

Z00500286 A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化に伴う神経変性疾患の長期縦断疫学研究；

ALSについて

(H17—長寿—031)

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 祖父江 元

(名古屋大学大学院医学系研究科教授)

平成 18 (2006) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告書

老化に伴う神経変性疾患の長期縦断疫学研究；

ALSについて 祖父江 元 ..... 1

## II. 分担研究報告書

### 1. 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

道勇 学 ..... 9

### 2. 在宅人工呼吸器装着 ALS 患者の実態調査

犬飼 晃 ..... 19

### 3. 日本語版 ALSFRS-R 電話調査の妥当性

田中 章景 ..... 23

III. 研究成果の刊行に関する一覧 ..... 29

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 31

# I .総括研究報告

## 老化に伴う神経変性疾患の長期縦断疫学研究；ALS について

主任研究者 祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学教授

**研究要旨** ALS のわが国における自然歴を前向きに明らかにし、発症、予後、進行に影響を及ぼす臨床的、遺伝的因子を調べ、将来にわたり ALS 研究を推進できる臨床情報と遺伝子情報を統合したバンクを構築するために、日本全国規模での ALS 研究コンソーシアム(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research: **JaCALS**)を立ち上げる。前向きの自然歴として臨床所見、ALSFRS-R 日本語版を用いた重症度変化および気管切開、死亡等のエンドポイントまでの時間を調査し、匿名化されたデータベースを構築する。遺伝子検体は DNA と株化細胞の形で保存し、臨床情報と匿名化された形でリンクできるようにする。神経変性疾患に関する調査研究班（班長 葛原茂樹）と厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究班（班長 湯浅龍彦）関連施設において実施を予定している。正確かつ長期にわたる観察を可能にするために、Clinical Research Coordinator (CRC) からの電話による予後把握を導入する。平成 17 年度は研究体制ネットワークの構築、事務局、匿名化体制、検体保存設備の整備、CRC の教育、研究実施施設での倫理委員会申請、承認、代表的な ALS 重症度評価スケールである ALSFRS-R 日本語版の電話調査妥当性検討を進めた。現在中心的な施設で症例登録を開始し、システムの妥当性を検証するためテストランを施行している。平成 18 年度は参加予定の全国約 40 施設における症例登録を進め、登録患者横断像のまとめ、ALSFRS 電話調査妥当性調査についての論文化、登録患者の ALS 関連既知遺伝子の解析（SOD1,ALS2 など）、登録時情報を用いた SNPs ゲノムワイド解析を進める予定である。

### 分担研究者

道勇 学 名古屋大学大学院医学系研究科  
神経内科学助教授  
犬飼 晃 名古屋大学大学院医学系研究科  
神経内科学助手  
田中章景 名古屋大学大学院 COE  
特任助教授

### 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は全身の運動ニューロンが特異的かつ進行性に脱落をきたす神経変性疾患であり、症状を改善させる治療法は存在しない。近年、各種神経成長因子、フリーラジ

カルスカベンジャーをはじめとして、各種治療介入研究が行われつつある。今後、治験を推進する上で、本邦のALSの自然歴および進行速度、予後に影響する因子が基礎情報として極めて重要である。これまでに我が国では、ALSの自然歴に関する調査は後ろ向きの検討しか行われておらず、ALSFRSなど治療研究の指標として用いられることの多い重症度スケールの推移について大規模に前向きで調査した報告は無い。さらに、本邦では、諸外国に比べ人工呼吸管理下の症例の比率が多いことが特徴であり、平成15年度の特定疾患申請書類からの類推では全症例の30%以上に及ぶと推定される。人工呼吸器装着症例の臨床像の変化と予後を知ることが、患者と家族に十分な情報を提供し、適切な政策医療を行う上で極めて重要であるが、人工呼吸器装着例の自然歴に関する全国調査は行われていない。

一方、予後を変える新規治療法を開発するためには、自然歴を修飾しうる病態関連遺伝子を見付け、その働きを調べていくアプローチがきわめて重要である。その実施のためには、1000例単位の遺伝子と臨床情報が組み合わされたサンプルが必要である。日本全国でALSの新規発症は1000～1500人程度、患者数は5000～6000人程度であるため、必然的に全国規模のサンプル収集を行わなくては必要な数を収集できない。収集したサンプルは今後のALS研究進展のための、極めて貴重な財産となる。

以上の背景を下に、神経変性疾患に関する調査研究班（班長 葛原茂樹）と厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による

研究班（班長 湯浅龍彦）関連施設において症例の収集を行い、遺伝子解析研究を神経変性班施設および東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターにおいて進めるプロジェクトを計画した。

#### A. 研究目的

本研究の主目的は、以下の5点である。

- ① ALSの自然歴を前向きに明らかにする。永続的な人工呼吸器装着後の症例の予後と実態も検討する。
- ② 予後と進行に影響を及ぼす臨床的な因子を明らかにする。
- ③ 予後と進行に影響を及ぼす遺伝的な因子を明らかにする。
- ④ 発症に関与する因子を明らかにする。
- ⑤ ALSの臨床・遺伝情報を統合したバンクをつくる。

#### B. 研究方法

対象患者は、神経内科医がALSと診断し、本人に告知した患者。患者が認知症を伴う場合、本人および代諾者に告知した患者。現在存命であれば、新規に診断された例、過去に診断された例ともに対象とする。研究デザインは、多施設共同で遺伝子と臨床情報を収集するコホート研究。最長5年間の観察と検査を実施する。研究実施中は、担当医師の判断で通常の治療を行う。プライマリーエンドポイントは、死亡と永続的な人工換気導入とし、人工換気導入後の症例も観察を継続する。セカンダリーエンドポイントは、経管栄養導入、胃瘻造設、間欠的非侵襲的換気補助導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、

独力で寝返り不能とする。

各エンドポイントおよびALSFRS-Rについて、文書による同意を得た患者もしくは主介護者から、3ヶ月に一度調査を行う。この実態調査はCRCからの電話インタビューにより行うものとする。CRCは、本研究の背景、目的、方法と予想される結果、本研究に関連する倫理指針、匿名化とプライバシーの確保、研究実施にあたっての具体的な手順、スケジュール、ALSについて、既知の臨床像、疫学、病態、治療、ALS患者および介護者に対して、行うべき配慮に関する研修を受ける。また、責任医師は、本研究に関連する新しい情報が得られた場合には、適宜確実に伝える。

臨床評価は、病型、初発症状、構音障害、嚥下障害、呼吸障害、認知機能障害、性格変化の有無、%FVC、%VCの値、筋力低下の分布と程度、筋萎縮と上位および下位運動ニューロン障害の分布、眼球運動障害、感覚障害、自律神経障害、褥創の有無、経管栄養、非侵襲的陽圧換気、気管切開、人工呼吸器の導入時期、リルゾールの使用の有無、副作用の有無につき行う。ADLの評価は、日本語版ALSFRS-Rを用い、死亡に関しては死因とともに記載する。

各実施医療機関において、文書による同意の得られた患者から、19m lの採血を行う。血液検体は各実施医療機関内で連結可能匿名化を行った後、外部委託施設（株式会社エスアールエル八王子ラボラトリー）に送付され、DNA抽出および、B-cell line化を行う。処理された検体はゲノムDNA保存センターに送られ、個人情報

報管理者により、検体採取施設の情報を含まない通し番号を付与され、保管される。ゲノムDNA保存センターは名古屋大学内および東北大学内に設け、バックアップのために同一検体を分けて保存する。遺伝子検体は上記の二重の匿名化・番号化を行った状態で解析に供すものとする。コントロールとして、ALSに罹患しておらず、患者と血縁関係ではなく、文書での十分な説明と同意が得られた人（主として配偶者）について、19m lの採血を行う。血液検体は各実施医療機関内で連結不可能匿名化、すなわち、個人に戻ることが出来ない形で匿名符号をつけ、同様にDNA抽出および、B-cell line化を行われ、ゲノムDNA保存センターに保存される。患者から同意が得られた例については、神経変性班所属施設において、既知の運動ニューロン疾患関連遺伝子異常スクリーニングを行う。患者が希望する場合には、適宜遺伝カウンセリングを紹介する。将来的には、神経変性班関連施設および東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターにおいて、収集されたALS患者遺伝子検体、正常対象遺伝子検体、症例報告書データをもとに、SNPs等の遺伝子多型を用いたゲノムワイドALS病態関連遺伝子探索を行う。

各分担研究者報告書で示すように、JaCALS推進の基礎情報収集のために、特定疾患治療研究事業におけるALS臨床調査個人票の解析を行った。また在宅にて人工呼吸器を装着して療養しているALS患者の実状調査を行った。CRCからの電話によるALSFRS-R調査については、医師の直接診察によるスコアとの整合性検

証を行った。

### 倫理面への配慮

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針に準拠して研究を実施する。研究参加者には十分な文書でのインフォームドコンセントを取り、臨床情報、遺伝子検体について、参加施設での匿名化および中央事務局での匿名化を行い、二重に匿名化された形にする。研究計画は名古屋大学医学部倫理委員会を始め、6ヶ所の研究実施施設ですでに承認されている。

### C.研究結果

#### JaCALS進捗状況

平成14年度神経変性疾患に関する調査研究班幹事会において、ALSについて全国調査を行う方針が、平成15年7月の幹事会において、ALSについて遺伝子収集を含む前向き研究を進める方針がそれぞれ決定され、ALS研究についてのサブワーキンググループが結成された。その後数回の会合と研究班における推進状況の報告と承認を重ね、神経変性疾患に関する調査研究班（葛原茂樹班長）および厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究班（湯浅龍彦班長）関連施設からなる Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) が立ち上げられた。

本研究の遂行に関しては、既に名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会において承認されている。現在、サブワーキンググループ施設（自治医科大学神経内科、

東京大学医学部神経内科、新潟大学神経内科、国立精神神経センター国府台病院神経内科、東北大学医学部神経内科、東京都立神経病院）および、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究班関連施設の一部（長崎神経医療センター、静岡てんかん神経医療センター）においてテストランを立ち上げている。CRCは、自施設で対応不可能な場合、CRC派遣会社からの派遣を行う準備ができています。関与するCRCに対しては、ALSに関する一般的な知識、患者・家族とのコミュニケーションにおける注意点、今回の研究の概要と意義、遺伝子に関する説明の仕方などについて講習会を実施し、教育研修を適宜行っている。

検体保存のための処理として、外部委託施設による DNA 抽出および、B-cell line 化を行う準備ができており、すでに処理を始めている。検体の保存は、名古屋大学内にあるゲノム DNA 保存センターと東北大学の2カ所で行い、不慮の事態に備える体制を準備している。

平成17年度に上記研究システムの構築とテストランを行い、平成18年度に参加施設の拡大を行う。

#### JaCALSの基礎情報収集

特定疾患治療研究事業におけるALS臨床調査個人票の解析からは、我が国に現存するALS患者は重症度の高い例の割合が大きく、気管切開のうえ人工呼吸器を装着されている患者が34%を占めることが示された。また初発症状は多彩であり、従来の普通型、球型、偽多発神経炎型の3病型でまとめきれない例が多数存在する

こと、ALS の陰性症状とされた眼球運動障害、膀胱直腸障害などを呈する症例が少なからずあり、特に人工呼吸器装着後の年数が長い例で、存在する割合が増加することが示された。

在宅にて人工呼吸器を装着して療養している ALS 患者の実状調査からは、積極的に外部とコミュニケーションをとり外出もしている患者がいる反面、6 割の患者は複雑な内容のやりとりができず、65% の患者は全く外出をしていないことが示された。また、約半分の患者は 1 年以内に入院を要する合併症があり、呼吸器系疾患が多かった。介護者からは時間的拘束の緩和を求める切実な要望が寄せられた。

22 名の ALS 患者における CRC からの電話による ALSFRS-R 調査と、医師の直接診察によるスコアの整合性検証では、総点の相関係数(Pearson)が 0.965 と良好であり、各項目についての  $\kappa$  統計量も 0.53 から 0.86 と良好な一致を示した。

#### D. 考察

特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票の解析から、ALS の初発症状、古典的な陰性症状を含む臨床像および臨床経過は従来の病型分類の概念よりも多彩であり、あらためて捉えなおす必要がある。また我が国は諸外国に比して重症例、特に人工呼吸器装着患者の割合が高く、その臨床像を明らかにすることは重要であると考えられる。

在宅にて人工呼吸器を装着して療養している ALS 患者の実状調査から、コミュニケーション装置の改良、使用指導や設

置補助、喀痰吸引のできるヘルパーやショートステイ施設の確保、ヘルパーやケアマネージャーへの難病に関する教育などが必要と考えられた。

CRC からの電話による ALSFRS-R 調査の整合性評価では、医師の診察によるスコアと比べて、十分な信頼性を持つと考えられた。

#### E. 結論

特定疾患申請用の ALS 臨床調査個人票の解析からも、多彩な ALS の臨床像を捉えなおす必要性が示される。多施設での研究共同体を立ち上げ、日常臨床におけるインフォームドコンセント、方針決定に必要な情報ともに、ALS 治療介入研究の基礎資料、行政の計画策定の基礎資料となりうる研究を推進することが重要である。また遺伝子検体を臨床情報と連結できる形でストックすることで、今後の研究を支える重要なリソースを構築できる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1: Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G.

Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): A study of 223 Japanese patients

*Brain*. in press

2: Koyama S, Arawaka S, Chang-Hong R, Wada M, Kawanami T, Kurita K, Kato M,



- Nagai M, Aoki M, Itoyama Y, Sobue G, Chan PH, Kato T.  
Alteration of familial ALS-linked mutant SOD1 solubility with disease progression: Its modulation by the proteasome and Hsp70. *Biochem Biophys Res Commun.* in press
- 3: Huang Y, Niwa JI, Sobue G, Breitwieser GE.  
Calcium sensing receptor ubiquitination and degradation mediated by the E3 ubiquitin ligase dorf1n. *J Biol Chem.* 2006 Mar 2; [Epub ahead of print]
- 4: Katsuno M, Adachi H, Waza M, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.  
Pathogenesis, animal models and therapeutics in Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Exp Neurol.* 2006 Feb 28; [Epub ahead of print]
- 5: Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.  
Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: A pathogenic marker. *Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):520-6.
- 6: Matsumoto A, Okada Y, Nakamichi M, Nakamura M, Toyama Y, Sobue G, Nagai M, Aoki M, Itoyama Y, Okano H.  
Disease progression of human SOD1 (G93A) transgenic ALS model rats. *J Neurosci Res.* 2006 Jan;83(1):119-33.
- 7: Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.  
Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 15;102(46):16801-6.
- 8: Kawahara Y, Sun H, Ito K, Hideyama T, Aoki M, Sobue G, Tsuji S, Kwak S.  
Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death inducing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in ALS1 or SBMA. *Neurosci Res.* 2006 Jan;54(1):11-4.
- 9: Terao SI, Miura N, Noda A, Yoshida M, Hashizume Y, Ikeda H, Sobue G.  
Respiratory failure in a patient with antecedent poliomyelitis: Amyotrophic lateral sclerosis or post-polio syndrome? *Clin Neurol Neurosurg.* 2005 Sep 13; [Epub ahead of print]
- 10: Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Tanaka F, Inukai A, Doyu M, Sobue G.  
17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nature Medicine.* 2005 Oct;11(10):1088-95.
- 11: Nakamura T, Watanabe H, Hirayama M, Inukai A, Kabasawa H, Matsubara M, Mitake S, Nakamura M, Ando Y, Uchino M, Sobue G.  
CADASIL with NOTCH3 S180C presenting anticipation of onset age and hallucinations. *J Neurol Sci.* 2005 Nov 15;238(1-2):87-91.
- 12: Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G.  
The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy.

*Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2518-34.

13: Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, Ito H, Hattori N, Umehara F, Arimura K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Kaji R, Hayasaka K, Nakagawa M, Sakoda S, Matsumura

K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Kira J, Nakashima K, Oka N, Sobue G.

Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan.

*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1109-14.

14: Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, Watanabe H, Ito H, Kobayashi R, Hamada K, Sobue G.

Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy.

*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):947-52.

15: Iwasaki Y, Yoshida M, Hattori M, Hashizume Y, Sobue G.

Widespread spinal cord involvement in corticobasal degeneration.

*Acta Neuropathol (Berl)*. 2005 Jun;109(6):632-8.

16: Jiang YM, Yamamoto M, Kobayashi Y, Yoshihara T, Liang Y, Terao S, Takeuchi H, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Tanaka F, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G.

Gene expression profile of spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

*Ann Neurol*. 2005 Feb;57(2):236-51.

17: Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G.

Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients.

*Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):659-70.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 道勇 学

名古屋大学大学院医学系研究科助教授

**研究要旨** JaCALS 推進の基礎資料とするために特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票データの解析を行い、我が国における ALS 患者の現状描出を試みた。男女比は約 3 : 2、平均発症年齢は 65.1 歳であった。80%以上の患者が要介護状態であり、特に気管切開をしたうえで的人工呼吸器装着(TPPV)患者が 34.3%を占めた。これは諸外国に比して著しく多い。初発症状は多彩であり、従来の普通型、球型、偽多発神経炎型の 3 病型でまとめきれない例が多数存在した。ALS の陰性症状とされた眼球運動障害、膀胱直腸障害などを呈する症例がみられ、特に人工呼吸器装着後の年数が長い例で、存在する割合が増加することが示された。これらの結果を踏まえ、大規模、前向き調査で人工呼吸器装着患者を含む ALS の臨床像を捉え直す必要があると考えられた。

**研究背景**

JaCALS の推進にあたり、現在すでに存在するデータベースを用いて、我が国における ALS 患者の現状を把握しておくことが重要である。

我が国においては、特定疾患治療研究事業が昭和 47 年度から実施されている。対象となる特定疾患は原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病であり、診断基準が確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患とされる。現在 45 疾患がこれに該当する。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) はその中に含まれ、平成 16 年度は 7007 人が更新認

定を受けた。各患者の特定疾患認定にあたっては臨床調査個人票への記載が各主治医により行われてきた。

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。これは従来特定疾患治療研究事業が、主として特定疾患患者の公的支援中心に行われてきたが、その個人調査票を全国的な疫学的研究など、研究目的にも利用するという流れによるものである。患者、家族への説明・了承と個人情報保護の観点からの十分な配慮が行われている。これに先立ち平成 15 年 6 月 18 日付けで臨床調査個人票の内容が大幅に改訂され、更新申請の頻度が従来は 3 年に 1 回であったのが、毎年行う規

定となった。改訂にあたって留意された点として、胃瘻造設、気管切開などの侵襲的処置の有無や時期を分かるようにしたこと、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、筋萎縮・筋力低下の分布や MRC スコアによる定量的な筋力を入れたこと、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-R) の項目を、一部取り入れたことが挙げられる。

今回、この臨床調査個人票の情報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。

## A. 研究目的

特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票の情報から、我が国における ALS 患者の現状を描出し、JaCALS を推進する基礎資料とする。

## B. 研究方法

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 ALS 臨床調査個人票データの使用申請を行い、厚生労働省より許可を得たデータについて解析を行った。

平成 15 年度新規申請、更新申請分、平成 16 年度新規申請、更新申請分、平成 17 年度新規申請分のうち、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データを、連結不可能匿名化された状態で厚生労働省から提供され、解析した。

ALS 特定疾患認定患者数は平成 15 年度 6744 人、平成 16 年度 7007 人であるが、提供を受けた症例数は平成 15 年度新規申請 546 例、更新申請 2991 例、平成 16 年度新規申請 618 例、更新申請 2927 例、平成 17 年度新規申請 42 例であった。

提供を受けたデータのうち、発症年月未記載例および発病年齢が 20 歳未満となる例を除外し、平成 15 年度新規申請 520 例、更新申請 2865 例、平成 16 年度新規申請 597 例、更新申請 2748 例、平成 17 年度新規申請 39 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。

ALS 臨床調査個人票における重症度分類は平成 15 年度の改訂に合わせて、神経変性疾患に関する調査研究班で新たに作成されたものが用いられた。すなわち重症度 1 「家事・就労はおおむね可能」、重症度 2 「家事・就労は困難だが、日常生活（身の周りのこと）はおおむね自立」、重症度 3 「自力で食事、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」、重症度 4 「呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある」、重症度 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」の 5 段階である。ADL 評価項目として、改訂 ALSFRS-R の邦訳項目<sup>1)</sup>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 項目が採用された。

## 倫理面への配慮

厚生労働省の定めた特定疾患治療研究

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準拠し、解析した。データは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例に限られ、連結不可能匿名化の状態を提供を受けた。

## C. 研究結果

### 1. 男女比、発症年齢

平成 16 年度データで男性 60.4%、女性 39.6%であり、男女比はほぼ 3:2 であった。発症年齢は平成 16 年度新規申請例で  $65.1 \pm 11.0$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、発症のピークは 60 歳台から 70 歳台であった。平成 16 年度更新例では  $58.3$  歳  $\pm$   $12.0$  歳であった。平成 16 年度新規申請例の平均罹病期間は 1.72 年であり、更新申請例の平均罹病期間は 6.35 年であった。更新申請例の平均罹病期間は発病 40 歳代の患者で 9.11 年、50 歳代で 6.54 年、60 歳代で 4.78 年、70 歳代で 3.31 年、80 歳代で 2.51 年であった。若年発症の患者ほど平均罹病期間が長くなり、より更新申請データセットの中で割合が高くなるために、平均発症年齢が若く算出される傾向があった。

### 2. 改訂版 El Escorial 診断基準への適合

平成 16 年度新規申請分について、改訂版 El Escorial 診断基準への適合を検証すると、clinically definite が 17.9%、clinically probable が 25.1%、clinically probable laboratory supported が 27.0% であった。

### 3. ALS 患者生活状況、重症度、ADL

平成 16 年度更新申請データで、就労・就学は 5.1%、家事労働が 3.4%、在宅療養が 62.7%、入院が 26.5%、入所が 2.3%

であった。

栄養の確保について、胃瘻・腸瘻が 33.1%、経鼻胃管が 8.6%、経静脈栄養が 1.2% の患者で施行されていた。換気補助について、非侵襲的陽圧換気 (NIPPV : non-invasive positive pressure ventilation) が 5.7%、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 34.3% で施行されていた。TPPV 施行後の年数は平均  $3.78 \pm 3.61$  年 (mean  $\pm$  SD) であった。

重症度分類 (Fig.1) では重症度 1 「家事・就労はおおむね可能」 4.1%、重症度 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」 12.7%、重症度 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」 24.5%、重症度 4 「呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある」 17.0%、重症度 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」 40.1% であった。重症度 3 以上は介護を要すると考えられ、81.6% が相当した。

ALSFRS-R の項目別の点数の割合を Fig.2 に示す。「着衣、身の周りの動作」 5 点 (全面介助) が 62.8%、「書字」 5 点 (ペンが握れない) が 54.9%、「歩行・移動」 5 点 (全介助移動) が 36.9%、「言語」 5 点 (実用的発話の喪失) が 38.4%、「嚥下」 5 点 (経口摂取不可能) 46.8%、「呼吸困難」 5 点 (呼吸補助装置を考慮) 41.6% と要素別に見ても、医療・介護の必要性が高い患者の割合が大きいことが示された。

#### 4. 初発症状

平成 16 年度新規申請症例における初発症状（複数記載可）(Fig.3) は多い順から上肢筋力低下 47.1%、構音障害 39.5%、下肢筋力低下 35.2%、嚥下障害 22.9%、呼吸障害 5.9%、頸部筋力低下（首下がりなど）7.0%であった。初発症状が上肢筋力低下である症例のうち 24.4%が近位優位での発症であり、遠位優位が 54.8%、びまん性が 20.8%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 15.9%が近位優位での発症で、遠位優位が 50.0%、びまん性が 34.1%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

四肢、体幹の筋力低下、筋萎縮、球麻痺症状に加え、平成 16 年度更新申請例で、膀胱直腸障害が 11.2%、しびれ感が 10.0%、痴呆が 7.9%、疼痛感が 8.7%、眼球運動障害が 5.9%、発汗障害 4.7%の症例で認められた。

#### 6. TPPV 後の臨床像

平成 16 年度更新申請例の TPPV 未施行患者において、眼球運動障害は 2.5%、膀胱直腸障害は 7.9%、発汗障害が 3.3%に認められた。一方で、TPPV を施行しているが導入後 3 年未満の患者では眼球運動障害が 5.6%、膀胱直腸障害が 16.1%、発汗障害が 6.9%にみられ、TPPV 導入後 3 年以上経過した患者では眼球運動障害が 21.4%、膀胱直腸障害が 21.2%、発汗障害が 8.4%に認められた。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。

#### D. 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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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。今回の検討で、発症年齢の平均は特定疾患新規申請例よりも更新申請例で 7 歳程度若かった。この理由として、発症年齢が若年である程、全経過が長くなる傾向があり、更新申請を繰り返す割合が高いことが想定される。このことから真の発症年齢分布は新規申請例の発症年齢ヒストグラムに近いと考えられる。平均発症年齢はおよそ 65 歳となり、従来の調査で得られている印象よりも高齢発症であると言える。

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、probable 以上に該当する症例は 70%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<sup>4)</sup>があり、診断時 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。

ADL について、我が国の ALS の 8 割以上が日常生活に介助を要する状態であることが判明した。特に経管栄養や気管切開を施行された最重症群が 4 割を占め、重症の患者の割合が高い。今回の解析では、平成 16 年度の更新申請時に 5.7% で NIPPV が施行されており、34.3% で TPPV が施行されていた。一方で、諸外国のデータでは、北米における ALS Patient Care Database を用いた報告<sup>5)</sup>で 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 つの調査における NIPPV 施行率は 7~15.4% であった。イギリスにおける調査<sup>6)</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>7)</sup>。

これらのデータを比較すると、我が国において NIPPV 施行率は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。このことは我が国の ALS に対する医療制度の特徴や呼吸器装着に対する考え方の差異などを反映したものと考えられる。いずれにせよ今後の ALS の医療、介護を考える上で重要な点である。

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、頸部筋力低下をきたす首下がり型と考えられるものが一定の割合で存在するなど、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始ま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。

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>8)</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研究を行うことが、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 Consent 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な活用しうるデータを得ることができた。引き続き、年次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必要がある。

この現行の臨床調査個人票を用いるしくみは、一定の全国スケールの情報を得ることが出来るが、限界も見られる。例えば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。さらに全国の多く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は、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える形での全国規模でのリソース構築が強く望まれる。

#### E. 結論

大規模、前向き調査で人工呼吸器装着患者を含むALSの臨床像を捉え直す必要がある。

#### 文献

- 1) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人ら：筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Lewis PR: Assisted suicide and alternatives in amyotrophic lateral sclerosis. New Engl J Med 1998; 339: 987-989
- 8) Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV. Neurology 2003; 61: 135-137

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

- 1: Katsuno M, Adachi H, Waza M, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis, animal models and therapeutics in Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Exp Neurol*. 2006 Feb 28; [Epub ahead of print]

2: Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.

Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: A pathogenic marker.

*Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):520-6.

3: Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.

Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease.

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 15;102(46):16801-6.

4: Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Tanaka F, Inukai A, Doyu M, Sobue G.

17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration.

*Nature Medicine.* 2005 Oct;11(10):1088-95.

5: Jiang YM, Yamamoto M, Kobayashi Y, Yoshihara T, Liang Y, Terao S, Takeuchi H, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Tanaka F, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G.

Gene expression profile of spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

*Ann Neurol.* 2005 Feb;57(2):236-51.

6: Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G.

Widespread nuclear and cytoplasmic

accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients.

*Brain.* 2005 Mar;128(Pt 3):659-70.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Fig.1

重症度分類

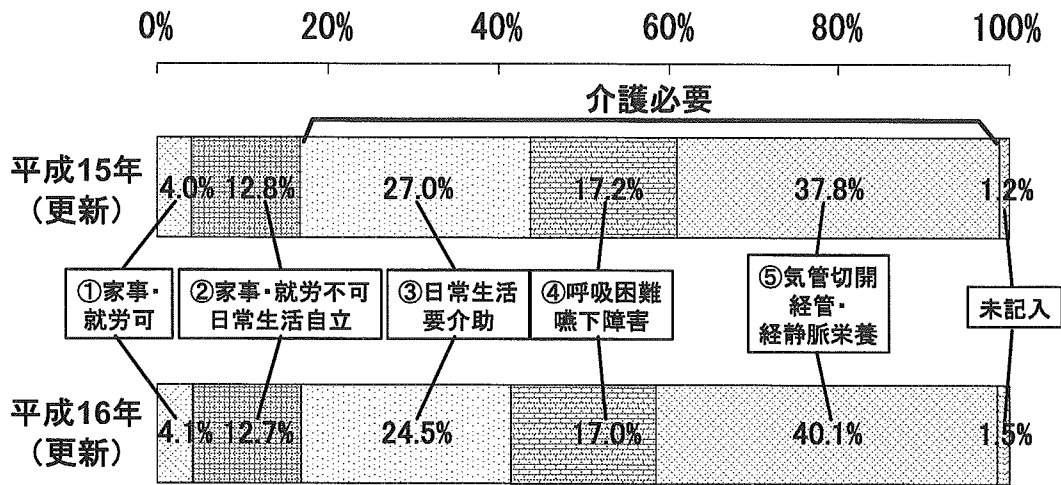


Fig.2

ALSFRSサブスコア

平成16年度

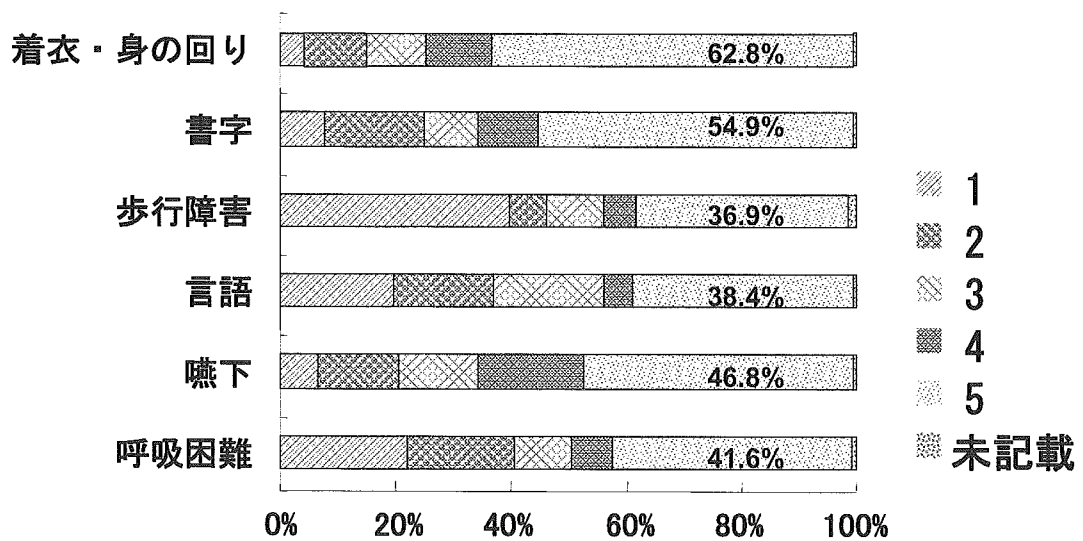


Fig.3

### 初発症状（平成16年度新規例）

