

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力について
～J-CATの進捗状況と疫学分科会の立ち上げ～

研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、現在の進捗状況を報告する。運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症患者を対象に、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、患者登録システムである Japan consortium of Ataxias (J-CAT)を進めている。平成29年1月より患者登録が開始され、11月の時点で283例が登録されている。また遺伝子解析も進んでおり、遺伝性の病型確定とその内訳の検討も行われている。登録患者の前向き自然歴調査は今後の課題となっており引き続き協力を行う。運動失調症政策班では、今後も頻度や予後の疫学的データの把握を行っていく必要があることから、今年度より疫学分科会を立ち上げた。J-CATへの協力はもちろんのこと、現在国立保健医療科学院で進めている臨床調査個人票に基づく患者数の推計に加えて、今後の患者数把握の方法についても検討していく方針である。

A．研究目的

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状とし、原因が感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。全国で約3万人の患者がいると推定される。2/3が孤発性、1/3が遺伝性である。遺伝性の中ではMachado-Joseph病(MJD/SCA3)、SCA6、SCA31、歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA)の頻度が高く、その他、SCA1、2、7、8、14、15、31等が知られている。生命予後は比較的良好であるが、運動失調症状の進行に関する自然歴は病型によって異なることが知られている。難病対策を考える上では、こうした推定患者数や病型頻度、自然歴といった疫学データを継続的に把握していくことは重要であり、臨床班における疫学データの把握に協力することは本研究班の役割である。運動失調症臨床班への協力状況について進捗を報告する。

B．研究方法

運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症

患者を対象に、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、患者登録・自然歴調査である Japan consortium of Ataxias (J-CAT)を進めている。登録されたデータの利活用を進め、研究基盤としての発展が期待されている。

また、運動失調症政策班においては、2001～2008年度までの特定疾患調査解析システムによって把握された疾患情報に加えて、現在2009・2010年度のデータの確保を進めており、これら臨床調査個人票のデータをもとに脊髄小脳変性症の有病率や罹患率の分析、また予後に関して ICARS 得点に対する要因の分析を進めている。

（倫理面への配慮）

文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理

審査委員会の承認を得ている。

C．研究結果

J-CAT に関しては、平成 29 年 1 月より患者登録が開始され、11 月の時点で 283 例が登録された。遺伝子解析も進んでおり、遺伝性の病型確定とその内訳の検討も行われている。都道府県別にみると未登録の県も数県あるが、おおよそ全国からの登録が進んでいる状況である。283 例の内訳としては、男性が 55%、女性 45%、遺伝性が 69%、孤発性が 31%であった。年代は 40-59 歳がピークで、SARA score は 11-15 点が最頻であり、これまでに知られている脊髄小脳変性症の一般的な結果に一致するものであった。遺伝子解析の結果は、未決定が 54%で現在解析中の状況、SCA6 が 16%、SCA31 が 14%、MJD が 8%、以下 DRPLA、SCA1、SCA2 と続く結果となっていた。

本邦における脊髄小脳変性症（SCD）の有病率として現在最新の疫学データとしては、人口 10 万人あたり 18.5 人と推定値が報告されており、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされている¹⁾。本データは、2002 年度の 23,483 名の SCD の申請があった中で 11,691 名の登録されたデータの分析結果に基づくものである。運動失調症政策班としては、こうした疫学データを定期的に把握していく必要があることから、既存資料や本研究班で得られるデータを活用し、患者数の推計や自然歴等の疫学的な検討を行うことを目的として、本年度新たに疫学分科会を設置した。

D．考察

J-CAT に関しては、登録症例は順調に増加しており、全国規模での SCD の診断精度の向上に貢献していると考えられる。臨床情報とともに遺伝子解析データも蓄積されており、研究基盤としても順調に進んでいる状況である。登録患者の前向き自然歴調査は今後検討されることとなっており、アウトカムとしての登録項目の検討や調査方法、脱落を防ぐための工夫の検討など引き続き協力を行っていく。これまでに蓄積されたデータをみると遺伝性が 69%と孤発性よりも高い内訳となっており、遺伝子型未確定例の病型確定のために登録される症例が多いために、SCD 患者全体の内訳とは大きく異なる結果となっていたと考えられる。よって、

現在の登録方針で進めていくだけでは、全国の SCD 患者全体像の把握として利用するのが難しい状況であると考えられ、有病率の推定などにデータを利用するためには登録方法の検討が必要と考えられた。

疫学分科会においては、今後も有病率や罹患率の推定および病型毎の自然歴の解明を行っていくことになるが、利用できる情報源にいくつか課題が見えている。2015 年から上記システムが廃止され、平成 28 年 4 月 1 日より特定医療制度の給付対象となった場合、厚生労働省の新システムに蓄積されることとなる。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「Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のいずれかが 3 度以上」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。そのため、これまでのように臨床調査個人票を用いて有病率を推定するのは困難な状況であるため、今後は新たな調査方法を検討しなくては行けない。難病疫学班で方法論の整備を行っている全国疫学調査はその一つの方法であるが、調査にかかる人的・費用的負担が大きいことが課題の一つであり、運動失調班として実施可能かについては今後引き続き検討を行っていく。全国疫学調査の一次調査をこれまでの郵送法で行い、二次調査の臨床情報の登録に関して、J-CAT をプラットフォームとして用いることで、人的・費用的負担が軽減できる可能性もあり、こうした調査方法の工夫に関しては、今回設置された疫学分科会で検討を行っていくこととする。

E．結論

運動失調症政策班では、今後も頻度や予後の疫学的データの把握を行っていく必要があることから、今年度より疫学分科会を立ち上げることとなった。J-CAT への協力はもちろんのこと、現在国立保健医療科学院で進めている臨床調査個人票に基づく患者数の推計に加えて、今後の患者数把握の方法についても検討していく方針である。

参考文献

1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197

F．研究発表

1．論文発表
なし

2．学会発表
なし

G．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