

2015/000/A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類
と診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 保住 功

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と
診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書



平成 28 (2016) 年 3 月

研究代表者 保住 功

Isao Hozumi, MD, PhD, FACP

岐阜薬科大学薬物治療学

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	保 住 功	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	教授
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	教授
	塩入俊樹	岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野	教授
	竹内登美子	富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学	教授
研 究 協 力 者	井上治久	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門	教授
	位田雅俊	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	黒滝直弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学	講師
	小阪憲司	横浜市立大学医学部精神医学教室	名誉教授
	小林清樹	札幌医科大学神経精神医学講座	講師
	柴山漠人	あさひが丘ホスピタル	名誉院長
	田中真生	東京大学医学部附属病院神経内科	医員
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
	林 祐一	岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科	講師
	本田英輔	本田労働衛生コンサルタント事務所	所長
	村岡宏子	東邦大学看護学部成人看護学	教授
	山田 恵	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	臨床講師
吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究科神経病理学	教授	
事 務 局	二木由紀子	岐阜薬科大学 薬物治療学 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8121 F A X 058-230-8121 e-mail nikiy@gifu-pu.ac.jp	
経理事務担当者	林 周平	岐阜薬科大学 庶務会計課政策係 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8100 内線3588 F A X 058-230-8200 e-mail syomuk@gifu-pu.ac.jp	

(注) E x e lソフトにて作成のこと。

事務局部分の所属等欄については、住所、電話、F A Xについても記載すること。

経理事務担当者については、電話、F A X、E-MAILについても記載すること。

事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。

字体はMS明朝で統一すること。

研究班名は「研究課題名＋班」とすること。

表題の文字の大きさは14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。

難病情報センターホームページ上では「事務局」及「経理事務担当者」は、

非公開といたします。

目次

I. 総括研究報告

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの
確立に関する研究 1

岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功

II. 分担研究報告

1. 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の遺伝子検索 (PDGFB, PDGFRB) . . . 7

岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功 ほか

2. 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の遺伝子検索 (SLC20A2) . . . 9

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 犬塚 貴 ほか

3. IBGC 患者の頭痛、生活習慣に関する疫学調査 11

岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野 塩入俊樹 ほか

4. 非アルツハイマー型認知症患者と家族の語り分析に基づいた実態把握と
社会的支援に関する研究 13

富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学 竹内登美子 ほか

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 21

IV. 研究成果の刊行物・別冊 23

V. 参考資料 25

・ 班会議ポスター 27

・ 概要・診断基準 29

・ 臨床個人調査票 35

I. 総括研究報告

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と 診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学・教授）

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・教授）

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野・教授）

竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学・教授）

研究要旨

我々は継続して、特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の登録、DNA の収集を行っている。これまで 200 症例を超える患者の登録があった。これらの IBGC 患者の中から、10 症例に *SLC20A2*、5 症例に血小板由来成長因子（*PDGF*）*B* 遺伝子変異をそれぞれ新規に見出した。IBGC 患者の語りから頭痛を訴える症例が少なからずあることがわかり、これまで登録された症例の頭痛に関する調査を行った。また、脳内の石灰化とびまん性神経原線維変化をきたす疾患（DNTC）をターゲットに、老年精神医学会専門医を対象として全国疫学調査を行った。今後は分子、遺伝子に基づいた分類、病態の解析を行っていく。また、*SLC20A2* に変異を認めた 6 症例の語りに基づく質的内容分析を行った。上記を基盤とした今後の診療ガイドラインの作成は、医療水準のさらなる向上に役立つ。

A. 研究目的

IBGC 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、その臨床症状を明らかにする。それを基盤として、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT 機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高める。総合的な診療ガイドラインの作成を目指す。

- ・日本老年精神医学会専門医へ IBGC に関するアンケートを送付し、症例を収集し、解析を行う。
- ・*SLC20A2* 遺伝子変異を有する患者および DNTC 患者と家族を対象として、インタビューを行い、記録された語りの質的内容分析を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析に関する研究は、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに東京大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

疫学調査および研究計画は岐阜薬科大学および岐阜大学の倫理審査委員会の承認を受け、実施した。

語りに基づく質的研究は、富山大学と岐阜大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

B. 研究方法

- ・IBGC 患者において *SLA20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR-1* の遺伝子変異について解析を行う。次世代シーケンサー（NGC）による新規遺伝子変異の検索を行う。
- ・頭痛に関する調査をこれまで登録された IBGC 患者に対し、主に各医療機関を介して行い、得られた結果を解析する。

C. 研究結果

IBGC 患者について検索を行い、現在まで *SLC20A2* 遺伝子について 96 症例中 10 症例、*PDGFB* 遺伝子について 144 症例から 5 症例に新たな遺伝子変異が認められた(平成 28 年 1 月末現在)。頭痛に関する調査を IBGC 患者(175 症例)に対し主に各医療機関を介して行った。返信が得られた 83 例のうち、34%の症例(28 例)で頭痛が認められた。女性が約 2 倍多く、頭痛の性状は全体としては、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。日本老年精神医学会専門医へ IBGC 症例に関するアンケートを送付し(884 通)、平成 28 年 1 月末現在まで 42 症例が登録された。症例は女性が 3 倍多く、年齢は主に 60 歳から 90 歳であった。*SLC20A2* 変異を有する患者 (IBGC3 と分類) 6 名を対象として、語りに基づいた質的内容分析を行い、6 つのカテゴリーと 17 のサブカテゴリーが抽出された。さらに、DNTC (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification = 小阪・柴山病) の患者 3 名とその配偶者 3 名に、半構成的インタビューを実施し、特に 1) 専門医受診までに複数の病院を巡るといふ困難な体験、2) 治療法がなく進行する不安が明確となった。

D. 考察

IBGC 患者の遺伝子 *SLC20A2*、*PDGFB* に変異を見出したことで、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態の解明が進展する。頭痛のアンケート調査では 34%の症例に頭痛が認められた。女性が約 2 倍多く、頭痛の性状は、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。DNTC 症例の検索は進行中であり、登録症例が増えつつある。タウを可視化した PET 所見も踏まえ、臨床的に DNTC として、より診断が確実な症例を用いて臨床症状、病態の解明、原因・関連遺伝子の

検索を行っていく。IBGC3 患者には家族性疾患ゆえの苦悩や思考過程があることが明らかとなった。ゆえに、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。

E. 結論

IBGC 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、その臨床症状を明らかにしていく。それらを基盤に、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT 機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高めていく。今後も引き続き、包括的な診療ガイドラインの完成を目指していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

(関連論文)

- The type III transporters (PiT-1 and PiT-2) are the major sodium-dependent phosphate transporters in the mice and human brains. Inden M, Iriyama M, Zennami M, Sekine S, Hara A, Yamada M, Hozumi I. Brain Research, in press.

2. 学会発表

- 特発性基底核石灰化症患者における血小板由来成長因子遺伝子の変異検索. 二宮勇平、金子雅幸、位田雅俊、栗田尚佳、犬塚 貴、保住 功 日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 平成 27 年 11 月 1 日、名古屋市
- 家族性難病と告げられ症状の進行を予測しながら生きる人の体験. 竹内登美子 第 28 回 日本看護福祉学会学術大会 平成 27 年 7 月 14 日、福岡市
- 家族性難病と告げられ症状の進行を予測しながら生きる人の体験. 竹内登美子 第 28 回 日本看護福祉学会学術大会 平成 27 年 7 月 14 日、福岡市

- ・ 本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) の臨床的・遺伝学的検討 (第 2 報) 山田恵、田中真生、金子雅幸、二宮勇平、栗田尚佳、位田雅俊、林祐一、石浦浩之、三井純、岩田淳、犬塚貴、辻省次、保住功 第 57 回日本神経学会学術大会で発表予定 平成 28 年 5 月 神戸

(関連発表)

- ・ 特発性基底核石灰化症 (IBGC) の疾患特異的 iPS 細胞を用いた細胞モデル作成 関根信一郎、保住 功、井上治久他 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」シンポジウム 2015 年 12 月 14 日 東京
- ・ 家族性特発性基底核石灰化症の患者由来 iPS 細胞の作製と機能解析 亀井孝紀、位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、柴田 敏之、保住 功 日本薬学会第 136 年会で発表予定 2016 年 3 月 26～29 日 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. 分担研究報告

特発性基底核石灰化症（IBGC）の遺伝子検索（*PDGFB*, *PDGFRB*）

研究分担者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）
研究協力者： 二宮勇平、金子雅幸*、栗田尚佳、位田雅俊（岐阜薬科大学大学院薬物治）
（* 現 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学）
山田 恵、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）
田中真生、辻 省次（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

研究要旨

継続して全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の登録、DNAの収集を行った。収集できた症例のDNAから、現在まで血小板由来成長因子（*PDGF*）*B*遺伝子5症例、血小板由来成長因子受容体（*PDGFR*）*B*遺伝子1症例に新規の変異を見出した。

A. 研究目的

IBGC患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目的とする。

B. 研究方法

IBGC患者（144症例）のDNAについて、*PDGFRB*、*PDGFB*の遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行った。

次世代シーケンサー（NGC）による新規遺伝子の検索を行う。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification（DNTC）患者のDNAを対象に、*PDGFRB*、*PDGFB*の遺伝子変異について検索を行う。

変異が見られた患者について、血清中PDGF-BB値をEnzyme Linked ImmunoSorbent Assay（ELISA）で測定する。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理

指針に従い、岐阜大学ならびに東京大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNAの採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報には匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

C. 研究結果

IBGC患者において、5症例に*PDGFB*遺伝子に新たな変異を見出した（未公開）。このうち、3例についてELISAでの血清中PDGF-BB測定値の低下が確認された。

またDNTC患者において、*PDGFRB*遺伝子の新たな変異を見出した。しかしながら、この患者家族内で変異非保有にもかかわらず、基底核の両側石灰化をきたした者が確認された。

D. 考察

本邦において、IBGC患者の遺伝子検索により*PDGFB*に変異を見出し、一部でPDGF-BBの発現量低下が確認された。変異による

PDGF-BBの量的あるいは質的変化がIBGCの発症に関連していると考えられる。

一方、*PDGFRB*の変異については、患者家族内で変異非保有にもかかわらず石灰化が生じている者が見つかり、今後IBGCおよびDNTCの発症と変異との関連について慎重な検討を要する。

これらの結果を基盤に、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態解明を推進する。

遺伝子診断に基づいた分子病態解明、分類はレベルの高いガイドラインの作成に寄与する。

E. 結論

現在まで、継続したIBGC患者のDNAの検索から*PDGFB*で総計5症例に新たな遺伝子変異を見出した。

またDNTC患者において*PDGFRB*で1例の新規遺伝子変異を見出したが、この変異とDNTCの発症との関連については疑問が残り、今後さらなる検討を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

特発性基底核石灰化症患者における血小板由来成長因子遺伝子の変異検索. 二宮勇平、金子雅幸、位田雅俊、栗田尚佳、犬塚貴、保住功 日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 平成27年11月1日、名古屋市

第6回特発性脳内石灰化症班会議 平成28年2月6日、岐阜市にて報告

本邦における特発性基底核石灰化症 (IBGC) の臨床的・遺伝学的検討 (第2報) 山田恵、田中真生、金子雅幸、二宮勇平、栗田尚佳、位田雅俊、林祐一、石浦浩之、三井純、岩田

淳、犬塚貴、辻省次、保住功 第57回日本神経学会学術大会で発表予定 平成28年5月 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特発性基底核石灰化症（IBGC）の遺伝子検索（*SLC20A2*他）

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（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

栗田尚佳、二宮勇平、金子雅幸*、位田雅俊、保住 功

（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

（* 現 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学）

田中真生、辻 省次（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

研究要旨

継続して全国からの特発性基底核石灰化症(IBGC)の登録、DNA の収集を行った。今年度は新規に3症例（家族例2例、孤発例1例）の新規変異を見出した。収集できた症例のDNA から、現在まで、*SLC20A2*の新規変異を総数で10症例見出した。

A. 研究目的

IBGC患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目的とする。

B. 研究方法

IBGC患者（96症例）のDNAについて、*SLC20A2*遺伝子変異の有無について直接塩基配列決定法による解析を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜大学ならびに東京大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNAの採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報は匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

C. 研究結果

IBGC患者において、今年度は3症例で*SLC20A2*に新たな変異を見出した（未公開）。

家族例2例、孤発例1例であった。臨床症状は運動誘発舞踏アテトーゼ、振戦、意識消失など多岐にわたっていた。

D. 考察

本邦において、IBGC患者の遺伝子を検索し、*SLC20A2*に変異を見出したことで、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態の解明が進展する。

これらの成果は分子病態を基盤とした診療ガイドラインの作成に寄与する。

今後は2015年に新たに原因遺伝子として報告された*XPR1*の遺伝子変異検索をすすめるとともに、次世代シーケンサを用いた新たな原因遺伝子の検索もすすめていく予定である。

E. 結論

現在まで、IBGC患者のDNAの検索から*SLC20A2*で総計10症例に新たな遺伝子変異を見出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 6 回特発性脳内石灰化症班会議（平成 28 年 2 月 6 日、岐阜市）にて報告した。

第 57 回日本神経学会学術大会で発表予定である。（平成 28 年 5 月、神戸）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

DNTC 患者症例の収集と IBGC 患者の頭痛・生活習慣に関する疫学調査

研究分担者： 塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野）

研究協力者： 栗田尚佳、位田雅俊、保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

平田幸一（獨協医科大学内科学（神経））

永田知里、田村高志（岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野）

研究要旨

IBGC における診断ガイドライン確立・策定のため、日本老年精神学会の協力を得て、引き続き、DNTC の症例の収集を行っている。また、IBGC 患者の頭痛に注目し、昨年度より IBGC 患者に対する全国的な頭痛のアンケート調査を実施している。一次調査として頭痛の有無、分類について調査した。一次調査のアンケート回収率は 44.4%であった（送付総数：175 通、返信数：83 通）。返信があった 83 例のうち、34%の症例（28 例）で頭痛があった。頭痛があった 28 症例のうち、性別割合は男性（37%）に比べ、女性（63%）の方が約 2 倍多かった。頭痛に関する分類について、アンケートの結果を基に集計したところ、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。さらに、一次調査で頭痛を訴えた 28 例について、HIT-6、MIDAS の質問票を用い、二次調査として頭痛の日常生活に与える影響の調査を行った。二次調査のアンケート回収率は 57.1%であった。回答者の約 6 割で HIT-6 の有意なスコア（50 以上で日常生活に影響あり）を示した。また、頭痛の重症度と脳内石灰化の間では、相関は認められなかった。さらに、IBGC における生活習慣のリスクファクターについては、家族例に絞り調査を進行中である。

A. 研究目的

IBGC における診断ガイドライン確立・策定のため、日本老年精神学会の協力を得て、引き続き、DNTC の症例の収集を行う。また、平井行して、我々は IBGC 患者の頭痛に注目し、全国規模の頭痛のアンケート調査を実施する。本調査では、IBGC における頭痛症状の詳細な調査を行うことで、脳内石灰化の程度などの IBGC 症状と頭痛の関連性を見出し、診療ガイドライン確立・策定に役立てる。さらに生活習慣におけるリスクファクター調査を行い、疾患モデルの作成等に役立てる。

B. 研究方法

一次調査として頭痛に関する質問票を IBGC 患者（175 症例）に対し各医療機関を介して郵送した。質問票の質問項目ごとに、集計し頭痛の性状について解析する。さらに二次調査として、HIT-6、MIDAS の質問票を用い、頭痛の日常生活に与える影響の調査を行った。すべての頭痛に関する調査は獨協医科大学神経内科 平田幸一先生の御協力の下、行われた。生活習慣におけるリスクファクター調査の質問票の作成は、岐阜大学大学院 医学系研究科 疫学・予防医学分野 永田知里先生の御協力の下、行われた。

(倫理面への配慮)

すべてのアンケート調査および研究計画は岐阜大学および岐阜薬科大学の倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

日本老年精神学会の協力を得て、引き続き、DNIC の症例の収集を継続し、42 症例の登録があり、2 症例で DNA が採取された（平成 28 年 1 月末現在）。

頭痛の一次調査としてその有無、分類について調査した。一次調査のアンケート回収率は 44.4%であった（送付総数：175 通、返信数：83 通）。返信があった 83 例のうち、34%の症例（28 例）で頭痛があった。頭痛があった 28 症例のうち、性別割合は男性（37%）に比べ、女性（63%）の方が約 2 倍多かった。頭痛に関する分類について、アンケートの結果を基に集計したところ、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。さらに、一次調査で頭痛を訴えた 28 例について、HIT-6、MIDAS の質問票を用い、二次調査として頭痛の日常生活に与える影響の調査を行った。二次調査のアンケート回収率は 57.1%であった。回答者の約 6 割で HIT-6 の有意なスコア（50 以上で日常生活に影響あり）を示した。また、頭痛の重症度と脳内石灰化の間では、相関は認められなかった。

IBGC における生活習慣のリスクファクターについては、家族例に絞り調査を進行中である。

D. 考察

IBGC において、前兆のない片頭痛の傾向を示す患者の割合が多かった。また、頭痛の重症度と脳内石灰化の程度には、相関は認められない様であった。しかしながら、なぜ IBGC で前兆のない片頭痛が多いのかは、不明であ

り、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

IBGC において、前兆のない片頭痛の傾向を示す患者の割合が多かった。頭痛の重症度と脳内石灰化の程度には、相関は認められない様であった。生活習慣におけるリスクファクターについては、引き続き検討していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

Characterization for Headache in Idiopathic Basal Ganglia Calcification in Japan. Kurita H et al, In preparation.

2. 学会発表

未発表、第 6 回特発性脳内石灰化症班会議（平成 28 年 2 月 6 日、岐阜市）にて報告した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

非アルツハイマー型認知症患者と配偶者の語り分析に基づいた実態把握と
医療的支援に関する研究

研究分担者：竹内 登美子（富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学）

研究協力者：井上 綾子（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

山田 恵（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

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）

堀田 みゆき（岐阜大学医学部附属病院）

福原 隆子（元 岐阜大学医学部看護学科）

保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

研究要旨

非アルツハイマー型認知症（NATD）の中でも、主に脳内石灰沈着とびまん性の神経原線維変化を伴う diffuse neurofibrillary tangle with calcification（DNTC）について検討した。DNTC の臨床診断がより確実な患者 3 名とその配偶者 3 名に、半構成的インタビューを実施した。その結果、特に 1) 専門医受診までに複数の病院を巡るという困難な体験、 2) 治療がなく進行する不安が明確となった。DNTC の生前の、より正確な診断のためには、タウ PET 検査などの更なる検討・開発が必要である。本研究における成果は、今後のレビー小体型認知症等との比較検討において、患者の医療的支援における基軸となる。

A. 研究目的

NATD の中でも、特に DNTC は生前に正確な臨床診断が困難なため、その実態もケアに対する対処法も明らかではない。本研究の目的は、NATD の中でも、特に DNTC に焦点を当て、その診断法と対象をより明確にして、患者と配偶者の語りの質的内容分析を行い、治療法が未だない患者とその家族の生活の実態を明らかにすることである。このことによって、患者・家族に対する理解が深まり、より良い医療的支援の示唆を得ることができる。

B. 研究方法

B-1 研究対象者

特発性基底核石灰化症（IBGC）（注：従来慣例的に‘ファール病’と呼称されてきた）として、診断、登録された患者群から指定難病である IBGC の診断基準、下記の小阪憲司博士が提唱する診断基準（表 1）を参考に選別した 3 名の患者。血液、遺伝子、髄液、画像検査（頭部 CT 検査、頭部 MRI 検査、脳血流シンチグラフィ、タウ PET 検査）から、バイオマーカーを検出して、より正確な臨床診断を目指した。

更に、患者の配偶者で研究参加の同意を得ることができた 3 名を加え、3 夫婦、6 名を研究対象者（以下、研究参加者と明記）とした。

表1 DNTCの臨床特徴(小阪憲司博士による)

- ・初老期に発病するが、老年期の発病もある
- ・緩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
- ・特有な画像所見
 - # 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、副甲状腺に異常がない
- ・診断を支持する所見
 - # 散発性の発症
 - # 後期には健忘失語などのdysphasiaを示す
 - # 後期には錐体路・錐体外路症状が出現
 - # 早期には後頭葉・頭頂葉症状を示さない
 - # 髄液中のリン酸化タウの増加

B-2 データ収集方法

1) 研究参加者のリクルート手順

患者の担当医から本研究への協力依頼が話された。次に、その依頼に同意された患者と家族を対象として、改めてインタビュー担当者が研究参加に関する説明を文書と口頭で行い、自らの体験を語っても良いと話された方に文書で同意を得た。

2) 記録からの情報収集

基礎情報として性別、年齢、職業、家族歴、既往歴、現病歴、その他特記事項を診療録から収集した。

3) 半構成的面接

プライバシーの守られた個室で患者と配偶者別々に、半構成的面接を行った。面接は難病患者へのインタビューを実施した野上ら(2005)、森谷ら(2009)の質的研究に準じて作成したインタビューガイド(表2)に沿って実施し、研究参加者の回答に応じて随時質問を追加した。面接時間は30~60分で原則1回とした。また、許可を得てICレコーダーにて会話内容を録音した。

表2 インタビューガイド

1. 病気が見つかった経緯
2. 病名告知の内容と病名を聞いた時の思い
3. 今の病気に対する思い
4. これまでの悩みや不安、苦勞
5. 普段の生活
6. 病の体験を通して得られたこと
 - ・患者の家族としての体験から得られたこと[家族]
7. 医療、支援体制に望むこと
8. 同じ病の人々への助言や伝えたいこと
 - ・同病者と暮らす家族への助言や伝えたいこと[家族]
9. 言い残したことや最後に付け加えたいこと

B-3 分析方法

分析は北・谷津(2009)の方法に準じて、1事例毎の質的内容分析を行った。まず、研究参加者ごとに逐語録を読み返し、研究課題に沿ってデータを抽出した。次に、抽出されたデータの背後にある意味に注目し、再度逐語録全体を読み直しながら研究参加者の反応に含まれる中心的意味を抽出した。最後に、抽出された中心的意味の類似するものを研究参加者ごとにまとめて表題をつけた。

B-4 倫理的配慮

髄液検査等の臨床研究、遺伝子検索については、当該大学の倫理審査委員会の承認、ならびに患者から文書による同意書を得て、施行した。患者と配偶者に対する面談は本人の自由意思で、文書と口頭で説明し、文書による同意を得て行った。当該大学の倫理審査委員会で承認を得て、施行した。

C. 研究結果

C-1 研究参加者の概要

臨床症状、検査所見から総合的に、DNTCと診断された3人は、47~72歳の患者であった。A氏(47歳、妻AFさん40歳)

会社員の男性で、九州地方在住。1年程前

に通勤途中で道に迷い、意識消失した状態で警察に発見された。その後も時々、行方不明となる。近医を受診し脳内石灰化を指摘され、総合病院へ紹介された。その総合病院でフェール病の疑いと告げられ、専門医を紹介される。HDS-R 25 点、MMSE 27 点、頭部 CT 検査で、両側淡蒼球に班状、小脳歯状核に点状の石灰化を認め、脳血流シンチグラフィで、両側前頭葉、右頭頂葉、左小脳に血流低下を認めた。専門医から DNTC と考えられると告げられ、その 1 ヶ月後にインタビューを実施した。A 氏は現在、休職しており、家の農業を手伝っている。

B 氏 (59 歳、妻 BF さん 59 歳)

東海地方在住。頭部外傷で某病院に救急搬送され、頭部 CT 検査で、両側淡蒼球に班状、大脳白質深部と小脳歯状核に点状の石灰化が見つかり、専門医を紹介される。HDS-R 29 点、MMSE 29 点、FAB 16 点で、脳血流シンチグラフィで両側前頭葉、頭頂葉、左側頭葉底部に血流低下を認めた。本人と妻は最近、物忘れ症状の進行を懸念している。息子がクローン病である。検査所見から専門医に DNTC 初期の疑いと告げられ、インタビューを 5 日後に実施した。

C 氏 (72 歳、妻 CF さん 68 歳)

近畿地方在住。2 年程前より歩行時につまづくようになり、近医で頭部 CT 撮影し、脳内石灰化が発見された、某医科大学病院への受診を勧められる。検査入院後にフェール病の疑いと告げられた。息子がインターネットでフェール病の専門医の存在を調べ、受診に至る。長谷川式 20 点、MMSE 22 点、発語障害、すり足歩行を認めた。頭部 CT 検査で、両側淡蒼球に点状、小脳歯状核に班状の石灰化、脳血流シンチグラフィで両側前頭葉、小脳に優位な低下を認めた。DNTC の疑いと診断され、その 1 週間後にインタビューを実施した。

C-2 個別分析結果

表題は【 】, 中心的意味は《 》を用いた。

1) A 氏と妻の体験

意識消失の状態が発見された A 氏と妻は、《幾つも病院を巡ってから専門医に紹介される》という【専門医受診までの困難】を体験しており、専門医受診後も《病気について分からない事ばかりで戸惑う》という、【病気が分からない戸惑い】の日々を過ごしていた。

このような中、夫は《普段と同じように生活》しながら《病気はどうしようもなく自分に頑張れと言いつつ聞かす》という【病気の自分を励ます】自己対処法をとっていた。また、《家族のために経済的に頑張らないといけない》と思いながらも、《他人に迷惑をかけそうに職場復帰を躊躇する》という【家計と病気の間で職場復帰を悩む】日々を送っていた。

一方妻は、収入や子供のことで《経済的心配があり仕事に復帰して欲しい》気持ちと、《会社を辞めてでも元気になって欲しい》という【職場復帰を願うが辞めて元気になってほしい】という揺れ動く気持ちで生活していた。また、病気のことで子供や犬に八つ当たりする夫に、《穏やかで明るい夫に戻って欲しい》と願いつつ、ある時は《夫に言いすぎて反省する》という【夫への苛立ちと反省】という悪循環を生み出していた。

2) B 氏と妻の体験

頭部外傷で某病院に救急搬送され、直ぐに専門医と出会った B 氏は、【早期に専門医を受診できた幸運】を感じていた。そして、息子がクローン病であったことから【家族にとって難病は身近な存在】であり、【治療法はないので自己管理が必要】と、前向きに受け止めていた。さらに、【医療者に恵まれた喜び】を感じていた。

B 氏の妻は、《知らない病名を告げられ一瞬治らないのかと思った》が、専門医から《治療法発見まで健康管理するよう言われ、大丈夫

夫だと思った」と、【治療法の発見に期待を寄せていた】。また、《夫が強く前向きなので、自分は支えられており悩まない》という一方で、《強い夫だが不安もあるようなので、明るく振舞うように心掛けている》と、【夫に支えられつつ、夫の不安を気遣う】という一面が伺えた。さらに、《心配をかけたくないので義母とクローン病の息子に、夫の病気は話していない》という【夫の病気で家族に心配させたくない】と考えていた。

3) C氏と妻の体験

専門医に辿り着くまでに、様々な病院を受診し、病状が進行していったC氏は、【病気は罰ではないかと思う】と話され、《病気の進行が不安であり、普通に生活している人が羨ましい》、《症状が進行し仕事ができなくなる不安がある》等と【病気の進行に対する不安】を感じていた。また、《妻や息子に苦勞をかけている辛さがある》と、【家族に苦勞をかけている辛さ】も感じていた。

C氏の妻は、《病院を転々としている間に症状が進み大学病院を紹介される》、《息子がインターネットで専門医を調べ県外だったが受診した》という【専門医受診までの困難】を感じていた。そして、【治療法がなく進行していく不安と悔しさ】を感じながら、《手すりを付けたり、運動を勧めたりしている》、《認知症が悪化しないよう刺激のために歩いている》等、【筋力低下と認知症に対する対処】に努めていた。さらに、《病気に負けないよう励ましたり、病気に勝たなあかんと言っている》等、【病気の克服を願う】気持ちが強めていた。

4) 人々へのメッセージと医療者への要望

【人々へのメッセージ】は、《病気を多くの人に知って欲しい》と、《一人で考え込まないように》というものであった。

【医療者への要望】は、患者会の設置や、先進医療に含めて欲しいといったものが挙げられた。また、病気や症状に対する対処法に

ついでの説明が求められていた。

C-3 医療への示唆

稀少難病で、未だ生前の正確な診断法が確立されず、治療法も未だないDNTCとその配偶者は、①専門医受診までに複数の病院を巡るという困難を体験していた。このことから、DNTCの周知と、専門医を増やす努力が必須だと言える。また、②治療法がなく進行する不安を全員が感じており、医療者がそのような患者・家族心理を理解し、不安を受け止めて寄り添う医療を提供する必要がある。

また、患者を支える配偶者への個別的なケアの必要性が示唆された。A氏の妻は、仕事にいかない【夫への苛立ちと反省】に対するケア、B氏の妻は、【夫の不安を気遣い】明るく振舞うことによる心身疲労への対処、C氏の妻は、病気に勝つという【病気の克服を願う】気持ちから、病を受け入れるという行動変容に対する支援が示唆された。

D. 考察

今後、さらにDNTC患者と家族の実態を明らかにし、支援のありかたを見出していくためには、研究参加者数を増やし、経時的な変化についても追跡していくことが求められる。さらに、レビー小体型認知症などの他の非アルツハイマー型認知症と比較検討していくことも、特徴が明らかになるという点で有用である。また、DNTCの生前のより正確な診断のためにはタウPET検査など更なる検討、開発が必要である。

E. 結論

DNTC患者と配偶者の語り分析に基づいた分析の結果、特に1) 専門医受診までに複数の病院を巡るという困難な体験、2) 治療法がなく進行する不安が明確となった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, Nishio Y, and Hozumi I. Living with idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) 3: describing life and illness of persons who is diagnosed with a rare neurological disease - a qualitative study. QOL Res
投稿中

2. 学会発表

第6回特発性脳内石灰化症班会議（平成28年2月6日、岐阜市）にて報告した。
2016年11月、名古屋における第4回、日本難病医療ネットワーク学会で発表予定である。その後、原著論文として学会誌に投稿する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし