

20082/033A

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江 元

(名古屋大学大学院医学系研究科教授)

平成 21 (2009) 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. JaCALS 登録時情報による一年後予後予測	
平山 正昭	18
3. 地域における神経難病患者診療体制	
服部 直樹	21
4. パーキンソン病の日中の予期せぬ眠気と心臓弁膜症	
渡辺 宏久	25
III. 研究成果の刊行に関する一覧	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	33

I . 総括研究報告

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

研究代表者 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 などに影響する因子の解明が必要である。多施設共同長期縦断自然歴把握システムを構築し、併せて遺伝子検体を保存し治療開発研究推進の基盤とした。主な対象疾患は筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病とし、広く老年病全体に応用可能なモデルとした。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。

研究分担者

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

渡辺宏久 名古屋大学医学部附属病院 神経内科講師

服部直樹 名古屋大学医学部附属病院 神経内科助教

積が急務である。本研究は筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)に代表される加齢に伴う神経変性疾患に対して構築した多施設共同長期縦断自然歴把握システムを発展させ、大規模な遺伝子検体を蓄積・解析することで、本邦におけるこれら疾患の横断的、縦断的臨床像および発症、進行、予後に関する臨床・遺伝子的因子を解明することを目的とする。得られる臨床像、QOL などの情報は臨床現場での患者への説明や診療方針決定のための貴重な基礎資料となり、診療の質向上に寄与できる。また治験計画策定・推進、医療・福祉行政の施策策定にあたって必須の情報となる。数百～千例規模の患者ゲノム遺伝子解析は難病とされる神経変性疾患の病態解明に寄与し得る。

A. 研究背景・目的

加齢に伴う神経変性疾患の病像は多様である。標準的医療・介護福祉体制を確立し、治療介入研究を推進するためには、疾患の縦断像・横断像を明らかにし、患者の QOL、予後等に関する因子を解明する体制づくりが必須である。また新規治療法開発研究促進のためには、良質の自然歴情報と結びついた遺伝子情報の蓄

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> 研究の対象は神経内科医が ALS と診断し本人に告知した患者とした。医師による臨床評価は、病型、初発症状、肺活量、神経所見、褥創の有無、各処置の導入時期などにつき行い、ADL の評価は日本版 ALSFRS-R を用いた。経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベント（エンドポイント）および ALSFRS-R について、3 ヶ月に一度、臨床研究コーディネーター（CRC）から患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査を行った。CRC には、研究の概要、関連する倫理指針、研究実施手順、既知の ALS 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。電話調査の整合性を 27 例の ALS 患者で検証した。神経内科専門医の直接診察による ALSFRS-R スコアと CRC の電話調査によるスコアは相関係数 0.967(Pearson)と良好な一致を示した。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、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。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、連結不可能匿名化の状態で DNA および B-cell line の形で保存した。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。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、広く活用できる体制を整えた (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research: JaCALs)。平成 21 年 2 月の段階で、全国 18 施設で患者登録が進んでおり、290 例の ALS 患者を登録、遺伝子保存した。電話調査等の予後調査の患者補足率は 95% である。

我が国における ALS 患者の全体像を把握するために、特定疾患治療研究事業における ALS 臨床調査個人票解析も併せて実施した。

<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、文書による研究参加同意を得た患者とした。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、主治医のレベルで連結可能な匿名化処理を行い、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にした。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、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

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。平成 21 年 1 月の段階で 340 例の PD 患者を登録した。

この研究体制を Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS) と称した。

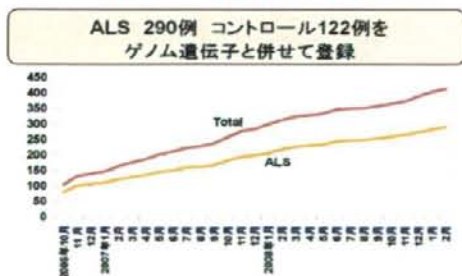
今年度は NAPS を用いて、日中の予期せぬ睡眠の頻度と他の非運動機能異常との関連、麦角系ドパミンアゴニスト内服例における弁逆流所見と血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係を検討した。

倫理面への配慮

すべての研究参加者には十分な説明を行い、文書にて同意を取った。臨床情報、遺伝子検体について、参加施設内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。研究参加は自由意志であり、同意はいつでも撤回可能とした。研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会への申請を行い、承認を得て実施するものとした。すでに症例登録を開始している全施設で施設倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

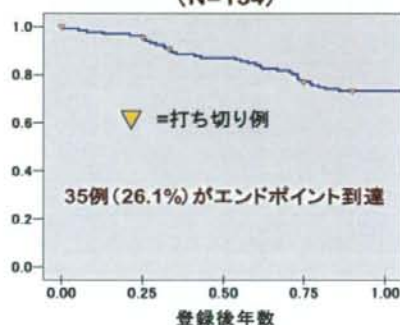
JaCALS 登録症例数



JaCALS 登録後一年以上経過した 134 例のうち、途中経過観察打ち切り例は 6

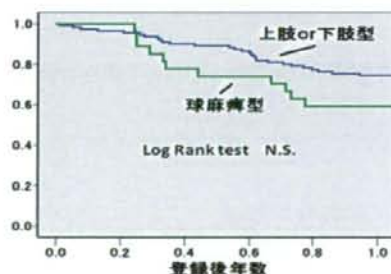
例のみであり、95.5%の例で 1 年間の経過観察ができていた。そのうち 35 例 (26.1%) がエンドポイント (死亡または TPPV 導入) に到達した。全体の生存曲線を以下に示す。

Kaplan-Meier 生存曲線 (N=134)



平成 15 年度以降の特定疾患臨床調査個人票新規登録例のうち発症時に球症状を示したのは 35%であった。球症状有り症例の平均発症年齢は 67.8 ± 9.8 歳、男/女比は 0.97、球症状無し症例の平均発症年齢は 63.9 ± 11.0 歳、男/女比は 1.62 で球症状有り症例のほうが有意 (どちらも t-test にて $p < 0.001$) に高齢発症で、女性の割合が高いことが示された。JaCALS データベースでの生存曲線を示す。

図 10 球麻痺型生存曲線

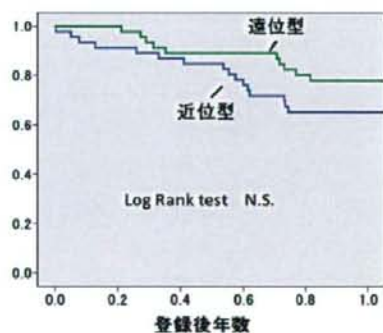


球麻痺型が進行が速い傾向がある

JaCALS データベースでは症例数に限りがあり、有意差は示せていないが、球麻痺型の進行が早い傾向があった。

次に新規登録時徒手筋力テスト (MMT) スコアの (肩関節外転、股関節屈曲の平均) < (手関節背屈、足関節背屈の平均) となる例を近位型、(肩関節外転、股関節屈曲の平均) > (手関節背屈、足関節背屈の平均) となる例を遠位型と定義し、比較した。特定疾患新規登録例のうち 33% の症例が近位型、30% の症例が遠位型、37% が同等と判断された。近位型の平均発症年齢は 65.6±10.8 歳、遠位型の平均発症年齢は 64.3±10.9 歳と有意に ($p=0.001$) 近位型が高齢発症であり、男/女比は近位型 1.56、遠位型 1.32 と有意に ($p=0.022$) 男性に多かった。JaCALS データベースでの生存曲線を示す。

図 11 遠位型・近位型生存曲線



近位型がやや進行が速い可能性がある

近位型のほうが進行が早い傾向がみられた。

特定疾患新規登録例のうち、発症時に頸部筋力低下有りの症例が 7% あった。発症時に頸部筋力低下が無い例と比較し、発症年齢や男女比に有意な違いは認めな

かった。

一方で発症時に呼吸障害有りの例は 6% であった。その平均発症年齢は 69.1±9.3 歳、男/女比は 1.85 で、発症時に呼吸障害の無い例の平均発症年齢 65.0±10.8 歳、男/女比 1.32 に比して有意に ($p<0.001$, $p=0.007$) 高齢発症で男性に多いことが示された。

NAPS を用いた解析から、日中の予期せぬ睡眠が時々以上ある群は 27% で、有る群は無い群に比べ、罹病期間は有意に長く、重症度は高く、多彩な非運動機能異常を認めた。多変量解析では、幻覚と夜間頻尿が有意な危険因子であった。心臓弁膜症と BNP との関係では、血清 BNP 値は 3 度以上の逆流を有する群で有意に高く ($p<0.001$)、composite regurgitation score と相関していた ($r = 0.70$, $p < 0.001$)。多変量解析では、血清 BNP 値は composite regurgitation scores と左室駆出率と関連していた。

D. 考察

特定疾患臨床調査個人票の多数例を用いた ALS 臨床像の解析と JaCALS による縦断像情報の解析を組み合わせることにより、多彩な ALS の臨床像の特徴や進行・予後と関連する臨床的因子を示していくことができる。JaCALS における症例登録は進行しており、今後より多数・長期のデータが蓄積することで質の高い解析が行えると考えられる。

今年度の NAPS を用いた解析から、日中の予期せぬ睡眠は、パーキンソン病の病変の広がりや密接に関連することを意味すると思われた。心臓弁膜症に関して

は、心臓超音波検査と血清 BNP 値を併せて評価していくことは、麦角系ドパミンアゴニスト内服パーキンソン病症例を安全に管理する上で重要であると考えられた。

E. 結論

JaCALS データベース、NAPS データベースの解析により、多彩な ALS、PD 臨床像の特徴を明らかにしていくことができる。今後、JaCALS、NAPS 登録症例数のさらなる拡大により、縦断像データの質の向上をはかる。

<JaCALS 参加施設>

東北大学 青木正志 糸山泰人
新潟大学 高野弘基 西澤正豊
自治医科大学 森田光哉 中野今治
東京都立神経病院 川田明広 林秀明
国立病院機構相模原病院 長谷川一子
国立病院機構静岡てんかん神経医療センター
溝口功一
国立病院機構東名古屋病院 饗場郁子
名古屋大学 祖父江元
三重大学 谷口彰
国立病院機構長崎神経医療センター 澁谷統壽
徳島大学 和泉唯信 梶龍兒
国立病院機構米沢病院 飛田宗重
国立病院機構鈴鹿病院 酒井素子 小長谷正明
拓海会神経内科クリニック 藤田拓司
群馬大学 池田将樹 岡本幸市
北海道大学 秋本幸子 佐々木秀直
国立病院機構宮城病院 今井尚志
ビハーラ花の里病院 日地正典 織田雅也

和泉唯信

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol.* 2009;61:257-68.

Katsuno M, Adachi H, Sobue G. Getting a handle on Huntington's disease: the case for cholesterol. *Nat Med.* 2009;15:253-4.

Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2009;65:140-50.

Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology.* 2009;72:621-6.

Ishizu T, Kira JI, Osoegawa M,

- Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K; The Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009 Feb 6. [Epub ahead of print]
- Hattori N, Koike H, Sobue G. [Metabolic and nutritional neuropathy] *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48:1026-7.
- Tanaka F, Waza M, Niwa J, Yamamoto M, Sobue G. [Exploration of pathogenesis-associated molecules and development of disease models for sporadic ALS] *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48:970-2.
- Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009 Jan 29;1-8. [Epub ahead of print]
- Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci.* 2009;279:57-61.
- Goto A, Okuda S, Ito S, Matsuoka Y, Ito E, Takahashi A, Sobue G. Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:60-7.
- Tokui K, Adachi H, Waza M, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Tanaka F, Sobue G. 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in an SBMA model mouse. *Hum Mol Genet.* 2009;18:898-910.
- Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci.* 2009;277:119-23.
- Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T; Research Committee of Neuroimmunological Diseases.

Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler*. 2009;15:159-73.

Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;276:163-9.

Sasaki H, Arimura K, Itoyama Y, Kwak S, Kira J, Nakashima K, Amano T, Inoue K, Uozumi T, Kohara N, Tsuji S, Tamagawa A, Toyoshima I, Mizutani T, Yoshii F, Sobue G, Shimizu T; Subcommittee of the Japanese Society of Neurology for Undergraduate Education. [Nationwide questionnaire study in "the Model Core Curriculum" and current status for the undergraduate education in neurology] *Rinsho Shinkeigaku*. 2008;48:556-62.

Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto J, Tsuji S. Development of a high-throughput microarray-based resequencing system

for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:1326-32.

Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol*. 2008;255:1526-33.

Okada Y, Matsumoto A, Shimazaki T, Enoki R, Koizumi A, Ishii S, Itoyama Y, Sobue G, Okano H. Spatiotemporal recapitulation of central nervous system development by murine embryonic stem cell-derived neural stem/progenitor cells. *Stem Cells*. 2008;26:3086-98.

Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2008;38:964-71.

Yamamoto M, Tanaka F, Tatsumi H, Sobue G. A strategy for developing effective amyotrophic lateral sclerosis pharmacotherapy: from clinical trials to novel pharmacotherapeutic strategies.

Expert Opin Pharmacother. 2008;9:1845-57.

Origasa H, Goto S, Uchiyama S, Shimada K, Ikeda Y; J-TRACE Investigators. The Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events (J-TRACE): a nation-wide, prospective large cohort study; the study design. *Circ J.* 2008;72:991-7.

Umemura T, Kawamura T, Sakakibara T, Kanai A, Sano T, Hotta N, Sobue G. Association of soluble adhesion molecule and C-reactive protein levels with silent brain infarction in patients with and without type 2 diabetes. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:106-11.

Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Tanaka F, Adachi H, Sobue G. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Curr Mol Med.* 2008;8:221-34.

Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci.* 2008;271:68-74.

Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional

anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2008;271:40-6.

Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition.* 2008;24:776-80.

Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* 2008;7:189-97.

Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008;70:1390-6.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology.* 2008;28:645-51.

Doi H, Niimi Y, Hasegawa Y, Miwa S, Yamana T, Takagi S, Takahashi A,

- Sobue G. [Relationship between cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and cardiovascular autonomic function test (standing test) in Parkinson's disease] *Rinsho Shinkeigaku*. 2008;48:56-9.
- Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1171-9.
- Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M. Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med*. 2008;47:231-6.
- 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;18:20-7.
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1040-3.
- Koike H, Sobue G. Small neurons may be preferentially affected in ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:113.
- 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 ;28:51-61.
- 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;131:229-39.
- Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:288-90.
- 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*. 2008;79:496-9.

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

研究分担者 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

筋萎縮性側索硬化症（ALS）臨床調査個人票データについて、現時点での解析を行った。我が国の ALS 患者における経管栄養実施、非侵襲的陽圧換気（NPPV）実施、気管切開を行ったうえでの人工呼吸器装着（TPPV）実施患者の割合、推計患者数ともに増加していることが示された。また、TPPV 実施患者は長期例が割合・推計患者数ともに増加しており、療養場所は在宅に比して入院・入所が増える傾向にあった。臨床調査個人票による大規模症例数の横断像解析と JaCALS による縦断像解析を組み合わせることにより、多彩な ALS の臨床像を明らかにすることが可能である。

A. 研究背景・目的

特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（個票）では、全国を網羅し、症例数が大規模であることを生かして、横断的臨床像の解析や患者重症度、療養状況など実態把握を経時的に行うことができる。我が国の ALS 患者の実像を把握し、日常診療、治験計画策定、医療体制整備、介護・福祉施策等の作成に寄与できる情報発信を行うため、現時点での最新データ解析を行った。

B. 研究方法

平成 20 年 11 月の時点で各都道府県にて入力が済み、厚生労働省に集約された平成 15 年度～19 年度 ALS 臨床調査個人票データについて、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 歳未満等の外れ値を示す例などを解析対象から除外した。

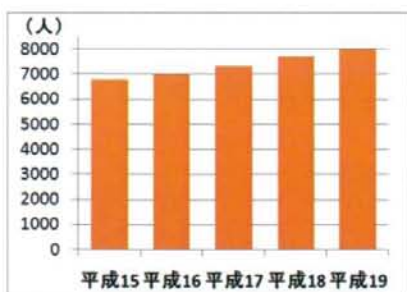
倫理面への配慮

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

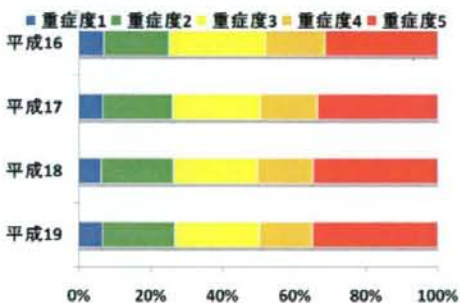
ALS の特定疾患認定患者数は平成 15 年 6774 人、平成 19 年 7993 人と 1200 人程度の増加があった。

図1 ALS 特定疾患患者数の推移



これらのうち、45.4～72.0%でデータベースへの入力が行われており、前記のデータクリーニングの後、平成15年度3861人、平成16年度4686人、平成17年度4752人、平成18年度3848人、平成19年3297人のデータを解析対象とした。それらのうち、平成15年度以降に新規認定された5470人の平均発症年齢は65.3±10.8 (mean ± S.D.)歳であり、60歳台から70歳台前半にかけて発症のピークがあった。ALS患者の重症度割合を次に示す。

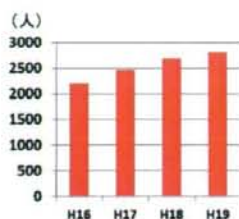
図2 重症度割合推移



重症度1は家事・就労可能、重症度2は家事・就労困難だが日常生活自立、重症度3は食事・排泄・移動のいずれか一つ以上できず日常生活要介助、重症度4は呼吸困難・痰の咯出困難、あるいは嚥下障害、重症度5は気管切開、経管栄養、

人工呼吸器使用を示す。割合を元に重症度5の患者数を推計し、以下に示す。

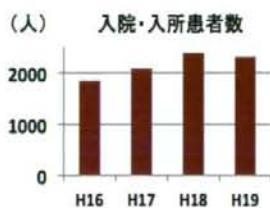
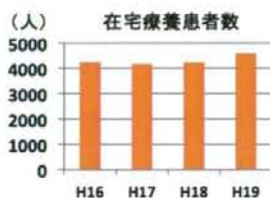
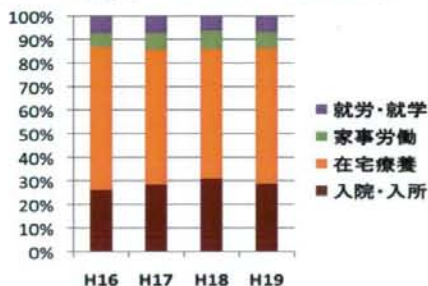
図3 重症度5患者数推計



重症度5のALS患者数が平成16年から19年にかけて600人程度増加していることが推計された。

ALS患者療養状況の割合推移、および在宅療養、入院・入所患者数推計の推移を以下に示す。

図4 療養状況割合および推計患者数



在宅療養患者数はほぼ横ばい、入院・入所患者数はやや増加していることが示された。

次に経管栄養の実施割合および推計患者数、NPPV 実施割合および推計患者数、TPPV 実施患者割合および推計患者数を示す。

図 5 経管栄養実施割合および推計患者数

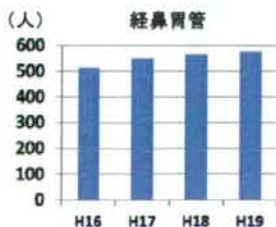
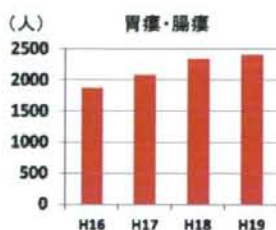
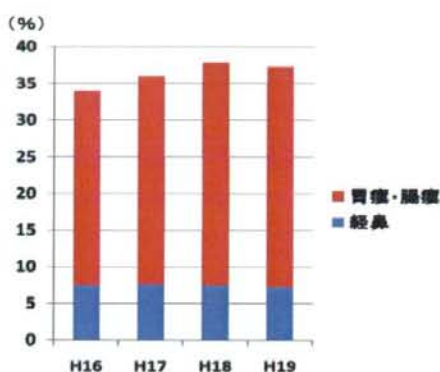


図 6 NPPV 使用者割合・推計患者数

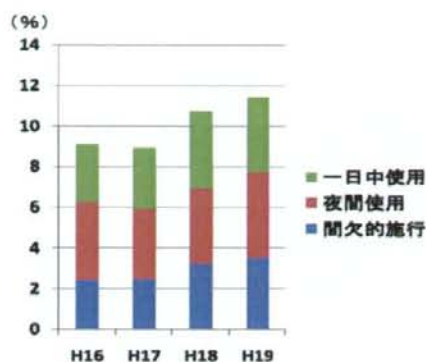
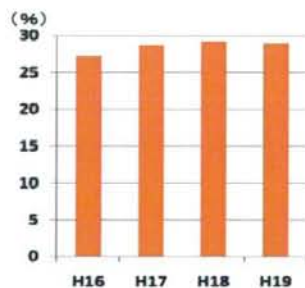
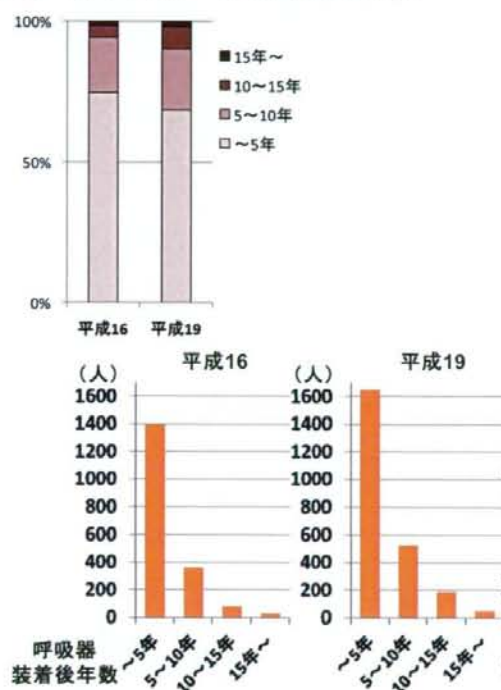


図 7 TPPV 使用者割合・推計患者数



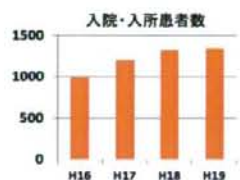
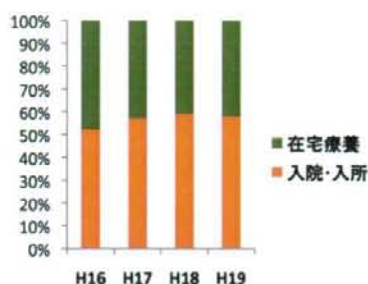
経管栄養、NPPV、TPPV 共に使用者割合、推計患者数共に増加傾向にあることが示された。特に、胃瘻・腸瘻、NPPV の使用割合に増加が目立つ。TPPV 装着患者の装着後年数は平成 16 年は平均 3.70 年、平成 19 年は平均 4.24 年と長期化の傾向があった。呼吸器装着後年数の割合と推計患者数を以下に示す。

図 8 TPPV 患者 呼吸器装着後年数



次に TPPV 施行患者の療養状況割合推移と、在宅療養 TPPV 施行患者、入院・入所 TPPV 施行患者の推計患者数を示す。

図 9 TPPV 施行患者療養状況



TPPV 施行患者のうち入院・入所中の患者が割合、推計患者数ともに増加傾向にあった。

D. 考察

臨床調査個人票データから特定疾患認定 ALS 患者は 5 年間で 1000 人以上増加しており、経管栄養実施、NPPV 実施、TPPV 実施患者の割合・推計患者数とも増加傾向にあることが示された。また、TPPV 実施患者は呼吸器装着後 5 年以上の長期例が割合・推計患者数とも増加傾向にあること、TPPV 実施患者の療養場所は在宅に比して入院・入所が増える傾向にあることが示された。高齢化社会の進展に伴い、ALS 好発年齢層の人口が増えていることなどにより ALS の発生率・

有病率が増加している可能性や、人工呼吸器装着下での重症例が増加してきている可能性が示唆される。

E. 結論

特定疾患に認定された ALS 患者数は年間 200 人以上のペースで増加していた。臨床調査個人票の解析から経管栄養実施、NPPV 実施、TPPV 実施患者の割合、推計患者数ともに増加していた。また、TPPV 実施患者は長期例が割合・推計患者数ともに増加しており、療養場所は在宅に比して入院・入所が増える傾向にあった。ALS 患者に対して十分な医療・介護体制を整備するにあたり留意する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2009;65:140-50.

Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardioalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist.

Neurology. 2009;72:621-6.

Tanaka F, Waza M, Niwa J, Yamamoto M, Sobue G. [Exploration of pathogenesis-associated molecules and development of disease models for sporadic ALS] *Rinsho Shinkeigaku*. 2008;48:970-2.

Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Jan 29:1-8. [Epub ahead of print]

Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci*. 2009;279:57-61.

Tokui K, Adachi H, Waza M, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Tanaka F, Sobue G. 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in an SBMA model mouse. *Hum Mol Genet*.

2009;18:898-910.

Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;276:163-9.

Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol.* 2008;255:1526-33.

Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2008;38:964-71.

Yamamoto M, Tanaka F, Tatsumi H, Sobue G. A strategy for developing effective amyotrophic lateral sclerosis pharmacotherapy: from clinical trials to novel pharmacotherapeutic strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1845-57.

Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Tanaka F, Adachi H, Sobue G. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Curr Mol Med.* 2008;8:221-34.

Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci.* 2008;271:68-74.

Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition.* 2008;24:776-80.

Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008;70:1390-6.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology.*