

神経ネットワークで実施されるべき共同研究について

湯浅龍彦 中島 孝¹⁾ 川村 潤²⁾
 西宮 仁 松井 真³⁾ 木村 格⁴⁾
 川井 充⁵⁾

要旨 政策医療ネットワークの神経・筋ネットワークは1ナショナルセンター、11基幹医療施設、44専門医療施設で構成される。この度、この中から神経難病を取り扱う35施設の神経内科専門医が集まり、平成12年度の精神・神経委託研究事業の一環として「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」(神経臨床研究班)が発足した。この神経臨床研究班の目的は、国立病院・療養所における神経難病の調査、診断、予防、治療に関する臨床研究を実施することと、政策医療ネットワークの4本柱である診療の向上、臨床研究の推進、研修教育の実施、情報発信の基本課題を具体的に実行することによって神経難病医療に資することである。

本緊急レポートは、2000年9月9日に実施された夏季ワークショップ「神経ネットワーク上で実施されるべき臨床研究テーマ」での討論をもとにとり纏められたものである。以下に脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、免疫性神経疾患、脳血管障害、共同臨床治験の順にナショナルセンター・国立病院・療養所において共同研究を推進する際の問題点、今後向かうべき方向性について論ずる。

(キーワード：神経ネットワークグループ、政策医療、神経難病、共同臨床治験)

MULTICENTRIC CLINICAL RESEARCH TRIALS TO BE IMPLEMENTED BY THE MEDICAL NETWORK GROUP FOR NEUROLOGICAL DISEASES AT THE NATIONAL HOSPITAL

Tatsuhiko YUASA, Takashi NAKAJIMA¹⁾, Junn KAWAMURA²⁾,
 Jinn NISHIMIYA, Makoto MATSUI³⁾, Itaru KIMURA⁴⁾
 and Mitsuru KAWAI⁵⁾

The neuromuscular network group within the Policy-based Medical Service Network comprises the national center, 11 nuclear medical institutions and 44 specialized medical institutions. This year, neurologists from 35 of these institutions in charge of serious or incurable neurological diseases convened and set up a clinical research group charged with clinical trials concerning the prevention, diagnosis and treatment of neurological diseases, as part of the mental and neural diseases contract research project of 2000. The purpose of this neurological research body is to implement exploration,

国立精神・神経センター国府台病院 Kohnodai Hospital, National Center of Neurology & Psychiatry
 神経内科

¹⁾国立療養所犀潟病院 Saigata National Hospital 神経内科

²⁾国立療養所東埼玉病院 Higashi-Saitama National Hospital 神経内科

³⁾国立療養所宇多野病院 Utano National Hospital 神経内科

⁴⁾国立療養所山形病院 National Yamagata Hospital 院長

⁵⁾国立精神・神経センター武蔵病院 Musashi Hospital, National Center of Neurology & Psychiatry
 神経内科

Address for reprints: Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology & Psychiatry, 1-7-1 Kohnodai Ichikawa, Chiba, 272-0827 JAPAN

Received September 22, 2000

Accepted October 20, 2000

diagnosis, prevention and clinical research concerning the treatment of serious neurological diseases at national hospitals and national sanatoriums and to make a contribution to the medical treatment of these diseases by carrying out basic, concrete lines of work, such as improvement of treatment, promotion of clinical research, enforcement of inductive training, and information dissemination, which are the four main focuses of the Policy-based Medical Service Network.

This urgent report has been put together based on discussions at the summer workshop, held on September 9, 2000, on the theme of implementing clinical research throughout the neurological network project. Below, a report of problems and future directions in promoting multicentric clinical studies at the national center, national hospitals and national sanatoriums, with specific regard to spinocerebellar degeneration, motorneuron disease, Parkinson's disease, neuroimmunological diseases, cerebrovascular diseases and multicentric clinical trials.

(Key Words : medical network group for neurological diseases, Policy-based Medical Service Network, serious or incurable neurological diseases, multicentric clinical trials)

神経・筋ネットワークは1ナショナルセンター、11基幹医療施設、44専門医療施設より構成される。この度、神経難病を取り扱う施設から35人の神経内科医が参加し、「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」(神経臨床研究班)が発足した。

この神経臨床研究班の目的は、国立病院・療養所・ナショナルセンター病院において神経難病の臨床研究を実施することと、政策医療ネットワークの4本柱である診療の向上、臨床研究の推進、研修教育の実施、情報発信を具体的に実行することによって神経難病医療に貢献することである。以下に神経ネットワークで実施されるべき臨床研究テーマについてとり纏める。

神経ネットワーク関連施設における 神経難病の種類と患者数 (Table 1)

神経・筋ネットワーク関連施設で扱う神経難病の種類と患者数を知る目的で、平成12年3月に各関連施設にアンケートを送付し、42施設から回答を得た。これらの

Table 1 国立病院・療養所神経ネットワーク関連施設における主な神経難病 (2000年3月、全国42施設における1日当たり入院患者数)

パーキンソン病	533名
脊髄小脳変性症	391名
筋萎縮性側索硬化症	293名
多発性硬化症	125名
難治性ニューロパチーなど	66名
重症筋無力症	36名
脳血管障害	634名
脊椎性疾患による難治性神経合併症	76名

42施設における神経難病(脳血管障害を含めて)の内訳と入院患者数は(Table 1)の通りであった。つまり、パーキンソン病(PD)533名、脊髄小脳変性症(SCD)391名、筋萎縮性側索硬化症(ALS)293名、多発性硬化症(MS)125名、難治性ニューロパチー(CIDP)など66名、重症筋無力症(MG)36名、脳血管障害(CVD)634名、それに脊椎性疾患による難治性神経合併症76名である。

これら42の神経・筋ネットワーク関連施設の特徴は北は北海道から南は沖縄まで日本を縦断して万遍なく分布していること、そして、これらの施設で神経難病の診療に携わっている医師がほぼ全員神経内科を専門とする医師である点にある。従ってこの集団から得られる数字や様々な調査結果にはある一定の均質性が保証されていて、我が国の神経難病医療の一面を知る上では重要な情報源となる集団である。

ここに集約された各神経難病の100例から500例という症例数は、一度に集計できる数としては他の追従を許さない数である。つまり、他のどの組織をしても一度にこれだけの対象例を検討できる医療集団はないということである。これはとりもなおさず神経・筋ネットワーク関連施設が過去10年位の間に神経難病の医療において着実に実績を上げ、社会的な貢献をしてきたことの証左と考えられる。これらを背景にして共同臨床研究を推進することの意義は最早論を待たないであろうし、ここから得られる結果は我が国の医療の動向に大きな影響を及ぼすことになるであろう。

共同研究に関する班員アンケート (Table 2)

神経ネットワーク関連施設で共同研究を実施するに当たっては、取り上げるべきテーマと実施のための条件を

Table 2 国立病院・療養所における神経ネットワークにて実施すべき共同臨床研究
(班員に対するアンケートより, 回答者24名, 複数回答)

(データベースの作成)
●データの標準化
●HOSPnet 上の Data Base Engine の利用法の開発
●Mailing List の立ち上げを地域(施設)限定で行い, prototype を作る
●脊髄小脳変性症(SCD)の症例データベース
●傍腫瘍性神経症候群のデータベース(全国集計, 診断, 血清診断) (パーキンソン病関連)
●パーキンソニズム, 進行性核上性麻痺(PSP), 線条体黒質変性症(SND)などの疫学, 治療方針
●パーキンソン病の機能的予後
●パーキンソン病の精神症状
●パーキンソン病の骨折予防のためのガイドライン作成
●パーキンソン病に対する本邦の治療ストラテジーの確立
●複数のドパミン作動薬の併用効果についての臨床評価
●早期に日常生活動作(ADL)の低下するパーキンソン病の疫学調査
●びまん性レビー小体病の自然経過に関する研究
●CBDの診断基準と実態調査 (進行性核上性麻痺:PSP)
●PSPの臨床的診断基準/パーキンソン病などとの鑑別
●PSP, SNDの疫学調査
●PSPの正命予後, 機能予後
●PSPにおける有効薬剤の検討 (脊髄小脳変性症:SCD)
●SCD各病型の全国分布(他の研究班との協力で)
●SCDにおける精神症状, 睡眠障害に関する研究
●SCDなどの遺伝子解析(診断)が可能な機関, ネットワーク作り
●SCDの治療に関する調査 (筋萎縮性側索硬化症:ALS)
●ALS長期療養期におけるQOLと緩和ケアの研究
●ALSの病名告知, 病状説明(インフォームドコンセント:I.C.), ●人工呼吸器導入時のI.Cのガイドラインとアフターケアに関するガイドライン作成
●ALS患者の人工呼吸器の設定条件, 血液ガス, 呼吸器合併症
●ALSの人工呼吸器事故について
●人工呼吸器装着 ALS患者の予後調査
●髄液中3-nitrotyrosine 測定がALSの診断に使えないか (療養の実態調査)
●長期入院療養可能なベッド数の調査と地域別格差
●ALS, パーキンソン病患者の入院目的(短期・長期)や重症度別のアンケート
●運動ニューロン病(MND)患者の療養実態の多面的調査 (合併症調査と対策)
●神経筋疾患の嚥下障害についての重症度の rating の統一化
●神経筋疾患の嚥下障害についての予後に及ぼす影響(栄養状態, 呼吸障害, QOL)
●嚥下造影の有用性の検討
●dysphagia の治療
●神経難病患者の栄養管理
●神経難病病棟における院内感染対策
●ALS, 多発性硬化症(MS), 脊髄小脳変性症患者などの入院中の合併症 (共同治験)
●PDEI による MS 再発予防の臨床治験
●HAM 進行防止治療の研究,
●CIDP に対する PE, IVIg 等の治療戦略
●MG 治療による長期予後の分析
●免疫吸着療法と単純血漿交換の有効性の比較検討 (遺伝カウンセリング)
●遺伝性神経疾患の遺伝カウンセリング
●遺伝子診断(発症前, 出生前診断を含む)のガイドライン作成

[ADL: activity of daily living, ALS: amyotrophic lateral sclerosis, CBD: corticobasal degeneration, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, HAM: HTLV-1 associated myelopathy, IC: informed consent, IVIg: intravenous immunoglobulin therapy, MND: motorneuron disease, MG: myasthenia gravis, MS: multiple sclerosis, PDEI: phosphodiesterase inhibitor, PE: plasma exchange, PSP: progressive supranuclear palsy, QOL: quality of life, SCD: spinocerebellar degeneration, SND: striatonigral degeneration]

まず考えておかなければならない。

どのような共同研究のテーマがあるのか, 本研究の班員アンケート調査を実施した(Table 2). 様々な案が提案されたが, 類型別には1) データベース作り, 2) 疾患研究, 3) 療養環境整備, 4) 治療法の開発と共同治験, 5) 情報管理と発信に分けられた。

そこで次にこれらの共同研究を実施するための条件と内容を考察する。

1) データベースの作成: なによりも大切な条件は共通基盤の整備である。そのためにはそれぞれの神経難病の診断基準や各種の rating scale, さらには神経学的所見の記載法などの標準化がなされなければならない。つまり共通プロトコルを整備する必要がある。

2) 個別の疾患研究: 神経難病の中でも数の多い疾患が中心になることは当然としても, さらには, 希少な疾患であっても重大な臨床的問題を抱えているものは, 研究対象にとりあげられなければならない。それらは進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症, 線条体黒質変性症などである。各神経難病の疫学調査, 神経難病の病態研究, そして疾患ごとの病態に則したりハビリテーションプログラムの開発が重要テーマとなる。

3) 療養環境整備: 神経ネットワーク関連施設における神経難病患者のための入院環境を整備したり, 中間施設や緩和病棟の整備, 在宅療養のための条件設定などが取り上げられなければならないであろう。さらに各施設での神経難病の入院患者数や外来患者数, 神経難病対応の病床数の推移などが定期的に調査され常に把握され公開されていることも必要であろう。ま

た、神経難病の様々な合併症の調査と対策、呼吸器事故防止のための調査と実効的対策も緊急の共同研究テーマと考えられる。そして医療の質を高めるためにも神経難病各疾患ごとのインフォームドコンセントのあり方についてはきめ細かく検討されなければならないし、そのための研修も必要であろう。

4) 共同治験実現のための課題(川井 充):これに関しては別にレポートしてある¹⁾。神経・筋疾患政策医療ネットワークが中心になって共同の治験を行う意義は大きいと考えられるが、その理由は以下のとおりである。①多数の希少難病患者を集められる。②多数の患者を診察している医師がデザインできる。③診療内容の標準化がされやすい。④全国規模の展開が可能である。⑤公的研究費による臨床研究が推進できるなどである。

ネットワークとして共同の治験を遂行できるようにするためには、さらに①治験受け入れ窓口における人的資源と研究資源の把握、②ネットワークのメンバーを中心に構成する治験調整委員会、③ネットワーク倫理委員会、④自施設で行い得ない生体検査、緊急検査、他科受診の問題の解決などの課題が残されている。

治験以外の臨床研究、ことに公費臨床研究(厚生省班会議など)に関して、共同研究を行うルール作りはきわめて重要な課題である。臨床研究を行う上で、個人情報保護やインフォームドコンセントに関するガイドライン作りが進められているが、これらを踏まえて早急に神経・筋政策医療ネットワーク倫理委員会の開設が求められている。

5) 情報発信:最後にここで得られた情報はネットワーク内部に留められるのではなく、広く公開されなければならないが、どのような媒体に乗せて広報・公開するかという問題も解決されなければならない。そこでは当然個人情報の保護を前提としながら情報の電子化の問題が論議されることになるであろう。

5 大神経難病における共同研究について

以下に5つの重要な神経難病に関して共同研究を進める際の問題点について述べる。

1) 脊髄小脳変性症関連(中島 孝)

希少な神経難病の症例情報は特定疾患治療研究事業の診断書や介護保険の特定疾患の意見所から調査可能に思われるが、それらは認定手段としての目的文書であり利用の限界がある。最近、遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子診断が可能になり、疾患単位の再構築と疫学調査がなされた。また、ポリグルタミン病として近い将来根治療法の臨床試験を行える可能性がでてきた。このために、臨

床試験を意識した症例データベースを構築することが現時点で必要と考えられる。現在、リハビリテーション、各種薬物療法、磁気刺激などの広義の緩和治療が研究されているが臨床試験により統計的有意差を証明したものはわずかである。一般に希少性疾患であっても全国の神経筋ネットワークを利用することで有意差検定で有利になるような患者数を確保し、同時に評価尺度(rating scale)の標準化、看護・治療ガイドラインの共通化によりエンドポイント解析での分散を減らすことが可能であり、共同薬剤治験を含む共同臨床試験が可能と思われる。

臨床試験(clinical trial)は「ヒトを対象として、介入的治療の効果や価値を対照群と比較するための前向き(prospective)研究」と一般に定義され、二重盲検化をおこない、評価尺度とエンドポイントをきめた上で、仮設の検定を行うことが基本である。統計的有意差は患者数が少なければ少ないほど検定すべき仮設が多ければ多いほどでにくくなる。このような症例データベースに対して二次的に data mining も行うことは適切でなく、臨床試験と疫学調査を同時に満たすデザインは大変難しい。神経筋ネットワーク上では多施設共同臨床試験を目指すことが効率的である。

脊髄小脳変性症の臨床試験を前提とした場合は生物学的な評価として遺伝子診断が必須で、さらに小脳失調症の中心症状の国際的な評価尺度である International ataxia cooperative rating scale, ICARS²⁾、ADL 評価としての Barthel index, BI³⁾、QOL 評価としての SF 36 などを利用し、コントロール群との有意差を行う。しかし、微小な症状変化ではそれらの評価尺度では検出できない可能性があり、当院では音響分析、SPECT、fMRI による客観的評価法の検討も行っている。小脳失調による歩行不能などの症状をエンドポイントとして、カプラン・マイヤー曲線を一般化ウイルクソン法にて有意差検定を行うことも可能である。神経筋ネットワークで看護・介護・リハビリテーションなどの対応の仕方を共通化しておく統計的な分散を減らすことができる。危険防止のためなるべく車椅子を使わせる病院とリハビリを熱心にしてなるべく歩かせる病院ではエンドポイントにいたる経過年数はまったく異なり、治療的な有意差よりも看護法による差の方が大きくなる。

情報ネットワークを利用した高齢神経難病の症例データベースによる病態解析・治療法・ケア技術についての研究⁴⁾において、先駆的な脊髄小脳変性症の疫学調査と ICARS, BI などの評価が行われた。その中の一部のデータとして、Machado-Joseph 病(SCA 3)は ICARS=

46.3 (n=44, SD=23.6) BI=65.3 (n=44, SD=36.7)であったが、DRPLAではICARS=33.8 (n=10, SD=15.1)と小脳症状はよいにもかかわらず、BI=46.6 (n=10, SD=22.3)とADLは悪いことがわかった。このようなICARSとBIの解離はDRPLAでみられる痴呆と不随意運動がICARSでは含まれていないことが要因だが、疾患ごとにICARSとBIの相関分析をすると相関はきわめて高かった。しかし、疾患ごとに回帰直線の傾きは著しく異なっており、DRPLAではICARSがわずかに悪化しただけでBIは極端に悪化する傾向をみとめた。また、脊髄小脳変性症における定量的臨床評価として音響分析もICARSと高い相関性をもち利用可能と思われた。両者とも脊髄小脳変性症の臨床試験の際には脊髄小脳変性症全体を対象とするのではなく、遺伝子診断をベースに群間比較をする必要があることを示唆した。

国立療養所・センター間で多施設共同臨床試験を成功させるかぎは同時に分野ごとに治療ガイドライン、看護マニュアル、診断基準、評価尺度を共通データベース化し、共有することである。疾患ごとに到達点やレベルは異なっており、現時点での脊髄小脳変性症分野でのネットワークを利用した臨床研究の展望をまとめた。

2) 運動ニューロン疾患関連 (川村 潤)

(1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の入院環境について

ALSの療養環境は極めて厳しい状況にあり、とくに長期の入院病床が極端に少なく社会問題にもなっている。このような問題を改善するために平成9年にALS全国医療情報ネットワーク事業が開始され平成11年1月の時点では347施設が参加している。これらの医療施設に関する情報はインターネットを通じて公開されている。しかしこれらの施設でも長期入院は困難なことが多く、実質には国立療養所がその役割を担っている。そこで入院形態を緊急入院、短期入院、呼吸器使用の長期入院など可能な入院期間、人工呼吸器の有無で分類して入院可能病床を調査する必要がある。また同時に長期入院を必要とする患者側の背景や長期入院を妨げる病院側の要因も調査する必要がある。また入院可能病床に関する情報が管理できた場合、その情報をどのように誰に対して公開していくかも議論されるべきである。公開することによって特定病院への患者の偏在や集中がおりうるからである。

(2) ALS患者のQOL

長期入院の病床が確保されたとしても現在の状況では

入院環境が必ずしも良好ではなく、長期療養におけるALS患者のQOLを保てない可能性も指摘されている。施設は医療面のみでなく心理的、あるいは精神的にも患者をサポートする必要がある。このようなALS患者のQOLに関する調査、およびQOL改善の鍵となる社会との接点についても考慮する必要がある。その結果から現在の施設が改善しなければならない問題点が明らかになる。またQOLの調査に当たってはALS患者に適したQOLのスケールについても検討が必要であろう。

(3) ALSの呼吸不全の進行過程

呼吸不全はALSの主要な死因にもかかわらず、その進行過程は詳細には検討されていない。筋ジストロフィーでは呼吸筋の病理学的検討から呼吸筋疲労が呼吸筋の変性を増強するとされており、ALSでも同様の病態が存在する可能性がある。呼吸不全の進行過程と予後を経時的に調べて、人工呼吸器装着時期の目安となりうるパラメーターを検討する。人工呼吸器治療の選択はALS患者やその家族にとって大きな問題であるため、病状説明や人工呼吸器導入時の説明にも呼吸不全の客観的な指標は有用である。また呼吸筋の病理的变化と人工呼吸器装着の有無による呼吸不全の進行の関連を研究し、呼吸器治療が呼吸不全の進行に及ぼす影響も検討する価値がある。同時に人工呼吸器治療を行っている患者の予後を調査し入院、在宅の相違点も検討する必要がある。

(4) ALSの緩和ケア

ALS患者において人工呼吸器治療の有無に関わらず緩和ケアは重要であるが、その手段や方法については施設によって異なっており、また患者の肉体的あるいは精神的苦痛を充分に取り除いているとは言い難い状況である。まず現在各施設で行われている緩和ケアの実態を調査し、これに基づいて緩和ケアのガイドラインを作成する必要がある。

3) パーキンソン病と関連疾患 (西宮 仁)

パーキンソン病および変性型錐体外路疾患は患者さんの数も多く、国立病院・療養所の神経内科において重要な位置を占めているとともに、患者さん側からも、長期慢性化そして重症化した時の対応施設としてなど、国立病院・療養所に期待するところは多いのではないかと思われる。そのような点において、国立病院・療養所の神経内科は、これらの患者さんの医療やQOLの向上に重要な提言をできる位置にあると思われる。そして、このことをより効果的に行うためには、政策医療(神経)ネットワークを用いて、正確で、質の高い研究を行うことが重要と思われる。そこで、神経ネットワーク上でパーキ

ンソン病と関連疾患について行うべき研究のテーマは、以下のとおりである。つまり、①パーキンソン病の磁気治療、②パーキンソン病症候群（PSP・皮質基底核変性症：CBD等）の磁気治療、③パーキンソン病とうつ・その他精神合併の調査、④パーキンソン病・その他パーキンソン症候群の歩行障害、ことに立位バランス障害のリハビリテーション、⑤パーキンソン病の長期予後・長期療養の実態調査、⑥パーキンソン病（長期例）の合併症（身体）の調査、⑦パーキンソン病（長期例）の合併症（精神）の調査、⑧パーキンソン病の dopa-induced dyskinesia の実態調査、⑨パーキンソン病とパーキンソン症候群の自律神経症状の実態調査、⑩PSP の診断基準と実態調査、⑪CBD の診断基準と実態調査、⑫PSP と皮質基底核変性症（CBD）の治療の開発などである。

これらの課題のうち、磁気治療については独自の研究班が作られたので、これはひとまず別として、その他もそれぞれ重要な課題ではある。しかし、その中でも緊急を要するものとして、「PSP の診断基準と実態調査」を提案したい。進行性核上性麻痺（PSP）は、日本における正確な実態は、いまだ十分には把握されてはいない。しかし、一般に考えられているよりもはるかに多い病気である可能性があり、ともするとすべての脊髄小脳変性症に匹敵するが、あるいはそれ以上の症例数があるかもしれない。しかもパーキンソン病に比べて、進行が早く、短い期間のうちに重症化する症例が多く、いまだ有効な治療法が開発されていない。その上、特定疾患の対象疾患には入っていない、臨床的に多くの問題を抱える疾患である。PSP の診断基準は、厚生労働省の神経変性疾患調査研究班によるものを含めてすでにいくつかの案が出されているが、患者さんの実態を把握するのに適した診断基準を提言し、それに基づいてPSPの実態調査を行い、今後の治療と、QOLの向上に寄与すべく、速やかに研究を進める必要があると考える。

4) 免疫性神経疾患（松井 真）

免疫性神経疾患には多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）、ギラン・バレー症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）や多発性筋炎・皮膚筋炎など従来より対象とされてきた疾患に加え、基礎免疫学の発展とともに HTLV-1 関連脊髄症（HAM）や傍腫瘍性神経症候群なども関連疾患として研究対象になりつつある。これらの免疫性神経疾患群では分子レベルでの病因追求が近年急速に進みつつあるものの、その治療法に関しては副腎皮質ステロイド薬を中心とした免疫抑制療法からいまだ脱却するに至っていない。病因解明に迫る

研究が「免疫性神経疾患に関する調査研究班」で継続して行われていることを臨床研究推進の一方の車輪とすれば、もう一方の車輪は実際の医療現場に直接寄与するような研究が不可欠であると考えられる。とくに神経筋ネットワークの特徴を生かしてその成果が期待される共同研究テーマとしては、①公費臨床試験の推進、②従来の免疫療法の見直しあるいは適応拡大の検討、さらに③共同臨床治験や公費臨床試験の遂行に際して、各疾患の免疫学的な活動性を評価し得る比較的簡便な臨床検査法の確立とその普及、以上の3項目を提言したい。

ところで、公費臨床試験とは、厚生労働省班会議のような公費により運営される研究組織を母体として行われる薬剤の薬効確認試験を指している。最終的には製薬会社からの当該疾患に対する適応申請が必要であるが、たとえば従来から使用されている薬剤の持つ薬理作用を他の難治性疾患に利用すれば有効な治療手段になり得ることが推定される場合に、コストパフォーマンスをある程度犠牲にして実施するものである。とくに、MSにおいて再発予防効果が期待されるホスホジエステラーゼ阻害薬（PDEI）の3剤併用療法はその恰好の対象になると考えられる⁵⁾。その他、HAM患者に対するPDEIやubenimex内服なども候補として挙げられる⁶⁾。

免疫性神経疾患では最近、MSに対するインターフェロンβ療法に代表される免疫修飾薬による治療法が導入されつつある。大量免疫グロブリン静注（IVIg）療法は本邦でCIDPの治療薬として認可され、さらにGBSでの治験が終了し、MSの再発予防薬としての治験が現在進められている。このような状況にあって、従来から施行されてきたプラズマフェレーシスを、免疫性神経疾患の治療体系のなかでどのように位置づけるべきかの評価を行うことは急務である。とりわけ、各疾患に対して単純血漿交換・二重膜濾過・免疫吸着のいずれの方法を採用しているかの現状調査を行うとともに、適切な方法選択のための指針を作成するためには、神経筋ネットワークを利用した多数の症例集積による検討が不可欠である。一方、安易に使用される傾向がなきにしもあらずのIVIg療法について、症例ごとの検討を重ねることによるcost vs. benefitに関するコンセンサスの形成も重要な研究課題である。これらの目的達成のためには、自己免疫状態評価のための臨床検査を確立し、免疫学的疾患活動性の客観的評価を行うことを可能にする必要がある。さらに、講習会などにより各種の検査が基幹病院を中心に普及すれば、ネットワーク内での医療の質の向上にもつながるものと考えられる。

5) 脳血管障害と関連疾患 (木村 格)⁷⁾

(1) 政策医療 (神経) ネットワーク上での脳血管疾患の研究基盤

脳血管障害は、近年の生活習慣の変化や家庭血圧測定など健康管理意識の向上、発症予防戦略と超急性期からの治療の確立によって疾患特性も大きく変化し、同時に従来からの予防、診断、治療すべての医療行為でさらに厳密な第三者評価が求められる時代になってきた。脳血管障害は循環器疾患ネットワークの中でも政策医療対策としてとりあげられているが、脳障害による運動機能・感覚機能・脳高次機能障害など脳科学領域においても極めて重要な研究対象である。政策医療神経ネットワーク／神経臨床研究班 (湯浅班) の参加施設を対象に、国が担うべき脳血管障害医療のあるべき方向を確定するために、まず現状と問題点を把握し、全国的に一定の医療機能と診療意識水準を満し、特定のバイアスのない専門医療ネットワークの間で、大規模な症例数を基盤に共通課題研究を推進する。従来、わが国独自の脳血管障害予防、診断、治療、社会的な生活支援など各段階での研究でも十分な evidence が得られておらず、治療ガイドライン作成にもそれらの成果をメタアナリシス解析のできる領域は極めて限られている。

(2) ネットワーク研究課題

① アンケートによる各施設の現状分析

横断的な調査により、各施設での一日当たりの脳血管障害症例の取り扱い数、その病型分類、病期、背景因子、診療に当たる専門医数、画像解析や生理学的検査などの補助診断、治療法について把握する。

② 脳血管障害症例の登録、管理、追跡システムの構築
共通のプロトコールによって、症例を登録、管理、長期にわたり追跡のできるパソコン・システムを導入し、多施設間でシステム運用について試行、その問題点を検証し、システムを確立する。共通のプロトコール作成のために、疾患分類、重症度評価の統一的な取り扱いについて検討する。この中で、日本脳卒中学会による重症度スケール JSS と JSSM の運用について選択された施設において試行、検証する。この共通システムをネットワークの基盤にして、共通の課題について共同研究を実施し、その結果を公表する。

(3) ネットワークを生かした研究課題の具体例

① 発症リスクと長期生命および機能予後の相関をリスク因子の有無、その治療の良否との関連から検証し、文献的な考察を加えて、統一した治療ガイドラインを作成する。

② 無症候性脳血管障害と発症リスクとの関連を画像診

断の可能な施設で追跡、検証し、無症候性病変に対する統一した治療ガイドラインを作成する。

③ 急性期、超急性期、慢性期治療のガイドラインの作成、日本脳卒中学会、日本神経学会脳卒中治療ガイドラインと整合性をとり、日常診療に役に立つガイドラインを作成して班員施設で検証する。

④ リハビリテーションを含めた入院治療の共通クリティカルパスを作成し、適応と効果について検証する。

⑤ 社会復帰を阻害する高度の運動障害、認知、脳高次機能障害と長期入院との関連を検討し、解決に必要な医療的側面、福祉面、生活支援面、介護保険制度など全人的医療福祉システムについて検討し、制度を含め具体的に提言する。

ま と め

政策医療ネットワークの情報の流れが織物の縦糸であるとするならば、各疾患ごとの診療活動、研究活動は横糸のようなものである。神経・筋ネットワークは、多くの神経難病を抱える全国の国立病院、療養所が正に横の繋がりをもって共同に診療、臨床研究、臨床研修を進めようとするものであり、近い将来にはここで討議されたさまざまな医学情報が政策医療ネットワークを通して全国に広く流布され、我が国の神経難病の医療の向上に役立つことを切に希望する。ここにまとめた共同研究の提案がその最初に一歩になれば著者はもちろん、分担研究者をはじめ関係者一同にとっての幸せである。

[本研究報告は平成12年度、厚生省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」(主任研究員 湯浅龍彦)の援助による。]

文 献

- 1) 川井 充, 湯浅龍彦: 神経・筋疾患政策医療ネットワークにおける共同治験実現のための課題. 医療 54 : 385-387, 2000
- 2) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M et al : International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Neurol Sci* 145 : 205-211, 1997
- 3) Mahoney FI, Barthel DW : Functional evaluation : the Barthel index. *Maryland St Med J* 14 : 61-65, 1965
- 4) 情報ネットワークを利用した高齢者神経筋難病の症例データベースによる病態解析・治療法・ケア技術についての研究, 厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業総括研究報告書・分担研究報告書 (主任

研究者 福原 信義)平成9~11年度

- 5) Suzumura A, Nakamuro T, Takayanagi T : Drop in relapse rate of MS by combination therapy of three different phosphodiesterase inhibitors. *Mult Scl* 6 : 56-58, 2000
- 6) 松井 真, 黒田康夫 : HAM 患者の ubenimex 療法 (第2報) : 免疫およびウイルス学的指標との関連について (会). *臨神経* 39 : 254, 1999
- 7) 平成11年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「脳卒中の一次予防, 二次予防, 病態及び治療に関する研究」研究報告書, 2000年
(平成12年9月22日受付)
(平成12年10月20日受理)