

<シンポジウム 04—2>神経内科領域における前方向的コホート研究から見てきたもの

## JaCALS ALS の進行, 予後規定因子

熱田 直樹 中村 亮一 渡辺はづき 渡辺 宏久  
伊藤 瑞規 千田 謙 田中 章景 祖父江 元

(臨床神経 2011;51:903-905)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 自然歴, ゲノム遺伝子, 予後因子, 電話調査

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめとする神経変性疾患は, いまだ根治的治療法が開発されない難病であるが, 近年多くの関連分子がみいだされるなど病態解明への光明がみえつつある. 我が国における多施設共同 ALS 患者前向きコホートである Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) を紹介し, この前向きコホート研究からえられるものについて考察する.

### 目 的

JaCALS の目的は, ALS 患者の長期縦断的自然歴把握システムを構築し, 我が国の ALS 患者の前向き, 縦断的臨床像を把握すること, えられた縦断的臨床情報を診療現場の判断, インフォームドコンセント, 患者支援体制構築, 治療介入研究デザイン構築などの基礎情報として活用できるようにすること, 合わせて臨床情報と結びついたゲノム遺伝子リソースを構築し, ALS の発症や病像に関連する遺伝子を同定することである. Fig. 1 に示す.

### 実施体制・登録状況

このプロジェクトは 2003 年 7 月に, 厚生労働科研費の神経変性疾患に関する調査研究班幹事会で発案され, プロトコルの検討を経て 2006 年 2 月に症例登録が開始された. Table 1 に示すように現在全国 22 施設において, 登録体制が整えられており, 運営事務局は名古屋大学に設置されている. 臨床調査票および血液検体は, すべて各研究参加施設内において連結可能匿名化をおこなったうえで, 血液検体は DNA 抽出と細胞株化をおこない, 名古屋大学内に設置した臨床データベースおよびゲノム遺伝子保存センターに保管する体制とした. ALS であると本人に診断告知された例を対象とし, 改訂版 El Escorial 診断基準への適合度は臨床調査票にて確認できるようにした. すべての登録患者から文書でのインフォームドコンセントを取得した. また, すべての参加施設で倫理委

員会の承認をえた.

医師による臨床評価を登録時に実施し, 登録した施設での診療が継続されている患者については, 医師による臨床評価を一年に一回実施した. 日常生活活動度 (ADL) の評価は日本版 ALSFRS-R<sup>1)</sup> をもちいた. 経管栄養導入や呼吸器装着などの病気の進行を示す重要なイベントおよび ALSFRS-R について, 3 カ月に一度, 臨床研究コーディネーター (CRC) から患者もしくは主介護者に対して電話インタビューによる調査をおこなった. 電話調査の信頼性については既報<sup>2)</sup> のとおり検証をおこなった. プライマリーエンドポイントを死亡もしくは気管切開をとまう人工換気 (TPPV) 導入と定義し, セカンダリーエンドポイントとして, 「発語不能」は ALSFRS-R の言語項目について 1 以下になった時点 (声以外の伝達手段を会話と併用するようになった時), 「嚥下不能」は ALSFRS-R の嚥下項目について 0 になった時点 (全面的に非経口性栄養になった時), 「上肢機能廃絶」は ALSFRS-R の書字, 摂食動作項目のいずれも 0 になった時点 (ペンを握れず, かつ栄養摂取のための動作が全面介助になった時) と定義した. 各エンドポイントについて, 電話調査または医師による評価で時期を定めた. CRC には, 研究の概要, 関連する倫理指針, 研究実施手順, 既知の ALS 臨床像, 患者および介護者に対しておこなうべき配慮などに関する研修を実施した. 臨床データベースとそれに結びつけられた匿名化された遺伝子検体の, 広く活用できるようにし, 運営委員会において研究計画の審査, 管理をおこなうこととした.

2011 年 7 月の時点で 571 人の ALS 患者をゲノム遺伝子と共に登録済みである.

### 臨床情報解析結果

2009 年 9 月までに JaCALS に登録された 353 例のうち, 孤発例で改訂版 El Escorial 診断基準にて definite, probable または probable laboratory supported に該当する 302 例のうち, follow up されていない 23 例を除いた 279 例を対象に縦断像の解析をおこなった. 平均経過観察期間は 1.9 年であった.

発症から各エンドポイントまでの期間に影響する因子とし

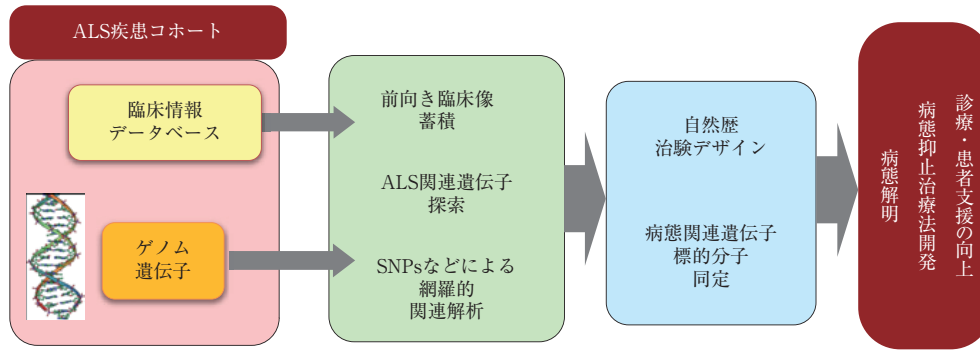


Fig. 1 JaCALS の目的.

Table 1 JaCALS 参加施設.

東北大学	青木正志
新潟大学	西澤正豊
自治医科大学	森田光哉, 中野今治
東京都立神経病院	川田明広, 林秀明
相模原病院	長谷川一子
静岡てんかん神経医療センター	溝口功一
東名古屋病院	饗場郁子
名古屋大学	祖父江元
三重大学	谷口彰
徳島大学	和泉唯信, 梶龍兒
鈴鹿病院	酒井素子, 小長谷正明
拓海会神経内科クリニック	藤田拓司
群馬大学	池田将樹, 岡本幸市
北海道大学	加納崇裕, 佐々木秀直
宮城病院	今井尚志
ビハラ花の里病院	日地正典, 織田雅也, 和泉唯信
岡山大学	森本展年, 阿部康二
国立精神神経センター	中村治雅, 村田美穂
京都府立医科大学	滋賀健介, 中川正法
東京大学	高橋祐二, 辻省次
順天堂大学	富山弘幸, 大垣光太郎, 服部信孝
京都大学	山下博史, 高橋良輔

て、性別、発症年齢、病型、入院治療を要する外傷歴の有無、全身麻酔を要する手術歴の有無、喫煙歴の有無、改訂版 El Escorial 診断基準適合度を候補として、単変量解析 (Log-rank test) でスクリーニングをおこない、 $p$  値が 0.05 を下回った因子について Cox 比例ハザードモデルをもちいた多変量解析をおこなった。その結果、発症から死亡または TPPV 導入までの期間には発症年齢が高齢であることが有意なリスク ( $p < 0.001$ ) となり、発症から発語不能まで ( $p < 0.001$ )、発症から嚥下不能まで ( $p < 0.001$ )、発症から上肢機能廃絶まで ( $p = 0.019$ ) も発症年齢が高齢であることが有意なリスクであった。発症から発語不能になるまでの期間は病型が球麻痺型であることも有意なリスク ( $p < 0.001$ ) であった。

### 遺伝子情報解析結果

JaCALS において蓄積された遺伝子検体をもちいて、複数

の解析研究がおこなわれている。BioBank Japan の遺伝子検体に JaCALS の遺伝子検体を合わせて、ALS 1,305 例とコントロール 4,244 例をもちい、理化学研究所ゲノム医学研究センター (飯田有俊, 池川志郎) において約 5 万 SNPs (一塩基多型) によるゲノムワイド関連解析がおこなわれた。その結果、ZNF512B 遺伝子内の多型が有意に ( $p = 9.3 \times 10^{-10}$ , Odds ratio 1.32) ALS と関連があることが示された<sup>3)</sup>。また、自治医科大学神経内科における解析から我が国の孤発性 ALS にも、SOD1 遺伝子変異が 1.6% の頻度でみだされることが示された<sup>4)</sup>。

### 考察・結論

JaCALS において構築できたシステムでは定期的かつ高率に、登録された ALS 患者の ADL の推移、予後を把握することができた。予後については死亡や人工呼吸器装着の時期の

みでなく, 発語不能や上肢機能廃絶など重要な ADL 障害をきたす時期を把握し, 影響する因子を解析することが可能である. このことは球麻痺やコミュニケーション障害の出現を予測し, 先回りした診療, 介護体制整備をはかるための基礎資料を提供しうる. また, 評価項目, 割付因子としての活用など治験デザイン構築にも寄与できる. 合わせて蓄積されている遺伝子検体をもちいた解析から, ALS の病像に関連する遺伝子, 分子を探索することができる.

今後は, さらに多数, 長期の縦断的観察および遺伝子検体と組み合わせた解析により, ALS 患者の前向き臨床像について精度の高い情報発信をおこない, さらに多くの病態関連分子を探索する方針である.

## 文 献

- 1) 大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人ら. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常生活における機能評価尺度日本版改訂

ALS Functional Rating Scale の検討. 脳神経 2001;53:346-355.

- 2) 熱田直樹, 渡辺宏久, 伊藤瑞規ら. 日本版 ALSFRS-R を用いた電話調査による ALS 患者の評価 広域的前向き縦断調査への応用. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩 2011;63:491-496.
- 3) Iida A, Takahashi A, Kubo M, et al. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. Hum Mol Genet 2011 [Epub ahead of print].
- 4) Akimoto C, Morita M, Atsuta N, et al. High-Resolution Melting (HRM) Analysis of the Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Gene in Japanese Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (SALS) Patients. Neurol Res Int 2011;2011:165415.

## Abstract

### JaCALS: a prospective multicenter ALS cohort study

Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Hazuki Watanabe, Hirohisa Watanabe,  
Mizuki Ito, Jo Senda, Fumiaki Tanaka and Gen Sobue  
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

To investigate the longitudinal course of Japanese patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), we constructed a multicenter registration and follow-up system called Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Genomic DNA samples of ALS patients were stored and linked to the clinical information. We designed a telephone survey system using a clinical research coordinator (CRC) to check the score of the ALS Functional Rating Scale-R (ALSFRRS-R) and the prognosis every 3 months. In January 2006, we began registering ALS patients, and, at present, 22 neurology facilities are participating in the JaCALS. Currently, 571 Japanese ALS patients are registered.

From the longitudinal data of the 279 patients who were registered before September 2009, the older age at onset was a significant risk factor for not only earlier death or introduction of mechanical ventilation, but also earlier loss of speech, loss of swallowing function and loss of upper limb function.

In collaboration with the RIKEN Center for Genomic Medicine, genome-wide association studies (GWAS) using 1,305 ALS samples from the JaCALS and BioBank Japan were conducted, which showed that ZNF512B gene was associated with susceptibility to ALS.

The JaCALS has established an efficient registration and follow-up system with genomic DNA resources of ALS patients, and will contribute to identify ALS-associated genes and to promote clinical researches.

(Clin Neurol 2011;51:903-905)

**Key words:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), natural history, genomic gene, prognostic factor, telephone survey