

中島 健二 参考人資料

第38回

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会

平成27年4月21日(火)

厚生労働省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

鳥取大学医学部脳神経内科

中島健二

神経変性班の歴史

西暦	(邦暦)	班名 / 主任研究者(所属)	
1972年度	(昭和47年度)		
1973年度 ~1975年度	(昭和48年度 ~昭和50年度)	筋萎縮性側索硬化症 榑 忠雄 (新潟大脳神経内科教授)	
1976年度 ~1978年度	(昭和51年度 ~昭和53年度)	運動ニューロン疾患 榑 忠雄 (新潟大脳神経内科教授)	異常運動疾患 豊倉康夫 (東京大学臨床部門教授)
1979年度 ~1981年度	(昭和54年度 ~昭和56年度)	変性性神経疾患 豊倉 康夫 (東京大学臨床部門教授)	
1982年度 ~1987年度	(昭和57年度 ~昭和62年度)	神経変性疾患 中西孝雄 (筑波大学神経内科教授)	
1988年度 ~1992年度	(昭和63年度 ~平成4年度)	神経変性疾患 萬年 徹 (東京大学神経内科教授)	
1993年度 ~1995年度	(平成5年度 ~平成7年度)	神経変性疾患 柳澤信夫 (信州大学大三内科教授)	
1996年度 ~2001年度	(平成8年度 ~平成13年度)	神経変性疾患 田代邦雄 (北海道大学神経内科教授)	
2002年度 ~2007年度	(平成14年度 ~平成19年度)	神経変性疾患 葛原茂樹 (三重大学神経内科教授)	
2008年度 ~2013年度	(平成20年 ~平成25年度)	神経変性疾患 中野今治 (自治医科大学神経内科教授)	
		担当 10 疾患 ・ 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ・ 脊髄性筋萎縮症 (SMA) ・ 原発性側索硬化症 (PLS) ・ 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) ・ Parkinson 病 (PD) ・ 進行性核上性麻痺 (PSP) ・ 大脳皮質基底核変性症 (CBD) ・ Huntington 病 (HD) ・ 有棘赤血球舞蹈病 ・ 脊髄空洞症	
		政策研究	実用化研究
		5 疾患の追加 ・ 前頭側頭葉変性症 (FTLD) ・ Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) ・ ジストニア ・ 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA) ・ 筋萎縮性側索硬化症/Parkinson 認知症複合 (紀伊 ALS/PDC)	
2014年度 ~現在	(平成26年度 ~現在)	神経変性疾患 中島健二 (鳥取大学脳神経内科教授)	

疫学調査、病因・病態、治療開発

厚労科研としての基礎研究、病態解明研究、治療法開発研究、疫学研究、診断・治療開発研究、診断基準・重症度分類の作成、療養の手引き・マニュアルの作成などを総合的に実施

患者の実態把握、疫学研究、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成・改訂・学会承認

現在の対象15疾病(遺伝性ジストニア24疾患を含む)以外に、これまでの神経変性班ではペルオキシソーム病、ライソゾーム病、線条体黒質変性症(SND)の診断基準・指針、重症度分類も作成してきた。

厚生労働省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

- 運動ニューロン疾患
 - 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
 - 脊髄性筋萎縮症 (SMA)
 - 原発性側索硬化症 (PLS)
 - 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)
- Parkinson病関連疾患
 - Parkinson病
 - 進行性核上性麻痺 (PSP)
 - 大脳皮質基底核変性症 (CBD)
- 舞踏運動関連疾患
 - Huntington病 (HD)
 - 神経有棘赤血球症
- 脊髄空洞症
- 2014年よりの追加疾患
 - 前頭側頭葉変性症 (FTLD)
 - Charcot-Marie-Tooth disease病 (CMT)
 - ジストニア
 - 脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA/PKAN)
 - 筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

神経変性疾患においても、ガイドライン、診療マニュアルや療養の手引きが作成されてきている ⇒ 学会Hpにも掲載

診療ガイドライン(GL)の作成・改訂

1. 作成

1. 作成資金
2. 委員会の設立
3. COIマネージメント
4. CQの作成
5. KW作成
6. 文献検索
7. エビデンスレベル
8. 推奨の決定
9. 解説文の作成
10. パブリックコメント
11. 発行

2. 作成後の対応

1. 問い合わせの受付と対応
2. GLの周知・普及
3. コンパクト版などの発行
4. 追補版の発行: Hpの活用
5. 国際化: 英語版の発行
6. 次の改訂への準備

3. 定期的改訂

- ・ 関連学会との連携が必要
- ・ 同種の疾患で複数のGLは避けるべき
- ・ 複数の関連学会との協議
- ・ 同時に、診断基準・重症度分類なども検討

オールジャパンでの研究体制の確立に向けて

- **難病研究**
 - 病態・原因解明研究
 - 診断法の検討
 - 治療薬の開発研究
 - 疫学調査、自然歴研究
 - 臨床情報・試料の収集研究
- **臨床・診療への応用：実用化研究**
- **難病医療の均てん化**
 - 診断基準、重症度分類
 - ガイドラインの作成
 - 療養の指針の作成
 - 診療・療養の実態把握
- **多領域の連携・情報交換・共同研究**
 - 基礎～臨床、政策～実用化研究、多施設

神経変性疾患の発症・診断・進行と臨床研究

加齢
↓
発症
↓
受診
↓
診断
↓
治療
↓
進行

診断基準の検討

検査法の臨床応用

病態・病因の解明

臨床評価法の検討

重症度の検討

生体試料収集

診療ガイドライン

治療法の開発

疫学調査

病理学的診断

治療法開発に向けた前向き自然歴・コホート研究

- 全国多施設共同研究として進めるために
 - 臨床医が本格的な研究ができる体制の構築
 - 臨床医へのインセンティブ
 - 医師や施設管理者の意識改革
 - 国民の理解
- コホート研究体制が整うまでに、長期間の年月が必要
- コホート集団
 - 臨床情報・試料収集
 - 自然歴調査
 - 治験に向けて：診断基準、対象基準、評価法などの統一化
 - プロトコールの標準化

課題

- 1) 登録方法：軽症者、診断確定前の症例も
- 2) 参加率、フォロー率の確保
- 3) 評価法：医師の診察に基づく評価法も：UPDRS、PSP-RS、など
- 4) バイオマーカー開発に向けてのリソース収集

進行性核上性麻痺progressive supranuclear palsy (PSP)

1964 Steele JC, Richardson JC and Olszewski Jの報告

1996 Litvan I, et al: 診断基準

2003 特定疾患治療研究事業の対象疾患

2005 Williams DR, et al: PSP-Pの報告⇒臨床亜型の存在

臨床亜型

1) Richardson症候群 (RS) : 典型例

2) PSP-parkinsonism (PSP-P)

3) PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)

: 我が国からの純粹無動症pure akinesia報告 (Imai H, et al)

4) PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS)

5) PSP-progressive nonfluent aphasia (PSP-PNFA)

6) PSP with cerebellar ataxia (PSP-C)

中年以後の発症

垂直性核上性眼球運動障害、
易転倒性、無動症状

6～7年程度の経過

病理診断の重要性

臨床診断(特に初期例)の課題

2010年治療ガイドライン(現在、改訂・作成中)
診断基準、重症度分類、療養の手引き、
ケアマニュアルも作成してきた

疾患概念の変化

疫学調査

診断基準、重症度分類の見直し

ガイドラインの改訂

鳥取県米子市における施設調査によるPSP有病率

1999年 5.82 (/100,000人)



2010年 17.90

- ・ 疾患概念の拡大
- ・ 高齢化による増加
- ・ 特定疾患制度などの制度の変化による受診・診断の増加

臨床症状の多様性

診断バイオマーカーの必要性

希少性疾患⇒多施設共同研究

臨床情報・生体試料収集：JALPAC研究へ

JALPAC研究参加施設

Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD

PSP/CBDなどの臨床情報・画像・生体試料・遺伝子試料をAll Japanで収集する多施設共同前向き研究

神経変性班で立ち上げて整備してきた

神経変性班関連領域における臨床情報収集・試料収集

- ①JALPAC
- ②JaCALS
- ③FTLD-J など

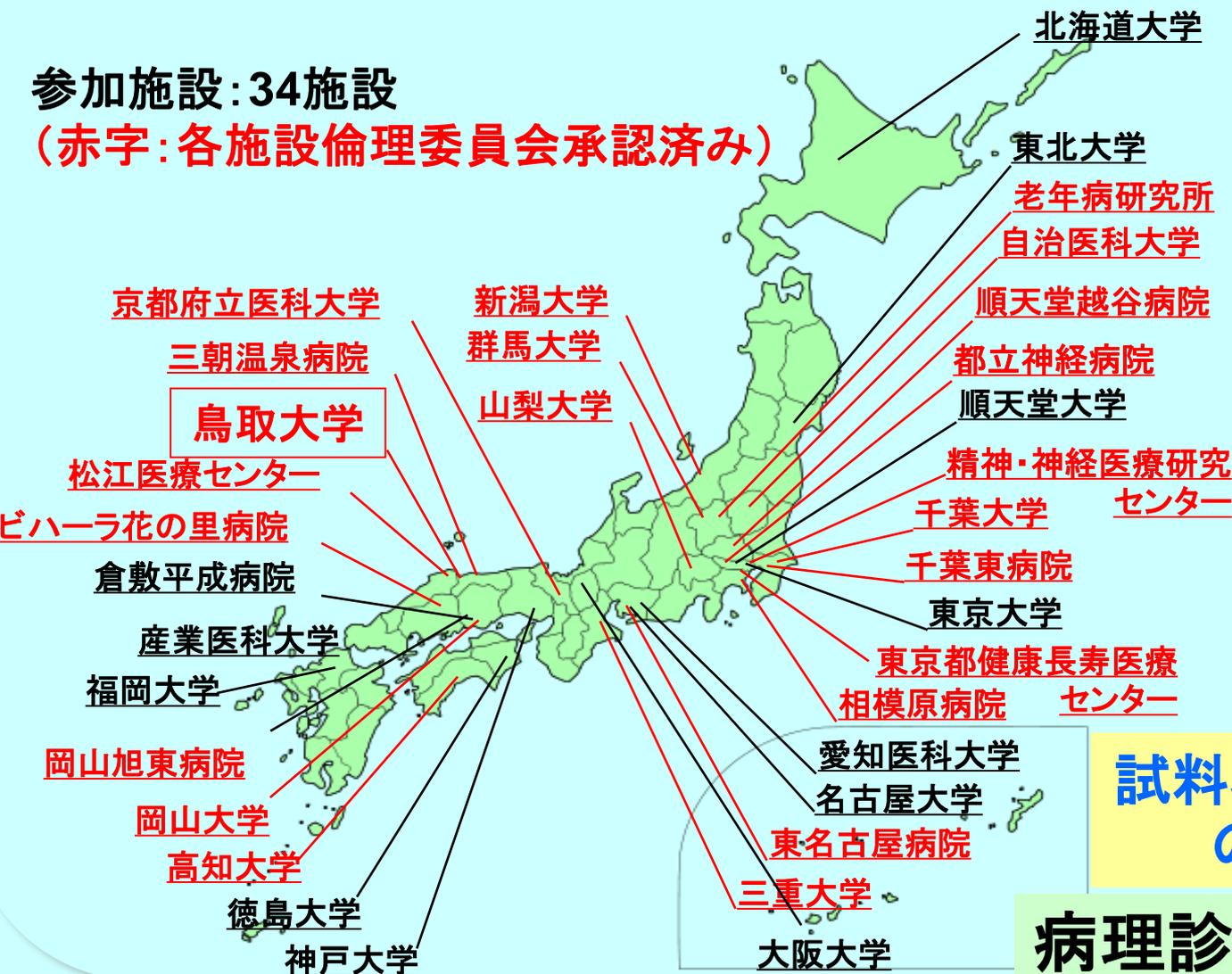
他の領域でも同様の研究を実施

試料収集のプロトコールの統一化も重要

病理診断も望まれる

参加施設: 34施設

(赤字: 各施設倫理委員会承認済み)



JALPACにおける検体・臨床情報の流れ

モチベーションのアップ

診療の合間：手間を少なく

参加臨床医への評価の対象業務に

速やかな契約

保存体制の標準化

検体・臨床情報に匿名化検体番号を付加

検体番号を用いて検体・臨床情報を管理

臨床施設

JALPAC事務局
データベース管理
検体保存
(鳥取大学)

業者
回収・搬送
検体処理・測定

検体保存
(新潟大学)

画像情報

臨床情報

血液・脳脊髄液

臨床施設へのフィードバック
(診断基準)

臨床施設へのフィードバック
(検査データ)

一部

定期的な収集⇒remindの呼びかけ

- ・ 専門医が評価した臨床情報と共に試料を収集
- ・ 初期例や診断未確定症例も含む
- ・ 自然歴研究も同時に実施
- ・ 診断基準・重症度判定の検討にも有用

政策研究班研究

実用化研究：本年度より
(研究代表者新潟大池内教授)

難病の臨床研究発展に向けて

1) 難病医療の均てん化

- ① 診断基準、重症度分類、ガイドラインの作成と普及
- ② 疾患概念の変化などにも対応して改訂、普及と周知

2) 長期継続的な研究体制、多施設共同研究体制の構築

3) 臨床における研究体制の再構築

- ① 臨床医が研究に取り組める体制
- ② 臨床研究協力者へのインセンティブ
- ③ 研究者育成の観点も
- ④ 制度と難病研究への理解
- ⑤ 多領域の研究者の連携

難病の臨床研究発展に向けて

- 4) リソース(生体試料)収集体制整備とプロトコールの標準化
- 5) シーズ開発研究、基礎研究者も臨床的議論に参加
- 6) 広範囲な研究者の情報交換の場、連携した研究、共同研究の発展に向けて

基礎研究、シーズ開発、トランスレーショナルリサーチ、治療薬開発、コホート研究、ガイドライン・診断基準・重症度分類の作成などの研究事業が連携した体制

- 7) 病理診断の重要性への理解
 - ① 病理診断により診断が確定する例も
 - ② 病因解明にも重要
- 8) 一般の方の理解: 研究の活動・成果の周知