

200986023A

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

平成 21 (2009) 年度 総括・分担研究報告書

診断基準

*脊髄空洞症

*有棘赤血球を伴う舞踏病

研究代表者 中 野 今 治

平成 22 (2010) 年 3 月

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

2009 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT 2009 OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

研究代表者 中 野 今 治

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

Chairman: IMAHARU NAKANO, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine,
Jichi Medical University School of Medicine

平成 22 (2010) 年 3 月

March 2010

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

西暦	(邦暦)	班名	研究代表者(所属)
1972年度	(昭和47年度)		
1973年度	(昭和48年度)	筋萎縮性側索硬化症	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1974年度	(昭和49年度)		
1975年度	(昭和50年度)		
1976年度	(昭和51年度)	運動ニューロン疾患	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1977年度	(昭和52年度)	異常運動疾患	豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1978年度	(昭和53年度)		
1979年度	(昭和54年度)	変性性神経疾患	豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1980年度	(昭和55年度)		
1981年度	(昭和56年度)		
1982年度	(昭和57年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1983年度	(昭和58年度)		
1984年度	(昭和59年度)		
1985年度	(昭和60年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1986年度	(昭和61年度)		
1987年度	(昭和62年度)		
1988年度	(昭和63年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1989年度	(平成元年度)		
1990年度	(平成2年度)		
1991年度	(平成3年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1992年度	(平成4年度)		
1993年度	(平成5年度)	神経変性疾患	柳澤信夫(信州大学大三内科教授)
1994年度	(平成6年度)		
1995年度	(平成7年度)		
1996年度	(平成8年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
1997年度	(平成9年度)		
1998年度	(平成10年度)		
1999年度	(平成11年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
2000年度	(平成12年度)		
2001年度	(平成13年度)		
2002年度	(平成14年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2003年度	(平成15年度)		
2004年度	(平成16年度)		
2005年度	(平成17年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2006年度	(平成18年度)		
2007年度	(平成19年度)		
2008年度	(平成20年度)	神経変性疾患	中野今治(自治医科大学神経内科教授)
2009年度	(平成21年度)		

平成21年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成21年12月現在)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中野 今治	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	教 授
研究分担者	近藤 智善	公立大学医学法人和歌山県立医科大学 神経内科	教 授
	祖父 江元	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	教 授
	戸田 達史	神戸大学大学院医学研究科 神経内科学	教 授
	長谷川 一子	独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科	神経内科医長
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学	教 授
	饗場 郁子	独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科	第1神経内科医長
	青木 正志	東北大学病院 神経内科	講 師
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	教 授
	内野 誠	熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	教 授
	岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	教 授
	郭 伸	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	准 教 授
	梶 龍 兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	教 授
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	教 授
	小久保 康昌	三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野	講 師
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教 授
	佐々木 秀直	北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	教 授
	園生 雅弘	帝京大学医学部 神経内科	准 教 授
	高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	教 授
	高橋 良輔	京都大学医学研究科 臨床神経学	教 授
	中川 正法	京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	教 授
	中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門	教 授
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	教 授
	服部 信孝	順天堂大学医学部 神経学講座	教 授
藤本 健一	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	准 教 授	
村田 美穂	国立精神・神経センター病院 神経内科	第2病棟部長	
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム・神経病理学	研究部長	
山本 光利	香川県立中央病院 神経内科	主任部長	
吉田 眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	准 教 授	
研究協力者	葛原 茂樹	国立精神・神経センター病院	院 長
	佐野 輝	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学	教 授
	瀧山 嘉久	山梨大学医学部 神経内科学講座	教 授
	村松 慎一	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	教 授
	望月 秀樹	北里大学医学部 神経内科学	教 授
班 友	辻 省 次	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	教 授
事務局	森田 光哉	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	講 師
		〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 E-mail: neuropro@jichi.ac.jp	
経理事務担当者	鈴木 克幸	自治医科大学 総務部 経理課 TEL : 0285-58-7022 FAX : 0285-40-8014 e-mail keiri3@jichi.ac.jp	

診断基準

*脊髄空洞症

*有棘赤血球を伴う舞踏病

脊髓空洞症の診断基準

I 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺
- 4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害。
- 5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嗝声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

II 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髓内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める（隔壁様構造物はあってもよい）。体内金属等により MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。^{注1)}
- 2) Chiari 奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。^{注2)}

注1) 空洞の MRI 所見

T1 強調像にて辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節に渡り存在することをもって、脊髓空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

注2) Chiari 奇形の定義

- 1 型：小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2 型：小脳下部（主に虫部）と延髄が大後頭孔より下垂し、第4脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髓瘤または脊髓髄膜瘤を伴う。

III 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること。

脳幹部・高位脊髓腫瘍、環軸椎脱臼、頸椎椎間板ヘルニア、加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髓症及び脊髓根症、運動ニューロン疾患、若年性一側性上肢筋萎縮症（平山病）、特発性側弯症

IV 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。

V 診断と分類

A) 症候による分類

- 1) 症候性脊髄空洞症
上記Ⅰ、Ⅱ-1、Ⅲの全てを満たす脊髄空洞症。
- 2) 無症候性脊髄空洞症
検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、Ⅱ-1 とⅢを満たすもの。

B) 成因による分類

- 1) Chiari 奇形 1 型に伴う脊髄空洞症
- 2) Chiari 奇形 2 型に伴う脊髄空洞症
 - a) 開放性二分脊椎（脊髄髄膜瘤または脊髄披裂）
 - b) 潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む）
 - c) 上記二分脊椎を伴わないもの
- 3) 頭蓋頸椎移行部や脊柱において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症
- 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症
- 5) 外傷に続発した脊髄空洞症
- 6) その他の続発性脊髄空洞症
- 7) 上記の何れにも該当しない特発性脊髄空洞症

有棘赤血球を伴う舞蹈病の診断基準

1. 有棘赤血球舞蹈病

A. 臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが, 発症年齢の分布は思春期から老年期に及び, 緩徐に増悪する.
- 2) 常染色体劣性遺伝が基本である. 優性遺伝形式に見えることもある.
- 3) 口周囲(口, 舌, 顔面, 頬部など)の不随意運動が目立ち, 自傷行為による唇, 舌の咬傷を見ることが多い. 咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある.
- 4) 口舌不随意運動により, 構音障害, 嚥下障害を来す.
- 5) 体幹四肢にみられる不随意運動は舞蹈運動とジストニアを主体とする.
- 6) てんかんがみられることがある.
- 7) 脱抑制, 強迫症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる.
- 8) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり, 下肢遠位優位の筋萎縮, 脱力, 腱反射低下・消失をきたす.

B. 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる.
- 2) β リポタンパクは正常である.
- 3) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い.
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮, 大脳皮質の軽度の萎縮を認める.

C. 確定診断: *VPS13A* 遺伝子の遺伝子変異の検出による.

D. 除外診断, 鑑別診断: 後述参照

2. McLeod syndrome

A. 臨床所見

- 1) 伴性劣性遺伝様式をとる.
- 2) 30-40 歳代に発症することが多い.
- 3) 舞蹈運動を主とする不随意運動を口周囲, 四肢体幹に認め, 他にチック, ジストニア, パーキンソニズムを見ることがもある. 咬唇や咬舌はほとんど認めない.
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め, 腱反射は消失する.
- 5) 筋障害(四肢筋)を認める.
- 6) てんかんがみられることがある.
- 7) 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める.
- 8) 心筋症や溶血性貧血, 肝脾腫をしばしば認める.

B. 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる.
- 2) β リポタンパクの欠如がない.
- 3) 血清 CK 値の上昇を認める.

- 4) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 5) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 6) 赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C. 確定診断：XK 遺伝子異常の検出による。

D. 除外診断，鑑別診断：後述参照

3. その他

Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN) (Hallervorden-Spatz 病)，Huntington's disease-like 2 (HDL2) で舞踏運動を主体とし，有棘赤血球を伴う症例がある。さらに，孤発性で高齢発症，Huntingtin 遺伝子異常がなく知能低下や精神症状を認めない群の症例の蓄積がある。これらも広義では有棘赤血球を伴う舞踏病に含められる趨勢にある。

4. 除外診断，鑑別診断

以下の疾患を除外

- 1) 脳血管障害（多発性脳梗塞，脳出血，硬膜下血腫，もやもや病，脳動静脈奇形など）に伴う舞踏運動
- 2) 薬物性舞踏運動（抗精神病薬，抗てんかん薬，抗パーキンソン病薬など）
- 3) 脳腫瘍に伴う舞踏運動
- 4) 傍腫瘍性症候群
- 5) 神経変性疾患に伴う舞踏運動
 - (1) DRPLA
 - (2) Huntington 病
 - (3) SCA17
 - (4) その他
- 6) 不随意運動を主症状とする代謝・内分泌性疾患
 - (1) Lesch-Nyhan 症候群
 - (2) ライソゾーム病
 - (3) ポルフィリア
 - (4) その他 (Wilson 病や Fahr 病など)
- 7) 顔面・舌ジスキネジア
- 8) 全身性エリテマトーデス
- 9) 妊娠性舞踏病
- 10) 電解質異常にともなう舞踏病
- 11) 多血症
- 12) 中毒性疾患（一酸化炭素中毒，有機水銀中毒，無酸素脳症，タリウム中毒，有機溶剤中毒など）

目 次

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧	i
班構成員名簿	ii
診断基準	
・ 脊髄空洞症	iii
・ 有棘赤血球を伴う舞踏病	v
I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ	
平成 21 年 8 月 21 日 於：東京，都市センターホテル	
・ プログラム	1
・ ワークショップ報告集	
1. 電気生理は ALS の病態に何処まで迫り得るか	3
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	
2. パーキンソン病	
— 診断基準と臨床調査個人票について	6
近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	
3. ALS 診断基準の問題点	9
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
4. 特定疾患化内定疾患の臨床調査個人表案作成	
・ 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)	12
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
5. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) と脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)	15
斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	
6. 特定疾患化を目指して: 診断基準の改定について	
・ 脊髄空洞症	18
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	

7. 特定疾患化を目指して:診断基準の改定について	
・有棘赤血球を伴う舞蹈病 -----	20
佐野 輝 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学	
8. PSP の生体資料等の収集体制整備に関する研究 -----	24
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門	
9. 神経変性疾患臨床評価の問題点と可能性—Parkinson 病を中心に -----	26
寺山 靖夫 岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科分野	
10. DLB と PDD 総括 -----	31
森 秀生 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科	

II. 研究報告

班会議 平成 21 年 12 月 18 日～19 日 於：東京，都市センターホテル

・班会議 プログラム -----	35
・総括研究報告 -----	37
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
・研究報告集	
1. 紀伊半島 ALS—パーキンソン—認知症複合の臨床病型の疫学 -----	42
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
葛原 茂樹 (研究協力者)国立精神・神経センター病院	
2. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における高次脳機能障害 の検討 -----	46
小久保康昌 三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野	
3. 紀伊半島の ALS/パーキンソン認知症複合における TRPM7 遺伝子変異に関する検討 ---	49
小久保康昌 三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野	
4. それぞれ異なる angiogenin 遺伝子(ANG)変異を認めた孤発性 ALS 2 症例 -----	52
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
5. 若年発症・急速進行・好塩基性封入体を特徴とし FUS 遺伝子に変異を伴う日本人家族 性筋萎縮性側索硬化症の 5 家系 -----	55
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科	

6. 運動ニューロン疾患の抗 FUS 抗体を用いた検討 -----	58
岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	
7. 孤発性 ALS 運動ニューロンにおける TDP-43 病理と RNA 編集酵素 ADAR2 の活性低下との分子連関 -----	62
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	
8. 上位運動ニューロン症候を呈さない ALS の臨床病理学的検討 -----	66
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
9. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と重症筋無力症 (MG) における神経反復刺激試験 (RNS) の比較 -----	70
園生 雅弘 帝京大学医学部 神経内科	
10. 筋萎縮側索硬化症 (ALS) における軸索機能評価 -----	74
梶 龍 徳島大学大学院ヘルパルサイエンス研究部 臨床神経科学分野	
11. 軸索興奮性からみた筋萎縮性側索硬化症の病態: 「Split hand」の発現機序 -----	77
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科	
12. 大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ¹¹ C-フルマゼニル (FMZ) PET 所見~特に ALS について~(第3報) -----	80
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	
13. SOD1 変異 ALS マウスにおける変異部位特異的免疫治療 -----	83
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門	
14. 神経変性疾患の RNA 干渉による治療法の開発 -----	86
- 脳血管内皮細胞を標的として -	
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学	
15. 脊髄前角におけるニューロン再生環境の検討 -----	90
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	
16. マウス 26S プロテアソーム欠損による神経変性疾患モデルの確立と解析 -----	93
高橋 良輔 京都大学医学研究科 臨床神経学	
17. Derlin-1 は変異 SOD1 の小胞体内蓄積と小胞体ストレスを軽減する -----	97
内野 誠 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	

18. Kartagener 症候群を合併した筋萎縮性側索硬化症の一例 -----	101
内野 誠 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	
19. 脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析 -----	104
斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	
20. 脊髄空洞症の第一次全国調査 -----	108
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野	
21. 有棘赤血球舞踏病における VPS13A 遺伝子変異解析 -----	111
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 佐野 輝 (研究協力者) 鹿児島大学大学院医歯総合研究科 精神機能病学	
22. 日本版UHDRSの信頼性検討の進捗状況 -----	114
長谷川一子 国立病院機構相模原病院	
23. 進行性核上性麻痺の摂食嚥下機能の臨床分類と嚥下動態の検討 -----	117
村田 美穂 国立神経・精神センター病院 神経内科	
24. パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例における臨床像の解析 -----	121
饗場 郁子 国立病院機構東名古屋病院 神経内科	
25. 進行性核上性麻痺における小脳症状と病理所見 -----	124
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	
26. アルツハイマー病 (AD) : 大脳皮質基底核変性症 (CBD) と臨床診断された 2 剖検例 ---	128
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	
27. エリスロポエチンのドパミンニューロンに及ぼす影響について(1) -----	132
近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	
28. 日中眠気を伴うパーキンソン病患者の臨床神経放射線学的特徴 -----	135
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
29. PARK3 原因遺伝子候補であるセピアプテリン還元酵素ノックアウトマウス における振戦様運動について -----	138
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科	

30. パーキンソン病における胸髄前根 B-fiber の検討 -----	141
村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究 チーム・神経病理学	
31. TDP-43 proteinopathy に関連するパーキンソン症候群 -----	144
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	
32. PARK8 における線条体の検討 -----	149
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 望月 秀樹 (研究協力者)北里大学医学部 神経内科学	
33. ヒト髄液中の α -synuclein oligomer の検討 -----	152
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	
34. α -Synuclein 分解酵素である neurosin の細胞内および細胞外における酵素活性の検討 ----	157
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	
35. AADC 遺伝子導入による L-dopa 反応性の変化 -----	161
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 村松 慎一 (研究協力者)自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
36. パーキンおよび関連蛋白によるアポトーシス制御 -----	165
梶 龍 兒 徳島大学大学院ヘルパバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	
37. 家族性パーキンソン病の原因遺伝子 PINK1 の mitophagy 調節機構について -----	168
服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科	
38. 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の新規原因遺伝子探索 -----	171
服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科	
39. ゲノムワイド関連解析は、4つのパーキンソン病感受性遺伝子座を同定した -----	175
戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学	
40. 地域におけるパーキンソン病および軽度パーキンソン徴候の疫学的検討	
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門 ----	179
41. ドパミンアゴニストと心臓弁膜症	
山本 光利 香川県立中央病院 神経内科 -----	183

42. パーキンソン病患者における四肢冷感の原因について -----	185
<p style="text-align: center;">中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 瀧山 嘉久 (研究協力者)山梨大学医学部 神経内科学講座</p>	
43. パーキンソン病および関連疾患における胃電図 -----	188
<p style="text-align: center;">桑 原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科</p>	
44. パーキンソン病治療における麦角アルカロイド血中濃度の検討 -----	191
<p style="text-align: center;">野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学</p>	
45. パーキンソン病診断における点眼試験の有用性 -----	194
<p style="text-align: center;">野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学</p>	
46. パーキンソン病患者の傍脊柱筋の病理学的検討 -----	197
<p style="text-align: center;">近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科</p>	
47. パーキンソン病の姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニングの効果 -----	200
<p style="text-align: center;">藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門</p>	
Ⅲ. 研究成果に関する一覧表 -----	205

I. 神経変性疾患に関する調査
研究班ワークショップ

平成21年度 ワークショップ プログラム

○日程：平成21年8月21日（金）10：00～16：00

○会場：都市センターホテル 6F 601

- 10：00～10：05 開会挨拶 研究代表者 中野 今治 (敬称略)
- 10：05～10：10 厚生労働省御挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課
- 10：10～10：55 1. 電気生理はALSの病態に何処まで迫りうるか
座長：園生 雅弘 (帝京大学医学部 神経内科)
演者：桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院 神経内科学)
- 10：55～ 2. 特定疾患診断基準の問題点と見直し
座長：戸田 達史 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座 神経内科学分野)
- 10：55～11：10 ・Parkinson病
演者：近藤 智善 (公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科)
- 11：10～11：25 ・筋萎縮性側索硬化症
演者：祖父江 元 (名古屋大学大学院医学研究科 神経内科学)
- 11：25～ 3. 特定疾患化内定疾患の臨床調査個人表案作成
座長：梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルスケア工学研究部 臨床神経科学分野)
- 11：25～11：40 ・球脊髄性筋萎縮症
演者：祖父江 元 (名古屋大学大学院医学研究科 神経内科学)
- 11：40～12：10 ・SMAとSPMA：概念の整理も含めて
演者：斎藤加代子 (東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)
- 12：10～13：00 昼食、事務連絡 (JaCALS レポート)
- 13：00～ 4. 特定疾患化を目指して：診断基準の改定について
座長：長谷川一子 (独立行政法人国立病院機構相模原病院 神経内科)
- 13：00～13：20 ・脊髓空洞症
演者：佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野)
- 13：20～13：40 ・有棘赤血球を伴う舞蹈病
演者：佐野 輝 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学)
- 13：40～14：00 5. 平成21年度厚労働科学研究費採択結果と調査協力について
座長：水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学)
演者：中野 今治 (自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門)
演者：中島 健二 (鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科部門)
- 14：00～14：15 コーヒーブレイク
- 14：15～15：05 6. 神経変性疾患臨床評価の問題点と可能性—ALSとParkinson病を中心に—
座長：阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学)
演者：寺山 靖夫 (岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科分野)
- 15：05～15：55 7. DLBとPDD総括
座長：村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究室・神経病理学)
演者：森 秀生 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科)
- 15：55～16：00 閉会挨拶 研究代表者 中野 今治

神経変性疾患に関する調査研究班 事務局：自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 TEL: 0285-58-7352 FAX: 0285-44-5118 E-mail: neuropro@jichi.ac.jp

電気生理はどこまで筋萎縮性側索硬化症の病態に迫り得るか

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

研究要旨

1990 年代に確立された軸索興奮性測定法によりヒト軸索イオンチャネルの *in vivo* 解析が可能となった。この手法を用いて筋萎縮性側索硬化症（ALS）の運動神経軸索では持続性 Na 電流が増加し、K 電流が低下していることが明らかになった。両者の変化とも軸索興奮性を増大させ ALS に特徴的な fasciculation の発生に深く関わっていることが推定される。Fasciculation は軸索異常発射でありこれが持続的に起こることによって細胞体の代謝要求を高めて運動ニューロン死を加速していると思われる。イオンチャネル作動薬により興奮性を是正することが ALS の病態の進行を抑制する新たな治療オプションとなることが期待される。

A.はじめに

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は進行性に上位および下位運動ニューロン系統変性を来たす代表的な神経難病である。その臨床症状の特徴として、筋萎縮とともに線維束性収縮（fasciculation）が挙げられる。線維束性収縮は古典的に下位運動ニューロン徴候とされてきたが、多くの神経原性筋萎縮性疾患の中で実際に広範な線維束性収縮を認めるものは ALS のみであり、脊髄性筋萎縮症、頸椎症性筋萎縮症や軸索変性型ニューロパチーにおいて線維束性収縮は稀にしかみられない。このことは線維束性収縮が筋萎縮性疾患のなかで ALS にかなり特異的に生じており、ALS における運動ニューロン死に関与している可能性を示唆している。また、線維束性収縮は運動神経軸索の自発発射により生じる¹⁾。従って ALS における軸索興奮性は増大していることが推定される。さらに線維束性収縮は運動神経軸索の異常な持続的発射であり、これにより細胞体への代謝要求や軸索輸送の負荷は高まると思われ、運動ニューロン死を加速している可能性が推定されるため線

維束性収縮の病態機序を解明し、軸索興奮性の調節によって線維束性収縮を抑制することは、ALS に対するは新規治療の開発につながる可能性を秘めている。

B.ALS における軸索持続性 Na 電流

軸索 Na チャネルは安静時には閉じているとされてきたが、実際には全 Na チャネルの 1-2% は安静時にも開口しており持続性 Na チャネルと呼ばれている。ALS におけるにおける軸索持続性 Na 電流の変化に関する初めての報告は、1998 年に Mogyoros らによってなされた²⁾。ALS 患者において正中神経手首部の運動線維において持続性 Na 電流を反映するとされる強さ・時間曲線時定数を測定し、正常対照と比較してこの時定数が有意に延長し、ALS における持続性 Na 電流の増大を示した。その後の研究においても ALS において時定数が延長することは確認されている（図 1A）^{3) 4)}。この持続性 Na 電流の増加は膜電位を脱分極方向へ偏移させて線維束性収縮の発生に関わっていることが推定される。しかし強さ・時

間曲線時定数の延長は ALS に特異的ではなく、脊髄性筋萎縮症や軸索変性型ニューロパチーなど下位運動ニューロンを障害する疾患で非特異的に認められ、その程度は ALS よりもこれらの疾患の方が大きいことも明らかになった⁵⁾。すなわち持続性 Na 電流の増加という現象は ALS で起こってはいるが、下位運動ニューロンを障害する疾患で非特異的に認められる現象であり、ALS において線維束性収縮が特異的に頻発することをこの電流の増加のみで説明することは困難である。次項に述べられるように、ALS では抑制性電流である K 電流の減少が共存しており、この二つのイオンチャンネル異常が相乗的に働くことによって線維束性収縮が発生していると思われる。

C. ALS における軸索 K 電流

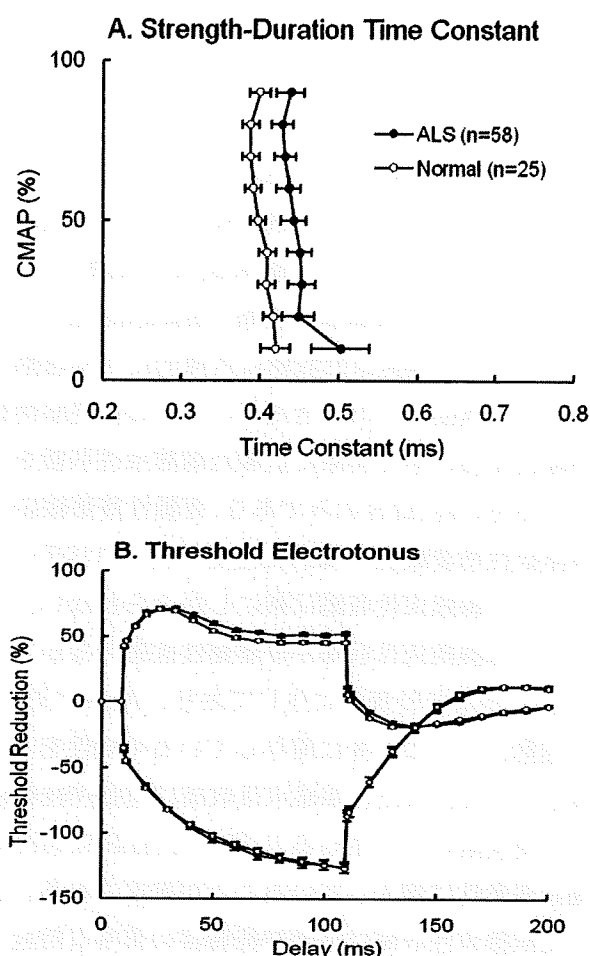
1995 年に軸索興奮性測定の中でも K 電流を評価する threshold electrotonus 法を用いて ALS 患者の運動神経軸索の K 電流が低下していることが報告された⁶⁾。この所見も後に多数例において追試された (図 1B)。Threshold electrotonus における脱分極性条件刺激に対して、刺激開始後 10-30ms では fast K チャンネルが、90-100ms では slow K チャンネルが開口して外向きの電流が生じて膜電位を陰性方向に是正するが、ALS においては fast K チャンネル、slow K チャンネルの両者とも機能低下が生じていることが示された。これらの変化は、軸索興奮性を増大させる。

D. 軸索興奮性調節による新規治療法の可能性

以上のように ALS 患者における運動神経軸索の持続性 Na 電流増大と K 電流低下が示されている。Na 電流は内向き脱分極性電流であり、K 電流は外向き抑制性電流であることを考えると、これらのイオン電流の変化は相乗的に軸索興奮性を増大させて線維束性収縮を惹起し、細胞体における代謝要求を増大させることにより、運動ニューロン死を加速している可能性が考えられる。ALS において Na チャンネル阻害剤を用いて持続性 Na 電

流を抑制する、あるいは K チャンネル開口剤を用いて K 電流を増加させることにより ALS におけるイオン電流の異常を是正し、神経細胞死を抑制することは新規治療としてのオプションになり得るものと思われ、今後早期の臨床応用が期待される。

図 1. A. 強さ・時間曲線時定数 (strength-duration time constant)、B. Threshold electrotonus。ALS 患者 (58 名) では年齢を一致させた正常対照 (30 名) と比較して、強さ・時間曲線時定数が延長し、Threshold electrotonus の上側 (脱分極側) への閾値変化が有意に大きい。(Kanai et al., 2006 より改変)。



E. 結論

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において持続性 Na

電流の増大、K 電流の低下は相乗的に軸索興奮性を増大させることにより異常な自発性発射である線維束性収縮を惹起し、細胞体の代謝要求を増加させることにより、ALS の病態を加速している可能性がある。これらの軸索イオン電流の是正が ALS に対する新規治療オプションになり得るものと期待される。

F.文献

- 1) Layzer RB et al. Muscle Nerve 1994;17:1243-1249.
- 2) Mogyoros I, et al. Brain 1998;121:851-859.
- 3) Kanai K, et al. Brain 2006;129:953-962.
- 4) Vucic S, et al. Clin Neurophysiol 2006;117:1458-1466
- 5) Tamura N, et al. Clin Neurophysiol. 2006;117:2451-2458.
- 6) Bostock H, et al. Brain 1995;118:217-225.