

200921004A

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 21 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 22 (2010) 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	1
祖父江 元	
II. 分担研究報告書	
1. 筋萎縮性側索硬化症診断基準の検討	11
田中 章景	
2. 地域における神経難病患者支援体制	17
平山 正昭	
3. パーキンソン病患者における日中の眠気とその背景	22
渡辺 宏久	
4. JaCALS 登録時情報による一年後予後予測	25
熱田 直樹	
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

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

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
熱田直樹 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 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 22 年 2 月の段階で、全国 21 施設で患者登録が進んでおり、383 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 93% である。

<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 22 年 2 月の段階で 395 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。

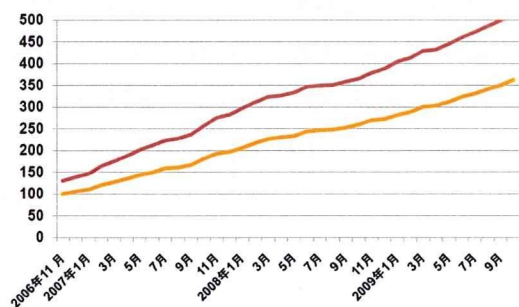
今年度はNAPSを用いて、PDの多彩な非運動機能異常について、特に眠気背景にある因子を重点的に解析した。NAPS登録例のうち、英国Brain bankの診断基準によるprobable PD連続51例を対象に、各種臨床スコアと合わせて、頭部MRIでの萎縮の有無をVoxel Based Morphometry(VBM)で検討した。

倫理面への配慮

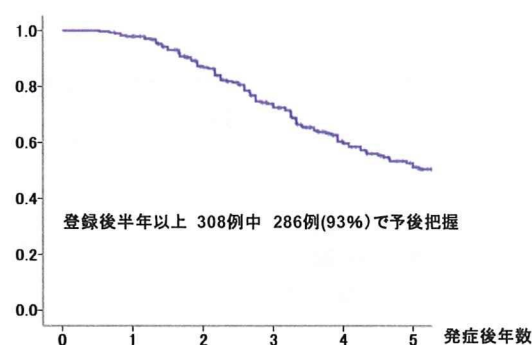
すべての研究参加者には十分な説明を行い、文書にて同意を取った。臨床情報、遺伝子検体について、参加施設内での匿名化および中央事務局での匿名化を行い、二重に匿名化された形で解析に供する形とした。研究参加は自由意志であり、同意はいつでも撤回可能とした。研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会への申請を行い、承認を得て実施するものとした。すでに症例登録を開始している全施設で施設倫理委員会の承認を得た。

C.研究結果

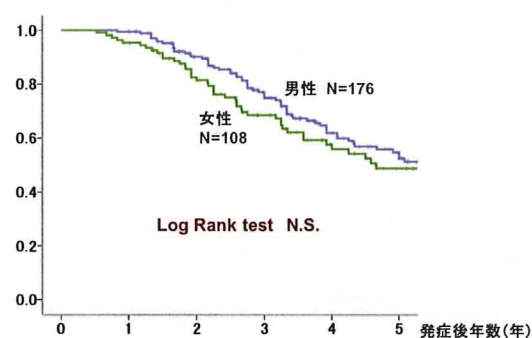
JaCALS登録症例数の伸びを以下に示す。現在ALS患者383例、コントロール155例を登録し、同数のゲノム遺伝子を保存している。



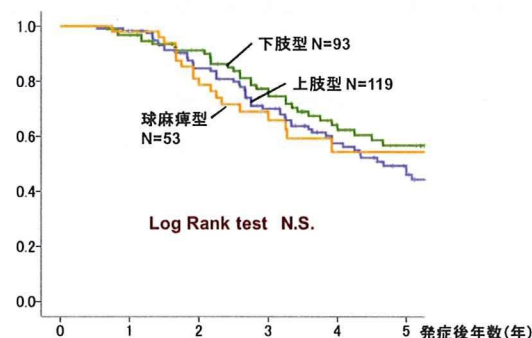
JaCALS登録後半年以上経過した308例のうち、286例(93%)で予後把握ができていた。エンドポイントを死亡またはTPPV導入として、全体の生存曲線を以下に示す。



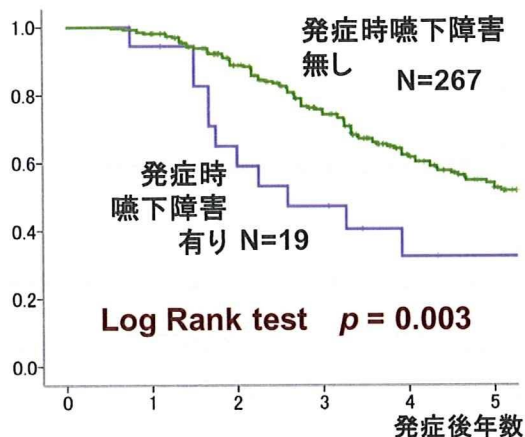
進行の速さに寄与する臨床的因子を探索するためにいくつかの因子で分けて生存曲線を描いた。性別による違いを以下に示す。



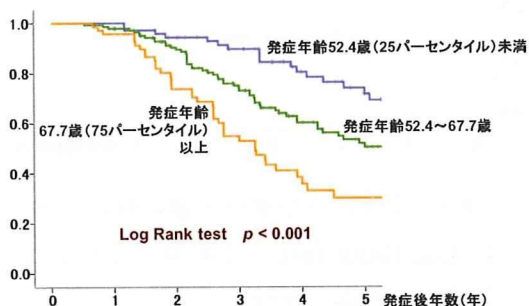
女性のほうがやや進行が早い傾向があったが、Log Rank testにて有意ではなかった。病型による違いを以下に示す。



球麻痺型、上肢型、下肢型の順に進行が速い傾向があったが、有意ではなかった。ただし、球麻痺型の中でも発症時に嚥下障害を伴っていた例を分けて生存曲線を描くと以下のようになり、進行が速いことを示す因子である可能性が示された。



発症年齢による進行の違いを見るために発症年齢が若い順に25パーセントイル未満である52.4歳未満、75パーセントイル以上である67.7歳以上、その中間に分けて生存曲線を描いた。

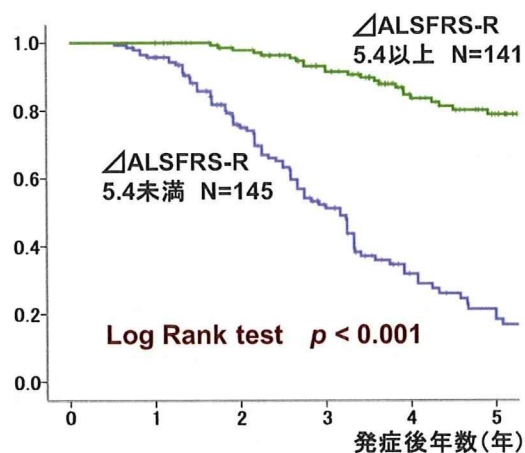


発症年齢が高くなるほど進行が速いことが示された。

登録時に ALSFRS-R の低下が年あたりどの程度進んできたかを示す Δ ALSFRS-R を以下のように定義する。

登録時 Δ ALSFRS-R
II
48—登録時ALSFRS-R
発症～登録までの期間(年)

この Δ ALSFRS-R の大きさに二群に分けた生存曲線を以下に示す。



Δ ALSFRS-R は進行の速さを予測する指標として有用であることが示された。

NAPS の解析で、ESS3 点以下の眠気なし PD 群 16 例と、ESS10 点以上の眠気あり PD 群 16 例では性別、年齢、MMSE、発症年齢、罹病期間には有意差を認めなかった。全体での ESS と薬剤用量の相関は、L-dopa 内服量に弱い相関 ($r = 0.292$, $p < 0.05$) を認めたが、麦角系アゴニスト、非麦角系アゴニスト、総アゴニスト換算量には相関を認めなかった。VBM による解析では、眠気あり PD 群 16 例と control 28 例と比較すると前頭葉下面や側頭葉、帯状回、辺縁系に統計学的に有意な萎縮を認めた。一方、眠気なし PD 群 16 例と Control 28 例と比較したところ統計学的に有意な萎縮部位は検出されなかった。

D. 考察

JaCALS による縦断像情報の解析により、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 において今後より多数・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、PD 患者での日中の眠気はドパミンアゴニストの影響による眠気よりも PD 自体の病期進行が危険因子である可能性があると考えられた。

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
岡山大学 永井真貴子、阿部康二
国立精神神経センター 中村治雄、村田美穂
京都府立医科大学 滋賀健介 中川正法

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

Hoshino T, Matsuda M, Yamashita Y, Takehara M, Fukuya M, Mineda K, Maji D, Ihn H, Adachi H, Sobue G, Funasaka Y, Mizushima T. Suppression of melanin production by expression of HSP70. J Biol Chem. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]

Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, Hama T, Sobue G. Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests. Clin Auton Res. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]

Takazawa T, Ikeda K, Hirayama T, Kawabe K, Nakamura Y, Ito H, Kano O, Yoshii Y, Tanaka F, Sobue G, Iwasaki Y. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel G85S mutation of superoxide dismutase 1 gene: clinical features of lower motor neuron disease.

Intern Med. 2010;49(2):183-6.

Adachi H, Katsuno M, Waza M, Minamiyama M, Tanaka F, Sobue G. Heat shock proteins in neurodegenerative diseases: pathogenic roles and therapeutic implications. *Int J Hyperthermia*. 2009;25(8):647-54.

Matsuda M, Hoshino T, Yamashita Y, Tanaka K, Maji D, Sato K, Adachi H, Sobue G, Ihn H, Funasaka Y, Mizushima T. Prevention of UVB radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70. *J Biol Chem*. 2010;285:5848-58.

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]

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;10:288-94.

Kondo N, Ito Y, Kawai M, Suzuki J, Tsuji H, Nishida S, Yasuda T, Sobue G. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) presenting as cerebral venous thrombosis. *Intern Med*. 2009;48:1837-40.

Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology*. 2009;73:1348-52.

Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;287:178-84.

Palazzolo I, Stack C, Kong L, Musaro A, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Taylor JP, Sumner CJ, Fischbeck KH, Pennuto M. Overexpression of IGF-1 in muscle attenuates disease in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 2009;63:316-28.

Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y,

Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G. The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2009 Jul 15:1-7. [Epub ahead of print]

Sone J, Niwa J, Kawai K, Ishigaki S, Yamada S, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Dorsfin ameliorates phenotypes in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res*. 2010;88:123-35.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Yamada S, Sone J, Waza M, Adachi H, Tanaka F, Nagata K, Arimura N, Watanabe T, Kaibuchi K, Sobue G. TDP-43 depletion induces neuronal cell damage through dysregulation of Rho family GTPases. *J Biol Chem*. 2009;284:22059-66.

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Sobue G. Pathogenesis-targeting therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neuropathology*. 2009; 29: 509-16.

Asano T, Tanaka K, Yamakawa N, Adachi H, Sobue G, Goto H, Takeuchi K, Mizushima T. HSP70 confers protection against indomethacin-induced lesions of the small intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:458-67.

Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:606-9.

Suemasu S, Tanaka K, Namba T, Ishihara T, Katsu T, Fujimoto M, Adachi H, Sobue G, Takeuchi K, Nakai A, Mizushima T. A role for HSP70 in protecting against indomethacin-induced gastric lesions. *J Biol Chem*. 2009;284:19705-15.

Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Murakami N, Sobue G. An autopsied case of panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene at codon 232 and type 1 prion protein. *Neuropathology*. 2009 Apr 28. [Epub ahead of print]

Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int J Mol Sci*. 2009;10:1000-12.

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 J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K; 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;280:22-8.
- 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願 1 件 「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 感受性遺伝子の同定」祖父江元 (共同出願)

2. 実用新案登録 特記なし

3. その他 特記なし

II. 分担研究報告

筋萎縮性側索硬化症診断基準の検討

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

現在我が国でも用いられている筋萎縮性側索硬化症（ALS）診断基準においては、1つ以上の身体領域に上位運動ニューロン徴候をみとめることが必須となっている。その妥当性を JaCALS データ、名古屋大学医学部附属病院における自験例、愛知医科大学加齢医科学研究所における連続剖検例を用いて検討した。ALS 患者の 1 割程度は上位運動ニューロン徴候を捉えられず、それらは特殊なタイプとは言えないことが示された。上位運動ニューロン徴候が無くても、徹底的な除外診断などにより ALS と診断できる診断基準が求められる。

A. 研究背景・目的

現行の我が国における標準的な筋萎縮性側索硬化症（ALS）診断基準として、厚生労働省特定疾患認定基準がある。これは、2003 年春に神経変性疾患に関する調査研究班（班長：葛原茂樹）における議論のもと、作成されたものである。その際に世界標準となっている診断基準をベースに作成するという方針があり、改訂版 El Escorial 診断基準が参考にされた。

改訂版 El Escorial 診断基準は、治験などの研究に ALS 患者を登録する際に、その診断の確度を十分に上げることを主眼に作成された経緯がある。その結果、診断の特異度は高くできるが、感度が低いという指摘がなされてきた。

現行の ALS 診断基準では、改訂版 El Escorial 診断基準にならい、孤発性 ALS の認定において「1つ以上の身体領域に上位運動ニューロン徴候をみとめる」ことが必須となっている。この基準を用いることで診断から外れる ALS 患者がどの程度存在するのか、検討を行った。

B. 研究方法

JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者の登録時臨床情報から上位運動ニューロン徴候の有無を確認した。

名古屋大学医学部附属病院神経内科における ALS 患者自験例の臨床像、病理像を検討した。

愛知医科大学加齢医科学研究所における 1998～2008 年の連続剖検例のうち

ALS と病理診断された 117 例の臨床病理像を検討した。

倫理面への配慮

JaCALS への登録はすべて文書によるインフォームドコンセントを得た。剖検にあたってはご遺族の文書による同意を得て実施された。

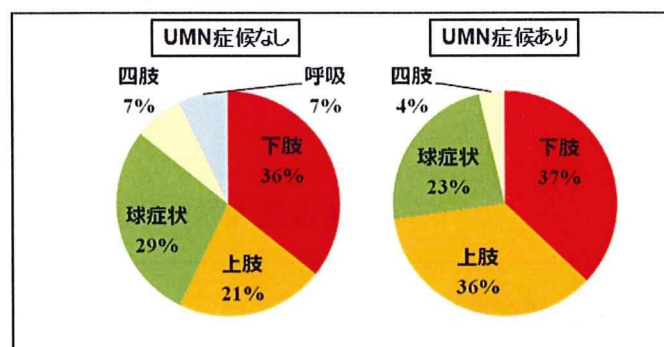
C. 研究結果

JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者連続 269 例のうち、登録時に上位運動ニューロン徴候を認めなかった患者が 27 例 (10.0%) であった。

1998～2008 年の愛知医科大学加齢医学研究所連続剖検例のうち ALS と診断された 117 例のうち臨床情報不十分の 22 例を除外し、計 95 例を対象とした。それらのうち、下顎反射亢進、四肢いずれかの腱反射の亢進、バビンスキー反射などの病的反射、強制泣き笑い、四肢いずれかの痙性の全てを認めず、腱反射の全般低下、または消失の記載がある例は 14 例 (14.7%) であった。この 14 例を上位運動ニューロン (UMN) 症候なし例とし、UMN 症候ありの 81 例と比較した。発症年齢は UMN 症候なし 60.6 ± 10.4 (平均 \pm 標準偏差、以下同じ) 歳、UMN 症候あり 62.7 ± 13.0 歳で t 検定による有意差を認めなかった。発症から死亡または気管切開 + 人工呼吸器 (TPPV) 導入までの経過月数は UMN 症候なし 32.0 ± 27.5 ヶ月、UMN 症候あり 38.7 ± 45.7 ヶ月で t 検定による有意差を認めなかった。男女比は UMN 症候なし男性 71.4%、女性 28.6%、UMN 症候あり男性 61.7% 女性 38.2%

で χ^2 乗検定による有意差を認めなかった。初発症状の違いを図 1 に示す。

図 1 UMN 症候の有無による初発症状比較



UMN 症候なしに相当する自験例 2 例の臨床病理像を以下に示す。

症例 1 死亡時 56 歳男性

<現病歴>

2001 年 12 月 (55 歳) に左手の握力低下に気付いた。2002 年 3 月、左下肢にも筋力低下が出現し、2002 年 5 月、右上下肢にも筋力低下が出現した。

<身体所見、検査所見> (2002 年 5 月入院時)

左側により強い四肢びまん性の筋萎縮、筋力低下を認め、筋トーンスは低下していた。四肢に顕著な fasciculation を認めた。腱反射は左上下肢で低下、右上下肢正常、バビンスキー反射は両側陰性だった。針筋電図は上下肢で神経原性変化所見を認め、CMCT (中枢性運動神経伝導時間) は正常範囲だった。

<経過>

2002 年 8 月に換気不全進行により NPPV (非侵襲的陽圧換気) を導入した。四肢の腱反射はしだいに消失した。2003 年 1 月、呼吸不全により逝去された。全経過は約 1 年 1 ヶ月で、経過を通して上

位運動ニューロン症候を認めなかった。

<神経病理所見>

脊髄前角細胞は高度に脱落しグリオシスを認めた。残存する前角細胞に skein-like inclusion、顔面神経核に Bunina 小体を認めた。中心前回の Betz 巨細胞の軽度脱落とマクロファージ集族像を認めた。リン酸化ニューロフィラメント染色で脊髄錐体路線維の脱落があり、CD68 染色で脊髄錐体路の高度のマクロファージ集族像を認めた。

図2 症例1 Bunina 小体

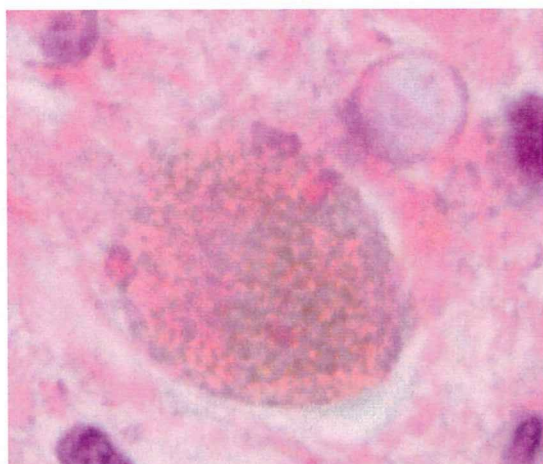
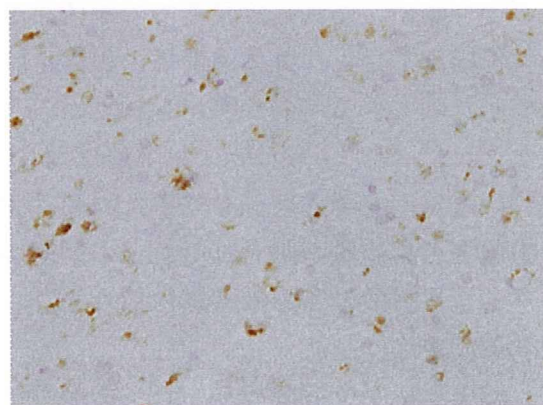


図3 症例1 脊髄錐体路 CD68 染色 高度のマクロファージ集族像



症例2 死亡時70歳男性

<現病歴>

1998年5月(65歳)に右下肢のだるさに気付いた。1999年5月、歩行障害が進行し、転倒するようになった。四肢のやせが進行した。

<身体所見、検査所見>(1999年11月入院時)

両下肢により強い四肢筋萎縮、筋力低下を認め、四肢に顕著な fasciculation があつた。腱反射は両上下肢で正常、バビンスキー反射は両側陰性だった。針筋電図は上下肢で神経原性変化所見を認め、CMCTは正常範囲だった。

<経過>

四肢筋力低下が進行し、腱反射は四肢でしだいに減弱、やがて消失した。2004年4月に呼吸不全により逝去された。全経過は約5年11ヶ月、経過を通して上位運動ニューロン症候を認めなかった。

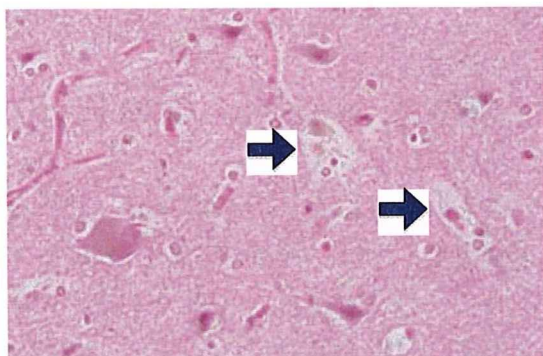
<神経病理所見>

脊髄前角細胞は高度に脱落しており、残存する前角細胞に Bunina 小体、skein-like inclusion を多数認めた。中心前回の Betz 巨細胞の脱落を軽度認め、マクロファージの集族像を認めた。脊髄錐体路の変性は軽度だがマクロファージの出現を認めた。

図4 症例2 残存前角細胞内の skein-like inclusion



図5 症例2 中心前回 HE 染色でのマク
ロファージ集族像



D. 考察

今回の検討で、JaCALS 登録の孤発性 ALS 患者連続 269 例では 10%、95 例の連続 ALS 剖検例では 14% で下位運動ニューロン症候しか呈さないことが示された。ALS 患者の 1 割程度は「1 つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめる」という条件を満たさないと考えられる。

臨床的に下位運動ニューロン症候を認めない ALS 患者でも、自験例で示すように病理では Betz 巨細胞の脱落や脊髓錐体路線維の減少など上位運動ニューロン変性の所見を認める。下位運動ニューロンの変性が強い場合に、臨床症候としては上位運動ニューロン変性による症候が覆い隠されてしまう例が多いと考えられる。

従来、偽多発神経炎型として、下位運動ニューロン症候主体の ALS は下肢発症が多いとされてきた。しかし、今回のデータでは、上位運動ニューロン症候を認める例と認めない例で初発症状に顕著な差は無いことが示された。発症年齢、男女比、発症から死亡もしくは TPPV 導入までの期間にも有意な差はなく、上位運

動ニューロン症候を臨床的に捉えられない ALS は必ずしも特殊な ALS であるとは言えない。

JaCALS 登録例で示されるように、我が国の神経内科専門医の臨床においては、徹底的な鑑別診断と、慎重な症状経過の確認を行って、上位運動ニューロン症候を認めない患者でも、ALS と診断している。現行の特定疾患 ALS 認定基準を厳格に適用すると、1 割程度の ALS 患者が認定からはずれ、臨床現場の現状ともずれが生じることが懸念される。

神経所見として上位運動ニューロン症候を捉えられない患者でも、検査で上位運動ニューロン変性を捉える方法が工夫されつつある。一つは中枢性運動神経伝導時間 (Central Motor Conduction Time: CMCT) であり、大脳皮質磁気刺激 MEP 潜時と F 波潜時から算出される。痙性、腱反射亢進、バビンスキー徴候などが捉えられない例でも CMCT の延長が示される場合がある。最近の MRI 検査技術の進歩を応用した MRI 拡散テンソル画像と Fractional Anisotropy (FA) 値もその一つである。これらは頭蓋内の錐体路走行を描出したり、錐体路変性の程度を評価したりできる可能性が示されている。ただし、いずれも現時点では ALS 診断における感度と特異度が確立されておらず、実施できる施設に限られるなどの問題があり、世界的にも診断基準に取り入れられる段階にはない。

臨床的に上位運動ニューロン症候を捉えられない ALS を診断できる、新しい診断基準づくりが必要である。徹底した他疾患の除外を行い、上位運動ニューロン

変性を捉える検査を、より洗練されたものにして盛り込むことで実現できる可能性がある。

E. 結論

- ・ ALS 患者の 1 割程度は上位運動ニューロン症候を示さない。
- ・ 上位運動ニューロン症候を示さない ALS は、臨床的に特殊なタイプとは言えない。
- ・ 上位運動ニューロン症候を示さない ALS でも、徹底的な鑑別診断と経過の確認によって、ALS と診断できるような診断基準を定めていく必要がある。

F. 研究発表

Sone J, Niwa J, Kawai K, Ishigaki S, Yamada S, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Dorfin ameliorates phenotypes in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 123-35.

Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Yamada S, Sone J, Waza M, Adachi H, Tanaka F, Nagata K, Arimura N, Watanabe T, Kaibuchi K, Sobue G. TDP-43 depletion induces neuronal cell damage through dysregulation of Rho family GTPases. *J Biol Chem.* 2009; 284: 22059-66.

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.

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; 10: 288-94.

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K,

Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

地域における神経難病患者支援体制

研究分担者 平山 正昭

名古屋大学医学部附属病院検査部講師

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）などの老化に伴う神経難病患者を地域レベルで把握し、支援するためには医療機関以外のインフラも重要である。地域神経難病患者支援体制を把握するために愛知県における難病相談の現状を調査した。愛知県難病相談支援センターは4人のMSWと年間のべ130人程度の専門医参加により年間約3000件の相談、約300件の医療相談に対応している。また、名古屋市以外の地域保健所でも8割の施設で専門医による医療相談を実施している。幅広く難病相談、医療相談体制を構築し、維持されているが、県労働局等との連携は不十分で、就労等、社会復帰支援体制の充実が望まれる。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）などの老化に伴う神経難病患者を地域レベルで把握し、支援するためには、神経内科専門医がいる大学病院や総合病院のみでなく、地域のインフラが重要である。我々はこれまで保健所や地域診療所における神経難病患者支援体制の調査を適宜行ってきた。今回は地域神経難病患者支援体制を把握するために愛知県における難病相談の現状を調査した。

愛知県では、昭和56年度から独自に難病相談・支援事業が行われ、平成16年からは愛知県医師会難病相談室が難病相談・支援センターとして活動している。

愛知県における難病相談・支援事業に

ついて現状調査を行った。

B. 研究方法

愛知県難病相談室および愛知県内の保健所における難病相談支援事業の内容、実績、問題点等について、各施設データの収集および担当者面談による調査を行った。その中の医療相談事業について、神経系疾患群に関する相談内容を検討した。

倫理面への配慮

実施にあたっては疫学研究に関する倫理指針を遵守した。事例の検討にあたっては匿名化された形で解析した。

C. 研究結果