

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)

総合研究報告書

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 19 (2007) 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 …………… 11

2. 日本版 ALSFRS-R 電話調査の妥当性

田中 章景 …………… 17

3. パーキンソン病の非運動機能異常；

頻度と QOL におよぼす影響

渡邊 宏久 …………… 23

III. 研究成果の刊行に関する一覧 …………… 27

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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 老化に伴う神経変性疾患の医療・福祉・介護体制確立には、疾患の縦断像を多数例で把握することが必須である。また根本治療法を含む新規治療法開発研究を促進し、質の高い治験を効率的に推進出来る基盤整備も重要である。本研究は筋萎縮性側索硬化症(ALS)に代表される神経変性疾患に対して、多施設共同長期縦断自然歴把握システムを構築し、遺伝子検体を併せて蓄積することで、我が国におけるこれらの疾患の横断的、縦断的臨床像および発症、進行、予後に関する臨床的、遺伝子的因子を明らかにすることを目的とした。前向き経時的臨床情報収集を実施するために臨床研究コーディネーター(CRC)による電話調査を導入した点が特色である。転医例を含め、脱落例を最小限にして縦断像を把握できるシステムは広く応用可能な画期的モデルを提示しうる。平成 17 年度以降、我々は ALS について研究実施システムを構築し実施体制を JaCALS と名付けた。すでに 120 例以上の ALS 患者を登録し、同数のゲノム DNA を保存した。このような縦断的臨床データベースとそれに結びついた遺伝子検体は、広く我が国の研究者に開かれたものとする。他の老化に伴う神経変性疾患への応用として、パーキンソン病(PD)について同様の多施設共同長期縦断自然歴把握システムおよび遺伝子収集システムを構築し(NAPS)、現在 250 例の縦断的臨床データとゲノム DNA を集積した。それぞれの疾患について、最終的には 1000 例規模の研究リソースの構築を目指している。

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
田中章景 名古屋大学大学院 COE
特任助教授
渡邊宏久 名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学助手

研究の背景

ALSについて、これまでに我が国では 2 度の全国調査 (1982年、1996年) が厚生省の神経変性班により行われた。いずれも死亡例を対象とした後方視的調査であり、前向きに自然歴を大規模に調査されたことはない。我が国においては厚生労働省の特定疾患治療研究事業において、

ALS、PDなどの難病患者の登録と医療費助成が行われており、平成16年以降、特定疾患登録用臨床調査個人票の研究利用が開始されている。これらは我が国の神経難病における重要な横断像を提供しうるが、病型、進行や予後に関する情報は乏しく、前向き調査により検証を要する。また、PDに関しては特定疾患への登録が重症度により制限されているため、全体像の把握は不可能であり、現行のシステムではQOLに深く影響を及ぼす非運動機能異常を含めた正確な横断像をつかむことは困難である。本研究では、本邦初めての前向き臨床情報収集を実施することが特色であり、そのためにCRCによる電話調査や、患者アンケートシステムを導入した点が独創的な点である。多くの神経変性疾患では進行により転医や転院を余儀なくされる患者が多い。この点が長期的な重症度の推移や予後を大規模に把握することが困難であった大きな要因の一つである。転医例を含め、脱落例を最小限にして縦断像を把握できる本研究のシステムは広く他疾患に応用可能な画期的モデルを提示しうる。また全国的に現場の医師の多忙が臨床研究の大きな障害の一つとなっているが、経時的情報が主治医に頼らず収集可能である点も重要である。

神経変性疾患のゲノム遺伝子解析は200例～1000例規模のリソースを用いた報告が、国内外で行われ始めている。しかしながら、その多くは患者と正常対照を比較した解析であり、前向き経時的臨床像や予後と結びついたリソースは本研究の特色である。また本研究において

得られた臨床情報、遺伝子情報は研究委員会の監督のもと、広く我が国の研究者が活用可能な共同のリソースとする点が特徴である。

A. 研究目的

本研究の主目的は、以下の6点である。

1. ALS、PDに代表される老化に伴う神経変性疾患について、我が国における横断的な臨床像の特徴を明らかにする。
2. 前向き縦断的臨床像を明らかにし、我が国における病像を捉え直す。
3. 患者のQOL、ケアの状態、自覚的症状などの情報を経時的に収集、蓄積し、診療、福祉、介護、行政の現場に還元できるシステム構築を行う。
4. 遺伝子検体を併せて蓄積し、病態解明研究のための研究リソースを構築する。
5. 1～4の実現のために、多施設共同長期縦断自然歴把握システム、患者・家族へのアンケートシステム、匿名化システム、データセンター、遺伝子保存・管理センターシステムの構築、運営を行う。
6. 発症、進行、予後に関与する臨床的、遺伝子的因子を明らかにする。

B. 研究方法

ALSは全国、PDは主に愛知県における研究体制を構築した。

<ALS> 研究の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とし、新規に診断された例、過去に診断された例をともに対象とした。イベントの起こった時期(エンドポイント)として、死亡、永続的な人工換気導入、経管栄養

導入、胃瘻造設、非侵襲的陽圧換気導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、独力で寝返り不能になった時期を設定した。

各エンドポイントおよび標準的な ALS 重症度スケールである ALSFRS-R について、患者もしくは主介護者に対して3ヶ月に一度、CRC からの電話インタビューによる調査を実施した。研究に参加する CRC には、本研究の概要、関連する倫理指針、研究実施の具体的な手順、ALS に関する既知の臨床像、患者および介護者に対して行うべき配慮等に関する研修を実施した。

臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、筋力低下の分布と程度、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、各処置の導入時期などにつき行った。ADL の評価は日本版 ALSFRS-R を用いた。

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採血を行い、連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA 抽出および B-cell line 化を行った。処理された検体はゲノム DNA 保存センターにて保管した。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した。ALS に罹患しておらず、患者と血縁関係ではなく、文書での同意が得られた人について採血を行い正常対照検体とした。正常対照検体は連結不可能匿名化の状態、DNA 抽出および B-cell line 化を行い保存した。将来的には、神経変性疾患に関する調査

研究班（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、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こととした。

研究実施施設は神経変性班所属施設、および国立病院機構関連病院とし、研究体制の立ち上げを行った。倫理委員会申請を含め、東北大学、自治医科大学、新潟大学、東京都立神経病院、国立病院機構相模原病院、静岡てんかん神経医療センター、三重大学、国立病院機構東名古屋病院、長崎神経医療センター、東京医科歯科大学および名古屋大学の計 11 施設において研究実施体制の構築を行った。研究実施体制を Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) と名付け、プロトコール、各種手順書、通知文書の整備、データセンター、ゲノムDNA保存センターの構築を行った。

我が国における ALS 患者の横断像把握のために、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。

CRC からの電話による ALSFRS-R 調査については、以下の方法で整合性検証を行った。神経内科専門医 3 名のうち 1 名が直接の診察により ALSFRS-R を評価し、これを医師スコアとした。教育講習を受けた CRC 4 名のうち 1 名がマニュアルに基づいて電話調査にて ALSFRS-R を評価し、これを電話スコアとした。この医師スコアと電話スコアの一致を Pearson の相関係数および κ 統計量を用いて検証した。医師と CRC はお互いのスコアが

分からない状態で評価し、それぞれの評価の間隔は2週間以内とした。

広く研究活動を知らせ、ALS 患者やその家族に一般的な疾患に対する情報を提供するために、ホームページ (<http://www.jacals.jp/>) を立ち上げ、広く閲覧が可能な状態にした。また我が国における代表的な ALS に関する患者団体である日本 ALS 協会に対しても研究計画を説明し、機関誌 JALSA にて研究計画を紹介した。

以上のようにして構築した臨床データベースとそれに結びつけられた匿名化された遺伝子検体は、広く我が国の研究者に開かれたものとした。JaCALS に参加する神経変性班、および国立病院機構に属する施設の中から研究委員会を組織し、委員会の管理の下で研究プロジェクトを審査し、広く活用できるようにした。

家族歴のある症例についての予備調査として、名古屋大学および関連病院における 21 家系の家族性 ALS について、SOD1 遺伝子解析を行った。

<パーキンソン病> 研究の対象は、神経内科医がパーキンソン病と診断・告知した患者とした。担当医師は1年おきに臨床症状の記載およびUPDRS、MMSE、Schwab & England scale、Hoehn & Yahr scale の評価を行った。また研究協力者による臨床評価時期に一致して、本人または介護者にアンケートを行った。このアンケートは QOL (PDQ 39)、うつ (Beck depression inventory)、不眠、幻覚、薬剤の効果・使用状況、各種自律神経不全症状等の項目を組み合わせた。通院困難症

例に対しては半年に一度、現在の状況を電話にて調査した。各研究実施施設での調査結果は匿名化処理を行い、データセンターで保存した。経時的データをレポートにまとめ、定期的に主治医に送付し診療の一助とする体制とした。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採血を行い、DNA を抽出した。処理された検体はゲノム DNA 保存センターにて保管した。

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、臨床研究に関する倫理指針を遵守した。研究参加者には十分な説明を行い文書での同意を取り、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で解析に供する形とした。研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会申請を行い、承認を得て実施した。

C.研究結果

CRC による日本版 ALSFRS-R 電話調査の整合性評価について、27 例の ALS 患者で実施した。その結果、医師スコアと電話スコアの総点について、相関係数 0.967($p<0.001$)と良好な一致を示した。電話での回答を本人が行った 13 例での相関係数は 0.941、介護者が行った 14 例での相関係数は 0.961 で共に良好な一致を示した。ALSFRS-R の各 12 項目それぞれの κ 統計量は 0.59 から 0.88 でありいずれの項目も良好な一致を示した。以上から、本研究において実施された教育を受け、マニユ

アルを遵守すれば CRC による電話調査は十分な妥当性を有すると判断した。

現在までに 121 例の ALS 患者を登録し、同数のゲノム DNA を保存した。現在のところ、ほぼ一ヶ月あたり 10 例以上の速度で増加している。各施設内での匿名化处理が終了し、データセンターに調査票が送付されている 86 例のプロフィールは以下のものである。男性 67%、女性 33%、平均発症年齢は 59.4 ± 11.2 (mean \pm S.D.) 歳、平均罹病期間は 3.7 ± 3.5 年、初発症状（重複あり）は上肢筋力低下 43.0%、下肢筋力低下 37.2%、構音障害 22.1%、嚥下障害 4.7%、頸部筋力低下 3.5%であった。構音障害で発症した患者の 3 ヶ月後 ALSFRS-R 平均低下値は 4.36 ± 6.51 と、上肢発症の患者での平均低下値 2.72 ± 2.78 に比べて有意 ($p=0.005$) に大きく、進行が速いことが示された。

ALS は日本全国での新規発症が千数百人程度と推察される比較的希な疾患である。今後、参加施設数をさらに拡大していくことで症例登録の速度を上げ、将来的な症例数としては 500~1000 例を目標とする。

現在の我が国における ALS 患者の全体像、横断像を把握するために、平行して総計 7463 例の特定疾患臨床調査個人票データの解析を行った。2004 年に新規および更新登録された ALS 患者の 28.4%が気管切開した上での人工呼吸器装着(TPPV)を受けており、この比率は数%以下とされる欧米諸国に比べて著しく高いことが示された。発症から TPPV までの時間の平均値は全体では 3.26 年、中央値は 2.25 年であるが、発症が 50 歳未満では平均 4.9 ± 5.2 年 (mean \pm S.D.)、50~60 歳では 3.5 ± 3.0

年、60~70 歳では 2.3 ± 1.7 年、70 歳以上では 1.7 ± 1.5 年と高齢になるほど発症から TPPV までの時間が短くなることが示された。TPPV 導入後に年数が経つほどに従来陰性症状とされてきた眼球運動障害の発現頻度が上がり、導入後 9 年で約 30%にのぼる患者に存在することが判明した。特に TPPV を施行している呼吸筋麻痺後の ALS の病像をさぐることは我が国でしか行えない可能性があり、重要な課題と言える。

名古屋大学および関連施設における 21 家系の家族性 ALS では 11 家系に SOD1 遺伝子変異を見出した。

D. 考察

特定疾患の臨床調査個人票解析から、我が国の ALS 横断像を描出する重要な情報が得られた。一方で、横断像解析では予後や進行に関する情報が乏しく、またメッセージの多くは前向きの臨床像調査で検証が必要である。今後 ALS の治療法開発、治験の推進、ケアの改善、医療行政施策策定などを進めていくためには、進行や予後の多様性の把握、そこに関与する因子の探索が必須である。以上からも、大規模な長期縦断自然歴把握システムと患者からの遺伝子検体のストックを構築することは非常に重要である。

今回我々が構築したシステムは、病気の進行に伴いしばしば複数の医療機関や施設へ移動する、多くの老年病としての神経変性疾患に応用可能である。多様な前向きの臨床情報とリンクした遺伝子の大規模リソースは、神経変性疾患分野において我が国で十分な整備がされたことが無く、重要なモデルを提供しうると考えられる。

E. 結論

我々は ALS、PD について長期縦断自然歴把握システムを構築した。CRC からの電話による予後把握システムを取り入れたことにより、臨床現場の負担を増やさず、転医症例についても長期予後を把握することができる。ここから得られる前向き臨床像に匿名化された遺伝子リソースを結びつけており、ALS、PD の発症のみならず、進行、臨床病型、予後など従来とは異なる視点から遺伝子多型との相関を調べることの出来る基盤が整備された。今後長きにわたり、我が国発の神経変性疾患研究を支える資源となると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1: Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, Yoshida M, Hashizume Y, Yamada M, Kitamoto T, Sobue G.

Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement.

Neuropathology. 2006 Dec; 26 (6): 550-6.

2: Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Sobue G.

Alleviating neurodegeneration by an anticancer agent: an Hsp90 inhibitor (17-AAG).

Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov; 1086:21-34.

3: Tanaka F, Niwa J, Ishigaki S, Katsuno M, Waza M, Yamamoto M, Doyu M, Sobue G.

Gene expression profiling toward understanding of ALS pathogenesis.

Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov; 1086:1-10.

4: Ishigaki S, Niwa J, Yamada S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Urano F, Sobue G.

Dorfin-CHIP chimeric proteins potently ubiquitylate and degrade familial ALS-related mutant SOD1 proteins and reduce their cellular toxicity.

Neurobiol Dis. 2007 Feb; 25 (2): 331-41.

5: Takamori M, Hirayama M, Kobayashi R, Ito H, Mabuchi N, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G.

Altered venous capacitance as a cause of postprandial hypotension in multiple system atrophy.

Clin Auton Res. 2007 Feb; 17 (1): 20-5.

6: Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tokui K, Banno H, Suzuki K, Onoda Y, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.

Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration.

J Neurosci. 2006 Nov 22; 26 (47): 12106-17.

7: Terao S, Miura N, Osano Y, Adachi K, Sobue G.

Clinical characteristics of elderly Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis; with special reference to the development of respiratory failure.

Rinsho Shinkeigaku. 2006 Jun; 46 (6): 381-9.

8: Koike H, Sobue G.

Alcoholic neuropathy.

Curr Opin Neurol. 2006 Oct; 19 (5): 481-6.

9: Niwa J, Sobue G.

Motor neuron disease and ubiquitin-proteasome system dysfunction.

- Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 2006 Aug; 51 (10 Suppl): 1423-7.
- 10: Koike H, Watanabe H, Inukai A, Iijima M, Mori K, Hattori N, Sobue G.
Myopathy in thiamine deficiency: analysis of a case.
J Neurol Sci. 2006 Nov 15; 249 (2): 175-9.
- 11: Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G.
Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type.
Acta Neuropathol (Berl). 2006 Nov; 112 (5): 561-71.
- 12: Kizawa M, Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G.
Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjogren's syndrome.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Aug; 77 (8): 967-9.
- 13: Yamada S, Niwa J, Ishigaki S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Sobue G.
Archaeal proteasomes effectively degrade aggregation-prone proteins and reduce cellular toxicities in mammalian cells.
J Biol Chem. 2006 Aug 18; 281 (33): 23842-51.
- 14: Matsushita T, Adachi H, Watanabe H, Shimoyama Y, Adachi T, Sobue G, Ito M, Kojima T, Saito H, Naoe T.
Classic polyarteritis nodosa presenting rare clinical manifestations in a patient with hemophilia A.
Int J Hematol. 2006 Jun; 83 (5): 420-5.
- 15: Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.
Modulation of Hsp90 function in neurodegenerative disorders: a molecular-targeted therapy against disease-causing protein.
J Mol Med. 2006 Aug; 84 (8): 635-46.
- 16: Tashiro K, Kikuchi S, Itoyama Y, Tokumaru Y, Sobue G, Mukai E, Akiguchi I, Nakashima K, Kira J, Hirayama K.
Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan.
Amyotroph Lateral Scler. 2006 Mar; 7 (1): 38-45.
- 17: Mukohara K, Ban N, Sobue G, Shimada Y, Otani T, Yamada S.
Follow the patient: process and outcome evaluation of medical students' educational experiences accompanying outpatients.
Med Educ. 2006 Feb; 40 (2): 158-65.
- 18: 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. 2006 Jun; 129 (Pt 6): 1446-55.
- 19: 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. 2006 May 12; 343 (3): 719-30.
- 20: Huang Y, Niwa J, Sobue G, Breitwieser GE.
Calcium-sensing receptor ubiquitination and degradation mediated by the E3 ubiquitin ligase dorfins.
J Biol Chem. 2006 Apr 28; 281 (17): 11610-7.
- 21: 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 Jul; 200 (1): 8-18.
- 22: 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.
- 23: 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.
- 24: 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.
- 25: 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.
- 26: 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. 2006 ; 108: 670-4
- 27: 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.
- 28: 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.
- 29: 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.
- 30: 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.

31: 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.

32: 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.

33: 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.

34: 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。

従来の報告に比して ALS の平均発症年齢は高く、60～70 歳代に発症が多いことが示された。約 3 割（約 2000 人）が気管切開を行ったうえでの人工呼吸器装着を施行、その半数が在宅療養している点が、諸外国に比べ特徴的で呼吸筋麻痺後の病像やケアについて我が国独自の取り組み、研究が強く望まれた。全体の傾向として、NIPPV や経管栄養導入時期がガイドライン推奨時期よりも遅い可能性が示された。臨床調査個人票データは横断像解析には有用であるが、進行・予後に関する解析には前向きデータベースの構築が必須であると考えられた。

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、昭和 47 年度から特定疾患治療研究事業が行われており、現在 ALS を含む 45 疾患が対象となっている。従来、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なっている。平成 15 年 6 月、特定疾患新規申請、更新申請のための臨床調査個人票の大幅改訂があり、更新申請の頻度が 3 年に一回から毎年となった。また平成 16 年 10 月には「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」が整備され、研究利用への道が開かれた。

以上を踏まえ、ALS 臨床調査個人票情報から、我が国における ALS の病像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

平成 15～17 年度の新規用および更新用臨床調査個人票データのうち、研究利用への同意があり、各都道府県でデータベースへの入力済みの総計 7463

例を解析した。発症年齢や初発症状は新規調査票データを用いて解析を行い、特定年度の横断像解析は、同一年度の新規調査票データと更新調査票データを合わせて、重複を除いて行った。

倫理面への配慮

「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」に基づいて実施し、疫学研究の倫理指針を遵守した。臨床データはすべて研究利用への同意があり、かつ連結不可能匿名化された状態で提供を受けた。

C. 研究結果

平成 15 年度～17 年度の新規登録 1940 例の ALS 患者の概要を Table 1 に示す。

Table 1

男/女 (%)	58.2 / 41.8
発症年齢 (mean ± SD years)	64.6 ± 11.5
家族歴有り (%)	2.4
初発症状 (%)*	
構音障害	37.3
嚥下障害	22.3
上肢筋力低下	48.8
下肢筋力低下	35.2
呼吸障害	6.5
頸部筋力低下	6.9

*重複有り

男女比はほぼ 3 : 2 であり、既報告にほぼ一致する。発症年齢は平均約 65 歳と、各種教科書における記載よりも高齢発症であることが示された。発症年齢ヒストグラム Fig.1 にても、60 歳代から 70 歳代にかけて最も多く発症することが示された。

Fig.1

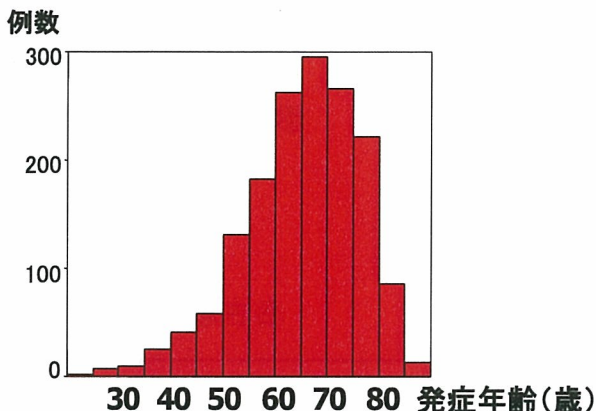


Fig.2 にて平成 15 年度に新規登録された 577 例を初発症状別に ALSFRS-R の各項目点数平均がどのように推移したかを示す。図中に示すように平成 17 年まで経過を追えた例は、各初発症状ごとに 10 例から 26 例である。各症状はほぼ平行して悪化しており、最初に最も悪い症状は経過を通して最も悪い。初発症状が病像を規定していることが示唆される。

Fig.2

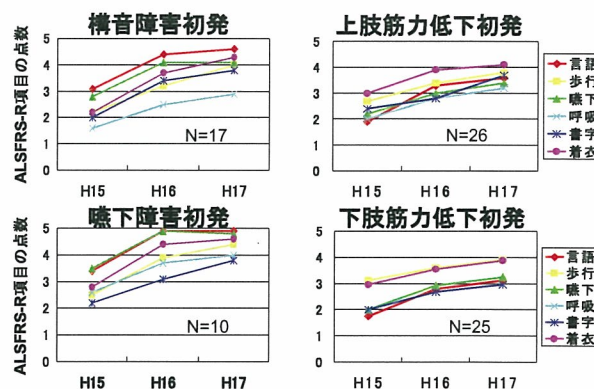


Table 2 にて平成 16 年度横断像として、新規および更新申請された 4190 例のデータを示す。約 8 割の ALS 患者が日常生活に介助を要し、約 3 割の患者が気管切開 + 人工呼吸(TPPV)を使用している。

Table 2

	mean ±SD
年齢(歳)	64.9 ±10.8
罹患期間(年)	5.4 ±5.3
重症度分類(%)	
1 家事・就労がほぼ可能	6.0
2 家事・就労に困難が、日常生活がほぼ自立	17.0
3 自力で家事、排せ、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	26.2
4 呼吸困難・痰の咯吐困難、あるいは嚥下障害がある	16.5
5 気管切開、経口的栄養摂取、人工呼吸器使用	34.4
生活状況(%)	
就労または就学	6.2
家事労働	5.2
在宅療養	60.7
入院	24.3
入所	2.1
栄養と呼吸補助(%)	
経管栄養	28.1
胃瘻	7.6
経鼻胃管	1.7
NIPPV*	3.2
間欠的に使用	2.8
夜間は継続的に使用	2.8
一日中使用	28.4
TPPV** (気管切開+人工呼吸器装着)	28.4

*non-invasive positive pressure ventilation
**tracheostomy positive pressure ventilation

Table 3 にて平成 14～16 年度に申請された 2054 例の TPPV を使用している ALS 患者データを示す。約半分の TPPV 使用患者が在宅療養していることが分かる。平成 16 年度の特定疾患認定 ALS 患者総数は 7007 名であるので、全国で約 1000 人の ALS 患者が在宅で TPPV を使用している計算になる。

Table 3

男/女 (%)	59.9 / 40.2
年齢 (mean ±SD years)	64.5 ±10.9
発症年齢 (mean ±SD 年)	58.5 ±11.7
罹病期間 (mean ±SD 年)	7.0 ±5.6
TPPV 導入からの期間 (mean ±SD 年)	3.9 ±3.6
生活状況 (%)	
在宅療養	50.6*
入院	54.9*
施設入所	2.1

*8.4% が重複

Fig.3 にて発症から経管栄養および TPPV 導入までの期間を示す。それぞれ

平均値は 3.2～3.3 年、中央値は 2.2～2.3 年であった。62.9%の例では経管栄養の導入が TPPV 導入よりも後かほぼ同時であった。

Fig.3

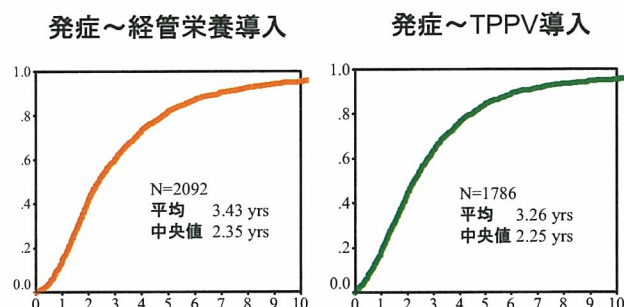


Fig.4 にて NIPPV 導入から TPPV 導入までの期間を示す。41.5%の例では NIPPV 導入から一ヶ月以内に TPPV 導入がなされていた。

Fig.4

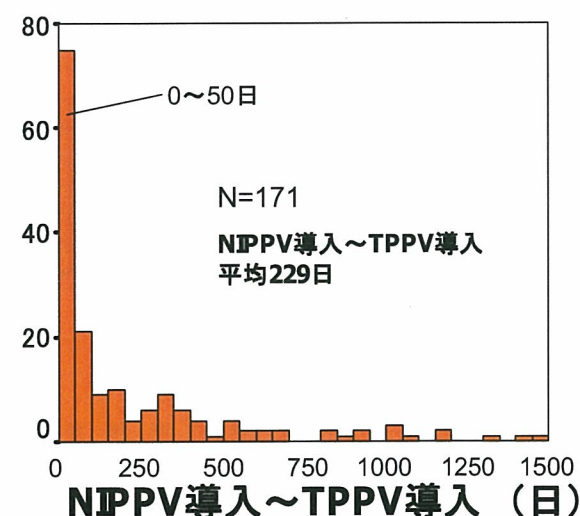


Fig.5 にて発症年齢と発症から侵襲的処置導入までの期間の関係を示す。発症年齢が高齢になるほど侵襲的処置導入までの期間が短くなる傾向があり、有意な相関が示された。

Fig.5

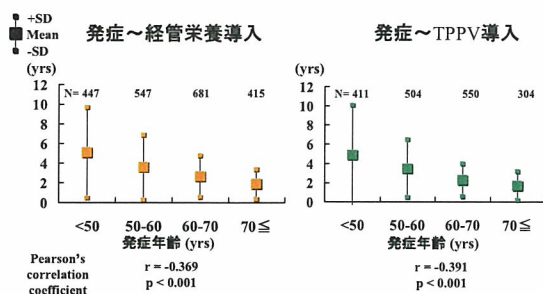
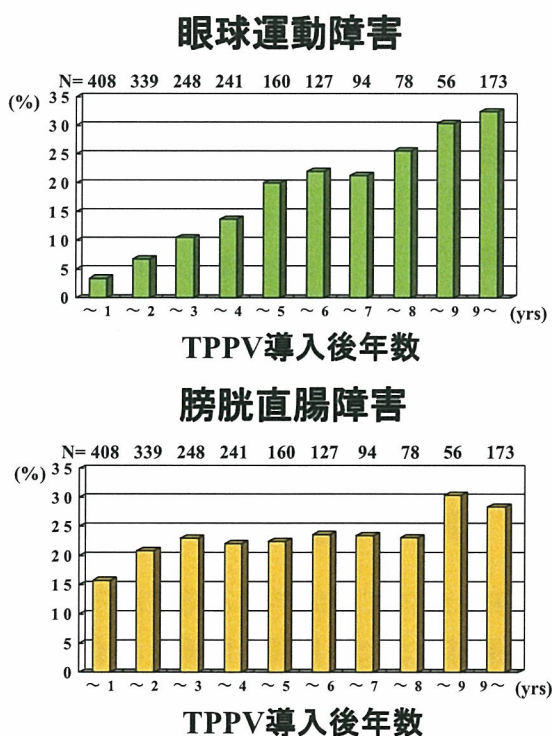


Fig.6にてTPPV導入後年数と眼球運動障害、膀胱直腸障害の有無との関係を示す。これらはALSでは通常見られない症状とされるが、TPPV導入後、経年的に頻度が上昇することが示された。TPPVを導入していないALS患者3819例においては、眼球運動障害有りは1.8%、膀胱直腸障害有りは6.7%のみであった。

Fig.6



D. 考察

過去に神経変性班で実施されたALS全国調査でのALS平均発症年齢は死亡時

1960～1964年で50.2歳(豊倉班)、死亡時1970～1974年で53.2歳(豊倉班)¹⁾、死亡時1985～1995年で58.8歳(柳澤班)²⁾であり、今回の解析では64.6歳としいに上昇している。我が国の代表的な医学教科書にはALSの発症年齢は50歳代が多いとする記述が一般的であるが、実態は60歳代から70歳代にかけて好発する疾患であることが示された。これからいわゆる団塊の世代がこの年代に入っていくため、我が国におけるALS患者数の増加が予想され、支援体制整備が必要である。

我が国のALS患者の約3割(約2000人)がTPPVを施行しており、2%程度以下とされる諸外国の報告に比して著しく多い。またその約半数、1000人程度が在宅で人工呼吸器を使用している点も特徴的である。呼吸筋麻痺後のALSの病像やケアについて我が国独自の取り組み、研究が強く望まれる。

現在、ALS治療のガイドラインでは%FVC50%をめやすに、早めに経管栄養導入やNIPPV導入を考慮していくことが推奨されている。今回の解析からは、NIPPVや経管栄養導入とTPPV導入時期は近接あるいは相前後しているケースが多く、ガイドライン推奨時期よりも遅い傾向がうかがわれる。NIPPVや経管栄養について我が国におけるエビデンスのさらなる蓄積を行い、それらを周知徹底させていく必要がある。

今回の解析から、初発症状と進行様式との関連について一定の示唆が得られた。しかしながら、複数年度にわたって連結できる割合が少なく、得られた情報は前

向きの臨床調査により検証される必要がある。また予後に関するデータも十分でなく、縦断像の解析には前向き調査が必要である。

E. 結論

臨床調査個人票データから、我が国のALS患者についての大規模な横断像を解析でき、医療・福祉の現場や政策策定等で活用しうる重要な情報が得られる。しかしながら、経時的変化、進行や予後についての情報は不十分であり、QOLや介護についての情報は無い。また患者からの遺伝子などの検体と結びつけた解析も実施できない。

今後も継続して臨床調査個人票データの解析、活用を行うと共に、治療研究発展のためには、前向きの臨床データベースを構築して進行・予後に関する情報収集を行い、掘り下げた臨床情報、患者・家族のQOL、介護の情報、患者の遺伝子などの検体情報等を結びつけていくことが必要である。

文献

- 1)上林雄史郎ら：臨床神経; 22: 972-979, 1982
- 2)桃井浩樹ら：神経進歩; 48: 133-144, 2004

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1: Tanaka F, Niwa J, Ishigaki S, Katsuno M, Waza M, Yamamoto M, Doyu M, Sobue G.

Gene expression profiling toward understanding of ALS pathogenesis.

Ann NY Acad Sci. 2006 Nov; 1086: 1-10.

2: Ishigaki S, Niwa J, Yamada S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Urano F, Sobue G.

Dorfin-CHIP chimeric proteins potently ubiquitylate and degrade familial ALS-related mutant SOD1 proteins and reduce their cellular toxicity.

Neurobiol Dis. 2007 Feb; 25 (2): 331-41.

3: Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tokui K, Banno H, Suzuki K, Onoda Y, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.

Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration.

J Neurosci. 2006 Nov 22; 26 (47): 12106-17.

4: Yamada S, Niwa J, Ishigaki S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Sobue G.

Archaeal proteasomes effectively degrade aggregation-prone proteins and reduce cellular toxicities in mammalian cells.

J Biol Chem. 2006 Aug 18; 281 (33): 23842-51.

5: Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.

Modulation of Hsp90 function in neurodegenerative disorders: a molecular-targeted therapy against disease-causing protein.

J Mol Med. 2006 Aug; 84 (8): 635-46.

6: 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 Jul; 200 (1): 8-18.
- 7: 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.
- 8: 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.
- 9: 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.
Nat Med. 2005 Oct; 11 (10): 1088-95.
- 10: Arima T, Natsume A, Hatano H, Nakahara N, Fujita M, Ishii D, Wakabayashi T, Doyu M, Nagasaka T, Yoshida J.
Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6. Case report.
J Neurosurg. 2005 Apr; 102 (4): 733-7.
- 11: 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.
- 12: 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

日本版 ALSFRS-R 電話調査の妥当性

分担研究者 田中 章景

名古屋大学大学院 COE 特任助教授

研究要旨 JaCALS 実施にあたり、前向き重症度把握を多くの ALS 患者で実施するために臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)からの電話による ALSFRS-R 調査を行った。JaCALS に登録した 27 例について CRC からの電話調査による ALSFRS-R スコアと医師による直接診察でのスコアを比較して、その妥当性を検証した。ALSFRS-R スコア総点の相関係数は 0.967(Pearson)と良好であり、各項目についての κ 統計量も 0.59 から 0.88 と良好な一致を示した。JaCALS における CRC による ALSFRS-R 電話調査は十分な信頼性を持つと考えられる。

研究背景

ALSFRS (ALS Functional Rating Scale) は ALS 患者の日常生活機能(ADL)がどの程度損なわれているかを把握するために米国で作成された評価尺度である。1990年代はじめから使われ始め、呼吸器系の項目が追加されて改訂版となり現在は ALSFRS-R として使用されている。米国で信頼性検討¹⁾が行われており、日本語版 ALSFRS-R についても信頼性検討²⁾がおこなわれている。現在行われている治療介入研究の多くで、primary outcome としてこの ALSFRS-R の変化量が用いられている。我が国の ALS 患者前向き臨床像を把握し、今後の治療介入研究推進の基礎資料とするために、全国規模、多数例の ALS 患者について ALSFRS-R の経時変化を把握することは重要である。

JaCALS において、登録患者の経時的情報を前向きに調査するにあたり、いかに脱落例を少なくするかが課題である。

多くの ALS 症例では、診断、治療方針決定には専門医の関与が必須であり、JaCALS を構成するような地域の基幹医療施設を一度は受診する患者が多い。しかし症状の進行に伴い、自宅に近い病院などに転医していくケースが多く、登録施設で全経過を追えない場合が稀ならずある。また診療の現場において医師は極めて多忙であり、研究に関する業務に多くの時間を割くことはできない。

JaCALS では看護師、薬剤師など法律上の守秘義務を有する医療職の資格を持った臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)からの定期的な電話調査により、前向き ALSFRS-R 経時変化を把握することを計画した。

英語版の ALSFRS-R については、すでに介護者への電話調査で十分な精度を持って調査が可能であるとする報告³⁾があ