

JALPAC 研究の現状:登録時医療情報についての解析

中島健二¹⁾，○瀧川洋史²⁾，池内 健³⁾，JALPAC 研究グループ

- 1) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター
- 2) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野
- 3) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）/大脳皮質基底核変性症（CBD）などの臨床情報，画像，生体試料，遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究である JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD）研究が進められている．平成 26 年 11 月から平成 28 年 12 月までに JALPAC 研究に登録された PSP 88 症例を対象に発症年齢，性別，罹病期間，臨床亜型，Barthel Index（BI），PSP Rating Scale 日本語版（PSPRS-J）について検討した．Richardson 症候群において，罹病期間と BI および PSPRS-J は有意な正の相関関係を認めしたが，非 RS では，相関関係は認めなかった．PSPRS-J の下位項目を独立変数とした重回帰分析では，箸使い/ボタンかけ/洗顔，尿失禁，感情失禁，強制把握/模倣行為/道具使用，嚥下障害，随意的上方視，随意的側方視，椅子からの起立，歩行が，BI を予測する因子となることが示唆された．1 年後の経過をフォローアップし，追加登録された 36 症例について， Δ PSPRS-J（2 回目の登録-初回登録 PSPRS-J）を検討すると RS（n=16），PSP-PAGF（n=2），PSP-P（n=4），PSP-C（n=3）では，それぞれ 12.8 ± 7.7 （ 10.7 ± 6.0 /年）， 3.5 ± 2.1 （ 3.4 ± 2.2 /年）， 8.5 ± 19.4 （ 5.9 ± 13.2 /年）， 5.3 ± 5.8 （ 4.6 ± 5.0 /年）であり，PSPRS-J の下位項目を独立変数とした重回帰分析では，積極性の有無，強制把握/模倣行為/道具使用，嚥下障害，振戦，頸部固縮またはジストニアが， Δ PSPRS-J を予測する因子となることが示唆された．PSP における ADL を評価するときには，歩行などの運動機能だけでなく，高次脳機能にも留意する必要がある．

A.研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）症例では，病期の進行に伴い，ADL が低下してくる．PSP 症例の ADL について，Barthel Index（BI），ならびに，PSP Rating Scale 日本語版（PSPRS-J）を用いた評価を行い，比較検討することを目的としている．

B.研究方法

PSP/大脳皮質基底核変性症（CBD）などの臨床情報，画像，生体試料，遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究である JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD）研究に平成 26 年 11 月から平成 28 年 12 月までに登録された PSP 88 症例〔probable Richardson's syndrome（probable RS）43 例，possible RS 11 例，PSP-pure akinesia with gait freezing（PSP-PAGF）12 例，

PSP-parkinsonism（PSP-P）13 例，PSP-cerebellar ataxia（PSP-C）9 例〕（表 1）を対象として，発症年齢，性別，罹病期間，臨床亜型，BI，PSPRS-J について検討した．統計学的には危険率 5% 未満を有意差ありとした．

表 1．PSP 症例の内訳

臨床亜型	症例数 (M/F)	発症年齢 (歳)	罹病期間 (年)
RS	54(32/22)	68.0 \pm 7.5	5.4 \pm 2.8
probable RS	43(23/20)	68.1 \pm 7.9	5.6 \pm 2.5
possible RS	11 (9/2)	67.8 \pm 6.4	4.9 \pm 3.7
PSP-PAGF	12 (9/3)	62.5 \pm 7.2	5.8 \pm 1.5
PSP-P	13 (9/4)	67.0 \pm 5.3	9.9 \pm 4.5
PSP-C	9 (6/3)	69.7 \pm 5.7	4.6 \pm 1.7

- RS : Richardson's syndrome
- PSP-PAGF : PSP-pure akinesia with gait freezing
- PSP-P : PSP-parkinsonism
- PSP-C : PSP cerebellar ataxia

JALPAC 研究グループ：

新潟大学（池内 健，小野寺理，下畑享良），国立病院機構東名古屋病院（饗場郁子），自治医科大学（森田光哉），京都府立医科大学（徳田隆彦），東京都健康長寿医療センター（村山繁雄），国立病院機構松江医療センター（中島健二，足立芳樹），神戸大学（戸田達史），名古屋大学（祖父江元），東京都立神経病院（菅谷慶三），高知大学（大崎康史），倉敷平成病院（高尾芳樹），三朝温泉病院（森尾泰夫），群馬大学（池田佳生），国立病院機構相模原病院（長谷川一子），国立病院機構千葉東病院（新井公人），岡山旭東病院（柏原健一），山梨大学（瀧山嘉久），国立精神・神経医療研究センター病院（村田美穂），順天堂大学（服部信孝），愛知医科大学加齢医科学研究所（吉田眞理），徳島大学（和泉唯信），ビハーラ花の里病院（織田雅也），東京大学（辻 省二），老年病研究所（岡本幸市），三重大学（小久保康昌），千葉大学（桑原 聡，平野成樹），順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院（森 秀生，頼高朝子），東北大学（青木正志），岡山大学（阿部康二），福岡大学（坪井義夫），大阪大学（望月秀樹），北海道大学（佐々木秀直），産業医科大学（足立弘明），東京医科歯科大学（横田隆徳），国立病院機構兵庫中央病院（舟川 格），富士見高原病院（吉田敏一），東邦大学医療センター大森病院（狩野 修），国立病院機構三重病院（佐々木元），山形大学（斎藤尚宏），国立病院機構新潟病院（大田健太郎），鳥取大学（瀧川洋史）。

（倫理面への配慮）

本研究は，疫学研究に関する倫理指針，臨床研究に関する倫理指針，ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針について鳥取大学医学部倫理委員会に申請し，承認を得て行った。

C.研究結果

JALPAC 研究には，平成 28 年 12 月現在においてベースラインとして 152 例が登録された。症例

登録から 1 年が経過した症例のうち 36 例が追加登録され，延べ 188 例の臨床情報，生体試料が登録された（図 1）。ベースラインの 152 例（男性 81 例，登録時平均年齢 72.7±7.0 歳，発症時平均年齢 67.2±7.7 歳）の内訳は，PSP 87 例，CBD/大脳基底核症候群 37 例，parkinsonism-dementia complex 7 例，前頭側頭型認知症 2 例，対照コントロール 5 例などであった。ベースライン登録時には，臨床情報 138 例（93.2%），生体試料（血清 148 例（100%），血漿 140 例（98.6%），脳脊髄液 110 例（74.3%）），遺伝子試料（ゲノム DNA 139 例（94.6%），セルライン 138 例（93.9%）），ならびに，画像情報（MRI）99 例（66.9%）が収集された。一方，本プロジェクトに 2015 年 11 月末までに登録された 78 例のうち 1 年後の経過をフォローアップできた症例は，44 例（56.4%）であり，追加登録された症例が 36 例，死亡確認例が 8 例であった。死亡確認された 8 例のうち 5 例については病理解剖が実施された。

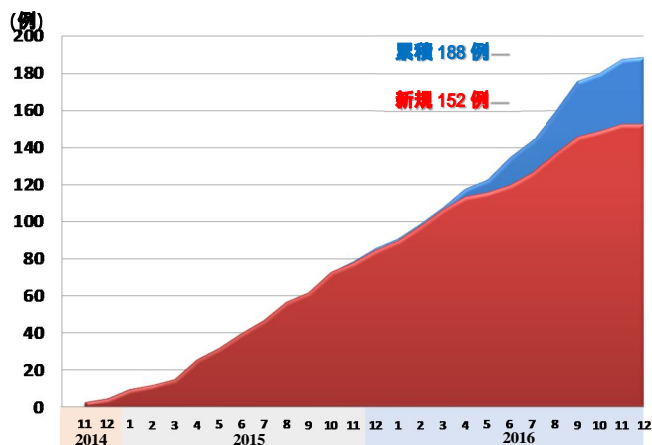


図 1. JALPAC 登録症例

Richardson 症候群（RS；probable RS + possible RS）において，罹病期間と BI（ $p=0.0002$ ），ならびに，PSPRS-J（ $p<0.0001$ ）は統計学的にも有意な相関関係を認めたと，非 RS では，有意な相関関係は認めなかった。BI と PSPRS-J の比較では，RS，ならびに，非 RS のいずれにおいても強い相関関係を認めた。PSPRS-J の下位項目を独立変数として年齢，性別，臨床亜型による補正を含めた重回帰

分析では、箸使い/ボタンかけ/洗顔、尿失禁、感情失禁、強制把握/模倣行為/道具使用、嚥下障害、随意的上方視、随意的側方視、椅子からの起立、歩行が、BIを予測する因子となることが示唆された ($R=0.963$, $p<0.0001$)。

また、1年後の経過をフォローアップし、追加登録された36症例について、 Δ PSPRS-J (2回目の登録-初回登録 PSPRS-J)と定義して検討するとRS ($n=16$)、PSP-PAGF ($n=2$)、PSP-P ($n=4$)、PSP-C ($n=3$)の Δ PSPRS-Jはそれぞれ 12.8 ± 7.7 (10.7 ± 6.0 /年)、 3.5 ± 2.1 (3.4 ± 2.2 /年)、 8.5 ± 19.4 (5.9 ± 13.2 /年)、 5.3 ± 5.8 (4.6 ± 5.0 /年)であった (図2)。PSPRS-Jの下位項目を独立変数として年齢、性別、臨床亜型による補正を含めた重回帰分析では、積極性の有無、強制把握/模倣行為/道具使用、嚥下障害、振戦、頸部固縮またはジストニアが、 Δ PSPRS-Jを予測する因子となることが示唆された ($R=0.898$, $p=0.0029$)。

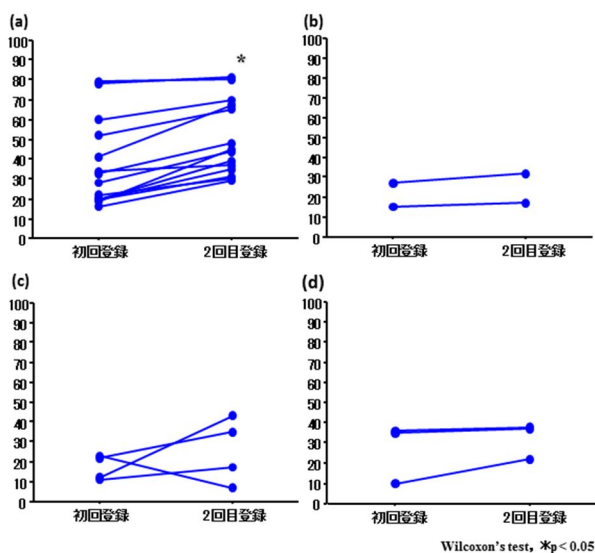


図2. 臨床亜型別の Δ PSPRS-J

(a) RS:Richardson's syndrome, (b)PSP-PAGF: PSP-pure akinesia with gait freezing, (c)PSP-P: PSP-parkinsonism, (d)PSP-C: PSP cerebellar ataxia

D.考察

JALPAC 研究によって登録された PSP 症例の PSPRS-J と BI との相関が確認され、臨床症状の

解析も進められ始めている。症例登録は継続中であり、多数例の収集によって自然死、ならびに、予後予測因子に關与する因子が検討され、治験などへの貴重な基礎情報が得られることが予想される。また、臨床情報と結びついた生体試料、遺伝子試料は、疾病の病態機序のみならず、臨床亜型、バイオマーカー、進行・予後に關連する因子、遺伝子を明らかにし、特に病態に關連した分子の解明は、PSP/CBD の原因究明、治療方法の開発に貢獻できることが期待される。

E.結論

RS では、PSPRS-J や BI は罹病期間と強い相関を示したが、非 RS では相関を認めず、臨床経過が異なることが示唆された。また、PSP における ADL の変化を評価するときには、歩行などの運動機能だけでなく、高次脳機能にも留意する必要がある。

F.健康危険情報

特になし

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

- 1) Wada-Isoe K, Tanaka K, Uemura Y, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Yamawaki M, Kishi M, Nakashima K. Longitudinal course of mild parkinsonian signs in elderly people: A population-based study in Japan. J Neurol Sci 2016; 362, 7-13.
- 2) Yamakawa MY, Uchino K, Watanabe Y, Adachi T, Nakanishi M, Ichino H, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Nakashima K, Kawata Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A β deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. Nutr Neurosci 2016; 19(1), 32-42.

- 3) Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa MY, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *J Biochem* 2016; 159(2), 247-260.
- 4) Adachi T, Yasui K, Takahashi T, Fujihara K, Watanabe Y, Nakashima K. Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in a Patient with Recurrent Optic Neuritis Involving the Cerebral White Matter and Brainstem. *Internal Medicine* 2016; 55(10):1351-1354.
- 5) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K, ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci* 2016; 367, 51-55.
- 6) Tanaka K, Nakayasu H, Yutaka Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, Kusunoki S, Nakashima K. Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Intern Med* 2016; 55(18), 2717-2722.
- 7) Takigawa H, Kowa H, Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine. *Acta Neurol Scand* 2016; 135(2), 225-230.
- 8) Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav*; 6(12):e00557. doi: 10.1002/brb3.557.
- 9) Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. *Acta Neurol Scand* 2016; 133(5), 373-379.

2.学会発表

- 1) Nomura T, Inoue Y, Nakasihma K. Difference of REM sleep behavior disorder between the onset of before and after Parkinson's disease. 20TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
- 2) Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC project 20TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
- 3) Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanajima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K and the ALS-FTD-Q-J research group. Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q-J). 27th International Symposium on ALS/MND

- 4) Nakanisi M, Watanabe Y, Nakasima K.
Cell-sheet Transplantation In A Mouse Model Of Amyotrophic Lateral Sclerosis.
27th International Symposium on ALS/MND
- 5) Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project): Progression of milestones by clinical types.
CurePSP International Research Symposium.
- 6) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二. Difference of REM sleep behavior disorder between the onset of before and after Parkinson's disease.
第 57 回日本神経学会学術集会
- 7) 渡辺保裕, 伊藤悟, 足立正, 中島健二. 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価(ALS-FTD-Q-J).
第 57 回日本神経学会学術集会
- 8) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺の自然史と経腸栄養による治療介入についての検討.
第 57 回日本神経学会学術集会
- 9) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二. パーキンソン病, レム期睡眠行動異常症の主観的, 客観的な消化管機能.
第 4 回日本睡眠学会
- 10) 瀧川洋史, 池内 健, 森田光哉, 饗場郁子, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Barthel Index ならびに PSPRS-J による進行性核上性麻痺症例の ADL 評価に関する検討.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 11) 中西真実, 渡辺保裕, 中島健二. 神経栄養因子高発現間葉系幹細胞を用いた細胞シート移植による ALS 治療の試み.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 12) 宇根漣央, 山川三穂, 中西真実, 渡辺保裕, 河田康志, 中島健二. Cu/Zn superoxide dismutase と相互作用する蛋白の同定—蛋白分解系と凝集コアの関与について—.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 13) 原田孝弘, 伊藤 悟, 佐々木貴史, 林 幸子, 古和久典, 中島健二. 鳥取県における筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の呼吸器装着と療養に関する調査.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 14) 澤田誠, 和田健二, 田頭秀悟, 中島健二. パーキンソン病における自覚的すくみ足の変化に関する調査.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 15) 前田朋子, 濱田実央, 田子朋恵, 森脇英子, 和田健二, 中島健二. 認知症疾患医療センターの運営実績と課題.
第 34 回日本神経治療学会総会
- 16) 種田建太, 足立 正, 渡辺保裕, 古和久典, 足立芳樹, 中島健二. 片側下肢筋力低下で発症し SOD1L126S 変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 例.
第 115 回日本内科学会中国地方会
- 17) 田尻佑喜, 和田健二, 濱田実央, 澤田誠, 田頭秀悟, 中島健二. PD-MCI 患者の縦断的認知機能評価についての検討.
第 35 回日本認知症学会学術集会
- 18) 山本幹枝, 和田健二, 岸 真文, 山下典生, 中島 健二. 地域住民における認知機能と脳皮質下灰白質容積の検討.
第 35 回日本認知症学会学術集会

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

特になし