

稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用

土井由利子¹⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院疫学調査研究分野

研究要旨

HD は人種差が大きく、欧米人に比べ、日本人においてはその稀少性がさらに高いため、日本人に特化した疫学的エビデンスを得ることには難しい面がある。近年、欧米では、世界的な規模で大型の前向き多施設共同研究プロジェクトが進んでいる。本研究では、HD に関する疫学研究の文献レビューを行うとともに、主要な海外の研究プロジェクトに関する情報を収集した。これらの知見・情報が、今後、本邦における HD の疫学研究を実施して行く上で有用なものとなり得るよう取りまとめた。

A. 研究目的

難病は、その稀少性がゆえに治療法や医薬品の開発が進み難いという背景があったが、平成 26 年 5 月 23 日に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、安定的な医療費の助成および療養生活の環境整備とともに、医療に関する調査及び研究を推進することが明記され、平成 27 年 1 月 1 日より施行されることとなった。神経難病の中でも稀少性の高い疾患の一つにハンチントン病（HD）がある（平成 25 年度末特定疾患医療受給者証所持者数 897 人（0.7 人/人口 10 万）。

HD は人種差が大きく、欧米人に比べ、日本人においてはその稀少性がさらに高いため、日本人に特化した疫学的エビデンスを得ることは難しい面がある。そこで、本年度は、1) まず、HD に関する疫学研究の文献レビューを行い、これまでに蓄積された研究成果を集約するとともに、2) 近年、欧米を中心に進行している大規模な前向き多施設共同研究の動向に関する情報を収集することを目的とし、今後、それらの知見・情報が HD の疫学研究を実施して行く上で有用なものとなり得るよう取りまとめた。

B. 研究方法

PubMed を用い、キーワードを "Huntington's disease" "Huntington's chorea" "Epidemiology

"Cohort" "Environmental factor" "Life style" "Risk factor"、対象者を 20 歳以上の成人、発表年を 2000 年 1 月 1 日から現在までとし、検索を行った。研究デザインとしては、1) 代表性のある対象集団を用いた Prevalence/Incidence studies、2) 自然史に関する Cohort studies（臨床像、遺伝子、薬物療法、死亡・脱落）、3) 後天的要因に関する横断研究を中心に原文にあたり、加えて、引用されていた文献の中で、2000 年よりも前に発行されていたものであっても重要と思われる文献については、その原文にあたった。さらに、文献レビューを行う中で、主要な研究プロジェクトについて、その公式ホームページへアクセスし、情報を入手した。

なお、本研究は、文献等すでに公表された情報に基づくものなので、研究倫理審査の必要はない。

C. 研究結果

1) Incidence/Prevalence studies

Pringsheim ら¹⁾ が 2012 年に発表した HD の incidence/prevalence studies に関するシステマティックレビューに、それ以降に発表された幾つかの新たな研究、2000 年よりも前に発行されていたものであっても重要と思われる研究を加え、表 1 (incidence) と表 2 (prevalence) にまとめた。なお、1990 年以降の研究の多くは、DNA 分

析を用いた確定診断を行っている。

Incidence(/105/year)については、Pringsheimらの行ったメタ・アナリシによれば 0.38 (0.16-0.94)と推計された(文献 4、5、7、10)、英・米・加・豪に比べ、香港・台湾ではその頻度は約 10 分の 1 であった(表 1)。

Prevalence (/10⁵)については、上記のメタ・アナリシによる推計によれば、2.71 (1.55-4.72)と報告されている(文献 3、5、6、9-11、13、15-17、20、21)。Incidence と同様、英・米・加・豪等と比べ、日本・香港・台湾では、その頻度は約 10 分の 1 であった。さらに、同じ国であっても地域差のあることが示唆された(英・豪・日)(表 2)。

近年(2010 年) the General Practice Research Database (GPRD)を用いた Evansら¹⁴⁾による英国における HD の全国調査では、12.3 という、これまでの先行研究に比べて極めて高い値が報告されている。また、2012 年に、Fisher & Hayden¹⁹⁾が行ったカナダ(British Columbia)の研究では、DNA 分析による確定診断による推計値は全体で 10.4 (白色人種では 13.2)、これに厳格な臨床診断例も加えた推計値は 13.7 (白色人種 17.2)と報告されている。

2) HD に関する主要な海外のプロジェクト

HD に関する主要な海外のプロジェクトを表 3 にまとめた。1993 年に南北アメリカ・オーストラリア/ニュージーランドを中心に設立された Huntington Study Group (HSG)が、COHORT-HD (Cooperative Huntington's Observational Research Trial)、TRACK-HD (a multi-centre, multi-national prospective, observational biomarker study of premanifest and early stage HD with no experimental treatment)、PREDICT-HD (Neurobiological Predictors of Huntington's Disease)、PHAROS-HD (Prospective Huntington At Risk Observational Study)などのプロジェクトを立ち上げ、将来の臨床試験を見据えて、HD や HD at risk の自然史に関する観察研究(大規模な前向き多施設共同研究)

を行っている。2003 年には、欧州を中心に、同様の目的で、European HD Network (EHDN)が設立され、REGISTRY-HD (an Observational Study of the EHDN)などのプロジェクトが進行中である。さらに、2012 年には、南北アメリカ、欧州、オーストラリア/ニュージーランドを中心に、Enroll-HD が設立され、HD に関する基本情報や神経学的診察所見だけでなく、血液サンプル (DNA と細胞株)も併せて収集している。20,000 人の HD 患者・近親者のデータを収集することを目標としている。

各プロジェクトが収集する情報は、COHORT-HD と REGISTRY-HD では、主として基本情報および神経学的所見、TRACK-HD と PREDICT-HD では質問票(基本情報より詳細な情報)、画像および生体試料などである。登録された者は、1 年に 1 回、登録研究施設で診察・検査を受ける。

PHAROS-HD は、HD at risk 者を対象とし、発症に影響を及ぼす要因について究明することを目的としている。初回にブラインドで DNA 分析を実施する(結果は、本人、担当医、研究者に知らせない)。収集する情報は、the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)を中心に、その他の質問項目(気分、ライフイベント、HD at risk に対する態度・ビリーフ等)により得られる情報である。登録された者は、9 か月毎(5 年間)に評価を受ける。

3) 後天的要因等に関する研究

上記のプロジェクトでは、PHAROS-HD (約 1,000 人規模)で^{23, 24)}、食事と発症との関連に関する研究などが進行中である。地中海式食餌(構成要素)が HD の発症を遅延させる可能性が示唆されている。

上記プロジェクト以外では、比較的小規模の研究が行われている。(1) 男性に比べ、女性の生命予後が良かった。²⁵⁾ (2) 依存(アルコール、ドラッグ、タバコ)と発症年齢に有意な関連が示唆された(女性においてのみ)。²⁶⁾ (3) カフェイン摂取(190mg/日を 10 年以上)と発症年齢に

有意な関連が示唆された。²⁷⁾(3) ライフスタイルの消極性と発症年齢に有意な関連が示唆された。²⁸⁾(4) 運動により SF36 のメンタル・コンポーネント・サマリースコア(精神的側面の QOL)の有意な改善が示唆された。²⁹⁾(5) HD 患者では、対照者に比べ、メラトニンレベルの低下や夜間の活動性の亢進が示唆された(睡眠相後退症候群など概日リズム障害)。^{30, 31)}

D. 考察

Incidence/Prevalence の差異(表 1 と 2)は、Huntingtin gene haplotypes の人種差によるものであることから、やはり、日本人 HD 患者の自然史に関する知見が必要とされる。欧米人と日本人の HD 患者で、その症状や予後に差異があるか否か、確認しておく必要があると思われる。患者・家族が最も知りたい点は治療経過や予後であるので、個人差があるとはいうものの、偏りのない日本人 HD 患者集団の自然史を把握しておくなければならない。また、将来、欧米で HD に有効な薬剤が開発された場合に備えて、薬剤の有効性を評価する上でも、日本人 HD 患者集団の自然史を把握しておくことは必須であると思われる。

COHORT-HD や REGISTRY-HD は、1 年に 1 回、基本情報と神経学的診察所見をモニターして行く観察研究である。本邦では、新法の下、安定的な医療費の助成および療養生活の環境整備とともに、医療に関する調査及び研究を推進することが明記され、平成 27 年 1 月 1 日より施行されている。本邦で、COHORT-HD や REGISTRY-HD と同様の観察研究を実施することは、不可能なのだろうか? 日本人の HD 患者数は極めて少ないので、本法の下、自然史把握に必要なデータを収集し蓄積して行くのが、最も効率的で、本法の趣旨に最も適っていると思われる。

表 3 に示すような大規模な前向き多施設共同研究のほかに、HD と後天的要因(アルコール・ドラッグ・タバコ、カフェイン、運動、睡眠など)との関連を検討した 100 人程度の比較的小規模な

横断的研究も実施されていた。HD の非薬物療法・新薬開発に関するヒントとなるような研究成果が報告されていた。今後は、表 3 で示されているような大規模プロジェクトで、さらなる検証が進められるものと思われる。

日本人の HD 患者を対象とした疫学研究を進めて行くにあたり、短期的には、既存のデータ(診療録や臨床調査個人票)を用いた後ろ向き Cohort 研究や横断研究によって後天的要因を特定した上で RCT を実施し介入効果を評価する。長期的には、Cohort 研究を立ち上げる、あるいは、既存の患者登録制度を充実させるなどして、日本人の HD の自然史の詳細を明らかにして行くことが重要だと思われる。得られる研究成果は、HD 患者の治療・介護、家族へのサポート、カウンセリングを含めた地域医療連携、一般の人々への HD に関する知見の普及に役立てることができる。

E. 結論

HD は極めて稀少性の高い疾患であるため、データ収集が困難であり、それゆえに疫学研究を行うのが難しい面がある。近年、欧米では、大規模な前向き多施設共同研究プロジェクトが進んでいる。本研究では、HD に関する疫学研究の文献レビューを行うとともに、主要な海外の研究プロジェクトに関する情報を収集し、それらの知見・情報が、今後、本邦における疫学研究を実施して行く上で有用となり得るよう取りまとめた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

なし。

文献

1. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:1083-91.
2. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008;71:1496-9.
3. Kokmen E, Ozekmekci FS, Beard CM, O'Brien PC, Kurland LT. Incidence and prevalence of Huntington's disease in Olmsted County, Minnesota (1950 through 1989). *Archives of neurology* 1994;51:696-8.
4. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clinical genetics* 2001;60:198-205.
5. McCusker EA, Casse RF, Graham SJ, Williams DB, Lazarus R. Prevalence of Huntington disease in New South Wales in 1996. *The Medical journal of Australia* 2000;173:187-90.
6. Pavoni M, Granieri E, Govoni V, Pavoni V, Del Senno L, Mapelli G. Epidemiologic approach to Huntington's disease in northern Italy (Ferrara area). *Neuroepidemiology* 1990;9:306-14.
7. Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:337-42.
8. Panas M, Karadima G, Vassos E, et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clinical genetics* 2011;80:586-90.
9. Chang CM, Yu YL, Fong KY, et al. Huntington's disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Clinical and experimental neurology* 1994;31:43-51.
10. Chen YY, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of Huntington's Disease in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2010;35:250-4.
11. Nakashima K, Watanabe Y, Kusumi M, et al. Epidemiological and genetic studies of Huntington's disease in the San-in area of Japan. *Neuroepidemiology* 1996;15:126-31.
12. Kanazawa I. On prevalence rate of Huntington's disease in Ibaraki Prefecture. *Annual reports from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan* 1983;9:151-6.
13. 岸本謙一 中, 外川嘉子. 日本におけるハンチントン舞踏病の集団遺伝的研究. *環境医学研究所年報* 1957;9:195-211.
14. Evans SJ, Douglas I, Rawlins MD, Wexler NS, Tabrizi SJ, Smeeth L. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1156-60.
15. James CM, Houlihan GD, Snell RG, Cheadle JP, Harper PS. Late-onset Huntington's disease: a clinical and molecular study. *Age and ageing* 1994;23:445-8.
16. Shiwach RS. Prevalence of Huntington's disease in the Oxford region. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1994;165:414-5.

17. Watt DC, Sella A. A clinico-genetic study of psychiatric disorder in Huntington's chorea. *Psychological medicine* 1993;Suppl 23:1-46.
18. Morrison PJ, Johnston WP, Nevin NC. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *Journal of medical genetics* 1995;32:524-30.
19. Fisher ER, Hayden MR. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:105-14.
20. Pridmore SA. The prevalence of Huntington's disease in Tasmania. *The Medical journal of Australia* 1990;153:133-4.
21. Peterlin B, Kobal J, Teran N, Flisar D, Lovrecic L. Epidemiology of Huntington's disease in Slovenia. *Acta neurologica Scandinavica* 2009;119:371-5.
22. Kandil MR, Tohamy SA, Fattah MA, Ahmed HN, Farwiz HM. Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1994;13:202-10.
23. Marder K, Gu Y, Eberly S, et al. Relationship of Mediterranean diet and caloric intake to phenocopy in Huntington disease. *JAMA neurology* 2013;70:1382-8.
24. Marder K, Zhao H, Eberly S, Tanner CM, Oakes D, Shoulson I. Dietary intake in adults at risk for Huntington disease: analysis of PHAROS research participants. *Neurology* 2009;73:385-92.
25. Pekmezovic T, Svetel M, Maric J, et al. Survival of Huntington's disease patients in Serbia: longer survival in female patients. *European journal of epidemiology* 2007;22:523-6.
26. Byars JA, Beglinger LJ, Moser DJ, Gonzalez-Alegre P, Nopoulos P. Substance abuse may be a risk factor for earlier onset of Huntington disease. *Journal of neurology* 2012;259:1824-31.
27. Simonin C, Duru C, Salleron J, et al. Association between caffeine intake and age at onset in Huntington's disease. *Neurobiology of disease* 2013;58:179-82.
28. Trembath MK, Horton ZA, Tippett L, et al. A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:1444-50.
29. Busse M, Quinn L, Debono K, et al. A randomized feasibility study of a 12-week community-based exercise program for people with Huntington's disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT* 2013;37:149-58.
30. Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, Lammers GJ, Roos RA. Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2010;16:345-50.
31. Morton AJ. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. *Experimental neurology* 2013;243:34-44.

Table 1 Incidence studies of Huntington's disease (HD)

Study (Authors)	Country	Population	Diagnosis	Year	Incidence (/10 ⁵ /year)
Mercy et al. ²	UK (Cambridgeshire)	75,600	UHDRS	2000-2006	0.80
Kokmen et al. ³	USA (Minnesota)	106,000	Unspecified	1950-1989	0.30
Almqist et al. ⁴	Canada (British Columbia)	4 million	DNA analysis	1996-1999	0.69
McCusker et al. ⁵	Australia (New South Wales)	6,038,695	DNA analysis	1996	0.65
Pavoni et al. ⁶	Italy (Ferrara)	370,374	FH Symptoms	1971-1987	0.11
Ramos-Arroyo et al. ⁷	Spain (Navarra and Basque)	Unspecified	DNA analysis	1994-2002	0.47
Panas et al. ⁸	Greece (Nationwide)	10,964,202	DNA analysis	1995-2008	0.22-0.44
Chang et al. ⁹	China (Hong Kong)	5,440,000	DNA analysis	1984-1991	0.05
Chen & Lai ¹⁰	Taiwan (Nationwide)	23,000,000	Unspecified	2007	0.08

Note: The numerical superscripts correspond to the reference numbers listed in the references. All studies used administrative database or hospital chart review to identify cases with HD. UHDRS means the Unified Huntington's Disease Rating Scale. FH means family history.

Table 2 Prevalence studies of Huntington's disease (HD)

Study (Authors)	Country	Populaion	Diagnosis	Year	Prevalence (/10 ⁵)
<u>Japan</u>					
Nakashima et al. ¹¹	Japan (Tottori)	1,387,000	DNA analysis	1993	0.65
Kanazawa et al. ¹²	Japan (Ibaraki)	2,638,280	FH Symptoms	1982	1.10
Kishimoto et al. ¹³	Japan (Aichi)	3,339,000	FH Symptoms	1957	3.80
<u>Other countries</u>					
Evans et al. ¹⁴	UK (Nationwide)	3,515,986	Unspecified	2010	12.30
James et al. ¹⁵	UK (Wales)	1,393,900	Unspecified	1994	6.20
Shiwach ¹⁶	UK (England)	2,437,000	DNA analysis	1991	5.66
Watt & Seller ¹⁷	UK (England)	2,520,000	Unspecified	1988	4.00
Morrison ¹⁸	Ireland (Northern Ireland)	Unspecified	DNA analysis	2001	10.60
Kokmen et al. ³	USA (Minnesota)	106,000	Unspecified	1990	1.90
Fisher & Hayden ¹⁹	Canada (British Columbia)	4,609,659	DNA analysis	2012	10.4-13.2
McCusker et al. ⁵	Australia (New South Wales)	6,038,695	DNA analysis	1996	6.29
Pridomore ²⁰	Australia (Tasmania)	447,000	FH Symptoms	1990	12.10
Peterlin et al. ²¹	Slovenia	2,011,614	DNA analysis	2006	5.16
Pavoni et al. ⁶	Italy (Ferrara)	370,374	FH Symptoms	1987	1.87
Panas et al. ⁸	Greece (Nationwide)	10,964,202	DNA analysis	1995-2008	0.25-0.54
Kandil et al. ²²	Egypt (Assiut)	42,000	Unspecified	1988-1990	21
Chang et al. ⁹	China (Hong Kong)	5,440,000	DNA analysis	1984-1991	0.37
Chen and Lai ¹⁰	Taiwan (Nationwide)	23,000,000	Unspecified	2007	0.42

Note: The numerical superscripts correspond to the reference numbers listed in the references. All but one study, door-to-door survey conducted by Kandil et al., used administrative database or hospital chart review to identify cases with HD. Evans et al. used the General Practice Research Database (GPRD). FH means family history.

Table 3 On-going projects on Huntington's disease (HD)

Projects	Countries	Founding
(1) Huntington Study Group (HSG)	USA, Canada, Europe, Australia, New Zealand, South America	1993
· COHORT-HD (Cooperative Huntington's Observational Research Trial)		
· TRACK-HD (a multi-centre, multi-national prospective, observational biomarker study of premanifest and early stage HD with no experimental treatment)		
· PREDICT-HD (Neurobiological Predictors of Huntington's Disease)		
· PHAROS-HD (Prospective Huntington At Risk Observational Study)		
http://www.huntington-study-group.org		
(2) European HD Network (EHDN)	Europe	2003
· REGISTRY-HD (an Observational Study of the EHDN)		
http://www.euro-hd.net/html/network		
(3) Enroll-HD	North America, Europe, Latin America, Australia/New Zealand, some countries in Asia	2012
· A Prospective Registry Study in a Global HD Cohort		
http://www.enroll-hd.org/html/about		