOL の関係、介護者と担当医での ADL 評価の違い、および、ALS 特異的 QOL 尺度である ALSAQ-40 の簡易版 ALSAQ-5 の妥当性について検討した。

### 結果と考察

2004 年 11 月現在までの登録患者数は 89 人であった。以下では、患者、介護者及び担当医のすべてが揃っている 54 組の登録時（ベースライン）のデータ（予備調査のデータも含む）を解析対象とした。患者背景を表 1 に示す。患者は男性が多く（63%）、平均年齢 61 歳、散発性が 96%を占め、罹病期間は平均 37 ヶ月であり、通院患者が 72%であった。

表1. 患者の背景

性別	男性	34	(63.0%)
	女性	20	(37.0%)
年齢		61.1±11.2 (32-80)	
分類	散发性	52	(96.3%)
	家族性	2	(3.7%)
病型	Classical ALS	14	(45.2%)
	Bulbar	4	(12.9%)
	Lim	5	(16.1%)
	SPMP	5	(16.1%)
	Primary lateral sclerosis	1	(3.2%)
	Probable ALS	1	(3.2%)
	FLS	1	(3.2%)
罹病期間(月)		37.7±30.1 (1-122)	
エルエスコリアル診断基準	確定	33	(62.3%)
診療形態	通院	39	(72.2%)
	入院	9	(16.7%)
	往診	6	(11.1%)

告知・治療の状況を表2に示す。担当医からの回答によると、告知は全体の91%の患者に対して行われており、対症療法の実施割合は69%であった。今後、米国ガイドラインでいわれているALS診療に含まれている項目が実際どれくらい行われているかについても検討が必要と思われた。

表2. 治療・告知の状況

告知の実施	有り	42	(91.3%)
対症療法の実施	有り	31	(68.9%)
苦痛緩和療法の実施	有り	3	(6.7%)
栄養管の使用		20	(52.6%)
呼吸補助機械の使用		4	(8.5%)
気管切開を行っての人工呼吸器の使用		18	(41.9%)
Medication for ALS	リルゾール使用	27	(50.9%)

告知・治療への患者の満足度を表3に示す。診療、治療方法などについて十分な説明を受けたと思っている患者は20%しかおらず、20%が現在の医療ケアに不満を感じていた。これらの患者が不満を感じている理由について、今後考慮する必要があると思われた。

表3. 告知・治療への患者の満足度

診断の方法・進め方には満足でしたか？ (複数回答)	満足だった	15	(29.4%)
	説明が少なすぎた	10	(19.6%)
	知る見込みがないという気持ちになった	20	(39.2%)
	精神的な配慮が全くなかった	6	(11.8%)
	言われたことがよくわからなかった	10	(19.8%)
ALSの診療、治療方法、療養の見直しなどについて十分な説明を受けましたか？	はい	10	(20.0%)
医師によるALSの診療態度は？	少なすぎる	8	(15.4%)
	ちょうどいい	44	(84.5%)
	多すぎる	0	(0.0%)
全体的に、現在のALSに対する医療ケアに満足していますか？	不満だ	10	(19.6%)
	少しは満足している	18	(35.2%)
	満足している	23	(45.1%)
	非常に満足している	0	(0.0%)

介護者の背景を表4に示す。介護者は患者の配偶者が約7割を占め、1人で介助をしているものが53%であった。

表4. 介護者の背景

性別	男性	13	(24.1%)
	女性	41	(75.9%)
年齢		54.0±13.9 (22-76)	
続柄	配偶者	38	(70.4%)
	父/母	2	(3.7%)
	嫁/婿	2	(3.7%)
	息子/娘	11	(20.4%)
	その他	1	(1.9%)

表5に介護者の負担度について示す。77%が公的資金による介護サービスを受けていた。介護者の13%が就業時間を減らし、25%が離職していた。普段の生活の中で介護の時間を90%以上とられているものは25%おり、休むゆとりがない・患者が休ませてくれないと回答したものは41%であった。介護者の精神負担度、特に鬱の程度などについても検討する必要があると思われた。

表5. 介護者の負担度

あなたは家族内で困っていますか？	正社員 パートタイム	6	(14.2%)
	専業主婦	6	(14.2%)
	ボランティア活動	1	(2.4%)
	退職済み	22	(52.4%)
	働いたことがない	1	(2.4%)
ALSの患者さんと同居していますか？	はい	50	(94.3%)
その患者さんに対して、何人で介助を分担していますか？	0人(介護が不要)	6	(11.8%)
	1人	27	(52.9%)
	2人	15	(29.4%)
	3~4人	9	(16.9%)
患者の介護に、公的資金による介護サービスを受けていますか？	はい	41	(77.4%)
患者への介護のため、あなたにはどんな影響が及んでいますか？ (複数回答)	就業時間を減らしている	7	(13.2%)
	離職した	13	(24.5%)
	自己資金で専任介護人を雇っている	6	(11.2%)
	公的資金による介護サービスを受けている	33	(62.3%)
	支出を借金でまかしている	1	(1.9%)
	上記のいずれでもない	13	(24.5%)
あなたの普段の生活の中で、患者の介護に使う時間の割合はどれくらいですか？	10%未満	9	(17.2%)
	10%~50%	12	(23.1%)
	51~90%	18	(34.6%)
	それ以上	13	(25.0%)
介助の仕事を手伝うことがありますか？	ない(休むゆとりがない)	6	(11.4%)
	ない(休むゆとりがない)	15	(28.8%)
	ない(患者が休ませてくれない)	4	(8.7%)
	ある(しかし休息時間は十分ではない)	9	(17.8%)
	ある(時間は十分足りている)	10	(21.7%)
介護は終わっていると感じますか？	全く終わっていない	0	(0.0%)
	少しは終わっている	13	(27.7%)
	まあまあ終わっている	25	(52.2%)
	よく終わっている	7	(14.0%)
	非常に終わっている	2	(4.2%)
介護をすることで、自分が大切なことをやっているのだからという気持ちになりますか？	全くならない	1	(2.0%)
	少しはなる	10	(20.0%)
	まあまあなる	17	(34.0%)
	よくなる	14	(28.0%)
	非常によくなる	9	(18.0%)

介護者の負担度とQOL(SF-36を用いて測定)の相関を検討した結果を表6に示す。介護にとられる時間の割合が大きいほどQOLの社会生活機能が低いことが示された。一方で、その他のQOL指標については相関が認められなかったことから、介護者の生活の質を測る

うえで、包括的な QOL 尺度である SF-36 のみを用いた QOL 評価では限界があると思われた。

おむね良好な相関が認められたことから、今後 ALSAQ-40 でなく ALSAQ-5 を用いることで、十分妥当な結果が得られると思われた。

表6. 介護者の負担度と QOL(SF-36)の相関

あなたの普段の生活の中で、 患者の介護に使った時間の割合はどれくらいですか？	身体機能	日常生活機能	精神	社会生活機能
	0.18	0.24*	0.20	0.35**
	心の健康	身体の痛み	活力	全体的健康感
	0.13	0.03	0.13	0.07
介護は報われていると感じますか？	身体機能	日常生活機能	精神	社会生活機能
	0.11	0.06	0.09	-0.08
	心の健康	身体の痛み	活力	全体的健康感
	0.04	0.05	0.10	0.00
介護をすることで、自分が大切なことをやっているのだからという気持ちになりますか？	身体機能	日常生活機能	精神	社会生活機能
	-0.02	0.00	-0.01	0.06
	心の健康	身体の痛み	活力	全体的健康感
	-0.03	0.13	0.18	0.14

Spearmanの相関係数、\*p<0.05, \*\*p<0.1

表7に、担当医と介護者の ADL 評価 (ALSFRS-R を用いて測定) との相関を示す。おむね相関がみられたが、呼吸機能に関しては相関係数があまり高くなかった。

表7. 担当医と介護者の ADL 評価の相関

言語	0.91*
唾液分泌	0.87*
嚥下	0.88*
書字	0.87*
摂食動作	0.95*
着衣、身の回りの動作	0.77*
寝床での動作	0.86*
歩行	0.86*
階段登り	0.90*
呼吸	0.73*

Spearmanの相関係数、\*p<0.05

その理由として、両者の ADL スコアの差を計算したところ、介護者の方が呼吸機能を低く評価している傾向がみられた (表8参照)。

表8. 担当医と介護者の ADL 評価の差

	担当医-介護者(95%CI)
言語	-0.13 (-0.32, 0.06)
唾液分泌	-0.12 (-0.33, 0.10)
嚥下	-0.15 (-0.35, 0.05)
書字	-0.11 (-0.37, 0.14)
摂食動作	-0.10 (-0.27, 0.07)
着衣、身の回りの動作	0.00 (-0.21, 0.21)
寝床での動作	0.10 (-0.09, 0.28)
歩行	-0.06 (-0.24, 0.12)
階段登り	-0.04 (-0.17, 0.09)
呼吸*	-0.65 (-1.41, 0.11)

\*p<0.1

差が0より小さいと、介護者が患者のADLを低く評価

ALSAQ-5 の各項目と、ALSAQ-40 で該当するドメイン得点との相関係数を表9に示す。お

表9. ALSAQ-5 の妥当性

ドメイン	項目	ドメイン合計点との相関*
Physical Mobility	立っているのがむずかかったことがある	0.81
ADL/Independence	腕や手を動かすのがむずかかったことがある	0.84
Eating and Drinking	固形ものをたべるのがむずかかったことがある	0.98
Communication	自分が話したことが理解されにくかったと感じることがある	0.9
Emotional Functioning	将来に希望がもてないと思ったことがある	0.84

\*Spearmanの相関係数、すべてp<0.001

## まとめ

ALS データベース研究の基礎集計結果を示した。今後、質問項目の更なる吟味を行い、項目数を最小限に減らすようにしたい。また、半年ごとに継続して調査を行い、関心のあるパラメータの変化やそれらの関連性について検討を加える予定である。

※本調査にご協力頂いた先生方に深甚の謝意を表します。

## 文献

山口拓洋ほか：脳と神経，483-494，2004.