

# 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

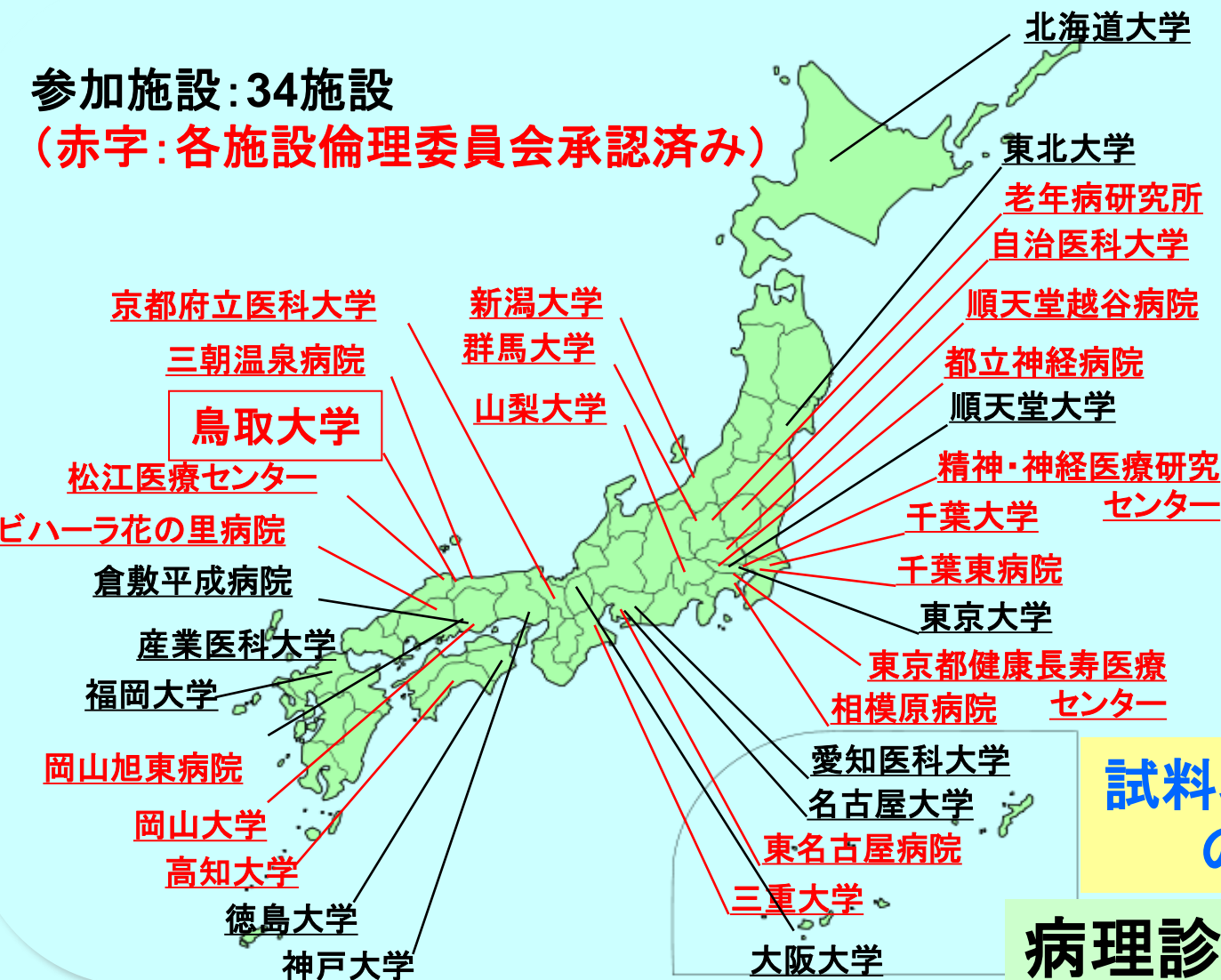
他の領域でも同様の研究を実施

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