

5. ALSの脳血流検査

中野班員[11]は痴呆を伴うALSの前頭葉の脳血流を、3D-SSP法によりより客観的に示した。岡本班員[12]は3次元脳血流統計解析法を用いて、ALS患者の大脳運動領の血流が早期から低下していることを示した。

6. ALSとパーキンソン病のQOL評価、疫学

川井班員[13]は、各種QOL尺度と身体指標や精神的指標、主観的健康度との相関を検討し、その評価には慎重である必要があることを示した。森若班員[14]は、パーキンソン病患者のQOL評価の結果から、情緒・心理的サポートが重要であると結論した。大生研究協力者[16]は、ALSの患者、介護者、担当医に、QOLスケール、介護負担度などを継続的に調査することを目的に、50例の予備調査を行い、今後の研究方向を提唱した。

近藤班員[15]は、和歌山県のALSの最近の発症率を全県的に実施し、全体としては著明に低下している中で、集積地の古座地域では男性において高い発症率を認めた。

7. 動物モデル

貫名班員[17]は、ハンチントン病モデルのトランスジェニックマウス脳におけるエクソン1-EGFP融合タンパク質のGFP蛍光を利用して、抗体染色なしにハンチンチン凝集体の脳内分布を確認した。阿部班員[18]は、ALSモデルSOD1変異マウスにおいて、発症前にペリオキシソームの変化を認め、発症や運動ニューロン死に関連がある可能性を示した。青木班員[19]は、変異トランスジェニックマウスにおける封入体が生存期間が長い例で多く認めることから、神経細胞傷害的というより保護的に働いている可能性を示唆した。祖父江班員[20]は、培養細胞を用いてDorfinの結合タンパク質を探索し、活性に必要な数種類の物質を同定した。

8. ALSの治療

久野班員[3]は、培養アストロサイトを用いて、ALS治療薬リルゾールが神経栄養因子合成を促進することを示し、神経保護作用的に働く機序である可能性を述べた。梶班員[21]は、メチルコバラミン大量投与の効果、SOD1トランスジェニックマウスを用いて検討し、予備的成績を発表した。岩崎班員[22]は、顔面神経引き抜き損傷によって誘発される実験的成体運動ニューロン死に対して、microcyclineに神経保護作用があることを示した。阿部班員[23]は、IGF-1髄空内投与によるSOD1変異マウスにおける治療効果を検討し、ALS患者への適応の可能性を報告した。水澤班員[24]は、siRNAを用いた遺伝子治療の可能性を変異SOD1トランスジェニックマウスを用いて検討し、SOD1変異家族性ALS治療の可能性を示した。

9. 神経病理とタウ

葛原班員[25]は、紀伊半島のパーキンソン痴呆複合患者脳に多発する神経原線維変化のタウのリン酸化部位をリン酸化部位の異なるタウに対する抗体を用いて検討し、アルツハイマー病の神経原線維変化と基本的に変わらないことを示した。水谷班員[26]は、各種神経疾患に出現するballooned neuronの意義について、脳梗塞でも出現することを示して、それによる修飾所見の可能性に留意する必要性を述べた。吉良班員[27]は、筋緊張性ジストロフィーモデル細胞を開発し、タウ遺伝子の発現パターンを解析し、タウオパチーモデル細胞として使用可能なことを示した。

10. パーキンソン病と進行性核上性麻痺の遺伝子

高野班員[28]は白人の進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症で有意に多いとされているタウ遺伝子領域のハプロタイプ構造を解析し、日本人においては正常対照例と差がなかったことを報告した。戸田班員[29]は、孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子を同定することを目的に、124名分のDNAをマイクロサテライト法により解析中で、現時点までの成果を発表した。戸田班員[30]は、多数の候補遺伝子SNPタイピングによるパーキンソン病感受性遺伝子解析を進めており、現時点までに終了した解析結果を発表した。長谷川班員[31]は、相模原の家族性パーキンソニズム原因遺伝子 (park8) の候補領域を10cMの範囲まで狭めたこと、同じハプロタイプをもつ新たな家系が見つかったことを報告した。

11. α シヌクレインとDJ-1

水野班員[32]は、ヒト α シヌクレインを神経細胞に導入できるAAVベクターを作製し、ラット片側黒質に注入し、黒質神経細胞が減少することを確認した知見から、 α シヌクレイン蓄積がミトコンドリア障害を介してアポトーシスを誘発したと推定した。下濱班員[33]は、ラット黒質培養を用いてMPP+誘発ドパミンニューロン死とプロテアソーム活性とを検討し、プロテアソーム活性抑制により細胞死は抑制されるが、封入体形成が見られることから、封入体形成とドパミンニューロン死は対極的な現象であろうと結論した。水澤班員[34]は、最近発見された常染色体劣性家族性パーキンソン病 (park7) の原因遺伝子DJ-1を抑制するsiRNAを作製し、神経系培養細胞を用いてDJ-1の機能を検討した結果、DJ-1は種々のストレスによる細胞死に対して抑制的に働き、変異DJ-1ではその機能が失われていることを明らかにした。

12. パーキンソン病とパーキンソニズムの脳磁図とSPECT

加知班員[35]は、痴呆のないパーキンソン病患者の視覚認知機能を脳磁図を用いて検討し、第一次視覚野から側頭後頭下面の紡錘状回にいたる経路の異常が認められた。森松班員[36]は、大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺患者の脳血流を3D-SSP法を用いて検討し、大脳皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺群とパーキンソン病群との間で脳血流分布の差異を明らかにすることが可能であることを示した。中川班員[37]は、3D-SSP法を用いて、痴呆を伴うパーキンソン病では痴呆出現に先行して頭頂・後頭領域の血流低下が出現する事を明らかにし、SPECTの病態進展予測に利用できることを報告した。

13. パーキンソン病の治療

中野班員[38]は、高用量ドパ投与によっても改善が認められないMPTP投与サルパーキンソン病モデルに、アデノ随伴ウイルスベクターを利用してアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を線条体に導入し、ドパ反応性が回復したことを報告し、ヒトへの応用への可能性を確認した。橋本班員[39]はパーキンソン病に対する機能的外科手術の適応時期と効果を、手術を受けた患者へのアンケートによって調査し、社会的に要求される活動度も考慮した適応決定が重要であることを報告した。中島班員[40]は、ヒトドパミン系神経細胞芽腫細胞を用いてセレギリンの神経保護作用を検討し、MAO-B阻害活性とは独立したアポトーシス抑制作用があることを見出した。野元班員[41]は、パーキンソン病治療薬の薬物相互作用研究の一環として、CYP3A4抑制作用のあるクラリスロマイシンとペルゴリドを併用した際の相互作用を調べ、ペルゴリドの血中濃度は影響を受けないことを明らかにした。また、

カルビドパ合剤とベンセラジド合剤では、同じ投与量であっても血中濃度が異なることから、bioavailabilityが異なる可能性を指摘した[42]。

14. 臨床、リハビリテーション

久野班員[43]は痴呆を伴うパーキンソン病を痴呆出現9年以内と10年以降の2群に分け、レビー小体型痴呆群と比較し、それぞれに初発症状、神経心理学的検査、脳機能画像所見に特徴があることを見出し、治療戦略の参考にすべきことを報告した。近藤班員[44]は、パーキンソン病患者のすくみ足に対する下肢筋肉トレーニングの効果を様々な尺度を用いて検討し、その有用性を報告した。湯浅班員[45]は、国立病院・療養所で登録された進行性核上性麻痺患者136例について、その臨床徴候を解析し、進行性核上性麻痺は均一の疾患ではなくて、いくつかの亜型に分類できる可能性を示唆する結果であったことを報告した。

<該当する個別研究課題>

内容の詳細は本報告書の「研究発表」の項目に掲載

1. 郭 伸：ALS脊髄運動ニューロンのAMPA受容体サブユニットRNA編集異常と病因との関連
2. 郭 伸：ALSモデル動物のAMPA受容体サブユニット分子変化と病因との関連
3. 久野貞子：ALS治療薬リルゾールは、培養アストロサイトの神経栄養因子産生を亢進する
4. 葛原茂樹：極めて緩徐な経過をとる原発性側索硬化症（PLS）
5. 高橋 均：Motor neuron disease-inclusion dementia の2症例：運動神経系および海馬病変についての考察
6. 高橋 均：新しい SOD1 変異（Asp101Tyr）を有する家族性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例
7. 祖父江元：家族性ALS：SOD1遺伝子変異陽性および陰性例の臨床病理
8. 林 秀明：呼吸筋麻痺を越えたALS症例の臨床像と病理
9. 荒崎圭介：上位運動ニューロン障害による motor unit number estimate（MUNE）の減少について
10. 内藤 寛：ALSにおけるStatistical motor unit number estimate（MUNE）の問題点
11. 中野今治：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症のSPECT所見
12. 岡本幸市：3次元脳血流統計解析法（eZIS）を用いた筋萎縮性側索硬化症患者の脳血流変化の検討
13. 川井 充：神経変性疾患における効用値QOL測定の妥当性 -第1報 筋萎縮性側索硬化症を対象とした検討-
14. 森若 文雄：パーキンソン病のQOL評価
15. 近藤智善：和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学的研究
16. 大生定義：ALSデータベース研究：予備調査の成果と今後の方向
17. 貫名信行：ハンチントン病マウスモデル脳における遺伝子発現変化の検討-II
18. 阿部康二：Intracellular distribution of SOD1, mitochondrial GRP75 and peroxisomal PMP70 proteins in the lumbar spinal cord of G93A mutant SOD1 mice
19. 青木正志：変異SOD1トランスジェニックマウスにおける封入体と小胞体ストレス
20. 祖父江元：Dorfinによる変異SOD1のユビキチン化を制御するDorfin結合因子
21. 梶 龍兒：SOD1 トランスジェニックラットに対するメチルコバラミン大量療法の効果

22. 岩崎泰雄：成体ラット運動ニューロン損傷に対するminocycline療法の検討
23. 阿部康二：IGF-1髄腔内投与によるSOD1変異マウスにおける治療効果の検討
24. 水澤英洋：siRNAを用いた変異SOD1による家族性ALSの遺伝子治療
25. 葛原茂樹：紀伊半島のALS/パーキンソン痴呆複合に出現するタウ蛋白の各種抗リン酸化タウ抗体による免疫組織化学的検討
26. 水谷智彦：Ballooned neuronの見られる神経疾患
27. 吉良潤一：CTGリピートの延長からみた神経細胞におけるtauopathyの発症メカニズム：筋強直性ジストロフィーモデル細胞を用いた解析
28. 高野弘基：進行性核上麻痺とタウ遺伝子領域の関連
29. 戸田達史：パーキンソン病におけるマイクロサテライト多型を基盤としたゲノムワイド関連解析
30. 戸田達史：多数の候補遺伝子SNPタイピングによる孤発性パーキンソン病の関連解析
31. 長谷川一子：相模原地区における家族性パーキンソン病の原因遺伝子の探索（2）
32. 水野美邦：alpha-synucleinの蓄積とパーキンソン病神経細胞死の関連
33. 下濱 俊：プロテアソーム活性からみた α シヌクレイン封入体とドーパミンニューロン死
34. 水澤英洋：Park7の発症機序：DJ-1は酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞死を抑制する。
35. 加知輝彦：パーキンソン病における視覚認知機能 —脳磁図を用いて—
36. 森松光紀：大脳皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺患者での脳血流分布の比較 —3D-SSP を用いて—
37. 中川正法：進行期に痴呆症状を呈したパーキンソン病患者の脳血流：非進展例との対比
38. 中野今治：AAV-AADCによるパーキンソン病の遺伝子治療
39. 橋本隆男：パーキンソン病に対する機能的外科治療の適応時期—アンケート調査結果—
40. 中島健二：パーキンソン病治療薬deprenyl（セレギリン）の新規細胞保護機序
41. 野元正弘：パーキンソン病治療薬と薬物相互作用 —CYP3A4阻害薬のペルゴリド血中濃度への影響—
42. 野元正弘：カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者 L-ドーパ血中濃度の変化
43. 久野貞子：痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的研究
44. 近藤智善：パーキンソン病のすくみ足に対する下肢筋肉トレーニングの効果
45. 湯浅龍彦：本邦の進行性核上性麻痺の臨床的特徴 —「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」班の登録基準による136例から—

神経変性疾患に関する
研究班ワークショップ

ALSのADL・QOLスケールとその問題点
国立精神・神経センター武蔵病院
川井 充

はじめに

様々な疾患について、患者の実際の生活の内容を機能・能力の面から、また患者自身の満足度の点から評価し、治療や研究さらに公衆衛生的な対応に役立てることが重要であるとの認識がますます高まってきている。Activity of Daily Living (ADL) や Quality of Life (QOL) の Live/Life という言葉は「生活(する)」以外に「生命」「人生」と訳される場合があり、日本語の「生命」、「生活」、「人生」すべてを含む広い概念である。ADLの評価の場合は「生活」が主体となるが、QOLの場合はこの3つの全てを含んで評価されるべきである。「生命」生活のレベルでは専門家が機能障害 (Impairment) と能力障害 (Disability) について客観的に評価することが可能であるが、時間的空間的ひろがりを持つ「人生」のレベルでは、社会とのかかわり、将来への展望、生きがいの問題を含めて患者自身がその価値観に照らしての体験として語るところの主観的評価が中心になってくる。

本稿では代表的な神経難病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を中心にして、ADLとQOLの評価尺度とその問題点について述べてみたい。

(1) 機能障害 (Impairment) と能力障害 (Disability) の客観的評価

1 評価の目的

ADL評価の主要な目的の第一はリハビリテーションにおいて個別の患者に対してゴールを設定し適切な治療内容を処方することである。そして介入の効果を判定する場合もADL評価が重要である。主に疾患非特異的に Disabilityを中心にADLの評価を行う。

第二の目的は臨床研究である。多数の患者を対象である。統計学的処理を行うために目的にあった評価尺度を作って定量的評価を行う必要がある。ALSにおいても Impairmentと Disability を評価する疾患特異的の尺度が作られて臨床試験に用いられている。

2 一般的ADL評価スケール

1) Barthel Index

1965年に公表され、現在も用いられているADL評価スケールの定番である。移動、食事、排泄、整容、更衣、入浴などの日常生活動作を「できる」かどうかということから判定するもので、5点きざみで、すべて自立していれば100点、すべて介助してもらっていれば0点となる。診察せずに患者や家族からの情報のみで評価すると、「できる」かどうかでなく「している」かどうか

の評価になってしまう。各項目の重みづけには根拠が示されていない。入院中の評価で60点以上あればおおむねADLは自立し、退院して在宅療養でもうまくいくとされた。しかしALSに関して系統的なデータは知られていない。

2) Functional Independence Measure (FIM)

1983年、アメリカの合同リハ学会で既存のADL評価法が不十分であるという議論から新たに作られた。できるかどうかではなく、ふだんの生活を観察することにより、実際にしているかどうかを評価するものである。運動項目13(食事、整容、清拭、更衣上半身、更衣下半身、トイレ動作、排尿、排便、移乗、トイレ移乗、浴槽移乗、移動、階段)、認知項目5(理解、表出、社会的交流、問題解決、記憶)からなり、各項目を主としてどれだけ自立し、どれだけ介助を必要とするかで7段階で評価する。ALSの3,4-diaminopyridineの臨床試験において患者のQOLをFIMで評価した報告、非侵襲的人工呼吸と運動の効果に評価にFIMを取り入れた報告はあるが、リハビリテーションにどのように役立てたらよいかについては確実な知見はない。慶応大学月ヶ瀬リハビリテーションセンターの下記ホームページが参考になる。
http://www.ktrc.med.keio.ac.jp/world/adl/word/study2002109/fim_hayami_top.html

適切なADLの評価法をリハ学会専門医と評議員二対してアンケートで尋ねたところ、FIM 12%、Barthel 17%、FIMとBarthelの両方 37%という結果になったという。

3 ALS特異的ADL評価尺度

主として薬物治療の効果を判定するためにALSという疾患に特異的な症状と障害を評価する必要があると開発され使われるてきた。

1) ALS Functional Rating Scale (ALS FRS)

ALS Functional Rating Scale Revised (ALS FRS-R)

ALS CNTF Treatment Study に用いられた。ALSSS (ALS severity scale) の4項目(言語、嚥下、歩行、整容)にパーキンソン病の評価尺度であるUPDRSを参考に4項目(流涎、追加、書字、食事動作、寝返りやふとんかけ動作)さらに2項目追加(階段歩行 呼吸)を追加したものである。さらにALS BDNF Treatment Studyのために1999年の改訂で呼吸の部分を補充して3項目としたものが、ALSFRS-Rである。各項目を0-4点で評価する。

呼吸の項が充実したのは喜ばしいが、呼吸器をつけたために呼吸困難や起座呼吸がなくなった場合を想定していないようである。またBiPAPは商品名であり、非侵襲的陽圧人工呼吸(NPPV)が適当である。

日本語版が開発されており、その有効性、信頼性が確立している。日本語訳にはいくつかの問題点がある。1) speechは会話と訳されているが、会話は向かい合って話

すことであり、むしろ言語（言葉を話す、言う）の方が適当である。2) 摂食と嚥下を混同している。3) 書字の項で一部の単語が判読不能とあるが、これは英語にひきずられた表現であり、日本語ではむしろ「文字」であろう。4) 食べ物は誰かに切ってもらわなくてはならないが、何とかフォークとスプーンで食べることができる。UPDRSの日本語版にも同じ問題があるが、ナイフ、フォークとスプーンによる欧米の食事にひきずられており、日本では「箸が使える」が実情にあっている。

2) Norrisの評価尺度、Norrisの評価尺度修正版

オリジナルは最も早く（1974年）開発され評価尺度であり、guanidineの臨床試験に用いられた。長所として、多くの臨床試験に使われ、特性もよく調べられていること、個々の患者でスコアが線形に減少すること、機械や器具が不要であることがあげられる。一方、短所として能力障害（Disability）と機能障害（Impairment）が混在していること、呼吸機能が十分反映されないこと、反射の解釈が困難であることなどがあげられる。

Norris Scale 修正版（1990, 1994）はリルゾールの臨床試験に用いられた。変更点はLimbとBulbarが分けて評価されるようになったこと、萎縮、反射などの神経学的所見はなくなったが、とくにBulbarの領域に診察所見が多く含まれていること、Change arm positionは残りChange leg positionはなくなったこと、咀嚼呼吸排泄に関する項目がなくなったことなどである。日本語版が利用可能である（小田、大橋 ほか、脳神経 48: 999-1007 1996）

3) Appelの評価尺度

本邦ではIGFの臨床試験に用いられた。多職種が分担して評価するのが特徴で、長所として、領域ごとの評価が可能であること、呼吸を肺活量で評価することがあげられるが、欠点としては下肢機能と補助具の使用に関して重複があること、機能障害（Impairment）と能力障害（Disability）の混在がみられることである。また初期と進行期に non-linearity があることが指摘されている。以下のような器具を必要とする

stopwatch	pinch dynamometer
theraplast plastic knife	grip dynamometer
pegboard	chair
wheel chair	stairs
board with blocks	standard examining table
spirometer for vital capacity	

4) ACTS ALS Evaluation 1995 (Amyotrophic Lateral Sclerosis Ciliary Neurotrophic Factor Treatment Study)

機能障害（Impairment）と能力障害（Disability）を分離して評価している。能力障害はALS FRSを用いる。一方、機能障害は1定量的機能テスト（年齢、性で標準

化された data あり）（speech diadochokinetic rates、pulmonary function tests、Purdue pegboard tests、fifteen-foot walk）と2定量的筋力テスト（上下肢5つずつの筋の等尺筋力測定と両手握力）および3痙縮、筋線維束収縮、萎縮、筋痙攣の半定量（0-4の5段階）評価による。なお1と2はALS FRSによる能力障害との対応が調べられている。

(2) 主観的評価

主として患者の機能や能力を専門家が客観的に評価するというを中心にして述べたが、患者自身が感じる不都合はこれと無関係とは言えないまでも一致しないことが多い。最近新しい治療法の有効性、有用性を評価するときに、患者自身が日々感ずる不都合、困難、健康感、幸福感などの観点からも判断しなければならなくなっている。その意味で「QOL：生命、生活、人生の質」を考え、これを評価することが重要になっている。なお神経学会のALS治療ガイドラインにQOL評価に関するシステムティックレビューの結果が記載されている。

1 QOLとは

QOLそのものが計測できるかは別として、QOLというものが存在することに反論する人は少ない。またQOLが高いとか低いという言い方が存在することも間違いない。WHOの定義によればQOLは「自分の人生の状況についての認識であり、個人が生活している文化・価値体系の中、あるいは人生の目標・期待・基準・関心との関係において認識されるものである」とされる。また「自分が人生において、そして自分の生活において満足しているその度合いを指す。こうありたいという期待と実際の状況とのギャップ」と考えらえることもある。また健康人も含めた一般的QOLに対して、QOL病気を前提にしたQOL（健康関連QOL）というものがあり、「疾患と治療の影響についての本人の自覚であり、身体と精神の健康、自立の程度、社会生活に関する本人の希望と現実の解離の反映である」とされている。

しかし、単純にQOLは満足度で、期待と現実のギャップにより理解されると考えてよいのであろうか。これは満足の反対は不満足か？という質問に似ている。よく、とても不満足 少し不満足 少し満足 とても満足のどれかにチェックして下さいというアンケートを見るが、どうでもいい場合はどこにチェックしたらよいのであろうか。「本人が大切と思っている領域について答えを求めればよい」とはいうものの、望むことがあまりなく、実現していることも少ない人は理想と現実のギャップがあまりないので、不満はないかもしれないがQOLが高いと判断すべきだろうかという疑問が生じる。

全く別の立場からQOLを考える人々がいる。それは、治療法の選択に生存期間だけでなくその内容を加味した

いということからQOLを論ずる立場である。Klarmanら(1968)は慢性腎不全の治療法として腎臓移植群と人工透析群の比較をするとき、「腎臓移植成功後に得られた制限されることのない生存期間」に、「透析を続けながら過ごす同じ生存期間」よりも高い価値を置いた。癌の医療においても、治療による自覚的な副作用がある時期、自覚的な副作用も癌による症状もなく過ごしている時期、再発が認められてから死亡するまでの時期は同じ生存期間であってもその価値は異なるという考え方がある。この場合、QOLを完全な健康を1、死を0とする数値(効用値)であらわす。効用値QOLは治療法の選択のみならず、限りある医療資源の分配の根拠とする動きがある。

2 QOLの測定

QOLは個人の認識であり、体験であるからQOLそのものは測定できない。質であって量ではない所以である。しかし、個々の患者の状態を把握して対処法を決定したり、治療法を開発したり選択したりする手段に用いたり、臨床試験の評価項目に加えたり、費用効用分析に用いたり、公衆衛生的には健康問題の現状調査、疫学的介入の効果調査として実施したり、医療資源の分配の根拠としたりなどでQOLの観点は極めて重要である。これらの目的に応じてQOLに適当な光をあて、その陰を採することが一般的にQOLの測定といわれていることであると理解すべきである。

様々なQOL尺度が存在するという事は、光のあて方がいろいろあるということで、目的に応じた適切な測定尺度を選択しているが、適切なものがなければ新たに開発してきた結果でもある。

QOLの測定は質的研究との組み合わせで行うことが重要である。すなわち、尺度の開発にあたっては多数の患者の話を聴き質問を精選し、測定結果が第三者の印象と合致しているか検討し、測定結果は患者の体験と認識を適切に反映しているか検討し、測定結果を当初の目的に使用できるかどうかを検討する必要がある。

日本では海外の特に英語圏で作られたQOL尺度を翻訳してすでに有効性や信頼性が検証されたものを用いることが多い。その最大の理由は研究結果を発表する時は国際的普遍性のある尺度を用いることが望ましいからである。しかし外国で開発された評価尺度の翻訳には問題が多い。一般に日本語に翻訳したものをnative speakerに逆翻訳してもらい、それを原著者に見せて意味が変わらないことを確認するという手順を踏んでいるが、文化の違いや生活習慣の違いは如何ともしがたい。うつ状態の評価尺度であるSDSには「まだ性欲がありますか」という質問があるが、パーキンソン病の高齢者に実施すると回答率が著しく低く、またその回答の信頼性にも疑問が

ある。PDQ-39やALS FRSには摂食に関する質問があるが、「食べ物を切る」という表現はナイフとフォークの食習慣に基づくものであり、日本の食事習慣では「箸を使う」がむしろ適切であろう。

3 QOL尺度の分類

QOL尺度は大きく一般的尺度と健康関連尺度に分けられる。一般的QOL尺度は国民生活選好度調査やSEIQoL-DWなどであり、特定の疾患の患者のQOLを一般国民のそれと比較できるだけでなく、健康人の間でもQOLを比較可能である。また疾患以外の観点から対象を分類し、健康以外の面で比較することも可能である。これに対して、健康関連QOL尺度は完全な健康状態(仮想のものと思われる)が基準値となり、患者に対する調査の結果はそこからの変位(多くの場合はマイナス)としてあらわれる。健康関連尺度にはSF-36、SIPなどのような包括的(疾患非特異的)尺度とALSにおけるALSAQ-40 SIP/ALS19、PDにおけるPDQ-39などのような疾患特異的尺度がある。前者は多数の疾患の間で比較が可能であり、国民標準値が調べられている場合は、一般国民との違いを知ることができる。しかし目的によっては感度が低く、天井効果や床効果が問題となることがある。後者は特定の疾患を対象として、その疾患で何が困るかを調査して開発されたものであり、感度が高いが他の疾患と比較することができない。包括的尺度の特殊なものにEuroQoL、HUI、DDIなどの効用値尺度(選好に基づくQOL尺度)といわれるものがある。これは完全な健康を1、死を0としたものであり、治療法の選択・医療資源の分配に用いられる。

4 一般的QOL尺度

1) 国民生活選好度調査

これはQOL尺度そのものではない。しかし経済企画庁が定期的実施している国民生活選好度調査を用いてQOLを測定することが可能である。分野として医療と保険、教育・文化、勤労生活、休暇と余暇生活、収入と消費、生活環境、安全、家族、地域生活、厚生 国民生活の10分野の30項目について重要度と充足度を5段階で回答するもので、一般国民に対する調査結果が公表されている。脳血管障害患者と一般国民を比較した山口らの結果によると、重要度においては雇用の安定、持ち家の2項目が有意に低く、充足度においては仕事のやりがい、雇用の安定、地域行事、地域活動、市民センター・集会の項が有意に低かったという。

2) Schedule for the Evaluation of Individual aspect of QOL(SEIQoL-DW)

それぞれの個人が大切と感じている要素を引き出し、それぞれを評価させるQOL評価法で、患者と半構造化面接を行い、患者が重要と考える要素(domain)を5つ挙げさせさせ、これに相対的な重要度で重み付けし、さ

らに各要素の満足度のレベル(VAS)をかけて数量化していくものである。

5

$$\text{SEIQoL DW index} = \sum_{i=1}^5 (\text{重要度})_i \times (\text{満足度})_i$$

機能低下から独立した個人の体験と認識に基づく個人の言葉による主観的QOL評価であり、異なる疾患の間、健康人と患者の間でも比較が可能であることが特徴である。ALS患者のQOLの推移をSEIQoL-DWを用いて調べた研究があるが、主観的な有効性はSIPやSF-36より高く、SEIQoLはSIPやSF-36より被験者の苦痛が少ないことがわかっている。SIP/ALS19とALSFRSは経過が長くなり運動機能が低下するとともに低下する。これに対してSeiQoLはこれらのいずれとも相関しないことが知られている。McGill Quality of LifeやIdler Index of Religiosityも同様に運動機能やADLに依存しないことがわかっている。またALS患者、ALS患者の配偶者、健康者の配偶者の3群でALS患者の配偶者が最もSEIQoL DW index scoreが低く、ALS患者は健康者の配偶者とほぼ同等であったという。以下のような問題点がある。すなわち、重要な5つの領域を足しあわせたものの量は全ての個人で一定ということを前提としているが、これは本当に妥当かどうか疑問がある。どれも「どうでもいい」と思っている人が少なからず存在し、重要と思う領域を積極的に挙げるができない。この問題は個人間で比較するためには解決されなければならないだろう。

5 包括的健康関連 QOL 尺度

1) SF-36(MOS36 Items Short Form Health Survey)

米国で作成され、概念構築の段階から心理計量学的な検定に至るまで十分な検討を経て、現在、50カ国語以上に翻訳されて国際的に広く使用されている。特定の疾患に限定した内容ではなく、様々な疾患の患者や健康といわれる人々の健康関連 QOL を測定できる。日本語版(現在 version2) がリリースされており、日本の国民標準値が設定されているので、これとの比較が可能である。以下の8つの下位尺度から構成される。身体機能 日常役割機能(身体) 身体の痛み 社会生活機能 全体的健康感 活力 日常役割機能(精神) 心の健康。健康関連尺度であり環境や経済の項目はない。また直接満足度を調べる項目はない。また健康関連の項目としても睡眠が含まれていないなどカバーする領域が少ない、活発な活動を前提とするので高齢者に不向き、天井効果や床効果が問題になることが少なくないなどの問題点がある。

2) Sickness Impact Profile (SIP) 1976(1981改訂)

以下の12の領域136の質問から構成される。睡眠と休息(7)感情(9)身体ケアと体の動き(23)家の管理(10)移動(10)社交(20)歩行(12)注意集中(10)コミュニケーション

(9) リクリエーションと気晴らし(8)食事(9)仕事(9)(カッコ内は質問数)。長い歴史があり特性がよく調べられているので様々な目的で使われてきた。病気と関係する行動の変化を広範にカバーしているので汎用性がある。ALSでは機能障害とよく相関した。しかし、回答に時間がかかりすぎ(通常20-30分)患者がつかれてしまう。またリハのアウトカム測定では同じ個人における変化をとらえにくいなどの問題がある。回答に時間がかかることに対しては、質問数を半分に減らしたSIP68が作られ、同様の有用性があると考えられているが、有効性信頼性の検討はSIPほど十分とはいえない。

6 ALS 特異的健康関連 QOL 評価尺度

1) SIP/ALS19

SIP136項目の中でALSのQOLに最も影響を及ぼすもの33を選び、この中で5人中4人の神経内科医の意見が一致した19項目について特性を調べた。TQNE CM (Tufts Quantitative Neuromuscular Exam Combination Megascoring) 最大随意等尺筋力と呼吸機能検査スコアとよく相関したという。

2) ALSAQ-40

項目作成、項目削減とスケール作成、有効性検証という3段階の過程を経て作成された5領域(飲食、コミュニケーション、ADL/自立、移動、情緒反応)40項目(各項目1-5の5段階で回答)からなるALSのためのQOL評価尺度で、日本語版が利用可能である。

7 効用値 QOL 尺度

パーキンソン病において3つの方法による効用値(DDI, EQ-5D, HUI)を測定した。3つの方法による効用値(DDI, EQ-5D, HUI)は相関するが値が異なる。効用値は天井効果が著明で、Hoehn-Yahr 障害度が3以上にならないと効用値は下がってこないことが問題である。ALSにおいて効用値QOLを扱った研究はこれまでに知られていない。パーキンソン病と同様に、ALSでは効用値は尺度間で一致するのか、患者自身は自分の効用値をどのように考えているのかという点が問題になろう。

神経変性疾患に関する調査研究班ワークショップ ALS 治療の現状と将来展望

自治医科大学神経内科 中野今治

【I】はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両者がほぼ選択的に侵される原因不明の進行性致死性疾患である。死亡の直接の原因は下位運動ニューロンの脱落による骨格筋の筋力低下である。これは運動の最終共通路の障害であり、本症の根本的な治療戦略はこのニューロンの救済に尽きると言ってもよく、世界の研究者がこの方向に向かって鋭意努力している。

しかし、現状に目をやるとこの目標が単日に達成されるようには思えない。かといって、患者を目の前にして手を拱いていることも許されない。病気の進行に伴って生じる種々の症状に対処することは、ALS の実地診療にとって非常に大切な手法である。現在の ALS 実地診療ではこの対症療法が主役をなしている。

ALS 患者の緩和医療は、対症療法と重なる部分もあるが、それだけで独立した大きなテーマであるため今回は割愛する。

本稿では、まず ALS の対症療法の現状を述べ、次に原因療法研究の現状と将来展望に言及したい。

【II】対症療法

ALSの対症療法の主なものとして、1. 薬物療法、2. 呼吸不全対策、3. 摂食嚥下障害対策、4. リハビリテーションが挙げられる。

1) 薬による対応: ALSの初期には時々こむら返り様の筋攣縮を訴える。四肢筋のいずれにも生じうるが、大腿部の筋に多いようである。筋攣縮が頻回に生じる場合には、ジアゼパム、クロナゼパムやダントロレンナトリウムを適宜投与すると良い。

上位運動ニューロン症候が前景にでる場合には特に下肢の痙縮が強くなり、尖足位になって歩行が困難になる。また、痙縮のために下肢の運動に努力を要するようになり易疲労性を来す。このような場合には筋弛緩剤として、バクロフェン、ピラセタム、塩酸エペリゾンなどを投与する。ただ、あまり効果は期待できず、筋力低下のある患者では痙縮の軽減よりも先に筋力低下が増悪することが多い。

四肢と体幹の筋力低下のため患者は十分な関節運動や体位変換が出来ず、種々の痛みを訴える。特に肩関節や股関節の拘縮が生じると受動運動に対して強い痛みを訴える。この際には関節可動域を維持する理学療法を行うとともにNSAIDsを投与する。

球麻痺症状を呈する患者は、咽頭に溜まった分泌物の嚥下に困難を感じる。次項の「呼吸障害の予防」にも通じるが、このような場合には塩酸アンプロキサルなどの気道潤滑薬やアセチルシステインなどの気道粘液溶解薬を投与する。

ALSの病名告知を受けた患者は、日々死と向き合って生きていくことになる。告知されなかった患者でも常に進行していく病勢に大きな不安をかき立てられる。これらの患者は単なる薬物療法ではなく、総合的な緩和医療の対象であるが、不安や心配のために抑うつ状態になった患者や不眠に苦しむ患者には睡眠薬、抗不安薬や抗うつ薬が奏効する場合がある。ただ、睡眠薬や抗不安薬に

は呼吸抑制作用があるために、呼吸機能が低下した患者には慎重な投与が必要である。球麻痺を有する患者では、抗うつ薬は口腔内分泌物を粘稠にするので注意が必要である。

2) 呼吸障害への対応

呼吸の主役は横隔膜であり、ALSで見られる呼吸不全はこの横隔膜の筋力低下によるII型呼吸不全である。呼吸不全を生じたALS患者の多くは球麻痺症状も有しており、嚥下性肺炎を予防するために誤嚥防止が重要である。一方、呼吸機能の低下のために喀痰排出能が低下していることから、軽微な上気道感染から重篤な肺炎を併発しやすい。このために、上気道感染の予防が重要であり、風邪患者との接触を避けるように努める。インフルエンザの予防接種を受けることも賢明な対策である。

嚥下性肺炎の予防には口腔内とくに咽頭に溜まった分泌物を取り除くことが重要である。この分泌物の粘稠度が高くなると嚥下が困難になる。それを防ぐためには水分を十分に摂取することが望ましいが、排尿に介助を要する状態になった患者、特に女性は尿量の増加を嫌って水分摂取を控えてしまうことが多いので注意が必要である。

非侵襲的陽圧呼吸 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) に関しては、複数の報告でほぼ一致して延命効果が示されている^{1), 2), 3)} (図1)。

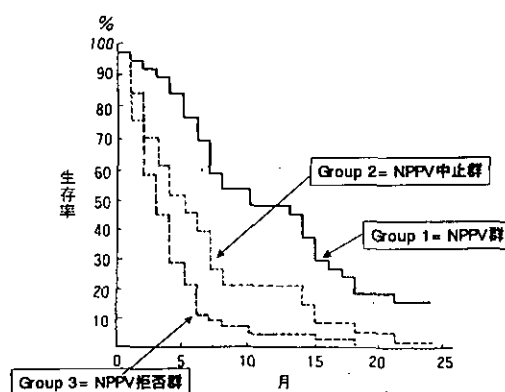


図1. ALS患者のBIPAP使用の有無によるKaplan-Meier曲線 (文献3改変)

特に球麻痺症状が無い軽微な症例ではこれが有効である⁴⁾。しかしながら、ALSでは早晚球麻痺症状が出現してくるので、NPPVのみで長期間呼吸管理を行うことは出来ず、球麻痺症状が出現した段階でNPPVは実質的には行えなくなる。従って、そのような場合に侵襲的陽圧式人工呼吸療法に切り替えるか否かを予め決めておくことが重要である。

3) 嚥下障害への対応

1) 経口摂取可能な時期

この時期にまずなすべきことは食物形態の工夫である。食べ物は、柔らかくて水気があり、滑らかなものを選ぶ。水分もさらさらしたものよりも、牛乳などのように多少ともしみのあるもの、熱いものよりも冷たいものの方が嚥下しやすい。味付けは淡泊にし、酸っぱいもの、香辛料のきいたもの、塩辛いものは誤嚥しやすいので避けた方がよい。

また、嚥下時の姿勢も大事で嚥下時に顎を少し引くように指導する。さらに、嚥下に意識を集中することも大切である。テレビを見ながらとか、雑談しながら嚥下するのではなく、のみこむことに意識を集中するようにすることも大切である。

2) 経口摂取が不十分あるいは不可能になった時期

もっとも簡便な方法は経鼻経管栄養であるが、これは患者に不快感を与えるし、頻回にチューブの交換を要するという欠点を持っている。現在は、内視鏡的胃瘻造設術が簡便に行えるようになってきている。ただ本手技の施行中に胃を拡張させるため横隔膜が挙上され、手術が長引くと呼吸不全が悪化して、人工呼吸器を装着しなければ延命できない場合がある。従って、人工呼吸器を使用しないと決定している場合は、早期に内視鏡的胃瘻造設術を行うことが望ましい。

胃瘻を造設して経口摂取を中止しても口腔内の分泌物が気管に逆流することは防ぐことが出来ず、嚥下性肺炎を生じやすい。これに対して、喉頭摘出を行えば、気道と食物通路とを完全に分離できるので、嚥下性肺炎は予防できる⁵⁾ (図2)。我々は、人工呼吸器装着を予定している患者には、積極的に喉頭摘出を勧めている。この手技は、四肢や呼吸機能が保たれているにも拘わらず球麻痺症状が強くて発話がほとんど出来ず、嚥下障害が強い症例に特に適している。単純喉頭摘出術はもっと積極的に試みてよい手技と思われる。

4) リハビリテーション

ALSにおけるリハビリテーションの目的は、二次障害の予防である。まず、目指すべきことは筋力低下にともなう生じる関節拘縮の予防である。最も拘縮が生じやすい関節は肩関節である。肩関節が拘縮して受動運動の際に痛みを伴うようになると衣類の着脱等が困難でかつ苦痛になる。筋力の維持をはかることが適切か否かは難しい問題であるが、日常生活程度の運動は廃用性萎縮を防ぐという意味でも必要と思われる。

呼吸リハビリも重要である。胸郭可動域訓練と呼吸介助手技に吸気筋訓練を追加して行うと呼吸機能が数ヶ月維持でき、さらには改善する症例もある⁶⁾。



正常構造

喉摘後

図2. 喉頭摘出術前後の気道と食物道。正常では気道と食物道が咽頭で交叉しているために誤嚥が生じるが、喉摘では両者が完全に分離されるので、誤嚥は確実に防止できる(文献5より)。

患者のADLを改善するためには、各種装具の考案と作成も大切である。垂れ手になると箸などの把持が出来なくなるが、装具によりこれが可能になる。また、垂れ足になると蹴躓いて転倒することを恐れて歩行をあきらめるが、脚の装具により歩行が可能になる。顎下がりでは食事が困難になるがネックカラーの装着により、顎下がりが無くなって食事が楽に出来るようになる。これらはいずれもADLの改善に有効である。

【III】原因療法

原因療法とは、疾病原因の完全除去を目指した治療法であり、化学療法、手術による摘出などをさす。従って、原因不明のALSの場合、真の意味の原因療法は今のところ存在しない。しかしながらここでは厳密な定義にこだわらず、運動ニューロン死を阻止あるいは遅延させるような治療法を原因療法として述べることにする。これは、先述の対症療法が運動ニューロンの保護には関わっておらず、症状の緩和や障害の軽減のみを目指していたことを考えると、全く異なった範疇の治療法と言える。現在のALSの原因療法は運動ニューロンの死を防ぐ治療法であり、1つは運動ニューロンが死に至るプロセスを解明してそれをブロックしようとの方法であり、もう1つは、神経栄養因子などの、運動ニューロンの保護作用を有する物質を投与する方法である。

1) 運動ニューロン死の仮説

ALSの原因や病態機序として従来から様々の仮説が提唱され、現在も提唱されているが、確たるものはない^{7), 8)}。現在の主なALSの病因仮説は、興奮性アミノ酸説⁹⁾、酸化障害説¹⁰⁾、ミトコンドリア障害説¹¹⁾、炎症説(COX-2)^{12), 13)}、自己免疫説¹⁴⁾、ウイルス感染説^{15), 16)}、神経細系説^{17), 18)}が挙げられる。また、最近注目されているのが、慢性虚血説である^{19), 20)}。

これらの病因仮説の中で、最も注目されているのが興奮性アミノ酸説であろう。これは、グルタミン酸受容体と共役しているCa²⁺チャンネルを介してCa²⁺が過剰に流入することにより細胞傷害性のカスケードが作動して、細胞死をもたらすという考えである。

グルタミン酸によるCa²⁺の過剰流入の原因として、グルタミン酸トランスポーター障害説²¹⁾とAMPA型受容体GluR2のmRNA編集障害説がある²²⁾。前者は、ALSでは運動ニューロンへのシナプス間隙を囲っているアストロサイトのグルタミン酸トランスポーター(EAAT2)が減少しているために、シナプス間隙でグルタミン酸が増加し、グルタミン酸受容体を長時間刺激することによるものと考えである。後者は、Ca²⁺流入阻止作用を有する編集されたGluR2がALSの運動ニューロンでは少ないためCa²⁺が過剰に流入するとの仮説である^{22), 23)}。後者の仮説はALSにおける病変選択性の説明には都合が良い。しかし、この説においても、何故GluR2 mRNAの編集率が悪くなるのかは説明できない。

上記の諸仮説は、それ単独で作用している可能性とともに、いくつかが組み合わさって働いている可能性もある⁸⁾。しかし、いずれも臨床データが無かったり、仮説に反する所見などが報告されていて⁸⁾、ALSのもつ臨床病理的特徴や病態機序をすべて説明するには不十分である。

2) 臨床治験

治療法の無い ALS には仮説が不十分であっても、少しでも奏効する可能性のある薬は試みしてみる必要がある。そのような考えで現在も様々な治験が行われている²⁴⁾ (表)。本邦で開発された治療法としては、梶らによるメチルコバラミンの大量投与がある。ALS の少数例で効果を示した²⁵⁾ ことから多数例での治験が予定されている。また、ALS 患者への IGF-1 の髄腔内投与では進行遅延作用が見られたことが最近報告された²⁶⁾。

表：ALS の治験薬
(2003年9月時点) *：治験予定

- A. 病因仮説に基づく薬
1. グルタミン酸拮抗剤
NMDA受容体ブロッカー：dextromethorphan
グルタミン酸合成阻害薬：NAALADase阻害薬
抗グルタミン酸作用：Tamoxifen, Topiramate
 2. 抗酸化ストレス剤
antioxidant：CoQ10
エネルギー産生：クレアチン
 3. 抗炎症剤
Celecoxib (Celebrex: Cyclooxygenase-2阻害薬)
 4. その他
抗ウイルス薬：Indinavir
CaspaseおよびiNOS阻害：Minocycline
Vit. B12アナログ：メチルコバラミン*
- B. 神経栄養因子
- ・ Neotrofin (tm)
 - ・ IGF-1 (Myotrophin)
 - ・ 非ペプチド性神経栄養因子：Buspirone

3) 遺伝子治療と再生医療

1) 遺伝子治療

ALS の死因は下位運動ニューロンの脱落によることから、遺伝子治療の最初の戦略はこのニューロンの保護を目指すことである。GDNF, BDNF, IGF-1 などの神経栄養因子の遺伝子を治療遺伝子としてベクターに組み込んで骨格筋に注入する。そのベクター自体あるいは筋肉内で発現した栄養因子が逆行性軸索輸送で下位運動ニューロンの細胞体に輸送され、autocrine ないしは paracrine 的に作用して神経保護作用を発揮するというのがシナリオである (図3)。

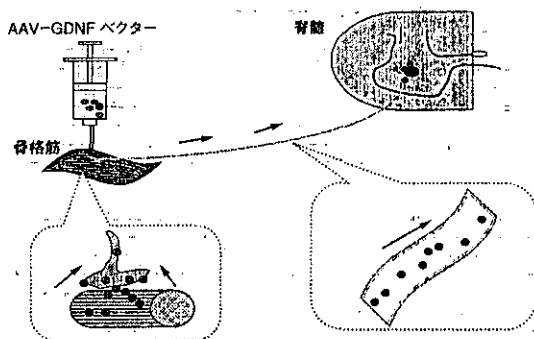


図3. ALS 遺伝子治療の基本戦略。・筋内で発現した GDNF

我々は、GDNF 遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルス (adenoassociated virus; AAV) ベクターを四肢筋に注入する遺伝子治療実験を行った。まず、正常マウスの四肢筋に注入して、筋内での発現が長期間持続することを確認した²⁷⁾ 後、変異 SOD1 transgenic mouse (G93A) に同様に注入した。治療群では、未治療群に比べて発症年齢が遅くなり、寿命も延長した。また、同一マウスの一側前後肢にのみ注入した場合には、未治療側肢の機能が廃絶した状態になっても治療側肢はほぼ正常に機能した。この時期のマウスの前角細胞数を検索すると、治療側肢と同側前角の下位運動ニューロン数が対側より明らかに多く残存していることが判明した²⁸⁾ (図4)。

最近、IGF-1 遺伝子を搭載した AAV ベクターを我々と同様の手法で G93A マウスの四肢筋と肋間筋に注入したところ、同時に行った GDNF 遺伝子注入よりは延命効果があり、また罹病期間も延長したとの報告がなされた²⁹⁾。この論文のポイントの1つは肋間筋にベクターを注入したことであるが、その具体的な方法には全く触られていない。筆者らも正常マウスを使って肋間筋への注入を試みたが成功しなかった。肋間筋は隣り合う肋骨の間に多数の筋腹があり、かつ背腹に渡って広く分布する。このような筋にどのように注入したのか是非知りたいところである。

米国では、この手法を使って ALS 患者での臨床研究を計画しているとのことである。

2) 神経幹細胞治療

神経幹細胞移植による神経変性疾患の再生医療には大きな期待が寄せられている。ALS の再生医療を、脱落した運動ニューロンの代替細胞を移植するというように解するならば、ALS 特有の克服すべき点が少なくない。たとえば、前角に移植した運動ニューロンの軸索をどのようにして遠方の筋に達せしめるか、多数ある筋の内、目的とする筋に達せしめるにはどうすればよいか、横隔膜のような単純な筋でも各筋線維の同期収縮が必要であるが、これはどうすれば可能か。意識的な運動には上位運動ニューロン等との有機的結合が必要であるが、どのようにすればよいか、などである。これを乗り越えるには相当の時間を要すると思われる。

ALS における幹細胞治療でまず考えられるのは、これらの細胞が有すると考えられる神経細胞保護作用であろう。このシナリオに従って、既にイタリアからは ALS 患者の自家骨髄から作った間葉系幹細胞を患者の脊髄に移植する研究が報告されている²⁸⁾。安全ではあるとのことだが有効性に関しては言及されていない。

【IV】まとめ

ALS の治療は現時点では対症療法が主体である。真の原因療法開発のためには本症の原因と病態機序の解明が必須であり、根気強くこの方面の研究を続ける必要がある。ただ、原因解明が近々には期待できない現状では、少しでも運動ニューロン保護作用を有する可能性のある薬物は試みしてみるべきである。運動ニューロン保護という点からは、遺伝子治療は臨床研究が間近であり、幹細胞移植がその次であろう。ただ、運動ニューロンを移植するという意味での再生医療には克服すべき点が多いと思われる。

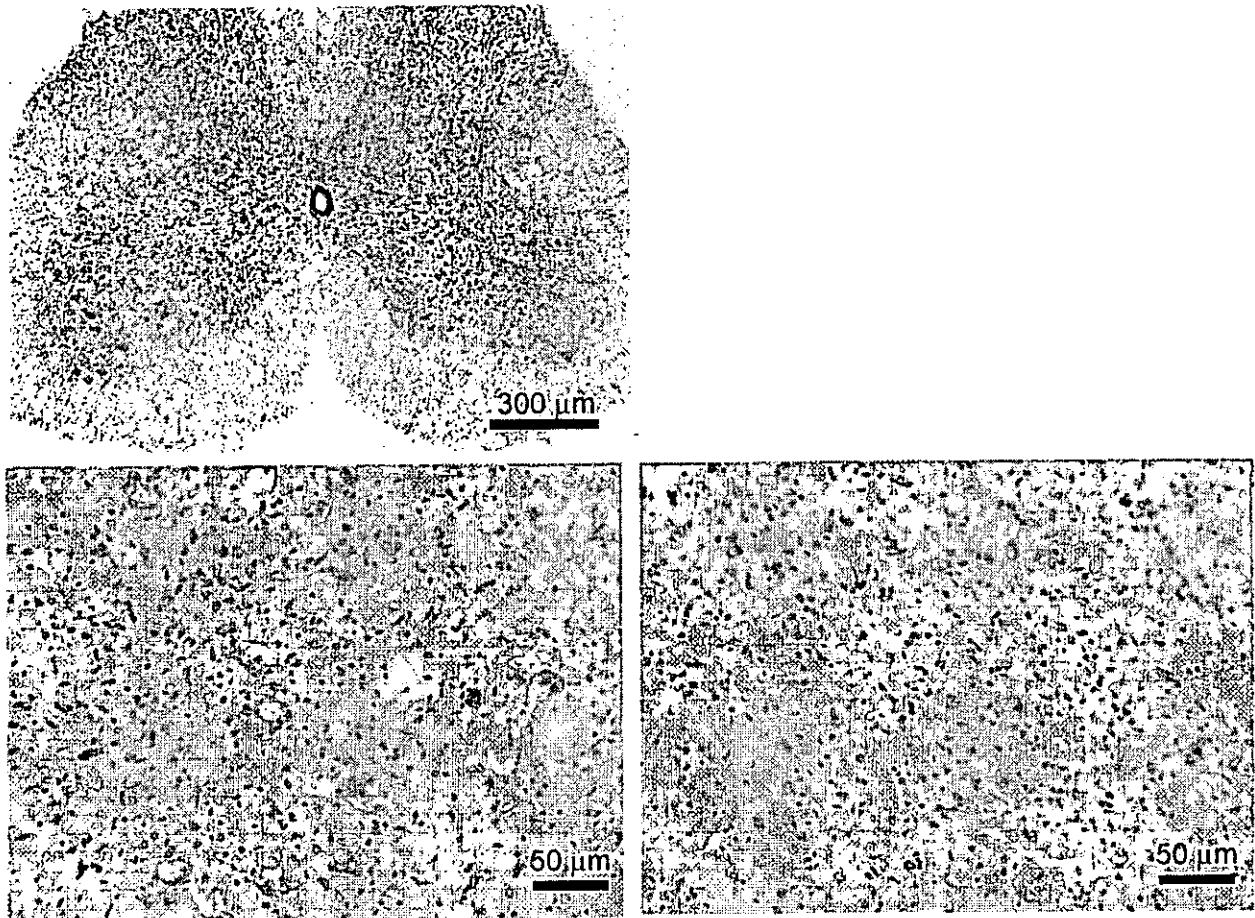


図4. GDNF を搭載した AAV ベクターを G93A マウスの一側下肢に注入したもの。注入側の前角（上図の向かって左側）の大型ニューロンは非注入即に比して明らかに残っている。下段はそれぞれの拡大図。Nissl 染色

文献

- 1) 三本 博：筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療における世界の現状とその動向。神経治療学 20: 541-549, 2003
- 2) Bach JR: Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. Chest 122(1): 92-8, 2002
- 3) Kleopa KA, Sherman M, Neal B, et al.: Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. J Neurol Sci 164: 82-8, 1999
- 4) Winterholler MG, Erbguth FJ, Hecht MJ, et al.: Survival with artificial respiration at home. An open, prospective study on home ventilation for neuromuscular diseases, in particular, the situation of ALS patients. Nervenarzt. 72: 293-301, 2001
- 5) 滑川道人、上野直子、中野今治：神経疾患における喉頭摘出術の適応と効果。神経研究の進歩 45:627-636, 2001
- 6) 小森哲夫、三明裕智：ALS をめぐる最近の動き—呼吸障害とその対策。Brain Medical 14:78-84, 2002
- 7) Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP: *Amyotrophic lateral sclerosis*. Philadelphia, Davis, 1998
- 8) Cluskey S, Ramsden DB: Mechanisms of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. J Clin Pathol: Mol Pathol 54: 386-392, 2001
- 9) Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, et al.: Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 28:18-25, 1990
- 10) Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, et al.: Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 46: 129-131, 1999
- 11) Vielhaber S, Kunz D, Winkler K, et al.: Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Brain 123:1339-48, 2000

- 12) Drachman DB, Rothstein JD: Inhibition of cyclooxygenase-2 protects motor neurons in an organotypic model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 48:792-5, 2000
- 13) Almer G, Guegan C, Teismann P, et al.: Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 49:176-85, 2001
- 14) Mosier DR, Baldelli P, Delbono O, et al.: Amyotrophic lateral sclerosis immunoglobulins increase Ca^{2+} currents in a motoneuron cell line. *Ann Neurol* 37:102-109, 1995
- 15) Giraud P, Beaulieux F, Ono S, et al.: Detection of enteroviral sequences from frozen spinal cord samples of Japanese ALS patients. *Neurology* 56:1777-8, 2001
- 16) Cermelli C, Vinceti M, Beretti F, et al.: Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7. *Eur J Epidemiol* 18:123-7, 2003
- 17) Cote F, Collard JF, Julien JP: Progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene; a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell* 73:35-46, 1993
- 18) Xu Z, Cork LC, Griffin JW, et al.: Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease. *Cell* 73:23-33, 1993
- 19) Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al.: Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 28:131-8, 2001
- 20) Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, et al.: VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 34:383-394, 2003
- 21) Bristol LA, Rothstein JD: Glutamate transporter gene expression in amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. *Ann Neurol* 39:676-9, 1996
- 22) Takuma H, Kwak S, Yoshizawa T, et al.: Reduction of GluR2 RNA editing, a molecular change that increases calcium influx through AMPA receptors, selective in the spinal ventral gray of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 46:806-815, 1999
- 23) Kawahara Y, Kwak S, Sun H, et al.: Human spinal motoneurons express low relative abundance of GluR2 mRNA: an implication for excitotoxicity in ALS. *J Neurochem* 85:680-689, 2003
- 24) <http://www.alsa.org/research/drugdev.cfm>
- 25) Kaji R, Kodama M, Imamura A, et al.: Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve* 21:1775-1778, 1998
- 26) 永野 功, 横山正尚, 森田 潔, ほか: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者に対する IGF-1 髄腔内投与療法 の 現 状. *神 經 治 療 学* 20: 551-555, 2003
- 27) Lu YY, Wang LJ, Muramatsu S, et al.: Intramuscular injection of AAV-GDNF results in sustained expression of transgenic GDNF, and its delivery to spinal motoneurons by retrograde transport. *Neurosci Res* 45:33-40, 2003
- 28) Wang LJ, Lu YY, Muramatsu S, et al.: Neuroprotective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor mediated by an adeno-associated virus vector in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci* 22:6920-8, 2002
- 29) Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, et al.: Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 301:839-842, 2003
- 30) Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, et al.: Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 4:158-161, 2003

ALS の臨床像・進行・予後の実態調査とその決定因子の探索

—ALS 調査研究プロジェクトについて—

祖父江 元

名古屋大学医学部神経内科

<はじめに>

神経変性疾患に関する調査研究班において、過去に 2 回 ALS に対する全国調査が施行された。1 回目は 1982 年、豊倉康夫班長のもと死亡確認例 768 例が解析され、2 回目は 1996 年、柳澤信夫班長により死亡確認例 696 例の解析²⁾が行われた。これらにより我が国における病型別の経過、予後のデータが得られた。

しかしながらこれらは何れも後方視的、横断的研究であり、我が国の ALS の縦断像を全国規模かつ前向きにとらえた研究は行われていない。ALS 研究・治療開発の現状、最近の知見を踏まえた上で、新たに神経変性疾患に関する調査研究班全体として取り組むべき ALS 研究プロジェクトについて説明を行う。

<ALS 研究・治療開発の現状>

以前の全国調査後の ALS に関する新たな知見として第一に挙げられることは、ALS 治療研究の進歩である。生存期間延長効果が臨床試験で確認された薬物としてリルゾールが用いられるようになり、我が国での VB₁₂ 大量投与、エダラボンや諸外国での creatine、topiramate、minocycline など多くの薬物による臨床試験が行われている。また非侵襲的呼吸補助法の発達や積極的な胃瘻による栄養療法の普及など呼吸・栄養管理法の改善による予後改善も図られている。

第二に ALS の病像の広がりについて認識が変化してきたことが挙げられる。眼球運動障害など ALS において従来陰性徴候とされていた症候が、特に長期経過症例において稀ならず認められることが知られるようになってきた。

第三に孤発性 ALS について病態関連遺伝子探索が進行してきたことが挙げられる。Neurofilament 関連遺伝子、excitotoxicity genes、Apo E など多数の病態関連遺伝子候補が挙げられるようになり、VEGF promoter 多型が ALS 発症のリスクと関連することを示唆する³⁾報告がされている。

第四に家族性 ALS について知見の蓄積が進んできていることが挙げられる。遺伝子については ALS1 (SOD1 遺伝子変異)、ALS2 の 2 つが同定され、ALS7 まで遺伝子座の絞込みが進んでいる。ALS2 は稀と考えられ、我が国での報告例はないが、SOD1 遺伝子変異について臨床像、剖検例が多数報告されている。SOD1 遺伝子変異については変異パターンの違いにより経過、症状などの臨床像が大きく異なる⁴⁾⁵⁾ことが知られているが、同一家系内で臨床像が異なる例が複数報告⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾されている。また通常無いとされていた anticipation が存在する変異パターンも報告¹⁰⁾されている。

以上のような現状を踏まえると、ALS 患者の症候の広がりと経過を前向きにとらえなおし、新たな病像を確立することが望まれる。それは今後の介入研究の基礎資料ともなり得る。また病態関連因子を探索するためには、臨床情報だけでなく、遺伝子情報を伴ったリソースを構築する必要がある。

家族性 ALS についても全国規模で臨床像と遺伝子情報を収集することで、我が国における病像、疫学を把握することが望まれる。また新規の関連遺伝子を探索することは家族性 ALS の病態解明だけでなく、孤発性 ALS の病態に迫るうえでも重要な手がかりを提供する可能性がある。

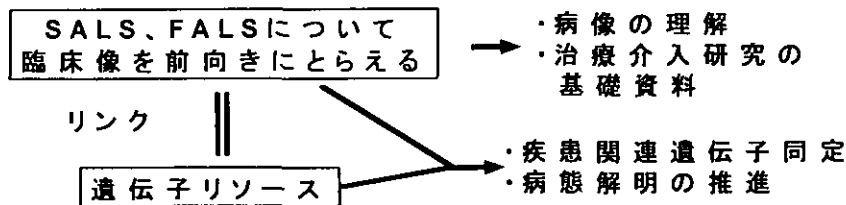
上記のような背景をもとに孤発性および家族性 ALS の臨床情報、遺伝子を収集する全国調査案を示す。

<ALS 研究プロジェクトの経過>

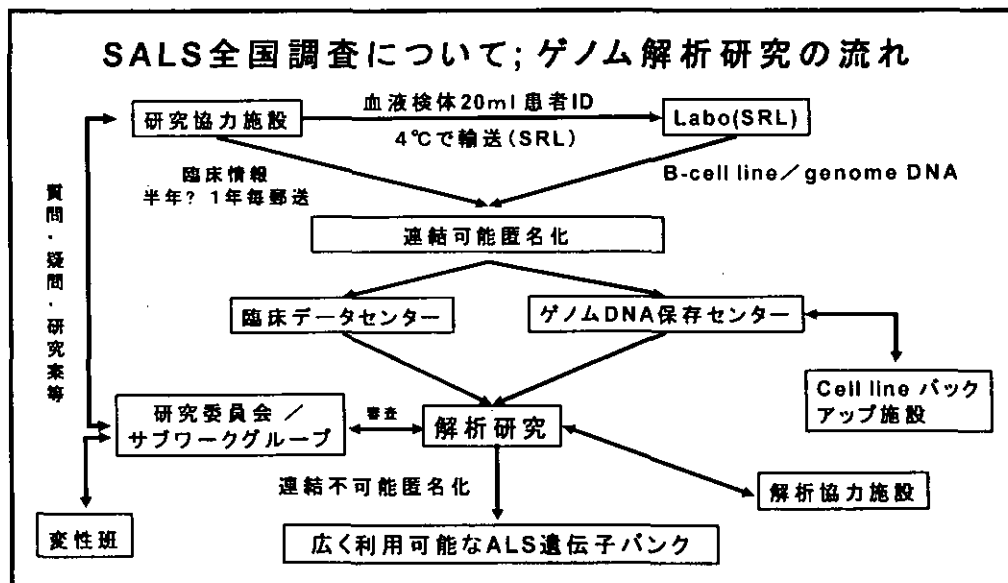
平成 14 年度班会議、幹事会において ALS について全国調査を行う方針を決定、平成 15 年 7 月 19 日の幹事会において孤発性 ALS、家族性 ALS について遺伝子収集を含む前向き研究を進める方針を決定、ALS 研究についてのサブワーキンググループを結成した。平成 15 年 8 月 24 日に第一回 ALS サブワーキング会合を開いた。

<ALS 研究プロジェクト>

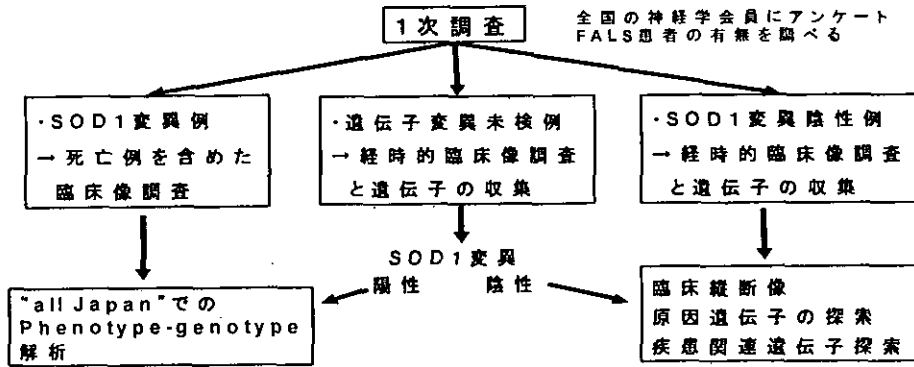
以下に ALS 研究プロジェクト内容を図示する。



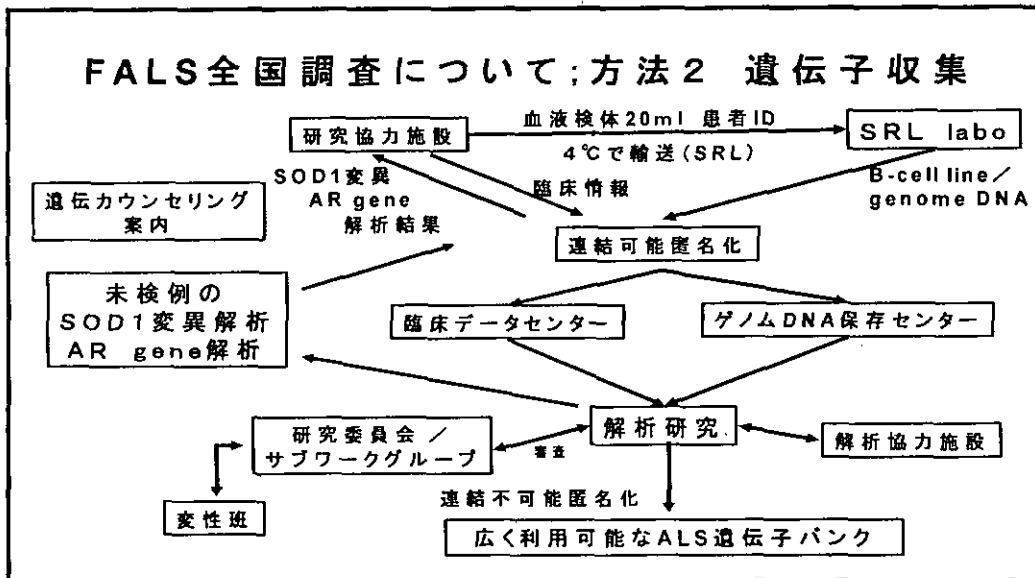
全国規模で行う ≡ 班主体のプロジェクト



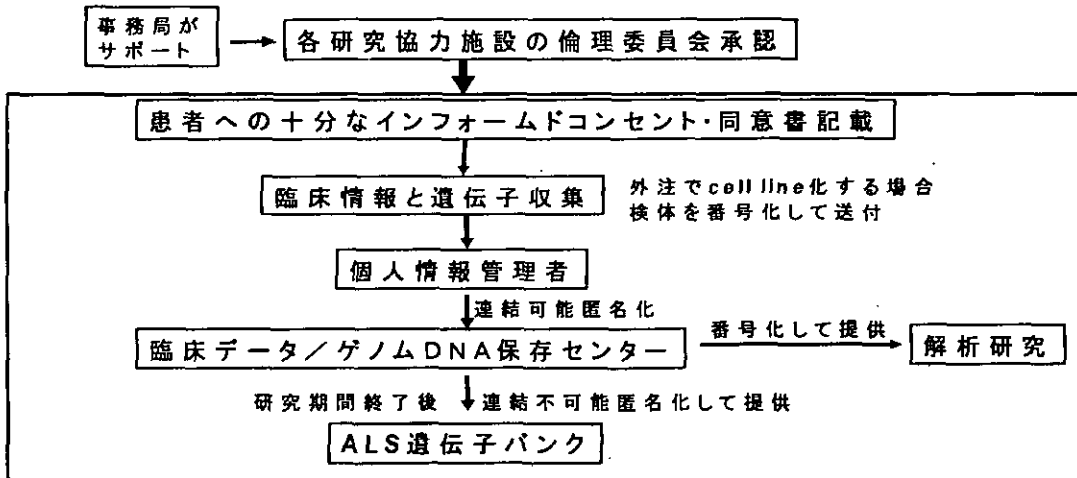
FALS全国調査について;方法1



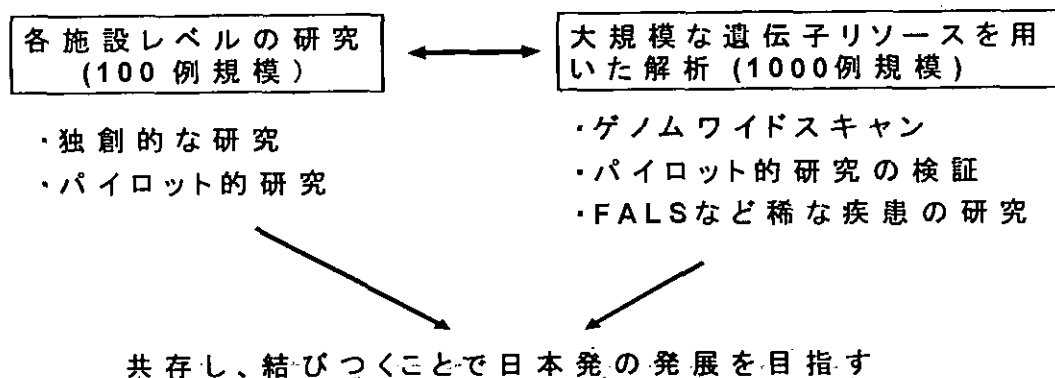
FALS全国調査について;方法2 遺伝子収集



倫理面(3省合同指針)



遺伝子解析研究の流れ



<文献>

- 1) 上林ら:臨床神経 22: 972-979, 1982
- 2) 柳澤信夫: 1996年度神経変性疾患に関する調査研究班報告書 253-255
- 3) Lambrechts D et al: Nat Genet. 34(4): 383-94, 2003
- 4) Aoki M et al: Ann Neurol. 37: 676-679, 1995
- 5) Cudkowicz M et al: Ann Neurol. 41: 210-221, 1997
- 6) Ikeda M et al: Neurology 45:2038-2042, 1995
- 7) 大西ら:臨床神経 36: 485-487, 1996
- 8) 前田ら:脳神経 49(9): 847-851, 1997
- 9) 伊藤ら:臨床神経 42: 175-177, 2002
- 10) Iwai K et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 819-822, 2002

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
神経変性疾患に関する研究班(班長 葛原 茂樹)
2003 ワークショップ研究報告書

線条体黒質変性症の臨床:多系統萎縮症における位置づけ

久野貞子

国立療養所宇多野病院臨床研究部長

研究要旨: SNDは孤発性のOPCA、SDSと共に臨床病理学的にMSAの範疇に属する神経変性疾患である。特にWenning GK(1997)らの、病理学的に確実なMSA203症例の解析では、約9割の患者はパーキンソニズムを呈しており、ついで7割が自律神経症状を、小脳症状は5割に過ぎなかった。宇多野病院でも、臨床的なMSA15例中、SNDは6割、OPCAは3割、SDSは1割とパーキンソニズムを主体とする患者が多かった。従ってSNDはMSAの中核を占める亜群と考えるのが妥当であろう。

1. はじめに

線条体黒質変性症(SND)の初期臨床像はパーキンソン病と酷似しているものの、経過や予後に関しては大きな違いがあり治療方針の策定やカウンセリングに苦慮することが少なくない。しかしながら、両疾患は、パーキンソン病治療薬に対する効果や副作用、病状の進行速度、自律神経症状、小脳症状の程度などの臨床像の差異に加えて、最近では脳MRI画像、123IMIBG心筋シンチグラフィなどの補助診断法の活用により、早期の鑑別診断が可能となりつつある。本日は、SNDの多系統萎縮症(MSA)における位置づけに関して、文献および自験例を中心に述べる。

2. MSAの歴史

1900年Dejerin & Thomasが小脳症状を主体とする孤発性オリブ核橋小脳萎縮症(OPCA)の2症例をはじめて報告。次いで1960年Shy & Dragerが著名な自律神経障害を主体とするパーキンソニズムの2症例(SDS)を報告。翌1961年Adams et alがパーキンソニズムを主体とするSNDの3症例を報告した。その後1969年Graham & Oppenheimerが前記のOPCA,SDS,SNDを臨床病理学的にmultiple system atrophy(MSA)と総称し、1969年米国のconsensus committeeがMSAの定義を発表した。

3. MSAの定義-米国自律神経学会および米国神経学会の統一見解-

孤発性、進行性、成人発症で下記の1から3の特徴を有するもの。

- 1) パーキンソニズム(筋固縮または振戦または両方を伴う無動症)
- 2) 小脳症状または錐体路症状
- 3) 起立性低血圧、陰萎、排尿障害(尿閉)を通常、運動症状の発現前または2年以内に生じる
(Neurology 1996 ;46 1470-)

4.MSAの疫学

米国では50歳以上の発症率は10万人あたり3で、パーキンソン病の約1/16。52歳から66歳に多く、発症後平均8.5年~9.5年で死亡する。30歳以前に発症した病理学的に確認された患者はいない。

5. MSAの臨床

Wenning GK et alによる203例の検討では、大多数の患者は50歳台の前半に症状が出現する。男女比は1.3:1と男性に多い。臨床症状は表1-1,表2-2に示すようにパーキンソニズム87%、自律神経症状74%、小脳失調症状54%、錐体路症状49%である。治療ではL-dopaに対する反応性は乏しく、反

応がある患者ではしばしば体幹部に L-dopa induced dyskinesia を伴うことがある。その他に高度の構語障害、拘縮とジストニア(頸部前屈)がある。又、軽度の知的障害はあるが、重度は稀である。

表 1-1 203 例の MSA の臨床症状

Frequency of individual clinical features in 203 cases of MSA①		
Movement Disorders Vol 12, No2, 1997		
Features	Frequency	95% CI
Autonomic symptoms		
Urinary incontinence	55%	(48-62)
Postural faintness	51%	(44-58)
impotence	47%	(37-56)
Parkinsonism		
Akinesia	83%	(77-88)
Tremor	67%	(60-73)
Present at rest	39%	(32-46)
Rigidity	63%	(56-70)

表 1-2 203 例 MSA の臨床症状

Frequency of individual clinical features in 203 cases of MSA②		
Movement Disorders Vol 12, No2, 1997		
Features	Frequency	95% CI
Cerebellar signs		
Gait ataxia	49%	(42-56)
Intention tremor	24%	(18-30)
Nystagmus	23%	(18-30)
Pyramidal signs		
Hyperreflexia	46%	(39-53)
Extensor plantar response	41%	(34-48)
Intellectual deterioration		
Mild	22%	(17-29)
Moderate	2%	(1-5)
Severe	0.5%	(0-3)

6. 自験 MSA15 例での検討

2002 年 9 月から 2003 年 8 月までの 1 年間に国療宇多野病院のパーキンソン病および関連疾患を主に収容している 7-1 病棟 (50 床) では、これら疾患患者の総数は 188 名であり、うちパーキンソン病患者数は図 1-A に示すように 150 名 (79.8%) であり、MSA 患者は 15 名 (8.9%) であった。さらに MSA の打ち分けを図 1-B に示すが、SND は 9 名 (60%) と最も多く、OPCA は 5 名 (33%)、SDS は 1 名 (7%) であった。この比率はパーキンソニズムを示す者が、小脳失調症状を示す者の 2 倍となり、Wenning GK の結果に対応している。

図 1A

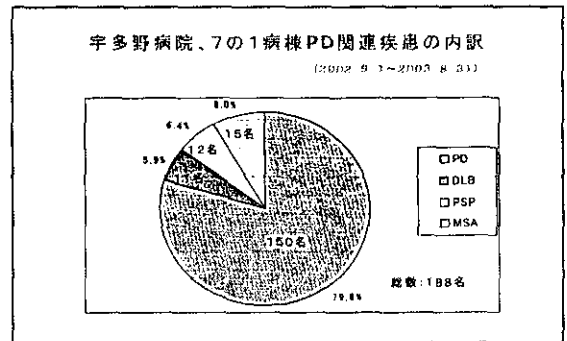
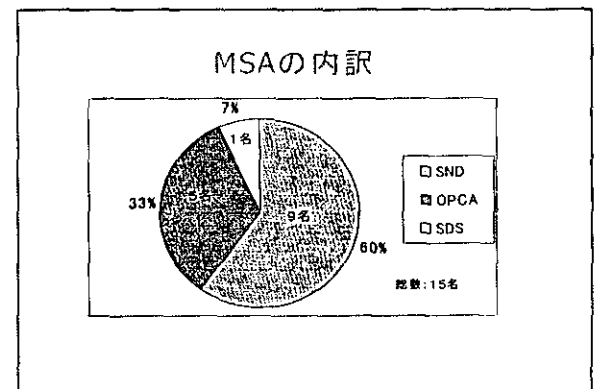


図 1B



以下に SND の疑い症例での経過と検査データを提示する。

症例 1 66 歳 男性 SND の疑い。

63 歳頃から書字が困難で発症となった。その後嚥下障害、声を出しにくい、右上肢の強張りといった症状があった。66 歳に宇多野病院を受診され、入院となった。右半身の筋固縮と動作緩慢が高度であった。脳の MRI 画像では、図 2 に示すように左被殻外縁にスリット状の高信号域を T2 強調画像及び Flair 画像で認めた。図 3 の下段に示す MIBG 心筋シンチは非 PD パターンであった。

図 2 MSA の MRI 画像

