

難病の患者数と臨床疫学疫学把握のための

全国疫学調査マニュアル

第2版

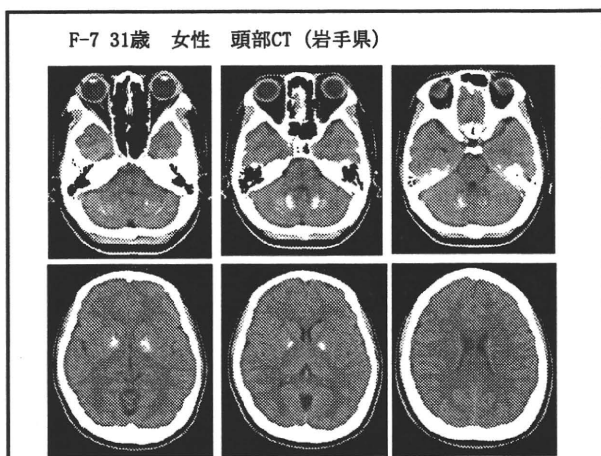
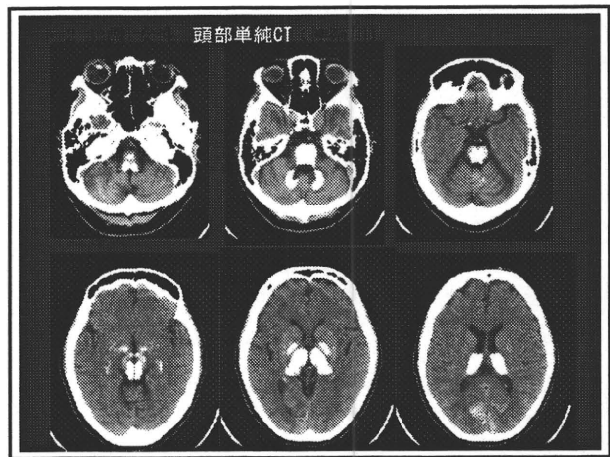
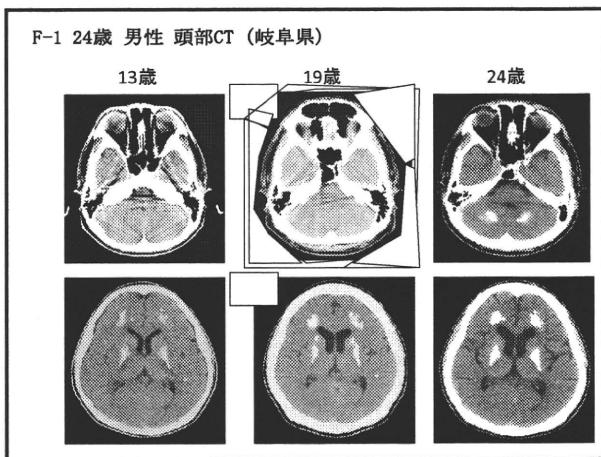
編者 川村 幸
 編集 永井正規
 監修 王敷隆子
 協力 橋本純二
 大野良二
 中村好一
 改訂2014年4月

厚生労働省難病治療医療連携研究事業
 特定疾患の疫学に関する研究班
 (主任研究者 永井正規)

調査機関の選定
 調査対象診療科ごとに以下の4条件を満たす

- (1) 全病院が対象
- (2) 抽出率は全体で約20%
- (3) 抽出時層化無作為抽出とし、層は8つ
 - ① 大学医学部(医科大学)附属病院
 - ② 500床以上の一般病院
 - ③ 400～499床の一般病院
 - ④ 300～399床の一般病院
 - ⑤ 200～299床の一般病院
 - ⑥ 100～199床の一般病院
 - ⑦ 99床以下の一般病院
 - ⑧ とくに患者が集積すると考えられる特異な病院(特異難病病院)
- (4) 各層の抽出率は、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%

「特定疾患の疫学に関する研究班」
 (自治医科大学 上原里程准教授、中村好一教授)との合同研究を開始。
 全国の放射線科のある病院の放射線科を対象に、班会議で確立された全国疫学調査マニュアル法に基づき、調査対象機関を階層化し、無作為抽出し、平成22年12月9日に一次アンケートを発送、調査中。



岐阜大学神経内科
 保任 功先生御待史

いつも大変お世話になっております。

その後、12月24日に外来を受診されました。口カルトロール14内服にてCa8.2と正常下限ですが、抑うつ症状や手指振戦などは、改善傾向を認めております。ご本人様も喜んでおりました。

自閉症の息子さんへの採血についても同じ日に説明しましたが、採血については暴れてしまっかなか採血できないので、どのお返事でした。息子さんの症状の改善いつながら可能性も話しましたが、今のところ満ちた印象でした。次回1月下旬に再来されますので、再度お話ししてみます。いろいろご配慮頂きありがとうございます。

今後とも直しくお願致します。

2010年12月27日
 岩手県立久慈病院神経内科
 柴田 俊秀 拝

両側脳内(基底核)石灰化

- ・ 膠原病、血管炎
- ・ Cockayne症候群
- ・ ミトコンドリア脳筋症 (MELAS, MERRF, Kearn-Sayre症候群)
- ・ Aicardi-Goutières症候群: AR, 精神発達遅延
- ・ 炭酸脱水酵素II欠損症
- ・ Hallervorden-Spatz病
- ・ 副甲状腺機能低下症
- ・ 副甲状腺機能亢進症
- ・ Fahr病 + Kosaka-Shibayama Disease
- ・ Down症候群
- ・ HIV脳症
- ・ oculodentodigital dysplasia(ODCC)
- ・ lipid proteinosis

脳MRI 高橋昭喜編著一部改変

課題1

ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)

: IBiC (Idiopathic Bilateral Calcification) の頭部CT画像所見には極めて多様性がある。

: 原因の多様性

→個々の症例での検討、分類が必要

課題2

IBiCの頻度は？

→こんな調査は日頃から蓄積しておかないと困難！
アンケートをとるよりもいくつかの拠点病院へ自ら出かけて全例調査するのが本筋!!

どうやって調べるか？

病的な基準は？ 生理的/病的 : 大きさは？

→当院のCT画像運営は当面フィルムによる為
画像収集にかなりの肉体作業を要する---

→IBiCの頻度は我々が思っているより
かなり頻度は高いのではないかと

→全例調査

頭部 CT による脳内石灰化の臨床的検討

山田忠、浅野裕彦、林祐一、兼松雅之、星博昭、犬塚俊、保住功

目的: 頭部 CT における大脳基底核部の石灰化の頻度、原因、臨床所見について明らかにする。

方法: 2009年10月から2010年9月の一年間で施行した頭部CTにて、大脳基底核部に石灰化像と思われる点状・斑状の高吸収像をみとめる症例につき、出現頻度、原疾患を検討した。

結果: 0歳から90歳にわたる2526例中435例(17.2%)にみとめられた。65歳以上では24.4%と年齢に伴い頻度の上昇がみられた。石灰化の多発部位は線球核であり、両側性が大半を占めた。また、斑状の大脳基底核部石灰化に限ってみると、全体の1.3%にみられ、65歳以上では2.1%と頻度の上昇をみとめた。斑状石灰化例の原因疾患は、副甲状腺機能低下症、ファール病、白質ジストロフィーなどがみられたが、頭痛、めまい、認知症、転移性腫瘍のスクリーニングなどで、偶然発見された例が大部分であった。

考察: 過去の報告では、大脳基底核部の石灰化の頻度は0.3から10%程度といわれている。今回の検討での頻度が高いのは、高齢者の比率が高いこと、CTの精度向上により微細な濃度変化もとらえられるようになったこと等と考えられた。65歳以上の高齢者では、65歳未満の群と比し、生理的比着の範囲を上回る斑状の石灰化をきたす例が有意に増加していた(p<0.0005)。これら高齢者例では、石灰化に伴う神経線維変化型認知症も含まれていると考えられ、神経症状との関連、地域性について検討を行う。

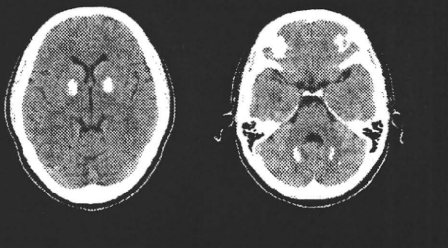
岐阜市民病院放射線科のレポートシステムの全文検索

キーワード: "石灰化" "淡蒼球and/or 歯状核"

⇒14例/36例/41例/4716件 (2009.10.1-2010.9.30)

レポートで指摘されているか? ⇔ 所要1時間

29F
35F
63F
67M
72M
74F
74F
76F
77F
81F
84F
84F
85F
99F



課題3

Fahr病とKosaka-Shibayama Disease (DNTC)との関連は？

Fahr病とDNTCとの関係はわかっていないので、ぜひ解明してください。

小阪憲司

DNTCの臨床特徴

- 多くは初老期に発病するが、老年期の発病もある
 - 徐進行性の皮質性認知症を示す
 - 前頭葉・側頭葉症状が特徴的である
 - 特異な画像所見:
 - CT/MRI:側頭葉または側頭・前頭葉の限局性萎縮
 - CT:限局性萎縮、淡蒼球・歯状核の著明な石灰沈着
 - SPECT:前頭葉・側頭葉の血流低下
 - 血中Ca・P・Mgの異常や副甲状腺の障害がない
 - 診断を支持する所見
 - a) 散発性の発症
 - b) 後期には健忘失語などのdysphasiaを示す
 - c) 後期には錐体路・錐体外路症状が出現することがある
 - d) 早期には後頭葉・頭頂葉症状を示さない
 - e) 髄液中のリン酸化タウの増加
- 以上です。参考になれば幸いです。Fahr病との大きな違いは側頭葉または側頭葉と前頭葉の限局性萎縮、進行性の認知症の存在です。
(小阪先生からのメール)

DNTC Kosaka K JNPP 157: 594-596, 1994

Case report

CASE 1²
A 52-year-old woman was admitted to a mental hospital with a five-year history of phasic depressive-restless states. After admis-

scan revealed a temporal and frontal atrophy with pallidal calcification. Clinical diagnosis was unclassifiable presenile dementia.

The neuropathological findings of these three cases were characterized by (a) localized brain atrophy (temporal atrophy in case 1 and temporo-frontal atrophy in cases 2 and 3); (b) numerous neurofibrillary tangles widespread in the cerebral cortex (fig 2), the distribution

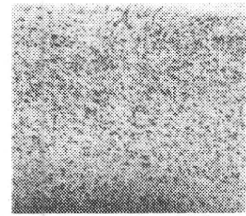


Figure 2. Numerous neurofibrillary tangles in the temporal cortex (case 2; originally Resnan stain $\times 250$).

Fahr病とKosaka-Shibayama Disease (DNTC)との関連は？

- DNTCの最終診断は病理所見による
→ 臨床と病理の対応が重要
- 血管周囲のCaを含んだ沈着と頭部CTにおける石灰化は並行しない
- 血管周囲のCaを含んだ沈着、神経原線維変化 (NFT)を画像上、生前に診断できないか？

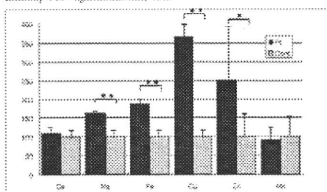
生化学的検索

髄液・血液

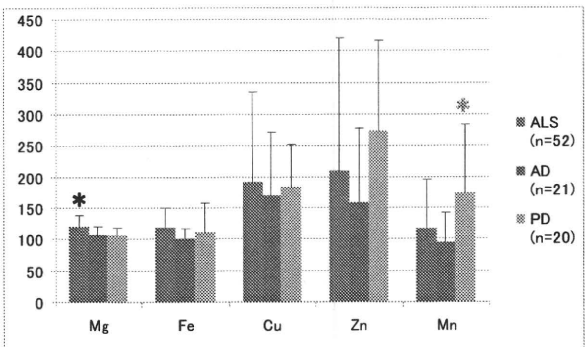
- 重金属
 - タウ
 - メタロチオネイン
 - 金属トランスポーター
- 病理病変組織**



Fig. 2. Representative cases of Fahr disease. The average levels of Cu, Fe, Ca, Zn, Mg, and Mn in CSF of patients with Fahr disease were compared with those of controls. Significant differences: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.



アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS患者の髄液中の重金属

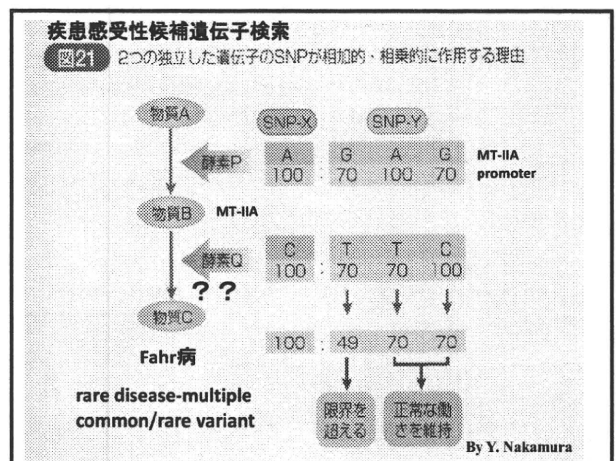
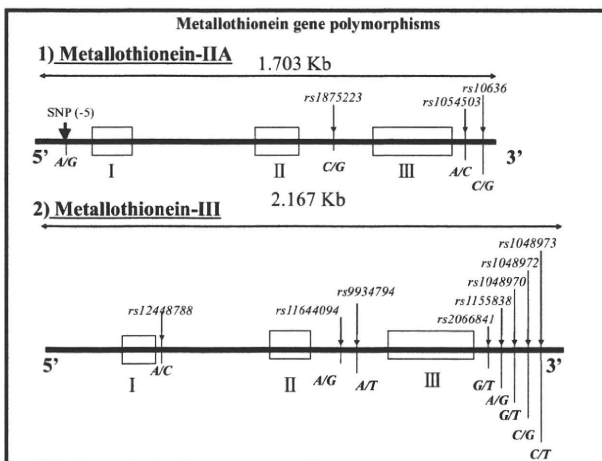


J. Neurol. Sci, Hozumi et al, in press
cf. Mg and Ca in CSF LBD>AD, Neurobiol Aging, 30: 1265-1271, 2009.

髄液蛋白の測定→バイオマーカーの検索

- 総タウ (pg/mL)
 - コントロール(n=10) 164 ± 71.6
 - アルツハイマー病 (n=10) 488 ± 187
 - IBiC (n=7) 424 ± 139
 - familial (Toyama) 1990
 - LBD 103, 132
 - リン酸化タウの測定
 - メタロチオネインの測定
- 診断的バイオマーカーの検索
 血清、髄液中のたんぱく質を二次元電気泳動、MS、LC-MS/MSを用いた網羅的プロテオミクス解析

遺伝子検索



新患感受性候補遺伝子検索

- メタロチオネイン-IIAのpromoter領域の検索

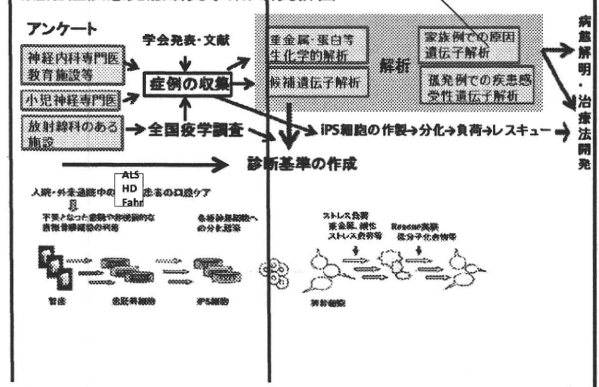
Samples	Number	A/A	A/G	G/G	MAF	P value
IBiC	15	11	4	0	0.1333	0.427
Control	206	170	35	1	0.0898	

- メタロチオネイン-IIIのSNP検索
- 既報の疾患関連遺伝子SNPの検索:

ゲノムワイドな関連遺伝子検索

- 臨床的に均一な症例が多数集まれば→全ゲノム解析
- 家族例が多く集まれば→ホモ接合マッピング法による疾患関連遺伝子の絞りだし ($p < 5 \times 10^{-8}$)

平成23年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 研究計画



【保住講演】

保住： 今回、班研究を担当させていただきまして、前の先生方と比べるとまだ始めたばかりで、本当に発表する内容があまりなくてお恥ずかしい話ですけれども、現在多くの先生方にご指導、ご鞭撻をいただきまして班研究を進めております。現状についてお話しして、またいろいろ先生方から、先ほど高橋先生からも中国と組んだらどうかというようなお話もいただきましたが、忌諱のないご指導を賜ればと存じます。

この班研究に関しましては厚生省が希少難病と言うこともあり、まず全国で医学調査を下さいということを経験されました。最終的には診断基準の作成ということですが、病態の解明と治療薬の開発まで持って行けたらということをお願いしております。こういった診断基準をつくって厚生省に認められることになると、特定疾患ということになりますので、患者さんにとっては非常に大きなメリットもあるということで、この班研究の意味もそういった点で非常に重要です。またこういった希少難病についてあまり研究が行われてなく、また治療法についてもファール病という一般的な教科書からすると、病因も不明で特別な治療法もないというような状態なのですけれども、何とか治療法の糸口なりを見出したいと考えております。

本日はスライドに示しました順番でお話をさせていただきます。従来からファール病という言葉が言われております。柴山先生はファー病と言われてましたが、教科書的にはファール病という言葉が一般に使われていますし、大脳基底核小脳歯状核云々という感じになってしまうので、我々も便宜的にファール病という言葉を使っておりますが、これは2005年にレビューが出ているのですけれども、Manyam 先生が書かれたレビューが一番詳しく書いてあると思いますが、名前がよくないということで、そしてこれまでに2005年の段階で35の名称があるというようなことが書かれております。最近では **idiopathic bilateral ganglionic calcification** ということで、**IBGC** という言葉も一般的には使われつつあるかと思うのですけれども、なかなか **IBGC** と言われてぱっとわかる人も少ないというようなことで、従来ファール病という名称で班会議を組織させていただきました。

午前中からいろいろ報告をいただいておりますが、小阪・柴山病、すなわち **DNTC** との関係については非常に課題だろうということで、この班研究を担当させていただいたときから課題としておりました。全国で疫学調査をするということで、放射線学的に **Idiopathic Bilateral Calcification**、我々はあまり大脳基底核、歯状核だけということではなくて、両方あるいはどちらかでもいいということで広く症例を、それで、一応、これを **IBiC** と勝手に付けましたが、収集しようということで開始しました。

これがアンケート調査内容であります。ここにも神経内科の先生がおられると思うのですけれども、神経内科医の研修施設にアンケートを出しまして、先ほども言いましたけれども、脳腫瘍とか膠原病とか、明らかに原因がわかっていない人で、しかも両側性、ただ大脳、基底核、小脳歯状核 **and/or** で、そういう症例を1年間にどのくらい経験されていますかということでアンケート調査を行いました。これは一応、結果ですけれども、まず

この青いほうを見ていただきたいのですが、これは日本神経学会のアンケート調査で、回収率としては4割と、かなり良いご協力を得ることができまして、これがファール病で、こっちが小阪・柴山病、DNTC かなと思ったので、小児例が少ないということで、日本小児神経学会のほうに協力を依頼しまして、小児科の先生のほうからの症例もありまして、両方を合わせますとこのような形で、現在、1月31日で症例として登録をしていただいた数が110症例頂いております。前に、小阪先生に、どうして精神科医もアンケートをしないのかというご忠告も頂きましたけれども、精神科の先生を含めると、さらに右側の中年・高齢者の割合が増えるかと思えます。

それで一応、これはもう便宜的ですけれども、かなりバイアスもかかっているとは思いますが、その110例の県内別にまとめてみました。先ほど高橋先生から新潟では少ないというお話があったのですが、岩手の例は副甲状腺機能低下症、福井の例はAicardi-Goutières症候群、小児の先天代謝疾患の疑いで、個々に症例を見ていきますと、いろいろ雑多な症例が含まれていることは事実ではありますが、これはあくまでも印象なのですが、大阪を中心に太平洋ベルト地帯の関西方面に多いのではないかとというのが、あくまでも私の印象です。

ただ、こういった症例を、全国規模で全数調査はできません。全国医学調査マニュアルというのが出ていまして、難病の全国疫学調査研究班で方法論が確立をしまして、各病院を層別化して、そこにアンケートを出して、それぞれの抽出率を出して全国のアンケートの結果をもとに集計をするということで、現在、放射線科の先生を対象に自治医科大学の上原先生、中村先生と共同で現在、アンケート調査をいたしております。今回のこの報告会には間に合いませんでしたけれども、より正確な疫学状態、たぶん我々が思っているよりかなり多くの例の症例があるだろうと予想をしております。

症例ですが、まずは当科の症例で、13歳、19歳、24歳、と経時的に多少石灰化が進んでいるファール病の症例で、ケースレポートに報告した症例であります。その後、2番目に来た症例は、症例によって非常にまちまちなので、これをご覧になっていただきますように、脳幹がべたっと白く、松果体そして視床に強い。ところが、従来見られますような淡蒼球がやや弱い。はたしてこれもファール病としていいかというようなことで、都立神経病院の柳下先生、新潟大学の岡本先生にも画像を転送して見て頂いたのですが、あまり見たことがない症例とのことで、診断には困っているのですが、この症例はパーキンソン病研究会でも検討されておられます。主治医の先生は、**paedo-pseudo-hypoparathyroidism** はないかというようなことも考えているようですが、あまり特徴的な臨床ではないようです。この症例を出しましたのも、IBiCという名称で症例を収集したのですが、症例は非常に多様であることを提示させて頂きました。

このF-7は岩手県の症例で、画像で見ればファール病としていいのかなと思ったのですが、血清カルシウムが6.9というような値がありまして、ちょっと待てよとメールを送りまして、Ellsworth-Howard試験を行って、**Hypoparathyroidism**の診断がされております。

この症例はお姉さんがうつで自殺しており、息子さんが自閉症とのことです。治療として活性化ビタミンを投与していたところ、本人がうつ症状もよくなったということです。そして息子さんについても自閉症はもしかすると **familial hypoparathyroidism** ではないかということで、検査を勧めているのですが、今のところ受診はできないということでした。班会議の副産物として、こういった症例がわかって、治療できた症例として今回、紹介させていただきます。

先ほど、柴山先生からもお話がありましたけれども、いろいろ脳内の石灰化症を来す疾患はたくさんあります。特に小児の例、先ほどちょっと言いましたけれども、先天代謝異常症、特に小児の例でMR合併しているというような例が結構ありまして、その辺は非常に多様性が多いということですし、またこの中では柴山先生が報告された小阪・柴山病も数多くあるかと思えます。まだ教科書には載っていないということで、認識がまだ十分されていないというのが現状ではないかと思えます。

今回は頭部CTから、IBiC と勝手に名付けたのですが、原因が不明で場所は問わないという診断基準で症例を集めました。非常に疾患の多様性があるということで、やはりこちらに報告されている1例1例の検討が重要で、これから生化学的、遺伝子検索をするにしても、きちんとしたカテゴリーの中でまとまった検索をしていかなければならないと考えております。

また、全国疫学調査でどの程度の患者さんの症例があるのかということで、アンケートを出した中に、そんなに多くはなかったのですけれども、こういった調査をされても普段からやっていないと無理だから、実際はうちは小さい病院で1例1例のCTを見ないといけなくて、かなりの肉体作業を要するので十分協力できないというようなお話も頂いております。ご意見には、できるだけ誠実に1例1例答えていったつもりです。実際に、頻度が高いだろうということは、全例調査も必要だろうということで、実は岐阜大学の放射線科の先生方のご協力を得まして、うちの山田らを中心に非常に詳しく調べてくれました。実際、石灰化の割合は17.2%でしたが、斑状までの石灰化というのは1.3パーセントで、かなりの頻度で見られるというようなことがわかってきております。

こういった例を1例1例、かなりの労力でうちの山田が一生懸命調べてくれました。また、岐阜市民病院の放射線科の先生が出してくださったのですけれども、レポートの中にこういった石灰化、あるいは淡蒼球、歯状核、こういった言葉をもとに放射線科の先生方が出しているレポートを調べてくださいますと、岐阜市民病院の1年間で4,716例があって、その中でこの症例は41例で、同じ症例が重なっているのを抜いて、36例ありました。その中には生理的石灰化という症例もありましたが、一応14例がピックアップされました。そのうちのうち1例ですが、これは29歳の症例なのですが、フェール病と言っているような、臨床の症状までは詳しくわかりませんが、症例をピックアップすることができました。

ただ、こういった症例も放射線科の先生がきちんとレポートに書いてくれないとピック

アップすることができないのですけれども、何日もかかる手間を1時間でピックアップできるということで、こういったシステムを利用することによって、かなり脳内の石灰化を来す例というのもピックアップできるのではないかとということで、紹介させていただきました。

先ほどから課題になっておりますこのファール病と小阪・柴山病、DNTCとの関連はどのようなかということで、この班会議を立ち上げるときに小阪先生にご指摘いただきましたように、その関係がわかっていない。先ほどタウの話もありましたけれども、まだまだわからない面も多いので、それをきちんと考慮しながらファール病の研究を進めていく必要があるだろうと考えています。

これは小阪先生が送ってくださったメールで、一応小阪先生がDNTCの臨床特徴というようなことでまとめられましたものです。著明な石灰化というようなことで、あとそういったバイオマーカーがないかということは、いろいろな疾患で現在、求められておりますが、髄液中のリン酸過多の増加を小阪先生が、病理学的に神経原線維変化があるということで、このような診断を入れられたのかと思います。

ただ、先ほどもちょっと述べさせていただきましたが、小阪先生が報告されているデータは、もちろん当時と比較して現在のCTがかなり精度は高いということもあると思うのですけれども、非常に石灰化が小さな症例を報告されておられます。必ずしも脳内石灰化というものと淡蒼球の石灰化とパラレルないという印象は持っております。

どうしてもDNTCというものが病理診断に頼らざるを得ない、最終的には病理診断だということです。こういった血管周囲のカルシウムを含んだ沈着と頭部CTは並行しないのではないかとこのように感じております。また、先ほどいろいろ質問なり話題にもなっておりますが、何か生前に画像上診断する方法がないかということが、これからの課題になるのではないかと考えております。

生化学的検索ですが、重金属、タウ、メタルチオネイン、金属トランスポーター、こういったものが一つのバイオマーカーになるのではないかと、あるいは病変部位での組織の変化、生化学的分析も重要ではないかというふうに考えております。我々の研究の最初の発端となった3例です。この57例、76歳の症例はDNTC、小阪・柴山病ではないかと考えられます。ただ、年齢だけでは必ずしも区別できませんし、こういった症例の髄液を、本日参加しておられる長谷川先生に重金属を測定していただいたのですけれども、調べました。ここでアルツハイマー病とかパーキンソン、ALSとかを調べたのですけれども、その中でこのファール病というのは特異的です。鉄が溜まるお話もありましたが、髄液中に鉄が溜まっている、さらにファール病で非常に目立ったのは銅と亜鉛、ほか鉄、マグネシウムなど重金属も溜まっているということで、特に銅が4倍、亜鉛が3倍ということで、午前中に研究会がありましたメタルチオネインの結合というのが銅が4つ、亜鉛が3つということで、まずこの比率は我田引水ですけれども、メタルチオネインにぴったり重金属の結合の割合と合致します。メタルチオネインというのは18種類の金属が結合するという

ことで、これはもしかするとメタルチオネインが関係しているのではないかというのが研究の発端でした。

これは、先ほど言いましたけれども、髄液中の重金属のパターンを調べると、疾患に特異性があるということ今年報告しまして、論文としてインプレスされています。アルツハイマー病とレビー小体病で、レビー小体病ではマグネシウムとカルシウムが増えているという報告も昨年されております。

症例の数がまだ少ないので、今後またこの症例も含めて個々に検討していかなければならないのですけれども、これはトータルタウですけれども、当然、タウが高い。IBiCでは、ばらつきはあるのですけれども、アルツハイマーと全然差がない。ただ1例、富山から送られて参りましたファミリーな症例で非常にタウが高い。CJではないかというような教室内の話もありましたけれども、ファール病として石灰化が認められている症例のようです。トータルタウが非常に高い例がありました。

ちなみに、まだ開始したばかりなのですけれども、レビー小体病の中ではあまり上がっていないということで、リン酸過多としてメタルチオネインの測定ということで、何か診断的なマーカーなり、できれば小阪・柴山病とファール病も区別するような指標がないかということで現在、開始したところであります。1つは、そういう後方的なものを調べるのもありますけれども、時代の流れからすると網羅的なプロテオミクス解析をすることによって、特異的なタンパクをこれから見つけていきたいということで、そういったものをこの班研究から報告できればいいなと思っております。

遺伝子検索ですけれども、これもまだ開始したばかりで、午前中メタルチオネイン研究会もありましたが、そこでメタルチオネインには3種類あります。I、II というのは、ほとんど共存しているようなもので、最も代表的なIIA、ここの塩基がAからGが変わる。こういった変わるものを先ほど最初に永沼先生が発表されていましたが、変わることによって非常にメタルチオネインの発現量が低下することが言われています。

重金属の代謝が関係しているのではないかということで、まずは手始めに調べることにしたわけです。ファール病は、先天代謝異常というのであれば、1つの原因遺伝子ということを見つけることができるわけなのですけれども、これは中村祐輔先生が出されたシェーマですけれども、メタルチオネインIIAであれば、AがGに代わって、70パーセントの産生量となり、こういったものが30、40というふうにあると想定されるわけですけれども、そういったファール病という稀な病気、common variant かもしれませんが、variationの重なりによって、病気が起こるのだらうと考えられます。普通であれば、産生量が70パーセントに変わっても病気は発生しないわけですが、幾つかの組み合わせによって例えば70パーセント掛ける70パーセントによって49、50パーセントになった場合に、この病気が発症するというのがSNPの考え方です。ファール病においても、同じような病態が考えられるのではないかということで、まずはメタルチオネインIIAの1カ所だけを調べたのですが、教室の林らが中心になりましてIII、あるいは先ほど柴山先生からお話もありました

IBGC の遺伝子も海外で報告されていますので、そういった候補遺伝子というものも今後、日本人でもあるかと、ファミリーなケースで、調べていこうと計画しております。

ただ実際、こういったものを調べること自体が、うまく当たればいいのですけれども、なかなか池の中の鯉を槍で突くようなところもあります。今症例をできるだけ集めたいと思っています。それで、臨床的に、これはファール病としていいだろうという症例が集まれば、パーキンソン病でやられているような全ゲノム解析をすることもできますでしょうし、またファミリーなケースが多ければ、ホモ接合解マッピングを使って、疾患関連遺伝子をこれから見つけていきたいと考えています。

まだまだ計画の段階で、何もお話しすることはできないのですが、現時点では症例の収集が鍵だろうと考えています。これは、今年度の研究計画ですけれども、とにかく今は症例の収集ということをして行っております。開始してようやく収集をして、これから今年1年かけて検索をしていきたいと思っております。

その1つとして、今日いらっしゃっている柴田先生のもとで、患者さんの歯を利用して iPS 細胞をつくって、またそれを病態の治療をしようということで、今まで ALS で3例ありましたが、ファール病も今2例で iPS 細胞の作製が進んでいるということで、新しい手法を用いて病態の解明、治療法の開発していきたいと思っております。繰り返しになりますが、今は症例の収集というのが本研究会の一つの大きな成果の鍵になるのではないかと考えております。そのために今、外来のほうでもインターネットにファール病の患者さんの外来ということで紹介させていただきました。

まとめになりますけれども、実際、ファール病と言われている、**idiopathic bilateral calcification**、IBiC、欧米では IBGC という表現が一番多いかもしれません。そういった概念で疫学調査を開始しております。ただ、今お示したように実際は小阪・柴山病と言われるものは決して稀な病気ではなくて、結構そういう目で見れば、一般の外来にもかなりレビー小体病ほど多い疾患ではないかもしれませんが、症例として少なくはない印象があります。ただ、それを調査するに当たっても石灰化の大きさを決めてくれというようなお話もありましたけれども、病理との対応とか、何センチ以上が病的であるとか、そういう診断基準が出せればいいなと思っておりますし、また調査するに当たっては今ご紹介させていただいたような市民病院の先生がやっていたレポートシステムも利用して、症例の収集を図れたらいいなと思っております。

ただ、集まってくる症例は非常に多様性があります。特に小児の例では先天代謝異常、他の原因のある疾患もありますので、そこは均一な臨床的な疾患をまとめるということが今後、遺伝子の検索をするにしても、重要であると思っております。ファー症候群と柴山先生は言われていましたけれども、かなり **heterogenous** な病態であろうと考えております。

何とか検査診断をする方法がないかということで、それにはタウ、そして先ほどお話のあった毛細血管のカルシウムというのも、何かうまく **detect** する方法がないか、画像的になかなか難しいとなれば、髄液とか血清、ただし、髄液を取るということは数は今のとこ

る少ないのですけれども、そういった方法も組み合わせて小阪・柴山病との鑑別法というものを今後見出していきたいと思います。あと当然、疾患感受性遺伝子、やっぱり年齢による石灰化と言いましても、90 幾つになってもあまり石灰化の見られない症例もありますので、個体の感受性というのが大きいと思います。そういった何か疾患感受性遺伝子というようなものも探すためには、多数の症例がないと検出力が出ませんので、特に従来フェール病というのは家族例というのはあります。それはアルツハイマー病やALSやパーキンソン病同様、こういったものがまた1つの鍵になってくるだろうと思っています。

そういった中で、先ほどお話ししましたように診断基準ができて予防法とか治療法というものが今後模索できれば、実際に治療法もないよということで、あと何もやることがないからと言われるというような患者さんもおられたようで、そういった患者さんのためにも少しでも予防法なりができたなら良いと考えております。

脳内の石灰化という面ではフェール病、小阪・柴山病、伊藤先生がお話しされたような認知症という面からも、やはり小阪・柴山病という面では横糸、認知症という縦糸を軸に研究を展開していきたいと思っています。これは現状の研究内容で、まだまだこれからというような状況で、班研究が開始されて半年なのですけれども、ようやく全国から症例の収集が行われましたが、こういった会を通して、少しでも脳内の石灰化ということに関して注目していただいて、精神科、神経内科、そして放射線科の先生から症例の収集がいただければ、さらに研究が進むのではないかと考えております。

これは、本年度の班研究の先生方であります。そしてまた全国から症例をいただきました。先ほど言いましたように110例ですが、2月1日、つい最近ですけれども、95名の先生方から症例の登録をいただきました。まだ検体収集までは行っていないのですけれども、この場を借りまして厚く御礼を申し上げます。以上、現状報告と今後の研究方針です。

【質疑応答】

犬塚：ありがとうございます。ただいま進行状況等、あるいは今後の方針のお話をいただきましたけれども、何かご質問、あるいは感想、あるいはこうしたら良いというご提言等、ございましたらお受けしたいと思いますが、いかがでしょうか。はい、どうぞ。

高橋：1つだけ確認をしておきたいのですけれども、柴山先生と吉田先生のどなたも言明しなかったようですが、双方の発表スライドから、私にはDNTCは明らかに女性に多い疾患と映ったのですが、そのような理解でよろしいのでしょうか。あるいは、現在の臨床では、そのような性差はみられないということでしょうか。

保住：確かに女性が少し多いという印象はあります。ただ、我々が出している症例は3例ですけれども、2例は男性ですから、必ずしもそうとは断言できません。

高橋：私は、DNTC、つまり小阪-柴山病に関して言ったつもりです。それは精神神経疾患

の一つの疾患単位としたときに、症例報告をみる限りにおいて、こんなに女性の多い病気はないのではと感じました。少なくとも私の記憶では、柴山先生、吉田先生のお二人の提示例、それぞれ確か5例中4例は女性ではなかったですか。

保住：確かに女性ですよ。間違ったら申し訳ないですが、きちっとした統計ではないけれども、確かに女性のほうが少し多いかなという印象がありましたが、それが際立ってと言われると、そんなことはないのかなという気がいたします。確かに女性が多いというのは、先生のご指摘の通りだと思います。ありがとうございます。そういう面からまた集計をしてみたいと思います。

犬塚：その成人例のうち何パーセントが柴山病を占めるかというところもまだわかっていないところもありますね。

保住：病理所見で石灰化ということでファール病と報告されているものもあります。当初は年齢で40歳か50歳で区切れればいいのかと思ったのですが、年齢だけでは区切ったら診断を間違え、相互にかなり入り乱れているというような状況もあります。詳しい臨床情報は多く症例でまだ頂いていないのですが、小児神経専門先生で40歳、50歳くらいまでずっとフォローをされている先生もおられるので、たぶん若いときからずっと診ていらっしやるのではないのかと思います。これから二次調査、三次調査に入りますので、個々の症例についてはきちんと検討してゆく、また検体の収集がどのくらい得られるかということが今後の成果につながると考えております。もちろん、我々の検索の手法とか、**strategy**というのが最も大事だと思うので、その点もまたご教授いただけたら大変幸いです。

犬塚：ありがとうございました。ほかに何かご発言、ございませんでしょうか。よろしいですか。それでは、どうもありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

本邦における大脳基底核および小脳歯状核の石灰化の頻度

研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

研究協力者：山田 恵 林 祐一 保住 功

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

研究要旨

本邦における大脳基底核および小脳歯状核の石灰化の原因、頻度、臨床的意義について明らかにすることを目的とし研究を行った。1年間で施行した頭部 CT (全 2526 例) について、大脳基底核および小脳歯状核に石灰化像と思われる点状・斑状の高吸収域をみとめる症例につき、出現頻度、原疾患について電子カルテシステムを用いて調査した。435 例 (17.2%) に点状・斑状の脳内石灰化を認めた。65 歳以上では 24.4% と加齢に伴い頻度の上昇がみられた。石灰化の多発部位は淡蒼球であり、両側性が大半を占めた。また、斑状の大脳基底核石灰化に限ってみると、全体の 1.3% 程度にみられ、65 歳以上では 2.1% と頻度の上昇をみとめた。斑状石灰化例の原疾患は、副甲状腺機能低下症、フェール病、白質ジストロフィーなどがみられたが、頭痛、めまい、認知症、転移性腫瘍のスクリーニングなどで、偶然発見された例が大部分であった。65 歳以上の高齢者では、65 歳未満の群と比し、生理的沈着の範囲を上回る斑状の石灰化をきたす例が有意に増加していた ($p < 0.0005$)。

A. 研究目的

本邦における大脳基底核部および小脳歯状核の石灰化の原因、頻度、臨床的意義について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2009 年 10 月から 2010 年 9 月の 1 年間で施行した頭部 CT (2526 例) について、大脳基底核部および小脳歯状核に石灰化像と思われる点状・斑状の高吸収域を認める症例につき、出現頻度、原疾患について電子カルテシステムを用いて調査した。

(倫理面への配慮)

電子カルテシステムを用いた疫学的研究で

あり、厚生労働省の疫学研究の倫理規定に基づき、岐阜大学大学院医学系研究科の研究倫理委員会の承認をえて解析を行った。

C. 研究結果

0 歳～96 歳にわたる 2526 例中 435 例 (17.2%) に点状・斑状の石灰化が認められた。65 歳以上では 24.4% と加齢に伴い頻度の上昇がみられた。石灰化の多発部位は淡蒼球であり、両側性が大半を占めた。また、斑状の大脳基底核部石灰化に限ってみると、全体の 1.3% にみられ、65 歳以上では 2.1% と頻度の上昇を認めた。斑状石灰化例の原疾患は、副甲状腺機能低下症、フェール病、白質ジストロフィーなどがみられたが、頭痛、めまい、認

知症、転移性腫瘍のスクリーニングなどで、偶然発見された例が大部分であった。

D. 考察

過去の報告では、大脳基底核部の石灰化の頻度は 0.3 から 10%程度といわれている。今回の検討での頻度が高いのは、高齢者の比率が高いこと、CT の精度向上により微細な濃度変化もとらえられるようになったことなどが考えられた。65 歳以上の高齢者では、65 歳未満の群と比し、生理的沈着の範囲を上回る斑状の石灰化をきたす例が有意に増加していた ($p < 0.0005$)。これら高齢者例では、石灰化を伴う神経原線維変化型認知症も含まれていると考えられ、来年度は、神経症状との関連、地域性について検討を行う予定である。

E. 結論

大脳基底核の斑状の石灰化に限った頻度は、全 CT 施行患者の 1.3%、65 歳以上では 2.1%であった。65 歳以上の高齢者では、65 歳未満の群と比し、生理的沈着の範囲を上回る斑状の石灰化をきたす例が有意に増加していることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

* 第 52 回日本神経学会総会

頭部 CT による脳内石灰化の臨床的検討

山田 恵、浅野隆彦、林 祐一、星 博昭

犬塚 貴、保住 功

日時：平成 23 年 5 月 18 日（発表予定）

場所：名古屋国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の疾患感受性遺伝子の探索

研究分担者：林 祐一 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

研究協力者：橋本和宜 犬塚 貴 保住 功

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

研究要旨

本邦のフェール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）患者を対象に、本疾患の遺伝子バンクの設立を行った。全国より、24例（うち孤発例21例、家族例1家系3例）の末梢血DNAをバンクに登録した。バンク登録DNAをもとに、疾患感受性遺伝子の探索を行った。本年度は、重金属と関連のあるメタロチオネインIIA, III遺伝子プロモーター領域の1塩基多型(SNP)ならびにCa代謝、頭蓋内石灰化と関連のあるMGEA6遺伝子のp. P521A多型に関して、本疾患患者の頻度および正常例との比較を行った。IBGC1で高率にみられるMGEA6遺伝子p. P521A多型に関しては、本邦の特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症患者では、1例もみられなかった。また、メタロチオネインIIA, III遺伝子プロモーター領域のSNPに関しては、正常コントロール群と石灰化症患者では有意差は認めなかった。

A. 研究目的

フェール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）の原因遺伝子、疾患感受性遺伝子はいまだ不明である。そのため、本邦の患者を対象に本疾患の遺伝子バンクを設立し、疾患感受性遺伝子を同定することを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

正常ボランティアからのDNA 100例、フェール病（特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症）24例の末梢血からDNAを分離した。MGEA6に関しては、特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症 24例を対象にLemosらの報告に従い(Lemos, et al. J Mol Neurosci 2011)、プライマーを設定し、ABI 3100を用いてdirect sequence法を行い、

P521A遺伝子多型の有無を確認した。

MT-IIAのプロモーター領域の遺伝子多型(SNP) rs2866003 (-5A/G, c. -77A/G)に関しては、Hayashiらの報告(Hayashi Y, et al. ALS 2006)に従いプライマーを設定し、direct sequence法を行った。MT-IIIプロモーター領域の4箇所のSNPに関しては、JSNPのホームページ(Japanese single polymorphism database: <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>)上に公開されているのと同様にプライマーを設定し、direct sequence法を用いて行った。

(倫理面への配慮)

特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症遺伝子バンク登録患者の個人情報には十分配慮した。岐阜大学大学院医学系研究科の研究倫理委員会の承認をえて、遺伝子解析を

行った。

C. 研究結果

本疾患遺伝子バンク登録患者は、2011年3月現在、24例（うち家族性は1家系3名、弧発性21例）を遺伝子バンクに登録した。また、MGEA6 P521A 遺伝子多型に関して direct sequence 法を用いて検索したところ、そのような多型を持つ患者はいなかった。

次に MT-IIA のプロモーター領域の SNP (rs2866003, -5A/G, c. -77A/G) に関しては、特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症群で MAF 0.133, 正常コントロール群で MAF 0.898 ($p=0.427$), MT-III のプロモーター領域の SNP は正常コントロール群では、4箇所みられた。SNP rs3764344 では、特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症群で MAF 0.179, コントロール群 MAF 0.132 ($p=0.560$), rs 45492898 では、特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症群で MAF 0.000, コントロール群 MAF 0.044 ($p=0.259$), rs 3764335 では特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症群で MAF 0.233, コントロール群 MAF 0.321 ($p=0.339$), rs 3794706 では特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症群で MAF 0.250, コントロール群 MAF 0.367 ($p=0.339$)であった。

D. 考察

特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の遺伝子バンクを設立し、原因遺伝子、疾患感受性遺伝子に関して研究を進めている。

疾患感受性遺伝子については、特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症の北米家系 (IBGC1) で、MGEA6 遺伝子の p. P521A 多型との関連を示唆する報告がみられる¹⁾のみである。

我々は、まず、IBGC1 に関連する MGEA6 P521A 遺伝子多型の有無について、本邦の弧

発性患者21例、家族例1家系3例で検討したが、本邦の患者では、このような多型はみられなかった。

また、重金属との関連で注目されているメタロチオネイン IIA 遺伝子、III 遺伝子の各プロモーター領域の SNP の頻度について、本疾患患者ならびに正常コントロール症例を用いて検討したが、正常例と疾患患者に有意な差はなく、上記 SNP は疾患感受性に影響を与えていないものと考えた。

次年度は、バンク DNA をもとに、ホモ接合マッピング法を用いて原因遺伝子同定を行う予定である。

E. 結論

IBGC1 でリスクファクターと報告されている MGEA6 P521A variation に関しては、本邦の家族性および弧発性の特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症との関連はなかった。また、MT-IIA, MT-III プロモーター領域の SNP との関連はなかった。

[参考文献]

- 1) Lemos RR, et al. Population and computational analysis of the MEGA6 P521A variation as a risk factor for familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). J Mol Neurosci 2011; 43: 333-336.
- 2) Oliveira JR, et al. Analysis of candidate genes at the IBGC1 locus associated with idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) J Mol Neurosci 2007;33:151-154.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (2010/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- * 林 祐一, 橋本和宜, 犬塚 貴, 保住 功.
ヒトメタロチオネイン遺伝子SNPsの検
索 東海メタロチオネイン研究会
2010/12/23 (岐阜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

フアール病の髄液中の診断マーカーの検索

研究分担者：香村彰宏 岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年科

研究協力者：橋本和宜 林 祐一 保住 功

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

研究要旨

フアール病は、大脳基底核および小脳歯状核に石灰化をきたし、萎縮を伴わない疾患である。本研究において、フアール病の診断マーカーを見出すことを目的に、フアール病、フアール病同様の石灰化と共に前頭葉および側頭葉に高度な萎縮を伴う diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNFC)、アルツハイマー病、レビー小体病、心身症、正常圧水頭症患者の髄液中タウ濃度の測定を行った。我々は、フアール病において髄液中総タウ濃度が、レビー小体病、心身症、正常圧水頭症患者より高く、アルツハイマー病、DNFC と同等であることを明らかにした。

A. 目的

フアール病は、大脳基底核（線条体、淡蒼球）、小脳歯状核に石灰化をきたす疾患である。初老期認知症の中で、フアール病同様の石灰化とともに、病理学的に大脳皮質に瀰漫性に多数の神経原線維変化を認める疾患が日本から報告されている (DNFC Kosaka et al. 1994)。本研究では、フアール病、DNFC、およびその他の疾患(アルツハイマー病、レビー小体病、心身症、正常圧水頭症)における診断マーカーを見出すことを目的に、髄液中タウ濃度を測定した。

B. 方法

髄液中タウの測定

タウ測定キット (invisigen) を用いて、髄液中総タウ、リン酸化タウ (pT181、S199、S396) 濃度を定量した。髄液は、

psychosomatic disease (PSD): n=2、normal pressure hydrocephalus (NPH): n=6、Lewy body disease (LBD): n=2、alzheimer's disease (AD): n=9、Fahr disease (FD) n=7、DNFC n=1 を用いた。

C. 結果

①総タウ

総タウ量を検討した結果、各疾患患者の平均値は、PSD: 96.1 ± 32.3 pg/mL、NPH: 184.9 ± 81.0 pg/mL、LBD: 117.8 ± 20.7 pg/mL、AD: 476.1 ± 194.1 pg/mL、FD: 649.2 ± 607.4 pg/mL であった (図 2)。また AD、DNFC および FD 以外を一集団とした場合の平均値は、 153.7 ± 74.0 pg/mL であった (図 3)。FD に関しては、FD の明らかな 1 症例において他検体と比べて異常な高値 (1990.1 pg/mL) を認めた (図 1)。

Student's t-test 両側検定を行った

結果、ADはPSD、NPHおよびLBDに対し有意に総タウ濃度が高かった(PSD: $p < 0.001$ 、NPH: $p < 0.005$ 、LBD: $p < 0.001$) (図2)。また、ADでは、AD、DNTCおよびFD以外の集団に対し、有意に総タウ濃度が高かった($p < 0.001$) (図3)。平均値および傾向としても、ADとFD間の総タウ濃度に違いを認めなかった。

②リン酸化タウ

検出限界を越えず、十分な検出値を得られなかった。

D. 考察

FDの髄液では重金属の銅、亜鉛、鉄、マグネシウムの値が高いことを見出した。FDと鑑別が問題となるDNTCでは、その病理においてneurofibrillary tangles(NFT)が著明であることから、髄液中のタウによる鑑別を試みた。しかし、FDでもADおよびDNTCと同等の総タウ濃度を示し、その他の疾患より明らかに高い傾向を示した。総タウ濃度により、FDをAD、DNTC以外の疾患と区別が可能であると考えられた。本研究により、FDはタウオパチーの一種である可能性が示唆された。今後、髄液の濃縮によりリン酸化タウについても検討を行う。また、髄液中のたんぱく質の網羅的解析を行い、疾患特異的なたんぱく質を検索することも必要であると考えた。

E. 結論

FDは、ADおよびDNTCと同等の総タウ濃度を示し、その他の疾患より明らかに高い傾向を示した。本研究により、FDはタウオパチーの一種である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし