

紀伊 ALS/PDC 臨床情報の収集と自然史の解明

研究分担者 小久保康昌¹
研究協力者 森本 悟²、佐々木良元³、葛原茂樹⁴

1. 三重大学大学院地域イノベーション学研究科
2. 三重大学医学部腫瘍病理学講座
3. 国立病院機構三重病院神経内科
4. 鈴鹿医療科学大学看護学部

研究要旨

〔目的〕紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集(JALPAC)を進め、自然史を明らかにする。

〔方法〕 レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国有病者アンケート調査の結果を提示する。
- ・Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALS を発症した親娘例について紹介する。
- ・レジストリの整備状況について報告する。

AMED 班紹介：診療マニュアル進捗状況について報告する。

〔結果および考察〕 レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国の推定有病者数は、約 130 名であった。
- ・Immigrant patients：父親 38 歳で移住、56 歳 ALS 発症、57 歳死亡。娘 11 歳で移住、76 歳 ALS 発症、9 ヶ月の経過で死亡。FALS との異動が問題になったが、娘の病理所見、および既知の FALS 遺伝子異常を認めなかったことから紀伊型 ALS と診断した。Multiple proteiopathy を引き起こす環境因が示唆されるが、多発地以外にも risk 遺伝子を持った患者が存在する可能性がある。
- ・現在、順次資料を整備中の約 240 名の基礎データを元に、クラウドを利用したレジストリシステムへの移行を準備している。

AMED 班紹介

診療マニュアル案を作成し、現在、日本神経学会ガイドライン委員会で審議頂いている。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC レジストリの進捗状況と AMED 研究班の現況について報告した。

A. 研究目的

紀伊 ALS/PDC の臨床情報の収集と生体試料収集 (JALPAC)を進め、自然史を明らかにすることを目的に、2017 年度は、

レジストリの進捗状況

- ・全国アンケート調査：全国有病者アンケート調査の結果を提示する。

・Immigrant patients の報告

- ・レジストリの整備状況について報告する。

AMED 班紹介：診療マニュアルの進捗状況について報告する。

B. 研究方法

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：2015年10月に、日本神経学会の専門医 5230名を対象に、2015年1年間に受療した紀伊ALS/PDC患者数調査のための一次調査を郵送法により実施した。

診断は、紀伊 ALS/PDC 診断基準 2014 を用い、受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法として、全国疫学調査マニュアルを用いた。

・Immigrant patients：大阪から多発地区に移住後、ALS を発症した親娘例について紹介する。

・レジストリの整備状況について報告する。

診療マニュアル進捗状況について報告する。
(倫理面への配慮)

本研究の基盤となっている疫学研究は、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

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：回収率：調査対象数 5230名のうち 2257名（回収率 43.2%）1．報告患者数：57名（平成 28 年 12 月 25 日現在）2．県別報告例数：

	報告例数
北海道	1
栃木	1
千葉	1
神奈川	3
愛知	3
長野	1
三重	35
和歌山	7
大阪	1
岡山	1
香川	2

宮崎	1
計	57

全国患者数推計結果

推計患者数；132（標準誤差 6.5, 95%信頼区間 119-145）

・Immigrant patients：父親；大阪で出生、成育。1947 年 38 歳時に紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。1965 年 56 歳時に ALS を発症、1966 年 57 歳で死亡。娘；死亡時 76 歳女性。大阪で出生し、1947 年 11 歳で紀伊 ALS/PDC 多発地区に移住。76 歳時に ALS を発症。9 ヶ月の経過で呼吸不全死亡。神経病理；ALS+tau+ -synuclein pathology. ウエスタンプロット；Tau: 3R+4R, Syn: PD/DLB type, TDP-43: type B. 遺伝子検索；FALS 遺伝子変異なし。

・レジストリの整備状況：登録項目

診断基準 possible 以上の症例

基準項目：年齢、性別、発症年月、死亡年月、臨床病型、初発症状、左右差、合併症、治療状況

過去例：重症度分類、Yahr、MMSE

現在例：ALS-FRS、UPDRS-、Yahr、高次機能（MMSE, FAB, MoCA-J）、重症度分類、A, P, D の経過 進捗；過去例：230 例、現在例：30 例のデータを整備。

診療マニュアル進捗

定義・疫学・経過・リスクファクター□

診断

対応・治療の原則と選択肢

について、Q&A 方式で原案を作成した。

D. 考察

レジストリの進捗状況

・全国アンケート調査：紀伊ALS/PDCの全国での実態が初めて明らかになった。ただし、回収率の低さや各施設での倫理審査受審のハードルの高さなどの問題で登録症例の漏れなどがあると想

定された。これらの問題をクリアするために、今後レジストリシステムの構築が必須である。

・Immigrant patients：本疾患では、高い家族歴から遺伝要因の関与は大きいと考えられるが、これまでの精力的な検索にもかかわらず原因遺伝子は未同定である。今回の親娘例は当初 FALS との異同が問題となったが、multiple proteinopathy を伴う紀伊 ALS であった。症例数は少ないがこのような immigrant 例の存在は、本疾患における環境要因の重要性を改めて認識させる。

・レジストリの整備状況：過去例および現在例の情報整備および自然史解明のためのデータ抽出を順次行っている。

AMED 班紹介：診療マニュアル進捗状況
診療マニュアル案を作成し、現在、日本神経学会ガイドライン委員会で審議頂いている。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

TOP	本研究班は、脳脊髄系の原因不明の難病について疫学・臨床・原因解明・治療に取り組んでいます。 【対象疾患】 進行性核上性麻痺・ハンチントン病・脊髄空洞症・有棘赤血球を伴う 舞蹈病筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、原発性側索硬化症 (PLS)、 パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、 大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ハンチントン病 (HD)、 有棘赤血球舞蹈病、脊髄空洞症、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)、ジストニア、 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、 家族性認知症・パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC)
研究代表者挨拶	
研究班員名簿	
研究班の歴史	
ワークショップ	
班会議	
班共同研究	
謝辞掲載について	
リンク	
新着情報	



神経変性疾患領域における調査研究班：

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>

紀伊 ALS/PDC 研究班

http://kii-als-pdc-project.com/research_project

html

E.結論

紀伊 ALS/PDC レジストリの整備状況と診療マニュアルの進捗状況について報告した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Yasumasa Kokubo , Kenji Ishii , Satoru Morimoto, Maya Mimuro , Ryogen Sasaki , Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in Kii, Japan. Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism J Alzheimers Dis Parkinsonism 2017, 7:311-314
2. Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Iori Sakurai, Yuya Arakawa, Ikuro Wakayama, Koichi Takamiya, Ryo Okumura, Yuhto Iinuma, Keiko Iwai, Yasumasa Kokubo and Sohei Yoshida. Life style changes and oxidative stress in the high incidence area of amyotrophic lateral sclerosis in the southwestern Kii peninsula, Japan. Internal Medicine Intern Med. 2017;56(12):1497-1506.
3. Yasumasa Kokubo, Sandra Banack, Satoru Morimoto, Shigeo Murayama, Tatsuya Togashi, James S. Metcalf, Paul Alan Cox, and Shigeki Kuzuhara. β -N-methylamino-L-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. Neurology 2017 Sep 5;89(10):1091-1092

4. Satoru Morimoto, Hiroyuki Hatsuta, Yasumasa Kokubo, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Ph.D.4, Shigeo Murayama. Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii peninsula, Japan. Brain Pathol. 2017 Sep 27. doi: 10.1111/bpa.12558
5. M Mimuro, M Yoshida, S Kuzuhara, Y Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula - a multiple proteinopathy? Neuropathology 2017 Oct 23. doi: 10.1111/neup.12434. [Epub ahead of print] Review.
6. Kazushi Okamoto, Kihira T, Kuzuya S, Kokubo Y. Gender and Age Differences in Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis; A Case-Control Study in Japan. J Neurol Psychol 5(1): 1-4, 2017.

2. 学会発表

1. Yasumasa Kokubo, Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Maya Mimuro, Ishiura, Masato Hasegawa, Mari Yoshida, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara. Immigration study on ALS/PDC of Kii, Japan. 28th International Symposium on ALS/MND,2017
2. Y. Kokubo 1, S. Morimoto2, R. Sasaki3, S. Kuzuhara. A new concept and registry system for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. The X World Congress of Neurology (WCN 2017)
3. Yasumasa Kokubo. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of

the Kii peninsula of Japan - Recent advance of the study-. 3rd Neurological Disorders Summit (Oral),2017

4. 三室マヤ, 小久保康昌, 佐々木良元, 森本悟, 村山繁雄, 岩崎靖, 吉田眞理, 葛原茂樹. 紀伊半島H地区に多発する筋萎縮性側索硬化症とパーキンソニズム認知症複合の関連性. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会,2017
5. M.Mimuro, Y.Kokubo, R.Sasaki, S.Morimoto, S.Murayama, Y.Iwasaki, M.Yoshida, S.Kuzuhara. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex that related to the focal area in Kii peninsula. 93rd Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists,2017

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 なし