

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。

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

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。

次に、診断基準の検討における研究結果を示す。

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科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 ± 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 二乗検定による有意差を認めなかった。初発症状の違いをFigure 6に示す。

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。

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。

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。

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

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、前向きな臨床データベ-

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。

診断基準に関する検討から、ALS患者の1割程度は上位運動ニューロン症候を示さず、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ことが示された。

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.

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.

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*. 2008;28:645-51.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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; 66: 1027-36.
- 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; 69: 564-72.
- 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; 282: 28087-95.
- 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;78:899-901.

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; 66: 617-27.

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;27:5115-26.

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;33:135-51.

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;78:722-8.

G. 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

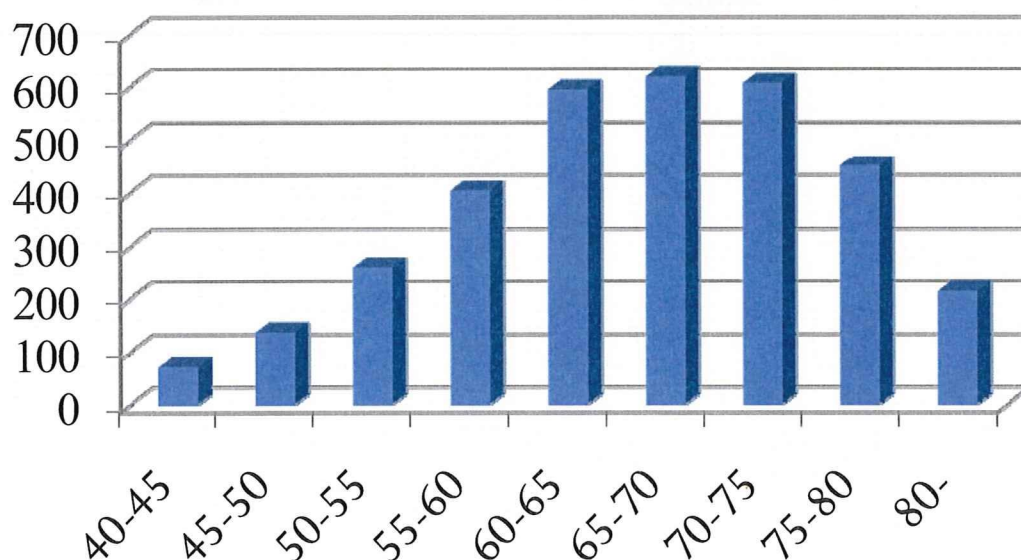
**non-invasive positive pressure ventilation

***tracheostomy positive pressure ventilation

Analysed patients are those registered in 2005

Figure 1

発症年齢ヒストグラム



2003-2006 新規登録 N=3428

Figure 2

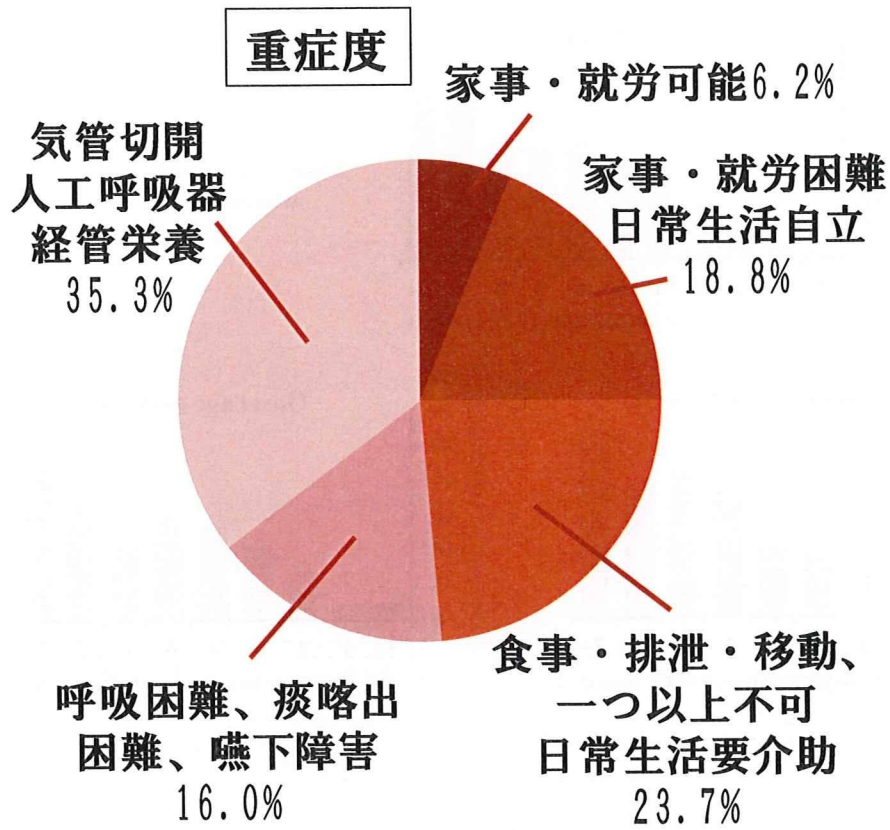


Figure 3

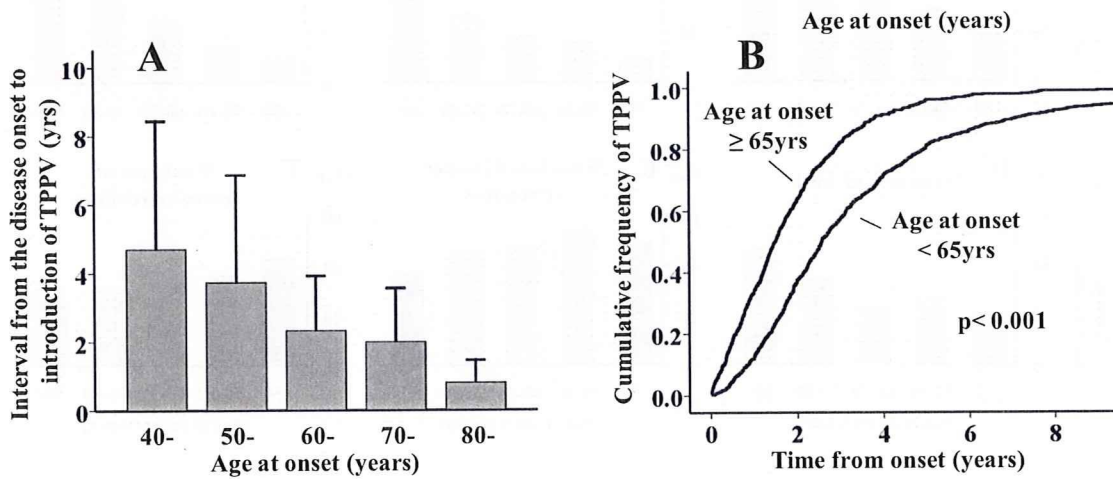


Figure 4

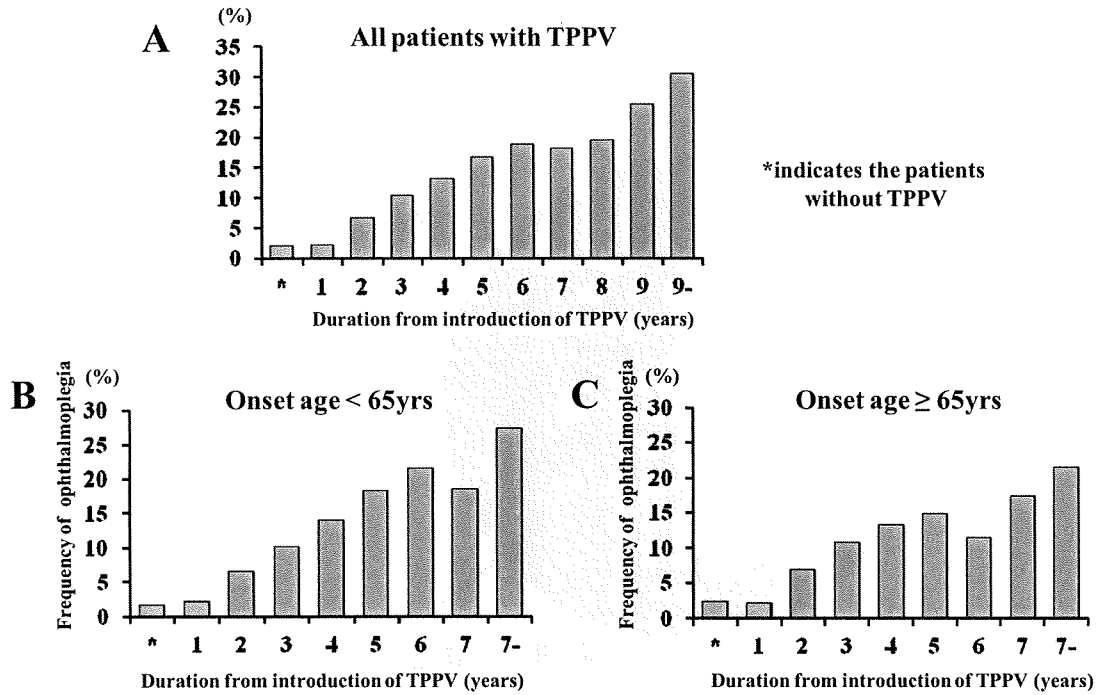


Figure 6

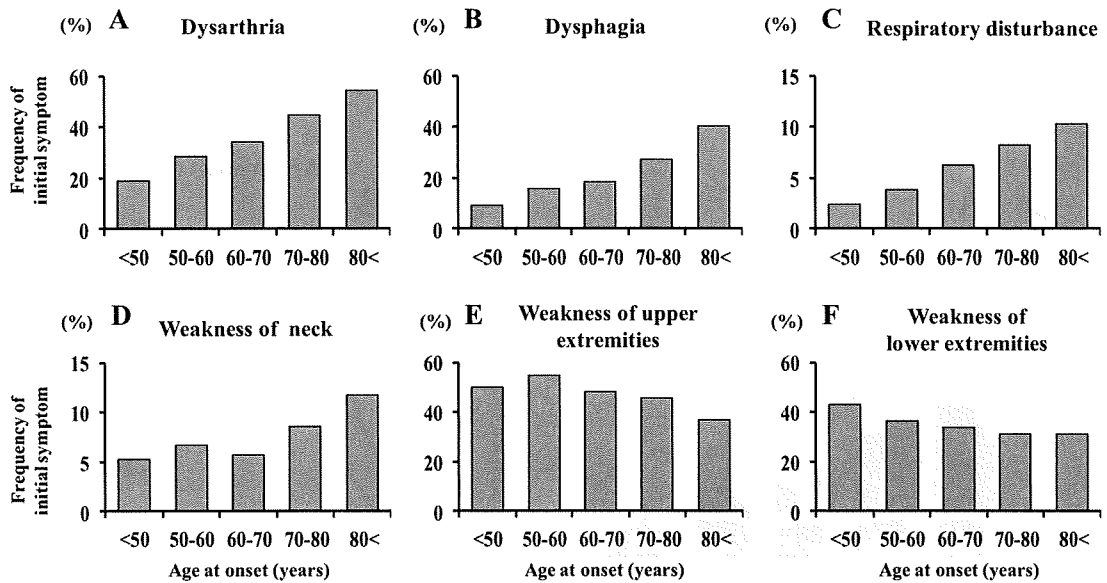
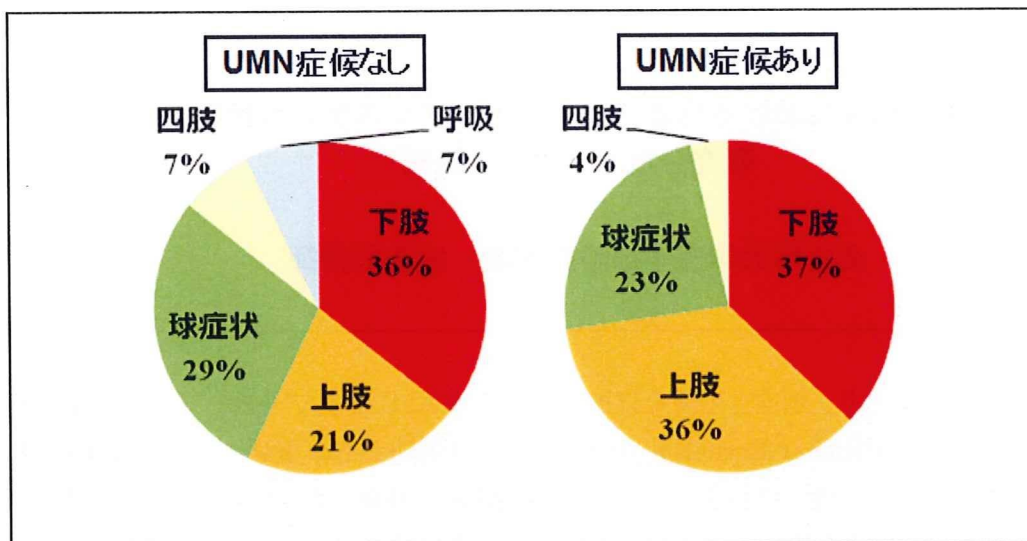


Figure 7



JaCALS における患者フォローアップシステムの構築 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

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。その妥当性を検証するために、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検討した。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。このシステムを軸として、約 370 名の登録患者について最長 3.5 年の経過観察を行っており、現在のところの補足率は 93%である。ALS 患者の病像・進行の多様性を把握できる極めて有用なシステム構築ができています。

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 の経時的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。ほとんどの場合、ALS の診断、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(CRC: Clinical Research Coordinator)からの定期的な電話調査により、前向き ALSFRS-R 経時的変化を把握することとした。

A. 研究目的

JaCALS における前向き臨床情報把握のために構築された CRC による日本版 ALSFRS-R 電話調査システムについて、現状を踏まえて有用性を検証する。

B. 研究方法

JaCALS における follow up システムの概要を図 1 に示す。CRC による電話調査については、CRC 業務マニュアルを作成し、電話調査における話し方、記録の仕方とレポート作成法などについて定めた。また ALSFRS-R の各項目について、点数を定めるフローチャートを作成し、これを見ながら電話をすることとした。担当 CRC に対して、ALS の臨床像、疫学、病態、治療、ALS 患者および介護者に対して行うべき配慮、JaCALS の背景、目的、関連する倫理指針および電話調査にあたっての具体的な手順に関する研修を実施した。

電話調査システムの検証のために、名古屋大学神経内科において、JaCALS の登録を行った 27 例の ALS 患者について、医師が診察室で直接本人を診察して記載した ALSFRS-R スコア（医師スコア）と CRC が電話調査で点数を定めた ALSFRS-R スコア（電話スコア）の比較検討を行った。

ALSFRS-R 総点の相関について Pearson 相関係数を算出し、各項目について κ 統計量による一致性の検討を行った。統計

倫理面への配慮

すべての解析対象の患者から、JaCALS 参加について十分な文書でのインフォームドコンセントを得た。JaCALS 研究計画および説明書・同意書は名古屋大学医学部倫理審査委員会をはじめ、すべての JaCALS

参加施設倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

電話調査システム解析対象患者 27 例の性別は男性 18 人、女性 9 人、年齢は 63.7 ± 10.6 (平均 \pm S.D.) 歳、罹病期間は 3.0 ± 2.3 (平均 \pm S.D.) 年、電話調査に対して、本人が回答したのが 13 名、主介護者が回答したのが 14 名であった。医師スコアと電話スコア総点について、相関係数は 0.967 (Pearson) と良好な相関を示した (図 2)。電話調査に本人が回答した例では相関係数 0.941 、主介護者が回答した例では相関係数 0.961 といずれも良好な相関を示した。各項目の κ 統計量は 0.59 から 0.88 の間で分布し、良好な一致を示した。

登録後半年以上経過した JaCALS 登録患者 308 人の生存曲線（死亡または気管切開 + 人工呼吸器導入をエンドポイント）を示す。93% で経過が追えており、効率に予後を把握するシステムが構築できている。

D. 考察

ALSFRS-R 電話調査の検証データから、この調査システムは十分な信頼性を持つと考えられる。現在のところ経過の補足率は高率であり、十分な質の情報を高率に追うことのできるシステム構築がなされている。

今後 ALS の病態解明および治療研究を推進するうえで、その病像の多様性を明らかにし、関連する因子を探ることは極めて重要と考えられる。JaCALS のシステムは上記の臨床情報にゲノム遺伝子が匿名化されてリンクされており、今後の研究進展に多大な寄与をすることが期待できる。

E. 結論

JaCALS での手順書、マニュアル、教育講習に基づいて実施された CRC による ALSFRS-R 日本版電話調査は、十分な信頼性があるものと認められる。また、経時的臨床像把握における補足率は高く、JaCALS における臨床像把握システムは十分な有用性を持つと考えられる。

文献

- 1) Jesse M, Cedarbaum, Nancy Stambler, Errol Malta et al.: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessment of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 169: 13-21
- 2) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人ら：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常生活における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討. *脳と神経* 2001; 53: 346-355

F. 研究発表

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]

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]

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]

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.

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.

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.

Clin Auton Res. 2007;17:20-5.

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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.

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; 69: 564-72.

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; 263:133-8.

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.

図 1

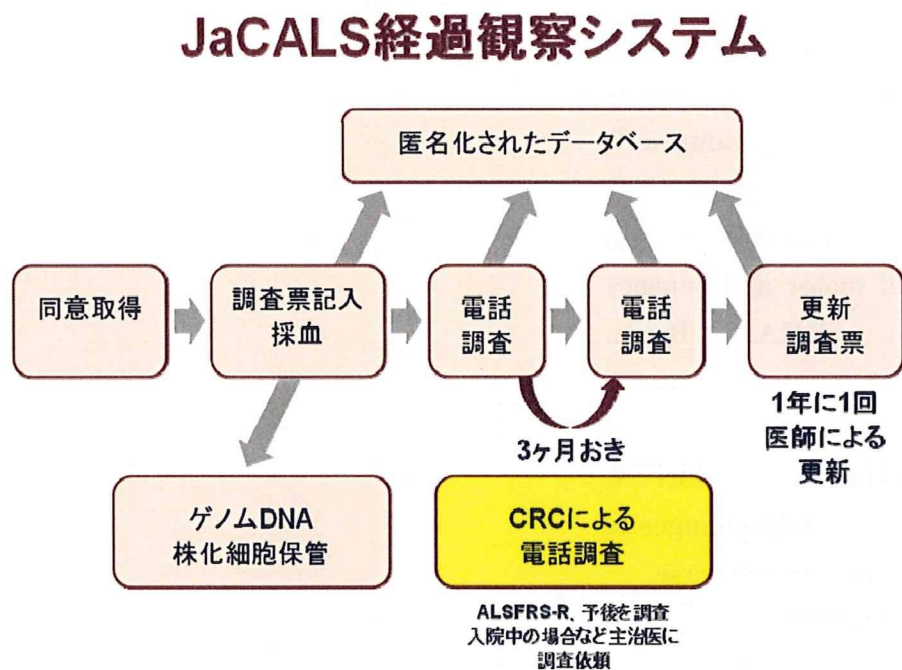


図 2

CRCによる電話調査と医師の 診察によるALSFRS-Rは 十分な整合性を示す

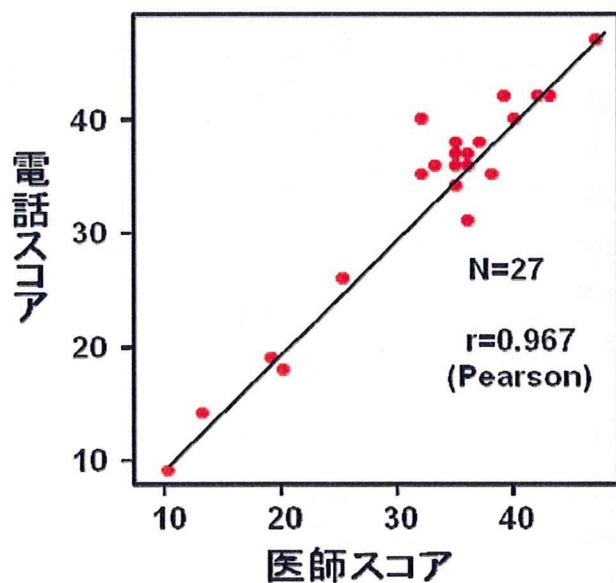
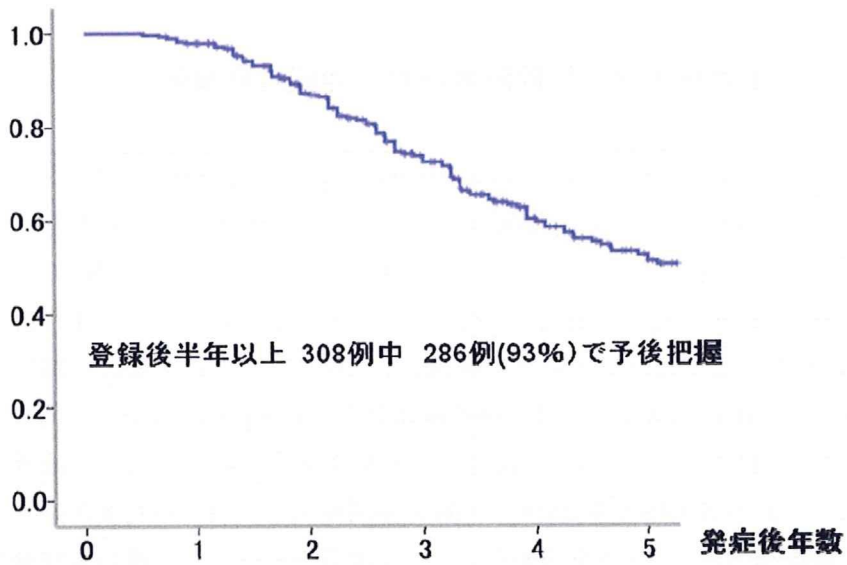


図 3

JaCALSによるfollow up

JaCALS登録後半年以上経過した例
死亡またはTPPV導入をエンドポイントとした生存曲線



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

パーキンソン病の非運動機能障害とその背景

研究分担者 渡辺 宏久

名古屋大学医学部附属病院 神経内科講師

研究要旨 〔目的〕 Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS)のデータを用い、①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を解析。②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) との関係を解析。③MRI voxel based morphometry (VBM) により、日中眠気のある PD 群の脳容積と眠気のない PD 群および正常対照群と比較検討。〔方法〕日中の予期せぬ睡眠研究は、NAPS 参加 310 例で ADL、QOL、各種非運動機能異常、PDQ39 の日中の予期せぬ睡眠の重症度を評価。弁逆流研究は名古屋大学通院中で麦角系薬剤を継続内服し、治療当初からの内服歴が明らかである NAPS 登録 25 例と年齢と罹病期間を一致させた麦角系ドパミンアゴニストによる治療歴の無い 25 例を対象とした。循環器内科医による心臓超音波検査とともに、血清 BNP を測定した。VBM 解析は probable PD 連続 51 例を対象とし、Epworth Sleepiness Scale (ESS)を用いて ESS 3 点以下を眠気なし PD 群、10 点以上を眠気あり PD 群とし、画像について、眠気のある PD 群と正常対照群、眠気のない PD 群と正常対照群、眠気のある PD 群と眠気のない PD 群の群間で SPM5/VBM5 を用いた解析を行った。〔結果と考察〕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。ESS で 10 点以上の PD 群は ESS 3 点以下の PD 群やコントロール群に比べて有意な大脳萎縮を前頭葉下面や側頭葉、後頭葉を中心に認めた。〔結論〕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と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。PD 患者での日中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。

研究背景

パーキンソン病 (PD) は、加齢に伴い発症する代表的な神経変性疾患であり、我が国における有病率は Alzheimer 病について高い。80 歳以上では 100 人に 1 人以上とも想定されており、高齢化社会において症例数の増加が予想されている。パーキンソン病では L-ドーパやドパミンアゴニストをはじめとする各種補充療法の開発・発展に伴い、その予後は一般人口と変わらないレベルに近づいたとされる。また、定位脳手術の応用も進み、長期内服中に出現した運動合併症であっても改善が期待出来るようになった。

一方で、多彩な非運動機能異常の縦断像や麦角系ドパミンアゴニストに認める心臓弁膜症、非麦角系アゴニストに認める過度の眠気などを初めとする薬剤の副作用対策は十分に進んでいない。

PD の良好な長期治療を行うためには、QOL に影響を及ぼす非運動機能異常の抽出とその対策、および薬剤副作用対策の整備がきわめて重要である。

A. 研究目的

パーキンソン病に伴い出現する多彩な非運動機能異常、QOL、ADL などを効率的に収集するシステム (Nagoya Parkinson's disease study group, NAPS) を用い、現在 PD 治療における問題となっている、①PD の非運動機能異常の広がりや縦断的变化、②心臓弁膜症とドパミンアゴニストとの関係、③日中の眠気の頻度や誘因とドパミンアゴニストとの関係を探査し、PD の非運動機能異常や薬剤の副作用への対応法の開発や遺伝子的危険因子探索への展開を図るこ

とを目的とした。④また、名古屋大学神経内科通院中の連続 PD 例を対象として、日中の眠気がある PD 群における薬剤の影響と臨床特徴を確認するとともに、日中の眠気がある PD 群の頭部 MRI での萎縮の有無を Voxel Based Morphometry (VBM) で検討することにより PD 患者における日中の眠気の原因を探査した。

B. 研究方法

321 例のコホート集団から、経時的な変化は 2 年以上のデータがとれている 131 例、心臓弁膜症の検討は、詳細な心臓超音波検査を行うため、名古屋大学病院通院中の PD 50 例とコントロール 50 例、日中の眠気は横断的な検討して 321 例を対象とした。

VBM 解析については、英国 Brain bank の診断基準による probable PD 連続 51 例を対象に Epworth Sleepiness Scale (ESS) を用いて ESS 3 点以下を眠気なし PD 群、4 点から 9 点を中間 PD 群、ESS 10 点以上を眠気あり PD 群とした。

臨床評価に用いた基準としては、ADL として Schwab & England scale、認知機能評価として MMSE、重症度の評価として UPDRS を測定し、患者用のアンケート冊子は、QOL 評価には Japanese PDQ 39、鬱評価には Beck depression inventory (BDI) を用い、唾液過多、嚥下障害、感覚障害の評価には UPDRS II、排尿障害の評価には国際前立腺症状スコア、循環器系、消化器系、体温調節、呼吸器系、下肢の浮腫の評価には、それぞれ 1 ヶ月における出現頻度を 4 段階設定した問診表、さらに睡眠の評価としてアテネ不眠尺度による問診を組み込んで作成した。このアンケート調査

を1年に1度行った。

麦角系アゴニストが心臓弁膜症におよぼす影響に関しては、臨床情報を知らない2名の循環器内科医による弁膜症を含めた心機能全般の評価、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 測定、麦角系アゴニストの蓄積量などを比較・検討した。

日中の予期せぬ睡眠については、PDQ39の下位項目を用い、その頻度を多数例で解析するとともに、重症度に及ぼす臨床因子を探索した。

VBM画像解析は、眠気のあるPD群と正常対照群、眠気のないPD群と正常対照群、眠気のあるPD群と眠気のないPD群の群間でSPM5/VBM5を用いた解析を行った。灰白質と白質の萎縮の比較にはt検定を用い、年齢、性別、脳容積量を共変量とした。対象PD群とコントロール群の比較にはFDR<0.05を、眠気ありPD群と眠気なしPD群の比較にはuncorrected p<0.005を統計学的に有意とした。

統計解析は、SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, USA)を用いた。

倫理面への配慮

すべての解析対象の患者から、参加について十分な文書でのインフォームドコンセントを得た。研究計画および説明書・同意書は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①非運動機能異常の広がりとは縦断的变化；321例による横断像のクラスター解析では、同一の罹病期間であっても非運動機能異常が早期から悪化する群と比較的保たれる群を認めた。

平均2年の間隔で、QOLは有意に低下していた。ADLと非運動機能異常は全般に低下傾向にあったが、2年間で有意な変化は認めなかった。鬱に関しては、BDIの結果をその点数から「鬱ではない」、「鬱の可能性はある」、「鬱の可能性が高い」とグレード分類したところ、それぞれの比率は1年目26%、36%、38%、2年目24%、36%、40%とやや鬱の可能性の高い症例が増えたものの統計学的に有意な変化は無かった。しかし、個々の症例における変動は大きく、グレードの悪化する症例を約20%、改善する症例を約20%認めた。BDIの下位項目の検討では、疲労や行動開始困難といった運動機能に関連する項目よりも自身への失望や魅力の喪失といった運動機能と関連しない項目の変化を大きく認めた。またBDIスコアの変化率とQOLスコアの変化率は高い相関を示した ($r = 0.62, p < 0.0001$)。ADL、消化器症状、排尿症状の変化率とも相関していたが、重回帰分析では鬱がQOLにもっとも大きな影響を示していた。

②心臓弁膜症は、中等度もしくは高度の逆流を認めた症例が麦角群で非麦角群や対照群と比べて有意に高く (麦角24%、非麦角0%、対照2%)、tenting areaとtenting distanceも高い傾向を示した。麦角群では麦角系アゴニストの蓄積量はtenting area、tenting distance、左室拡張期径と相関していたが、弁膜症の重症度やとは相関しなかった。

一方BNPは中等度以上の逆流を何れかの弁で有する群や軽度の弁膜症を2弁以上認める群はいずれもそうではない群に比べて有意に上昇していた。また、composite regurgitation scoreと有意な相関関係を認