

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

2005 年度研究報告書

ANNUAL REPORT 2005 OF THE RESEARCH COMMITTEE  
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES  
OF  
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

2006 年 3 月

March 2006

主任研究者 葛原茂樹

三重大学大学院医学系研究科  
神経病態内科学分野

Chairman: Shigeki KUZUHARA, M.D.

Department of Neurology  
Mie University School of Medicine  
Tsu, Mie, Japan

## ごあいさつ

田代邦雄・前班長の後を引き継いで、平成14年度に発足した「厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班」は分担研究者の皆様のご協力により、基礎・臨床分野の研究、臨床調査個人票や診断基準の作成・改訂などの難病行政への寄与において大きな成果を上げて、昨年に3年間の研究期間を終えました。

このたび、今年度の3年間の研究計画が認められましたので、引き続き主任研究者として務めさせていただきます。本研究班の研究対象疾患は、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄空洞症、ライソゾーム病の8疾患です。従来は含まれていた多系統萎縮症やその他の神経変性疾患も視野に入れて多角的な研究を進めたいと思います。

これからの3年間の研究目標として次の項目をあげたいと思います。

1. これまでの研究班の取り組みを継承し、研究対象疾患を中心に、各研究者の独自性を尊重して分子遺伝学、神経病理、神経薬理、神経化学、神経生理、神経疫学、神経治療など多角的に神経変性疾患の原因と病態の研究を推進する。
2. 研究班の全体研究：疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法については、全国規模で取り組み、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、治療法と予防法の開発を目指す。また新しい治験薬や治療法の開発に研究班として主体的に取り組むだけでなく、臨床治験や新薬開発にも積極的に協力する。
3. 特定疾患治療研究対策事業：研究対象疾患で治療研究対策事業の対象である5疾患については、より効率的な診断法や有効な治療法の開発を推進する。また治療研究対象疾患に指定されていない球脊髄性筋萎縮症、ALS以外の運動ニューロン疾患、ハンチントン病以外の変性型舞踏病について、治療研究対策事業対象疾患指定を目標に、実態調査と診断基準作成を行う。

近年は遺伝子研究と分子生物学手法に立脚した神経難病の新しい治療法が、動物実験レベルでは、大きな成功をおさめています。新しい治療法の開発と、患者さんを支える医療福祉の制度の充実の両面から、難病患者支援の研究活動を進めたいと思います。

併せて、平成18年秋に京都で開催予定の10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2006 10/28-11/3)、横浜で開催予定の17th International Symposium on ALS/MND(2006 11/27-12/2)の成功を目指して、研究班として全面的に協力していく所存です。

ここに平成17年度の研究成果をご報告させていただきます。ご高覧いただければ幸甚に存じます。皆様のご指導・ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

平成18年3月

厚生科学研究費補助金（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  
主任研究者 葛原茂樹

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

| 西暦     | (邦暦)     | 班名        | 主任研究者(所属)         |
|--------|----------|-----------|-------------------|
| 1972年度 | (昭和47年度) |           |                   |
| 1973年度 | (昭和48年度) | 筋萎縮性側索硬化症 | 樺 忠雄(新潟大・脳神経内科教授) |
| 1974年度 | (昭和49年度) |           |                   |
| 1975年度 | (昭和50年度) |           |                   |
| 1976年度 | (昭和51年度) | 運動ニューロン疾患 | 樺 忠雄(新潟大・脳神経内科教授) |
| 1977年度 | (昭和52年度) |           |                   |
| 1978年度 | (昭和53年度) |           |                   |
| 1979年度 | (昭和54年度) | 変性性神経疾患   | 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)  |
| 1980年度 | (昭和55年度) |           |                   |
| 1981年度 | (昭和56年度) |           |                   |
| 1982年度 | (昭和57年度) | 神経変性疾患    | 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)  |
| 1983年度 | (昭和58年度) |           |                   |
| 1984年度 | (昭和59年度) |           |                   |
| 1985年度 | (昭和60年度) | 神経変性疾患    | 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)  |
| 1986年度 | (昭和61年度) |           |                   |
| 1987年度 | (昭和62年度) |           |                   |
| 1988年度 | (昭和63年度) | 神経変性疾患    | 萬年 徹(東京大学神経内科教授)  |
| 1989年度 | (平成元年度)  |           |                   |
| 1990年度 | (平成2年度)  |           |                   |
| 1991年度 | (平成3年度)  | 神経変性疾患    | 萬年 徹(東京大学神経内科教授)  |
| 1992年度 | (平成4年度)  |           |                   |
| 1993年度 | (平成5年度)  | 神経変性疾患    | 柳澤信夫(信州大学大三内科教授)  |
| 1994年度 | (平成6年度)  |           |                   |
| 1995年度 | (平成7年度)  |           |                   |
| 1996年度 | (平成8年度)  | 神経変性疾患    | 田代邦雄(北海道大学神経内科教授) |
| 1997年度 | (平成9年度)  |           |                   |
| 1998年度 | (平成10年度) |           |                   |
| 1999年度 | (平成11年度) | 神経変性疾患    | 田代邦雄(北海道大学神経内科教授) |
| 2000年度 | (平成12年度) |           |                   |
| 2001年度 | (平成13年度) |           |                   |
| 2002年度 | (平成14年度) | 神経変性疾患    | 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)  |
| 2003年度 | (平成15年度) |           |                   |
| 2004年度 | (平成16年度) |           |                   |
| 2005年度 | (平成17年度) | 神経変性疾患    | 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)  |

## 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿（平成18年3月現在）

| 区分          | 氏名                          | 所 属 等  | 職 名         |
|-------------|-----------------------------|--|-------------|
| 主任研究者       | 葛原 茂樹                       | 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野   | 教 授         |
| 分担研究者       | 水野 美邦                       | 順天堂大学医学部神経学  | 教 授         |
|             | 中野 今治                       | 自治医科大学内科学講座神経内科学部門   | 教 授         |
|             | 祖父江 元                       | 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科   | 教 授         |
|             | 戸田 達史                       | 大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝学  | 教 授         |
|             | 久野 貞子                       | 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科  | 副 院 長       |
|             | 長谷川 一子                      | 国立病院機構相模原病院神経内科  | 医 長         |
|             | 青木 正志                       | 東北大学病院神経内科   | 助 手         |
|             | 阿部 康二                       | 岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学   | 教 授         |
|             | 荒崎 圭介                       | NTT 東日本関東病院神経内科  | 部 長         |
|             | 池田 修一                       | 信州大学医学部内科学(三) 講座   | 教 授         |
|             | 岩崎 泰雄                       | 東邦大学医療センター大森病院神経内科   | 教 授         |
|             | 内野 誠                        | 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野   | 教 授         |
|             | 岡本 幸市                       | 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学  | 教 授         |
|             | 郭 伸                         | 東京大学大学院医学系研究科神経内科学   | 助 教 授       |
|             | 梶 龍兒                        | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座<br>神経情報医学分野  | 教 授         |
|             | 吉良 潤一                       | 九州大学大学院医学研究院神経内科   | 教 授         |
|             | 近藤 智善                       | 和歌山県立医科大学神経内科  | 教 授         |
|             | 佐々木 秀直                      | 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野   | 教 授         |
|             | 下濱 俊                        | 京都大学大学院医学研究科・脳病態生理学講座・臨床神経学  | 助 教 授       |
|             | 高野 弘基                       | 新潟大学医歯学総合病院神経内科  | 助 手         |
|             | 高橋 均                        | 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野  | 教 授         |
|             | 内藤 寛                        | 三重大学医学部附属病院神経内科  | 講 師         |
|             | 中川 正法                       | 京都府立医科大学神経病態制御学  | 教 授         |
|             | 中島 健二                       | 鳥取大学医学部脳神経内科   | 教 授         |
|             | 貫名 信行                       | 理化学研究所脳科学総合研究センター・病因遺伝子研究グループ  | リサーチ・ディレクター |
|             | 野元 正弘                       | 愛媛大学医学部臨床薬理学講座   | 教 授         |
| 橋 詰 良夫      | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門       | 教 授  |             |
| 林 秀明        | 東京都立神経病院                    | 院 長  |             |
| 水澤 英洋       | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 | 教 授  |             |
| 水谷 智彦       | 日本大学医学部内科学講座神経内科部門          | 教 授  |             |
| 村山 繁雄       | 東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究グループ    | 参事研究員  |             |
| 湯浅 龍彦       | 国立精神・神経センター国府台病院神経内科        | 部 長  |             |
| (研究協力者)     | 大生 定義                       | 横浜市立市民病院神経内科   | 部 長         |
| (班 友)       | 辻 省次                        | 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学  | 教 授         |
|             | 福原 俊一                       | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野  | 教 授         |
| 事務局         | 成田 有吾                       | 三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター  | 助 教 授       |
|             | 谷口 彰                        | 三重大学医学部附属病院神経内科<br>〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174<br>TEL 059-231-5107<br>FAX 059-231-5082<br>e-mail:s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp | 助 手         |
| 経理事務<br>担当者 | 草川 雅彦                       | 三重大学財務部財務管理課管理第一係<br>〒514-8507 津市栗真町屋町1577<br>TEL 059-231-5457<br>FAX 059-231-9025<br>e-mail:z-kanril@ab.mie-u.ac.jp         | 係 長         |

## 平成17年度研究班カレンダー（敬称略）

|                |  |
|----------------|--|
| 平成17年4月5日      | 平成17年度厚生労働科学研究費補助金新規公募申請採択通知<br>（専門・学術：7.63 行政：6.75 合計14.38 全研究班平均：12.32）                        |
| 平成17年4月7日      | 平成16年度厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書提出  |
| 平成17年4月11日     | 平成16年度研究課題の評価結果通知<br>（専門・学術：7.5 行政：7.5 合計15.0 全研究班平均：13.98）                                      |
| 平成17年4月12日     | 平成17年度厚生労働科学研究費補助金交付基準額通知<br>4940万円（間接経費1140万円）  |
| 平成17年4月12日     | 平成17年度厚生労働科学研究費補助金交付申請書提出  |
| 平成17年5月13日     | 厚生労働省へ平成14年度～16年度の終了課題成果提出<br>財団法人難病医学研究財団の難病情報センターへ難病情報企画委員を推薦<br>（水野・中野・祖父江・久野・長谷川）            |
| 平成17年6月14日     | 厚生労働省へ 学会からの診療報酬改訂要望の有無のアンケート提出  |
| 平成17年6月28日     | 厚生労働省、臨床個人調査票の使用許可（PD…葛原，HD…長谷川）   |
| 平成17年7月5日      | 平成17年度厚生労働科学研究費補助金交付決定通知<br>4940万円（間接経費1140万円）   |
| 平成17年7月27日     | 厚生労働省、臨床個人調査票の使用許可（ALS…祖父江）  |
| 平成17年8月26日     | 神経変性疾患に関する調査研究班H17年度ワークショップ開催<br>（東京：都市センターホテル）  |
| 平成17年9月26日     | 厚生労働省主催 主任研究者合同説明会出席（東京：厚生労働省7F会議室）<br>・難治性疾患に関する治療法の有効性に関する調査について<br>・厚生労働科学研究費補助金の経理の適正な実施について |
| 平成17年10月20日    | 「特定疾患の疫学に関する調査研究班」へ特定疾患全国疫学調査について回答  |
| 平成17年10月27日    | 「難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究班」へ<br>アンケート提出  |
| 平成17年10月31日    | 「特定疾患治療研究の評価に関する研究班」へ論文リスト・別刷を提出   |
| 平成17年11月4日     | 社団法人雇用問題研究会へ難病患者の就業可能性に関する資料の執筆者推薦<br>（水野・中野・祖父江・久野・長谷川・佐々木）                                     |
| 平成17年12月2日     | 「特定疾患の疫学に関する調査研究班」へ難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査の調査個票を提出  |
| 平成17年12月16～17日 | 神経変性疾患に関する調査研究班 H17年度班会議開催<br>（東京：全共連ビル）   |
| 平成17年12月19日    | 平成18年度厚生労働科学研究費補助金研究計画書（継続申請用）提出   |
| 平成17年12月21日    | 「ALS ケアにおける事前指示書の問題点と指針の作成」4班合同研究<br>グループ委員推薦（中野・長谷川・吉良・湯浅・青木・成田）                                |
| 平成17年12月28日    | 「特定疾患の疫学に関する調査研究班」へ診断基準について回答  |
| 平成18年1月6日      | 4班合同研究グループ委員会開催（東京：全共連ビル）  |
| 平成18年2月1日      | 厚生労働省疾病対策課へ班会議のアンケートについて回答   |
| 平成18年3月31日     | 神経変性疾患に関する調査研究班ホームページ開設  |

# 目 次

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ごあいさつ                | i   |
| 神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧 | iii |
| 班構成員名簿               | v   |
| 平成 17 年度研究班カレンダー     | vi  |

## I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ

平成 17 年 8 月 26 日 於：東京，都市センターホテル

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| ・プログラム                         | 1  |
| ・第一部：シンポジウム：臨床調査個人票から見た神経難病の疫学 |    |
| 1. 神経難病に関する共通項目を用いた検討結果        | 2  |
| 柴崎智美 埼玉医科大学公衆衛生学               |    |
| 2. 筋萎縮性側索硬化症                   | 6  |
| 祖父江 元 名古屋大学神経内科                |    |
| 3. ハンチントン病                     | 16 |
| 長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科          |    |
| 4. パーキンソン病，進行性核上性麻痺，皮質基底変性症    | 20 |
| 谷口 彰 三重大学神経内科                  |    |
| 5. 多系統萎縮症，脊髄小脳変性症              | 31 |
| 辻 省次 東京大学神経内科                  |    |
| ・第二部：神経変性疾患研究の現況—Up-to-Date    |    |
| 教育講演：ポストゲノム時代の分子神経遺伝学          | 34 |
| 戸田達史 大阪大学臨床遺伝学                 |    |
| 特別講演：RNA 干渉の原理と臨床医学への応用        | 37 |
| 宮岸 真 東京大学大学院医学研究科特任助教授         |    |
| ・ワークショップ議事録                    | 42 |

## II. 研究報告

班会議 平成 17 年 12 月 16 日～17 日 於：東京，全共連ビル

- 総括 ..... 43
- JaCALS (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research) 経過報告..... 50
- 研究報告集
  - 1. 滋賀県西部で発見された遺伝性 MND または HMSN-P と考えられる家系群について ..... 53  
梶 龍児 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座
  - 2. 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 2 報- ..... 55  
近藤 智善 和歌山県立医科大学 神経内科
  - 3. 常染色体優性近位優位成人型脊髄性筋萎縮症の検討 ..... 58  
内野 誠 熊本大学大学院 神経内科学分野
  - 4. eZIS および SPM97 による筋萎縮性側索硬化症における脳血流の解析 ..... 61  
中野 今治 自治医科大学 神経内科
  - 5. ALS に合併するパーキンソニズム：PET による検討 ..... 64  
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学
  - 6. ALS データベース研究第 3 報：告知・治療内容を中心に ..... 66  
葛原茂樹<sup>1)</sup>、大生定義<sup>2)</sup> (研究協力者)  
1)三重大学医学部 2)横浜市立市民病院
  - 7. 神経変性疾患と気管切開 ―都立神経病院の経験から― ..... 70  
林 秀明 都立神経病院 脳神経内科
  - 8. ALS の進行を定量的に予測するための方法論について ..... 73  
荒崎 圭介 NTT 東日本関東病院 神経内科
  - 9. 自動化された運動単位数推定法 (MUNE) の検討(1) ..... 76  
Statistical 法と Multiple point stimulation 法の比較 ..... 76  
内藤 寛 三重大学医学部 神経内科

10. 自動化された運動単位数推定法 (MUNE) の検討(2)  
 Statistical 法と Multiple point stimulation 法における検者間誤差の比較 ..... 80  
 内藤 寛 三重大学医学部 神経内科
11. Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) に対する Methylcobalamin 大量療法・84  
 中川正法 京都府立医科大学 神経内科
12. ALS における G-CSF の発現と治療へのアプローチ ..... 86  
 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科
13. 運動ニューロン障害モデルに対する Tacrolimus の効果：  
 in vitro と in vivo 実験系を用いた比較検討 ..... 89  
 岩崎 泰雄 東邦大学大森病院 神経内科
14. 孤発性 ALS 運動ニューロン特異的病態関連分子：単一運動ニューロンの検討 ..... 92  
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科
15. 変異 SOD1 (126TTdel) を有する家族性 ALS およびモデルマウス  
 皮膚線維芽細胞における SOD1 発現の検討 ..... 95  
 中島 健二 鳥取大学 脳神経内科
16. Dorfin キメラタンパク質による変異 SOD1-ALS 治療の試み ..... 98  
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科
17. ラット脊髄器官培養系における脊髄神経細胞に対する小胞体ストレス誘導薬剤の影響 ..... 102  
 佐々木 秀直 北海道大学 神経内科
18. 抗 HGF 抗体の髄腔内投与による ALS ラット病態進行の促進 ..... 105  
 青木 正志 東北大学 神経内科
19. ALS モデルマウスへの IGF-1 髄腔内投与による脊髄前角運動ニューロン死の抑制・108  
 阿部 康二 岡山大学医学部 神経内科
20. 逆行性軸索輸送を用いた Bcl-2 発現による ALS モデルマウスの運動神経変性に  
 対する治療効果 ..... 110  
 内野 誠 熊本大学大学院 神経内科学分野



21. siRNAを用いた遺伝子治療における in vivo デリバリーの現状…………… 113  
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学
22. spinocerebellar ataxia type 2 の一家系…………… 117  
野元 正弘 愛媛大学医学部臨床薬理学講座、創薬治療内科・神経内科
23. 進行性核上性麻痺の特異な臨床徴候と治療戦略…………… 120  
湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院 神経内科
24. 進行性核上性麻痺とタウ遺伝子…………… 124  
高野 弘基 新潟大学脳研究所 神経内科学分野
25. 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おける $\alpha$ シヌクレインの検討…… 128  
葛原 茂樹 三重大学医学部 神経内科
26. 長期間、認知症のみで経過した ALS with dementia の1剖検例：  
motor neuron disease-inclusion dementia はALS-Dの不全型か？…………… 132  
高橋 均 新潟大学脳研究所 病理学分野
27. 前頭側頭葉変性、パーキンソニズムおよび運動ニューロン変性を呈した  
孤発性4リピートタウオパチーの1剖検例…………… 136  
高橋 均 新潟大学脳研究所 病理学分野
28. 大脳皮質基底核変性症 18例の病理学的スペクトラム…………… 140  
橋詰 良夫 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理
29. Huntington's disease のMIBGシンチグラフィ…………… 144  
長谷川 一子 国立病院機構相模原病院 神経内科
30. ハンチントン病モデルマウスにおける伸長ポリグルタミンによる  
ナトリウムチャンネル $\beta$ 4サブユニットの転写抑制…………… 147  
貫名 信行 独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター
31. 鳥取県大山町、米子市におけるパーキンソン病の疫学…………… 149  
中島 健二 鳥取大学脳神経内科

32. PARK 8 原因遺伝子である LRRK2 の機能解析 ..... 152  
長谷川 一子 国立病院機構相模原病院 神経内科
33. マイクロサテライト多型による孤発性パーキンソン病のゲノムワイド関連解析 ... 156  
戸田 達史 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学
34.  $\alpha$ -synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である ..... 160  
戸田 達史 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学
35. パーキンソン病患者における心臓弁膜異常の検討 ..... 163  
久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院
36. パーキンソン病におけるドパミンアゴニストと心臓弁膜症との関連 ..... 165  
野元 正弘 愛媛大学医学部臨床薬理学、創薬治療内科・神経内科
37. パーキンソン病患者における  $^{13}\text{C}$  呼気試験法胃排出能評価 ..... 168  
佐々木 秀直 北海道大学 神経内科
38. 伴性劣性ジストニア・パーキンソニズムの発症機序 ..... 171  
梶 龍兒 徳島大学大学院 ヘルパ・サイエンス研究部 感覚情報医学講座
39. 経頭蓋超音波におけるパーキンソン病黒質の輝度変化 ..... 174  
近藤 智善 和歌山県立医科大学 神経内科
40. 経皮的前庭電気刺激がパーキンソン病および多系統萎縮症患者の自律反応性  
および運動反応性に及ぼす影響 ..... 177  
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学
41. パーキンソン病における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 ..... 180  
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科
42. Parkinson 病の遂行機能障害の評価：遂行機能障害症候群の行動評価 (BAD S)  
日本語版と前頭葉簡易機能検査法 (FAB) を用いた検討 ..... 184  
水谷 智彦 日本大学医学部 神経内科
43. パーキンソン病および加齢により髄液中  $\alpha$ -synuclein 濃度は減少する ..... 188  
中川 正法 京都府立医科大学 神経内科

|  |     |
|--|-----|
| 44. ヒト血漿、脳脊髄液中における $\alpha$ -synuclein の定量化に関する研究              | 192 |
| 池田 修一 信州大学医学部内科学 神経内科、リウマチ・膠原病内科                               |     |
| 45. パーキンソン病剖検例の黒質メラニン含有細胞における Golgi 装置の形態的变化                   | 195 |
| 岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学                                     |     |
| 46. パーキンソン病（レヴィー小体病）が、全身疾患であるとする概念確立のための、<br>末梢自律神経病理評価の一般化の試み | 198 |
| 村山 繁雄 東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究グループ                                 |     |
| 47. 変異タウトランスジェニックマウスの作成と解析                                     | 202 |
| 阿部 康二 岡山大学医学部 神経内科   |     |
| 48. プロテアソームとドーパミンニューロン死： <i>in vivo</i> モデルでの解析                | 204 |
| 下濱 俊 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学  |     |
| 49. マウスの LPS 誘発黒質-線条体ドーパミン神経細胞障害のメカニズムに関する検討                   | 207 |
| 水野 美邦 順天堂大学 脳神経内科  |     |
| 50. パーキンソン病モデルサルへのヒト ES 細胞由来神経幹細胞移植                            | 211 |
| 中野 今治 自治医科大学 神経内科  |     |
| ・ 班会議 プログラム  | 214 |
| ・ 班会議 議事録  | 216 |

### Ⅲ. その他（関連資料など）

- ・財団法人 難病医学研究財団 難病情報企画委員の推薦依頼 ..... 217
- ・財団法人 難病医学研究財団公募事業 申請者の推薦依頼 ..... 218
- ・社団法人 雇用問題研究会 難病患者の就業可能性に関する調査協力依頼 ..... 219
- ・「特定疾患の疫学に関する調査研究班」  
難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査協力依頼 ..... 220
- ・神経変性疾患に関する調査研究班対象 8 疾患の重症度一覧表 ..... 232
- ・「特定疾患の疫学に関する調査研究班」  
特定疾患全国疫学調査についての予定調査 ..... 233
- ・「特定疾患治療研究の評価に関する研究班」論文リスト, 別刷提出依頼 ..... 234
- ・「難治性疾患克服研究の評価ならびに方向性に関する研究班」  
アンケート依頼と回答 ..... 235
- ・財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
平成 18 年度難治性疾患克服研究推進事業の一次募集案内 ..... 237
- ・我が国のパーキンソン病における DBS 治療の実態調査依頼 ..... 238
- ・厚生労働省健康局疾病対策課へ研究班会議のアンケート回答内容 ..... 239

### Ⅳ. 研究成果に関する一覧表 ..... 241

I. 神経変性疾患に関する  
研究班ワークショップ

## 平成 17 年度ワークショップ プログラム(敬称略)

平成 17 年 8 月 26 日 (金) 10:00~16:10

都市センターホテル (東京都千代田区平河町) 7F 大会議室 (701 号室)

10:00~10:10 開会の挨拶

主任研究者 葛原 茂樹

厚生省ご挨拶 野上 耕二郎 健康局 疾病対策課

### 第一部 シンポジウム：臨床調査個人票から見た神経難病の疫学

#### 1. 患者実態調査とその体系的利用

-----司会 葛原 茂樹 三重大学

10:10~10:30 「神経難病に関する共通項目を用いた検討結果」

柴崎 智美 埼玉医科大学 公衆衛生学 (特定疾患の疫学に関する調査研究班)

10:30~10:40 ディスカッション

#### 2. 神経変性疾患の臨床調査個人票—中間集計

-----司会 中野 今治 自治医科大学

10:40~11:00 「筋萎縮性側索硬化症」

祖父江 元 名古屋大学 神経内科

11:00~11:15 「ハンチントン病」

長谷川 一子 国立病院機構相模原病院 神経内科

-----司会 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院

11:15~11:35 「パーキンソン病, 進行性核上性麻痺, 皮質基底変性症」

谷口 彰 三重大学 神経内科

11:35~11:55 「多系統萎縮症, 脊髄小脳変性症」

辻 省次 東京大学 神経内科 (運動失調症に関する調査研究班 前主任研究者)

#### 3. ディスカッション

-----司会 中野 今治・久野 貞子

11:55~12:30

12:30~13:30 昼食(各自)・研究班事務局からの連絡事項・休憩

### 第二部 神経変性疾患研究の現況—Up-to-Date

#### —教育講演—

-----司会 佐々木 秀直 北海道大学

13:30~14:30 「ポストゲノム時代の分子神経遺伝学」

戸田 達史 大阪大学 臨床遺伝学

14:30~14:50 コーヒーブレイク

#### —特別講演—

-----司会 水澤 英洋 東京医科歯科大学

14:50~16:00 「RNA 干渉の原理と臨床医学への応用」

宮岸 真 東京大学大学院医学研究科特任助教授

16:00~16:10 閉会の辞

主任研究者 葛原 茂樹

神経変性疾患に関する調査研究班 主任研究者 葛原茂樹

事務局：三重大学大学院医学研究科 神経病態内科学分野

〒514-8507 津市江戸橋 2-174

TEL:059-232-1111(内線 5478) FAX:059-231-5082

E-mail:s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp

## 神経難病に関する共通項目を用いた検討結果

柴崎智美 永井正規 太田晶子 仁科基子  
埼玉医科大学公衆衛生学  
(特定疾患の疫学に関する研究班)

### 研究趣旨

2003年度の臨床調査個人票 234,789 件のうち、神経難病 63,939 件を用いて、神経難病による受給者の性年齢分布、発病時年齢分布、平均発病後期間、日常生活や社会活動の現状と、身体障害者手帳取得や要介護認定の状況を明らかにした。発病後の期間が長かったのは、ライソゾーム病(19.3年)で、最も短かったのはプリオン病(1.5年)であった。神経変性疾患、遅発性ウイルス疾患では、全介助の者、入院中の者、身体障害者手帳取得者が多く、ADLが低下している。ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症では就労者の割合が比較的高いが、ライソゾーム病では身体障害者手帳取得者の中で1級の割合が高く、一部重篤な患者が含まれていることが予想された。脊髄小脳変性症では、平均発病後期間が長く、身体障害者手帳取得者の割合が高い。今後、生命予後を含め、予後の把握への応用など、臨床調査個人票の利活用についてさらに検討する必要がある。

### はじめに

特定疾患治療研究事業の対象患者の認定業務の効率化、難病患者動向の全国規模での把握、個々の情報の都道府県毎の一元管理を行うことを目的として、厚生労働省の指導の元 2001年度から特定疾患医療受給者証の交付申請時に添付する臨床調査個人票の内容については電子入力が行われてきた。2003年10月より、特定疾患医療受給者証交付申請の方法が変更され、それに伴い臨床調査個人票の様式も変更された。その結果、更新の受給者全員が毎年10月1日に申請を行うことになり、毎年の受給者の実態を明らかにすることが可能になった。また、いくつかの疾患で軽快した者については、登録者証を交付し、受給者証は交付されないため、受給者数が従来と変化する可能性が生じた。そこで、電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、医療受給している神

経難病患者の実態を明らかにする。特に、臨床調査個人票共通項目で把握可能な、患者の性年齢、発病時年齢、日常生活状況、身体障害者手帳や要介護認定など社会保障制度の利用状況について、神経難病患者全体ならびに、疾患毎の特徴を明らかにする。

### 方法

特定疾患治療研究事業対象 45 疾患について 2004年12月7日現在電子入力された 2003年度の臨床調査個人票 234,789 件のうち、神経難病 63,939 件を用いて、臨床調査個人票の共通項目部分(発病時年齢、日常生活状況、社会生活状況、身体障害者手帳取得状況とその等級、40歳以上について介護認定状況とその要介護度)について、性別、年齢階級別、疾患別に集計を行う。特に、神経難病による医療受給者の

発病時年齢分布、日常生活・社会活動状況、身体障害者福祉手帳の取得状況や要介護認定状況を性別、疾患別に集計する。

発病時年齢より、平均発病後期間を性別、疾患別に明らかにし、発病後期間別の日常生活全介助の割合を明らかにする。

本報告では、神経難病としては、難治性疾患克服研究事業の中で神経・筋疾患に分類されている疾患で治療研究対象疾患となっている、プリオン病、亜急性硬化性全脳炎、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィー・筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ハンチントン病、ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症、モヤモヤ病の14疾患をとりあげた。

## 結果

### 1. 平均発病後期間

発病後の期間が長かったのは、ライソゾーム病(19.3年)、脊髄小脳変性症(11.8年)、重症筋無力症(11.3年)、ハンチントン病(11.1年)であった。最も短かったのはプリオン病(1.5年)であった(表1)。

表1. 発病後期間(年)の平均値と標準偏差、性・疾患別

| 疾患              | 総数      |      |      | 男      |      |      | 女       |      |      |
|-----------------|---------|------|------|--------|------|------|---------|------|------|
|                 | 人数      | 平均   | SD   | 人      | 平均   | SD   | 人       | 平均   | SD   |
| 特定疾患全体          | 215,658 | 9.9  | 8.7  | 87,959 | 9.0  | 8.3  | 127,699 | 10.5 | 8.9  |
| 38 プリオン病        | 122     | 1.5  | 2.4  | 55     | 1.3  | 1.9  | 67      | 1.6  | 2.7  |
| 41 亜急性硬化性全脳炎    | 43      | 9.1  | 5.9  | 22     | 9.0  | 5.2  | 21      | 9.3  | 6.6  |
| 16 脊髄小脳変性症      | 7,202   | 11.8 | 9.7  | 3,595  | 11.7 | 9.8  | 3,617   | 11.9 | 9.7  |
| 27 多系統萎縮症       | 3,129   | 7.2  | 6.5  | 1,687  | 7.1  | 6.4  | 1,442   | 7.3  | 6.6  |
| 45 副腎白質ジストロフィー  | 46      | 8.5  | 5.9  | 45     | 8.6  | 5.9  | 1       | 2.0  | -    |
| 8 筋萎縮性側索硬化症     | 3,067   | 5.3  | 5.7  | 1,845  | 5.5  | 5.9  | 1,222   | 4.9  | 5.4  |
| 20_1 進行性核上性麻痺   | 660     | 5.0  | 3.9  | 403    | 4.6  | 3.7  | 257     | 5.6  | 4.2  |
| 20_2 大脳皮質基底核変性症 | 239     | 4.4  | 3.5  | 110    | 4.7  | 3.3  | 129     | 4.1  | 3.6  |
| 20_3 パーキンソン病    | 28,595  | 9.0  | 6.5  | 11,764 | 8.8  | 6.6  | 16,831  | 9.2  | 6.5  |
| 23 ハンチントン病      | 268     | 11.1 | 7.2  | 120    | 10.3 | 6.8  | 149     | 11.7 | 7.6  |
| 44 ライソゾーム病      | 127     | 19.3 | 12.2 | 82     | 18.6 | 11.1 | 45      | 20.7 | 14.0 |
| 2 多発性硬化症        | 4,354   | 9.7  | 8.2  | 1,347  | 9.3  | 7.9  | 3,007   | 9.9  | 8.4  |
| 3 重症筋無力症        | 6,027   | 11.3 | 10.1 | 2,020  | 9.7  | 9.5  | 4,007   | 12.0 | 10.2 |
| 24 モヤモヤ病        | 4,390   | 9.0  | 8.4  | 1,509  | 8.9  | 8.1  | 2,881   | 9.1  | 8.5  |

### 2. 日常生活状況

神経難病全体では、全介助・部分介助併せて50%を占めており、特に遅発性ウイルス疾患(70~80%)、神経変性疾患(40~50%)で全介助の割合が高い(図1)。

### 3. 社会活動状況

神経難病全体では、就労者が少なく在宅療養(男55.9%、女44.6%)、入院(男9.8%、女11.0%)が多い。特にプリオン病では入院の割合が男女とも70%をこえ高い。神経変性疾患のうち筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ハンチントン病では入院が多い。ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症では就労者の割合が特定疾患全体よりも高い(表2)。

図1. 日常生活状況、疾患別

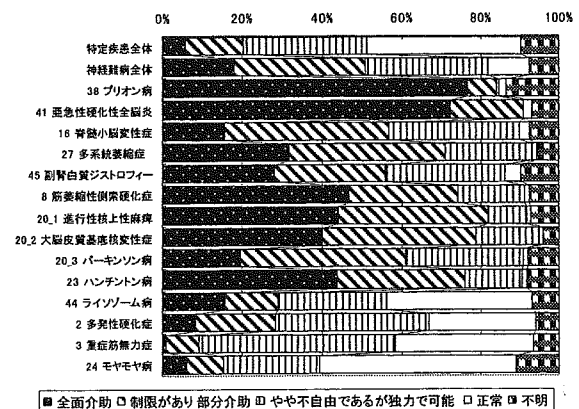


表2-1. 社会活動状況、疾患別(男)

| 疾患              | 就労   | 就学   | 家事労働 | 在宅療養 | 入院   | 入所  | その他 |
|-----------------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| 特定疾患全体          | 42.1 | 4.0  | 7.1  | 29.8 | 5.1  | 1.1 | 2.4 |
| 神経難病全体          | 16.0 | 2.4  | 6.2  | 55.9 | 9.8  | 3.1 | 1.3 |
| 38 プリオン病        | -    | -    | -    | 12.7 | 76.4 | 1.8 | 1.8 |
| 41 亜急性硬化性全脳炎    | 5    | 9.1  | -    | 68.2 | 13.6 | 4.5 | -   |
| 16 脊髄小脳変性症      | 14.8 | 0.8  | 6.1  | 60.1 | 6.6  | 4.3 | 1.4 |
| 27 多系統萎縮症       | 7.0  | 0.2  | 3.9  | 67.4 | 14.4 | 3.3 | 1.0 |
| 45 副腎白質ジストロフィー  | 16.7 | 4.2  | 6.3  | 39.6 | 12.5 | 4.2 | 4.2 |
| 8 筋萎縮性側索硬化症     | 8.5  | 0.2  | 2.8  | 59.4 | 21.5 | 1.2 | 0.9 |
| 20_1 進行性核上性麻痺   | 1.7  | -    | 1.2  | 72.1 | 18.8 | 3.6 | 0.5 |
| 20_2 大脳皮質基底核変性症 | 2.6  | -    | 5.2  | 60.9 | 20.0 | 6.1 | 1.7 |
| 20_3 パーキンソン病    | 7.9  | 0.2  | 6.6  | 65.4 | 9.6  | 3.7 | 1.0 |
| 23 ハンチントン病      | 2.4  | -    | 3.1  | 46.5 | 37.0 | 7.1 | 1.6 |
| 44 ライソゾーム病      | 49.5 | 6.5  | 6.5  | 25.8 | 4.3  | 2.2 | -   |
| 2 多発性硬化症        | 43.9 | 5.9  | 6.0  | 32.1 | 6.0  | 1.5 | 1.2 |
| 3 重症筋無力症        | 47.9 | 4.2  | 11.1 | 26.6 | 2.7  | 0.2 | 2.4 |
| 24 モヤモヤ病        | 36.3 | 24.1 | 5.7  | 14.5 | 4.7  | 2.2 | 3.3 |



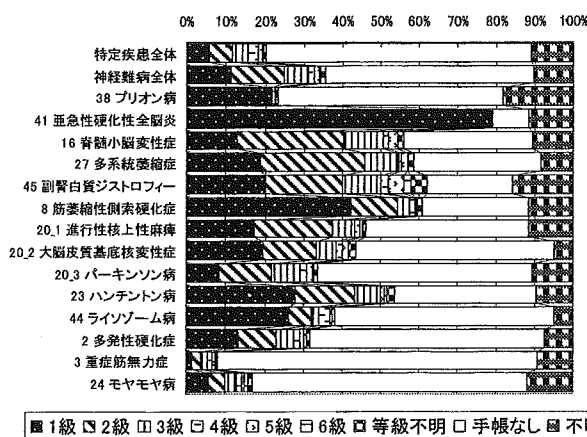
表2-2. 社会活動状況、疾患別(女)

| 疾患              | 就労   | 就学   | 家事労働在宅療養 | 入院   | 入所   | その他  |
|-----------------|------|------|----------|------|------|------|
| 特定疾患全体          | 18.8 | 2.9  | 41.2     | 21.9 | 4.7  | 1.7  |
| 神経難病全体          | 6.9  | 2.4  | 24.3     | 44.6 | 11.0 | 5.3  |
| 38 プリオン病        | -    | -    | 2.9      | 14.5 | 73.9 | 2.9  |
| 41 亜急性硬化性全脳炎    | -    | 19.0 | -        | 52.4 | 23.8 | -    |
| 16 脊髄小脳変性症      | 3.5  | 0.8  | 24.2     | 52.0 | 8.8  | 5.0  |
| 27 多系統萎縮症       | 1.7  | 0.1  | 13.6     | 60.3 | 16.2 | 5.7  |
| 45 副腎白質ジストロフィー  | -    | -    | 100      | -    | -    | -    |
| 8 筋萎縮性側索硬化症     | 1.1  | 0.2  | 7.9      | 53.9 | 27.1 | 3.5  |
| 20_1 進行性核上性麻痺   | -    | -    | 7.2      | 50.0 | 25.8 | 10.2 |
| 20_2 大脳皮質基底核変性症 | 0.7  | -    | 10.4     | 61.9 | 12.7 | 8.2  |
| 20_3 パーキンソン病    | 1.2  | 0.0  | 18.0     | 55.0 | 12.5 | 7.6  |
| 23 ハンチントン病      | -    | 0.6  | 4.4      | 51.3 | 28.5 | 11.4 |
| 44 ライソゾーム病      | 31.3 | 6.3  | 27.1     | 22.9 | 4.2  | 6.3  |
| 2 多発性硬化症        | 20.9 | 3.4  | 35.9     | 28.9 | 7.2  | 1.3  |
| 3 重症筋無力症        | 16.6 | 3.8  | 50.3     | 20.7 | 2.8  | 0.6  |
| 24 モヤモヤ病        | 23.4 | 17.4 | 30.7     | 10.8 | 6.8  | 1.7  |

4. 身体障害者手帳取得状況

神経難病全体では、身体障害者手帳を取得している者は35%と特定疾患全体より高い。特に亜急性硬化性全脳炎、運動失調疾患、変性疾患で高い傾向にある。亜急性硬化性全脳炎では取得者全員が1級である。さらに、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、ライソゾーム病では取得者のうちの1級の者の占める割合が高い(52~69%) (図2)。

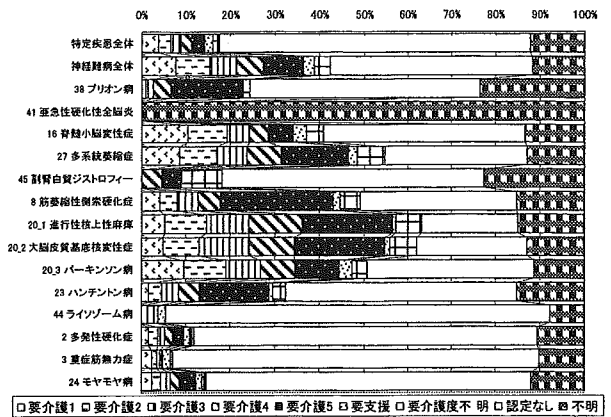
図2. 身体障害者手帳の所持状況・疾患別



5. 要介護認定状況

神経難病で要介護認定を受けている者は40歳以上の40%を越えており、パーキンソン病関連疾患、多系統萎縮症では50%を越えている(図3)。

図3. 要介護認定状況・疾患別



6. 発病後期間別の日常生活状況

多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の受給者では、発病後早期から日常生活が全介助の者が多く、発病後5~9年の受給者ではさらにADLが悪い者が多くなることが明らかになった。

考察

臨床調査個人票の解析は、治療研究事業対象疾患の疾患別のADL、社会保障制度の利用状況、臨床像の解明を可能にし、臨床的、疫学的に大変重要な情報をもたらす。従来臨床的にはよく知られた事実を数値として示すことができるが、実際の量としてどれ位を占めるのかといった点では新しい知見が多い。しかし、これらの解析は、現在受給している者についての結果であり、早期に受給しなくなった者(治療、死亡など)の影響についても考慮し結果を解釈する必要がある。また、疾患毎に医療受給者の臨床像を明らかにすることができ、日常生活の現状や治療法別の臨床像を明らかにすることができる。受給者のIDが個人毎に1つの番号であれば、毎年の受給中止開始状況を明らかにすることができ、特に中止した者の理由(死亡、軽快治癒など)を調査することにより、医療受給者の生命予後を明らかにすることができる。疾患別や治療法別の予後を明らかにすることによって、疾患毎に改善目標にすべき予後

の種類の違いを整理し、重点的に対策をとることが可能となる。しかし、今回用いた個人票は 2004 年 12 月 7 日現在で入力された個人票であるが、2002 年度地域保健老人保健事業報告の受給者数と比較しおよそ 44%となっており、決して入力状況としては満足な状況ではない。この原因としては、特定の都道府県において入力が進んでいない現状があり、今後さらに入力が進むことによって、地域別の有病率、社会保障制度の利用状況等の比較が可能となる。また、連結可能匿名化データとしての利用が可能性や受給中止理由を確認する項目追加についても検討を加えていく必要がある。

### まとめ

電子入力された 2003 年度臨床調査個人票データを用いて、神経難病による受給者の性年齢分布、発病時年齢分布、平均発病後期間、日常生活や社会活動の現状と、身体障害者手帳取得や要介護認定の状況を明らかにした。今後、生命予後を含め、予後の把握への応用など、臨床調査個人票の利活用についてさらに検討する必要がある。

### 文献

永井正規 ほか：電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書、特定疾患の疫学に関する研究班、2005 年

## 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

名古屋大学神経内科

はじめに

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。ALS 臨床調査個人票の改訂版作成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) の項目を、一部取り入れたことが挙げられる。これは、世界水準の診断基準をクリアした症例につき、ある程度定量的側面を含めて我が国の実態を明らかにしようとする目的と、一方では経時的な経過を明らかにしたいという目的のためである。

我が国においては過去、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。以来、包括的に我が国の ALS 患者の臨床像、生活状況などについての調査は行われていない。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と考えられるが、その実態や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<sup>9)</sup>、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。また胃瘻造設や NIPPV の導入など ALS の療養環境

も以前の調査時に比べて大きく変化していると考えられる。さらに呼吸筋麻痺や首下がりなど特異な症状で発症する症例も広く認知されるようになってきている。

これらの変化や状況を踏まえたうえで、今後 ALS 患者・家族への十分なインフォームドコンセントを行い、医療、社会的支援体制を整え、病態、治療法を探る研究を発展させていくために、経年的に ALS 患者の臨床像を全国規模で把握していくことは極めて重要である。

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。

## 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、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。平成 15 年度、16 年度共にデータ未入力の都道府県が多数あり、提供症例数減少の主因と考えられた。

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。

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用いた。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 段階とした。ADL 評価項目として、改訂 ALSFRS の邦訳項目<sup>3)</sup>のうち「言語」「嚥下」「書字」「歩行・移動」「呼吸困