

特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の 症例解析について

研究分担者 金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部
研究協力者 佐藤 洋子 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター
水島 洋 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター

研究要旨

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として脊髄小脳変性症、多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、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）が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班が担うこととされた。平成 26 年度においては脊髄小脳変性症について病型別に疾病の病態をとりまとめ、平成 27 年度においては、多系統萎縮症を対象に 2004 年～2008 年までに新規に特定疾患治療研究事業に登録のあった 4949 例のうち連続して 3 年間の臨床調査個人票情報を把握し得た 80 例の予後評価を行った。

A. 研究目的

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、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）、脊髄小脳変性症が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班においてカバーされることとなった。そこで、これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象となった場合、厚生労働省の提示するサーバーに蓄積されることとなることから、研究班でのデータの解析は、平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度より平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を行った。とりわけ、平成 27 年 1 月以降において新たに

指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として Barthel Index において 85 点以下を満たす必要が生じたことから、従来のように診断がついた時点で全ての症例を把握することはできない。そこで、本研究においては、2004 年度から 2008 年度までに厚生労働省に特定疾患治療研究事業の対象として登録のあった症例を対象に、予後の推移について検討を行うものである。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに 2004 年度から 2008 年度までに新規登録のあった多系統萎縮症患者 4949 例を対象に図 1 の診断アルゴリズムに沿って症例を絞り込み、3 年間連続して登録のあった 80 例を対象とした(図 2)。なお、調査項目は、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個

人票（2003年度以降に導入された書式）より引用した。調査項目は、[1]男女比、平均発病年齢、家族歴、[2]初発症状、[3]神経症状（「歩行と姿勢」、「四肢の運動機能」、「自律神経症状」、「その他の神経所見」）、[4]画像所見、[5]生活状況、[6]治療の6項目からなる。

[3]神経症状はA～Kまで5段階から9段階で評価を行った。「歩行と姿勢」はA-Eを、「四肢の運動機能」についてはF～Kを用いることとした。「小脳症状」はF・Gを、「パーキンソニズム」はH～Kを用いた。統計については、カイ二乗検定及び一元配置分散分析を用いた。

（倫理面への配慮）

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

C. 研究結果

C.1 登録時の疾患群別の比較(表1)

(1) 3年連続して臨床症状の記載のあった多系統萎縮症80名のうち線条体黒質変性症(SND)、シャイ・ドレーガー症候群(SDS)、オリブ橋小脳萎縮症(OPCA)はそれぞれ17%(14名)、11%(9名)、69%(55名)で、男女比や平均発病年齢に有意な差は認められなかった(カイ二乗検定 $p=0.36$ 、一元配置分散分析 $p=0.53$)。家族歴は、すべての症例で認められなかった。

(2) 初発症状について、失調症状と自律神経障害はオリブ橋小脳萎縮症に有意に多い傾向が認められた($p<0.001$, $p=0.022$)。パーキンソニズムは線条体黒質変性症に多い傾向を示した($p=0.002$)。

(3) 神経症状については、線条体黒質変性症(SND)、シャイ・ドレーガー症候群

(SDS)

、オリブ橋小脳変性症(OPCA)別に初年度の障害度を比較した。「歩行と姿勢(A～E, 5～32点): 図3」及び「四肢の運動機能(F～K, 6点～30点): 図4」のいずれの項目において、SNDは、SDS及びOPCAと比較して有意に強い障害を示した。「小脳症状(F+G, 2～10点)」については、3疾患群で有意な差は認められなかったが、「パーキンソニズム(H～K, 4～20点)」は、SNDにおいて他疾患群と比較して強い障害を示した。総合的な評価においてもSNDは他の疾患群と比較して障害が重い傾向を示した(図5)。「自律神経症状」については、OPCAで起立性低血圧及び構音障害が多く認められた(カイ二乗検定 $p=0.004$ 、 $p=0.013$)。失神・眼前暗黒感はSDSで多い傾向が示された(カイ二乗検定 $p=0.021$)。SNDでは、痴呆症状、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺(カイ二乗検定 $p=0.009$ 、 $p=0.009$ 、 $p=0.010$)が多く認められた。

(4) 画像所見はOPCAにおいて、「異常あり」が小脳、脳幹、橋のレベルにおいて有意に高く認められた(カイ二乗検定 $p<0.001$)。SNDでは、線条体において「異常あり」が有意に高く認められた(カイ二乗検定 $p=0.005$)。

(5) 生活状況ではSNDに「部分介助」及び「不能」が有意に高い傾向が認められた。一方で、OPCAでは、食事、整容、更衣で自立できる症例が多い傾向が認められた。

(6) 治療においては、3疾患群で有意な差は認められなかった。

C.2 疾患群別の神経症状の3年間の推移の比較(表2)

(1) SNDは、登録時において歩行と姿勢(A～E)、小脳症状(F+G)、パーキンソニ

ズム (H~K)、四肢の運動機能 (F~K)、神経症状(A~K)のいずれの項目で SDS 及び OPV

CA と比較して高い値を示した。

(2) OPCA は、歩行と姿勢のすべての項目

において (図 6~10) 悪化傾向にあった。SND は「前屈姿勢の有無」、「姿勢の安定性」以外で悪化傾向であった。SDS は「開眼時立位能力」以外で悪化傾向を示した。

(3) 小脳症状 (図 11, 12, 図 18) では、SND が急激な悪化傾向を示した。四肢運動機能においても他疾患群と比較して有意に 2 年目以降の症状の悪化が認められた (図 20)。

D. 考察

本研究では、多系統萎縮症の予後を評価するための生物学的指標の探索を目的に新規登録時から連続して 3 年間、連続して予後を追えた症例を対象に分析を行った。この中で、__ら (Neurology. 71(9):p670-676.2008) による診断基準を 2004~2008 年度に登録された新規登録患者 4949 人に適用したところ 1876 例が診断基準項目の記載漏れあるいは基準を満たさないことから対象からはずれることとなった。先般、「特発性小脳失調症: ICA (旧 CCA)」の概念が示されたことから、この 4949 例に対してあらためて ICA の診断アルゴリズムを適用することでどの程度がこの疾患概念にあてはまるかについて検証を進めている。また、予後の解析については、SND は、SDS および OPCA に比して登録の段階から神経症状が強く、これは画像所見においても責任領域の異常が認められている。とりわけ、SND では痴呆症状、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺が認められ、予後の比較においても

新規登録後 2 年目から急速に小脳症状の悪化が認められた。一方で、OPCA では、新規登録時において日常生活で自立している比率が高い傾向が示された。

E. 結論

本研究では、特定疾患治療研究事業に登録された症例データに基づき、その病態を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189,2015.
- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ピオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139,2015.

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

