

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

2007 年度研究報告書

ANNUAL REPORT 2007 OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

2008 年 3 月

March 2008

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
(現 国立精神・神経センター 武蔵病院)

Chairman: SHIGEKI KUZUHARA, M.D.

Department of Neurology Mie University School of Medicine
(National Center of Neurology and Psychiatry Musashi Hospital)

ごあいさつ

今年度は、平成17年度に発足した「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」の3年間の研究期間の最終年度にあたります。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ております。

初年度に、3年間の研究目標として次の項目をあげました。

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蹈病について、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。

この方針に沿って、最終年度として班員全体で以下の取り組みを実施しました。

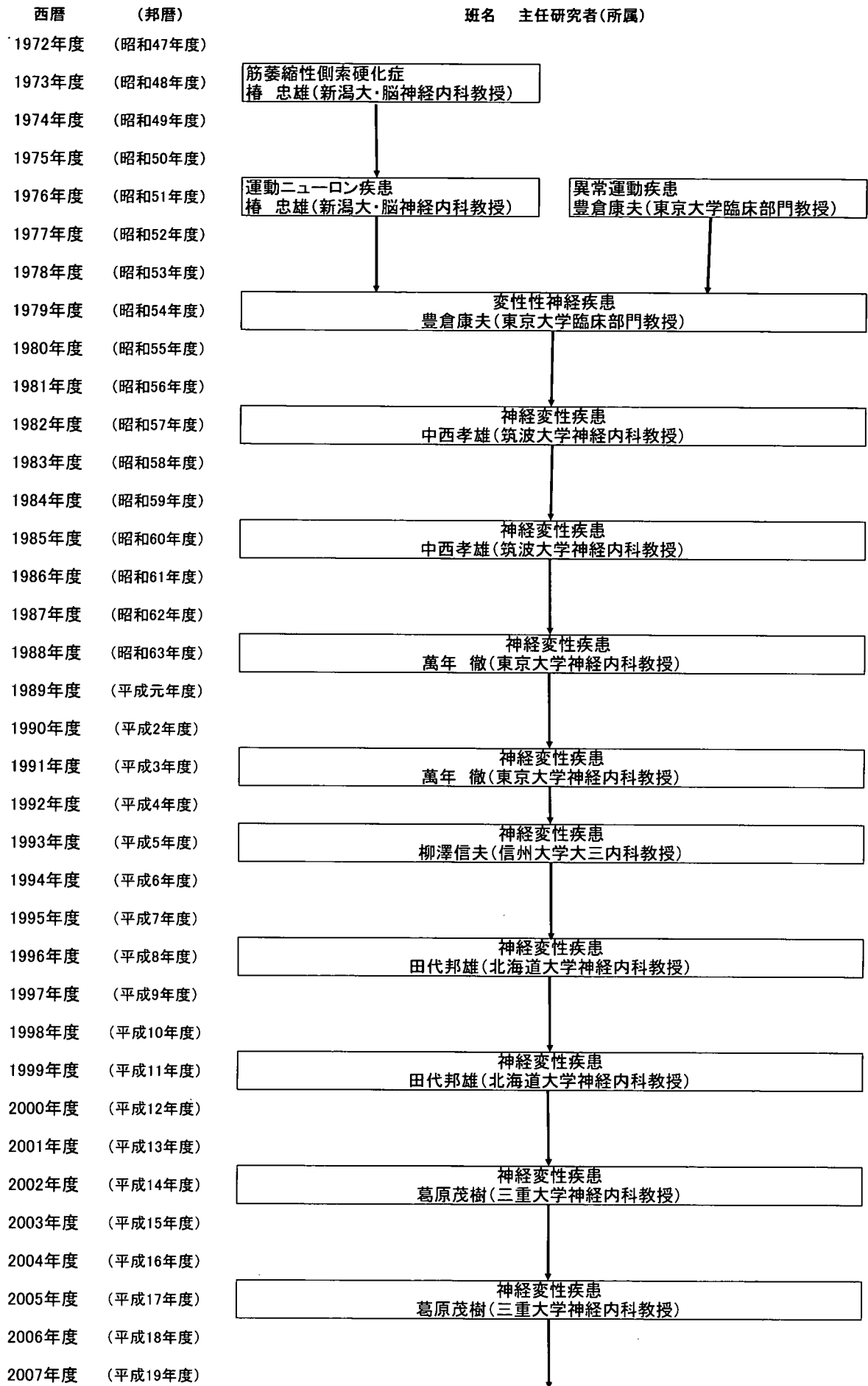
1. 臨床調査個人票の活用によるわが国の神経難病患者の実態の解析、ならびに5年間の使用によって判明した調査個人票の問題点の指摘
2. まだ調査研究事業あるいは治療研究事業の対象になっていない神経難病の実態調査と、指定追加への活動
3. 遺伝子診療への取り組み
神経変性疾患には、遺伝性疾患が多く、その中には既に遺伝子異常が判明しているものが相当数ある。そのために、診断がつくと同時に、適切なカウンセリングなどが必要になる。この取り組みについて、ワークショップで取り上げ、日本神経学会にも神経内科分野での遺伝子診療ガイドライン作成を提言した。（これは、学会でガイドライン作成委員会が発足と言う形で結実した）。
4. 成果の臨床還元
ワークショップの発表内容、日本神経学会や製薬会社から発表された、パーキンソン病治療薬の麦角系アゴニストの副作用と適正使用に対する連絡、などを研究班ホームページに載せて、治療に携わる医師と患者への便宜を図った。
また、ワークショップと班会議への招待状を患者団体に送付し、今年度はこれまでのALS、パーキンソン病、ハンチントン病だけでなく、小児の脊髄性筋萎縮症の患者会からも参加を得た。
5. 個別研究では多くの研究成果が発表された。

ここに平成19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20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



神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿（平成20年3月現在）

区分	氏名	所 属 等	職 名
主任研究者	葛原茂樹	国立精神・神経センター武蔵病院 三重大学大学院医学系研究科（神経内科）	病院長 名誉教授・客員教授
分担研究者	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	副院長
	長谷川一子	国立病院機構相模原病院神経内科	院長 医長 助教
	青木正志	東北大学病院神経内科	助 (院内講師)
	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
	池田修一	信州大学医学部内科学(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)	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	東京大学医学部附属病院神経内科	准教授
	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病態学講座神経内科学分野	教授
	澤田秀幸	国立病院機構宇多野病院臨床研究部	臨床研究部長
	下濱俊	札幌医科大学医学部神経内科学	教授
	高野弘基	新潟大学医歯学総合病院神経内科	講師
	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	京都府立医科大学大学院神経内科学	教授
	中島健二	鳥取大学医学部脳神経内科	教授
	貫名信行	理化学研究所病因遺伝子研究グループ	グループディレクター
	野元正弘	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学	教授
	橋詰良夫	愛知医科大学加齢医科学研究科神経病理部門	教授
	服部信孝	順天堂大学医学部神経学講座	教授
	林秀明	東京都立神経病院脳神経内科	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系神経内科学分野	教授
	村山繁雄	東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク	研究部長
	湯浅龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科	放射線診療部長
(研究協力者)	池田穰衛	東海大学大学院医学研究科 脳・神経疾患研究センター	教授
	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	大生定義	立教大学社会学部社会学科	教授
(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 谷口彰	三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター 三重大学医学部附属病院神経内科 〒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 URL : http://plaza.umin.ac.jp/neuro/	准教授 助教
経理事務 担当者	細井清志	三重大学財務部財務管理チーム 〒514-8507 津市栗真町屋町1577 TEL 059-231-5457 FAX 059-231-9025	チーフ

平成19年度研究班カレンダー（敬称略）

平成19年 2月23日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金新規公募申請採択通知 （専門・学術：6.83 全研究班平均：6.90 行政：7.50 全研究班平均：6.67）
平成19年 3月30日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金交付基準額通知（4/5受取） 5330万円（間接経費1230万円）
平成19年 4月 5日	平成18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19年 4月17日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金交付申請書提出
平成19年 4月19日	研究班名簿作成提出
平成19年 6月 4日	厚労省へ「今後の研究班体制に関するアンケート」提出
平成19年 6月 7日	難病情報センターへ「情報企画委員」推薦 （中野, 祖父江, 久野, 長谷川, 佐々木）
平成19年 6月 7日	厚労省、臨床個人調査票の使用許可（ALS…祖父江）
平成19年 6月19日	厚労省、臨床個人調査票の使用許可（ALS・PD・HD…葛原）
平成19年 6月26日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金交付決定通知 5330万円（間接経費1230万円）
平成19年 7月 3日	厚労省から平成19年度研究費入金 総額5330万円（間接経費1230万円）
平成19年 8月20日	難病情報センターホームページ「パーキンソン病の解説」更新（久野）
平成19年 8月24日	神経変性疾患に関する調査研究班H19年度ワークショップ開催 （東京：都市センターホテル） 特定疾患治療研究事業対象疾患見直しに関する全国調査開始
平成19年11月22日	厚労省へ「研究者データ」提出
平成19年12月11日	厚労省へ「研究成果公表アンケート」提出
平成19年12月13日	厚労省へ「厚生労働科学研究費補助金事後評価資料」提出
平成19年12月14日	厚労省へ「臨床研究に関する調査」提出
平成19年12月21日 ～22日	神経変性疾患に関する調査研究班H19年度班会議開催 （東京：都市センターホテル）
平成20年 3月	「神経変性疾患に関する調査研究班」2007年度研究報告書 「神経変性疾患に関する調査研究班」2005～2007年度総合研究報告書 発行

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 19 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 19 年 8 月 24 日 於：東京，都市センターホテル

・プログラム	1
・ワークショップ議事録	2
・第一部 臨床、疫学	
1. 臨床調査個人票	
1) 現行の臨床調査個人票の問題点	
「筋萎縮性側索硬化症」	3
熱田 直樹 名古屋大学神経内科	
「パーキンソン病」	7
谷口 彰 三重大学神経内科	
「ハンチントン病」	11
長谷川一子 国立病院機構 相模原病院神経内科	
2) 新疾患の追加を目指して	
「有棘赤血球を伴う舞踏病」	15
長谷川一子 国立病院機構 相模原病院神経内科	
「原発性側索硬化症」	17
中野 今治 自治医科大学神経内科	
「球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症」	21
祖父江 元・渡辺 宏久 名古屋大学神経内科	
2. 脊髄性筋萎縮症について：臨床、遺伝子、日本の現状	25
斎藤加代子 東京女子医科大学遺伝子医療センター	

3. 遺伝子診断・研究のガイドラインと神経変性疾患への適用上の問題点	28
吉田 邦広 信州大学 加齢適応医科学系分子細胞学	

・第二部 トピックス –TDP-43 と神経変性疾患–

1. TDP - 43 の基礎と病態	32
長谷川成人 東京都精神医学総合研究所	

2. 神経変性疾患と TDP-43

「ALS と frontotemporal lobar degeneration (FTLD) における TDP-43」	35
吉田 眞理・橋詰 良夫 愛知医大加齢医科学研究所 神経病理	
「FALS における TDP-43 (SOD1-related と non-related 症例の病変比較)	38
高橋 均・譚 春鳳 新潟大学脳研究所	
「紀伊 ALS/PDC における TDP-43」	41
葛原 茂樹・小久保康昌 三重大学 神経内科	

II. 研究報告

班会議 平成 19 年 12 月 21 日～22 日 於：東京，都市センターホテル

・班会議 プログラム	45
・班会議 議事録	47
・総括	48
・JaCALS (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research) 報告	54
・研究報告集	
1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床診断における問題点	57
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	
2. 脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy:SMA) の臨床の分析	60
葛原 茂樹 国立精神・神経センター武蔵病院 (三重大学神経病態内科学分野)	
斉藤 加代子(研究協力者) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	
3. 筋萎縮性側索硬化症の大脳病変－3 テスラ MRI 拡散テンソル画像による解析－	64
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	

4. ALS データベース研究総括と提言：神経難病の QOL 測定	
- 米国 PRO ガイドライン導入の動きの中で -	67
葛原 茂樹 国立精神・神経センター武蔵病院（三重大学神経病態内科学分野）	
大生 定義(研究協力者) 立教大学社会学部	
5. ALS 多発地における疾患関連要因の検討ー血中元素についてー	72
近藤 智善 和歌山県立医科大学神経内科	
6. ALS 患者の固視による温度眼振の増強反応について	75
林 秀明 東京都立神経病院脳神経内科	
7. 筋萎縮性側索硬化症における正中神経刺激体性感覚誘発電位と sensory gating	79
林 秀明 東京都立神経病院脳神経内科	
8. 筋萎縮性側索硬化症における細径経鼻内視鏡を用いた経皮内視鏡的胃瘻造設術	82
下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学	
9. ALS surrogate marker としての MUNE と Neurophysiological Index の比較	
(1) 相互の相関, 握力との相関について	85
内藤 寛 三重大学医学部附属病院神経内科	
10. ALS surrogate marker としての MUNE と Neurophysiological Index の比較	
(2) 臨床指標との相関	88
内藤 寛 三重大学医学部附属病院神経内科	
11. ALS 脊髄前角細胞における TDP-43 の免疫染色性と Golgi 装置との関係	92
岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学	
12. ALS と認知症を伴う ALS における TDP-43 の発現	95
橋詰 良夫 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門	
13. 長期の臨床経過を示した筋萎縮性側索硬化症における神経細胞内 TDP-43 異常発現とその分布 に関する免疫組織化学的検討	99
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分	
14. 頸椎症性脊髄症におけるグリア及び神経細胞内タウ陽性構造物	102
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分	

15. 筋萎縮性側索硬化症 2 型原因遺伝子産物 ALS2 の機能解析 105
 葛原 茂樹 国立精神・神経センター武蔵病院 (三重大学神経病態内科学分野)
 池田 穰衛(研究協力者) 東海大学大学院医学研究科脳・神経疾患研究センター
16. High-Resolution (Hi-Res) DNA Melting 解析により検出された新規 SOD1 遺伝子変異 .. 107
 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門
17. ALS モデルマウスにおけるオートファジーについて 110
 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
18. Wobbler マウスに対する atorvastatin の運動神経保護効果 112
 岩崎 泰雄 東邦大学医療センター大森病院神経内科
19. 変異SOD1の小胞体内蓄積をターゲットとした家族性筋萎縮性側索硬化症の
 遺伝子治療の開発 115
 内野 誠 熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野
20. 変異 SOD1 結合蛋白の網羅的検索 117
 中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科
21. 孤発性 ALS の運動ニューロン変性における Dynactin1 の役割 120
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
22. ALS モデルラットにおける軸索機能評価 124
 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
23. ALS ラットモデル脊髄における軸索再生阻害因子の発現変動 127
 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科
24. ALS における G-CSF の発現と治療へのアプローチ 130
 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科
25. G-CSF による変異 SOD1-Tg マウス単球系細胞機能回復と神経細胞死の関与 133
 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科

26. RNA 編集異常と孤発性 ALS モデルマウスの開発	136
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科神経内科学	
27. 変異遺伝子特異的な RNA 干渉法の in vivo への応用	139
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	
28. 小児発症ハンチントン病の問題点	143
長谷川 一子 国立病院機構相模原病院神経内科	
29. ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニットプロモーター制御下で蛍光タンパク質を発現する トランスジェニックマウスの作製とその解析	146
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	
30. パーキンソン病の感受性遺伝子探索 – <i>FGF20</i> とゲノムワイド関連解析–	149
戸田 達史 大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝学	
31. 多数の候補遺伝子上の SNP を用いた関連解析によるパーキンソン病感受性遺伝子 <i>calbindin1</i> の同定および α - <i>synuclein</i> , <i>FGF20</i> との統計学的相互作用解析	153
戸田 達史 大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝学	
32. プレセニリン 1 遺伝子変異による難溶性 α シヌクレイン蓄積の分子機序の検討	156
高野 弘基 新潟大学医歯学総合病院神経内科	
33. α - <i>synuclein</i> 分解酵素 <i>neurosin</i> 及び髄液中 α - <i>synuclein oligomer</i> の検討	159
中川 正法 京都府立医科大学神経病態制御学	
34. 「MPTP 誘発パーキンソン病モデルマウスにおける rhG-CSF の神経保護作用」 に関する研究	163
服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科	
35. 抗 LRRK2 抗体作製の試み– (2)	166
長谷川 一子 国立病院機構相模原病院神経内科	
36. PARK9 の臨床的特徴とその遺伝子産物の機能解析	170
服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科	

37. 新規パーキンソン結合蛋白におけるミトコンドリア関連機能の検討 172
 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
38. 神経変性とプロテアソーム阻害 175
 澤田 秀幸 国立病院機構宇多野病院臨床研究部
39. ロテノン負荷セルロプラスミン欠損マウスにおける運動障害と脳病理・生化学的变化
 に関する検討 179
 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)
40. ドーパミンニューロンに対するニコチンの神経保護作用：ロテノンによるパーキンソン病
 モデルマウスでの解析 182
 下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学
41. ホモシステイン毒性に対するドーパミン神経細胞の脆弱性 185
 中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科
42. パーキンソン病患者における腰曲がり現象の検討 188
 近藤 智善 和歌山県立医科大学神経内科
43. べき型自己相関関数によるアキネジアの定量的解析 191
 郭 伸 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
44. パーキンソン病の非運動症状に関する研究：
 (1) うつ症状の評価スケールの検討、(2) 痛みに関する実態調査 194
 湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
45. 認知症を伴わないパーキンソン病(Non demented Parkinson's disease:ND-PD)における
 Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)による遂行機能障害(Executive
 dysfunction:ExD)の各要素別の解析 197
 水谷 智彦 日本大学医学部内科学講座神経内科部門
46. 麦角ドーパミンアゴニスト関連心臓弁膜症についての全国アンケート調査結果 201
 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学

47. 大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ¹¹ C-フルマゼニル(FMZ)-PET 所見	205
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	
48. FMT-PET によるパーキンソン病の画像診断	207
中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門	
49. 高齢パーキンソン病患者の L-dopa 血中濃度パターン	210
久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	
50. パーキンソン病の上部消化管機能の検討	212
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学	
51. 嗅球はレビー小体が最初に出現する場所のひとつである	216
村山 繁雄 東京都老人総合研究所老年病のゲノム解析研究チーム	
52. 紀伊 ALS/PDC の MIBG 心筋シンチグラフィと心臓交感神経の病理学的検討	221
葛原 茂樹 国立精神・神経センター武蔵病院 (三重大学神経病態内科学分野)	
Ⅲ. 研究成果に関する一覧表	225

I. 神経変性疾患に関する 研究班ワークショップ

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
平成19年度ワークショップ プログラム (敬称略)

平成19年8月24日(金) 10:00~16:15
都市センターホテル(東京都千代田区平河町) 6F 601会議室

10:00~10:10

開会の挨拶
厚生労働省挨拶

主任研究者 葛原 茂樹
健康局疾病対策課 林 修一郎

I. 臨床、疫学

1. 臨床調査個人票

1) 現行の臨床調査個人票の問題点 ----- 司会: 中島健二 鳥取大学

10:10~10:20 「筋萎縮性側索硬化症」

熱田直樹 名古屋大学 神経内科

10:20~10:30 「パーキンソン病」

谷口 彰 三重大学 神経内科

10:30~10:40 「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

10:40~10:50 質疑応答

2) 新疾患の追加を目指して ----- 司会: 内野 誠 熊本大学

10:50~11:00 「有棘赤血球を伴う舞蹈病」

長谷川一子 国立病院機構 相模原病院神経内科

11:00~11:10 「原発性側索硬化症」

中野今治 自治医科大学 神経内科

11:10~11:25 「球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症」

祖父江 元・渡辺宏久 名古屋大学 神経内科

11:25~11:40 質疑応答

11:40~12:40

JaCALS 報告・変性班事務局からの連絡事項

昼食・休憩

2. 脊髄性筋萎縮症について: 臨床, 遺伝子, 日本の現状 ----- 司会: 服部信孝 順天堂大学

12:40~13:30

斎藤加代子 東京女子医科大学遺伝子医療センター

3. 遺伝子診断・研究のガイドラインと神経変性疾患への適用上の問題点 ----- 司会: 戸田達史 大阪大学

13:30~14:20

吉田邦広 信州大学 加齢適応医科学系分子細胞学

14:20~14:40 コーヒーブレイク

II. トピックス — TDP-43 と神経変性疾患 —

1. TDP-43 の基礎と病態 ----- 司会: 下濱 俊 札幌医科大学

14:40~15:20

長谷川成人 東京都精神医学総合研究所

2. 神経変性疾患と TDP-43 ----- 司会: 村山繁雄 東京都老人総合研究所

15:20~15:30 「ALS と frontotemporal lobar degeneration (FTLD) における TDP-43」

吉田真理・橋詰良夫 愛知医大加齢医科学研究所 神経病理

15:30~15:40 「FALS における TDP-43 (SOD1-related と non-related 症例の病変比較」

高橋 均・譚 春鳳 新潟大学脳研究所

15:40~15:50 「紀伊 ALS/PDC における TDP-43」

葛原茂樹・小久保康昌 三重大学 神経内科

15:50~16:05 質疑応答

16:05~16:15

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 ホームページ: <http://plaza.umin.ac.jp/neuro/>

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 平成 19 年度ワークショップ

平成 19 年度ワークショップ 開催報告

神経変性疾患に関する調査研究班による平成 19 年度ワークショップは、平成 19 年 8 月 24 日（金）10:00 から、東京都千代田区平河町の都市センターホテル 6 階会議室にて開催された。

当日の参加者数は 120 名、厚生労働省から 1 名、患者団体等からはパーキンソン友の会より 5 名、日本 ALS 協会より 1 名、日本ハンチントン病ネットワークより 2 名、SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会より 7 名であった。

臨床、疫学から最新のトピックスまで、特別講演 3 題を含む 12 演題の講演が行われ、さらに JaCALS の進捗状況の説明があった。

人工呼吸器装着中の SMA 患者 1 名が出席され、入退室の便のため会議室最後列にて参加された。会議中、付添人による喀痰吸引も行われたが、特に支障はみられなかった。

終始、活発な討論が行われ、プログラム通りに進行し、16:25 閉会した。

事務局 谷口 彰 記

現行の臨床調査個人票の問題点

筋萎縮性側索硬化症

熱田直樹¹⁾、渡辺宏久¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、千田譲¹⁾、祖父江元¹⁾

1) 名古屋大学神経内科

研究要旨 平成15年度～18年度の筋萎縮性側索硬化症(ALS)の臨床調査個人票データを解析し、その有用性と問題点を検討した。8309名を解析対象とし、そのうち新規登録データは3428名であった。約3割の患者は入院または施設入所の状態であること、3/4の患者は日常生活の自立が困難で介助を要していることが示されるなど横断像の描出には極めて有用であること、症例数の大きさを生かしてALSの病像に迫る解析も可能であることを示した。一方で、経時的な情報把握が十分に行えないこと、転帰の情報が無く、予後が不明である点は今後の重要な課題である。また、データの入力率が全体で60%台にとどまっており、全都道府県で100%になるような取り組みが望まれる。

A.研究の背景・目的

我が国において、昭和47年度から特定疾患治療研究事業が実施されており、現在45疾患が対象となっている。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が対象とされ、特定疾患の認定がなされた患者には医療費の補助が行われてきた。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、当初から特定疾患となっており、平成17年度末の時点において全国で7302名の患者が認定を受けている。特定疾患認定のために医師が記載する診断書が臨床調査個人票（個票）であり、主に個々の患者の診断を確認し、特定疾患の認定を判断するために使用されてきた。

平成15年6月に個票の大規模な改訂があり、更新調査票の記載がそれまで3年に一回であったのが、毎年記載することとなった。平成16年10月に厚生労働省から「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」が出され、

個票の情報を研究目的で活用するための体制が整備された。

本報告の目的は、現行のALS個票情報の解析を行い、その有用性および問題点を明らかにすることである。

B.研究方法

平成19年5月の時点で各都道府県にて入力済み、厚生労働省に集約された平成15年度～18年度ALS個票データについて、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提供を受け、解析を行った。

発症年齢や登録時年齢を算出できない例、発症年齢が20歳未満などの外れ値を示す例などを解析対象から外した。また、孤発性ALSに対象を絞り、家族歴のある例や、運動ニューロン疾患に関連する遺伝子異常が証明されている例を解析対象から外した。以上のようなデータクリーニングを行った。

（倫理面への配慮）

上記要綱を遵守し、文書による研究利用同意のある個票情報を連結不可能匿名化された状態で提供を

受け、解析を行った。

C.研究結果

1. 個票データの入力状況

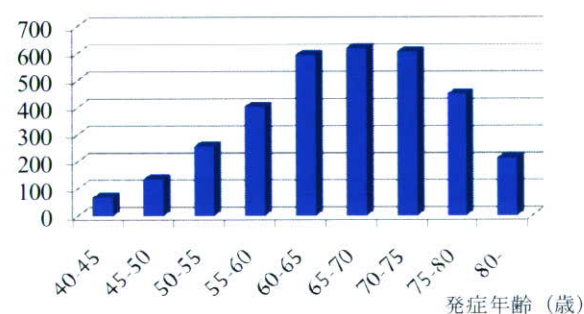
ALS 特定疾患認定患者数と提供を受けた個票データ数から計算した各年度の入力率は平成 15 年度 61.1%、16 年度 66.0%、17 年度 62.3%であった。各都道府県別の入力状況をみると、ほぼ入力率 100%が 22 県あるが、0%が 9 府県あった。

総計 9380 名のデータがあり、そのうち新規登録データがあるのは 3694 名であった。前述のデータクリーニングを行った結果、8309 名を解析対象とし、そのうち新規登録データは 3428 名あった。

2. 我が国の ALS 患者の横断像の描出

男女比は男性 58.9%、女性 41.1%であり、平均発症年齢は 65.3 ± 10.7 (mean \pm S.D.)歳であった。発症年齢ヒストグラムを図 1 に示す。

図 1 発症年齢ヒストグラム



2005 年度、4202 名の ALS 患者の生活状況の割合は就労・就学 6.6%、家事労働 6.4%、在宅療養 57.4%、入院 27.1%、施設入所 2.4%であり、重症度は①家事・就労はおおむね可能 6.2%、②家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立 18.8%、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 23.7%、④呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 16.0%、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 35.3%であった。以上から約 3 割の患者は入院または施設入所の状態であること、3/4 の患者は日常生活の自立が困難で

介助を要していることが示された。28.7%の患者が胃瘻を使用しており、7.8%が経鼻胃管を使用していた。非侵襲的陽圧換気(NIPPV)を 7.2%の患者が使用しており、気管切開をしたうえでの人工呼吸器装着(TPPV)を行っている患者は 29.3%であった。

3. 発症年齢は ALS の臨床像を既定する。

図 2 に初発症状と発症年齢の関係を示す(平成 15 年度~18 年度新規登録 3428 例)。初発症状として構語障害、嚥下障害、呼吸障害、頸部筋力低下、上肢筋力低下、下肢筋力低下を含む例の割合を発症年齢の年代別に示す。構語障害、嚥下障害、呼吸障害、頸部筋力低下を初発症状に含む割合が高齢発症になるにつれ増え、上肢筋力低下、下肢筋力低下は逆に割合が減少する傾向があることが示される。

図 2

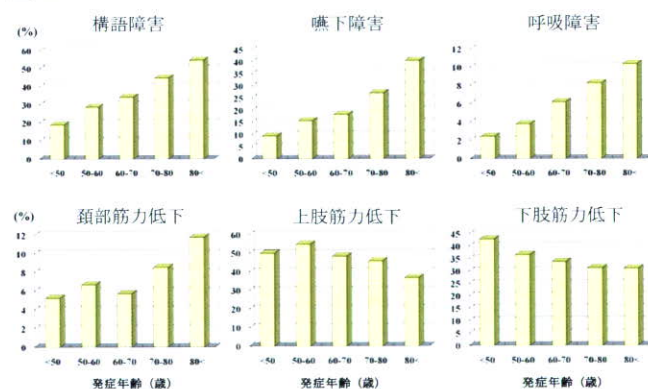
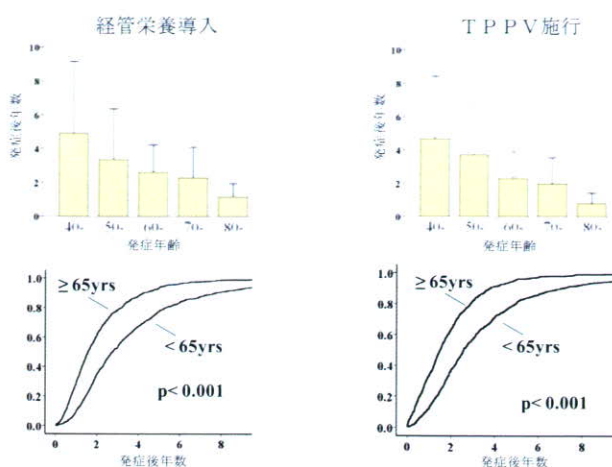


図 3 に経管栄養を導入された 2455 例と TPPV を導入された 2128 例について、発症から導入までの期間と発症年齢との関係を示した。上図に発症から導入までの平均年数および標準偏差を示した。高齢発症になるにつれ、導入までの期間が短くなっている。下図で発症年齢が 65 歳以上と未満の群に分けて、発症してからの年数と導入を受けた割合の関係を cumulative curve にて示した。log-rank test にていずれも $p < 0.001$ の有意差があり、高齢発症群で発症から経管栄養や TPPV 導入までの期間が短いことが示された。

これらは、発症年齢が ALS の臨床像を既定する重要な要素であることを示すと考えられる。

図 3



4. 個別患者の経時的情報

平成 16 年度に新規登録された 1075 例のうち平成 17 年度に更新登録されたのは 417 例 (38.8%) であり、平成 18 年度にさらに更新登録されたのは 151 例 (14.0%) と低率であった。次年度に更新データがあるのは、平成 15 年度新規登録例では 41.6%、平成 17 年度新規登録例は 23.3% と同様に低率であった。次年度更新データが無い理由は、他の医療費補助を受けられるようになり特定疾患申請が不要となった、患者が死亡した、都道府県レベルで更新登録が未入力など複数考えられる。しかし、個々の例でその理由は不明であった。

D. 考察

1. 現行の ALS 個票情報の優れた点

平成 17 年度特定疾患登録患者数から計算すると、人口 10 万人あたり 5.7 人が ALS として特定疾患の認定を受けている。世界的に ALS の有病率は人口 10 万人あたり 1.6~8.5 人と報告されており、その数値とほぼ合致する。ALS については相当の割合の患者が特定疾患として登録されていると推測できる。従って、個票から得られる情報は、我が国における ALS 患者の横断像を知る上で極めて有用である。臨床現場、医学研究、医療行政・福祉の実務など様々な場で基礎データとして活用可能である。

また、結果 3 に示すように、データの症例数の大きさを生かして、ALS の病像に迫る解析も可能である。

過去に厚生省研究班によって行われた全国調査¹⁾では 1970 年~74 年に発症した 319 例で平均発症年齢は 53.2 歳、1985 年~95 年に死亡した 612 例で 58.8 歳、今回の解析で 65.3 歳と平均発症年齢が上昇してきている。下畑ら²⁾は、新潟大学神経内科の症例において、発症年齢が 1 年あたり 0.459 歳の高齢化が見られたと報告しており、紀平³⁾らは和歌山県における調査で 1989 年以前の平均発症年齢が 53.0 歳であるのに対して、1990 年以降は 65.1 歳であることを示している。これら複数の調査結果は、我が国における発症年齢の高齢化を強く示唆する。今後も経時的に横断的な疫学情報を蓄積することは重要と考えられるが、個票データを活用することにより、毎年、同じ調査手法での蓄積が可能となる。

2. 問題点

個票データのデータベースへの入力率が 60% 台であり、都道府県ごとに入力率の大きなばらつきがある。入力率 0% の府県もあり、業務がどこで滞っているのか検証と改善が必要である。

特定疾患に認定された ALS 患者数は昭和 50 年度 416 人、平成 2 年度 2607 人、平成 17 年度 7302 人と劇的に増加している。実際に患者数が増えている可能性は高いが、ALS 患者の特定疾患申請率が上がった影響がより大きいと考えられる。我が国における真の患者数は (特定疾患認定患者数) / (特定疾患申請率) であると想定するが、申請率が下がる要因は専門医不在等による診断の遅れ、情報提供不足による申請もれ、生活保護受給者など医療費自己負担が無い場合に申請不要と判断される場合など複数考えられる。特定疾患の申請率の情報があれば、真の我が国における ALS 有病率を算出できるが、現在のところ申請率は不明である。

結果 4 に示したように、個別患者の経時的データは途切れている割合が高く、更新されなかった理由が不明であるため、信頼性のある経時的情報解析は困難である。また予後の把握は現在の仕組みでは不可能であり、発症から死亡に至る期間などを把握することはできない。

予後の情報は、医療、福祉、介護の現場、特に患

者へのインフォームドコンセントにおいて重要である。また、今後の治療法開発研究の推進と検証にとって必須である。これからの新規治療研究発展を踏まえ、例えば 2005 年度の ALS 患者の予後と 2015 年度の予後を比較できるようにしておくことは、重要な意味を持つと予想される。

地域における特定疾患申請の窓口は保健所である。転帰・予後を把握する方策として、更新申請されなかった患者について、保健所でその理由および転帰を確認し、地域における難病患者支援に役立てると共に、個票のデータベースに転帰・予後の情報を入れるようなしくみが考えられる。このような枠組みの構築は、今後の課題である。

E. 結論

現行の ALS 個票から、我が国の横断像について、有用な情報を得ることができ、今後も継続的に情報を蓄積することで、臨床現場、医学研究、医療行政・福祉など様々な場で活用可能である。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。

個票データの入力率が全体で 60% 台にとどまっております。100% を目指して継続した取り組みが必要である。また、特定疾患の申請率が不明であり、真の患者数を算出できない。この点についての調査は今後の課題である。

経時的情報の解析と予後の把握を十分に行えない点が最大の課題である。これを可能にする枠組みづくりが望まれる。

F. 文献

- 1) 上林雄史郎 ほか：臨床神経 22: 972-979, 1982
- 2) 下畑享良 ほか：臨床神経 46: 377-380, 2006
- 3) 紀平為子 ほか：神経変性疾患に関する調査研究班 2006 年度研究報告書

現行の臨床調査個人票の問題点

Parkinson 病関連疾患

谷口 彰、葛原茂樹

三重大学神経内科

研究要旨

平成 17 年度の臨床調査個人票（個人票）を集計し、その問題点および今後の活用法について検討した。パーキンソン病関連疾患として受給者証が交付された 81,351 人中、電子入力されたのは 47,564 人（58.5%）であり、その内訳はパーキンソン病（PD）44,285 人、進行性核上性麻痺（PSP）1,982 人、大脳皮質基底核変性症（CBD）772 人、不明 525 人であった。レポドパは、PD では 80%以上、PSP、CBD でも 60%に使用されていること、PD における脳深部刺激療法は発症から 10 年以内に施行されることが多い、など本邦におけるパーキンソン病関連疾患の一端を知ることができた。一方で、発症年齢と罹病期間は約 1 割が不明で、抗パーキンソン病薬の長期投与に伴う合併症では 17%が記載されていなかった。今後、個人票を活用するためには、医師による誤記入、その後の電子入力時の誤入力や入力遅延を防ぐ必要がある。本研究事業の対象には、医療費補助との関係でバイアスが入る可能性もあるが、個人票を定期的に集計し、公表することで、各個人の治療あるいは介護方針を立てるだけでなく、行政面での医療財源の充実を図るうえで参考にできる。

A. 研究目的

特定疾患治療研究事業は、昭和 48 年に始まり、約 30 年におよぶ長い歴史を持つ研究事業である。パーキンソン病関連疾患については、昭和 53 年にパーキンソン病（PD）の治療費公費負担が始まり、平成 15 年（2003 年）に進行性核上性麻痺（PSP）と大脳皮質基底核変性症（CBD）が追加され、現在に至っている。平成 17 年度の神経変性班ワークショップにおいて臨床調査個人票（個人票）の集計、検討を行い、電子入力された割合が低いことが問題点として提起された。今年度のワークショップにおいて、現行の個人票の問題点および今後の活用法について検討した。

B. 研究方法

平成 17～19 年の 3 年間にわたり、パーキンソン

病関連疾患の個人票の使用願いを提出し、電子媒体で入力結果を得た。同疾患の医療受給者証交付件数に対する電子入力された割合を、年度別に比較した。また現行の個人票である「20 パーキンソン病関連疾患 臨床調査個人票（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病）」自体の問題点を検討するために、入力データ数が最も多い平成 17 年度分を対象として集計し、各項目を検討した。

