

ALS データベース研究 総括と提言 神経難病の QOL 測定 - 米国 PRO ガイドライン導入の動きの中で -

大生定義¹⁾、山口拓洋²⁾、齋藤真梨²⁾、大橋靖雄²⁾、森若文雄³⁾、田代邦雄³⁾、
鈴嶋よしみ⁴⁾、福原俊一⁵⁾、成田有吾⁶⁾、葛原茂樹（主任研究者）⁷⁾

1)立教大学社会学部、2)東京大学大学院医学系研究科、3)北海道医療大学、4)東北大学大学院医学系研究科、
5)京都大学大学院医学研究科、6)三重大学医学部神経内科、7) 国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨

2001年より継続してきた筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者、介護者及びその担当医へのアンケート調査の結果を最終集計した。さらに昨年、米国 FDA からだされた PRO ガイドラインを紹介し、ALS を中心とした QOL 評価について、文献的に考察した。QOL の要素を何にするのか、患者のレスポンスシフトをどう扱うかを踏まえた評価が望ましいが、ALS に対しては測定の結果を政策判断に用いるよりも、個々人でのレベルで測定の手順が介入となり、QOL の書き換え・向上へ資するということが重要と思われる。

A.研究目的

2001年より継続してきた筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者、介護者及びその担当医へのアンケート調査（症状や治療内容、告知状況、患者・介護者の QOL、介護負担度などについて）・データベースでは、参加研究者にデータ提供を行うとともに、QOL スケールの妥当性検証やデータ収集方法や臨床への提言を目的に活動してきた。

本研究班 15 年度報告書では、ALSAQ40 日本語版の妥当性検証¹⁾、本症患者の LOC などの低下など疾患受容、適応度の状況が定量的に示され、16 年度では簡易版の ALSAQ5 の妥当性検証、担当医と介護者の ADL 評価(ALSFRS-R を用いて測定)の呼吸機能以外の部分での十分な相関を示した。更に 17 年度では主治医の告知や治療の説明について検討し、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ことが示された。18 年度では健康関連 QOL スケールの身体のドメインについては意味が薄らいでくることを明確にし、定量的調査に質的な方法論との融合の QOL の分析や描出におけ

る有用性を強調してきた。

以上を背景に、今回の報告の目的は、本調査を最終的に総括し、本症を中心に神経難病についての QOL 評価についての方向性を示すことにある。

B.研究方法

アンケートの内容・方法については以前までの研究班報告書を参照されたい。今回は、これまで集積したデータに最終集計を踏まえ、現在米国 FDA で検討中の Patient-Reported Outcome ガイドライン（Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims）を紹介し、批判的に検討、QOL 評価一般および、ALS の QOL 評価に関する文献的考察を行い、その方向性についての検討し、提言案を示す。

（倫理面への配慮）

データベース収集に当たっては、参加研究者毎に所属施設などの倫理委員会の審査を受けている。また、調査開始時に、主治医より患者・介護者に同意を得、

事務局に登録、回答質問票は直接事務局に送付されている。

文献検索などについては倫理面の配慮について該当するものはない。

C. 研究結果

1. 最終集計結果

データ数は、144人（2回収集11人、3回1人）内訳は患者133人分、介護者133人分、医師124人分であり、3種類揃っているのべ115人分が解析対象となった（図1,2は患者背景、臨床所見

図3はガイドライン項目の説明状況、図4はALS疾患特異的スケールALSAQの分布、図5は全般的健康関連QOLスケールであるSF36の患者素点の分布、図6は介護者の分布である）。

表1 患者背景と臨床所見(1)

	平均(SD)	頻度(%)
患者年齢(歳)	63.5(10.3)	
罹患期間(月)	60.6(43.9)	最小~最大値5.2~283.1
発症時年齢	57.9(13.0)	
性別		
男性		67(58.8)
女性		47(41.2)
欠損		1
分類		
散発性		97(90.7)
家族性		8(7.5)
その他		2(1.9)
欠損		8
病型		
SPMA		7(9.0)
Bulb		12(15.4)
classical		47(60.3)
FLS		2(2.6)
limb		8(10.3)
欠損		37

表2 患者背景と臨床所見(2)

	頻度(%)
EL Escorial	
疑い	8(7.5)
可能性あり	7(6.5)
可能性大	7(6.5)
諸検査により可能性大	14(13.1)
確実	71(66.4)
診療形態	
通院	65(59.1)
入院	23(20.9)
往診	22(20.0)
気管切開あり	46(40.0)
リルゾール使用	60(52.2)
栄養管使用	46(40.0)

表3 ガイドライン項目の説明状況

	説明した(N=95)	実施した(N=96)
告知	88(92.6)	90(93.8)
対症療法	71(74.7)	58(61.1)
経管栄養の実施	57(60.0)	26(27.4)
PEG挿入	69(72.6)	35(36.8)
苦痛緩和療法	35(36.8)	14(14.7)
末期患者としての治療	5(5.3)	1(1.1)
酸素投与	34(35.8)	12(12.6)
非侵襲的呼吸サポート	51(53.7)	16(16.8)
人工呼吸	78(82.1)	39(41.1)

表4 ALSAQ40の分布

ドメイン	100点換算した場合の平均値	中央値	(最小値-最大値)
Physical Mobility	85.4	100	(22-100)
ADL and Independence	86.4	100	(26-100)
Eating and Drinking	67.9	80	(20-100)
Communication	73.7	80	(20-100)
Emotional Functioning	74.4	77	(20-100)

高得点ほどQOLが低いことを表す
各ドメインに1つ以上欠損がある場合はドメイン合計点に短縮版で使用する項目で代用。それも欠損だった対象者は除外した

表5 患者QOL SF-36の分布(0-100点)

ドメイン	平均値	中央値	(最小値-最大値)
PHYSICAL FUNCTIONING (PFI)	13.5	0.0	(0-100)
ROLE-PHYSICAL (ROLPH)	21.2	0.0	(0-100)
ROLE-EMOTIONAL (ROLEM)	29.5	0.0	(0-100)
SOCIAL FUNCTIONING (SOCIAL)	37.5	37.5	(0-100)
MENTAL HEALTH INDEX (MHI)	43.6	45.0	(0-100)
PAIN INDEX (PAIN)	50.4	47.0	(0-100)
VITALITY (VITAL)	36.1	31.3	(0-93.8)
GENERAL HEALTH PERCEPTIONS (GHP)	38.0	36.0	(0-92)

高得点ほど主観的評価がよいことを表す

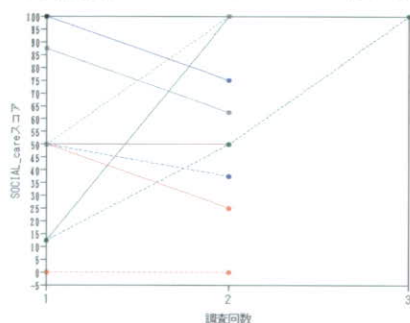
表6 介護者QOL
SF-36(0-100)経時変化

	1回目(N=12)	2回目(N=12)	3回目(N=1)
PFI	90(8.7)	88.2(10.6)	100
ROLPH	73.9(34.4)	71(31.7)	100
ROLEM	76.5(34.9)	76.5(25.8)	100
SOCIAL	55.7(37.2)	61.4(32.8)	100
MHI	71.8(17.6)	63.6(21.1)	70
PAIN	64.6(23.1)	68.7(22.6)	51
VITAL	61.9(24.1)	55.1(26.6)	68.75
GHP	70.3(18.5)	64.8(13.8)	67

得点が高いほど主観的評価が高いことを表す

今回の結果では、数値は少し変化したが、新しい知見は得られなかった。経時変化をみることができた症例は13例に止まった。経時変化をみることの重要性はスケールを例にすれば、平均値での変化以上に変動が激しいことが伺える(図1:SF36のSocialのドメインを1例に示す)。

図1 介護者QOL SOCIの経時変化



2、米国FDAで検討中のPatient-Reported Outcome (PRO) ガイドラインについて
(<http://www.med.kobe-u.ac.jp/ijpcsymp/PRO.htm> 日本語版が参照できる)

研究者の一人(大生)は2007年10月10-13日、トロントで開催された14th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL)に出席し、'Coping with the Validation Requirement of the FDA PRO Guidance: The intersection of Science and Practice' というワークショップに参加し、以下のこ

とを認識した。

(1) PRO というややあいまいなものに対して、米国の製薬企業ははっきりした方針を研究者に求めている。そして、製薬会社の研究者はそれをリスクと感じている。

(2) 痛みなどの症状、QOLやケアの経験はPROでなければ測れない。政策決定者もその点は無視できない。

(3) PROの意義としては、1)患者しかわからない治療効果があること、2)患者は治療の効果に関する独自の見方を提供できること(治療効果の患者の視点からの把握)、3)定型的な評価法の方が非定型的な聞き取り調査よりも信頼性が高いと考えられること(臨床医の聞き取りというフィルターにかけた場合には、重要な情報が失われるおそれ)。

(4) PROでの大事なドメイン・emotional distress, fatigue, pain, physical functioning, social role participation などがあること。

(5) PROについては、企業も政府機関もしっかりしたValidation Processを求めている。

(6) PROには多くのものがあり、QOLも主要ではないにしても、大切なアウトカムの一つであること。

3、「QOL」についての文献検索

Medlineでの検索や参加したISOQOLでの討論で抽出した論文の要点を以下のようにまとめた。

(1) QOLの定義とQOLスケール

QOLと健康関連QOLについてはBMJのシリーズが示唆的である^{2)~5)}。後者は健康についてのExpectationとそのExperienceのGapであり、そしてQOLの認識は人により、あるいは同一人でも時期により異なる。QOLは個人的な構成概念であり、測定にはその考慮が必要であるが、多くの使用されている方法は、患者Centeredではなく、患者の選択や重み付けを制限している。

スケールの作成には、通常科学的な手順を経ているが⁶⁾、最終的な決定は研究者が行っており、重み付けや枠組みが決まっている。しかし変容をどう扱うかが課題である。

(2) QOL と呼ばれているもの

個々の論文については枚挙に暇がないが、最近のものでも、健康関連 QOL (SF36) の一部のドメインの改善 (身体機能) だけで、リハビリテーションの介入による QOL の向上として報告している⁷⁾。また、QOL の複数のスケールを用いて身体的な機能低下があっても保持される QOL の一面があることを示しているものもある⁸⁾。

(3) リスponsシフトとアウトカム評価

特に慢性疾患などでは、生物学的な効果以外に患者の適応や姿勢により、評価が変化していくことがあり、これをリスponsシフトと呼ぶが、

(a) change in the respondent's internal standards of measurement (recalibration)

(b) change in the respondent's values (reprioritization)

(c) redefinition of life quality

(re-conceptualization) に分けられ、図 2 (文献

9 より) のような要素で変化する⁹⁾。この評価には Then test (過去の状態について思い出すのではなく、今の基準でいざばどう評価できるかを訊く) が用いられることが多い。また、個人別 QOL 評価法 (たとえば SEQoL-DW: 平成 18 年度報告書に記載) は、(a) のスケールのものさしの変化のみならず、(b) の重み付けの変化や (c) の重要な要素の変更も描出できることが示されている¹⁰⁾。

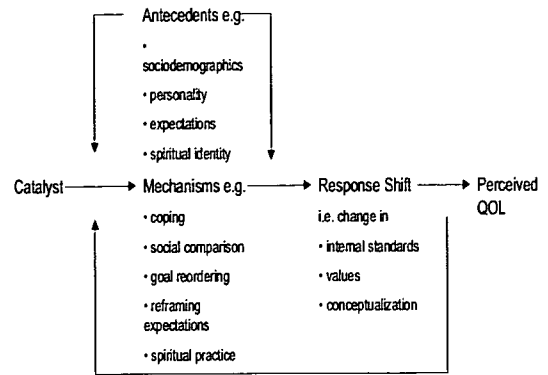


Figure 1
Sprangers and Schwartz (1999) theoretical model of response shift and quality of life

Catalysts: health status Δ , life event, intervention....

Antecedents: characteristics of the person, culture, environments...

Mechanisms: behavioral, cognitive, or affective process to accommodate Δ in catalysts

Response shift: Δ in internal standards, values, or conceptualization

図 2

D. 考察

1、最終の集計結果について

経時的な経過を終えなかったことや、協力頂いた集団の偏りもあり、これまでの報告の域は出ない。しかし結果の最後の部分で述べたように、理由の平均値や横断的な調査では得られないものが経時的な調査では得られる可能性が十分にある。しかし、日常診療やケアの中に組み込まれた形ではないと、十分なフォローアップは困難であることを痛感している。幸い、わが国では患者個人票を利用した患者全体の把握が可能になってきており、また JaCALS の調査プロジェクトもあり、病型別の臨床経過など QOL 以外項目については縦断的な調査ができるようになってきている。本研究の課題の一部についてはそれらの調査研究に期待することができると思われる。本研究で使用したアンケート項目は米国のデータベースとほぼ同じであり、蓄積されたデータの利用は参加者にこれからもオープンであることを明記しておきたい。

2、PRO と QOL

アウトカムとしての QOL については、臨床試験では項目の一部となるのでこれからは慎重な扱いが必要である。何を QOL の要素とするかは患者の声を聞きながら常に研究者は虚心坦懐でなくてはならな

いであろう。「痛み」など介入への効果判定評価に使われるような PRO と、枠組みがある程度かちつとした健康関連 QOL (おそらく ADL+ムード+介入への満足感)、真の意味での QOL は区別していくことが重要であり、観察期間、疾患により、選択されるスケールや含まれるドメインに十分な考慮が必要である。

3、レスポンスシフト (Response shift) とアウトカム評価

Response shift のため、治療の本来の効果やインパクトがマスクされる可能性もあり、検討を要する場合もある。また、特に慢性、難治疾患では適応・順応が促進され、これが QOL の改善効果となることもある。評価には、ドメインが予め設定されているスケールと個人別 QOL スケールの併用や使い分けや THEN Test も解析の妥当性確認に取り入れていくべきであろう。いずれにしても前項でも述べたが、患者などの視点・さらには参加が不可欠である。一般的に QOL 測定は患者に振り返りを促すことになり、特に個人別 QOL スケールは価値観の変容を促進する場合もある。

E. 結論

最後に提言として以下にまとめる。神経学会などの治療ガイドラインの改訂について検討する機会があれば考慮していただければ幸いである。

1、急性期や観察期間が短い場合は、軽症の場合は、いわゆる健康関連 QOL スケールで対応できる場合もある。しかし、慢性期や観察期間が長く、更に重症化して、身体機能などの低下が目立つ場合は、上記では対応できず、個人別 QOL スケールでの対応が考慮されるべきである。

2、適応・順応とレスポンスシフトは関連が深く、QOL スケールの評価に十分な配慮が必要で、研究に当たっては、Then test などの併用や、レスポンスシフトを描写できるスケールの使用が望ましい。

3、いやしくも QOL という名前で論じる時には、疾患の患者さんや周囲の人々に対してのインパクトにより、考えるべき深さ(詳しさ)を明確にすべき

で、測定がなじむか(適切か)は常に注意すべきである。

4、ALS に対しては測定の結果を政策判断に用いるよりも、個々人でのレベルで測定の手順が介入となり、QOL の書き換え・向上へ資するということが重要と思われる。

謝辞：この調査にご協力頂いた先生方に深甚なる謝意を表します。蓄積データの活用について、ぜひご利用をお願いします。

また、SEQoL-DW については大生が属している特定疾患の QOL の向上に資するケアの在り方に関する研究班の研究費で WEB サイト開設予定です。

F. 文献

- 1)山口拓洋ら:脳と神経,483 - 494,2004
- 2)Carr AJ et al:BMJ,1240-1243, 2001
- 3)Higginson IJ et al:BMJ, 1297-1300, 2001
- 4)Carr AJ et al:BMJ ,1357-1360, 2001
- 5)Addington-Hall J er al:BMJ, 1417-1420, 2001
- 6)大生定義:日内会誌,1521-1524,2007
- 7)Dal Bello-Haas V et al:Neurology, 2003-2007, 2007
- 8)Robbins RA et al: Neurology,442-444, 2001
- 9)Sprangers MA et al:Soc Sci Med,1507-1515, 1999
- 10)Ring L et al:Health and Quality of Life Outcomes 3, 55 2005

G. 健康危険情報

特記すべきことなし。

H. 研究発表

- 1.論文発表 未
- 2.学会発表 2006年11月30日-12月2日横浜で開かれた 17th International symposium on ALS/MND の session 9B で山口により、口演。 Yamaguchi T et al.Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 7(Suppl); 56 2006

I. 知的所有権の取得状況

- 1.特許取得：該当せず
- 2.実用新案登録：該当せず
- 3.その他：該当せず

ALS 多発地における疾患関連要因の検討-血中元素について-

紀平 為子¹、浜 喜和¹、岡本 和士²、三輪 英人¹、近藤 智善¹

1 和歌山県立医科大学 神経内科、2 愛知県立看護大学 公衆衛生学

「研究趣旨」紀伊半島南部と Guam 島では 1960 年代の疫学調査で筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の多発が認められた。1980 年代以降 Guam 島での多発は消失したとされ、紀伊半島南部でも発症率は減少傾向を示している。紀伊半島南部と Guam 島における環境分析的調査では ALS 多発地域に共通して河川、土壌中の Ca, Mg 低値が認められた。これらより ALS 多発に環境要因や社会経済的要因の関与が推察され、慢性的 Ca, Mg 欠乏の病態への関与が推察された。本研究では ALS の疾患関連要因をさらに検討するため、紀伊半島南部多発地（K, N 地域）住民と対照地域住民および県内 ALS 患者において血清元素測定を行い、多発地住民の特性を明らかにした。血清元素は Ca, Mg, Cu, Zn, および血清 PTH-intact、さらに IGF-I 濃度を測定した。結果、多発地 K 地域住民では対照住民に比し血清 Ca, 補正 Ca が有意に低値、血清 Zn は有意に高値を示した。Intact PTH は K 住民では低値傾向であったが有意差を認めなかった。多発地 N 地域住民では、補正 Ca 値は低値を示したがそれ以外は対照と差を認めなかった。ALS 患者では血清 Ca, Cu, Zn, intact PTH, およびアルブミンの低値を認めた。多発地住民の特徴は ALS 患者と必ずしも一致しないが、これらがリスク要因として作用するか今後更に検討が必要である。

A. 研究目的

1960 年代の疫学調査で紀伊半島古座川地区¹⁾、穂原地区、Guam 島南部において ALS の集積発症が明らかにされた^{2,3)}。これら ALS 多発地では 1980 年代に一旦発症率の低下が示され、Guam 島での多発は消失したと報告されている。和歌山県における最近の疫学調査では紀伊半島南部地域では他地域に比して発症率はなお高値であるものの 1960 年代に比べると減少傾向を示し、さらに発症年齢の高齢化が確認された⁴⁾。これらより、ALS 発症に環境要因や社会経済的要因の関与が推察されている。紀伊半島南部と Guam 島の環境分析的調査から ALS 多発地では河川、土壌中の Ca, Mg 低値が示されたことから、ALS の病態仮説として慢性的 Ca, Mg 欠乏から惹起された二次性副甲状腺機能亢進症による骨や腸管からの Ca 吸収亢進と軟部組織への有害元素沈着が神経障害性に作用すると推察された³⁾。本研究では ALS の疾患関連要因をさらに検討するため、多発地である K 地域と N 地域（N 地域では生活・食習慣において最近著しい変化を示している）および県内非発症住民（以下、C 住民）と県内 ALS 患者の血清元素測定を行い、多発地住民の特性を明らかにした。

B. 研究方法

和歌山県内非発症 C 住民、多発地 K 住民、多発地 N 住民を対象とし、住民基本検診時期に血中 Ca, Mg, Cu, Zn, intact PTH, IGF-I 濃度を測定した。ALS 患者は受診医療機関で採血した。検査方法は Ca: OCPC 法、Mg: キシリジルブルー法、Zn: 原子吸光分析法、Cu: 比色法、IGF-I: RIA 固相法、intact PTH: 電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) で同一の検査機関に依頼

した。本研究への参加に関し文書による同意を得た。また本研究計画は和歌山県立医科大学倫理審査委員会承認された (No. 288, 289)。

C 住民 279 名、N 住民 242 名、K 住民 179 名、ALS 患者 95 名において採血した。表 1 に対象者の属性を示した。

表 1. 対象住民と ALS 患者の属性

	N	女性	男性
C 住民	279	164	115
年齢		60.3±14.7	58.5±15.8
N 住民	242	151	91
年齢		55.0±12.8	60.8±9.5
K 住民	176	106	70
年齢		67.4±9.5	69.3±9.6
ALS	95	35	60
年齢		63.1±9.7	64.1±10.0

C. 研究結果

血清 Ca, アルブミン補正 Ca, intact PTH の測定結果を表 2 に示した。血清 Ca 値は K 住民では C 住民に比し有意な低下を示し ($p < 0.01$)、N 住民では C 住民と K 住民の中間的な値を示した。ALS 患者では血清 Ca 値の有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。血清 Ca 値は血中で約半分がアルブミンと結合するとされ、アルブミン値で補正する必要がある。ALS では血清アルブミン値は C 住民に比し有意に低値を示した。Payne の式を用いた血清アルブミン値による補正 Ca

値はALSとC住民で有意差を認めなかった。

表2 血清Ca, 補正Ca, intact PTH濃度

	Ca (mg/dl)	補正 Ca	Intact PTH (pg/ml)
C	9.37±0.37	9.02±0.36	44.5±15.8
K	9.01±0.33*	8.75±0.29*	41.3±13.9
N	9.30±0.35	8.80±0.29	46.4±17.2
ALS	9.02±0.46*	9.08±0.41	36.4±16.0*

Mean±SD, normal range, Ca: 8.6-10.8 mg/dl, intact PTH: pg/mL.

Intact PTH 値は血中イオン化 Ca 値に反応して増減するが、全体としてALSで低値であった。しかし、個々の症例ではばらつきが大きかった。血清無機 P は N 住民(3.63±0.62 mg/dl), K 住民(3.5±0.6), ALS(3.49±0.68)であり各群で有意差を認めなかった。

次に加齢と血清元素の変化について、10歳年齢階級毎に血清Ca, アルブミン補正Ca, intact PTH 値を検討した。血清Ca 値は、K 住民ではC 住民に比し60歳代、70歳代、80歳代で有意な低値を認めた。N 住民ではC 住民に比し40歳代から80歳代まで低値を示す傾向があったが、有意な差は認めなかった(図2, **:p<0.01)。

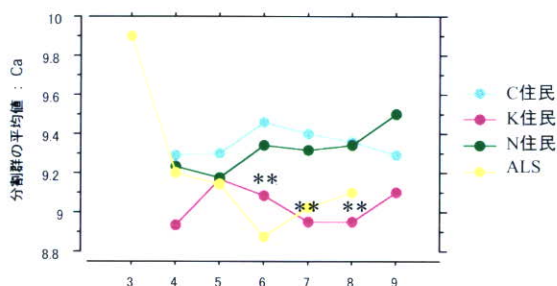


図2. 各地域とALSの年齢階級毎血清Ca値

アルブミン補正Ca 値についてもK 住民ではC 住民に比し50歳代から80歳代まで有意な低値を示したが、N 住民ではC 住民とK 住民の中間的な値を示した(図3)。

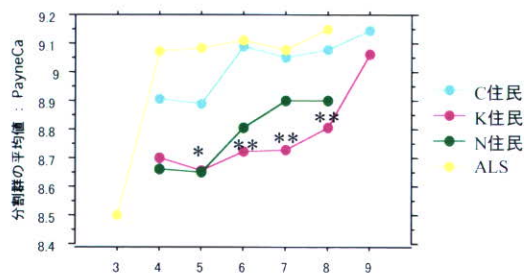


図3. 各地域とALSにおける年齢階級毎補正Ca値

Intact PTH 値はK 住民においてC 住民に比し各年代で低値を示した。N 住民では血清 intact PTH 値の変動が大きかった(図4)。

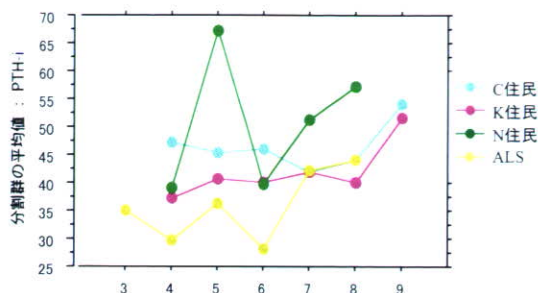


図4. 各地域とALSにおける年齢階級毎 intact PTH 値

血清Cu 値はK 住民とC 住民、K 住民で有意な差を認めなかった。ALS では有意な低値を認めた(p<0.05)。血清Zn 値はK 住民においてC 住民に比し有意な高値を認め、ALS では有意な低値を認めた(表3, p<0.05)。

	Cu (mg/dl)	Zn (μg/dl)
C 住民	120.86±21.9	108.4±15.2
K 住民	120.2±10.0	114.3±16.4*
N 住民	118.0±17.2	107.2±29.1
ALS	104.8±25.0*	79.5±14.0*

表3. 血清Cu, Zn 濃度

Mean±SD, normal range, Cu: 78-131 mg/dl
Zn: 61-121 μg/dl.

次に血清Cu, Zn 濃度の年齢による変化を検討した。血清Cu 値は3地域間で差を認めなかった。血清Zn 値はK 住民でC 住民に比し50歳代から80歳代で有意な高値を認めた(図5, *: p<0.05)。

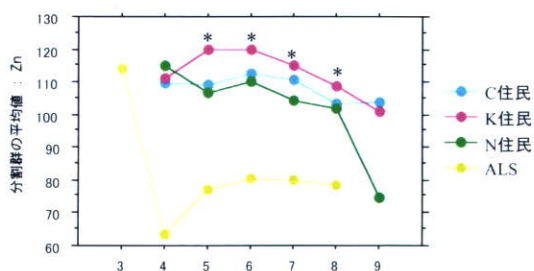


図5. 年齢階級毎血清Zn 値. *: P<0.05.

血清中 IGF-I 濃度はALS と対照群で有意な差を認めなかった(図6)。K 住民はC 住民とほぼ同様の値であったが、N 住民では高い傾向を示した。一方ALS

ではC住民およびK住民より高い値を示し、神経栄養因子であるIGF-IはALSではむしろ反応性に上昇している可能性が推察された。

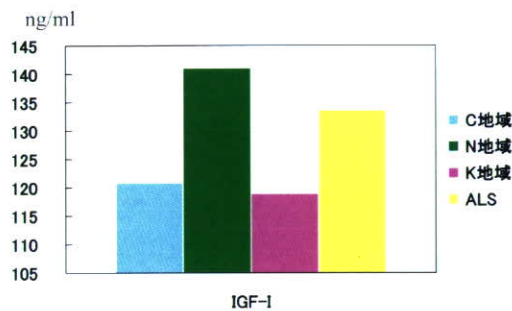


図6. 血清 IGF-I 濃度

D. 考察

本研究において、多発地K住民では対照に比し血清Ca、補正Caが有意に低値、血清Znは有意に高値を示した。Intact PTH、無機Pは差を認めなかった。多発地N地域は最近生活・食習慣に著しい変化が認められている。N住民の血清Ca、Mg、Cu、Znは対照と比し有意差を認めなかったが、補正Ca値は低値を示した。ALS患者では血清Ca、Cu、Zn値およびアルブミン値は対照に比し有意な低下を示したが、補正Ca値は有意差を認めなかった。

ALSの原因や発病メカニズムはなお不明であるが、多発地の環境分析的検討から、慢性的低Ca状態による神経障害が一つの仮説として考えられた。すなわち、慢性Ca欠乏によるPTH分泌増加、それによる消化管からの有害元素の吸収促進、骨からのCa遊離、脳脊髄内へのCa蓄積などが細胞障害性に作用する可能性が考えられた³⁾。本研究では上記の仮説を検討するために多発地住民を生活習慣の違いによって2地域に分け、従来と類似の生活習慣を示しているK地域住民と最近著しく変化したN地域住民および県内対照C住民で比較した。K地域住民では血清Caとアルブミン補正Ca値はともに低値を示し、PTHも低値であった。K住民では飲用水として生水を飲むことが多く、血清Ca値の低値はCa含量の低い飲用水による可能性が考えられた。PTHが低値を示したことは、前述の仮説とは異なった結果であった。N住民では血清元素値は対照と同様であったが、補正Caのみ低値を示した。N住民では血清アルブミン値がC住民と同様高くなっており、生活習慣の変化を反映している可能性が考えられた。

細胞外Ca濃度は、CaイオンをリガンドとするCa感受容体とPTHの相互作用を通じて狭い正常範囲内に維持されている。Ca感受容体は副甲状腺内と甲状腺のカルシトニン産生細胞、脳、腎に存在し高濃度のCaによって受容体が刺激されると、PTH分泌は抑制される。Ca濃度が正常値から7.5~8.0 mg/dLまで低下するとPTH分泌が基礎値の5倍まで急速に増加するとされる⁵⁾。本研究ではK住民の血清Ca、補正Ca値は低いにもかかわらずPTHが低値であることから、慢性的Ca欠乏によりCa平衡のset pointが低く設定

されている可能性、Ca感受容体の感受性の変化などが原因として推察された。

一方、ALS患者の血清Ca値は低値であったが、血清アルブミン値が低いことから補正Ca値は対照と同様であった。PTHはALSで対照に比し低値を示し、さらにK住民と比較しても低値を示した。ALS患者で血清補正Ca値が対照と同様であるにもかかわらずPTHが低値を示したことはCa感受容体の感受性亢進、過剰なPTH分泌抑制、PTH産生低下などが考えられるが、ALS患者における血清CaとPTHについてさらに検討する必要がある。

次に血清Cu、Znの測定では、K住民でZn高値が認められた。Ca欠乏状態では元素間相互作用によりZnなど他元素の吸収が増加するとされ⁶⁾、K住民の血清Zn高値は血清Ca低値による可能性が考えられた。Znは多くの酵素の必須成分であり神経細胞に保護作用がある一方、過剰なZnは虚血や加齢、酸化的ストレス下で神経細胞障害性に作用すると報告されている⁷⁾。多発地K住民では各年代で血清Zn高値がみられ、加齢とともに神経組織にどのような意味を有するか今後検討が必要である。

ALS患者では血清Cu、Znは対照に比し低値を示した。Cu、Znの低下の原因として一般的に低アルブミン血症、急激なストレス、食事性、慢性的な摂取量の不足、腸管からの吸収障害、利用の亢進あるいは排泄増加、組織への沈着などが知られている。本研究でのALS患者の採血は多くの場合初診時に行っており、嚥下障害などによる摂取低下の影響は低いと考えられる。しかし血清アルブミン低値とともに血清Cu、Zn低値が認められたことから、これらが発症初期から認められるのか、あるいは経過とともに出現するか、消費増大や組織への沈着/分布などによるのか等さらに検討する必要がある。最近Guam ALSとPD患者で細胞内Ca、Mg濃度平衡に関する蛋白であるtransient receptor potential melastatin (TRPM) 2,7の変異が発見され、これらの変異と環境要因との相互作用 (gene-environmental interaction) による病因への関与が推察されている⁸⁾。本研究によるALS多発地住民の特徴がALSの発症にリスク要因として関与するのか今後さらに検討が必要である。

E. 結論

多発地住民では血清Ca、補正Caの有意な低値、血清intact PTHの低値、血清Znの有意な高値を認めた。ALS患者では、血清アルブミン、Cu、Zn、PTH-intact濃度の低値を認めた。多発地住民では慢性的ミネラル欠乏が特徴であり、ALS発症のトリガーあるいは増悪因子として作用するかさらに検討する必要があると考えられた。

文献

1) 木村潔、八瀬善郎、東雄司、他：筋萎縮性側索硬化症の研究 (I) 紀伊半島における地理医学的・疫学的及び遺伝学的研究 (その I) . 精神誌, 1963; 65:31-38.

- 2) 松本宣光：紀伊半島南部牟呂地方における筋萎縮性側索硬化症の疫学的遺伝学的研究。和歌山医学、1967; 18: 33-45, .
- 3) 八瀬善郎：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症。神経内科、1975; 2: 17-24.
- 4) T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, et al: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders, 2005; 6: 155-63.
- 5) Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. Amer J Med 1999; 106: 238-253.
- 6) Weisstaub A, de Ferrer PR, Zeni S, de Portela ML. Influence of low dietary calcium during pregnancy and lactation on zinc levels in maternal blood and bone in rats. J Trace Elem Med Biol. 2003; 17: 27-32.
- 7) Tonder N, Johansen FF, Frederickson CJ, Zimmer J, Diemer NH. Possible role of zinc in the selective degeneration of dentate hilar neurons after cerebral ischemia in the adult rat. Neuroscience Lett. 1990; 109: 247-252.
- 8) Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, Calderon FR, Ryazanov AG, Haymer DS and Garruto RM. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 11510-5.

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, K Okamoto, H Miwa, T Kondo. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders. 2005; 6: 155-63.
- 1-2 Kihira T, Utunomiya H, Kondo T. Expression of FKBP12 and ryanodine receptors (RyRs) in the spinal cord of MND patients. Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2005; 6: 94-99.
- 1-3. 浜喜和、紀平為子、大川真沙江、梶本賀義、檜皮谷泰寛、森田修平、中西一郎、三輪英人、近藤智善。筋萎縮性側索硬化症患者における錐体外路症状の臨床的検討。脳神経、2006; 779-784: 2006.
- 1-4. Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, Ohara K, Ogata K, Takahama S, Wada M, Kihira T and Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. Neuropathology 2006; 26: 115-128.
- 1-5. T Kihira, A Suzuki, T Kubo, Kondo T. Expression of insulin-like growth factor-II and leukemia inhibitory factor antibody immunostaining on the ionized calcium-binding adaptor molecule 1-positive microglia in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. Neuropathology 2007; 27: 257-68.
- 1-6. Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T:

The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Japan. Amyotrophic Lateral Scler. 2007; 8:150-6.

2. 学会発表

- 2-1. Tameko Kihira, MD¹⁾, Kazushi Okamoto, MD²⁾, Seizi Kanno¹⁾, MD, Hideto Miwa¹⁾, MD, Tomoyoshi Kondo. Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. World Congress of Neurology 2005, Sydney, Australia.
- 2-2. 紀平為子¹⁾、神埜聖治¹⁾、浜喜和¹⁾、三輪英人¹⁾、近藤智善¹⁾、岡本和士。ALSの発症関連要因に関する疫学的検討。第47回日本神経学会総会。2006, 東京。
- 2-3. 紀平為子、近藤智善、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕、永井正規。筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因解明に関する疫学的検討-地域間格差の検討- H18 年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班会議 平成 18 年 6 月, 埼玉。
- 2-4. 紀平為子, 石口宏、近藤智善、入江真行、幸村陽子、榎本紗耶香、吉野孝、西嶋和代。重症神経難病患者の在宅療養における災害時支援の試み。第 3 回日本難病医療ネットワーク研究会、2006, 大阪
- 2-5. 紀平為子、村田顕也、鈴木愛、久保友美、三輪英人、近藤智善。筋萎縮性側索硬化症脊髄における IGF-I, IGF-IR, IGF-II および IGF-IIR 免疫染色性について。第 47 回日本神経病理学会。2006, 岡山。
- 2-6. 紀平為子、近藤智善、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、三宅吉博、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕、永井正規。和歌山県における筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班会議、平成 18 年 6 月、埼玉
- 2-7. 紀平為子、梶本賀義、大川真沙江、浜喜和、吉田宗平、三輪英人、近藤智善。筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因の検討-発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について-第 4 回日本神経学会総会。2007, 名古屋。
- 2-8. 紀平為子、鈴木愛、近藤智善、若山育郎、吉田宗平、Ralph M. Garruto。筋萎縮性側索硬化症脊髄における IGF-I, GSK の免疫組織学的検討-第 2 報-第 48 回日本神経病理学会。2007, 東京。
- 2-9. Tameko Kihira, Kanno S, Miwa H, Kondo T, Okamoto K. Evaluation of the role of exogenous risk factors in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 17th International Symposium on ALS/MND. Dec. 2006, Yokohama, Japan.
- 2-10. Tameko Kihira, Hama K, Nakanishi I, Hiwatani Y, Okawa M, Miwa H, Kazushi Okamoto, Tomoyoshi Kondo. Longitudinal changes in age at onset and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis in W Prefecture. 18th International Symposium on ALS/MND. Dec. 2007, Toronto.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

ALS 患者の固視による温度眼振の増強反応について

林 秀明¹⁾ 川田明広¹⁾、清水俊夫¹⁾ 長尾雅裕¹⁾ 平井健¹⁾
魚谷恭太郎¹⁾ 内藤理恵²⁾
都立神経病院 脳神経内科¹⁾ 神経耳科²⁾

研究要旨

今回、前庭器官刺激で生じる誘発眼振（温度眼振）に対する随意的固視による抑制の程度から、ALS の外眼運動系の核上性障害を観察した。固視による温度眼振が増強される症例（Augment Response =AR）が6例認められた。ALS の随意運動障害の進行で、随意的な saccade eye movement に関わる前頭眼野の固視障害に加え、視覚を含めた多くの求心的統合機能をもって smooth pursuit eye movement に関わる下頭頂葉にも障害が加わり、固視による抑制解除が強調された可能性が示唆された。

A. 研究目的

全ての運動系を系統的に変性していく ALS での外眼運動系は長い間、決して障害されないと考えられてきた。しかし、ここ 30 数年来の呼吸運動系を越えた臨床観察の蓄積から核上から障害されること¹⁾が明らかとなってきた。今回、障害されにくい外眼運動系に加わる ALS の進行性の運動障害の特徴を前庭器官刺激で生じる誘発眼振（温度眼振）に対する視覚系の前庭系への干渉—抑制である「随意的固視による抑制」の程度を見ることから検討した。

B. 研究方法

Caloric nystagmus の Visual suppression test が行なわれた ALS 患者で AR (Augment Response)を認めた 6 症例についての個々の症例の臨床経過と、AR が観察された時点で

の臨床的な眼球運動障害とコミュニケーションの評価、及び水平方向の Caloric nystagmus、Optokinetic nystagmus (OKN)、Saccade eye movements (SEM)、Smooth pursuit eye movements (SPEM)を ENG 所見から整理した。

C. 研究結果

6 例は表に纏めた。呼吸運動系麻痺後に認めた 4 例のうち、3 例は核上性の運動障害が加重されて minimal communication state (MCS)の症状を呈し、1 例はその後 totally locked-in state(TLS)に移行した。残りの 2 例は呼吸運動系麻痺前に AR を認め、1 例は臨床的に眼球運動系に異常が認められない早期に呼吸筋麻痺で死亡した。他の 1 例は外眼運動系と顔面筋の麻痺から始まり、AR の認められた時点で眼球運動は垂直方向の完全麻痺に

加えて水平方向にも障害が進行しコミュニケーションは言語と手足を用いて行われ、外眼運動系麻痺が先行して呼吸運動系麻痺で死亡した。AR 時の ENG 所見については、6 例に共通して Canal paresis を認めた。また、1 例の未検例を除き、5 例に OKN の触発低下、SEM と SPEM に異常所見を認められた。

また、case 5 と case 6 で時間を置いて記録できた。Case 5: 2004. 6/14 CN (10 %/C) (Rt. 16°/S : Lt. 10°/S) ・ VS (Rt. 0% : Lt. -100 %), OKN (Rt. 11°/S : Lt. 14 %/S), 2005. 10/ 7 CN (3 %/C) (眼位側方で眼振誘発せず), OKN (Rt. 0°/S : Lt. 0 %/S) Case 6: 1996. 5. 27 CN (20 %/C) (Rt. 48°/S : Lt. 13°/S) ・ VS (Rt. 80% : Lt. 63 %), OKN (Rt. 85°/S : Lt. 100°/S), 2006. 9. 27 CN (3 %/C) (Rt. 20°/S : Lt. 8 %/S) ・ VS (Rt. 判定不能 (ノイズ多く) : Lt. -13%), OKN (Rt. 7°/S : Lt. 2°/S) であった。Case 6 での CP は当初は VS されていたが、10 年後には AR となっている。2 例とも OKN の触発低下は経過とともに進行していた。

AR を呈した 6 例の纏め

Age (歳)	Sex	Onset	Horizontal canal paresis	ENG recording site	Vertical canal paresis	Horizontal canal paresis	OKN (眼位)	Canal paresis (眼位)	Canal paresis (眼位)	Canal paresis (眼位)
Case 1	54 (M)	上脱 11m	TPPV (眼位)	3y 5m (眼位)	+	-	+	+	+	+
Case 2	53 (M)	下脱 4y	TPPV (眼位)	4y 6m (眼位)	+	-	+	+	+	+
Case 3	62 (M)	発 7m	deceased	4m	-	-	+	+	+	+
Case 4	58 (M)	下脱 3y 1m	TPPV (眼位)	9y 10m (眼位)	+	+	発脱	+	発脱	発脱
Case 5	54 (M)	上脱 5y 9m	deceased	2y 7 m	-	-	+	+	+	+
Case 6	39 (F)	上脱 5y	TPPV (眼位)	13y (眼位)	+	-	+	+	+	+

D. E. 考察と結論

固視による温度眼振の増強は、failure of visual suppression (FVS) の強い表現として、脳血管障害、脳腫瘍及び脊髄小脳変性症、進

行性核上性麻痺、フィッシャー症候群などで報告されてきた。FVS の発症機序は、1974 年に竹森 & Cohen²⁾ の猿の小脳扁桃障害で生じることが示され、人でも 1980 年に佐藤ら³⁾ は脳血管障害、脳腫瘍のテント上・下病変の ENG 所見を比較してテント下病変に FVS が多いこと及び、OKN 障害、SPEM 等の障害が併存することを報告している。しかしながら、1981 年に、竹森⁴⁾ はテント上の頭頂葉病変を上・下部に分けた下部頭頂葉病変で、OKN、SPEM 障害に併存して、FVS、時に AR が生じることを報告している。ところで、2003 年に、内藤ら⁵⁾ も正常人に PET を用いて、温度眼振時に下部頭頂葉を含む頭頂眼野 (Parietal eye field=PEF) 領域、固視による温度眼振抑制時に前頭眼野を含む前頭眼野 (Frontal eye field=FEF) 領域が腑活されることを示している。今回の 6 例の AR 呈示例の臨床症状と経過を含めた ENG 所見から、ALS では前頭・頭頂葉を含めた機能低下で温度眼振の誘発の低下が生じても固視抑制は保たれている時期を越えて、OKN や SPEM の障害が加重されて、FEF からの固視による前庭入力に対する抑制が更に弱まると、視覚系を含む下部頭頂葉への統合感覚入力が相対的に強まって AR となる可能性が示唆された。このことは、直立二足歩行 (立位歩行) で必須となる前頭眼野と頭頂眼野との機能連携という、「新しく構築された視覚・前庭機能の統合下での動的な空間認知機能」が障害されて、系統・個体運動発達の古い VOR 系が残ることを示している。このような視覚系による前庭系への干渉・抑制の系にも、「ALS で

は新しい運動機能系から障害される」とい
う障害機序が働いていることが考えられた。

F. 文献

1) Hayashi.H. et.al Neurology. 37:1431,
1987.

2) Takemori. S. et.al Brain Res 72:213,
1974.

3) Sato. Y. et.al Arch Neurol 37:35, 1980

4) 竹森節子 耳鼻科臨床 74:11;2615,1981

5) Naito. Y et.al. Brain 126:1562, 2003.

筋萎縮性側索硬化症における正中神経刺激 体性感覚誘発電位と sensory gating

清水俊夫¹⁾, 林 秀明¹⁾, 釘尾由美子¹⁾, 粟津由実¹⁾, 鏡原康裕¹⁾, 小森哲夫²⁾

1) 東京都立神経病院 脳神経内科, 2) 埼玉医科大学 神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者において、正中神経刺激体性感覚誘発電位を調べた。対象は ALS 患者 26 例、健常正常人 11 例で、患者群は初期群 14 例と、呼吸器装着下の進行期群 12 例に分けて検討した。正中神経を手首にて電気刺激し、頭頂部 N20 および前頭部 N30 を記録し、その振幅と、N20 上の高周波成分(HFO)の振幅を計測した。また健常人および初期群患者において刺激中に手指運動を行わせ、それぞれの振幅の減衰率(gating ratio)を検討した。ALS 初期群では、N20・N30 ともに振幅が有意に増大し、HFO も増大傾向を示した。一方進行期群では、N20・N30 ともに振幅が有意に低下し、HFO も低下傾向を示した。Gating ratio は正常に保たれていた。N20・N30・HFO の振幅増大は運動野の変性に伴う一次感覚野および運動野の可塑的な変化を、振幅低下は変性に伴う皮質興奮性の低下もしくは感覚入力障害を示唆している。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンの系統変性疾患である。中枢神経系においては、様々な疾患において可塑的な機能変化が生じることが知られているが、一次運動野の選択的変性疾患である ALS においては、どのような可塑的な変化が他の大脳皮質に生じているかは、検討されていない。一方、ALS においては、感覚神経系も subclinical に障害されるという報告もあり、また人工呼吸器装着後のある患者群では多系統に変性が及ぶことも知られている。今回、我々は、(1) ALS において中枢感覚機能にどのような可塑的な変化が生じているか、(2) 手指運動時における感覚情報への制御機構(sensory gating)に変化が生じているか、(3) 進行期の患者において subclinical な中枢感覚機能異常があるか、を調べることを目的として、正中神経刺激体性感覚誘発電位を記録し、検討した。

B. 研究方法

対象は、El Escorial 改訂診断基準を満たす clinically probable 以上の ALS 患者もしくは primary muscular atrophy type ALS 患者 26 例(女性 11 例、男性 15 例、平均年齢 66.1 歳;41~84 歳、平均罹病期間 5.8 年;0.4~21.6 年)。患者を呼吸器未装着の初期群(14 例、平均年齢 67.2 歳、平均罹病期間 1.8 年)と、呼吸器装着下にある進行期群(12 例、平均年齢 64.7 歳、平均罹病期間 10.4 年)の 2 群に分けて検討した。健常正常人 11 例(女性 6 例、男性 5 例、平均年齢 59.2 歳)を対照群とした。すべての被験者から事前に検査目的を説明し同意を得た。

方法は、両側正中神経を手首にてそれぞれ 2 回

ずつ刺激し、表面電極より筋電計 Neuropack MEB2000(日本光電)を用いて体性感覚誘発電位(SEP)を記録した。刺激強度は運動閾値上もしくは 7~9mA の矩形波(0.2ms)とし、刺激頻度は 2Hz、300 回加算とし、bandpass は 0.5~3000Hz に設定して記録した。電極は、刺激側 Erb 点、C5S(第 5 棘突起)、CP3/CP4(それぞれ C3、C4 の 2cm 後方)、Fz、F3、F4、および両側耳朵(A+)に置き、Erb 電位(Erb-Fz)、N11、N13(C5S-Fz)、頭頂部 N20(CP-Fz)もしくは CP-A+)、前頭部 N30(F-A+)を記録した。

はじめに手指筋安静状態にて 2 回記録し、その後健常人および初期群患者においては、刺激側手指の随意運動(分離屈曲運動、約 1Hz、self-pacing)を刺激中に行わせながら 2 回記録し、N20 および N30 の振幅の減衰率(gating ratio)を検討した。

パラメータとしては、(1) N20 と N30 の振幅(N20onset-N20peak; N20o/p, N20peak-P25peak; N20/P25, P22peak-N30peak; N30)、(2) 臨床症状(短母指外転筋もしくは第一背側骨間筋の筋力)と N20・N30 の振幅との関係、(3) N20 に重畳する高周波成分(high frequency oscillation; HFO)の振幅を検討した。手指筋の筋力については mild(徒手筋力テスト 4, 5)、moderate(同 3)、severe(同 0, 1)の 3 段階に分類した。また HFO は CP-Fz 導出で得られた N20 に対し、500~1000Hz の digital filter をかけ、N20peak 前の 2 つの HFO を early HFO、N20peak 後の 3~4 つの HFO を late HFO として、各々陽性-陰性ピーク間の振幅を測定した。

統計処理は各群間の比較には Mann-Whitney U test を、振幅の減衰率については Wilcoxon signed-ranks test を用い、危険率 5%以下を統計学

的有意差とした。

C. 研究結果

[1] N20 および N30 の振幅

健常正常人の N20o/p, N20/P25 および N30 の振幅は、それぞれ $3.42 \pm 0.75 \mu\text{V}$, $6.65 \pm 2.23 \mu\text{V}$, $3.55 \pm 1.28 \mu\text{V}$ であった。初期群 ALS では、それぞれ $6.12 \pm 3.34 \mu\text{V}$, $13.18 \pm 9.06 \mu\text{V}$, $5.76 \pm 3.31 \mu\text{V}$ といずれも有意に増大していた(それぞれ $P < 0.001$) (図 1, 2)。一方、進行期 ALS では、それぞれ $2.26 \pm 1.77 \mu\text{V}$, $4.42 \pm 3.49 \mu\text{V}$, $1.12 \pm 1.32 \mu\text{V}$ といずれも有意に減少していた(それぞれ $P < 0.01$) (図 1)。また進行期の患者では、N20 が保たれているにもかかわらず、N30 が消失している症例が散見された(図 3)。

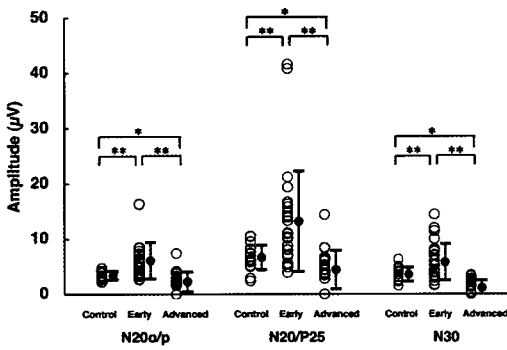


図1. 健常人, ALS患者のN20o/p, N20/P25, N30の振幅

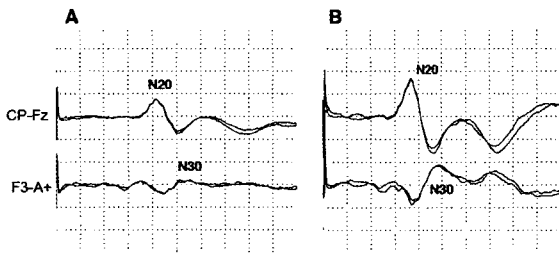


図2. 健常人(A)および初期群ALS患者(B)のSEP波形
5 $\mu\text{V}/\text{div}$, 5ms/div

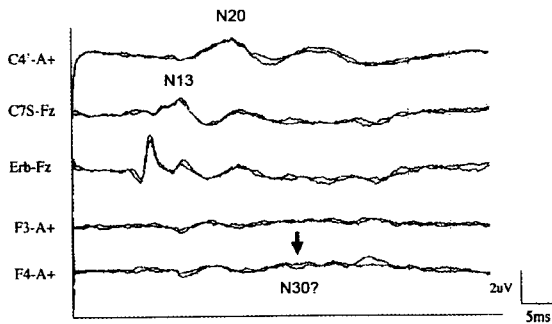


図3. 進行期ALS患者のSEP波形。N30が消失している。

[2] 手指筋力との相関

N20o/p, N20/P25, N30 のいずれの振幅においても、手指筋力低下が mild な群は健常人に比して有意に増大しており、severe な群は有意に減少していた(図 4)。Moderate な群はその中間であり、健常人とは差がなかった。すなわち N20 も N30 も、筋力低下が軽症では振幅が高く、重度になるに従い減少していく傾向が認められた。

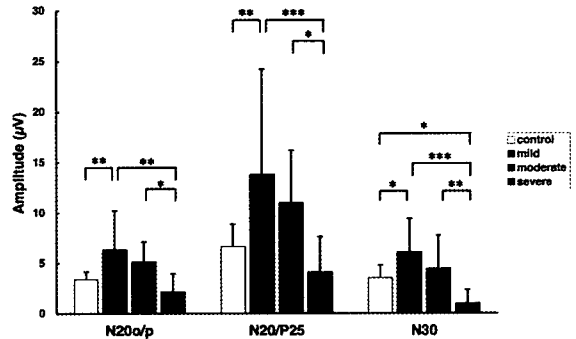


図4. N20, N30の振幅と手指筋力との関係

[3] 振幅の減衰率 (gating ratio)

健常正常人の N20o/p, N20/P25, N30 の振幅減衰率 (gating ratio) は、それぞれ $88.8 \pm 8.7\%$, $79.1 \pm 15.8\%$, $73.7 \pm 20.8\%$ といずれも有意に減衰していた(それぞれ $P < 0.001$)。初期群患者においても、それぞれ $88.8 \pm 13.4\%$, $77.1 \pm 14.0\%$, $73.1 \pm 22.9\%$ といずれも有意に減衰しており(それぞれ $P < 0.0001$)、減衰率については健常人と初期群 ALS 患者間に統計学的有意差は認められなかった。

[4] HFO の振幅

健常正常人では、11人中6人(11正中神経)において再現性のある HFO が得られ、その振幅は early HFO が $0.177 \pm 0.072 \mu\text{V}$, late HFO が $0.258 \pm 0.108 \mu\text{V}$ であった。初期群 ALS では14例中11例(22正中神経)より、進行期 ALS では12例中2例(3正中神経)より、再現性のある HFO が得られた。初期群 ALS の HFO 振幅は、early HFO が $0.285 \pm 0.167 \mu\text{V}$, late HFO が $0.352 \pm 0.234 \mu\text{V}$ であり、統計学的有意差はないものの、増大傾向を示した。進行期 ALS の HFO 振幅は、early HFO が $0.089 \pm 0.030 \mu\text{V}$, late HFO が $0.210 \pm 0.083 \mu\text{V}$ と低下傾向にあったが、例数も少なく有意差はなかった。

D. 考察

以上の結果をまとめると、ALS の初期においては、頭頂部 N20 も前頭部 N30 もその振幅は増大すること、また sensory gating は正常に保たれること、一方

ALSの進行期においては、頭頂部 N20 も前頭部 N30 もその振幅が低下することである。HFO については、評価に耐える記録数が少ないため有意差は出なかったが、N20 の振幅と同様の傾向が得られた。また N20, N30 の振幅が、筋力低下は軽度であれば大きく、麻痺が増悪すると減少することは、ALS は疾患の初期には皮質の興奮性が増大し、逆に疾患の進行に伴いそれは低下していくことを示している。

N20 は一次感覚野の錐体細胞の樹状突起の電位を反映していると考えられている。一次運動野が選択的に障害された場合、N20 がどのように変化していくかはこれまでのところ明確な知見はない。ただ、Hamada さんも我々と同様に ALS の初期に N20 が増大することを報告しており、運動障害に伴う代償性変化であろうと推察している。今回は疾患対象群の検討をしていないので、筋が動かないことによる変化なのか、運動野が変性しつつあることによる変化なのかは不明であるが、疾患の進行とともに振幅が低下していくことを考慮すると、可塑的な変化であることを強く示唆している。

N30 については、その起源はまだ明確には解明されていないが、補足運動野に病変のある患者では N30 が選択的に低下するという知見から、補足運動野がその発生源であろうと言われてきた。しかし、硬膜内電極では記録されにくいことなどから、頭頂葉電位の mirror image であろうという説もある。Rossini さんは、高分解度の SEP の解析から、N30 は二つの成分 (frontal-lateral と frontal-mesial) から構成されると報告しており、このうち frontal-mesial は補足運動野から、frontal-lateral は頭頂葉の電位の mirror image であろうと推察している。一方、視床から一次運動野への求心性入力を反映しているだろうとの考え方や、前運動野の電位を反映しているとの考え方も提唱されている。本研究から N30 の起源を推察することは困難ではあるが、N20 とは明らかに解離する症例があること、また ALS の初期では一次運動野のみが選択的に変性しているであろうと思われることから、一次運動野への求心性入力の可塑的な増大もしくは、一次運動野変性に伴う二次運動野の興奮性増大を示唆していると言える。

可塑的と思われる SEP 皮質成分の増大にもかかわらず、一方で sensory gating は正常に保たれていた。書痙などの focal dystonia では、この gating 機構に破綻を来していると言われていたが、ALS ではこの機構は保たれていると言える。運動出力系が障害され、二次的に感覚入力が増大していたとしても、そのことが逆に遠心性出力の過剰な状態にはなっていないことを示している。また、ALS でよく見られる「身のおきどころのなさ」という症状が、sensory gating 機構破綻によるものではないと言える。

HFO の発生源については、early HFO は 3b 野に

至る視床皮質線維終末部の活動電位および 3b 野皮質内抑制性介在ニューロン起源、late HFO は 3b 野あるいは 1 野・4 野における皮質内抑制性介在ニューロン起源が有力である。本研究では、初期群においてその振幅が増大する傾向にあったが、N20 の振幅の結果とあわせて考えると、一次感覚野の興奮性増大に伴い、二次的に抑制性介在ニューロンが活性化された結果と言えよう。

進行期 ALS では、N20 も N30 もその振幅が著しく低下し、N30 にいたっては消失する症例も見られた。運動野の変性は初期群より高度になっていることを考慮すると、可塑的な変化であることは考えにくく、むしろ、呼吸器装着下にて長期経過を追うことによって変性の範囲が広がった結果と考えるほうが妥当であろう。長期経過の ALS については、病理や画像学的検討から多数の報告があり、前頭葉内側面の萎縮、前頭回内側皮質の神経細胞の減少やグリオーシス、前頭葉白質の広範なグリオーシス、また頭頂葉における神経細胞の減少やグリオーシスなどが報告されている。また、いわゆる totally locked-in state (TLS) に至る症例では、変性は多系統にわたることが知られている。本研究では TLS に至った症例は含まれていないが、N20・N30 の低下がその前段階を見ている可能性はある。

E. 結論

1. ALS の初期においては N20, N30, HFO はその振幅が増大する時期がある。N20 の増大は運動野の変性に伴う一次感覚野の可塑的変化、N30 の増大は一次もしくは二次運動野の機能変化、HFO の増大は感覚野の錐体細胞の興奮性増大によって誘発された抑制性介在ニューロンの興奮性増大を見ている可能性がある。
2. ALS の初期においては sensory gating は正常であり、中枢における感覚入力制御機構は正常に保たれている。
3. ALS の進行期においては N20, N30, HFO の振幅は減少ないしは消失する。そのメカニズムとしては感覚運動野を含む大脳皮質の変性もしくは皮質への求心路の変性を反映している可能性がある。

F. 文献

- [1] Desmedt JE, Cheron G. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 553-570.
- [2] Zanette G, et al. *Muscle Nerve* 1990; 13: 47-55.
- [3] Ozaki I, et al. *Neurology* 1996; 47: 304.
- [4] Zanette G, et al. *Neurology* 1996; 47: 932-938.
- [5] Rossini PM, et al. *Neuroreport* 1997; 8: 991-994.
- [6] Murase N, et al. *Brain* 2000; 123: 1813-1829.
- [7] Barba C, et al. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2664-2674.
- [8] Hamada M, et al. 2007; 118: 877-886

筋萎縮性側索硬化症における細径経鼻内視鏡を用いた経皮内視鏡的胃瘻造設術

野中道夫，山内理香，豊島貴信，小田美月，下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科

嚥下障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に対して，細径経鼻内視鏡を用いた direct 法による経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）を施行した．使用した内視鏡は，先端部外径 5mm の経鼻内視鏡であり，鮎田式胃壁固定具により胃壁固定後，セルジンガー-PEG キットにより胃瘻を造設した．内視鏡挿入に伴う苦痛はわずかであり，処置中に酸素飽和度の低下や異常な脈拍増加などはなく，安全に施行できた．術後創部感染もなく，1 週間後に抜糸をおこなった．direct 法は，口腔・食道を経由することなく，腹壁から胃瘻ボタンを直接挿入するため，創部感染が少ない．さらに，経口的な内視鏡挿入の必要がないため，細径経鼻内視鏡を使用した胃瘻造設が可能であり，内視鏡挿入に伴う苦痛は軽減され，鎮静や咽頭麻酔をする必要がない．従来の pull 法による PEG より侵襲性が低く，特に呼吸不全を伴う ALS 患者に有用である．

A. 研究目的

嚥下障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）において経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）は，栄養状態の改善により延命効果があり，さらに Quality of life を改善し得る重要な手技である．しかし，呼吸筋筋力低下を伴う ALS の PEG の施行にはリスクが伴うため，少なくとも%FVC が 50% 以上で造設することが推奨されている．一方，PEG 造設の段階で既に呼吸筋筋力低下が進行し，%FVC が 50% 以下になっていることも少なくない．これまで，PEG は，pull 法で造設される場合が多かったが，より安全な造設法として細径経鼻内視鏡を用いて direct 法でおこなう PEG を試みたので報告する．

B. 研究方法

症例は，86 歳，男性．構語障害で発症した球麻痺型 ALS である．嚥下障害が進行したため胃瘻造設のため入院した．%FVC は，87.4%．胃内に空気を注入して撮影した 3D-CT 画像により安全に PEG

が可能であることを確認し，刺入部を決定した．

前処置は，以下の通りである．（1）内視鏡挿入 10 分前に，鼻出血の予防，鼻腔の拡張のために，硝酸ナフゾリンを点鼻．（2）5 分後に，2%塩酸リドカインビスカス 4ml を鼻腔に注入．咽頭に達したら飲み込んでもらう．（3）外径 6mm（18Fr）のネラトンに 2%塩酸リドカインゼリーを塗布し鼻腔に挿入．（4）内視鏡挿入の直前にネラトンを抜去．

前処置終了後，先端部外径 5mm の GIF-XP260N（OLYMPUS）を経鼻的に挿入し（図 1），胃内に十分量の空気を送気したうえで，鮎田式胃壁固定具（クリエートメディック）により 2 点固定をおこなった（図 2）．カンガルーセルジンガー PEG キット（日本シャーウッド）を使用し，direct 法により胃瘻を造設した（図 3，図 4）．

C. 研究結果

内視鏡挿入から手技終了までの所要時間は、約15分であり、処置中に酸素飽和度の低下や異常な脈拍増加などはなく、安全に施行できた。経鼻内視鏡挿入に伴う苦痛はわずかで、術中に会話も可能だった。術後創部感染もなく、1週間後に抜糸をおこなった。

D. 考察

direct法は、口腔・食道を経由することなく、胃瘻ボタンを腹壁から挿入する方法である。セルジンガーキットにより、安全な施行が可能になった[1][2][3]。開口障害がある場合、口腔咽頭の細菌培養でMRSAなどが陽性の場合などに有用であり、腹壁固定を行うため、造設後の事故抜去の場合も重篤な合併症に至らない。現在、pull法に代わり、direct法でPEGを行う例が増加している。しかし、direct法は、手技がやや煩雑なため、呼吸不全を伴うALSのPEGとして採用するためには、所要時間が問題となる。長時間の内視鏡挿入は、できるだけ避けたい。しかし、direct法における内視鏡の役目は、胃内への空気の注入と観察だけであり、必ずしも、通常の上消化管内視鏡を経口的に挿入する必要がない。細径経鼻内視鏡の使用により、内視鏡挿入に伴う苦痛は軽減され、鎮静や咽頭麻酔をする必要がなくなる[4]。この点は、呼吸不全が進行したALSの胃瘻造設では極めて重要である。ALS症例でのdirect法施行は、今回が初めてだったため、呼吸不全が軽度な症例を選択した。横隔膜を含めた呼吸筋筋力低下が進行した状態では、胃内に空気を注入する事で横隔膜が挙上し、処置中に呼吸困難が生ずる可能性がある。その場合は、内視鏡挿入孔を作成したマスクを使用して非侵襲的人工呼吸を同時におこなうことで、安全な処置が可能であると考えている[5]。当科でのpull法の所要時間3-5分に比べて、direct法は、約15分と時間はかかるが、細径経鼻内視鏡の使用により苦痛は明らかに少なく、余裕をもった手技の施行が可能だった。特に、鎮

静、咽頭麻酔が必要ない事は、ALSにおいて、極めて有用と考えられる。

E. 結論

本法は、従来のpull法によるPEGより侵襲性が低く、苦痛が少ない方法である。呼吸不全を伴うALS患者のPEGとして積極的に採用することが望まれる。

F. 文献

- [1] 綾田穰ほか：Gastroenterol Endosc, 1425-1430, 2006
- [2] 坂本岳史ほか：Gastroenterol Endosc, 2512-2517, 2007
- [3] 尾形高士ほか：消化器内視鏡, 1775-1778, 2006
- [4] 河野辰幸ほか：Gastroenterol Endosc, 1168-1174, 2007
- [5] Nonaka M, et al. : J Neurol Sci, 53-58, 2006

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表 未発表
2. 学会発表 未発表

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



図1. 細径経鼻内視鏡 GIF- XP260N (OLYMPUS) :
先端部外径 5.0mm (下) を使用した.

通常の上部内視鏡 GIF TYPE H260 : 先端部外径
9.8mm (上), GIF-XQ260 : 先端部外径 9mm (中)



図4. 胃瘻ボタンを一期的に造設する.



図2. 鮨田式胃壁固定装置による胃壁固



図3. ダイレーターによる刺入部の拡大.

ALS surrogate marker としての MUNE と Neurophysiological Index の比較

(1)相互の相関，握力との相関について

朝日 理¹，内藤 寛¹，葛原茂樹^{1,2}

1)三重大学 神経内科 2)国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨 運動単位数推定(MUNE)は前角細胞脱落を半定量的に知る指標であるが，手技が煩雑なものもあり，十分には普及していない．今回，ALS患者に対し，自動化された方法によるMUNEと，より簡便な方法としてCarvalhoらの提唱するNeurophysiological Index (NI)を測定し，MUNEとNIの相関，握力とMUNE，NIの相関について検討した．検査間の相関係数は0.79で有意であった．MUNE，NIと握力との間にも有意な相関が得られ，相関係数はそれぞれ0.83，0.74と，MUNEでより高かった．NIは手技は簡便であるが，MUNEのほうがsurrogate markerとしてより適していると考えられた．

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断，進行度の評価において，神経生理検査は重要な位置を占めている．前角細胞脱落を半定量的に知る指標として，運動単位数推定(MUNE)があるが，MUNE測定法の多くは手技が煩雑であり，十分には普及していない．

Carvalhoらは，より簡便に施行できるものとして Neurophysiological Index (NI)という指標を提唱しており，MUNEや他の臨床評価と相関することを報告している¹⁾．

今回，ALS患者に対して，自動化された方法によるMUNEとNIを測定し，検査間の相関，臨床指標との相関を求め，前角細胞脱落の指標 surrogate markerとしての有用性を検討した．本報告では，検査間の相関および握力との相関について検討し，それ以外の臨床指標との相関，同一例での検討については，別稿²⁾にのべた．

B.研究方法

対象は三重大学神経内科でALSと診断した患者21名で，年齢は50-77歳，男性13名，女性8

名．罹病期間は5-77ヵ月，厚生労働省基準による重症度は1-4であった．

神経生理検査として，多点刺激法(multiple point stimulation, MPS)³⁾によるMUNE，およびNIを測定した．臨床指標としては左右それぞれの握力，revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R)，Norris limb scaleを施行した．

MUNEについては，荒崎ら⁴⁾により開発された，日本光電製MEB-9104搭載のMUNE自動測定ソフトを使用した．表面電極を小指外転筋に貼付し，前腕の尺骨神経上で刺激電極を移動させながら10箇所刺激して，それぞれの部位においてall or noneで出現する単一運動単位波形(SMUP)を記録した．最大上刺激による複合筋活動電位(CMAP振幅)と，SMUPを平均した運動単位波形から求めた振幅から，左右各々のMUNEを求めた．2名の検者が独立して検査を施行し，その平均値をMUNE結果とした．

NI測定については，Carvalhoらの方法⁵⁾に従い，記録電極を小指外転筋に，刺激電極を手首の尺骨神経上において最大上刺激を行い，左右それぞれの手について，以下の式

NI = (CMAP 振幅(mV) ÷ 終末潜時(ms)) × F 波出現率(%) で求めた。

握力は、等尺性握力計で求めた。左右計 38 手につき、MUNE と NI の相関、握力と MUNE および NI との相関について検討した。

C. 研究結果

MUNE と NI は有意に相関し($p < 0.001$)、相関係数は 0.79 であった(図 1)。握力との相関は MUNE、NI とともに有意であった($p < 0.001$)が、相関係数はそれぞれ 0.83、0.74 と、MUNE でより高い相関が得られた。(図 2a, b)

D. 考察

NI が発表された背景には、MUNE の手技がやや煩雑であるという問題点がある。しかし、今回のような自動化機器を用いれば、最大上刺激、個々の単一運動単位の収集から平均波形の合成、MUNE の計算まで自動化されるため、煩雑さはかなり軽減する。

Calvalho らは、ALS 患者において incremental 法⁶⁾による MUNE と NI、小指外転筋の maximum voluntary isometric contraction 法による筋力 (MVIC-ADM) など測定し、MUNE と NI、MVIC-ADM と MUNE、NI が有意に相関し、その相関係数はそれぞれ 0.77、0.72、0.72 であったと報告している¹⁾。今回の我々の検討では、同様の指標である握力と MUNE との相関は NI との相関よりもかなり高い結果であった。

MUNE の特徴は、これが原理的に病態生理を反映している⁷⁾というところにあり、MUNE が減少したということは、脊髄において下位運動ニューロンがそれだけ減少したという意味をもっている。一方、NI は、手技は一般の神経伝導検査と同等で簡便である、しかし、これは計算によって求められた指標であり、運動ニューロンの減少と NI を構成する要素の変化との間の定量的な関連

図1. MUNEとNIとの相関

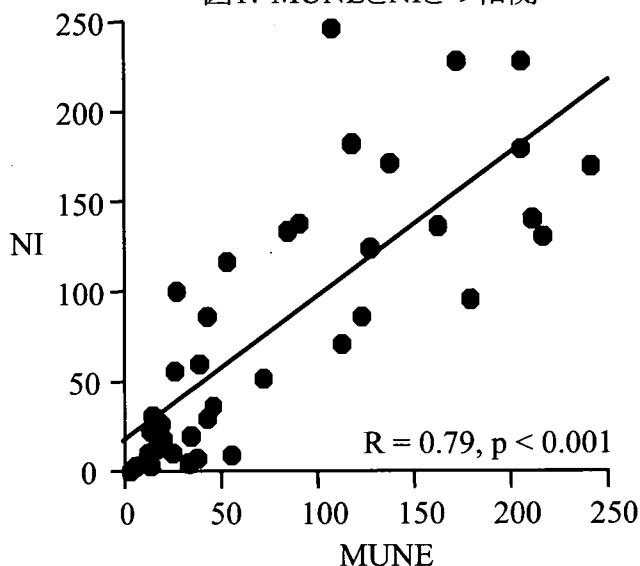


図2a. MUNEと握力との相関

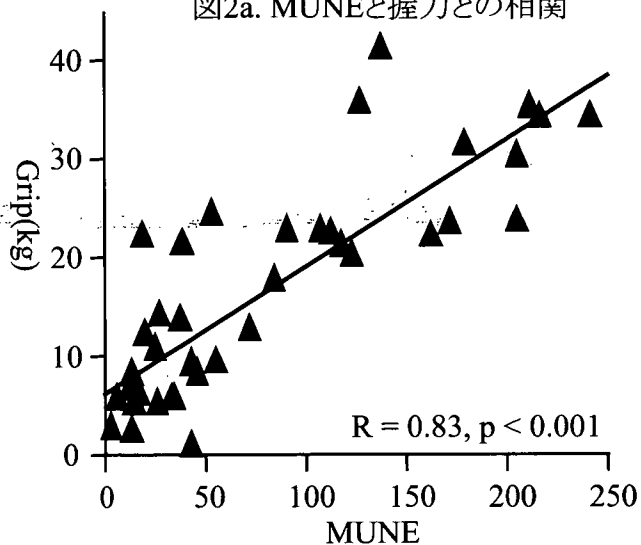


図2b. NIと握力との相関

