

紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成

小久保康昌¹⁾

1) 三重大学大学院 地域イノベーション学研究所

研究要旨

1. 〔目的〕紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、臨床情報の収集と解析を行った。

〔方法〕2000年から2014年に患者レジストリーに登録した紀伊 ALS/PDC 76例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996年から1999年の臨床データ(臨床神経 2001,41:769-774)との比較を行った。

〔結果および考察〕臨床病型：ALS 12例、PDC 64例(うち17例の剖検例を含む)。男女比は、1:1.3 [1:1.85]。家族歴：全体 71% [67%]、ALS 33% [25%]、PDC 78% [82%]。平均発症年齢：全体 66.8歳(44歳～85歳) [65.3歳(52歳～74歳)]、ALS 61.2歳 [60.0歳]、PDC 67.1歳 [66.5歳]。発症年代：Peak 全体 1930年代 [1920年代]、年次発症例数：1988年以降、ALSは散発的、PDCは持続的に1～7名の範囲で発症。平均罹病期間：全体 7.44年 [6.78年]、ALS 5.7年 [3年]、PDC 7.9年 [7.5年]。平均死亡年齢：全体 73.8歳 [72.1歳]、ALS 71.0歳 [63.0歳]、PDC 74.6歳 [74.0歳]。死因：呼吸不全、肺炎、窒息が3大死因。〔〕内は、1996年から1999年度のデータ。

1996年～1999年と比較して2000年～2014年では、性比は、女性優位で不変。家族歴は、ALSでは1/3例、PDCでは約80%で不変。平均発症年齢は、ALSで約1年遅延。PDCは67歳前後と不変。発症年代は、特にPDCでは1920年代、1930年代、1940年代へシフト。年次別発症数では、ALSは散発的、PDCは持続的。罹病期間は、6.78年、7.44年と延長。特に、ALSでは3年から5.7年と著明延長。平均死亡年齢は、ALSで63歳から71.0歳と8年遅延。主な死因は、呼吸器系疾患で不変。

〔結論〕今回の解析結果を元に、療養の手引き作成を行う。

2. 〔目的〕紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを作成する。

〔方法〕1. 概念、2. 原因、3. 頻度・疫学、4. 症候・症状、5. 経過・予後、6. 診断・画像、7. 合併症、8. 薬物療法、9. リハビリテーション、10. 介護・ケア、11. 福祉サービス、について療養の手引きを作成する。

〔結果および考察〕3年間の臨床研究の成果をまとめ、パブリックコメントを経た後に紀伊 ALS/PDC の患者および家族のための療養の手引きを作成した。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC 療養の手引きを完成した。本研究班および紀伊 ALS/PDC 研究班のホームページにおいて公開するとともに、印刷物を関係各位に広く配布する。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の療養の手引き作成のための基礎資料として、最近の症例に関する臨床情報の収集と解析を行った。

臨床研究の成果をまとめ、紀伊 ALS/PDC 療

養の手引きを完成し、ホームページおよび印刷物として公開する。

B. 研究方法

2000年から2014年に患者レジストリーに登

録した紀伊 ALS/PDC 76 例について、臨床病型、男女比、家族歴、発症年齢、発症年代、年次発症例数、平均罹病期間、平均死亡年齢、死因、について解析し、1996 年から 1999 年の臨床データ（臨床神経 2001,41:769-774）との比較を行った。

以下の著者によって療養の手引きを目次に沿って作成する。

中島健二：鳥取大学医学部脳神経内科（現 国立病院機構 松江医療センター）

葛原茂樹：鈴鹿医療科学大学 看護学部

小久保康昌：三重大学大学院地域イノベーション学研究科

佐々木良元：国立病院機構三重病院神経内科

森本 悟：三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学講座

目次

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか？（概念）
2. どうして起こるのですか？（原因）
3. どんな人がなるのですか？（頻度・疫学）
4. どんな症状があるのでしょうか？（症候・症状）
5. どういう経過をたどりますか？（臨床像）
6. どのようにして診断されるのですか？（診断・画像）
7. どんな合併症を起こしますか？（合併症）
8. どんな治療がありますか？（薬物療法）
9. どのようなリハビリテーションがありますか？（リハビリ）
 - 1) パーキンソン体操
 - 2) 筋肉や関節を柔らかくする運動
 - 3) 症状の改善に役立つ訓練
10. 介護やケアの留意点は何ですか？（介護、ケア）
11. どんな制度が利用できますか？（福祉サービス）
 - 1) 難病医療費助成制度
 - 2) 介護保険制度

3) 身体障害者福祉法

4) 障害者の日常生活および社会生活を総合的に支援するための法律（障害者総合支援法）

12. 参考資料

13. 紀伊 ALS/PDC 診断基準

14. 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班名簿

15. 発行研究班

（倫理面への配慮）本研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

〔 〕内は、1996 年から 1999 年度のデータ。臨床病型：ALS 12 例、PDC 64 例（うち 17 例の剖検例を含む）。男女比は、1:1.3〔1:1.85〕。

図 1. 家族歴：全体 71%〔67%〕、ALS 33%〔25%〕、PDC 78%〔82%〕。

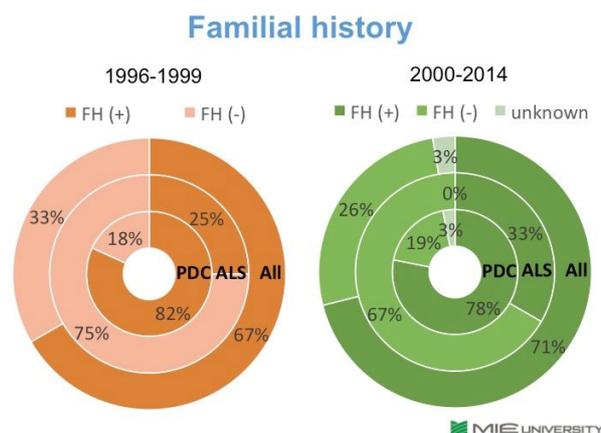


図 2. 平均発症年齢：全体 66.8 歳（44 歳～85 歳）〔65.3 歳（52 歳～74 歳）〕、ALS 61.3 歳〔60.0 歳〕、PDC 67.1 歳〔66.5 歳〕。

Onset age of the illness

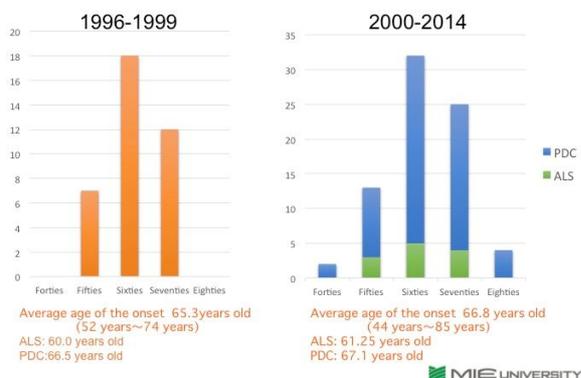


図3. 発症年代: Peak は 全体で 1920 年代から 1930 年代へシフト。

Onset date of the illness

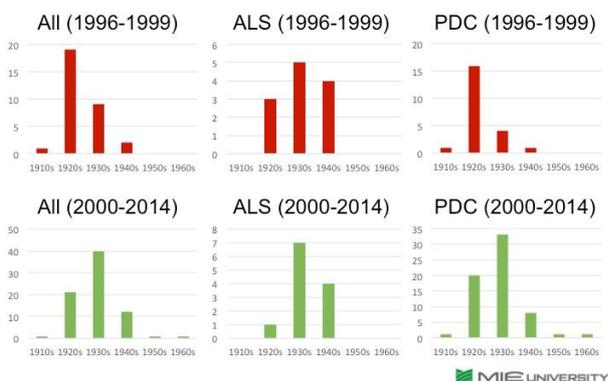


図4. 年次発症例数: 1988 年以降、ALS は散発的、PDC は持続的に 1~7 名の範囲で発症。

Annual number of new patients

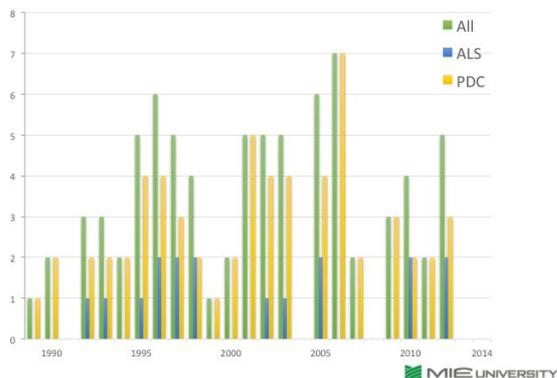
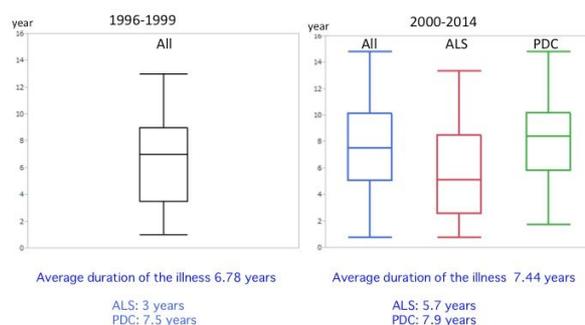


図5. 平均罹病期間: 全体 7.44 年〔6.78 年〕、ALS 5.7 年〔3 年〕、PDC 7.9 年〔7.5 年〕。

Duration of the illness



平均死亡年齢: 全体 73.8 歳〔72.1 歳〕、ALS 71.0 歳〔63.0 歳〕、PDC 74.6 歳〔74.0 歳〕。

Causes of death

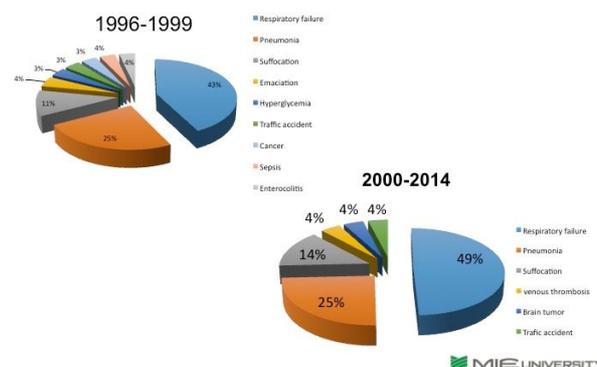


図6. 死因: 呼吸不全、肺炎、窒息が 3 大死因。

手引きの一部を掲載する。

1. 紀伊 ALS/PDC とはどんな病気ですか? (概念) (葛原)

Q1-1 ALS/PDC とはどんな病気ですか?

紀伊 ALS/PDC は紀伊半島の和歌山県から三重県にかけての南部地域で見られる神経難病の一つで、パーキンソン症状、認知症、筋萎縮症といった症状が単独で、あるいは重なってあらわれるのが特徴的な神経難病です。名前の由来は、この病気に出現する筋萎縮性側索硬化症

(amyotrophic lateral sclerosis: ALS) および、パーキンソン症状 (parkinsonism) と認知症

(dementia)と一緒に出てくる(複合: complex)というPDCの英語の頭文字を組み合わせたものです。

D. 考察

1996年～1999年と比較して2000年～2014年では、性比は女性優位、家族歴はALSでは1/3例、PDCでは約80%でありで変わりなかった。平均発症年齢は、ALSで約1年遅延、PDCは67歳前後と不変であった。発症年代は、特にPDCでは1920年代→1930年代、1940年代へシフトが見られた。年次別発症数では、ALSは散発的、PDCは持続的に発症していた。罹病期間は、全体では6.78年から7.44年と延長し、特に、ALSでは3年から5.7年と著明に延長していた。平均死亡年齢は、ALSで63歳から71.0歳と8年遅延していた。主な死因は、呼吸器系疾患で変わりなかった。今回の検討からは、ALS、PDC症例とも発症年齢の高齢化とALS症例での罹病期間の延長が顕著であった。紀伊ALS/PDCでは、過去50年に亘ってALSタイプが減少していることと関連する現象である可能性がある。引き続き、臨床像のフォローアップを継続するとともに、このような臨床像の変化に影響する環境要因を明らかにする必要がある。

紀伊ALS/PDC療養の手引きを作成した。本研究班および紀伊ALS/PDC研究班のホームページに掲載するとともに冊子を広く関係者に配布し、周知、利用していただく。

E. 結論

今回の解析結果を元に、療養の手引きの作成を行う。

紀伊ALS/PDC療養の手引きを完成し、本研究班および紀伊ALS/PDC研究班のホームページに掲載した。本手引きが、患者さんやご家族の日々の療養生活の一助となれば幸いである。

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

1. Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S and Kokubo Y. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. BMC Neurology 2014;14:151.
2. 小久保康昌、中川十夢、宮崎光一、森本 悟、葛原茂樹. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/Parkinson 認知症複合におけるedaravoneを用いた臨床研究. 神経治療学 2014.31.(1). 50-53.
3. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, I Wakayama, K Takamiya, R Okumura, Y Iinuma, K Iwai, Y Kajimoto, Y Hiwatani, J Kohmoto, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. Neutron activation analysis of scalp hair from ALS patients and residents in the Kii Peninsula, Japan. Biological Trace Element Research in print.
4. Kiyohito Okumiya, Taizo Wada, Michiko Fujisawa, Masayuki Ishine, Eva Garcia del Saz, Yutaka Hirata, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo, Harumichi Seguchi, Ryota Sakamoto, Indrajaya Manuaba, Paulina Watofa, Andreas L Rantetampang, Kozo Matsubayashi. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001–2012 survey results. BMJ Open 2014;4:e004353
5. Kenya Nishioka, Manabu Funayama, Carles Vilarino-Guell, Kotaro Ogaki, Yuanzhe Li, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Jennifer Kachergus, Stephanie Cobb, Hirohide Takahashi, Yoshikuni Mizuno, Matthew

- Farrer, Owen A. Ross, Nobutaka Hattori. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:659-61
6. 小久保康昌, 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合- 疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ-, *Brain and Nerve* 2015;67:961-966
 7. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *The Lancet Neurology* 2015;14:274-282
 8. Tameko Kihira, Iori Sakurai, Sohei Yoshida, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yoshinori Kajimoto, Yasuhiro Hiwatani, Junko Kohmoto, Kazushi Okamoto, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara. Neutron Activation Analysis of Scalp Hair from ALS Patients and Residents in the Kii Peninsula, Japan, *Biol Trace Elem Res*, 2015;164:36-42
 9. 三室マヤ、吉田眞理、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊パーキンソン認知症複合 (Kii parkinsonism-dementia complex) *Clinical Neuroscience* 2016;34:10-11
2. 学会発表
1. Y. Kokubo, Sandra Banack, S. Morimoto, S. Murayama, T. Togashi, Paul Alan Cox, S. Kuzuhara. BMAA analysis in the brains of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 25th International Symposium on ALS/MND. 2014
 2. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Yoneda, S. Kuzuhara, N. Ma. Nitrate stress and oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. 2014
 3. OKAMOTO K, KIHIRA T, KOKUBO Y, KUZUHARA S. WERE NUTRITIONAL FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH INCIDENCE OF ALS IN THE K AREA? 25th International Symposium on ALS/MND. 2014
 4. Y. Kokubo, S. Morimoto, M. Minuro, S. Kuzuhara, Clinical data base of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan, The XII World Congress of Neurology, 2015
 5. S. Kuzuhara, S. Morimoto, M. Minuro, R. Sasaki, Y. Kokubo, CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF FAMILIAL ALS/PARKINSONISM-DEMENTIA COMPLEX (ALS/PDC) CASES IN THE KII PENINSULA, The XII World Congress of Neurology, 2015
 6. 小久保康昌, 森本 悟, 三室マヤ, 佐々木良元, 葛原茂樹. 紀伊ALS/PDC- 臨床情報収集と療養の手引きの作成 -, 第34回日本認知症学会, 2015
 7. Yasumasa Kokubo, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of

- the Kii peninsula of Japan- Current concept of Kii ALS/PDC (Muro disease) -,5th International research workshop on FTD in ALS,2015
8. 小久保康昌,森本 悟,三室マヤ,佐々木良元,葛原茂樹. 紀伊 ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
 9. 佐々木良元、小久保康昌, 三室マヤ, 富本秀和, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像, 第 56 回日本神経学会学術大会,2015
 10. 小久保康昌,三室マヤ,森本 悟,藤原雅也,広川佳史,白石泰三,長谷川成人,吉田真理,葛原茂樹. PDD との鑑別を要した紀伊 PDC の 1 剖検例, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015
 11. 三室マヤ,吉田真理,佐々木良元,赤木明生,岩崎靖,葛原茂樹,小久保康昌. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合 5 例の病理像, 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会,2015
 12. Yasumasa Kokubo, Kenji Ishii ,Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ryogen Sasaki, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic PET study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan, Asia Oceania Congress of Neurology AOCN 2016
 13. Yasumasa Kokubo , Hitoshi Shinotoh , Hitoshi Shimada , Fumitoshi Niwa , Ryogen Sasaki , Satoru Morimoto , Hironobu Endo , Soichiro Kitamura , Shigeki Hirano , Ikuko Aiba , Masanori Miyamura , Naruhiko Sahara , Shigeki Kuzuhara , Makoto Higuchi , Tetsuya Suhara. Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula, 10th International Conference on Frontotemporal Dementias (ICFTD 2016)
 14. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像, 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
 15. 三室マヤ, 吉田真理, 佐々木良元, 岩崎靖, 小久保康昌, 葛原茂樹. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症の病理像, 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
 16. Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki , Shigeki Kuzuhara. Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
 17. 森本悟、石川充、岡本理志、小久保康昌、駒野肇、赤松和土、葛原茂樹、白石泰三、岡野栄之. iPS 細胞を用いた Kii amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex (Kii ALS/PDC)疾患モデルの確立. 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
 18. Hiroyuki Ishiura, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara , Jun Mitsui , Yoko Fukuda , Katsushi Tokunaga , Kenju Hara , Masatoyo Nishizawa , Ryozo Kuwano , Jun Goto , Shoji Tsuji. Preliminary genome-wide association analysis of ALS/PDC in Kii Peninsula of Japan 第 57 回日本神経学会学術大会,2016
 19. Yasumasa Kokubo. Clinical features of Kii ALS.PDC, 1st. International Conference of ASIDAN,2016
 20. 小久保 康昌,石井 賢二,森本 悟,三室 マヤ, 佐々木 良元,村山 繁雄,葛原 茂樹. Dopaminergic PET study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex, Kii, Japan. MDSJ 2016
 21. Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara. Guidance for daily living of Kii

ALS/PDC. 第 35 回日本認知症学会 2016

22. 篠遠仁、島田斉、小久保康昌、佐々木良元、森本悟、平野成樹、葛原茂樹、樋口真人、須原哲也. 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合症例のタウイメージング. 第 35 回日本認知症学会 2016

23. Yasumasa Kokubo, Tatsuo Mano, Satoru Morimoto, Shigeki Kuzuhara, Atsushi Iwata. Epigenetic study in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex, Kii, Japan. 27th International Symposium on ALS/MND, 2016

H. 知的所有権の取得状況 (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

紀伊 ALS/PDC 診断基準と重症度分類策定(日本神経学会)2014