

	投与群 (18名)	非投与群 (16名)
観察時年齢	57±10(才)	61±9(才)
男/女	9/9	8/8
球型/四肢型	3/15	6/10
平均罹病期間	18±6(月)	17±9(月)
El Escorial		
Suspected	2	2
Possible	3	7
Probable	8	4
Definite	5	3
重症度基準		
Stage1	1	2
Stage2	4	3
Stage3	13	10
Stage4	0	1
Stage5	0	0

結果

7名(投与群4名, 非投与群3名)が除外され, 34名を解析した(表 投与群18名, 非投与群16名). 重篤な副作用は認めなかった. 投与群と非投与群で平均発症年齢, 性差, 病型(球型, 四肢型), 観察開始までの平均罹病期間, El Escorial の分類, 厚生労働省の重傷度基準に有意差を認めなかった. 生存期間または呼吸器使用にいたるまでの期間は, 投与群が 18.5±13.6 月であるのに対し非投与群は 17.7±9.0 月であった. また, 非投与群は全員すでに死亡しているのに対し投与群は 11 名が呼吸器を使用することなく生存中であり, Kaplan-Meyer の生存曲線でも投与群の方が予後良好であった(2002年10月末時点, Logrank $\chi^2=6.05$, $p=0.014$).

考察

ALS に対する治療薬としては riluzole が世界的に唯一認可されているのみである. 神経栄養因子などの治験が海外を中心に行われているが満足はいく結果はまだ得られていない. 我々の検討では ALS 患者に対するメチルコバラミン大量投与は短

期的には CMAP や MRC scores を改善する^{4) 5)}. 今回の検討では, メチルコバラミン大量投与の長期投与は生存期間あるいは呼吸器使用にいたるまでの期間を延長することが示された. メチルコバラミンはグルタミン酸の細胞毒性に対して防御効果をもつ²⁾. そのため, 病因としてグルタミン酸異常仮説が提唱されている ALS に対してメチルコバラミンが有効である可能性があると考えられる. メチルコバラミン大量療法 (500 μ g/kg) は実験的アクリルアミドニューロパチーの運動神経再生を促す³⁾. 一方, メチルコバラミンは DNA 代謝においてメチル基輸送に直接働いている. メチルコバラミンの大量投与は in vitro で遺伝子転写を up-regulate する⁶⁾. また, メチルコバラミンはラットの挫滅した坐骨神経の Schwann 細胞の蛋白代謝を助ける⁷⁾. これらのことからメチルコバラミンは運動ニューロン, 星状膠細胞および Schwann 細胞でつくられる内因性神経成長因子のように蛋白合成を活性化することによって効果を発揮している可能性がある.

結論

メチルコバラミン大量投与の長期投与は ALS 患者の生存期間あるいは呼吸器使用にいたるまでの期間を延長する. 今回の検討は少数例であるが, 重篤な副作用は全くなく安全に施行できるため, より多数例で検討する必要がある.

文献

- 1) Albin, R.L. et al. Neurology 42: 733-738, 1992
- 2) Akaike, A. et al. Eur J Pharmacol 241: 1-6, 1993
- 3) Watanabe, T. et al. J Neurol Sci 122: 140-143, 1994
- 4) Kaji, R. et al. Muscle Nerve 21: 1775-1778, 1998
- 5) Kodama, M. et al. Neurology 54 (Suppl3): 255-256,

2000

6) Pfohl-Leszkowicz, A., et al. *Biochemistry* 30: 8045-8051, 1991

7) Yamatsu, K., et al. *Folia Pharmacol Jpn* 72: 259-268, 1976

ALS に対する COX-2 阻害薬の効果判定

- 二重盲検法による治験の単一施設における組織化 -

荒崎圭介¹⁾、野本信篤¹⁾、玉城允之¹⁾、牛島良介²⁾、兵頭 亮²⁾

¹⁾ NTT 東日本関東病院 神経内科

²⁾ 日本光電工業 (株) 脳神経機器 BG

研究要旨 ALS による運動単位減少は、症状の発現と同時に始まり指数関数で表現できる。また COX-2 阻害薬の効果は、この運動単位の減少過程がどのように変化するかによって明らかにされる。また、治験をコーディネートする企業から支援を受けることにより、今日では二重盲検法による臨床治験を単一施設でも容易に実施できるようになった。

はじめに

ALS の発症機序の一つとして、神経系の炎症反応亢進が注目されている。即ち、ALS ではサイクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) が活性化されている、ALS の発症に関与するグルタミン酸トランスポーターの機能低下による神経毒性は COX-2 阻害薬によって抑制される、ALS 患者脊髄中の COX-2 活性は異常に亢進している、などの新しい知見が得られている。この酵素活性を抑制する COX-2 阻害剤はすでに商品化され、日本国内ではメロキシカムが販売されており ALS 患者への投与も可能である。したがって、ALS に対するメロキシカムの臨床的効果を検討することが必要である。

運動単位とは、1 個の脊髄アルファ運動ニューロン (MN) とその運動神経軸索、軸索側枝、これらの軸索により支配されている筋線維群すべてを含む機能的単位である。ヒトの MN 数を生前に計測することは不可能だが、1 個の MN とその軸索およびそれが支配する筋線維からなる運動単位の数を生理学的に推定した値である運動単位推定数 (motor unit number estimate: MUNE) を算出することができる。これまでに報告された MUNE の算出方法は我々のものを含めて 8 種類¹⁾あるが、その中で正確な MN 数を示すことが証明された方法は我々の方法 (以下、intra-neural microstimulation 法) のみである²⁾。昨年度までの本班研究において、われわれは ALS の自然経過における MUNE の減少過程をスコア化した臨床症状とともに記録し、両者の相関について解析してきた^{3),4)}。

このような現状をふまえ、本年度の本研究では ALS の自然経過が MUNE により表現できるか否かを検討する。また、ALS に対するメロキシカムの効果を判定するため、MUNE を用いた二重盲検法によるパイロットスタディを計画した。

方法

(A) MUNE による ALS の自然経過の解析

World Federation of Neurology により制定された El Escorial 基準⁵⁾により、definite または probable ALS と診断された ALS 患者 20 例 (年齢 36-85 才) を対象とした。初診時、病初期であり診断基準を満たさない症例については、最低 1 年以上経過を観察し、その進行に伴い診断基準を満たすようになることを確認した。

まず検査法、危険性について説明し、文書で同意を得た。検査にあたっては、筋電計 MEB-2200 (日本光電、東京) とその上で実行可能な新解析プログラムを使用した。尺骨および腓骨神経幹内に先端インピーダンス 約 10 Mohm のタングステン針電極 (Frederick Haer & Co, Maine 州、USA) を刺入し、その針電極から持続 10 μ s、振幅 1 mA 程度の微小電流を流して単一運動神経線維を刺激し、小指球筋 (hypotenar muscle) と短趾伸筋 (EDB muscle) の単一運動単位の筋活動電位 (uMAP) を 10 個記録した (図 1B)。なお、単一運動単位による筋活動電位の同定には、最低 10 個以上同一の波形が all-or-none に出現しているという基準を用いた。最後に、刺激電流を超最大強度に上げ、最大筋活動電位 (CMAP) を記録した (図 1A)。

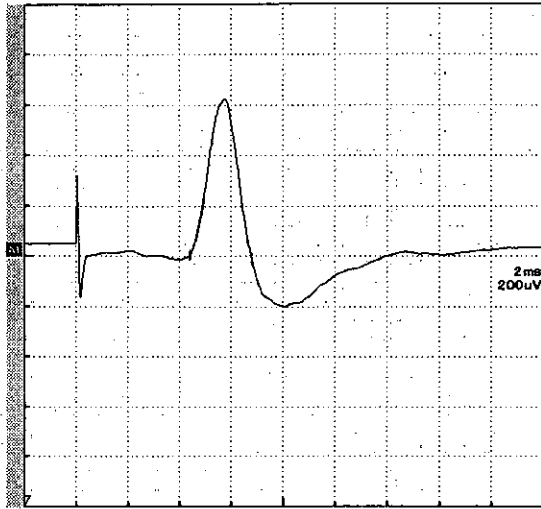
記録された筋活動波形は、筋電計 MEB-2200 の上で実行可能な新プログラムにより off-line 処理した。(1) uMAP の波形の平均加算を行い平均的 uMAP 波形を求める (図 1C)、(2) CMAP の陰性部分の面積 A を計測する、(3) 平均的 uMAP 波形の陰性部分の面積 B を計測する、(4) 面積 A を面積 B で除す、という 4 段階である。各被験者について、このようにして小指球筋と短趾伸筋の MUNE を求めた。

(B) 二重盲検法による COX-2 阻害薬の治験

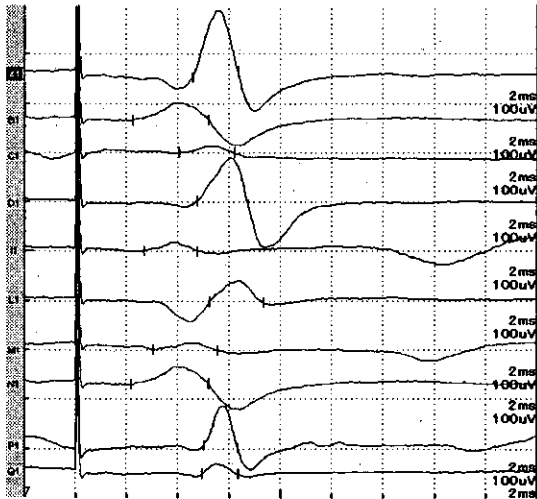
El Escorial 診断基準 (1994) により definite または probable ALS と診断された患者のうち、発症

☒1 Sample records of the hypothenar CMAP, uMAPs and their averaged waveform, obtained by the intraneural microstimulation in an ALS patient.

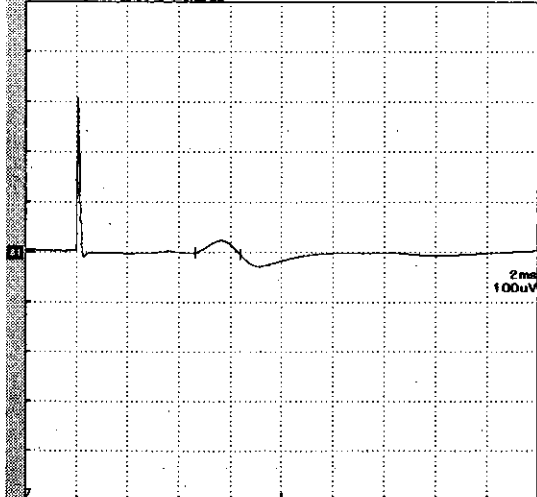
A CMAP



B uMAP

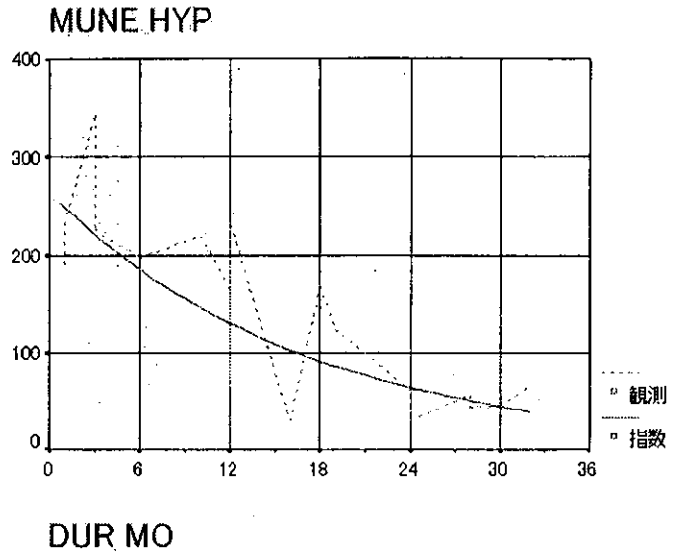


C 平均的uMAP

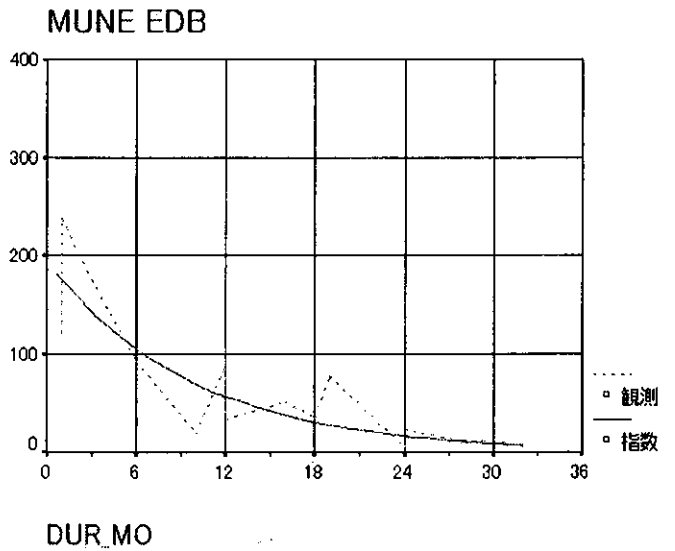


☒2 Changes in MUNE of the hypothenar and EDB muscles in the natural course of ALS.

A MUNE of the hypothenar muscle



B MUNE of the EDB muscle



から1年半以内に当科外来を初診し Appel ALS スコアが70点未満のものを対象とした。まず治験の内容を患者に説明し、文書による同意を得た。参加患者を2群に分け、1群はリルゾール100mg/日+プラセボ服用群、他1群はリルゾール100mg/日+メロキシカム10mg/日服用群とした。各群10例の症例数を集めた後、キーオープンして結果を解析する予定である。

両群の患者の臨床経過を6ヵ月間観察し、その間に2ヵ月ごとに臨床症状、AppelのALSスコア⁶⁾、主観的 quality of life (QOL) スコア (ALSQOL-11)⁷⁾、MUNE を記録する。Appel の ALS スコアでは、ALS 患者の延髄機能、呼吸、筋力、上肢機能、下肢機能を計測して合計値をスコア化する。MUNE はわれわれが考案し繰り返し報告した方法でもとめ、ALS の進行度を示す指標として用いる。メロキシカムの薬効の一次判定には、両群における MUNE 減少の勾配係数の共分散解析を行い、Appel スコア増加の勾配係数の共分散解析結果を参考とする。

上記の研究計画は、当院倫理委員会へ提出し承認を受けた。リルゾールの投与は保険診療で行い、メロキシカムまたはプラセボの投与は本研究の範囲でおこなった。メロキシカムは当院の通常の仕入れ先、プラセボはメロキシカムのカプセルを製造するカプセルジャパン (神奈川県相模原市) から購入した。割付コントローラーはシミツク株式会社 (東京都品川区) に依頼した。

結果

(A) MUNE による ALS の自然経過の解析
ALS 患者の小指球筋と短趾伸筋において同時に得られた intraneural microstimulation 法による MUNE は、30 から 542 まで広い範囲に分布した。発症後 1-3 ヶ月の MUNE とその正常値との有意差はなかった。しかし発症後 24-28 ヶ月の MUNE は、小指球筋で 30-61、短趾伸筋で 5-17 と著しく減少していた。この過程を回帰分析すると小指球筋の $MUNE = 246 \times \text{Exp}(-0.06\text{Mo})$ (図 2A)、短趾伸筋の $MUNE = 194 \times \text{Exp}(-0.10\text{Mo})$ (図 2B) (Mo: 発症後の月数) であった ($P < 0.001$)。

(B) 二重盲検法による COX-2 阻害薬の治験
COX-2 阻害薬の治験準備は、2002 年 3 月より開始した。上記の手続きを終え、治験を開始できる体制が整ったのは同年 9 月下旬であった。2002 年 12 月 31 日までに治験にエントリーした症例数は、9 月 1 例、10 月 2 例、11 月 1 例、12 月 0 例、1 月 1 例である。

考察

(A) MUNE による ALS の自然経過の解析
本研究によって、ALS の症例における MUNE の減少は、症状の発現と同時に始まり指数関数で表現

できることが明らかにされた。この結果は、Cu, Zn, superoxide dismutase 1 (SOD1) 変異を伴う家族性 ALS の症例における MUNE の解析結果とも一致するものであった⁸⁾。したがって、COX-2 阻害薬の効果は、この運動単位の減少過程がどのように変化するかによって明らかにしうると考えられる。

(B) 二重盲検法による COX-2 阻害薬の治験
治験をコーディネートする企業から支援を受けることにより、今日では二重盲検法による臨床治験を単一施設でも容易に実施できるようになった。現在のペースで症例のエントリーが進めば、2 年後には目標症例数に達するので、解析結果が明らかとなるであろう。

文献

- 1) McComas AJ: J Electromyogr Kinesiol 8:391-402, 1999
- 2) Arasaki K, et al.: Muscle Nerve 20:552-560, 1997
- 3) Arasaki K, et al.: Neurology 51:603-605, 1998
- 4) Arasaki K, et al.: Muscle Nerve 25:520-526, 2002
- 5) World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases: J Neurol Sci 124(Suppl):96-107, 1994
- 6) Appel V, et al.: Ann Neurol 22:328-333, 1987
- 7) McGuire D, et al.: J Neurol Sci 152:S18-S22, 1997
- 8) Aggarwal A, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:478-481, 2001

Spike-triggered averaging 法による MUNE の臨床応用

内藤 寛¹⁾, 葛原茂樹¹⁾

1) 三重大学医学部神経内科

研究要旨 運動単位数推定(MUNE)の一法である Spike-triggered averaging (STA)法を用いて筋萎縮性側索硬化症患者の経過を追跡した。被検筋は第一背側骨間筋(FDI)で、健常対照 5 例, ALS 7 例を対象にした。STA 法では健常者の FDI の運動単位数は 161 ± 45 個と推定された。ALS 群全例で経時的に有意な運動単位数の減少が観察された。ALS の経過とともに単一運動単位振幅は増大し, CMAP は低下する傾向が見られた。運動単位数の減少は, Norris Scale や握力などの臨床指標が低下する以前から先行することが観察された。STA 法は脊髄前角細胞の脱落が高度になっても運動単位数の推定が可能で、廃用手になるまで計測が可能であった。ALS の予後や進行状況の判定, 進展抑止薬の効果判定に有用であると考えられた。

はじめに

神経筋単位を構成する運動単位数を電気生理学的に推定する試みがなされている。これらは Motor Unit Number Estimation (MUNE) と呼ばれており、いくつかの方法が実用化されている¹⁾。MUNE の目的は、機能している運動単位数を推定することであり、必ずしも組織学的な運動神経細胞数を推定するものではない。MUNE は筋萎縮性側索硬化症 (ALS)や、脳血管障害などの疾患に応用され、上位および下位運動ニューロン障害の経過中に運動単位数が変化してゆくことが観察されている。

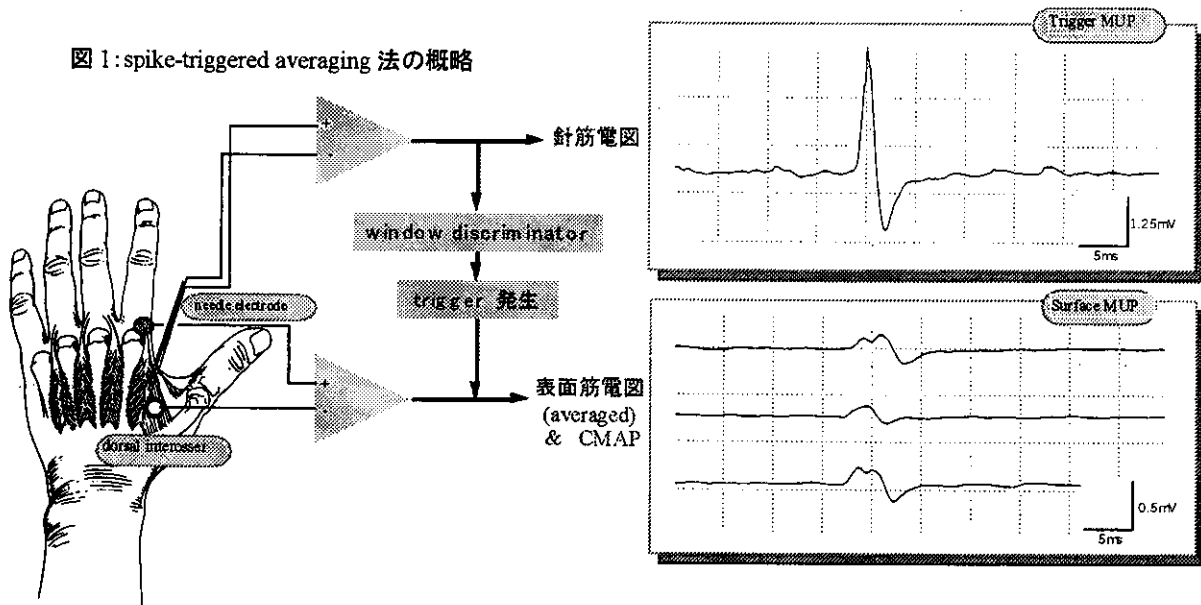
神経生理検査における MUNE の基本は、被検筋の最大筋活動電位(CMAP)を単一運動単位電位の平均値で除することで、単一運動単位電位を得る方法の一つに Spike-triggered averaging (STA)法がある^{2,3)}。STA 法は、表面電極を貼付した被検筋に筋電図用針電極を刺入し、針電極から導出される Motor Unit Potential をトリガー

(spike-trigger)にして、表面電極から同時記録される Surface Motor Unit Potential を平均加算することで単一運動単位電位を得るものである。STA 法は手技が簡便で検査の所要時間が短く、通常の針筋電図検査と同時に施行することが可能である。我々は、本法を用いて筋萎縮性側索硬化症の経過を追い、治療薬の効果判定を試みた。

方法

対象は健常対照 5 例(平均年齢 60 歳)と ALS 7 例(男性 4 例, 女性 3 例, 平均年齢 67 歳)である。さらに、選択的 5-HT_{1A} 受容体作動薬で神経保護作用と神経栄養作用が期待される治験薬 Xaliproden (SR57746A: sanofi synthelabo) を投与中の ALS 患者 3 例を対象に、臨床症状と MUNE の関連を経時的に観察した。臨床症状の評価には Modified Norris Scale, 握力, 徒手筋力テスト, 呼吸機能を用いた。

図 1: spike-triggered averaging 法の概略



被検筋は第一背側骨間筋 (FDI)で、筋腹上の皮膚に小型表面電極を貼付し、同時に極細同心針電極 (Medelec DFC-25: 25mm×0.3φ 記録面積 0.019mm²) を刺入して 2ch で同時記録した。針電極による筋電図をトリガーに、筋腹上の表面電極から導出した運動単位の活動電位を平均加算した (図 1)。筋の収縮強度に応じて発火する運動単位の大きさが異なるため、トリガー spike の弁別にはウインドーディスクリミネーター (DIA Medical System DSE-425) を使用した。筋電計 (日本光電 Neuropack 4) とオシロスコープ (同 VC-10) を使用し、針電極で探查して複数個の単一運動単位電位をデータレコーダー (SONY PC-108M) に記録し、それらの振幅・陰性部分面積の平均値をもって被検筋の単一運動単位電位とした。最後に尺骨神経を手首で最大上刺激して、表面電極から FDI の CMAP を記録して、単一運動単位電位の平均値で除することで MUNE を算出した。

結果

今回の装置による STA 法 MUNE では、健常者の FDI の運動単位数は 161±45 個と推定された。ALS 群の全例で単一運動単位振幅が増大していることが観察された (図 2)。経時的に観察し得た例では、経過とともに急速な運動単位数の減少が観察され、握力の低下などの臨床症状との関連が見られた。ALS 群では運動単位数が減少するとともに CMAP が低下する傾向が見られた (図 3)。本法では、運動単位数が数個にまで減少

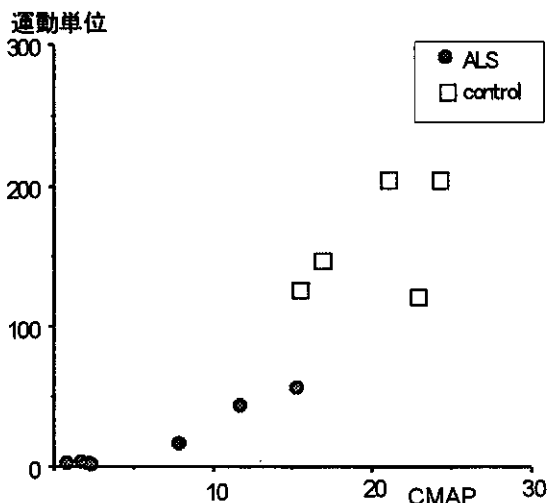


図 3: 運動単位数と CMAP

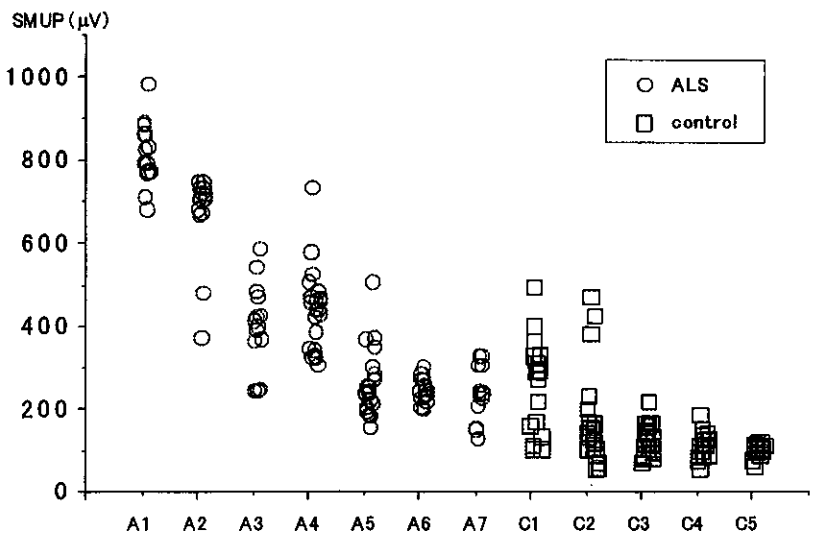


図 2: ALS の単一運動単位振幅

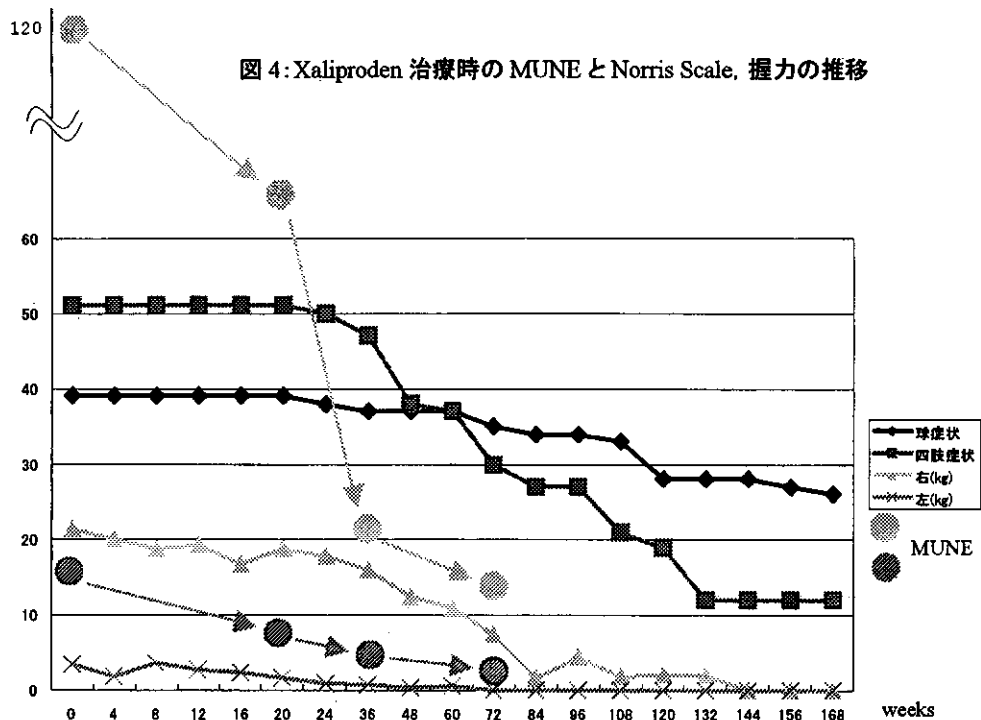
した場合でも計測が可能であった。

すでに小手筋の萎縮や脱力が始まっている ALS 患者では、診断確定時には患肢の FDI の運動単位数は 20 個以下になっていることが多かった。症状に左右差がある症例で調べると、健側であっても運動単位数は 120~80 個程度に低下していた。それらを経時的に観察し得た例では、その後約 1 年で急速に運動単位数が減少していた。

Xaliproden の治療を行った 3 例では、132~180 週間にわたって症状の推移を観察し得た。症状が顕性化した患肢では、治験導入時に既に運動単位数が正常の 1/2~1/6 以下に激減していた。また、未発症の健側でも、Modified Norris Scale や握力が正常であっても、約 1 年前から運動単位数の減少が先行していた。図 4 に一例を示すが、症例は左上肢の筋萎縮で発症した 66 歳女性である。発症約 1 年後から治療を開始したが、この時すでに患側の運動単位数は 20 個以下に著減しており、健側と見られていた側も運動単位数 120 個と減少が始まっていた。治療開始後の 20 週間は Norris Scale や握力に変化は見られなかったが、この間も運動単位数は急速かつ確実に減少していった (図 4)。運動単位数が 20 以下になると、ようやく握力や Norris Scale に変化が見られるようになった。以後は運動単位数の減少に相応した運動機能低下が顕著であった。これらの症例で運動単位数減少の時間的推移が、Xaliproden によって変化したか否かは、症例数が少ないことと、比較すべき対照がないことから不明であった。

考察

いくつか知られている MUNE の手法の中でも、STA 法は手技が簡便で検査の所要時間が 30 分程度と短く、通常の筋電計で針筋電図検査と同時に施行することが可能である。原理的には末梢



の運動神経を刺激して CMAP が得られる筋に應用が可能である。STA 法を実施する上での注意点は、MUNE の主な対象となる運動ニューロン疾患では、針電極が giant unit を捕えやすく、トリガーが捕捉するのが大きな運動単位に偏重することである³⁾。その結果、運動単位数が過小に算定される可能性がある^{3,4)}。また、筋はその収縮強度に応じて発火する運動単位の違いが異なるため(size principle)、大小の運動単位が混在して発火している場面では、単純な信号振幅によるトリガー法では大きな運動単位のみを捕捉することになり、単一運動単位電位の過大評価、すなわち運動単位数が過小算定される可能性がある⁴⁾。このように、混在する運動単位電位を弁別するためにはウインドーディスクリミネーターを用いることが有用であるが³⁾、最近の筋電計はウインドートリガー機能を有しているものが多いため容易に應用が可能である。

STA 法は脊髄前角細胞の脱落が高度になっても運動単位数の推定が可能で、廃用手になるまで計測が可能であった。ALS の予後や進行状況の判定、進展抑止薬の効果判定に有用であると考えられた。近年、ALS 治療薬の開発治験が行われているが、未だ進展防止に有効な薬剤がほとんどないのが実情である。ALS の初期においては、運動単位数減少が先行していても神経再支配により単一運動単位サイズが大きくなることで筋活動が代償され、脱力や筋萎縮が顕性化しない時期が存在する⁵⁾。運動単位数減少がさらに進行すると、もはや代償しきれなくなり臨床症状として現われ、診断に至る。ALS の診断確定時には、運動単位数はもはや激減していることと、

神経再支配による代償機構に破綻をきたしていることに留意する必要がある⁵⁾。臨床徴候が顕性化した時点で治療薬が導入時されることが多いが、これでは ALS はかなり進行して運動単位数がすでに激減した状態で治療を開始することになり、治療薬の有用性が発揮できない可能性がある。

E. 結論

STA 法は簡便で、ALS に應用した場合、運動単位数が数個にまで減少した末期でも計測が可能である。MUNE は、ALS において臨床症状が顕性化するまでの有力な診断の手段となりうる。

文献

1. Doherty T, Simmons Z, et al. Methods for estimating the numbers of motor units in human muscles. *J Clin Neurophysiol* 12: 565-584, 1995.
2. Bromberg MB, Forshaw DA, et al. Motor unit number estimation, isometric strength and electromyographic measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 16: 1213-1219, 1993.
3. Bromberg MB, et al. Sources of error in the spike-triggered averaging method of motor unit number estimation (MUNE). *Muscle & Nerve* 18: 1139-1146, 1995.
4. Slawnych M, et al. Motor unit number estimation: sample size consideration. *Muscle & Nerve* 20: 22-28, 1997.
5. Emeryk-Szajewska B, et al. The reorganization of motor units in motor neuron disease. *Muscle & Nerve* 20: 306-315, 1997.

近位筋優位型遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSNP)の臨床的、遺伝学的検討

中川正法¹⁾，高嶋 博²⁾，末原雅人³⁾，小牟禮 修⁴⁾，
梶 龍兒⁵⁾，出雲周二⁶⁾，高橋光雄⁷⁾，納 光弘²⁾

1) 京都府立医科大学神経内科， 2) 鹿児島大学医学部第三内科， 3) 国立療養所沖縄病院神経内科，
4) 国立療養所宇野病院神経内科， 5) 徳島大学医学部神経内科， 6) 鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター， 7) 近畿大学医学部神経内科

研究要旨

沖縄県および滋賀県にて見いだした成人発症の近位筋優位の筋萎縮，運動感覚神経障害，脊髄前角細胞脱落と後索障害，常染色体優性遺伝などの臨床的，病理学的特徴を示す遺伝性運動感覚神経症（以下HMSNP）の原因遺伝子を明らかにし，その病態解明と治療法の開発を目指す。沖縄型は，第3染色体長腕セントロメア近傍の1500kb領域にある候補遺伝子についてスクリーニングを行ったが，現在までのところ原因遺伝子は見つかっていない。滋賀型について沖縄型に共通してみられるDNAハプロタイプをしめすDNAマーカーを用いた2点連鎖解析およびDNAハプロタイプ解析を行い，沖縄型と滋賀型の原因遺伝子は，第3染色体上にある共通の遺伝子座にマッピングされる可能性が示唆された。

はじめに

われわれは沖縄県において，成人発症の近位筋優位の筋萎縮，運動感覚神経障害，脊髄前角細胞脱落と後索障害，常染色体優性遺伝などの臨床的，病理学的特徴を示す新しい遺伝性運動感覚神経症（以下HMSNP）家系17家系を見出し報告した¹⁻³⁾。遺伝子連鎖解析にて，本症の遺伝子座が第3染色体長腕セントロメア近傍にあることを明らかにした。最近，われわれは，この沖縄家系に臨床的，電気生理学的特徴が極めて類似している家系を滋賀県に見出した。本研究の目的は，われわれが新たに発見したこれら2種類のHMSNの原因遺伝子を明らかにし，その分子病態を解明し，治療法の開発を目指すものである。

方法

対象は，1) 沖縄県にみられる成人発症の近位筋優位の筋萎縮，運動感覚神経障害，脊髄前角細胞脱落と後索障害，常染色体優性遺伝を示すHMSNP家系（沖縄型HMSNP）20家系71名（患者49名），2) 滋賀県にみられる成人発症の近位筋優位の筋萎縮，運動感覚神経障害，常染色体優性遺伝を示すHMSNP家系（滋賀型HMSNP）3家系25名（患者10名）である。沖縄型HMSNPについては，本症の遺伝子座がマップされている3q12-13領域の候補遺伝子の検索を行った。滋

賀型HMSNPについては，全染色体領域をカバーする400 DNAマーカーセットを用いて疾患遺伝子座のマッピングを行った。さらに，沖縄型に共通してみられるDNAハプロタイプを示すDNAマーカーを用いて，滋賀型の2点連鎖解析とハプロタイプ解析を行った。

DNAマーカーはPCR法で増幅後，ABI PRISM377で解析し，2点連鎖解析は，LINK プログラム（Linkage package Ver5.1）を用いて行った。

本研究は，倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し，対象者全員からインフォームドコンセントを文書で得ている。

結果

臨床所見 沖縄型，滋賀型HMSNPともに，成人発症の近位筋優位の筋萎縮，運動感覚神経障害，常染色体優性遺伝など多くの共通点を認めた（表）。滋賀型のHMSN家系は，沖縄家系と異なり，糖尿病や高脂血症の合併はみられていない。また，脊髄の病理所見も現在までのところ不明である。

遺伝子解析 沖縄型は，第3染色体長腕セントロメア近傍の1500kb領域にある候補遺伝子についてスクリーニングを行ったが，現在までのところ発症者に共通するヘテロ変異を示す遺伝子は見つかっていない。滋

賀型について、沖繩型に共通してみられるDNAハプロタイプをしめすDNAマーカーを用いて検討したところ、DNAマーカーD3S1603、D3S3716、550H20、433D21、447o17にて、lod score 2.98、2.37、2.94、3.25、3.32を示した ($\theta=0.00$)。また、ハプロタイプ解析においても発症者は共通するハプロタイプを示した。

表 沖繩型と滋賀型の臨床、病理所見の比較検討

	沖繩型	滋賀型
遺伝形式	AD	AD
表現促進現象	±	±
発症年齢 (歳)	39.2±9.0	40-50歳代
歩行不能年齢 (歳)	56.9±6.2	50-60歳代
症状・経過		
緩徐進行性	+	+
四肢近位筋優位の筋力低下	+	+
四肢・体幹の筋痙攣、 fasciculation	+	+
深部腱反射の低下・消失	+	+
深部感覚障害を伴う感覚障害	+	+
電気生理学的検査		
軸索優位の神経障害	+	+
末梢神経有髄神経の著明な脱落	+	+
血清CK値の上昇	+	+
高脂血症、耐糖能異常の合併	+	-
脊髄前角細胞、後索障害	+	?

考 察

一般的にHMSNは遠位筋優位の筋萎縮を示すが、沖繩家系、滋賀家系はいずれも感覚障害を伴う近位筋優位の神経原性筋萎縮を示す点の特徴的である。HMSNの原因遺伝子として、PMP22、MPZ、Cx32、EGR2遺伝子などの異常が報告されているが⁴⁾、沖繩家系、滋賀家系ともにこれらの遺伝子座との連鎖はなく、また遺伝子異常も認めない。今回の連鎖解析の検討から、両家系の遺伝子座が同一である可能性が示唆された。しかし、高脂血症の有無などに違いがあり、原因遺伝子の解明による最終的な鑑別が必要である。

両病型ともに、家族性筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症との鑑別を必要とする疾患であり、臨床診断として、「家族性ALS」、「Kugelberg-Welander病」、「CMT type2 variant」などとなっている場合がみられた。したがって、類似の症状を示す家系例は、沖繩・滋賀以外にも存在する可能性も否定できない。

沖繩家系、滋賀家系の分子病態の解明は、他の神経原性筋萎縮症の病態解明にも重要な知見を与えるものと考え、近い将来に両疾患の原因遺伝子を明らかにしたい。

結 論

沖繩型と滋賀型HMSNの原因遺伝子は、第3染色体上の共通の遺伝子座にマッピングされる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Takashima H, et al: Ann Neurol 41: 771-780, 1997
- 2) Takashima H, et al: Neuromuscular Disorders 9: 368-371, 1999
- 3) Nakagawa M, et al. Ann NY Acad Sci 883: 449-452, 1999
- 4) Boerkoel CF, et al: Current Neurol Neurosci Reports 2:70-77, 2002.

成体ラット顔面神経損傷モデルに対する T-588 (低分子化合物) の運動神経保護作用

岩崎泰雄¹⁾, 池田 憲¹⁾⁻³⁾, 坂本 剛²⁾, 木下真男¹⁾, 渡部和彦²⁾

- 1) 東邦大学第4内科
- 2) PL 東京健康管理センター神経内科
- 3) 東京都神経科学総合研究所分子神経病理部門

研究要旨 筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する治療開発を目的に、顔面神経引き抜き損傷後に生じる成体ラットの運動ニューロン変性モデルに対する T-588 の治療効果を検討した。方法は 12-14 週齢 Fisher 344 系ラットの右顔面神経(茎乳突孔部)を引き抜き除去した直後から T-588 の 0.05 %水溶液の飲水, 3, 10, 30 mg/kg と対照液を 1~4 週間, 連日, 経口投与した。T-588 水溶液と 30 mg/kg/day の投与群において, ChAT 活性の低下と運動ニューロン死が有意に抑制された。T-588 は wobbler mouse の運動機能改善やグルタミン酸中毒に対する培養脊髄前角細胞への保護効果が既に報告されている。本実験で, 本化合物が運動ニューロン外傷モデルにおいても神経保護作用を有することが新たに立証された。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の新薬開発を目的に、富山化学工業が開発した化合物 T-588 の運動神経保護効果を成体ラット顔面神経引き抜き損傷後に生じる運動ニューロン変性モデルを用いてに検討した。

方法

Fisher 344 系ラット(生後 12-14 週齢雄)の右顔面神経を引き抜き除去した。外傷直後から 1) T-588 の 0.05 %水溶液と対照液を自由飲水, 2) T-588 (3, 10, 30 mg/kg/日)と対照液を 2 回/日の強制経口投与を開始した。T-588 はそれぞれ 1~4 週間, 連日, 投与した。治療効果の指標として, 生化学的には外傷から 1 週間後の ChAT 活性の残存率と ChAT 染色を検討した。3・4 週間後には Nissl 染色で運動ニューロンの生存率(損傷側/非損傷側 X 100 %)を算出した。統計は Mann-Whitney's U test ないし Dunnett's test を用いた。

結果

T-588 水溶液と 30 mg/kg/day 投与群において, ChAT 活性の低下が有意に抑制された(図 1, 2)。運動ニューロン死に関しても, T-588 の 0.05 %の飲水群と 30 mg/kg/day 投与群で有意に抑制された(図 3-6)。

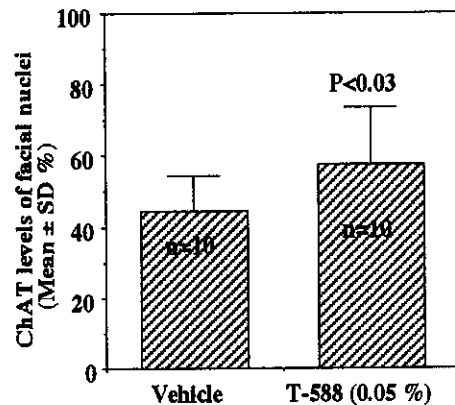


図 1 0.05 % T-588 溶液により, ChAT 活性の低下が抑制されている。

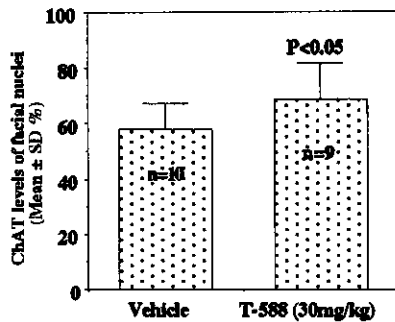


図2 30 mg/kg の T-588 投与により, ChAT 活性の低下が抑制されている。

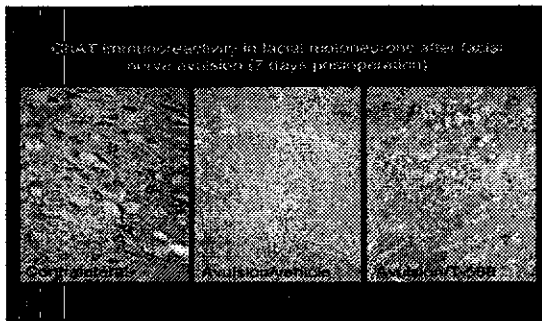


図3 顔面神経核のChAT染色

Contralateral: 非外傷側 (健常側).

Vehicle 投与の avulsion 側では ChAT 陽性ニューロンの低下が認められる. T-588 投与により, ChAT 陽性ニューロンが保持されている

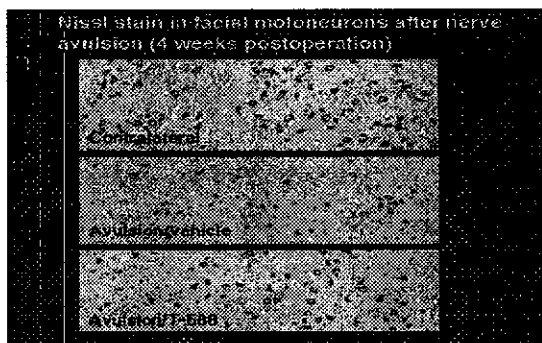


図4 顔面神経核のNissl染色

Contralateral: 非外傷側 (健常側).

Vehicle 投与の avulsion 側では著明な運動ニューロンの脱落が認められる. T-588 投与により, ニューロン変性が軽減されている。

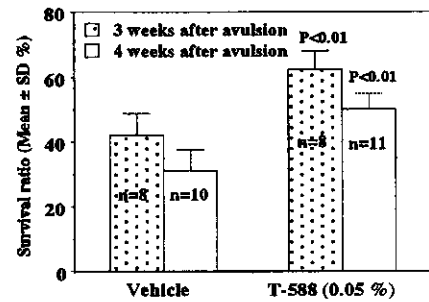


図5 0.05 % T-588 溶液の飲水により, 運動ニューロン死が軽減されている。

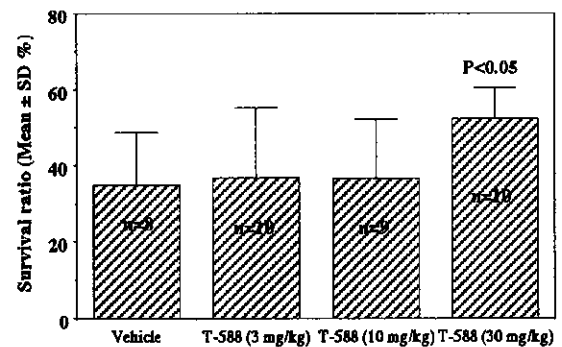


図6 T-588 30 mg/kg の投与により, 運動ニューロン死が軽減されている。

考察

T-588 はアセチルコリン構造を修復して作製され, 水溶性低分子化合物 (分子量 330) である。本化合物は中枢神経組織へ良好に移行し¹⁾, MAP kinase に対して作用する²⁾。これまでに本化合物は培養脊髄前角細胞に対する神経栄養効果³⁾や, グルタミン酸中毒に対する脊髄前角細胞への保護効果⁴⁾が報告されている。In vivo では T-588 による wobbler mouse の運動機能改善¹⁾や, 神経筋接合部に対する作用⁵⁾が確認されている。本研究では, T-588 が運動ニューロン損傷モデルにおいても運動ニューロン保護作用を有することが確認された。今後は, 変異 superoxide dismutase 1 導入動物に対する T-588 の治療効果の有無を検討していきたい。

結論

T-588 には、今回の外傷モデルの結果を含めたいくつかの運動ニューロン疾患モデルに対して神経栄養因子様効果や神経保護効果が立証されている。本剤の英国におけるアルツハイマー病に対する臨床治験に加えて、今後、ALS 患者への臨床試験の開始が待たれる。

文献

- 1) Ikeda K, et al. Brain Res 858: 84-91, 2000
- 2) Takuma K, et al. Eur J Pharmacol 399: 1-8, 2000
- 3) Iwasaki Y, et al. Neurochem Res 27: 225-228, 2002
- 4) Iwasaki Y, et al. Ann Neurol 52 (Suppl 1): 55, 2002
- 4) Hirata K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 96:14588-14593, 1999

筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患における Dorfin の役割

分担研究者 祖父江 元¹⁾

研究協力者 丹羽 淳一¹⁾, 伊藤 隆¹⁾, 菱川 望¹⁾, 石垣 診祐¹⁾, 竹内 英之¹⁾,
熱田 直樹¹⁾, 道勇 学¹⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院医学研究科神経内科

研究要旨 Dorfin は、孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および SOD1 遺伝子変異を有する家族性 ALS のいずれにおいても、運動ニューロン内に見られるユビキチン化封入体に局在し、野生型 SOD1 とは反応せず、変異 SOD1 のみを認識してユビキチン化するユビキチンリガーゼである。ALS 以外の神経変性疾患について、Dorfin の局在を免疫組織化学的に検討したところ、パーキンソン病および Lewy 小体型痴呆の Lewy 小体、多系統萎縮症のグリア細胞内封入体にも Dorfin は局在しており、Dorfin が異常なタンパク質の蓄積の関与する ALS 以外の神経変性疾患にも広く関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

Dorfin は、遺伝子発現プロファイリングを行うことで、孤発性 ALS 脊髄において発現が増加している遺伝子として我々がクローニングした遺伝子である。Dorfin 遺伝子産物は、N 末側に RING-finger / IBR ドメインを有するユビキチンリガーゼをコードしている。培養細胞内では、Dorfin は核近傍の微小管形成中心 (MTOC) と思われる部位に局在しているが、孤発性 ALS および SOD1 遺伝子変異を有する家族性 ALS のいずれにおいても、運動ニューロン内に存在するユビキチン化封入体が Dorfin に対する特異抗体により免疫染色される。

近年、神経細胞に対して毒性を有する不溶性タンパク質の神経系への蓄積が、様々な神経変性疾患の原因として注目されている。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のみならず、パーキンソン病 (PD) や Lewy 小体型痴呆 (DLB) も、中高年以降に主に発症し、進行性の経過をとる神経変性疾患であるが、いずれの疾患においても、病変部位の神経細胞内に凝集した異常タンパク質からなる封入体を有す

ることが共通した病理学的特徴である。ALS では、脊髄前角の運動ニューロン内に、円形あるいは糸屑状の硝子様封入体が見られ、PD や DLB では、中脳黒質ニューロンや大脳皮質ニューロンに Lewy 小体が観察される。これらの封入体はいずれもユビキチン陽性であることが特徴である。細胞内において、通常不要となったタンパク質や変性タンパク質はユビキチン化され、プロテアソームによって分解・除去されるが、神経変性疾患においてはユビキチン化封入体として異常なタンパク質が蓄積している。ALS や PD などの神経変性疾患の発症機序解明のためには、特徴的なユビキチン化封入体の形成過程や構成成分を明らかにすることが重要である。

我々は、Dorfin が、培養細胞内で、不要となったタンパク質の処理に重要な部位と考えられている MTOC に存在することから、PD などの ALS 以外の神経変性疾患のユビキチン化封入体にも存在しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

(1)対象 PD 5 例 (67-79 歳: 男性 4 例, 女性 1 例), DLB 5 例 (65-78 歳: 男性 4 例, 女性 1 例), MSA 5 例 (60-72 歳: 男性 3 例, 女性 2 例), 孤発性 ALS 2 例 (68, 69 歳: 男性 2 例), 家族性 ALS 1 例 (57 歳: 男性 1 例), 正常対照 5 例 (61-78 歳: 男性 4 例, 女性 1 例)の剖検標本を用いた。剖検は死後 4~12 時間以内に施行された。いずれの症例も病理学的に診断を確認した。

(2) 免疫組織化学 PD 中脳, DLB 側頭葉皮質, MSA 被殻・中脳, ALS 脊髄組織を 20%中性ホルマリン固定し, パラフィン包埋を行った。Dorfin 抗体は, Dorfin のアミノ酸 396-413 およびアミノ酸 678-690 に対応するペプチド抗原をウサギに免疫し, アフィニティー精製することにより作製し, ABC 法により免疫染色を行った。ユビキチン陽性封入体中の Dorfin 陽性封入体の割合は, 連続切片を作成し, Dorfin およびユビキチンに対する抗体で各々の切片を染色して, 封入体の数をカウントし比較することで行った。抗 Dorfin 免疫染色を同様に行った切片を 1%オスミウム固定した後, エポキシ樹脂に包埋し, 超薄切片を作成し, 電子顕微鏡でも観察を行った

(倫理面への配慮)

本研究は事前に名古屋大学大学院医学研究科倫理委員会より承認を得ており, 病理標本の収集および使用にあたっては, 本研究の目的や方法などについて口頭および文書により十分な説明を行い, 文書により同意を得て行った。

C. 研究結果

PD においては, 黒質, 青斑核などの Lewy 小体が抗 Dorfin 抗体により染色された。抗 Dorfin 抗体により Lewy 小体の周辺部が主に染色され, Lewy 小体の前駆体と考えられている pale body, Lewy neurite, グリア細胞内封入体なども染色された。約 92%のユビキチン陽性 Lewy 小体が Dorfin 陽性であった。DLB においては, 抗 Dorfin 抗体により皮質型 Lewy 小体が染色された。ユビキチン陽性の皮質型 Lewy 小体の約 85%が Dorfin 陽性であった。MSA

においては, オリゴデンドログリア内のユビキチン陽性のグリア細胞内封入体 (GCI)の約 93%が Dorfin 陽性であった。(図 1)

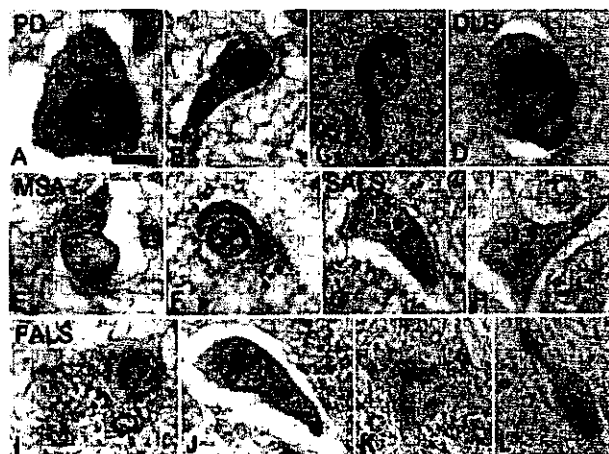


図 1 ユビキチン陽性封入体への Dorfin の局在 (抗 Dorfin 染色) (A) PD 黒質の Lewy 小体, (B) PD Edinger-Westphal 核の Lewy 小体, (C) PD グリア細胞内封入体, (D) DLB 側頭葉皮質型 Lewy 小体, (E, F) MSA 被殻の GCI, (G, H) 孤発性 ALS 脊髄運動ニューロン内封入体, (I, J) 家族性 ALS 脊髄運動ニューロン内 Lewy 小体様封入体, (K, L) 家族性 ALS skein-like inclusion

次に, 免疫電顕により Dorfin 陽性の封入体を観察した。PD の Lewy 小体では, 封入体周辺部の放射状に配列した線維構造が Dorfin 陽性であり, 中心部は Dorfin 陰性であった。MSA の GCI においては, 線維状あるいは顆粒状の構造物が Dorfin 陽性であった。それに対し, 家族性 ALS の Lewy 小体様封入体において, Dorfin の免疫反応は, 中心部の線維状構造物に見られた。(図 2)

D. 考察

我々が見いだした Dorfin はユビキチンリガーゼ活性を有する新規分子であり, 我々は最近, SOD1 遺伝子変異が原因となる家族性 ALS においては, 変異 SOD1 タンパク質のユビキチン依存性分解・除去を通して, Dorfin が神経細胞保護的に働いて

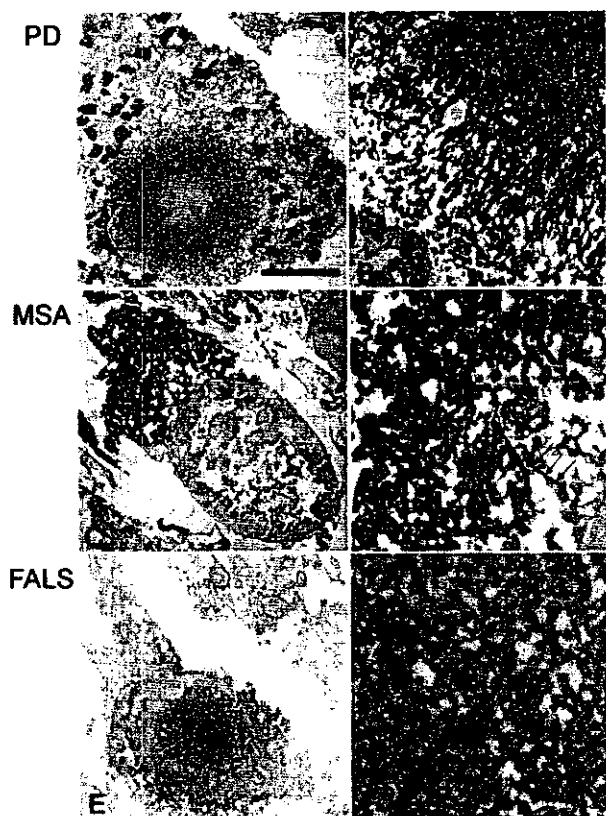


図2 (A, B) PD 黒質の Lewy 小体, (C, D) MSA の GCI, (E, F) 家族性 ALS の Lewy 小体様封入体. 右のパネルは左の四角内の拡大像である. 矢印は Dorsfin 陽性の線維状構造物を, 矢頭は Dorsfin 陽性の顆粒状構造物を示す.

いることを報告している. ユビキチンリガーゼは細胞内で, 細胞周期の制御などの様々な機能を果たしているが, Dorsfin は野生型 SOD1 とは反応せず, 変異 SOD1 のみを認識してユビキチン化することから, Dorsfin は経細胞内においてタンパク質の折り畳み異常などを認識して除去する, いわゆる「品質管理ユビキチンリガーゼ」として機能していると考えられる. Dorsfin は細胞内において核近傍の MTOC と思われる部位に局在しているが, 近年, MTOC は分子シャペロンやプロテアソームサブユニットなどが集積し, 神経変性疾患に見られる封入体形成に関連した aggresome と呼ばれる構造が形成される部位としても知られている. 従って, Dorsfin が ALS 以外の神経変性疾患に出現す

る細胞質内封入体と関連しているかどうかは非常に興味のある問題である. 今回, 我々が免疫組織化学的に検討した結果, Dorsfin は, α -synucleinopathy として知られる PD, DLB, MSA に見られるユビキチン化封入体にも局在していた. Dorsfin は, SOD1 遺伝子変異に伴う ALS においては, 封入体として蓄積する変異 SOD1 を認識し, ユビキチン化しているが, 孤発性 ALS や PD, DLB, MSA においてどのような基質を認識し, ユビキチン化しているかは今のところ不明である.

これらの孤発性疾患は, 単一の遺伝子異常が原因となるいわゆる単一遺伝子病ではなく, その発症には複数の遺伝子や環境要因が関与していると考えられている. このため, 孤発性発症が大部分を占めるにもかかわらず, 遺伝性のものに比べて, 孤発性神経変性疾患の研究は大きく立ち遅れている. 従って, 孤発性 ALS, PD, DLB, MSA などにおいて蓄積しており, Dorsfin の基質となると推定されるタンパク質を明らかにできれば, これらの孤発性神経疾患の原因解明や治療法開発に向けて大きく寄与できるものと思われる.

近年の研究の進展により, PD, DLB, MSA においては α -synuclein や synphilin-1 が Lewy 小体の主要な構成成分として蓄積していることが報告されている. さらに, ヒトの野生型あるいは変異 α -synuclein を過剰に発現させることにより PD の病変をよく反映したモデル動物 (マウス, ハエ) が既に作製されている. 蓄積している α -synuclein は強くリン酸化されていることが知られているが, Dorsfin は PD, DLB, MSA において, こうした何らかの修飾を受けた異常タンパク質を認識してユビキチン化している可能性がある. 神経変性の発症には, 異常タンパク質が oligomer や protofibril を形成して蓄積することによる神経細胞機能の障害が原因であると推定されているため, 異常タンパク質を蓄積する前に除去できれば, 神経細胞の変性を予防あるいは治療しうると考えられる. 神経細胞内では, 不要となったタンパク質や異常タンパク質は, 通常ユビキチン化を受けた後, プロテアソームにより速やかに分解除去される. 神経変性疾患においては, 蓄積するタンパク質はユビキチ

ン化されているにもかかわらず、ユビキチンプロテアソーム系の機能障害により分解が不十分なため蓄積してしまうものと考えられる。従って、蓄積するタンパク質に対するユビキチンリガーゼの同定およびその活性増強は、神経変性疾患の治療のための有望な方法の一つとなりうる。Dorfin が ALS, PD, DLB, MSA のユビキチン化された細胞内封入体に存在することから、我々は Dorfin の発現を増強することで、蓄積する異常タンパク質のクリアランスを上げ、神経系の機能異常を改善させるのではないかと考えている。今後、Dorfin を高発現するトランスジェニックマウスを作製し、ALS の現在最もすぐれたモデル動物である変異 SOD1 トランスジェニックマウスや PD のモデルマウスなどと交配することにより Dorfin による神経変性疾患の治療可能性について検討を行いたい。また、孤発性 ALS や PD, DLB, MSA 患者において、Dorfin 遺伝子変異の有無がこれらの疾患の危険因子となっているかどうかについても検討して行きたい。

E. 結論

Dorfin が ALS の他にも、PD, DLB, MSA などの異常なタンパク質の蓄積が関与する神経変性疾患にも広く関わっている可能性がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(1) Niwa J, Ishigaki S, Hishikawa N, Yamamoto M, Doyu M, Murata S, Tanaka K, Taniguchi N, Sobue G. Dorfin ubiquitylates mutant SOD1 and prevents mutant SOD1-mediated neurotoxicity. *J Biol Chem.* **277**, 36793-8. (2002)

(2) Ishigaki S, Niwa J, Ando Y, Yoshihara T, Sawada K, Doyu M, Yamamoto M, Kato K, Yotsumoto Y, Sobue G. Differentially expressed genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis spinal cords--screening by molecular indexing and subsequent cDNA microarray analysis. *FEBS Lett.* **531**, 354-8. (2002)

(3) Takeuchi H, Kobayashi Y, Yoshihara T, Niwa J,

Doyu M, Ohtsuka K, Sobue G. Hsp70 and Hsp40 improve neurite outgrowth and suppress intracytoplasmic aggregate formation in cultured neuronal cells expressing mutant SOD1. *Brain Res.* **949**, 11-22. (2002)

(4) Ishigaki S, Liang Y, Yamamoto M, Niwa J, Ando Y, Yoshihara T, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G. X-Linked inhibitor of apoptosis protein is involved in mutant SOD1-mediated neuronal degeneration. *J Neurochem.* **82**, 576-84. (2002)

(5) Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G. Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* **80**, 158-67. (2002)

(6) Takeuchi H, Kobayashi Y, Ishigaki S, Doyu M, Sobue G. Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem.* **277**, 50966-72. (2002)

(7) Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron.* **35**, 843-54. (2002)

(8) Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Pagoulatos G, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G. HSP70 chaperone over-expression ameliorates phenotypes of the SBMA transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant AR protein. *J Neurosci.* in press. (2003)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患研究事業）

神経変性疾患に関する研究班 研究報告書

離村後長期間を経て発症した 紀伊 ALS/パーキンソン痴呆複合の 3 症例

賀川 賢^{1) 2)}、三室摩耶^{1) 3)}、岡本さやか^{1) 4)}、大平貴之^{1) 5)}、松本勝久^{1) 6)}、小久保康昌¹⁾、
成田有吾¹⁾、葛原茂樹¹⁾

三重大学神経内科¹⁾、現・松阪市民病院神経内科²⁾、国立三重病院神経内科³⁾、藤田保健衛生
大学附属病院リハビリ科⁴⁾、鈴鹿中央病院神経内科⁵⁾、伊勢市民病院神経内科⁶⁾

研究要旨 紀伊半島 ALS/パーキンソン痴呆複合 (PDC) 多発地区出身で、離村後長期間を経て発症した 3 症例の臨床病理像について検討した。全例に、Kii ALS/PDC の家族歴があった。Kii ALS 症例は男性で、15 歳で離村し、54 年後に構音障害で発症した。球麻痺を主体とした ALS 症状と軽度のパーキンソニズムを伴った。Kii PDC 2 症例は女性で、#1 は 18 歳で離村し、45 年後に発症した。#2 は 19 歳で離村し、34 年後に発症した。いずれも痴呆とパーキンソニズム、および ALS 症状を伴った。#2 は、神経病理学的に、Kii PDC と確定診断した。10 代で離村して数十年後に Kii ALS/PDC を発症した 3 例の存在は、Kii ALS/PDC 発症における遺伝素因の関与を示唆する。

はじめに

我々はこれまでに、三重県南部 A 地区に多発する筋萎縮性側索硬化症 (Kii ALS) とパーキンソン痴呆複合 (Kii PDC) の疫学¹⁾²⁾、臨床像²⁾³⁾⁴⁾、神経放射線学的所見⁵⁾、神経病理像²⁾³⁾⁴⁾、タウ蛋白の生化学的解析⁶⁾について報告してきた。本症の発症には遺伝素因と環境要因の関与が推定されているが、この関係は今だ結論が得られていない。両要因の関与を考える上で参考になる離村後長期間を経て発症した症例について報告する。

対象および方法

対象は、三重県 A 地区出身の Kii ALS 1 例と Kii PDC 2 例である。Kii ALS は、15 歳で離村し、

54 年後に発症した男性、Kii PDC の #1 は、18 歳で離村し、45 年後に発症した女性、#2 は、19 歳で離村し、34 年後に発症した女性である。全例に、Kii ALS/PDC の家族歴があった。

方法は、対象 3 症例を臨床神経学および神経放射線学的に検討した。Kii PDC の 1 例は剖検が得られたので、HE 染色と KB 染色および Gallyas 染色を施行し、神経病理学的に検討した。

結果

1. Kii ALS 症例の臨床像

Kii ALS 症例は、両親がいとこ婚で、母方の叔母が Kii ALS で死亡した。A 地区で出生、生育し 15 歳時に離村後、54 年後の 1998 年 (69 歳) に構音

障害が始まった。次第に嚥下障害、動作緩慢が加わった。1998年10月（69歳）時点での神経学的所見では、MMSE 27点、語想起力低下、眼球の左右への追視制限、Myerson徴候、構音・嚥下障害、舌運動拙劣、軽度舌萎縮と線維束性収縮、上肢に軽度の筋力低下、小手指萎縮と線維束性収縮、動作緩慢、下顎反射・四肢腱反射の亢進、両側Chaddock反射を認め、Kii ALSと診断した。頭部MRIでは、脳萎縮はなかったがT2強調画像で運動領に低吸収領域を認めた。脳血流シンチ（SPECT）では、前頭葉と側頭葉の血流低下を認めた。言語療法士による構音と発声の訓練を行った。1999年8月（70歳）に死亡し、全経過1年6ヵ月であった。

2. Kii PDC症例の臨床像と神経病理学的所見

Kii PDC # 1 は、兄がKii ALSで47歳で死亡し、姉が Kii PDC で78歳で死亡した。A 地区で出生、生育し、18歳時に離村後、45年後の2000年（63歳）に物忘れ、転倒傾向が始まった。翌年には趣味の花作りをしなくなり、家の近くで道に迷い3日間行方不明になった。物忘れ、動作緩慢、意欲低下が進行し、65歳時に老健施設へ入所した。入所中に歩行障害が急速に進行し、約3ヵ月で自発運動がほとんど認められなくなり、発語は消失し嚥下障害も顕著となった。2002年9月（65歳）の神経学的所見では、無言無動で、眼球運動制限、開眼失行、瞬目の減少、舌萎縮、嚥下障害、頸部と左優位に四肢の著明な筋強剛、安静時振戦、四肢筋萎縮と線維束性収縮、両側錐体路徴候を認め、Kii PDC と診断した。針筋電図では、全身性に神経原性変化を認めた。頭部MRIでは、前頭葉と側頭葉に脳萎縮を認めた。SPECT では、前頭葉と側頭葉の血流低下を認めた（図 1 a, b）。L-DOPA 900mg+ベンセラジド 225mg、ミルナシブラン150mgを投与したところ、

筋強剛が軽減、自発運動が出現し、開眼失行と嚥下障害の改善を認めた。

Kii PDC # 2 は、父と弟が Kii PDC。A 地区で出生、生育し、19歳時に離村し、34年後の1994年（53歳）頃に物忘れが始まった。54歳でA地区に帰村した頃と前後して転倒傾向が加わり、左足を引きずり、食事でむせるようになった。物忘れは徐々に進行した。1996年（55歳）の神経学的所見では、MMSE 16点、見当識障害、記憶力障害、マイヤーソン徴候、構音・嚥下障害、軟口蓋と舌運動不良、舌の萎縮と線維束性収縮、左上下肢の筋強剛と中等度筋力低下、両側小手指萎縮と線維束性収縮、下顎反射と腱反射亢進、両側のBabinski徴候を認め、Kii PDC と診断した。頭部MRIでは、前頭葉と側頭葉に脳萎縮を認めた。SPECT では、前頭葉と側頭葉の血流低下を認めた。シチコリンの点滴、L-DOPA 300mg + カルピドパ 30mgの内服、リハビリでADLが改善し、短時間の立位保持が可能となった。退院後、歩行障害が進行し、発動性低下が顕著となり、2001年6月（60歳）に喀痰による気道閉塞のため死亡した。全経過は7年であった。神経病理学的所見では、脳重は960gで、海馬を含む側頭葉と前頭葉に高度の萎縮を認めた。ALS病変として、前角細胞数の著減、舌下神経核細胞減少、錐体路変性を認めた。NFTと神経細胞脱落を、中脳水道周囲灰白質、黒質、動眼神経核、青斑核、縫線核、網様体、海馬、海馬傍回、扁桃核、マイネルト基底核、視床、レンズ核、側頭葉、前頭葉、脊髄前角、歯状核に認めた（図 2）。レヴィ小体を黒質とマイネルト基底核に認めた。老人斑はなかった。以上から、Kii PDC+ALS と確定診断した。

考察

離村数十年後にKii ALS/PDCを発症した3例を報告

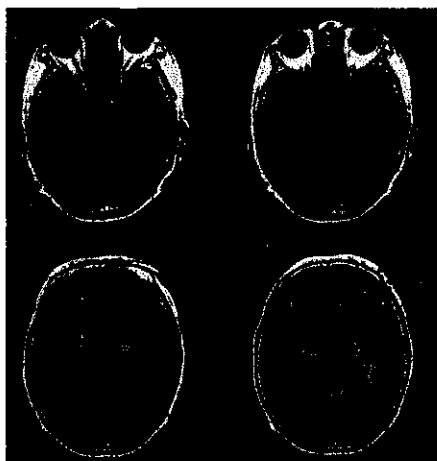
した。3例ともに、Kii ALS/PDC の家族歴があった。Kii ALSの1例は、球麻痺を主体とする古典的なALSの所見と軽度のパーキンソニズムを伴ったが痴呆はなかった。Kii PDCの2例には、痴呆、パーキンソニズム、ALS徴候を認めた。神経放射線学的には、全例で前頭葉と側頭葉の血流低下があり、Kii PDCでは同部位の脳萎縮を認めた。いずれの症例も、これまで報告されたKii ALS/PDC の典型的な臨床像に合致するものであった。

吉田ら⁷⁾は、和歌山県内の多発地域出身で他地域に移住後ALSを発症した患者を、1987年から1991年の間に8例認めている。また、グアム島では、1980年までに28例のemigrantのALS患者が報告されている⁸⁾。今回の報告で、離村数十年後にKii ALS/PDCを発症した3例の存在は、Kii ALS/PDC 発症に遺伝素因が深く関わっていることを示唆する。

文献

- 1) 葛原茂樹: 神経内科 54:13-19, 2001
- 2) Kuzuhara S, et al: Neuroscientific Basis of Dementia, (Tanaka C, McGeer PL and Ihara Y ed),

図 1 a



Birkhauser Verlag, Basel, pp85-93, 2001

- 3) Kuzuhara S, et al: Ann Neurol 49:501-511, 2001
- 4) 小久保康昌他: 臨床神経 41:769-774, 2001
- 5) Kokubo Y, et al: Arch Neurol (in press)
- 6) Ito N et al: JNEN (in submission)
- 7) 吉田宗平他: 神経内科 41:369-376, 1994
- 8) Garruto R.M., et al: Ann Neurol 8:612-619, 1980

図の説明

図 1. Kii PDC #1 のMRI (a)では、前頭葉と側頭葉に脳萎縮を認めた。脳血流シンチ (b)では、前頭葉と側頭葉の血流低下を認めた。

図 2. Kii PDC #2 の海馬に認められた神経原線維変化 (Gallyas 染色×10)

図 1b

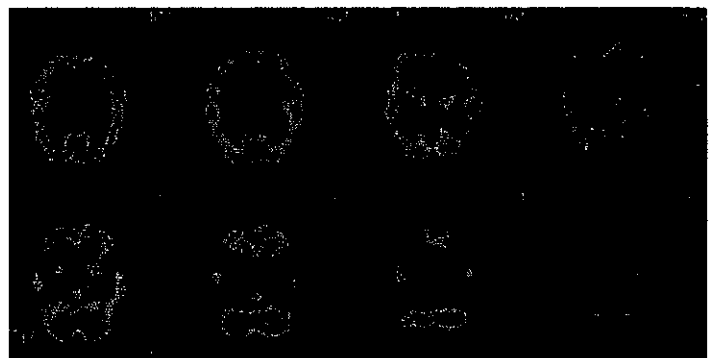


図 2

