

していた(図1)。また、これらの遺伝子発現は、NGFmRNA および GDNFmRNA は薬物添加後2時間目に、BDNFmRNA は4時間目に最大発現を示した²⁾。

考察

神経栄養因子は、ニューロンの生存に重要な役割を担っており、動物では運動ニューロンの変性を防ぐことが示されたことから、ALS への治療効果が期待されている。ALS では組織中の神経栄養因子の低下はほとんどないので、治療は神経栄養因子の補充ではなく薬理作用を期待してのものである。今までのところ、ciliary neurotrophic factor (CNTF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Insulin-like growth factor (IGF-1)の皮下投与による臨床試験が行われており、BDNF では経口剤による臨床試験も北米で進行中である。神経栄養因子は血液脳関門を通過しないため、アストログリアを刺激して神経栄養因子産生を亢進する薬剤³⁾が見つかれば、神経末端からの軸索輸送で運動ニューロン細胞体に達すると推定される。このような考えのもと、培養アストログリアにリルゾールを添加し、

神経栄養因子の産生効果を遺伝子および蛋白の両面から検討した結果、リルゾールは、NGF, BDNF, GDNF ともに遺伝子発現、蛋白合成ともに誘導されることが明らかになった²⁾。

結論

ALS 治療薬リルゾールが、培養アストログリアにおける神経栄養因子(NGF, BDNF, GDNF)の合成を促進する作用を持つことを mRNA および蛋白レベルで明らかにし、リルゾールのもつグルタミン酸遊離阻害作用、グルタミン酸受容体の非拮抗的阻害以外に、本剤の持つ神経保護作用の少なくとも一部はこの神経栄養因子賦活作用に由来する可能性が考えられた。

文献

- 1) Ohta K, et al.: Neurosci. Lett. 328 : 205-208, 2002.
- 2) Mizuta I, et al.: Neurosci. Lett. 310 : 117-120, 2001
- 3) Ohta K, et al.: Life Sci. 73: 617-626, 2003

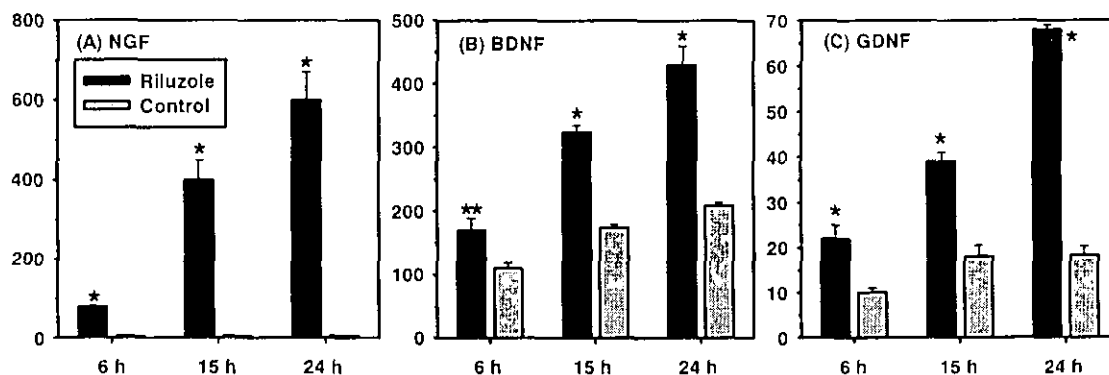


図1. リルゾール添加後の培養上清中に分泌される神経栄養因子(A)NGF, (B)BDNF, (C)GDNFの蛋白量の経時的変化

約 20 年間上位運動ニューロン症状のみを呈し、緩徐な臨床経過をとった 原発性側索硬化症の 3 症例

（主任）研究者 葛原茂樹¹⁾

葛原茂樹¹⁾、成田有吾¹⁾、村山繁雄²⁾、齊藤裕子²⁾

1) 三重大学医学部神経内科、 2) 東京都老人総合研究所老化臨床神経部門

研究要旨 臨床的に 20 年間にわたって上位運動ニューロン症状のみを呈した 3 症例を呈示し、2 例については剖検所見を示した。症例 1 は痙性四肢麻痺から偽性球麻痺、無動無言状態になり、剖検では高度な前頭側頭葉の萎縮を示し、錐体路は全長にわたって変性していたが、下位運動ニューロンは保たれていた。ユビキチン陽性封入体が大脳皮質と被殻に認められた。症例 2 は痙性対麻痺だけで、胃癌で死亡した。変性は前中心回と皮質脊髓路に限局し、下位運動ニューロン障害はなかった。症例 3 は MRI で高度の脳萎縮と脳室拡大を認めたが、剖検はされなかった。これら 3 例は臨床的に原発性側索硬化症の概念に合致するが、その病理学的背景はかなり異なっていると思われた。

はじめに

原発性側索硬化症 (PLS) は広義の運動ニューロン疾患の一病型で、上位運動ニューロンのみが選択的に障害され、下位運動ニューロンは障害されない疾患と定義されているが、臨床的に PLS と診断された症例でも、経過中に下位運動ニューロン症状が出現したり、剖検によって上位だけでなく下位運動ニューロンにも障害が認められて、最終的には筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と診断されることが多い¹⁾。つまり、臨床的 PLS の大部分の病理像は ALS と変わらず、上位運動ニューロン症状が前景に立ち下位運動ニューロン症状が顕在化しなかった ALS と見なし得る。一方、剖検によっても上位運動ニューロンのみが障害され、下位運動ニューロンには異常が見られない症例も少数ながら報告されているが、このような症例の多くは、大脳に前頭側頭型脳萎縮が認められている²⁾。

前頭側頭型痴呆と運動ニューロン疾患との関連も、近年注目されている。前頭側頭型痴呆を伴う ALS (ALS-D) では、肉眼的に前頭側頭葉に高度の萎縮が認められ、組織学的に海馬と大脳皮質の神経細胞内にユビキチン陽性封入体が出現するのが特徴である³⁾。一方、前頭側頭型痴呆の中には、運動ニューロン病変を欠く症例においても、同様のユビキチン陽性封入体が出現する例があり、Jackson ら⁴⁾ によって motor neuron disease-inclusion dementia と命名された。PLS と診断された症例の多くも、前頭側頭葉の萎縮が認められるので、ユビキチン性封入体病という観点からは、PLS の一部は ALS-D と motor neuron disease-inclusion

dementia との間にある疾患とみなすことができる。

このように、PLS については、その実体や疾患概念について議論が多い。われわれは、約 20 年という極めて長期間にわたって上位運動ニューロン症状だけを呈した 3 症例を経験し、そのうちの 2 例については神経病理学的に検討したので、これらを呈示しながら、PLS について論じてみたい。

症例 1. 死亡時 71 歳女性。家族歴・既往歴に特記事項なし。

現病歴。1965年 (52歳) 前傾歩行が始まり、1971年には挟み足歩行で転倒しやすくなった。1973年9月には構音障害、嚥下障害、痙性四肢麻痺状態で寝たきりになり、1974年には発声は、アウーという呻き声のみとなった。同年7月にS病院に入院した。上位運動症状のみで、下位運動ニューロン症状、感覚障害、膀胱直腸障害がなく、気脳写、脊髓ミエロは正常であったので、PLSと診断された。同年10月に都立養育院附属病院に入院した。1976年の診察時には、強制泣き笑いと痙性四肢麻痺が認められたが、意思疎通は可能であった。1979年11月に特養へ移った。

1983年3月に嚥下困難、脱水となり、入院した。意識は清明に見え、声をかけると検者に顔を向け、目と首を動かして追視するが、発声や意思表出はなく、強制泣きが高度であった。口頭指示や身振りによる指示にも反応はなかった。上肢は屈曲、下肢は進展した除皮質姿勢で、下顎反射と四肢腱反射は亢進し、Babinski 徴候陽性であった。四肢筋に廃用性筋萎縮を認めたが、

舌や四肢筋にfasciculationは認めなかった。両便失禁でオムツ使用であった。嚥下障害があるため、経口から経管栄養に移行した。1984年5月肺炎、尿路感染で再入院した。髄液正常。末梢神経伝導速度、筋電図正常、脳波は9-10Hzの正常α波が出現した。CTでは高度の前頭側頭葉萎縮を認めたので、PLS with frontotemporal atrophyと臨床診断した。同年7月(71歳)に感染症に続発したDICで死亡した。全経過は約20年であった。

神経病理学的所見

肉眼的所見。脳重は950gで、前頭葉は側頭葉は高度に萎縮し、萎縮は特に中心前回に最も高度であった(図1a)。水平断スライスで、内包後脚(図1b)、大脳脚、延髄錐体に肉眼的変性と萎縮を認めた。脊髄は正常サイズで、前根、後根に萎縮はなかった。

組織学的所見。前頭葉と側頭葉皮質には、II・III層は神経細胞が脱落し、microvacuolationによる海綿状態を呈し、中心前回が最も高度に障害され、Betz細胞消失は消失し、ユビキチン(Ub)染色で残存神経細胞内にUb陽性の封入体が多数認められた(図2a)。Ub陽性封入体をもつ神経細胞は、海馬歯状回(図2b)、側頭葉、被殻に多数認められた。髄鞘染色では、内包、中脳大脳脚中心部、橋底部、延髄錐体、全レベルの脊髄の側索まで、錐体路の全長にわたって髄鞘の淡明化・変性が認められた(図1C-f)。脊髄前角細胞に著変はなく、Bunina小体は認めなかったが、ヒアリン封入体が散見され(図2c, 2e)、Ub染色では、skein-like inclusionを認めた(図2d)。

症例2 死亡時73歳男性。既往歴と家族歴に特記すべきことなし。48歳時より歩行困難が緩徐に進行し、65歳時に二本杖歩行となり、68歳時には歩行不能となった。69歳の受診時の神経学的所見は、痙性対麻痺で、足間代と下肢腱反射亢進を認めたが、筋萎縮やfasciculationはなく、脳神経領域と上肢には異常を認めなかった。感覚障害や膀胱直腸障害はなかった。筋電図・末梢神経伝導速度正常。CTで軽度の前頭葉萎縮。PLSと臨床診断。

70歳時に脳血管障害による軽度の左不全片麻痺を起こしたが、CTで著変はなかった。72歳時に左半球の大梗塞を起こし、右完全片麻痺と失語を生じた。73歳時に胃癌の全身転移により死亡した。痙性対麻痺出現から死亡までの全経過は25年であった。

病理学的所見。全身解剖では、胃癌と癌性腹膜炎を認めた。脳重は1380gで、肉眼的には左大脳半球の広範な梗塞と右被殻の陳旧性出血を認めたが、右半球には著変は認めなかった。

組織学的には、広範な梗塞を認めた左大脳半球からの下降線維の高度の変性と萎縮を、左側の大脳脚、橋底部、延髄錐体に認め、Klüver-Barrera染色で見ると大径から小径まですべての神経線維が消失していた

(図3c-g)。一方、右半球では、Betz細胞の変性脱落と萎縮を認め、Klüver-Barrera染色で髄鞘の淡明化、Holzer染色で線維性グリオオーゼが、内包後脚の前から3/4の限局した部位(図3a, bの矢印)、大脳脚中央部、延髄錐体(図4c, dの矢印)に認められ、強拡大では大径有髄線維が消失し小径線維化していた(図3g)。舌下神経核は保存されていた(図3f)。脊髄では、両側の側索変性が高度で、特に右側に強く、Golli索は軽度の淡明化を示した。前角細胞は正常でBunina小体は認めなかった。

症例3 死亡時64歳で全経過20年。家族歴と既往歴に特記すべきことなし。

1984年初頭(44歳)下肢冷感とつまづき易いことに気づいた。同年4月に階段昇降が不自由になりM大病院整形外科を受診したが、6月に受けた頭部CTには異常がなかった。9月にT病院神経内科に入院し、痙性四肢麻痺、腱反射亢進、Babinski徴候陽性で、筋萎縮やfasciculationは認めなかった。感覚障害、自律神経障害、小脳症状は認めなかった。筋電図に下位運動ニューロン障害所見は認めず、脊髄ミエログラフィは正常であった。臨床的に上位運動ニューロン症状のみを認め、筋電図でも下位運動ニューロン障害の所見がなく、原因不明の進行性変性疾患で、「上位運動ニューロン病」と診断された。1985年にはA医大に入院した。歩行不能で車椅子を使用し、発話は正常で、筋生検を施行され、典型的ALSと診断された。1989年には発話不能となり、意思伝達は文字盤を指や視線で示すことによっておこなっていた。この頃から強制笑いが出現した。1995年から寝たきり状態で、オシメ使用になった。

2000年の入院時所見。開眼し無動無言状態で、自発眼球運動はあるが人物を追視せず、意思疎通は不能であった。上肢は屈曲、下肢は進展した除皮質姿勢で関節拘縮を認めた。舌萎縮はなく、食物を口に入れると咀嚼・嚥下し、ムセはなかった。四肢は痙性で廃用性と思われる筋萎縮を認めたが、fasciculationはなかった。腱反射は正常で、Babinski徴候は認めなかった。検査所見では、髄液は総蛋白54mg/dl、脳波は4Hzの低電位徐波が少量出現していた。針筋電図では四肢筋でMNUが減少し、持続時間の長い多相波が認められ、SCMにはgiant MNUも少量出現した。安静時自発放電はなく、末梢運動神経伝導速度は正常であった。頭部MRI(図4)で高度の脳萎縮と脳室拡大をみとめた。脳SPECTでは大脳全体で集積は低下し、後頭葉と小脳のみを集積が認められた。2004年2月に全経過20年で死亡した。

考察

ここに呈示した3症例は、いずれも約20年間にわた

って緩徐進行性の上位運動ニューロン症状のみを呈する運動ニューロン疾患の病像を呈したが、臨床的および筋電図学的にALSに見られるような顕著な下位運動徴候を欠いており、PLSと診断された⁹⁾。但し、終末像は症例間で異なり、症例2は痙性四肢麻痺だけで、脳梗塞出現までは偽性球麻痺や大脳症状は認めなかったのに対して、症例1では無動無言状態と前頭側頭葉の限局性脳葉萎縮を生じ、症例3では大脳全体に高度の萎縮と脳室拡大が出現していた。

死後解剖が行われた症例1と症例2の病理所見は、同一ではなかった。症例2は経過中に左大脳半球に大梗塞を起こしたが、右半球の病変は限定的で、運動領のBetz細胞変性が認められたのみでその他の大脳皮質には著変がなく、内包と脳幹の病変も錐体路に限局し、大径有髄線維は消失していたが小径有髄線維は保たれていた。このような所見は古典的ALSで記載されている上位運動ニューロンと錐体路の病変とほぼ同じである⁶⁾。

一方、症例1では前頭側頭型痴呆に見られるような高度の脳葉萎縮を前頭葉と側頭葉に認め、同部の大脳皮質は広範に神経細胞脱落とmicrovacuolationによる海綿状態を示し、運動領、海馬歯状回、線条体の残存細胞内に多数のユビキチン陽性封入体が認められた。このような所見は、病初期から前頭側頭型痴呆が目立つALS-D⁹⁾や病理学的には運動ニューロン病変を欠くmotor neuron disease-inclusion dementia⁹⁾の病理所見と共通している。

Motor neuron disease-inclusion dementiaについては、脊髄前角細胞のGolgi器官に変性が認められること、海馬病変の変性部位がALS-Dと一致することから、ALSの一病型であるとの指摘もある⁷⁾。

症例2のように、運動ニューロン症状を初発症状とし、経過中に上位運動ニューロン症状のみが目立ち、下位運動ニューロン症状を欠くか極めて軽微であるためにPLSと診断された症例は、少数ではあるが報告されており、この中の一部ではやはり同じようなユビキチン陽性内封入体が認められている。ユビキチン陽性封入体が認められたのはKonagayaら⁸⁾の78歳女性例（罹病期間は30ヵ月）、譚ら⁹⁾の82歳女性例（罹病期間7年）と、Mochizukiら¹⁰⁾の66歳男性例（罹病期間9年）であり、Sugiharaら¹¹⁾の55歳女性例（罹病期間17年）には認められていない。譚らの症例にはBunina小体とskein-like inclusionを、自験例ではskein-like inclusionを認めたが、他の例では認められていない。自験例3も同じ範疇に属すと推定されるが、剖検が得られず確認できなかった。

このように、約20年という長期を経ても運動系障害が上位運動ニューロンだけに止まるPLS例が存在することが確認された。しかし、その内容は一様ではなく、顕著な大脳萎縮や精神症状を示さず、錐体路病変も

ALSに極めて近似した例から、前頭側頭葉優位の高度の脳萎縮を呈し、ユビキチン陽性封入体が出現するもの、出現しないものと、様々な亜型が存在する。これらは、ALS-運動ニューロン疾患-前頭側頭型痴呆というスペクトル上にあるが、単一疾患の病型の違いであるのか、異なる疾患単位を構成する症候群であるのかは、今後症例数を増やして検討する必要がある。

まとめ

約20年間にわたって上位運動ニューロン症状のみを呈した3症例を呈示し、原発性側索硬化症の疾患概念に該当する症例が存在することを示した。しかし、終末像と病理像は一様ではなく、精神症状や脳萎縮を欠き、古典的ALSと同様の限局性上位運動ニューロン病変のみを呈する症例と、高度の前頭側頭型脳葉萎縮を伴い、ユビキチン陽性封入体が出現し、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型痴呆に近い症例とがあった。

（症例1と症例2は東京都老人医療センターの症例で、著者が1985年に発表した症例で、症例3は三重大学症例である）

文献

- 1) Swash M, et al: What is primary lateral sclerosis? J Neurol Sci 170:5-10, 1999
- 2) Kiernan J, Hudson AJ: Frontal lobe atrophy in motor neuron diseases. Brain 117:747-757, 1994.
- 3) Wightman G, et al: Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Neurosci Lett 139:269-274, 1992
- 4) Jackson M, et al: Motor neuron disease-inclusion dementia. Neurodegeneration 5:339-350, 1996
- 5) Pringel CE, et al: Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 115:496-520, 1992.
- 6) Hirayama K, et al: The presentation of the pyramidal tract in the internal capsule and basis pedunculi. Neurology 12:337-342, 1962
- 7) Toyoshima Y, et al: Pathological involvement of the motor neuron system and hippocampal formation in motor neuron disease-inclusion dementia. Acta Neuropathol 106:50-56, 2003
- 8) Konagaya M, et al: Upper motor neuron predominant degeneration with frontal and temporal lobe atrophy. Acta Neuropathol 96: 532-536, 1998.
- 9) 譚 春鳳、他：原発性側索硬化症とは？：上位運動ニューロン優位の変性と前頭側頭葉萎縮を示した一例。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調査研究班（主任研究者・葛原茂樹）2002年度研究報告書、p27-30, 2003

10) Mochizuki A, et al: Frontotemporal dementia with ubiquitinated neuronal inclusions presenting with primary lateral sclerosis and parkinsonism: clinicopathological report of an autopsy case. Acta Neuropathol Feb 5, 2004/02/13

Yaguchi M, et al: Frontotemporal dementia with cerebral intraneuronal ubiquitin-positive inclusions but lacking lower motor neuron involvement. Acta Neuropathol 105:81-85,2003

11) Sugihara H, et al: A case of primary lateral sclerosis taking a prolonged clinical course with dementia and having an unusual dendritic ballooning. Neuropathology 19:77-84,1999

図の説明

図1 症例1。a. 固定脳。前頭側頭葉に高度の萎縮を認めるが、特に前中心回に高度である。b. 固定脳の水平断。内包の膝部から後脚の前方3/4の皮質延髄路と皮質脊髓路部分が変性萎縮変色している。内包前脚（前頭橋路）はやや菲薄化している。c. bと同じ断面の髄鞘染色（セロイジン包埋切片、Weil染色）。d-f. 錐体路の変性が、中脳大脳脚の皮質延髄路と皮質脊髓路、延髄錐体、脊髓側索に認められる。脊髓前角には萎縮はない。（Klüver-Barrera染色）

図2 症例1。a. 中心前回第II層のユビキチン免疫染色。Microvacuolationとユビキチン陽性封入体を持つ神経細胞。b. 海馬歯状回のユビキチン陽性封入体を持つ神経細胞。c. 腰髄前角細胞のヒアリン封入体。d-e. 同部のユビキチンskein-like inclusion (d, e) とヒアリン封入体 (e)。

図3 症例2。右内包水平断のKlüver-Barrera染色 (a) とHolzer染色 (b)。内包後脚の前方から3/4部位の限局性脱髄とグリオーゼ。中脳 (c)、延髄 (d)、頸髄 (e)、舌下神経核 (f)、延髄錐体 (g) のKlüver-Barrera染色標本。左側（広範脳梗塞側）では下降路がすべて変性萎縮しているのに対して、右側では錐体路だけが淡明化し、大径線維だけが消失している。舌下神経核運動神経細胞は正常である。

図4 症例3のMRI T2強調画像。大脳萎縮と脳室拡大が極めて高度で、脳幹と小脳も萎縮している。

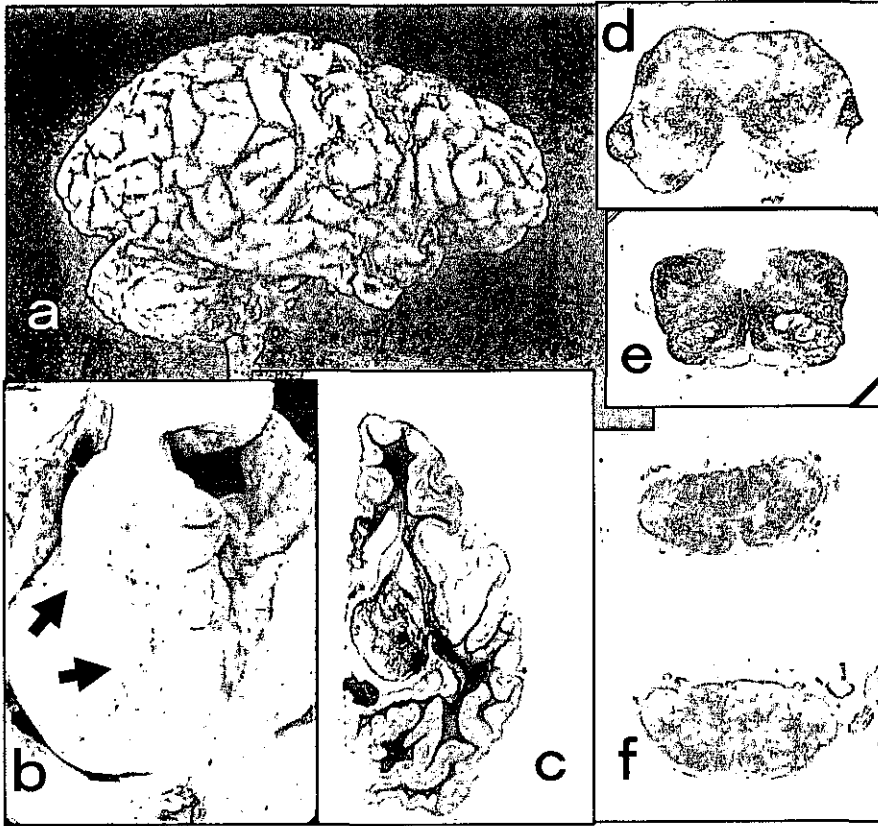


图1

图2

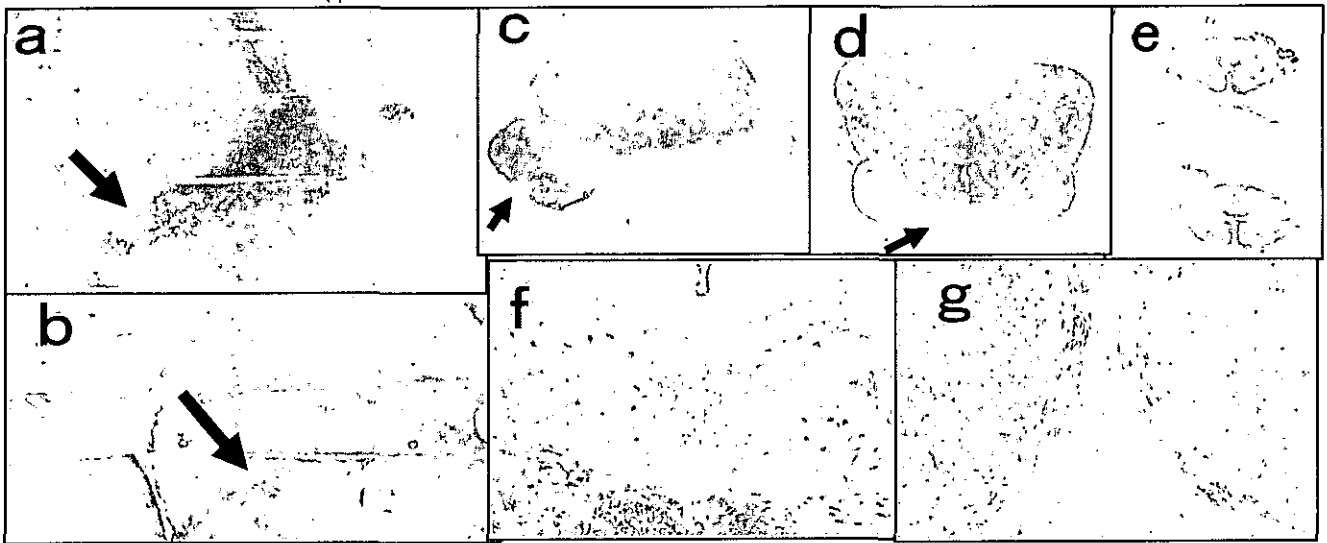


图3

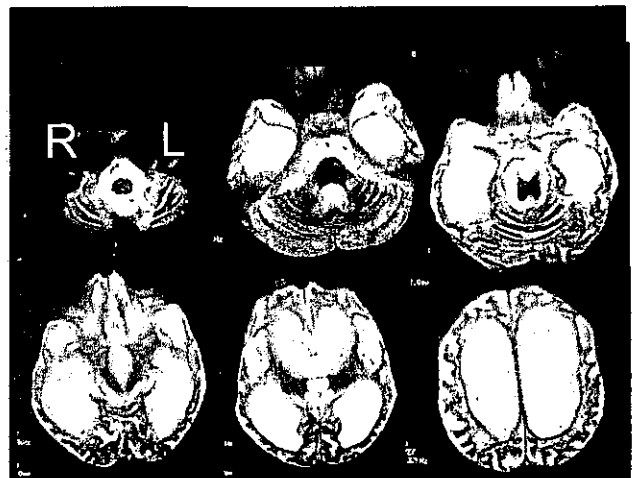


图4

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

豊島靖子¹⁾、朴月善¹⁾、譚春鳳¹⁾、森田昌宏²⁾、
田中政春²⁾、小柳清光³⁾、岡本幸市⁴⁾、高橋均¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野、 2) 三島病院 精神科
3) 東京都神経科学総合研究所 神経病理学分野、 4) 群馬大学医学部神経内科

研究要旨 運動ニューロン症状のない Motor neuron disease-inclusion dementia (MND-ID) 2例の病理組織学的所見を検討した。その結果、MND-ID ではこれまで報告されていない、上位・下位運動ニューロンのゴルジ装置の変化と、amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 症例にしばしば認められる、海馬 CA1～subiculum 移行部に限局する変性を認めた。これらの所見は、少なくとも MND-ID とされる症例のいくつかは、病理学的に ALS の範疇に含まれ、その細胞障害機序も ALS に共通する可能性を示唆していた。

はじめに

運動ニューロン症状を伴わない前頭-側頭型痴呆 (FTD) の一部に痴呆を伴う ALS (ALS-D) と同様のユビキチン化封入体を有するものが存在し、Jackson らによって motor neuron disease-inclusion dementia (MND-ID) と名付けられている。¹⁾ MND-ID と ALS の病態生理学的な関係は未だ不明であるが、我々は MND-ID の臨床病理に合致する2症例において、これまでに報告のない ALS 関連病変を見いだした。²⁾ その所見をもとに運動ニューロン疾患の概念の広がりについて考察を加える。

症例

症例1. 55歳、男性。両親いとこ婚。家系内に同病なし。47歳頃に人格、行動面の変化で発症。お金に異常に執着する、道がわからなくなって職場にたどりつけない。51歳、某院にてピック病と診断される。頭部MRIで右側頭葉の著明な萎縮あり。この頃は、単純なTVゲームを飽きずに延々とやっている。わがままを言って威張り、乱暴な振る舞いをする。性器を露出したり、抱きつこうとしたりする、などであった。着衣失行も認められた。52歳、三島病院を受診。拒否的で診察困難。麻痺、固縮、不随意運動は認めず。55歳、家族の都合で一時入院。ニヤニヤしながら看護婦につきまったり、握手を求めたりする。かまわずにおけば攻撃的な行為は全く

ないが、介護、処置に対する抵抗が著しい。「いやだ」「痛い」などの発語はあるが、会話は成立せず。その後自宅に戻るも、重症肺炎で死亡。全経過8年。

症例2. 62歳、男性。59歳頃、相貌失認、記憶障害で発症。徐々に運動失行、反響言語などがみられるようになり、覚醒-睡眠のサイクルの異常や攻撃的な行動も出現した。明らかな錐体外路症状や麻痺は認められなかった。頭部CTで前頭-側頭葉優位の大脳萎縮が認められ、臨床的にピック病が疑われた。胃癌のため死亡。全経過3年。

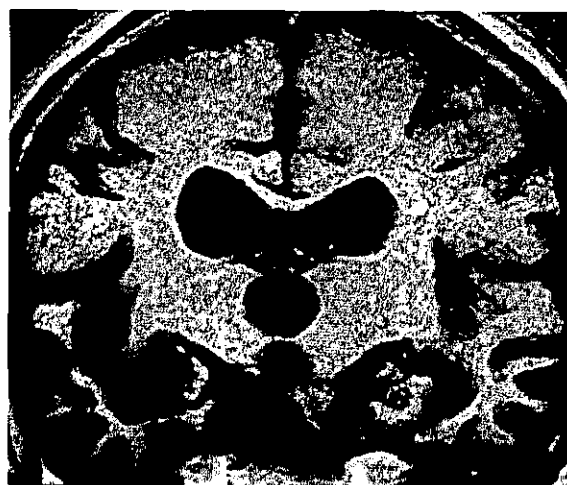


図1. MRI 側頭葉底部の萎縮が著明。海馬は比較的保たれている。

剖検所見

脳重:症例1が1,050g、症例2が890g。両症例とも前頭葉と側頭葉に両側性で左右差のない萎縮があり、組織学的に神経細胞の脱落とグリオーシスを認めた。海馬は比較的保たれていた。萎縮を認めた部分の大脳皮質では、ユビキチン陽性で、タウおよび α -シヌクレイン陰性の神経細胞内封入体が認められた。この封入体は海馬歯状回の顆粒細胞の胞体にも多数認められた。大脳皮質、被殻にはユビキチン陽性の dystrophic neurites が少数認められた。運動系(上位、下位運動ニューロン)の明らかな細胞脱落は指摘できず錐

体路の変性はなかった。しかし、症例1では運動野の Betz 細胞や脊髄前角細胞の胞体で Nissl 小体が不明瞭(achromatic)であった。また、anti-trans-Golgi network (TGN) 46 抗体³⁾を用いた免疫組織化学的検索では、症例1で Betz 細胞、前角細胞においてゴルジ装置の fragmentation が認められ、症例2でも脊髄前角細胞でゴルジ装置の fragmentation が認められた。海馬では両例とも神経細胞は比較的良く保たれていたが、CA1 から subiculum への移行部に限局して明らかな神経細胞の脱落とグリオーシスを認めた。⁴⁾

図2

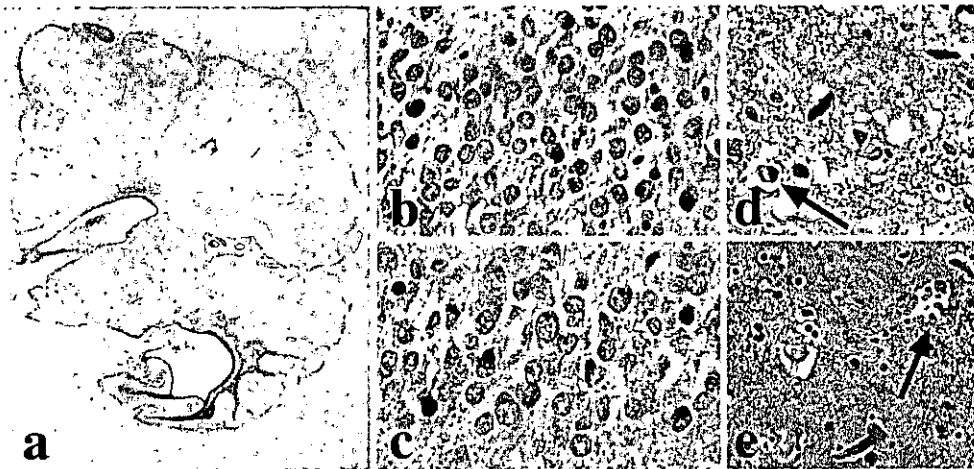


図3

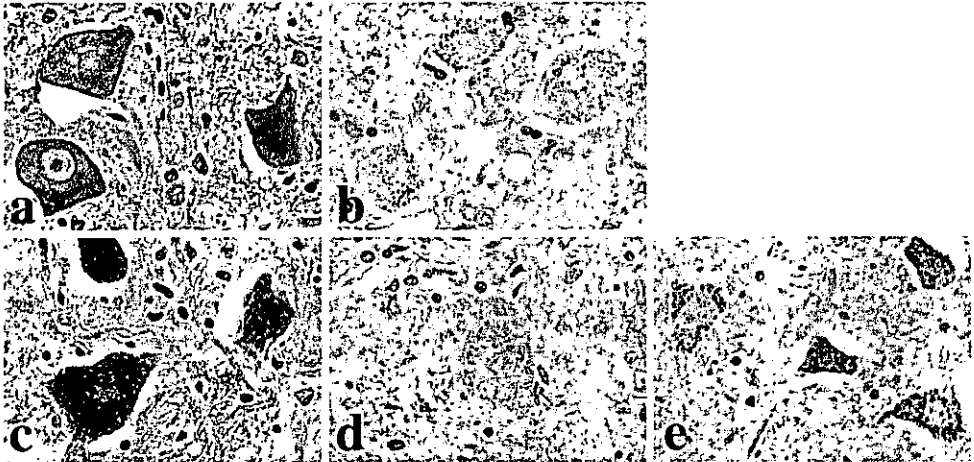


図2 a 側頭葉の強い萎縮と線維性グリオーシス。b, c 海馬顆粒神経細胞のユビキチン陽性細胞質内封入体。d 中側頭回皮質に認められたユビキチン陽性 dystrophic neurites。細胞質内封入体も存在(矢印)。e マクロファージが充満している Betz 細胞の脱落跡(矢印)、運動野皮質。a, b, e 症例1、c, d, 症例2。a Holzer 染色、b-d 抗ユビキチン免疫染色、e HE 染色

図3 a-e 腰髄 L4 の前角細胞。症例1では、ほとんどの細胞が chromatolytic change を示し(a)、ゴルジ装置の fragmentation が認められる(b)。症例2ではニッスル小体は保たれているが(c)、ゴルジ装置の数、大きさともに減じている(d)。e ワーラー変性による錐体路変性を有する78歳男性では、前角細胞のゴルジ装置に変化はない。a, b 症例1、c, d 症例2、e 対照。a, c K-B 染色、b, d, e 抗 TGN46 免疫染色

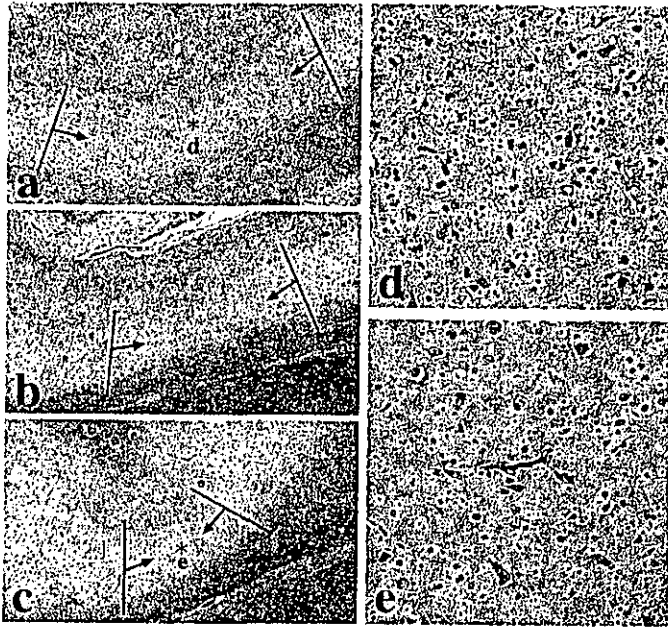


図4 a-e 海馬 CA1~subiculum に限局した変性。a 外側膝状体 (LGB) から 1cm 前方レベル。b 同 5mm 前方レベル。c LGB レベル。病変部ではグリオシスによる核の増加が明らかである (a-c)。a の星印部位の拡大を d に、c のそれを e に示す。海馬前方部 d でより変性が強い。a-c K-B 染色、d, e HE 染色

考察

自験 2 症例は変性部位がほぼ同一でひとつの疾患単位を形成していることが考えられた。臨床症状に対応し、2 症例とも運動ニューロンの明らかな脱落は認められなかった。しかし、これまでの MND-ID の所見に加えて、これら 2 例では上位、下位の運動ニューロンのゴルジ装置の fragmentation が認められた。ALS の脊髄前角細胞において、ゴルジ装置の fragmentation は細胞脱落に先立って観察されることが報告されている。⁵⁾ 提示した 2 症例においても、免疫組織学的に ALS と同様の所見を得たことから、運動神経系に何らかの障害がおきつつあることを示すものと考えられた。また、海馬 CA1-subiculum 移行部に限局した明らかな変性を認めたことが特徴的であった。これらの所見は、少なくとも MND-ID とされる症例のいくつかは、病理学的に ALS の範疇に含まれ、その細胞障害機序も ALS に共通している可能性を示唆していた。

これまで Pick 球のない Pick 病とされてきた fronto-temporal dementia (FTD) の症例や、⁶⁾ semantic dementia⁷⁾ の症例の大脳皮質や海馬顆粒神経細胞中にもユビキチン陽性の封入体が見られる例が存在し、数例の FTD の下位運動ニューロンにユビキチン陽性の線維状構造物が認められたという報告もある。⁸⁾ このようなことから、FTD と ALS のあいだには移行型があることが示唆されている。⁹⁾ また、Thuchiya らは 14 年間行動異

常を伴った痴呆のみで経過し、死亡する 1 年前に運動ニューロン症状を呈した ALS-dementia 症例を報告し、¹⁰⁾ MND-ID の長期経過例として捉えられる可能性を示している。以上のように、運動ニューロン疾患の概念が広がりを見せるなかで、今回提示した 2 症例の病理組織学的所見は MND-ID と ALS の連続性を示す上で極めて重要と思われた。

文献

- 1) Jackson M et al. Neurodegeneration 5: 339-350, 1996
- 2) Toyoshima Y et al. Acta Neuropathol 106: 50-56, 2003
- 3) Sakurai A et al. Acta Neuropathol 100: 270-274, 2000
- 4) Nakano I. Neuropathology 20: 68-75, 1993
- 5) Fujita Y et al. J Neurol Sci 163: 81-85, 1999
- 6) Iseki E et al. J Neurol Sci 159: 194-201, 1998
- 7) Rossor MN et al. Brain 123: 267-276, 2000
- 8) Bergmann M et al. Acta Neuropathol 92: 170-179, 1996
- 9) Ikeda K et al. Acta Neuropathol 104: 21-28, 2002
- 10) Tsuchiya K et al. Acta Neuropathol 101: 625-630, 2001

新しい SOD1 変異 (Asp101Tyr) を有する家族性 ALS の 1 剖検例

譚 春鳳¹⁾、朴 月善¹⁾、林 森太郎¹⁾、
小幡 裕明²⁾、佐藤 正久²⁾、辻 省次^{2)*}、高橋 均¹⁾

- 1) 新潟大学脳研究所病理学分野、 2) 同 神経内科学分野
2)* 現：東京大学大学院医学系研究科 神経内科

研究要旨 新しい SOD1 変異 (Asp101Tyr) を有する家族性 ALS (familial ALS: FALS) の 1 剖検例について、その臨床病理を検討した。本症は急速、進行性の嚥声で発症し、剖検では疑核に神経細胞脱落と線維性グリオシスを示す最も古い、かつ高度の変性が認められた。変性は運動ニューロン系（下位優位）に限局し、残存する下位運動ニューロンには SOD1 陽性のレビー小体様封入体が認められた。嚥声で発症する FALS は極めてまれである。この Asp101Tyr 変異はその特徴的な臨床および病理学的表現型を有している可能性が考えられた。

はじめに

家族性 ALS (familial ALS: FALS) は、ALS の中で約 5-10% を占めるとされ、その多くは常染色体優性遺伝形式を示している。一部の FALS は第 21 番染色体長腕に存在する copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子の点変異や欠失に起因していることが明らかとなった。同じ家系の中でも様々な臨床像が認められるとされているが、いくつかの変異はより短い、あるいはより長い生存期間に密接に関連していることも事実である。^{1,2)}

最近、新しい SOD1 変異 (Asp101Tyr) を有する 1 剖検を経験したので、その臨床病理像について報告する。

症例

死亡時 58 歳、男性。家系内で血族婚はなかった。姉は嚥声で発症、急速な進行を呈し、ALS の臨床診断のもと、41 歳で死亡（発症年齢の詳細については情報得られず：図 1）

2001 年 5 月、57 歳時、嚥声で発症、急速進行性。7 月、嚥下障害を自覚。初診時、両側声帯麻痺が確認された。8 月、精査目的で入院。遺伝子検査で SOD1 遺伝子の exon4 に GAT → TAT の新しいミスセンス変異 (Asp101Tyr) を認め（図 2）、FALS と診断。翌 2002 年 1 月、右顔面筋力低下、右肩胛骨の外側への偏位を認めた。以後、筋力低下・筋萎縮、構音障害が進行した。舌萎縮（右 > 左）を認めた。2 月下旬、針筋電図では軽度の神経原性変化

に加え、short duration の unit も認め、急速な脱神経を示す所見と判断された。4 月、

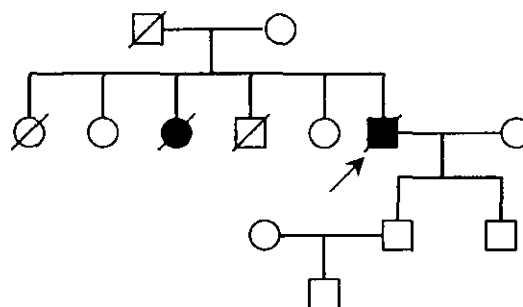


図 1 家系図。本症例（矢印）と姉に同病を認める。

Glu Tyr Ser
T T G A A T A T T C T
70



図 2 DNA シーケンス。星印に SOD1 遺伝子の一塩基置換を認める (G→T)。

誤嚥性肺炎を併発、呼吸筋麻痺が進行し、死亡。全経過 11 ヶ月。経過中、腱反射の亢進や病的反射を認めず。髄液や血液に著変なし。

剖検所見

新鮮時脳重 1,420g。外表上、顔面神経および舌下神経には、右側に強調された萎縮が認められた。頸髄前根もやや萎縮性。中心前回を含め大脳には明らかな萎縮は認められなかった。

組織学的には、両側の疑核に完全な神経細胞の脱落と線維性グリオシスが認められた(図 3a)。また、三叉神経運動核、顔面神経核、舌下神経核および脊髄前角(特に頸髄)には、右側で強い明らかな神経細胞脱落が認められ、これらの部位では、好酸性胞体と突起の明らかな反応性アストロサイトや軽度ながら血管周囲のリンパ球浸潤も観察された(図 3c)。脊髄では、ミエリンの淡明化は認められなかったが(図 3b)、側索に少数ながら sudanophilic droplets が認められた。後索、Clarke 柱、および脊髄小脳路に変性はない。中心前回には、ごく少数ながら lipofuscin を貪食したマクローファージの集簇(Betz 細胞の脱落跡)を認めた。

残存した下位運動ニューロンの胞体内にときにユビキチンおよび SOD1 陽性を示すレビー小体様好酸性封入体を認めた(図 3c)。その電顕像は、顆粒状物質を付着した線維状構造物からなっていた。一方、孤発性 ALS に特徴的な skein 様封入体や Bunina 小体は認められなかった。

考察

本例は SOD1 遺伝子 exon4 に GAT→TAT (Asp101Tyr) の新しいミスセンス変異が検出された。臨床的には、急速に進行する嗄声で発症、上位運動ニューロン症状を欠き、短い生存期間が特徴であった。本例の姉も同様な臨床経過を示した ALS であったとのことであるが、正確な発症年齢は不明であった。

病理組織学的には、両側の疑核の変化が明らかに最も古く、かつ高度であり、初発症状としての急速、進行性の嗄声によく対応していた。残存する下位運動ニューロンの胞体内にユビキチンおよび SOD1 陽性を示すレビー小体様好酸性封入体を認めたが、変性は下位運動ニューロン優位に、運動ニューロン系に限局していた。

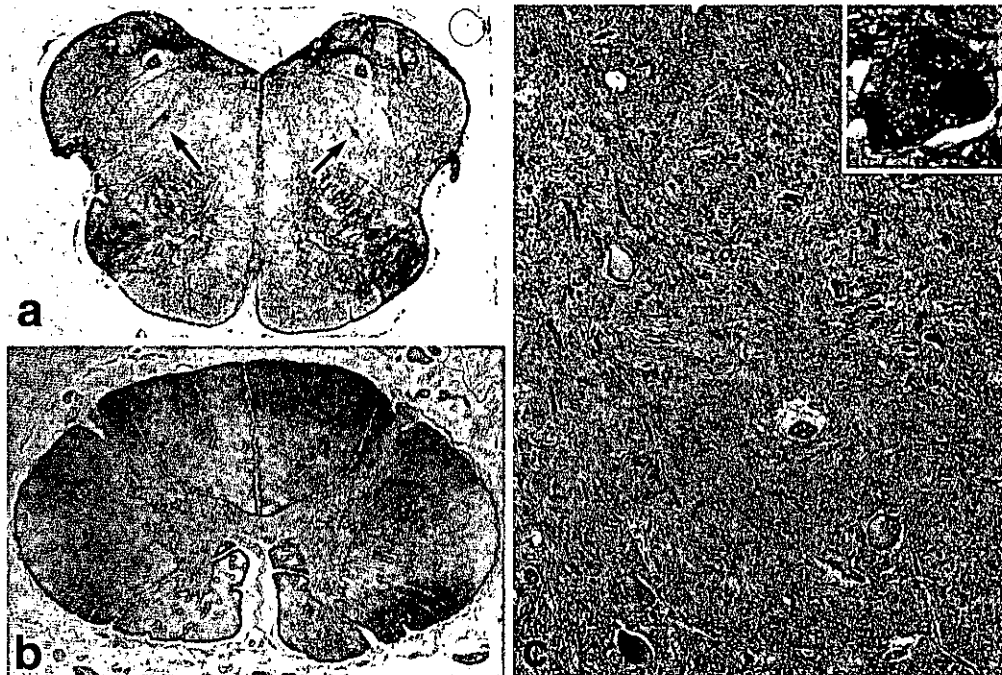


図 3a. 両側疑核に線維性グリオシスが著明である(矢印)。Holzer。b. 脊髄にミエリンの淡明化は認められない。Klüver-Barrera。c. 腰髄前角。神経細胞の脱落とともに、好酸性胞体と突起の明らかな反応性アストロサイトや血管周囲のリンパ球浸潤が認められる。挿入図: 残存した神経細胞の胞体内にレビー小体様封入体が認められる。H-E。

SOD1 遺伝子を有する FALS では、変異の違いと臨床像の関連について論じられてきた。^{1, 2)} 我々の症例は、嗄声で発症した点、興味をもたれた。嗄声で発症した ALS は 441 例中 3.9% と報告されているが、³⁾ FALS については、極めてまれと考えられる。⁴⁾

我々は、以前、SOD1 変異 (Ala4Thr) を有する FALS の病理組織所見を報告した⁵⁾。その病理像は平野ら⁶⁾ がはじめて記載した後索型 FALS の病理像 (運動ニューロン系に加え、脊髄後索 (middle root zone)、Clarke 柱、脊髄小脳路に及ぶ変性、および下位運動ニューロンの胞体内にレビー小体様好酸性封入体 (出現) と一致していた。その後、変異は異なるが、同様な病理所見を呈する多くの SOD1 FALS 例が報告されてきた。⁷⁻¹⁰⁾ 本例では、残存する下位運動ニューロンの胞体内にユビキチンおよび SOD1 陽性を示すレビー小体様好酸性封入体を認めたものの、その病理像は後索型 FALS のそれとは大きく異なっていた。

この新しい SOD1 (Asp101Tyr) 変異は、特徴的な臨床および病理学的表現型と密接に関連している可能性があり、今後の類似例の蓄積とその検討が待たれるところである。

結論

我々は、新しい SOD1 (Asp101Tyr) 変異を有する FALS の 1 家系 1 剖検例の臨床病理を示したが、この変異は急速、進行性の嗄声で

発症、短い生存期間、および運動ニューロン系 (下位運動ニューロン優位) に限局する変性という特徴的な臨床および病理学的表現型に関連している可能性がある。

文献

- 1) Cudkovicz ME et al.: *Annal Neurology* 41: 210-221, 1997
- 2) Hand CK et al.: *Muscle Nerve* 25: 135-159, 2002
- 3) Carpenter RJ et al.: *Otolaryngology* 86: 479-484, 1978
- 4) 井出俊光 ほか: 嗄声で発症した家族性 ALS の男性例 (抄録). *臨床神経* 41: 530, 2001
- 5) Takahashi H et al.: *Acta Neuropathology* 88: 185-188, 1994
- 6) Hirano A et al.: *Arch Neurology* 16: 232-243, 1967
- 7) Shibata N et al.: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55: 481-490, 1996
- 8) Cudkovicz ME et al.: *Annal Neurology* 43: 703-710, 1998
- 9) Ince PG et al.: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 57: 895-904, 1998
- 10) Ohi T et al.: *Journal of the Neurological Sciences* 197: 73-78, 2002

家族性 ALS : SOD1 遺伝子変異陽性および陰性例の臨床病理

祖父江 元¹⁾、熱田 直樹¹⁾、渡邊 宏久¹⁾、
伊藤 瑞規¹⁾、田中 章景¹⁾、丹羽 淳一¹⁾、
道勇 学¹⁾、饗場 郁子²⁾、吉田 眞理³⁾、橋詰 良夫³⁾

1) 名古屋大学医学部神経内科

2) 国立療養所東名古屋病院神経内科

3) 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部

<はじめに>

家族性 ALS (FALS) は病理学的に、運動系に限局した変性を示す古典型と運動ニューロン系のみならず後索中間根帯・Clark 柱・脊髄小脳路の変性を伴う多系統変性型があることが 1967 年 Hirano ら¹⁾により示された。その後 1984 年向井らの報告²⁾など我が国の FALS の臨床特徴をまとめる試みがなされた。1993 年優性遺伝性家族性 ALS (ADFALS) の一部で SOD1 遺伝子変異が存在することが見出され、我が国においても多数の SOD1 遺伝子変異パターンと臨床病理像に関する報告³⁾がなされた。しかしながら我が国の FALS 全体における SOD1 遺伝子変異陽性率などの疫学は不明であり、SOD1 遺伝子変異陰性 FALS の臨床病理像のまとめも十分におこなわれていない。

以上の背景を踏まえ、自験の家族性 ALS 例を SOD1 遺伝子変異陽性例と陰性例に分け、臨床病理像を検討し、今後の課題を明らかにすることとした。

<方法>

名古屋大学神経内科および関連施設において診療を行った家族歴を有する ALS21 家系について、SOD1 遺伝子変異の有無を調べ、

臨床像、病理像につきまとめた。

<結果>

21 家系のうち 11 家系に SOD1 遺伝子変異を認めた。SOD1 遺伝子変異陽性例、陰性例それぞれの臨床像を表 1 および表 2 に示す。

SOD1 遺伝子変異家系においては、すでに報告されているような変異型ごとの経過年数の違いが認められた。

その一方で同じ家系内での症例ごとの臨床像の違いが認められた。Gly93Ser 変異の家系 1 において、症例 A は早期から頭部 MRI にて前頭側頭葉の萎縮を認め、感覚障害や自律神経障害は伴わないのに対して、従兄弟にあたる症例 B では前頭側頭葉の萎縮を認めず、早期から感覚障害を伴った。また Asp86Ser 変異家系の症例 C は両側顔面神経麻痺で発症したのに対して、兄弟にあたる症例 D は両下肢の脱力で発症した。Gly93Ser 変異家系は 4 家系あったが、いずれも発症年齢が世代を経るごとに早くなる anticipation がみられた。

SOD1 遺伝子変異陰性例については表 3 に示すように、4 家系において 1 例ずつ剖検例があった。症例 1 では Bunina 小体など古典型 ALS に合致する所見ともに側頭葉皮質 II 層小型神経細胞内に ubiquitin 陽性封入体を

認め ALS-D の所見を示した。症例 2 では上位下位運動ニューロンの変性に加え、後索中間根帯、Clerk 柱、Onuf 核の変性を認め、多系統変性型の病理像を示した。症例 3 および症例 4 は孤発性 ALS と病理上区別できない古典型 ALS の病理像を示した。

<考察>

SOD1 遺伝子変異陽性 FALS は mutation ごとの多様性と同一家系内での多様性を示す例が存在し、同一家系内での多様性は SOD1 遺伝子変異以外の modifier が存在することを示唆する。より多くの症例での遺伝子型、臨床型関連の解析が望まれる。

SOD1 遺伝子変異陰性 FALS の臨床・病理像は運動ニューロンに変性が限局した古典型 ALS と同じ像をとる型と多系統変性型に分けられる。さらに症例を蓄積し、分類をすすめていく必要がある。特に古典型 ALS の像を示す FALS は今後孤発性 ALS の病態を解明するうえで重要な手がかりを提供する可能性があり、症例の蓄積と連鎖解析などの遺伝子解析を進めていく必要がある。

<結論>

- ・ SOD1 遺伝子変異陽性 FALS の多様性について、mutation ごとの違い、同一家系内での違いをそれぞれより多数例で蓄積する必要がある。
- ・ SOD1 遺伝子変異陰性 FALS について、より多くの症例の蓄積と分類が必要である。

<謝辞>

症例の検討にあたり、以下の先生方に多大なる御協力をいただきました。心より感謝申し上げます。

岐阜県立多治見病院神経内科

渡邊英孝先生

国立名古屋病院神経内科部長

向井栄一郎先生

愛知医科大学総合診療内科助教授

寺尾心一先生

大垣市民病院神経内科部長

渡辺幸夫先生

一宮市民病院神経内科部長

櫻井信夫先生

岡崎市民病院神経内科部長

今村一博先生

岡崎市民病院神経内科

川頭祐一先生

国立療養所中部病院神経内科

岩井克成先生

東海中央病院神経内科医長

宮田和子先生

国立療養所東名古屋病院神経内科医長

伊藤信二先生

<文献>

1. A Hirano et al. : Ann Neurol. 16: 232-243, 1967
2. 向井ら:神経内科 20: 140-147, 1984
3. Aoki M et al: Ann Neurol. 37: 676-679, 1995

表 1 SOD1 遺伝子変異陽性家系の臨床像

家系	mutation	発症者数	発症年齢 (才)	平均経過 (年)	初発部位	深部反射	感覚障害	自律神経 障害	痴呆
1	Gly 93 Ser	5	49.6±15.7	8.0±2.6	下肢	低下	+	+	-
2	Gly 93 Ser	2	60.0±14.1	6.0±1.4	下肢	N.S	N.S	N.S	N.S
3	Gly 93 Ser	4	61.8±15.1	7.3±0.5	下肢	低下	-	-	-
4	Gly 93 Ser	3	62.7±17.5	2.0±1.7	下肢	亢進	-	-	-
5	Leu 106 Val	4	43.3±19.6	1.6±0.3	下肢	N.S	N.S	N.S	N.S
6	Leu 106 Val	3	44.0±25.5	1.8±0.4	下肢	亢進	-	-	-
7	Leu 106 Val	4	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
8	Asn 86 Ser	2	45.5±10.6	2.4±1.6	下肢	低下	-	-	-
9	Cys 146 Arg	4	50.3±7.0	0.5±0.3	下肢	亢進	-	-	-
10	His 46 Arg	3	43.3±3.2	15.3±9.5	下肢	低下	-	-	-
11	His 46 Arg	5	55.8±8.1	16.2±2.7	下肢	低下	-	-	-

表 2 SOD1 遺伝子変異陰性家系の臨床像

家系	発症者数	発症年齢 (才)	平均経過 (年)	初発部位	深部反射	感覚障害	自律神経 障害	痴呆
1	2	52	1.3	上肢	正常	-	-	±
2	3	48±5.2	1.6±0.9	下肢	亢進	-	-	-
3	2	65.3±1.8	1.6±0.0	上肢	亢進	-	-	-
4	4	53±21.2	1.3±0.3	下肢	低下	-	-	-
5	4	42.5±11.2	4.6±3.2	上肢	亢進	-	-	-
6	2	41.5±0.7	2.5±0.7	下肢	亢進	-	-	-
7	2	21.5±2.1	30±42	下肢	低下	-	-	-
8	2	54.5±20.5	5.5±3.5	下肢	亢進	-	-	-
9	2	50	10	上肢	低下	+	-	-
10	2	52	2	構音障害	亢進	+	-	-

表 3 SOD1 遺伝子変異陰性家系の病理像

症例	年齢/ 経過	下位運動 ニューロン 脱落	Bunina 小体	上位運動 ニューロン 脱落	Clarke柱/ 脊髓小脳路/ 後索中間根帯 変性	Onuf核 脱落	側頭葉 皮質変性	型
1	54Y/ 16M	+	+	±	-	-	+	古典型 ALS+ALS-D
2	66Y/ 19M	+	-	+	+	+	-	多系統変性型 ALS
3	55Y/ 31M	+	+	+	-	-	-	古典型 ALS
4	70Y/ 18M	+	±	+	-	-	-	古典型 ALS

呼吸筋麻痺を越えた ALS 症例の臨床像と病理

林 秀明¹⁾、加藤修一¹⁾、川田明広¹⁾、長尾雅裕¹⁾、清水俊夫¹⁾

1) 都立神経病院

研究要旨 ALS は全ての随意運動筋群が障害される疾患であるが、今迄の ALS の臨床病理像は呼吸筋麻痺迄の症例で纏められ、ALS の全体像を示す呼吸筋麻痺後の臨床病理像の積み重ねは少ない。今回、呼吸器装着 5 年以上の 33 人の患者で重度の随意運動障害によるコミュニケーション障害を指標にして、重度のコミュニケーション障害を随意運動の量的な障害である TLS と質的な障害である MCS とに分け、それらの病理像を比較検討した。MCS 例では TLS 病理像に至る病理像はなく、MCS 例の共通の病理所見は、呼吸運動系先行麻痺型の病理像に加えて、黒質緻密層・網様層両層変性と 1 例を除く上丘深層の変性を認め、MCS の臨床像との対応が示唆された。今後、更には、個々の量的及び質的な臨床像の経緯と病理像との対応から、ALS での随意運動機能系障害の特徴を明確にしていく必要がある。

はじめに

ALS の呼吸筋麻痺は、ALS の一部分症状であることから、呼吸筋麻痺後の随意筋群を四肢運動系、延髄運動系、橋運動系、呼吸運動系、外眼筋運動系に分け、その臨床像の経過を整理し、ALS では、somatic motor system だけではなく、limbic motor system および autonomic motor system も障害され、全ての efferent motor system が障害されうる変性疾患であることを報告⁽¹⁾⁽²⁾してきた。今までの ALS の運動障害の臨床的評価では、個々の随意運動系の量的な麻痺程度を評価し、その視点から、ALS の全臨床像は個々の目に見える随意運動機能系の全て運動が麻痺した totally locked-in state (TLS)⁽¹⁾で、その病理

像とあわせて、TLS が ALS の全臨床・病理像として報告⁽¹⁾した。

しかし、重度コミュニケーション障害を呈した「呼吸筋麻痺後 5 年以上経過した症例」の臨床的観察から、efferent motor system の全てが障害される ALS では、単に量的な個々の運動系の機能低下を加算した評価だけではなく、個々の随意運動系を越えた残存した随意運動機能系障害のトータルの残存随意運動系の臨床像を質的に評価することが必要であることがわかった⁽³⁾。

随意運動系が重度に障害されているが、量的にはどうか保たれている ALS 例で、運動の緩徐化や運動の解離症状 (discrepant motor signs) など運動の質的面の障害によって、随意的なコミュニケーションが極めて

とりにくくなっている病態があり、minimal communication state (MCS) として報告⁽³⁾した。今回、ALS の病態としては、ALS の全臨床病理像を示す TLS⁽¹⁾ と ALS の初期臨床像⁽⁵⁾ と考えられる呼吸運動系先行麻痺型の病理像⁽⁶⁾ との間にある、MCS 例の臨床像に対応する病理像について検討した。

<対象と方法>

対象例は、呼吸器装着後 5 年以上経過した 33 症例⁽³⁾ の重度コミュニケーション障害の TLS (6 例) と MCS (11 例) で、臨床像に対応する病理像が検索できた TLS (4 例) と MCS (7 例) である。MCS 例は、四肢運動系と延髄運動系と呼吸運動系が全て麻痺し、コミュニケーションは残存の橋運動系と外眼筋運動系で行われていた。

時間的な経過の長さによる病理像の関与を考慮して、呼吸筋麻痺後に四肢運動系と延髄運動系が麻痺したが、亡くなるまで橋運動系と外眼筋運動系でコミュニケーションが円滑にできた人工呼吸器装着期間 18 年の MK 例の病理像をコントロール (表中の C) として用いた。また、既報告の TLS 例^{(1) (6)} に共通した病理像を提示した (表中の T)。

<結果>

臨床的な 4 TLS 例の病理像^{(1) (4)} は、(1) 脊髄前角及び脳幹運動諸核 (Vm, VII, IX, X, XI, XII) の細胞脱落、中心前回、内包後脚、脊髄前側索髄鞘淡明化、(2) Clark 核細胞変性、後索 middle root zone 変性、脊髄小脳路髄鞘淡明化、(3) 前庭神経核、(4) 淡蒼球、視床下核、(5) 歯状核変性・グリオシス、上小脳脚変性と髄鞘淡明化、

赤核の著明なグリオシス、(6) 上丘、(7) 橋被蓋の網様体を含む変性、延髄網様体変性、(8) 黒質緻密層・網様層の両者の変性、(9) 視床枕を除くいずれかの諸核の変性・グリオシス、(10) MLE 変性と髄鞘淡明化、(11) Onuf 核、中間外側核の細胞脱落、に共通の病理像^{(1) (6)} を示した (表中: T)。

MCS 例の病理像では、(1) から (11) の全ての TLS 病理像を含む例はなく、共通的な病理変化としては、(1)、(7) の ALS の初期臨床像⁽⁴⁾ の呼吸運動系先行麻痺型の病理像⁽⁶⁾ と、(8) があげられ、(6) の上丘深層病変が 1 例を除く 6 例に認められた。各例の MCS での病理的な障害分布の組み合わせは、様々で、TLS 病理像に極めて近い Case 1 から、コミュニケーションが円滑にとれた MK (表中の C) 例より病変分布が少ない Case 6 まで幅広く認められた。

呼吸筋麻痺後からの経過年数 (表中: 最下段の各症例の数値 [単位は年]) で、呼吸器装着からの経過年数が 18 年の MK 例 (表中の C) と 20 年の MCS 例 (Case 3) の病理像は類似しているが、著明な上丘深層病変が Case 3 で認められた。

<考案>

今迄、ALS の呼吸筋麻痺までの臨床的評価では、随意筋群の中で、上位と下位運動ニューロン障害の組み合わせた四肢運動系と延髄運動系麻痺を中心に評価され、初発運動症状から上肢型、下肢型、球麻痺とに分類されてきた。しかし、ALS の長期呼吸療養が確立され、ALS の呼吸筋麻痺が一つの症状で、橋運動系と外眼筋運動系が残存し機能が維持され

る傾向が確かめられ、随意筋群は四肢運動系、延髄運動系、橋運動系、呼吸運動系、外眼筋運動系の5つの運動系に分けて、その臨床像の経過を評価する必要があることがわかってきた⁽¹⁾⁽²⁾。また、全ALS臨床経過から、ALSの臨床型を5つの運動系の機能的麻痺から、呼吸運動系先行麻痺型(R-ALS)、延髄運動系先行麻痺型(B-ALS)、複数運動系同時麻痺型(C-ALS)に分けられ、それによって呼吸筋麻痺後の予後が予測できることやR-ALSがALSの初期臨床像⁽⁴⁾と病理像⁽⁵⁾を示すことを報告した。

TLS例は1例のR-ALSを除きC-ALS例で、最後に残る運動系は、1例の橋運動系を除き外眼運動系で徐々に麻痺が進行してTLSとなっている⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾が、MCS例では、いわゆる情動制止困難を含めた仮性球麻痺症状が強いB-ALS例に多く、B-ALS例では運動の解離症状が、他の臨床型のMCS例では運動の緩徐化の要素が強く認められた⁽²⁾⁽³⁾。即ち、MCS例では、僅かながらでも随意運動系は維持されているが、随意的意図がそれを介してコミュニケーション手段に恒常的に用いることを困難にしている病態といえる。しかし、今まで、MCSからTLSへの移行は見られていない。

今迄のALSの呼吸筋麻痺をターミナルとする臨床像(「今までのALS観」)は、表の(1)と(7)のALSの初期病理像としてのR-ALSの病理像に対応し、ALSの晩期の全臨床病理像はTLSに表現されているが、MCSはコミュニケーション手段から引き出されたその間の一つの臨床像の表現グループを示し

ていると考えられる。MCS例の病理像は、ALSの初期病理像の(1)と(7)に、TLS病変を様々に含むがTLS病変を全て含む例はなく、共通病変として(6)と(8)が認められた。しかし、(8)はCにも認められ、特に、MCSの眼球運動低下例では(6)の程度が強いので、ALSの核上性眼運動系障害には(6)が関与していることが示唆された。

以上の結果から、今後、更に、一例一例の症例から、初期ALS像の呼吸運動系先行麻痺型から晩期ALS像のTLSへ至る臨床像とその病理像への対応を通して、ALSの臨床病理像間の空隙を埋めて、ALSの連続した全体像を構築し、ALSの発症と症状発現機序を明らかにしていく必要がある。

文献

- (1) Hayashi H. et al. J Neurol Sci 1989;93:19-35.
- (2) Hayashi H. et al. J Neurol Sci 1991;105:73-78.
- (3) Hayashi . et al. Neurology 2003;61:135-137.
- (4) 林秀明、ほか：脳神経 1997;49 :435-441.
- (5) 林秀明、ほか：脳神経 1999;51: 771-778.
- (6) Kato S. et al. Neuropathology1993;13:229-236.

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

荒崎圭介¹⁾、市川靖充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 ある筋の MUNE の減少は、その筋を支配する下位運動ニューロン障害のみならず上位運動ニューロン障害によっても生じる。したがって、ALS における MUNE のデータの解釈に当たっては、上位、下位両方の運動ニューロン障害を考慮する必要がある。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位、下位両方の運動ニューロンが減少する疾患である。このうち、下位運動ニューロンの減少は運動単位の減少につながるため、これを定量的に把握すれば病態の定量的評価が可能となる。

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 の算出方法には我々が考案した intraneural micro-stimulation 法を含めて 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のみである²⁾。昨年度までの本班研究で、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), 5)}。

一方、ALS における上位運動ニューロンの減少を定量的に示すパラメータについては、SPECT、MR spectroscopy などが検討されてきた^{6), 7), 8)}。しかしその値に変動が大きいため、現在までのところ一般的に認められたパラメータは存在しないことが問題となっている。

脳血管障害患者の麻痺側の筋において MUNE が減少することは以前より知られている⁹⁾。しかし、その機序が上位運動ニューロン障害か、その他の下行路の障害なのか、または disuse などによる二次的原因が存在するのか、などを検討した報告はない。MacComas らは脳血管障害の発症後 2 ヶ月を経過しないと MUNE は減少しなかったと記載⁹⁾しており、これが本当なら二次的な要因の関与が大きいと考えられる。しかし、最近の検討の中には脳

卒中の発症後 10 日でも MUNE の減少がみられたと報告しているものもある¹⁰⁾。

そこで本年度の班研究では、脳梗塞における MUNE の減少が上位運動ニューロン障害によるものか否かについて検討したので報告する。

方法

本研究の対象は脳梗塞患者 25 例（年齢 50-83 才、発症後経過 3 時間-5840 日）で、その内訳は脳血栓 15 例、ラクナ梗塞 7 例、脳塞栓 3 例である（表 1）。検査に先だってその内容を説明し、リスクが全くないことを了解していただいた上で御協力をいただいた。

両側の小指球筋における MUNE は多点刺激法¹¹⁾によって求めた。この筋腹上の皮膚上に陰極、第 5 指の MP 関節上に陽極の表面電極を貼り付け、筋活動電位を導出した。この陰極電極から 70mm 離して刺激電極を置き、矩形波の定電流通電により尺骨神経を刺激した。超最大刺激強度により最大筋活動電位 (CMAP) を記録し（図 1A）、次に閾値程度の弱刺激により単一運動単位の筋活動電位 (uMAP) を記録した。その後、刺激電極を中枢側へ 5mm 間隔で移動させながら、閾値刺激を繰り返しながら 10 個の uMAP を記録した（図 1B）。これらの uMAP の波形を陰性部分の立ち上がり部でそろえ、コンピューターにより平均加算して平均的 uMAP の波形を求めた（図 1C）。

MUNE の算出のため、CMAP の陰性部分の面積と平均的 uMAP の陰性部分の面積を計測した。前者を後者で除して、小指球筋の MUNE を求めた。さらに、患側の MUNE を健側の MUNE で除して MUNE 残存率を求めた。

MUNE 検査時に日本脳卒中スケール¹²⁾ (Japan Stroke Scale: JSS) を計算し、その中の上肢運