

14. 祖父江 元：孤発性 ALS 運動ニューロン特異的病態関連分子；単一運動ニューロンの検討
15. 中島 健二：変異 SOD1 (126Ttdel) を有する家族性 ALS およびモデルマウス皮膚線維芽細胞における SOD1 発現の検討
16. 祖父江 元：Dorfin キメラタンパク質による変異 SOD1-ALS 治療の試み
17. 佐々木秀直：ラット脊髄器官培養系における脊髄神経細胞に対する小胞体ストレス誘導薬剤の影響
18. 青木 正志：抗 HGF 抗体の髄腔内投与による ALS ラット病態進行の促進
19. 阿部 康二：ALS モデルマウスへの IGF-1 髄腔内投与による脊髄前角運動ニューロン死の抑制
20. 内野 誠：逆行性軸索輸送を用いた Bcl-2 発現による ALS モデルマウスの運動神経変性に対する治療効果
21. 水澤 英洋：siRNA を用いた遺伝子治療における in vivo デリバリーの現状
22. 野元 正弘：spinocerebellar ataxia type 2 の一家系
23. 湯浅 龍彦：進行性核上性麻痺の特異な臨床徴候と治療戦略
24. 高野 弘基：進行性核上性麻痺とタウ遺伝子
25. 葛原 茂樹：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン痴呆複合における  $\alpha$  シヌクレインの検討
26. 高橋 均：長期間、認知症のみで経過した ALS with dementia の 1 剖検例：  
motor neuron disease-inclusion dementia は ALS-D の不全型か？
27. 高橋 均：前頭側頭葉変性、パーキンソニズムおよび運動ニューロン変性を呈した  
孤発性 4 リピートタウオパチーの 1 剖検例
28. 橋詰 良夫：大脳皮質基底核変性症 18 例の病理学的スペクトラム
29. 長谷川一子：Huntington's disease の MIBG シンチグラフィ
30. 貫名 信行：ハンチントン病モデルマウスにおける伸長ポリグルタミンによる  
ナトリウムチャンネル  $\beta 4$  サブユニットの転写抑制
31. 中島 健二：鳥取県大山町、米子市におけるパーキンソン病の疫学
32. 長谷川一子：PARK 8 原因遺伝子である LRRK2 の機能解析
33. 戸田 達史：マイクロサテライト多型による孤発性パーキンソン病のゲノムワイド関連解析
34. 戸田 達史： $\alpha$ -synuclein は孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子である
35. 久野 貞子：パーキンソン病患者における心臓弁膜異常の検討
36. 野元 正弘：パーキンソン病におけるドパミンアゴニストと心臓弁膜症との関連
37. 佐々木秀直：パーキンソン病患者における  $^{13}\text{C}$  呼気試験法胃排出能評価
38. 梶 龍兒：伴性劣性ジストニア・パーキンソニズムの発症機序
39. 近藤 智善：経頭蓋超音波におけるパーキンソン病黒質の輝度変化
40. 郭 伸：経皮的前庭電気刺激がパーキンソン病および多系統萎縮症患者の自律反応性  
および運動反応性に及ぼす影響

41. 吉良 潤一：パーキンソン病における大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路のネットワーク解析
42. 水谷 智彦：Parkinson 病の遂行機能障害の評価：遂行機能障害症候群の行動評価（BAD S）日本語版と前頭葉簡易機能検査法（F A B）を用いた検討
43. 中川 正法：パーキンソン病および加齢により髄液中  $\alpha$ -synuclein 濃度は減少する
44. 池田 修一：ヒト血漿、脳脊髄液中における  $\alpha$ -synuclein の定量化に関する研究
45. 岡本 幸市：パーキンソン病剖検例の黒質メラニン含有細胞における Golgi 装置の形態的变化
46. 村山 繁雄：パーキンソン病（レヴィー小体病）が、全身疾患であるとする概念確立のための、末梢自律神経病理評価の一般化の試み
47. 阿部 康二：変異タウトランスジェニックマウスの作成と解析
48. 下濱 俊：プロテアソームとドーパミンニューロン死：*in vivo* モデルでの解析
49. 水野 美邦：マウスの LPS 誘発黒質-線条体ドーパミン神経細胞障害のメカニズムに関する検討
50. 中野 今治：パーキンソン病モデルサルへのヒト ES 細胞由来神経幹細胞移植

#### IV. その他の活動

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
 終了課題（平成 14 年度～平成 16 年度）提出（平成 17 年 5 月 13 日）  
 本研究班の 3 年間の主要成果を厚生労働省に報告。  
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 2) 財団法人難病医学研究財団へ難病情報企画委員を推薦（平成 17 年 5 月 13 日）  
 （水野・中野・祖父江・久野・長谷川）  
 疾患に関する助言、難病用語集の更新、難病医学講座の更新など難病情報センターへ協力し、情報を提供。  
<http://www.nanbyou.or.jp/kousei/index.html>
- 3) 社団法人雇用問題研究会へ難病患者の就業可能に関する資料の執筆者推薦（平成 17 年 11 月 4 日）  
 （水野・中野・祖父江・久野・長谷川・佐々木）  
 難病患者の就業可能性の判断に資する分類の方法、個別の事例に即した職務設計や職務配置、環境改善の雇用管理の方法の開発に資する情報を提供。  
<http://www.koyoerc.or.jp/nanbyo.html>
- 4) 「特定疾患の疫学に関する研究班」へ難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査の調査個票を提出（平成 17 年 12 月 2 日）  
 （巻末に資料を綴じ込み）
- 5) 「ALS ケアにおける事前指示書の問題点と指針の作成」4 班合同研究グループ委員推薦（平成 17 年 12 月 21 日）（中野・長谷川・吉良・湯浅・青木・成田(事務局)）  
 「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究班」（主任研究者 中島 孝）

「特定疾患患者の自立支援体制の確立に関する研究班」(主任研究者 今井尚志)

「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班」(主任研究者 糸山泰人)

と合同で「神経難病における事前指示書のあり方に関する研究グループ」を結成。

第一回検討会 平成18年1月6日開催

- 6) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 ホームページ開設(平成18年3月31日)

JaCALS  
Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research  
経過報告

「ALS 研究についてのサブワーキンググループ」

名古屋大学 祖父江 元 東北大学 青木 正志  
自治医科大学 中野 今治 新潟大学 高野 弘基  
東京大学 辻 省次  
国立精神・神経センター国府台病院 湯浅 龍彦

<JaCALSの目的、必要性>

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は全身の運動ニューロンが特異的かつ進行性に脱落をきたす神経変性疾患であり、症状を改善させる治療法は存在しない。

近年、神経成長因子、フリーラジカルスカベンジャーをはじめとして、各種治療介入研究が行われつつある。今後、治療を推進する上で、本邦のALSの自然歴および進行速度、予後に影響する因子が基礎情報として極めて重要である。これまでに我が国では、ALSの自然歴に関する調査は後ろ向きの検討しか行われておらず、ALSFRS-Rなど治療研究の指標として用いられることの多い重症度スケールの推移について大規模に前向きで調査した報告は無い。さらに、本邦では、諸外国に比べ人工呼吸器装着症例の比率が多いことが特徴であり、平成15年度の特定疾患申請書類からの類推では全症例の30%以上に及ぶと推定される。人工呼吸器装着症例の臨床像の変化と予後を知ることは、患者と家族に十分な情報を提供し、適切な政策医療を行う上で極めて重要であるが、人工呼吸器装着例の自然歴に関する全国調査は行われていない。

一方、予後を変える新規治療法を開発するためには、自然歴を修飾しうる病態関連遺伝子を見付け、その働きを調べていくアプローチがきわめて重要である。その実施のためには、1000例単位の遺伝子と臨床情報が組み合わされたサンプルが必要である。日本全国でALSの新規発症は1000～1500人程度、患者数は5000～6000人程度であるため、必然的に全国規模のサンプル収集を行わなくては必要な数を収集できない。収集したサンプルは今後のALS研究進展のための、極めて貴重な財産となる。

以上の背景を下に、神経変性疾患に関する調査研究班（葛原班）と厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究班（湯浅班）関連施設において症例の収集を行い、遺伝子解析研究を葛原班施設において進めるプロジェクトを計画し、プロジェクト名をJapanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) とした。

本研究の主目的は、以下の5点である。  
①ALSの自然歴を前向きに明らかにする。  
永続的な人工呼吸器装着後の症例の予後と実態も検討する。

- ②予後と進行に影響を及ぼす臨床的な因子を明らかにする。
- ③予後と進行に影響を及ぼす遺伝的な因子を明らかにする。
- ④発症に関与する因子を明らかにする。
- ⑤ALSの臨床・遺伝情報を統合したバンクをつくる。

#### <JaCALS実施計画>

対象患者は、神経内科医がALSと診断し、本人に告知した患者とする。新規に診断された例、過去に診断された例ともに対象とする。研究デザインは、多施設共同で遺伝子と臨床情報を収集するコホート研究であり、最長5年間の観察と検査を実施する。研究実施中は、担当医師の判断で通常の治療を行う。プライマリーエンドポイントは、死亡と永続的な人工換気導入とし、人工換気導入後の症例も観察を継続する。セカンダリーエンドポイントは、経管栄養導入、胃瘻造設、間欠的非侵襲的換気補助導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、独力で寝返り不能とする。

各エンドポイントは、文書による同意を得た患者もしくは主介護者から、3ヶ月に一度実態調査を行う。また併せて日本語版ALSFRS-Rも調査する。この実態調査は臨床研究コーディネーター（CRC）からの電話インタビューにより行うものとする。CRCは、本研究の背景、目的、方法と予想される結果、本研究に関連する倫理指針、匿名化とプライバシーの確保、研究実施にあたっての具体的な手順、スケジュール、ALSについて、既知の臨床像、疫学、病態、治療、ALS患者および

介護者に対して、行うべき配慮に関する研修を受ける。また、責任医師は、本研究に関連する新しい情報が得られた場合には、適宜確実に伝える。

臨床評価は、病型、初発症状、構音障害、嚥下障害、呼吸障害、痴呆症状、性格変化の有無、%FVC、%VCの値、筋力低下の分布と程度、筋萎縮と上位および下位運動ニューロン障害の分布、認知機能障害、眼球運動障害、感覚障害、自律神経障害、褥創の有無、経管栄養、非侵襲的陽圧換気、気管切開、人工呼吸器の導入時期、リルゾールの使用の有無、副作用の有無につき行う。ADLは、日本語版ALSFRS-Rを用い、死亡に関しては死因とともに記載する。

各実施医療機関において、文書による同意の得られた患者から、19mlの採血を行う。血液検体は各実施医療機関内で連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付され、DNA抽出およびB-cell line化を行う。処理された検体はゲノムDNA保存センターに送られ、個人情報管理者により、検体採取施設の情報を含まない通し番号を付与され、保管される。ゲノムDNA保存センターは名古屋大学内および東北大学内に設け、バックアップのために同一検体を分けて保存する。遺伝子検体は上記の二重の匿名化・番号化を行った状態で解析に供すものとする。コントロールとして、ALSに罹患しておらず、患者と血縁関係ではなく、文書での十分な説明と同意が得られた人（主として配偶者）について、19mlの採血を行う。血液検体は各実施医療機関内で連結不可能匿名化、すなわち、個人に戻ることが出

来ない形で匿名符号をつけ、同様に DNA 抽出および、B-cell line 化を行われ、ゲノム DNA 保存センターに保存される。患者から同意が得られた例については、神経変性班所属施設において、既知の運動ニューロン疾患関連遺伝子異常スクリーニングを行う。主治医が必要と判断する症例について、適宜遺伝カウンセリングを紹介する。将来的には、神経変性班関連施設および東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターにおいて、収集された ALS 患者遺伝子検体、正常対象遺伝子検体、症例報告書データをもとに、SNPs 等の遺伝子多型を用いたゲノムワイド ALS 病態関連遺伝子探索を行う。

#### <JaCALS の経緯と進捗状況>

平成14年度神経変性疾患に関する調査研究班幹事会において、ALSについて全国調査を行う方針が、平成15年7月の幹事会において、ALSについて遺伝子収集を含む前向き研究を進める方針がそれぞれ決定され、ALS 研究についてのサブワーキンググループが結成された。その後数回の会合と研究班における推進状況の報告と承認を重ね、葛原班および湯浅班関連施設からなるJaCALSが立ち上げられた。

本研究の遂行に関しては、既に名古屋大学医学部倫理委員会をはじめとして、6施設で倫理委員会の承認を受けている。現在、サブワーキンググループ施設（自治医科大学神経内科、東京大学医学部神経内科、新潟大学神経内科学分野、国立精神神経センター国府台病院神経内科、東北大学医学部神経内科）、東京都立神経病院、東京医科歯科大学神経内科、およ

び湯浅班関連施設の一部（長崎神経医療センター、静岡てんかん・神経医療センター）においてテストランの実施または立ち上げを行っており、すでに症例登録を開始している。CRC は、自施設で対応不可能な場合、CRC 派遣会社からの派遣を行う。JaCALSに従事するCRCに対して、JaCALSの背景、目的、方法と予想される結果、本研究に関連する倫理指針、匿名化とプライバシーの確保、研究実施にあたっての具体的な手順、ALSについて、既知の臨床像、疫学、病態、治療、ALS患者および介護者に対して、行うべき配慮、電話調査の実際について既に講習会を実施し、適宜テストランの中で教育を進めている。検体保存のための処理として、外部委託施設にてDNA 抽出および、B-cell line化を行う準備が完了し、実施している。検体の保存体制は、名古屋大学内および東北大学内の2ヶ所にゲノムDNA保存センターを整備し、不慮の事態に備える体制を準備している。

来年度以降、葛原班、湯浅班関連施設へのさらなる拡大と患者登録を推進する予定である。

## 滋賀県西部で発見された遺伝性 MND または HMSN-P と 考えられる家系群について。—第 1 報—

班員 梶 龍兒<sup>1)</sup>

報告者氏名 前田耕司<sup>1)</sup>

共同研究者 牧野 悟士<sup>2)</sup> 和泉 唯信<sup>1)</sup> 田宮 元<sup>2)</sup>

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座神経情報医学分野

(<sup>1)</sup> 神経内科学, <sup>2)</sup> 神経遺伝学)

### 研究要旨

遺伝性運動感覚ニューロパチーは種々の遺伝子の探索が行われている。今回、滋賀県西部で進行性運動感覚障害をきたす疾患の家系群を発見した。臨床像として、30 歳台後半から 40 歳台前半にかけて近位筋優位の筋力低下よりはじまり常時、進行性である。遺伝性 MND または HMSN-P (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy) の可能性が考えられた。HMSN-P と臨床像は極めて近似しているが、末期像は ALS に代表される MND と同様に四肢は完全麻痺状態になる。疾患原因遺伝子を探索中であるが、HMSN-P と同様に 3 番染色体領域に遺伝子座があることが明らかになりつつある。

### はじめに

滋賀県西部において 30 歳台後半から 40 歳台前半にかけて発症する末梢感覚障害を伴う近位筋優位の筋萎縮と筋力低下を呈す遺伝性疾患と考えられる家系を発見した。遺伝性 MND または以前沖縄県で報告がなされた HMSN-P (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy) に類似する疾患の可能性を考えた。今回これを Shiga 型 MND/HMSN-P と命名し家系情報および臨床像を提示する。本疾患は、これまで報告がなされている運動感覚神経障害をきたす遺伝性疾患とは異なる疾患の可能性があり重要であると考えられるため報告する。

### 対象と方法

滋賀県西部において発端者より家系を調査した。家系起源が同一である 2 つの家系を探索した。1990 年台より 2005 年 10 月まで協力を得て診察及び神経生理学的評価を含む諸検査を行った。また、連鎖解析を行うため血液サンプリングも行った。現在、発症者 13 人、健常

者 32 人の計 45 人の血液サンプルを得ている (2005 年 12 月 30 日現在)。今回、発症者に関して臨床像を提示し、また、家系内情報をデータベース化することにより評価を行う。発症者に関しては診察所見、神経生理検査を中心に評価を行った。客観的に検査異常を呈さず自覚症状のみのものは除外した。また、頸椎症、代謝性疾患、膠原病関連等の疾患群もあわせて除外した。

### 結果

2 つの本家系の遺伝形式は常染色体優性遺伝と考えられる。臨床像として平均 30 歳台後半から 40 歳台前半にかけて肩が上がりにくい、足に力が入りにくいなどの症状がまず出現する。同時期に四肢の筋がけいれんを起こしやすくなりピクピクする頻度が増加する。手足の先にピリピリする異常知覚が出現し他覚的な振動覚低下も生じる。四肢体幹の線維束収縮も認める。10 年近い経過でゆっくり進行し近位筋優位の筋力低下と筋萎縮を認め、深部反射は消失する。10 年以上経過した症例では、四肢は

完全麻痺状態になり一部のものでは舌萎縮や嚥下機能障害などの球症状も認める。感覚障害は手指や足部の末梢部より次第に上行していく。繰り返す肺炎や嚥下困難による窒息が死因となることが多く発症後平均余命は 10-15 年である。神経伝導検査では軸索障害を主体とした M 波と SNAP の振幅の低下を認め末期では波形の消失を認める。血液生化学にて血清 CK の軽度上昇や耐糖能異常を認めることもある。四肢の運動感覚障害を認め筋萎縮が近位筋優位に起こる臨床像は HMSN-P の所見に近似している。しかしながら一部のものでは球症状を呈しており MND の可能性も考えられた。

臨床像は運動感覚ニューロパチーの範疇で考えられるものの、運動神経障害主体の疾患であること、末期の臨床像は ALS に近似し四肢完全麻痺状態になることより MND とも考えられた。一部の症例は耐糖能異常を認め近位筋優位に障害が起こることより、遺伝形式は異なるものの Kennedy-Alter-Sung 病に近似している部分もある。HMSN-P においても球症状に関する報告もあり、診断については MND, HMSN-P 双方の可能性を考える。家系調査およびサンプリングを継続しており、次段階として連鎖解析を施行中である。

現在、3 番染色体長腕領域において本家系群は 3 を超える高 LOD 値を呈していることがあきらかになった。HMSN-P で報告されている疾患遺伝子候補領域とは近接しているものの、5Mbps (5,000,000 塩基対) 離れた部位である。本疾患は、HMSN-P と遺伝子座が同一である対立遺伝子異質性、または HMSN-P と疾患遺伝子が異なる場所にある遺伝子座異質性の双方の可能性がある。今後、マイクロサテライトマーカーを使ってさらに疾患遺伝子候補領域を縛りこむ予定である。

更に、最近の家系調査で、家系 1 の発端者が亡くなられ、剖検を施行した。これ等は組織レベルでの RNA を中心とした特定の遺伝子の発現を探索する予定である。

まとめ

滋賀県西部で発見された進行性運動感覚障害をきたす疾患の家系群を報告した。臨床像およ

び検査結果より遺伝性 MND/HMSN-P の可能性が考えられた。遺伝性運動感覚ニューロパチーとして、以前より CMT をはじめ様々な疾患群の原因遺伝子が同定されている。そのうち 3 番染色体に疾患遺伝子を持つとされているものは HMSN-P のみであるが Shiga 型 MND/HMSN-P は HMSN-P とは異なる遺伝子座を持つ可能性がある。遺伝性運動感覚ニューロパチーは疾患原因遺伝子が同定されているものが多いが、その病態生理、病態意義は不明であるものもある。Shiga 型 MND/HMSN-P の末期像は ALS に代表される MND と同様四肢は完全麻痺状態になる予後不良な疾患であり、今後、この疾患に対して疾患原因遺伝子候補領域の限定、疾患原因遺伝子の同定、更にはその遺伝子に関する病態生理の解明、またそれをふまえた根本的な治療法開発を展開していく予定である。

研究協力者

- 京都府立医科大学神経内科。老年内科。  
脳卒中診療科 中川 正法
- 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病態講座神経内科。老年病科 高嶋 博
- 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科  
祖父江 元
- 愛知医科大学加齢医科学研究所  
神経病理部門 橋詰 良夫
- 名古屋市南生協病院神経内科 山下 高範
- 野洲市湖南病院臨床研究センター神経内科  
西村 公孝
- 東近江市永源寺診療所内科 花戸 貴司

文献

1. Takashima H et al. Ann Neurol 41: 771-780, 1994
2. Terwilliger JD. Am J Hum Genet 7: 246-339, 1995
3. Takashima H et al. Neuromuscular dis 9: 368-371, 1999
4. Votruba M et al. Hum Genet 102: 79-86, 1998

## 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因に関する疫学的検討—第2報—

分担研究者：近藤 智善（和歌山医科大学神経内科学教授）

報告者： 紀平為子<sup>1</sup>、神埜聖治<sup>1</sup>、浜喜和<sup>1</sup>、三輪英人<sup>1</sup>、近藤智善<sup>1</sup>  
岡本和士<sup>2</sup>

所属：1 和歌山県立医科大学神経内科 2 愛知県立看護大学疫学

「研究趣旨」ALS 発症に環境や社会経済的要因など外因の関与が推察されている。本研究では、昨年に引き続き ALS 発症に関する外的要因を検討するために頸椎症（CS）、職業、頸椎 MRI 所見および性差と ALS 発症との関連を検討した。ALS 患者の臨床像に関するアンケート調査を県内全医療機関に実施した。患者情報として特に CS の既往・手術歴、MRI 所見、四肢その他の骨折・外傷、発症時職業を調査した。対照は、和歌山県立医科大学神経内科に 1999 年度と 2000 年度に入院した 40 歳以上の全患者 197 例とした。CS 既往歴を有する例は ALS 男性で対照に比し有意に多く（OR: 3.23）、女性では対照と同様であった（OR: 0.92）。CS に対する手術歴の頻度は ALS 患者で男女共有意に高値であった。頸椎 MRI 所見は 4 段階に grading し評価した。男性 ALS 患者では Grade3 の MRI 所見を示す例が有意に多かった（OR: 5.71）。職業の検討では、男性 ALS 患者において第 2 次産業従事者が多く（OR: 2.25）、第 3 次産業従事者は有意に低値であった（OR: 0.28）。本研究で頸椎症とその手術歴、職業が特に男性において ALS 発症に関連する可能性が推察された。これら要因と ALS 発症との関連は今後さらに症例を集積して検討する必要がある。

### A. はじめに

和歌山県では 1960 年代以来 ALS の高い発症率が示されてきた。特に本県南部地域では世界の発症率の 100-150 倍の高値が示された。その後 1980 年代の追跡調査では、Guam 島での ALS 減少と同様に和歌山県でも発症率の低下が示された。我々は 1998 年以降の和歌山県の ALS 調査を行い、和歌山県南部において女性の ALS 調整発症率の減少、男性での高値持続、および発症年齢の高齢化を認め平成 15 年度本班会議で報告した。これらの結果は ALS 発症に何らかの生活環境要因の関与を示唆するものと考え平成 16 年度には発症関連要因の検討を行った。本年度は昨年に引き続き ALS 発症関連要因の解明を目的として、頸椎症（CS）、職業、頸椎 MRI 所見および性差と ALS 発症との関連に関する検索を行った。

### B. 方法

ALS 患者に関する郵送法によるアンケート調査を県内全医療機関に 2002 年から 2004 年までに 4 回、県内全訪問看護ステーションに 2004 年に 1 回実施した。ALS 患者ありとの回答を得た機関にはさらに主治医への聴き取り調査、カルテ参照、訪問看護師への聴き取り調査を実施した。ALS 患者情報として特に脊椎疾患の既往・手術歴、頸椎 MRI 所見、その他の骨折・外傷、発症時職業を調査した。頸椎 MRI 所見は grading し（Grade0: 正常; Grade1: 軽度の狭窄はあるが脊髄への圧迫なし; Grade 2: 中等度の狭窄と脊髄への圧迫あり; Grade3: 高度の脊髄への圧迫があり脊髄の変形や輝度変化を伴う）評価した。対照は、和歌山県立医科大学神経内科に 1999 年度と 2000 年度に入院した 40 歳以上の全患者 197 例とした。

### C. 結果

アンケート調査による MND 回答数は 252 例、このうち聴き取り調査あるいはカルテ参照可能であった ALS 例は 204 例、男女比 1.43 : 1 であった（平成 16 年度の対照患者数 206 例のうち後に重複が分かった 2 例をのぞく 204 例で検討した）。

表 1 対象症例

		男性：女性	発症年齢
ALS	204	120:84	63.4±11.0
院内対照	197	104:93	62.5±10.4

ALS 患者の男女比は和歌山県男女人口比に比べて男性において有意に高値を認めた（ $p < 0.0073$ ）。院内対照例は、パーキンソン病およびパーキンソン病関連疾患 32.5%、脳血管障害 17.8%、筋疾患 8.1%、末梢神経障害 7.6%、感染性・炎症性疾患 7.6%、脊髄疾患 6.6%、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症その他の変性疾患 5.6%、内科疾患に伴う神経障害などその他 13.7%であった。

既往歴の調査は、昨年と同様にカルテ参照あるいは主治医や看護師からの聞き取り調査により既往歴が確認された ALS 121 例、対照 197 例で特に男女別の比較検討をした。

頸椎 MRI 画像は ALS79 例、院内対照 126 例において検索可能で、以下のように 4 段階に grading し評価した。Grade0: 正常; Grade1: 軽度の狭窄はあるが脊髄への圧迫なし; Grade 2: 中等度の狭窄と脊髄への圧迫あり; Grade3: 高度の脊髄への圧迫があり脊髄の変形や輝度変化を伴うものとした。

ALS 患者では MRI 上頸椎狭窄および頸髄への圧迫所見を示す例が多く認められた。Grade 3 を呈する ALS 症例は 22.8%、院内対照では 8.0%であり、頸椎 MRI 上 grade3 を有する場合 ALS である OR は 4.07 であった (表 2)。男女別に検討すると、男性 ALS 患者では Grade 3 を示す例が 26%、院内対照 7.2%、女性 ALS では 18.2%、院内対照 8.9%であり、特に男性において頸椎症性脊髄症は ALS のリスクを高めると考えられた (OR=5.71, 95% CI:1.79-18.2)。

表 2 ALS と院内対照の頸椎 MRI 所見

	ALS (n=79)	疾患対照 (n=126)	OR (95% CI)
G0-1	48.1%	68.2%	1.00
G2	29.1%	23.8%	1.74 (0.88-3.4)
G3	22.8%	8.0%	4.07(1.72-9.65)

ALS の初発症状と頸椎 MRI 所見との関連を検討した (表 2)。Grade0-1 では上肢症状、球症状、下肢症状で初発する例は各々 32.5%、27.5%、22.5%であった。その他としては、上肢下肢あるいは上肢球症状同時に認められた例、および呼吸症状で発症した例が含まれる。上肢脱力、筋萎縮など上肢症状のみで初発した ALS 症例は、grade0-1 で 32.5%、grade 2 で 28%、grade 3 で 50%であり、高度の頸髄圧迫所見を有する場合上肢症状で発症することが多い傾向にあった。また、grade3 では球症状で発症する例は少ない傾向が認められた。一方 grade 3 で上肢以外の症状で初発する例が 50% 認められ、球症状 4.5%、下肢症状 36.4%、その他 9%であった。Grade3 では球症状で発症する例が少ないことが特徴であった。初発症状として歩行障害と自己申告した場合は頸椎症性脊髄症による錐体路徴候の可能性もあるが、今回の検討では痙性歩行は下肢症状のなかに分類した。頸椎症性頸髄症と ALS 発症部位との関連は今後さらに検討を要する。

表 3 MRI 所見と初発症状

	上肢症状 (%)	球症状 (%)	下肢症状 (%)	その他 (%)
G0-1	32.5	27.5	22.5	17.5
G2	28.0	28.0	20.0	24.0
G3	50.0	4.5	36.4	9.0

次に、発症時の職業の分類は便宜上、1: 第 1 次産業 (農・林・漁業関係)、2: 第 2 次産業 (鉄鋼・機械・化学関係、自動車・運送・鉄道関係、建設・土木・造園関係)、3: 第 3 次産業 (公務員・会社員・商業などの事務関係)、4: その他 (主婦・無職・その他)とした。ALS 症例では第 2 次産業従事者が院内対照に比べ有意に多く ( $p<0.01$ )、第 3 次産業従事者は有意に低値であった ( $p<0.01$ )。ALS および院内対照ともに女性では発症時職業として主婦や無職の回答が多く認められたため、本年は特に男性について検討した (表 4)。男性 ALS 例では第 1 次産業従事者は

院内対照とほぼ同様であったが、鉄鋼、機械、建設、製造、電気・ガス、運輸業などの第 2 次産業従事者が 30.6%で、これは院内対照男性例の 16.3%に比べ有意に高値であった ( $P<0.01$ )。商業、金融、サービス、教育・公務など第 3 次産業従事者は ALS 例では 15.7%であるのに比し院内対照男性では 39.4%であった。ALS 男性では第 3 次産業従事者が有意に低値であった ( $p<0.01$ )。男性では頸椎症と第 2 次産業従事の両要因をもつ場合、ALS を有する OR が 12.2 (95%CI: 3.12-47.8)と高値を認めた。

表 4 発症時の職業

職業 分類	ALS 男性 (n=120)%	院内対照男 性(n=98)%
1	14.9	14.5
2	30.6*	16.3
3	15.7*	39.4
4	38.8	29.8

#### D. 考察

ALS に頸椎症性脊髄症などの脊椎疾患の合併が多いことが指摘されている。ALS 例の 48%に頸椎症を合併したとの報告や、7.9%~5%で脊椎疾患に対する手術的治療がなされたとの報告がある<sup>1,2,3</sup>。頸椎症や脊柱管狭窄症など脊椎疾患と ALS の初期症状の鑑別は必ずしも容易でなく、手術適応を含め診断上重要な問題となっている。一方、頸椎症・頸椎症性脊髄症 (CS/CSM) が ALS の発症関連要因かどうかは尚明らかではない。本研究では CS/CSM が ALS 発症にどのように関連するかを検討するために、CS/CSM の既往歴の有無と頸椎 MRI 所見と初発症状につき検討した。CS/CSM の既往ありとの回答は ALS 例、特に男性 ALS 症例で院内対照に比べ有意に多く認められた。MRI 画像の検索では、頸髄への高度の圧迫と脊髄変形あるいは輝度変化を認める grade3 を呈する例は、ALS 症例で対照に比べ有意に高値であった。これは特に男性において顕著であった。初発症状と MRI 所見の関連では、頸椎症なしあるいは軽度の脊柱管狭窄を認めるが脊髄への圧迫の無い例では、上肢発症 32.5%、球発症 27.5%、下肢発症 22.5%であり、初発症状の部位による差を認めなかった。明らかな脊柱管狭窄を認め軽度の頸髄への圧迫を認める grade 2 でも同様の結果であった。一方、脊柱管の高度狭窄と頸髄への圧迫を認める例では半数が上肢症状で発症し、さらに歩行障害などの下肢症状で発症する例も多い傾向が認められた。しかし、球症状で発症する頻度は低値を認めた。これらのことから高度の頸髄への圧迫はすでに存在していた ALS 症状を増悪する可能性、あるいは ALS 症状発現のトリガーや危険因子として作用する可能性、上肢脱力や筋萎縮などの症状に患者が早期に気付く可能性などが考えられた。CS/CSM が ALS 発症以前から存在したのか ALS による傍脊髄筋の脱力などによってそれが誘発されたのかについても今後検討する必要がある。

次に身体の過重労働や運動と ALS 発症との関連に

についても報告がなされている。ALS ではスポーツや労働など身体の激しい運動を日常的に行う習慣が有意に高いとの報告<sup>4</sup>、農業従事者に多いとの報告<sup>5</sup>がなされている。イタリアのサッカーチームの検討では競技歴と関連して ALS 発症率が高く、特に heading と球症状との相関から、微小な外傷と ALS 発症との関連が推察された<sup>6,7</sup>。本研究では発症時に鉄鋼業や自動車・運送業、造園建設業に従事している割合が ALS 症例で有意に高く認められた。これらの職業では身体への過重な負荷から頸椎や脊髄への微小外傷、虚血性変化が多い可能性、さらに有害物質への暴露の可能性が推察された。しかし過剰な身体運動や有害物質への暴露が ALS 発症に関連するかは明らかではない。過剰で継続的な運動神経への興奮刺激が興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の過剰分泌やフリーラジカル産生増加を惹起し、ALS 発症に促進的あるいは trigger として作用する可能性も考えられ、今後さらに ALS の関連につき症例を集積して調査する必要がある。

#### E. まとめ

本研究では、頸椎疾患の既往および手術歴、頸椎 MRI 所見で高度の椎管狭窄と脊髄への圧迫所見、さらに化学物質への暴露や過剰で継続的な筋活動に関連する職種への就業が ALS 発症に関連する可能性が推察された。これら要因が ALS 発症に増悪因子として作用するか、あるいは発症の契機・危険因子として作用するか今後さらに症例を集積して検討する必要があると考えた。

#### 文献

- 1: Yamada M, et al. J Orthop Sci. 8(6):878-81, 2003.
- 2: Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160: S6-S24, 1998.
- 3: Sostarko M, et al. J Neurol Sci. 106: S42-S46, 1998.
- 4: Scarmeas N, et al. Neurology 59: 773-775, 2002.
- 5: Mandrioli J, et al. Neurology 60: 683-689, 2003.
- 6: Chio A, et al. Brain 128: 472-6, 2005;.
- 7: Piazza O, et al. Curr Med Res Opin 20: 505-8, 2004.

## 常染色体優性近位優位成人型脊髄性筋萎縮症の検討

内野 誠<sup>1)</sup>, 宇山英一郎<sup>1)</sup>, 山口喜久雄<sup>1),2)</sup>, 日野洋健<sup>1)</sup>, 今村重洋<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野

<sup>2)</sup> 国立病院機構 熊本再春荘病院 神経内科

### 研究趣旨

常染色体劣性脊髄性筋萎縮症(SMA)は広く認知されているが、常染色体優性近位優位成人型(Finkel型)SMAは知見に乏しい。原因遺伝子 *VAPB* が最近同定された本症に酷似した日本人1家系を検討した。3世代で発病者10例(男女比4:6)を含み、平均年齢は64歳、うち4例は死亡。40歳以降に近位筋優位筋力低下が進行し、20年後に起立歩行困難になるも、球麻痺・感覚障害は伴わず、上肢姿勢時振戦、腱反射消失、頻尿を認めた。血清CKは中等度上昇し、針筋電図上、非髄節性神経原性変化を呈した。筋生検では、筋線維の大小不同、角化小径筋線維・2C線維の散在、中心核増多、2型筋線維優位など、緩徐進行性神経原性変化に筋原性変化が混在していた。直腸粘膜にPAS陽性泡沫細胞の増生を認め、遺伝子解析では、*SMN1*, *NAIP*, *SOD1*, *AR*, *VAPB* のいずれにも変異は同定されなかった。Finkel型をはじめ既知のSMAとは異なる常染色体優性近位優位成人型SMAが日本に存在する可能性が示唆された。

### はじめに

常染色体劣性の脊髄性筋萎縮症(SMA)は、近位筋優位の神経原性筋萎縮が下位運動ニューロンの死滅・減少とともに進行する難病である。大半は survival motor neuron1 (*SMN1*) 遺伝子の欠失変異で発症し、発症年齢と重症度に応じて、乳児型、中間型、若年型、成人型に分類されるが、後2者では親子発症例がまれに存在する。一方、ブラジルで報告されている常染色体優性で、成人期に発症し、近位筋優位の進行性神経原性筋萎縮を呈するFinkel型SMAに関しては、本邦において知見に乏しい。今回、本症に類似した臨床像を呈する日本人家系について、最近同定された *VAMP*(vesicle-associated membrane protein)-associated protein B and C (*VAPB*) 遺伝子の解析を含めて検討した。

### 対象および方法

熊本県Y市originで、3世代10例の発病者を有する日本人1家系について、家系調査と診察を行い、うち入院された2例について、同意下で血液・尿・髄液検査、筋電図、骨格筋MRI、筋・直腸生検、遺伝子解析を施行した。ゲノムDNAは末梢血から抽出し、鑑別の対象となる既知の5疾患の原因遺伝子：*SMN1*, *NAIP*, *SOD1*, *AR* (androgen receptor), *VAPB* を解析した。

### 結果

臨床的検討：発病者10例(男性4例、女性6例)の平均年齢は64歳で、うち4例はすでに死亡。平均40歳以降に近位筋優位の筋力低下が緩徐に進行し、約20年後に起立・歩行困難に至る例が多いが、球症状、感覚障害は伴わず、上肢の姿勢時振戦様不随意運動(筋線維

束攣縮由来と推定), DTR 消失, 頻尿を認めた。入院精査した 2 兄弟例(表 1)に血清 CK の中等度上昇, 針筋電図の非髄節性神経原性変化がみられ, 骨格筋 MRI では傍脊柱筋を含み, 四肢遠位筋にも広がる異常信号域を認めた(図 2)。末梢神経伝導速度, 体性感覚誘発電位, 磁気刺激運動神経誘発電位に著変は認めなかった。

表 1 精査した 2 兄弟例の臨床像

	患者 1(発端者)		患者 2(兄)	
年齢	62 歳		72 歳	
小児期下腿クランプ	++		+	
筋力低下自覚	38-40 歳		40-43 歳	
球症状	—		—	
姿勢時手指振戦様	+		+	
感覚障害	—		—	
深部腱反射	消失		消失	
錐体路徴候	—		—	
頻尿	+		+	
血清 CK	750-800		720-740	
筋力低下	R	L	R	L
三角筋	2-	2-	2-	2-
上腕二頭筋	3+	3+	2+	2+
手根屈筋	4+	4+	4-	4-
大腿屈筋	3+	3+	3+	3+
腓腹筋	4+	4+	4-	4-

2)病理学的検討: 発端者の上腕二頭筋では, 筋線維の大小不同, 角化小径筋線維散在, 2C 線維散見, 中心核増多, 2 型筋線維優位性を認め, 緩徐進行性神経原性変化が主体で, 筋原性変化が混在した所見と思われた(図 2)。直腸粘膜では, PAS 陽性の泡沫細胞増生を認めた。

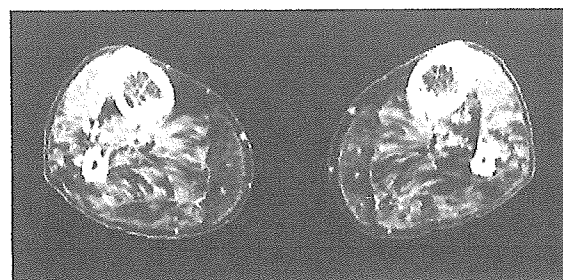
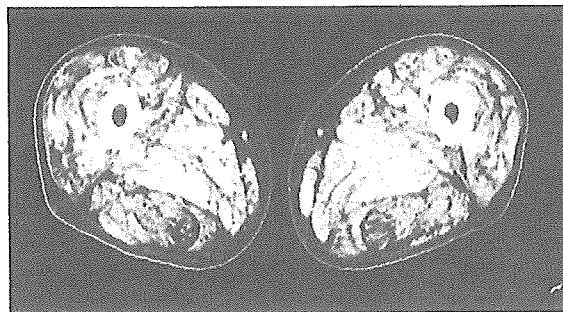


図 1. 発端者の 53 時の骨格筋 CT

近位筋(上段)では, 左優位に大腿四頭筋に筋萎縮と脂肪変性による異常低吸収域を散在性に認めた。近位部より筋力が保たれていた遠位筋では, 腓腹筋を中心により著明な筋萎縮と異常低吸収域を認めた(下段)。

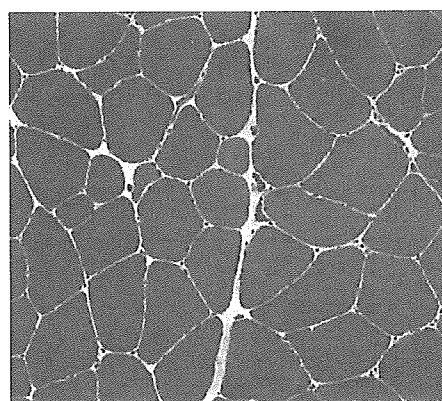


図 2. 患者 1(発端者)の三角筋(HE 染色)

筋線維の大小不同, 角化小径筋線維の散在, 中心核の増多を認めた。ATPase 染色では type2C 線維混在, type 2 grouping を認めた。

3) 遺伝子解析: 鑑別が必要な既知の疾患の原因遺伝子については, 常染色体劣性遺伝性 SMA の *SMN1* (exon7, 8), *NAIP* (exon 5, 6), 家族性 ALS の *SOD1*, X 染色体劣性 Kennedy-Alter-Sung 病の Androgen receptor (*AR*), および常染色体優性 Finkel 型 SMA の *VAPB* には, 病的変異は認めなかった(図 3).

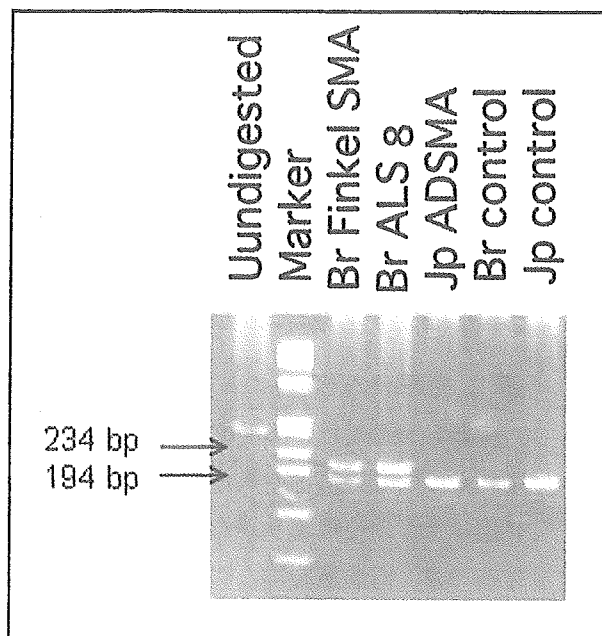


図 3. 制限酵素 *Hae*III を用いた *VAPB* 遺伝子 exon2 の P56S 変異のスクリーニング. ブラジル在住の Finkel 型 SMA と ALS8 の患者では, この変異で生じる 207bp が検出されるが, 正常対照と同様に本家系の患者 1 では, 179bp の正常なバンドのみ認めた. 他の全 exon, intron を含めてシーケンスを施行したが, 病的変異は認めなかった.

### 考察

本家系の主な特徴をまとめると, 1) 学童期にだけ下腿屈筋のクランプが頻発, 2) 40歳以降に四肢近位筋優位の筋力低下が緩徐に進行, 3) 画像診断では, 四肢遠位筋, 腰・臀部一傍脊柱筋も障害, 4) 約 20年で起立歩行困難となるが, 球症状, 感覚障害, 錐体路徴候を欠く, 5) 変化が主体で, 筋原性変化が混在, 6) 常染色体優性遺伝である.

鑑別となる既知の疾患のうち, 常染色体劣性 SMA

の若年型と成人型では, まれに親子例が存在するが, 本家系例では *SMN*, *NAIP* の大半にみられる欠失はなく, 3世代で発症している点で否定的である. 家族性 ALS とは, 20年以上の経過でも球症状はみられず, 上位運動ニューロンの徴候を欠いている点も合致しないし, *SOD1* の全 exon を調べても変異はなく, また KAS 病の *AR* 遺伝子にも変異は同定されず, 遺伝形式上も否定される. 最も臨床症状が類似していたのが Finkel 型 SMA であったが, 筋クランプがこの疾患では成人期におこり, 生命予後が約 10 年と不良な点が異なっていた. しかし, 常染色体優性で, 成人の中年期以降に発症し, 下位運動ニューロン障害が主体であり, 近位筋優位の筋力低下がみられ, 上肢に姿勢時振戦を認めるなど, 類似点も多い. ただ, 今回の *VAPB* 遺伝子の解析で, 病的変異を認めなかったことから, 除外される.

本家系と類似した臨床像を有する家系が, ドイツに存在することが, 国際学会で報告されているが, 筋病理像など詳細は不明である. 本邦では, 三重県の 1 家系が報告されており, 臨床と筋病理像が本家系に酷似している. 今後, 本邦で類似の家系例が集積されれば, 連鎖解析など研究の進展が期待される.

### 結語

既知の疾患と異なる常染色体優性近位優位成人型脊髄性筋萎縮症が本邦に存在する可能性がある.

### 文献

- 1) Finkel N. *Arquiv Neuropsiquiatr* 20:307-322, 1962
- 2) Richieri-Costa A, et al. 9:119-129, 1981
- 3) Nishimura AL, et al. *Am J Hum Genet* 75:822-831, 2004
- 4) 近藤昌秀ら. *神経内科* 46:303-307, 1997

## eZIS および SPM97 による筋萎縮性側索硬化症における脳血流の解析

中野今治<sup>1)</sup>, 石川剛久<sup>1)</sup>, 森田光哉<sup>1)</sup>

1) 自治医科大学神経内科

### 研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS) 16 症例および痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D) 5 症例に対して <sup>123</sup>I-IMP-SPECT を施行し、eZIS 及び SPM97 を用いて、脳血流低下パターンを検討した。eZIS および SPM97 を用いた SPECT 画像から、ALS 症例に有意かつ特徴的な脳血流低下パターンを見出し得なかった。一方、ALS-D 症例では両側前頭前野表層の脳血流低下が客観的異常として認められた。今回結果から ALS-D 症例の補助診断に eZIS を用いた SPECT 検査が有用と考えられたが、ALS 診断への有用性については結論づけることができず、今後も検討する必要があると考えられた。

### はじめに

SPECT 画像を評価する際に、視察では診断の再現性や 3 次元的な病変の広がりや把握等の問題点が指摘されていたが、近年利用されている eZIS(easy Z-score imaging system) や SPM(statistical parametric mapping) を用いた評価では、視察では評価困難な脳血流低下部位を客観的かつ正確に診断することが可能である。

従来、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; 以下 ALS) 症例において運動野を含む前頭葉の脳血流低下が指摘されてきたが、今回、当院にて <sup>123</sup>I-IMP-SPECT を施行しえた ALS 症例における脳血流低下を eZIS と SPM97 を用いることによって、当院作成の正常データベースと統計学的比較を行い、ALS 症例で有意差が認められるかを検討した。

### 対象と方法

当科受診歴があり脳血流 <sup>123</sup>I-IMP-SPECT を撮影しえた ALS 症例 16 例と ALS with dementia (ALS-D) 症例 5 例を対象として、eZIS および SPM97 を用いて、健常者 33 例と比較した統計画像を表示した。今回検討では eZIS では Z-score  $\geq 3.0$  の相対的脳血流低下を有意とし、SPM97 では 2 群間の t 検定を行い( $p < 0.01$ )、それぞれ統計画像を表示した。

### 結果

ALS 症例では、eZIS を用いた個別の検討で局所的な脳血流低下を認める例もあったが、必ずしも一次運動野皮質に限局しているわけではなく、また ALS 16 症例に共通する血流低下部位の特徴的なパターンを見出すことはできなかった。また、

SPM97 を用いた検討では、ALS 群(n=16)は健常者群(n=33)と比較して脳血流低下に有意差がみられなかった( $p < 0.01$ ) (図 1, 2)。

一方、ALS-D 症例では、eZIS を用いた個別の検討で全例とも両側前頭前野表層の血流低下を認めた。また、SPM97 を用いた検討では、ALS-D 群(n=5)は健常者群(n=33)と比較して両側前頭前野表層の血流低下に有意差が認められた(図 3, 4)。さらに ALS-D 群(n=5)を ALS 群(n=16)と比較しても両側前頭前野表層の血流低下に有意差が認められた。

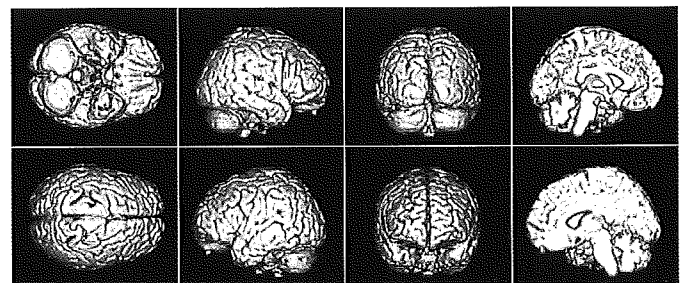


図 1. SPM97 (Render) ; ALS(n=16) vs. Ctrl(n=33)

(上段向かって左から

下面、右外側面、後面、左内側面

下段向かって左から

上面、左外側面、前面、右内側面)

ALS 群は健常者群と比較して脳表の血流低下に有意差がみられなかった( $p < 0.01$ )。

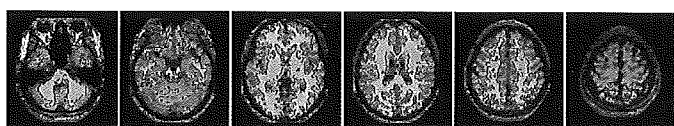


図 2. SPM 97 (Axial) ; ALS(n=16) vs. Ctrl(n=33)  
ALS 群は健常者群と比較して脳表のみならず  
脳深部にも血流低下に有意差がみられなかった  
( $p < 0.01$ )。

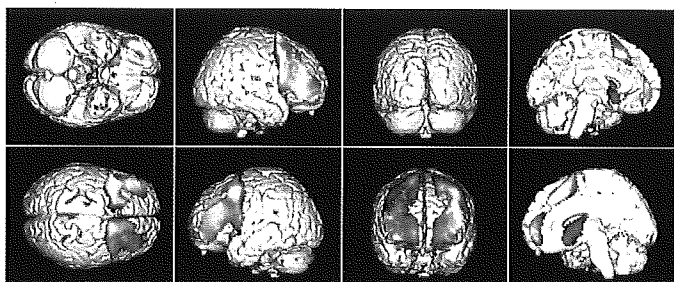


図 3. SPM97 (Render) ; ALS-D(n=5) vs. Ctrl(n=33)  
ALS-D 群は健常者群と比較して両側前頭葉、  
特に前頭前野の血流低下に有意差がみられた  
( $p < 0.01$ )。

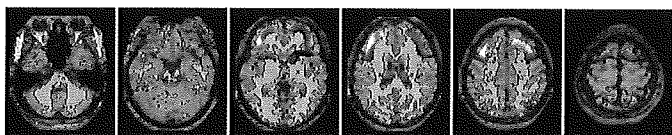


図 4. SPM 97 (Axial) ; ALS-D(n=5) vs. Ctrl(n=33)  
ALS-D 群は健常者群と比較して両側前頭葉脳表  
の脳血流に有意差がみられたが、  
脳深部の血流低下に有意差はみられなかった  
( $p < 0.01$ )。

### 考察

これまで一部の ALS 症例では運動野に局限した脳血流低下あるいは運動野を含む前頭葉の脳血流低下が報告されてきた。しかしながら、今回の eZIS および SPM97 を用いた解析では、個別の検討で局所的な血流低下を認める例があったものの、必ずしも運動野皮質に局限しているわけではなく、また ALS 症例全体に共通する特徴的な脳血流低下のパターンを見い出すことができなかった。更に、SPM97 を用いた群間比較においても、ALS 群は健常者群と比較して脳血流低下に有意差を示さず、今回結果は従来報告されてきた運動野に局限した脳血流低下ないし運動野を含む前頭葉の脳血流低下という結果を支持しないものであった。

但し、今回行った検討ではいくつかの問題点もある。

まず、eZIS を用いた SPECT 画像の解析においては、今回  $Z\text{-score} \geq 3.0$  の相対的血流低下を有意とした。しかし、統計学的な有意差の有無とは別に軽度の血流低下を客観的に捉えられる利点が eZIS にはあるため、 $Z\text{-score} < 3.0$  であっても、 $Z\text{-score} \geq 0$  あるいは  $Z\text{-score} \geq 0.5$  の部位での血流低下部位をオミットせずに解釈すると、ALS 症例においても血流低下が見出せる可能性がある。この点では、今度  $Z\text{-score}$  の設定により ALS 症例の脳血流低下の有無に差異が生ずるかについて更に検討すると考えられた。

次に、SPM97 を用いた SPECT 画像の解析においては、SPM のバージョンが古いこと、SPM では t 検定のため少人数の正常データベースでは感度が低下することなどの課題が残った。また、統計学的検定は間接証明であって絶対的なものではないため、今回は有意差なしという結果となったものの、同じ条件で症例数を増やすことで有意差が認められる可能性もあるため、今後、長期生存例を含めて、更に症例数を増やして検討する余地があると考えられた。

そして、eZIS と SPM97 とともに、同姓同世代の健常者群との比較ができていないこと、長期生存例での検討例が少ないこと、また、同一症例であっても生存期間が長くなるにつれて脳血流低下が進行する可能性も考えられるため、同一症例で脳血流検査を経時的に追跡し、血流低下が進行するかどうかについても確認する必要があると考えられた。

今回の解析結果からは、痴呆を伴わない古典的 ALS については従来指摘されてきた運動野を含む前頭葉の脳血流低下に有意差があるとの結論を出すには至らず、今後も検討する余地があると考えられた。

一方、ALS-D 症例では、eZIS を用いた個別の解析で全例とも前頭葉、特に前頭前野表層の血流低下を認め、SPM97 を用いた解析でも ALS-D 群は健常者群および ALS 群と比較して両側前頭葉の血流低下に有意差が認められた。したがって、現時点では ALS 症例における脳血流 SPECT 検査の有用性は、運動機能障害の有無や程度を把握する点にあるというよりは、痴呆を有するか否かを判断する補助診断になりうる点にあると考えられた。ALS 症例では進行性の運動機能障害が顕在化するために年余を経て会話や筆談などの意思伝達が困難になっていくが、そのため、易怒性などの性格変化、脱抑制行動などの異常行動、記憶障害、病識欠如などの障害が加わっても、患者の周囲にいる患者や介助者、医療スタッフにはしばしば気づかれにくく、見逃されているのが現状と思われる。しかし、意思伝達に障害が生じた進行例の ALS 症例であっても、SPECT 検査は比較的侵襲が低く、安全に施行し得る検査である。そのため、診療の現場においては、個々の ALS 症例に痴呆を有するかどうかの鑑別には eZIS を用いた SPECT 検査が有用な補助的手段になりうると思われた。

### まとめ

1. ALS 計 16 症例および ALS-D 計 5 症例に対して施行した SPECT 画像における脳血流低下パターンを eZIS および SPM97 を用いて検討した。

2. ALS 症例では有意かつ特徴的な脳血流低下パターンを見出し得なかった。
3. ALS-D 症例では両側前頭前野表層の血流低下を客観的異常として示された。
4. eZIS は ALS-D の補助診断に有用と考えられたが、ALS 診断への有用性については結論できず、今後も検討する必要があると考えられた。

#### 文献

1. Bonte FJ, et al : J Nucl Med. 45 : 771-4, 2004
2. Kalra S, et al : Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 4 : 243-8, 2003
3. Rowland LP, et al : N Engl J Med. 344 : 1688-700, 2001
4. Vercelletto M, et al : Eur J Neurol. 6 : 295-9, 1999
5. Brooks BR. : J Neurol Sci. 124(Suppl) : S96-107, 1994
6. Mitsuyama Y. : Dementia. 4 : 137-42, 1993

## ALS に合併するパーキンソニズム：PET による検討

郭 伸<sup>1)</sup>，日出山拓人<sup>1)</sup>，百瀬 敏光<sup>2)</sup>，清水 潤<sup>1)</sup>，辻 省次<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 神経内科学

<sup>2)</sup> 東京大学大学院医学系研究科放射線医学専攻 核医学

### 〔研究趣旨〕

筋萎縮側索硬化症（ALS）は稀ながらパーキンソニズムを合併する。本報告では、運動ニューロン病におけるパーキンソニズムの責任病巣を明らかにするために PET を用い、黒質線条体ドパミンシステムの障害の有無を検討した結果、黒質線条体系の障害によらないことを示した。ALS、パーキンソニズムとも、FTLD に伴う病変を責任病巣とする可能性が示唆された。

### 〔はじめに〕

筋萎縮側索硬化症（ALS）の診断において、パーキンソニズムの存在はむしろ除外項目であるものの、稀ながらパーキンソニズムを合併する。文献的には motor neuron disease with parkinsonism など、多系統病変を呈する運動ニューロン病の一亜型として報告例があるが、最近、古典的に言われているような運動系を越えて広範囲な部位に病変を指摘できる非典型的な運動ニューロン病の報告があり、これらの多系統病変を示す一群が特殊な独立した一疾患単位であるのか、運動ニューロン病の一亜型なのか、という点が議論されている。本報告では、運動ニューロン病におけるパーキンソニズムの責任病巣を明らかにするために PET を用い、黒質線条体ドパミンシステムの障害の有無を検討した。

### 〔方法〕

当科過去 10 年間の入院例のうち El Escorial criteria で probable ないし definite ALS と診断された 182 例より、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害などのパーキンソニズムを合併し、かつ

<sup>18</sup>F-L-dopa (F DOPA) PET 及び

<sup>11</sup>C-N-methylspiperone (NMSP) PET を施行した 5 症例につき、臨床像の詳細、PET 所見を検討した。

### 〔結果〕

男性 2 例、女性 3 例の平均年齢は 63.2±5.8 歳、ALS の平均罹病期間 28.6±21.5 カ月であった。初発症状は、球麻痺型が 3 例、四肢型が 1 例、すくみ足による歩行障害が 1 例であった。MND の症状としては全例で上位及び下位運動ニューロン障害を認め、4 例に球症状を認めた。何れも痴呆は認めず、パーキンソニズムとしては寡動が全例に認められ、2 例にはすくみ足が目立った。筋強剛を全例（4 例は四肢に 1 例は上肢）に認めた。姿勢反射障害を 4 例に認めたが、安静時・姿勢時振戦はいずれにも認めなかった。いずれも L-DOPA への反応が典型的なパーキンソン病と比べ不良であった。

PET は、F DOPA PET 及び NMSP PET は全例正常であり、線条体後部への取り込み低下も認めなかった。SPECT では 4 例に大脳皮質血流低下を認め、3 例は前頭葉中心、4 例は基底核中心であった。

## [考察]

過去の報告における ALS にパーキンソニズムの合併する頻度は 1-5.1% であり、当院における頻度も同様で 5.5% であった。ALS にみられるパーキンソニズムは、共通した臨床像を持ち、L-dopa への反応性の乏しさもあり、典型的なパーキン病のものとは異なる。本例のパーキンソニズムの特徴も、アキネジア主体で、振戦の頻度は低く、L-DOPA への反応性に乏しい点という特徴が挙げられ、既報告も同様である。

L-DOPA および NMSP PET の結果が正常であったことはパーキンソニズムを合併する ALS では、黒質線条体ドパミン経路の機能は保たれていると考えられ、L-DOPA への反応性に乏しいことにも矛盾しなかった。従来報告では、PET による検討は行われておらず、今回の検討により、初めて、ALS にみられるパーキンソニズムの責任病巣は黒質線条体ドパミンシステム以外にあることを示した。

パーキンソニズムの責任病巣を黒質線条体系路以外に求めるとすると、SPECT で前頭葉に強い脳血流の低下がみられたことは注目すべきであろう。特に、補足運動野の病変でパーキンソニズムを呈した症例が報告されており、前頭葉病変のみでパーキンソニズムを呈することが知られていることと併せて考えると補足運動野を含む前頭葉病変とパーキンソニズムの関連を考察する必要がある。補足運動野病変によるパーキンソニズムの特徴は、akinesia が強く、tremor はないことなど、本報告のパーキンソニズムにきわめて類似しており、前頭葉における血流低下は SMA の機能障害を反映し、パーキンソニズムを引き起こす責任病巣であることが考えられる。

一方、前頭側頭型痴呆 (FTD) のなかに運動ニューロン病を呈する一群があることが提唱されており、frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease-type (FTLD-MND) として分類されている。FTD には高頻度でパーキンソニズムが出現し、初診時に 40% 程度認め

られ、このパーキンソニズムの特徴は、アキネジアや固縮、姿勢反射障害に伴う歩行障害が中心で、安静時振戦がないことであり、補足運動野病変によるパーキンソニズム及び本報告のパーキンソニズムと共通の臨床像を呈している。

以上から筋萎縮性側索硬化症に合併するパーキンソニズムの発現には補足運動野が関与している可能性が高いこと、およびパーキンソニズムを合併する筋萎縮性側索硬化症は FTLD-MND の病変の広がりによる臨床像であると考えられる。

## [結論]

ALS に稀にみられるパーキンソニズムは単なる筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病の合併ではなく、黒質線条体系の障害によらないことを示した。ALS、パーキンソニズムとも、FTLD に伴う前頭葉病変を責任病巣とする可能性を考察した。

## [文献]

1. Qureshi AI, et al. Arch Neurol. . 53:987-991. 1996
2. Williams TL, et al. Acta Neuropathol. 89:275-283. 1995
3. Yoshida M. Neuropathology .24:1440-1789. 2004
4. Brooks BR. Versailles 2nd Consensus Conference participants. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. Suppl 1:S79-81. 2000
5. Rosati G, et al. Acta Neurol Scand. 55:231-244. 1977
6. Eisen A , et al. Can J Neurol Sci. 19(1 Suppl):117-123. 1992
7. Dhawan V , et al. Adv Neurol. Vol.86:205-212. 2001
8. Dick JP, et al. Mov Disord. 1:255-266. 1986
9. Talairach J Laplane D, et al. J Neurol Sci. 34:301-314. 1977
10. Playford ED, et al. Ann Neurol. 32:151-161. 1992.

## ALS データベース研究第3報：告知・治療内容を中心に

- 1) 山口拓洋、2) 大生定義、1) 斎藤真梨、1) 大橋靖雄、3) 森若文雄、3) 田代邦雄、  
4) 鈴嶋よしみ、4) 福原俊一、5) 成田有吾、5) 葛原茂樹

- 1) 東京大学大学院医学系研究科、2) 横浜市立市民病院、3) 北海道医療大学、  
4) 京都大学大学院医学研究科、5) 三重大学医学部

### 研究趣旨

2001年より、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で患者の症状や治療方法、介護者のQOLなどについて調査し、データベース化を行ってきた。今回は、2005年11月現在で収集されている約100件(医師記入103件、患者・介護者記入123件)の登録時データを用いて、患者背景の集計、告知状況の集計、ガイドラインの説明項目の集計、罹病期間・年齢・登録時期とガイドラインで説明した項目との関連性、登録時期とインターベンションとの関連性、罹病期間とQOL(ALSAQ40得点)・ADL(ALSFRS-R得点)との関連性について検討した。告知や治療についての説明は濃淡があり、延命処置に重きが置かれ、症状の緩和や対症療法についての配慮が不足しているようであった。健康関連QOLスケールの身体ドメインについては意味が薄らいでくることが明確になった。個人的なQOLの重要性が一層はっきりしてきている。また、ALSFRS-Rの身体機能についての評価法としての有用性も確認できた。一方、昨年度と比して、登録患者数は増加したものの、未だ十分な縦断的なデータが得られない状況である。しかしながら、今後も見方を変えながら、診療の内容や患者・介護者・医療者の意識などの変化、スケールの動きなどを継続して検討を加えていくことは意義深いと考える。また、このような基礎的な定量的調査に質的な方法論との融合もQOLの分析や描出に役立つと考えられる。

### はじめに

2001年より、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で患者の症状や治療方法、介護者のQOLなどについて調査し、データベース化を行ってきた。本データベース研究の目的は、以下の4点である。1. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の症状や治療方法、介護者のQOLなどについて継続的に調査しそのデータベース化を行う。2. 本症患者の疾患の臨床症状や治療法の現状と推移を把握し、治療法と臨床症状の関連性について検討を加える。3. 患者の

みならず介護者に関するQOLや介護負担度に関する検討も行う。4. 本症の介入研究や記述研究に役立つ各種の必要な項目の選択・比較を試みる。

本報告では、告知・治療内容を中心に基礎集計の結果を示す。

### 方法

2005年11月現在の登録状況について集計した。患者背景の集計、告知状況の集計、ガイドライン<sup>1)</sup>の説明項目の集計、罹病期間・年齢・登録時期とガイドラインで説明した項