

200718055A

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標準的医療確立のための
長期縦断疫学研究

(H19 - 長寿 - 一般 - 004)

平成 19 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 20 (2008) 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標準的医療確立のための
長期縦断疫学研究

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

田中 章景 11

2. 多施設共同、筋萎縮性側索硬化症自然歴把握、遺伝子収集システム
の構築

平山 正昭 20

3. 地域における筋萎縮性側索硬化症

服部 直樹 27

4. パーキンソン病の長期治療における QOL 向上を目指して

-非運動機能異常の特徴と薬剤の副作用対策-

渡辺 宏久 33

III. 研究成果の刊行に関する一覧 39

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

老化に伴う神経変性疾患の標準的医療確立のための
長期縦断疫学研究

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 加齢に伴う神経変性疾患の標準的医療確立には自然歴や QOL に影響する因子の解明が必要である。本研究は筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびパーキンソン病（PD）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、予後に関与する臨床的、遺伝子的因子を明らかにすることを目的とした。定期的な ADL の電話調査や患者への経時的アンケートシステムを用い、脱落例の少ない良質な前向き臨床像把握を可能とした。ALS について、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システムを構築し、実施体制を JaCALS と名付けた。施設拡大と症例登録を進め、既に 225 名の ALS 患者を登録し、同数のゲノム DNA を保存した。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。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 321 例の臨床データを集積した。ゲノム DNA の収集も推進している。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構築を目指している。

分担研究者

田中章景 名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学准教授

平山正昭 名古屋大学医学部附属病院検査部
講師

服部直樹 名古屋大学医学部附属病院
神経内科助教

渡辺宏久 名古屋大学医学部附属病院
神経内科助教

研究の背景および概要

孤発性神経変性疾患の多くは加齢に伴い発症率が上昇することが知られている。パーキンソン病（PD）については高齢になるほど発症率が上昇し、80歳を超えると有病率が100人に1人以上となることが報告されている¹⁾。筋萎縮性側索硬化症（ALS）についても70歳代までは加齢と

ともに発症率が増加することが報告されている²⁾。高齢化社会の進行に伴う人口構造の変化により、今後これらの疾患の患者数が増加していくことは確実であり、医療ニーズの大幅な拡大が予想される。一方でこれら神経変性疾患の病因の根本は未解明であり、根本的治療法は開発できていない。新規治療法開発および支持的治療を含む標準的医療の継続的な改善が強く求められている。

特にALSについては有効な治療薬が乏しく、支持的治療が主体であるが、近年神経栄養因子、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、治験を効率的に推進するために、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-R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。

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、数百～千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。

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、前向きの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。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く、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、前向きの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で、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、徳島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 臨床調査個人票を解析した。

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。

<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

JaCALS のシステム構築において、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、マニュアルを遵守すれば 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 225 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。現在のところ、登録患者の経過観察補足率は 96% と高率である。

各施設内での匿名化処理が終了し、デー

タセンターに調査票が送付されている 173 例のプロフィールは以下のものである。男性 65.7%、女性 34.3%、登録時平均年齢は $62.8\pm 10.8(\text{mean}\pm\text{S.D.})$ 歳。観察期間は平均 $0.7\pm 0.5(\text{mean}\pm\text{S.D.})$ 年。すでに 31 例が死亡されており、発症～死亡まで平均 2.56 ± 1.56 年で、死因は呼吸不全が 68%、突然死 10%、窒息 7%、肺炎 6% の順であった。

PD については 321 例の患者を登録し、その横断像、縦断像の解析から①PD では進行とともに多彩な非運動機能異常を認め、鬱を中心に QOL と密接な関連があること、②麦角系ドパミンアゴニストの副作用である心臓弁膜症を評価する上で BNP は有用であること③日中の予期せぬ睡眠を予防するためには非運動機能異常の改善を目指すことも重要であることを明らかにした。

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、総計 8309 例の特定疾患臨床調査個人票データの解析を行った。2005 年に新規および更新登録された ALS 患者の 29.3% が気管切開した上で的人工呼吸器装着 (TPPV) を受けており、36.5% が経管栄養を行っていた。発症年齢が高齢になるほど、発症から TPPV 導入までの期間が短かった。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が、発症年齢が若い群のほうが TPPV 期間が長くなった際に眼球運動障害が生じる率が低いことが示された。初発症状については、発症年齢が若いほど、四肢の筋力低下で発症する割合が高く、発症年齢が高齢になるほ

ど、球症状や頸部筋力低下あるいは呼吸筋麻痺で発症する割合が高いことが示された。

D. 考察

ALS についても PD についても症例の登録とゲノム遺伝子の蓄積は順調に進展している。また、電話調査による縦断像調査により高い補足率で経過観察できている。研究目的にかなう有効なシステム構築がなされたと考えられる。

ALS は日本全国での新規発症が年間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。PD についても症例登録拡大を引き続き行い、500~1000 例規模での解析を予定する。

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。また、ALS の病型や経過の違いに対して、発症年齢の違いが大きく影響していることが示された。このように病像に迫る解析が行える一方で、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の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。

文献

- 1) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP; Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321: 21-22
- 2) Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al.; Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: A population-based study. *Neurology* 1999; 52: 504-509

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1: Hori N, Takamori M, Hirayama M, Watanabe H, Nakamura T, Yamashita F, Ito H, Mabuchi N, Sobue G
Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2008 Feb;18(1):20-7.

- 2: Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G.
Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan 25; [Epub ahead of print]
- 3: Sobue G.
Animal models of neurodegenerative diseases on the road to disease-modifying therapy: spinal and bulbar muscular atrophy *Rinsho Shinkeigaku*. 2007 Nov;47(11):941-3. Japanese.
- 4: Koike H, Sobue G.
Small neurons may be preferentially affected in ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):113.
- 5: Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G.
Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 Feb;28(1):51-61.
- 6: Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G.
CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*. 2008 Jan;131(Pt 1):229-39.
- 7: Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G.
The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):288-90.
- 8: Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G.
Pyramidal tract degeneration in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2007 Oct;27(5):434-41.
- 9: Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Watanabe H, Doyu M, Yoshikawa H, Sobue G.
Nonmyelinating Schwann cell involvement with well-preserved unmyelinated axons in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Nov;66(11):1027-36.
- 10: Yamamoto M, Tanaka F, Sobue G.
Gene expression profile of spinal ventral horn in ALS. *Brain Nerve*. 2007 Oct;59(10):1129-39.
- 11: Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Hattori M, Aiba I, Sobue G.
Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology*. 2007 Aug;27(4):331-40.
- 12: Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Ito M, Kitamoto T, Wakayama Y, Sobue G.
Enhanced Aquaporin-4 immunoreactivity in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2007 Aug;27(4):314-23.
- 13: Iguchi Y, Mori K, Koike H, Mano K, Goto Y, Kato T, Nakano T, Furukawa D, Sobue G.
Hypophosphataemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation.

- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Oct;78(10):1159-60.
- 14: Oki Y, Koike H, Sobue G.
Adverse effects of therapeutic drugs on peripheral nervous system
Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2007 Aug 10;96(8):1591-7.
- 15: Sahashi K, Masuda A, Matsuura T, Shinmi J, Zhang Z, Takeshima Y, Matsuo M, Sobue G, Ohno K.
In vitro and in silico analysis reveals an efficient algorithm to predict the splicing consequences of mutations at the 5' splice sites.
Nucleic Acids Res. 2007;35(18):5995-6003.
- 16: Suenaga M, Kawai Y, Watanabe H, Atsuta N, Ito M, Tanaka F, Katsuno M, Fukatsu H, Naganawa S, Sobue G.
Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug 6; [Epub ahead of print]
- 17: Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K, Yamamoto H, Sobue G.
Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy.
Neurology. 2007 Aug 7;69(6):564-72.
- 18: Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, Watanabe H, Koike Y, Sobue G.
Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease.
J Neurol Sci. 2007 Dec 15;263(1-2):133-8.
- 19: Niwa J, Yamada S, Ishigaki S, Sone J, Takahashi M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.
Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1.
J Biol Chem. 2007 Sep 21;282(38):28087-95.
- 20: Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G.
Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):899-901.
- 21: Jiang YM, Yamamoto M, Tanaka F, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G.
Gene expressions specifically detected in motor neurons (dynactin 1, early growth response 3, acetyl-CoA transporter, death receptor 5, and cyclin C) differentially correlate to pathologic markers in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.
J Neuropathol Exp Neurol. 2007 Jul;66(7):617-27.
- 22: Tanaka K, Namba T, Arai Y, Fujimoto M, Adachi H, Sobue G, Takeuchi K, Nakai A, Mizushima T.
Genetic evidence for a protective role for heat shock factor 1 and heat shock protein 70 against colitis.
J Biol Chem. 2007 Aug 10;282(32):23240-52.
- 23: Yoshida K, Okano T, Hoshi K,

- Yahikozawa H, Suzuki K, Banno H, Tamura T, Sobue G, Ikeda S.
 Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) syndrome associated with progressive cerebellar ataxia.
Am J Med Genet A. 2007 Jul 1;143(13):1494-501.
- 24: Adachi H, Waza M, Tokui K, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.
 CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model.
J Neurosci. 2007 May 9;27(19):5115-26.
- 25: Nishibayashi M, Kokubun N, Nakamura A, Hirata K, Yamamoto M, Sobue G.
 Distal hereditary motor neuropathy type II with mutation in heat shock protein 27 gene. A case report
Rinsho Shinkeigaku. 2007 Jan;47(1):50-2.
- 26: Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Sobue G.
 Paradigm shift in clinical trials for neurodegenerative diseases
Brain Nerve. 2007 Apr;59(4):367-74.
- 27: Tanaka F, Sobue G.
 Integrated molecular medicine for neuronal and neoplastic disorders
Seikagaku. 2007 Feb;79(2):121-30.
- 28: Adachi H, Waza M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G.
 Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy.
Neuropathol Appl Neurobiol. 2007 Apr;33(2):135-51.
- 29: Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G.
 Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul;78(7):722-8. Epub 2007 Mar 12.
- 30: Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, Sobue G, Chen LM, Chang SS, Chang C.
 ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor.
Nat Med. 2007 Mar;13(3):348-53.
- 31: Ishigaki S, Niwa J, Yamada S, Takahashi M, Ito T, Sone J, Doyu M, Urano F, Sobue G.
 Dorfin-CHIP chimeric proteins potentially ubiquitylate and degrade familial ALS-related mutant SOD1 proteins and reduce their cellular toxicity.
Neurobiol Dis. 2007 Feb;25(2):331-41.
- 32: 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
 なし

Ⅱ．分担研究報告

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 田中 章景

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授

研究要旨 特定疾患治療研究事業における筋萎縮性側索硬化症（ALS）臨床調査個人票（個票）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。個票は平成 15 年に大規模な改訂が行われ、研究利用が可能となった。それ以降に新規登録された 3428 例、横断像として平成 17 年度に新規登録および更新登録された 4202 例、平成 15 年度以降に新規あるいは更新登録された全症例のうち気管切開をされて人工呼吸器を装着している 2128 例を対象とした。横断像で約 3 割の患者が気管切開を行ったうえでの人工呼吸器装着（TPPV）を施行しており、高齢発症群のほうが若年発症群に比して発症から TPPV に至る期間が短いことが示された。TPPV 導入後経過年数が長くなるにつれて、眼球運動障害合併率が上がるが、65 歳以上発症群に比して 65 歳未満発症群のほうがその頻度が低いことが示された。また、発症年齢が低いほど上肢または下肢筋力低下での発症頻度が高く、高齢発症になるほど球症状や頸部筋力低下、呼吸筋力低下症状で発症する頻度が高くなることが示された。以上のように発症年齢が ALS の病像に深く影響していることが明らかとなった。

研究背景

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 15～18 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が進んでいる総計 9380 例のうち、家族歴や遺伝子異常が明らかでないもの、発症年齢などの情報が欠けているものを除外し、8309 例のデータを解析対象とした。発症年齢や初発症状は平成 15 年度以降の新規調査票データ 3428 例を用いて解析を行い、横断像解析は平成 17 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、重複を除いた 4202 例で解析した。TPPV 症例はすべての登録例のうちから 2128 例を抽出し解析した。

統計処理には統計解析ソフトウェア SPSS 15.0J for Windows を用いて行った。

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～18 年度の新規登録 3428 例の ALS 患者の概要を Table 1 に示す。

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 Figure 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。

Table2 および Figure2 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 4202 例の生活状況、重症度、換気・栄養補助の状態について示す。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)を使用していた。

Table 3 にて 2128 例の TPPV を使用している ALS 患者データを示す。Figure 3 にて発症から TPPV 導入までの期間と発症年齢との関係を示す。発症年齢が高齢になるほど発症から TPPV 導入までの期間が短くなっていることが分かった。

Figure 4A に TPPV 導入後の年数と眼球運動障害出現率の関係を示す。TPPV 導入後 9 年程度たつと 30%程度の患者に眼球運動障害が存在することが分かる。

Figure 4B に 65 歳未満発症例の場合、4C に 65 歳以上発症例の場合を示す。65 歳未満発症群のほうが TPPV 導入後に眼球運動障害が出現する率が高いことが示された。

Figure 5 に初発症状と発症年齢との関係を示す。高齢発症のほうが、球症状、呼吸障害、頸部筋力低下で発症する可能性が高く、若年発症のほうが下肢および上肢筋力低下で発症する割合が高いことが示された。

D. 考察

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。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。

今回の解析から、ALS の進行、初発症状、眼球運動障害の合併率など多岐にわたる病像が発症年齢と強く関連することが示された。ALS の病態生理は未解明であり、発症年齢がこのように病像に影響する理由は不明である。しかし今後高齢化社会が進むにつれて、我が国の ALS の平均的な病像が変化していく可能性を示すものである。

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。また大規模な症例数を生かして ALS の病像に迫る解析を行うことも可能である。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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1: Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi

Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA.

Brain. 2008 Jan;131(Pt 1):229-39.

2: Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Watanabe H, Doyu M, Yoshikawa H, Sobue G.

Nonmyelinating Schwann cell involvement with well-preserved unmyelinated axons in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A.

J Neuropathol Exp Neurol. 2007

Nov;66(11):1027-36.

3: Yamamoto M, Tanaka F, Sobue G. Gene expression profile of spinal ventral horn in ALS. Brain Nerve. 2007

Oct;59(10):1129-39.

4: Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K, Yamamoto H, Sobue G. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy.

Neurology. 2007 Aug 7;69(6):564-72.

5: Niwa J, Yamada S, Ishigaki S, Sone J, Takahashi M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1. J Biol Chem. 2007 Sep 21;282(38):28087-95.

6: Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and

severe pain in proximal diabetic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):899-901.

7: Jiang YM, Yamamoto M, Tanaka F, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Gene expressions specifically detected in motor neurons (dynactin 1, early growth response 3, acetyl-CoA transporter, death receptor 5, and cyclin C) differentially correlate to pathologic markers in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2007 Jul;66(7):617-27.

8: Adachi H, Waza M, Tokui K, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model. J Neurosci. 2007 May 9;27(19):5115-26.

9: Tanaka F, Sobue G. Integrated molecular medicine for neuronal and neoplastic disorders Seikagaku. 2007 Feb;79(2):121-30.

10: Adachi H, Waza M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007 Apr;33(2):135-51.

11: Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in

multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul;78(7):722-8. Epub 2007 Mar 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Table 1. Clinical features of patients newly registered from 2003 to 2006 (n=3428)

Age at onset (years, mean \pm S.D.)	65.4 \pm 10.7
Male / Female (%)	57.8 / 42.2
Symptoms at registration (%)	
Dysarthria	64.2
Dysphagia	57.8
Respiratory distress	34.2
Weakness of upper extremities	86.6
Weakness of lower extremities	76.2
Initial symptoms (%)	
Dysarthria	36.3
Dysphagia	21.1
Weakness of neck	7.1
Respiratory disturbance	6.3
Weakness of upper extremities	48.1
proximal dominant	26.1
distal dominant	50.8
diffuse	23.0
Weakness of lower extremities	34.1
proximal dominant	19.7
distal dominant	42.6
diffuse	37.8

Table 2. Cross sectional clinical features of patients (n=4202)

Living conditions	Frequency (%)
1 At work or school	6.7
2 Household work	6.5
3 Under home care	58.2*
4 In hospital	27.5*
5 In nursing-care facility	2.4

Nutrition and respiratory support	Frequency (%)
Tube feeding	
Gastrostomy tube	28.7
Nasogastric tube	7.8
NIPPV**	
Intermittent use	2.0
All-night use	2.6
All-day use	2.6
TPPV***	29.3

*1.2% of the patients overlap

**non-invasive positive pressure ventilation

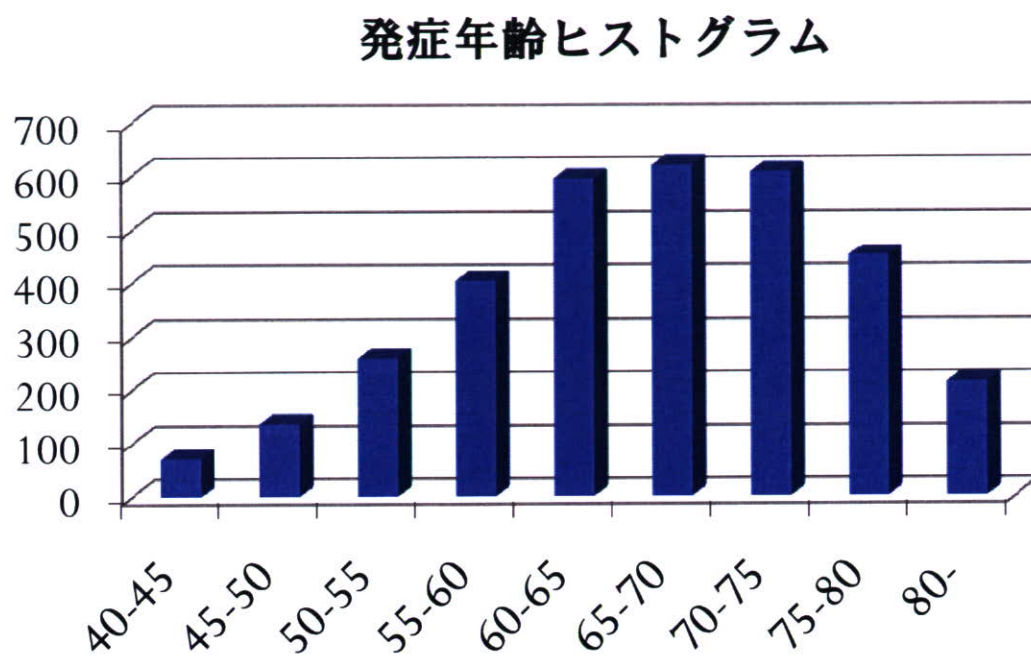
***tracheostomy positive pressure ventilation

Analysed patients are those registered in 2005

Table 3. Clinical features of the patients with TPPV (n=2128)

Male / Female (%)	59.9 / 40.1
Age at onset (years, mean \pm SD)	59.8 \pm 11.7
Duration of the disease (years, mean \pm SD)	6.7 \pm 5.0
Duration from TPPV introduction (years, mean \pm SD)	3.7 \pm 3.5

Figure 1.



2003-2006 新規登録 N=3428