

## 神経変性疾患臨床評価の問題点と可能性 — Parkinson 病を中心に

寺山靖夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野

### 研究要旨

神経変性疾患の治療、とくにパーキンソン病の治療は、ここ十数年の間にさまざまな治療薬が臨床使用可能となり、新しい外科的治療も試みられるなど、大きく進歩した。しかし、それらの治療法の有効性を客観的に評価することは、簡単なようで実は相当困難な問題（重み付けの問題）を含んでいる。

薬物の臨床効果の判定には、よくコントロールされたレベルの高いエビデンスが求められる時代であり、医師 1 人の主観的な評価では成り立たなくなっている。我々は、価値観を定量化する際によく用いられるコンジョイント分析法を応用して、治療薬の薬効判定やパーキンソン病の重症度判定を数量的かつ客観的に行うための定量的評価表の作成を試みた。

この評価表を用いることによりパーキンソン病のみならず他の神経変性疾患に罹患する患者の、QOL (Quality of Life) に基づいた重症度を定量的に評価することが可能で、これによって薬物治療やさまざまな医療介入の効果を客観的に評価することが可能となった。

### A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) 患者の QOL に関与する 4 つの側面、すなわち①精神機能・行動および気分の障害、②ADL の障害、③運動機能の障害および④非運動症状を定量的に評価する目的で各評価項目が重み付けされたスケールの作成を、コンジョイント分析の手法を用いて行う。

### B. 研究方法

このスケールは QSSPD (Quantified Severity Scale for Parkinson's Disease) と名付けられ、これによって PD に対するさまざまな医療介入の効果も客観的に評価できることになる。

上記①～④の 4 つの subscale の点数を合計して PD 患者の QOL を総合的に定量的に表わすことを目的とした。スケール作成にあたっては、4 つの subscale に必要な評価項目を文献および専門家の意見にもとづいて、それぞれ 6～10 項目を選び出した (表 1)。例えば、Subscale 1 の作成にあつ

ては認知障害、幻覚、妄想、意欲・自発性低下 (抑うつ状態)、睡眠障害および不安・パニック・強迫症状の 6 項目を PD 患者の「精神機能・行動および気分の障害」を評価するのに必須な 6 項目として選び出し、この 6 項目それぞれを程度によって「あり」、「なし」や「軽度」、「中等度」、「重度」など 2～4 段階に細分化した。次に Orthoplan の手法によってサンプル患者を作成。Subscale 1 においては 6 つの評価項目のさまざまな組み合わせからなる 18 のサンプル患者が作り出された。各サンプル患者の状態をイラストなどでわかりやすく表現したカード (18 種類) を作成。それらを 40 名の神経内科専門医一人ひとりに提示して、QOL が最悪と考える患者から順に順位付けをさせた結果を集計して Conjoint Analysis を行った。Subscale 2～4 においても同様のプロセスで集計を行なった。解析にあたっては PD 患者の氏名等の属性は伏せられデータは個人情報と非連結の状態での解析を行い倫理面への配慮をおこなった。

(倫理面への配慮)

### C. 研究結果

算出された各 Subscale の評価項目の相対的重症度の値を表 1 に示す。Subscale 1 の相対的重要度の値からは、PD 患者の「精神機能・行動および気分」を反映する 6 項目のうちで、重要度は認知障害 (27.4%)、不安・パニック・強迫症状 (18.4%)、幻覚 (17.8%)、妄想 (14.1%)、意欲・自発性低下 (抑うつ状態 (13.6%)、睡眠障害 (11.7%) の順であることがわかる。この結果をもとに各評価項目に重みが付与され、表 2 に示すような評価表 (Subscale 4 の抜粋) が完成する。4 つの Subscale の合計点が PD 患者の QOL に基づく重症度スコアとなり、これは比例尺度であり算出された値は真の実数である。合計点の最小値は 0 点最高点は 27 点で高得点であるほど重度であることを意味する。

できあがった 4 つの Subscale からなる QSSPD スケールを実際の PD 患者の評価に用いてその妥当性を検討したが、既存の Hoehn-Yahr スコアおよび UPDRS との間の相関は良好で、このスケールの妥当性はすでに証明されている。

次に、PDQ-39 を軽度、中等度、重度の 3 群に分け、各群の QSSPD を比較したところ軽症群と重症群の QSSPD の値に有意な差が見られ、中等症群と軽症群の間では QSSPD の値に有意な差は見られなかった。これは PDQ-39 の従来の基準にしたがって QOL を 3 群に分類することの正当性に問題があることを示唆していた。

最後に、QSSPD を用いた薬効判定の結果を示す。図 1, 2 は PD 患者 13 例に非麦角系ドパミンアゴニストであるロピニロールを 12 週間投与し、患者本人および家族が「改善あり」と申し出た患者 13 例の投与前後の UPDRS スコアおよび QSSPD スコアの変化を示す。UPDRS は前述したとおり比例尺度ではないため平均値の検定を行うことは本来正しいことではないが、あえて行ってみると、統計的には投与前後で有意な差を示すことができなかった。これに対して、QSSPD による判定では明らかに有意な差が示された。

### D. 考察

臨床評価を数量的に適正に行う研究 (Clinimetrics : 臨床計量学) における大きな問題は定量化の問題である。医療行為を定量化するという事は、数字にできないものを数字に置き換えることであり、通常は困難なことである。

例えば体重は、キログラム (kg)、オンス (Oz)、ポンド (P) という単位を用いて一律に量り比較することができる。また、平均動脈血圧は「血圧」という数字 (比例尺度) で示されるので、96 から 192mmHg へ変動すれば心血管系に対する負荷が 2 倍に増えたと理解される。また、GOT などの生化学データも、例えば 40 から 80 IU/L へ増加すれば、肝臓に 2 倍の負荷がかかっていると数量的に理解できる。

これに対して、疾患の重症度や症状は、血圧や肝機能のように数量として測定することができない。例えば長谷川式簡易知能評価スケールの評点が 9 から 18 点に変化したとき、患者の高次脳機能が 2 倍改善したと判定できるのか？ 得点の多寡が果たして重症度を示しているのかも問題である。

PD の重症度評価においても同様である。現在汎用されている重症度評価スケールの Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) において、例えばスコアが 50 点から 25 点に変化した場合、症状 (重症度) が 2 倍変化したといえるのかということである。実はこのスコアの評点は、形は数字であっても、真の連続性のある“実数”ではないのである。PD のもう 1 つの重要な重症度評価スケールである Hoehn & Yahr スコアにおいても同様である。薬効を評価するのに、このスコアの治療前後の平均値を比較することが正しいのか？ ということである。これらの問題を理解するためには「重み付け」の考え方を理解することが重要である。

現在、UPDRS の各評価項目の細項目に付与された数字 (1, 2, 3...) は松・竹・梅と同じ記号であり、これらの合計や平均値をもとめて合計を重症度を示す数値として認識することは正しくないという事を理解することが重要である。松・竹・梅に代わる真の数値、すなわち重み (weight) を付与す

ることが必要なのである。

しかし、このように数字にならないものに科学的に重み付けをすることはなかなか容易な事ではない。科学的な重み付けの方法に Conjoint Analysis という方法がある。この手法は、マーケティングリサーチの分野ではよく知られた解析方法で、嗜好や価値観といった数字なりにくいものを数値化するのに適した方法である。マーケティングとPDを同じ土俵で論ずることに違和感をおぼえるかもしれないが、実は、医師は日常診療において、医学知識と豊富な臨床経験に根ざした判断、すなわちこれまでの経験と医学知識から得られる preference (好み) に基づいて、総合的に予後・転帰を推測するという思考プロセスを常に行っている。つまり、症状を価値観に変換して最終的な重みを自分の頭の中ではじき出している、ということである。これは global judgment とも呼ばれるが、Conjoint Analysis を用いれば科学的な方法により脳卒中やPDの評価によって重症度の定量的な global judgment が可能になる。

さて、PDの従来の重症度評価法について考えてみる。Hoehn & Yahrの重症度評価は日常生活動作(ADL)への障害の程度からPDの重症度をI~Vに分けたものであるが、このI~Vの5段階は実数ではなく、たとえば「甲・乙・丙・丁・戊」という5段階に分けても同じである。重み付けされた実数値ではないので、これらを加算して合計を出しても、その値は重症度を反映する「実数値」ではないのである。PD治療薬の薬効評価の際に治療前後のHoehn & Yahrの値がmean±SDで示され、その変動を比較するという方法がしばしば行われているが、これは正しいことではない。実際の臨床で実感する global judgment が重み付けのされていない数字で置き換えられてせっかくの薬効も意味のない誤った比較解析法によって無に帰する事も多くある。またその逆もありうる。

UPDRSはPDのさまざまな症状を、A.精神機能・行動および気分の障害、B.ADLの障害、C.運動機能障害、およびD.非運動性障害の4つの側面から評価してその重症度を表現するスケールである。たとえばUPDRS Part III(上記C)はPDの運動機能を

評価するスケールとして重要であるが、ここでもHoehn & Yahrスコアと同様に重み付けの問題があることに気づかなければならない。

このような問題点を克服し、各評価項目に重み付けのなされたPD重症度評価スケールは皆無であり、これまではPDの重症度を定量化(数値化)する比例尺度の作成は困難と考えられてきたが、我々は、コンジョイント分析の手法を用いることによって、定量化の問題を克服したPD患者のQOLにもとづく重症度を定量的に評価するスケールを完成した。今後幅広い分野で使用することによりその妥当性が証明されるであろう。

## E. 結論

以上、PDの治療効果を患者や医師が感じている臨床的評価により近づけるため、また、これまでに開発された多くのPD治療薬の適正な評価を行うためにもQOLに基づく定量的なPD重症度評価スケールとしてのQSSPDは重要である。このスケール作成の方法は、他の神経変性疾患の重症度評価表の作成にも応用できる。それによりすべての患者のQOLが適正に評価され、適正な治療が行われる可能性がある。

## F. 文献

- 1) 後藤文男：循環科学 13: 1252-1258, 1993.
- 2) 寺山靖夫："Annual Review 神経 1995" 1995, p124, 中外医学社.
- 3) 日本脳卒中学会ストロークスケール委員会：脳卒中 19: 2, 1997.
- 4) Gotoh F, et al. : Stroke, 32:1800-1807, 2001.

表 1. QSSPD における評価項目と相対的重要度(%)

QSSPD Subscale 1 精神機能, 行動および気分

1. 認知障害	27.4%
2. 幻覚	17.8
3. 妄想	14.1
4. 意欲・自発性低下 (抑うつ状態)	13.6
5. 睡眠障害	11.7
6. 不安, パニック, 強迫症状	18.4

QSSPD Subscale 2 日常生活動作の障害

1. 会話	8.1%
2. 書字	6.9
3. 嚥下	18.0
4. 食事	7.2
5. 着衣	5.4
6. 排泄	8.5
7. 入浴・洗面	6.6
8. 寝返り・ベッドからの起きあがり	10.5
9. 転倒 (易転倒性)	10.9
10. 移動	17.9

QSSPD Subscale 3 運動機能 (障害の強い側で評価)

1. 言語	12.6%
2. 振戦 (基本的には安静時振戦)	10.9
3. ジスキネジー	13.6
4. 筋強剛 (四肢)	12.4
5. 歩行	23.6
6. 姿勢の安定性 (姿勢反射障害)	13.2
7. 動作緩慢と運動減少	13.8

QSSPD Subscale 4 非運動性障害 (精神症状を除く)

1. 便秘	10.1%
2. 夜間頻尿	18.1
3. 発汗異常	7.5
4. 消化器症状 (食欲低下, 悪心)	9.3
5. 立ちくらみ, 失神	20.0
6. 下肢の浮腫	5.0
7. パーキンソニズムに関連した感覚症 (下肢のつっぱり, 痛み)	10.0
8. 疲労感	20.1

表 2. QSSPD Subscale 4 (抜粋)

QSSPD 4 非運動性障害 (精神症状を除く)

1) 便秘

- A) あり (下剤を内服しても 3 日以上  
排便がない) (0.9)
- B) あり (下剤を内服してコントロール  
良好) (-0.1)
- C) なし (-0.8)

2) 夜間頻尿

- A) 一晩に 4 回以上トイレに行く (2.04)
- B) 一晩に 2-3 回トイレに行く (-0.37)
- C) 一晩にトイレに行く回数は 1 回以下  
(-1.68)

3) 発汗異常

- A) あり (0.83)
- B) なし (-0.83)

4) 消化器症状 (食欲低下, 悪心)

- A) あり (1.02)
- B) なし (-1.02)

図1. Changes of UPDRS score before and after ropinirole hydrochloride

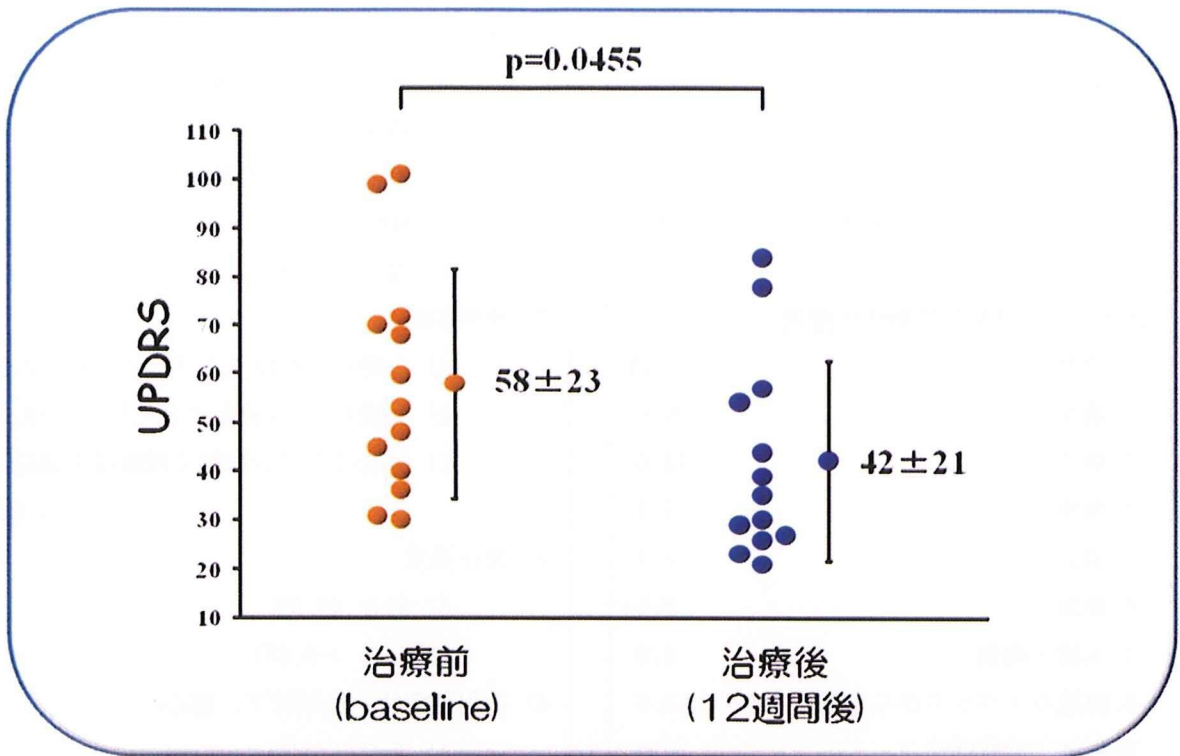
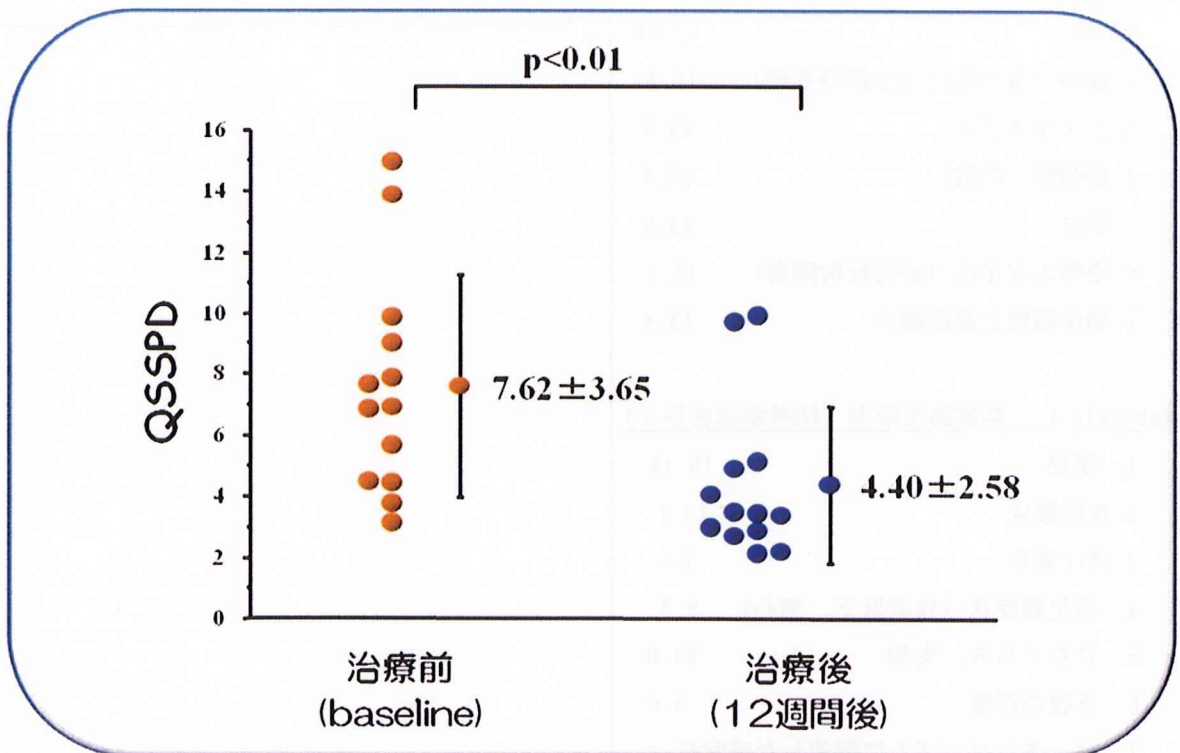


図2. Changes of QSSPD score before and after ropinirole hydrochloride



## DLB と PDD 総括

森 秀生<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科

### 研究要旨

DLB と PDD の関係を病理学的に検討した。Lewy 小体病と神経病理学的に診断された 37 例を DLB のコンセンサス・ガイドラインの病理分類に基づいて分けた。中等度以上の認知症を伴った例ではびまん型 (DLBD) が大多数で一部辺縁型をとる例がある。PDD と DLB の神経病理所見は共通しているといえる。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子量が 1.5 倍になる二重化の例でパーキンソン病の経過中に認知症を発症した PDD の例の剖検例ではびまん型 (DLBD) の病理所見を呈していた。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子量が 2 倍の三重化では臨床は DLB であり、神経病理所見はびまん型 (DLBD) であると報告されている。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の多重化の例から PDD, DLB の病因の共通性が示唆される。PDD と DLB は同一の疾患のことなる臨床表現型と考えられる。PD, PDD, DLB は包括的な疾患名の Lewy 小体病の中の異なる表現型ともいえる。最近 PD が運動症状以外に多彩な症状を示すことが明らかになってきたが、DLB を PD の亜型(variant) と言うこともできる。

### A.研究目的

Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies :DLB)と認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson disease with dementia)との関係については捉え方に混乱がみられる。DLB と PDD の関係を病理学的に明らかにする。

### B.研究方法

神経病理学的に Lewy 小体病と診断された 37 例を DLB の国際コンセンサス・ガイドラインの病理分類(1, 2)に則ってびまん型(diffuseLewy body disease:DLBD)、辺縁型、脳幹型の 3 型に分類した。37 例の発症年齢は  $59.6 \pm 12.5$  歳、死亡時年齢は  $70.6 \pm 9.3$  歳、罹病期間は  $11.1 \pm 6.3$  年で認知症 (+) 13 例で認知症 (-) 24 例であった。

また  $\alpha$ -シヌクレインの二重化の剖検例を神経病理学的に検討した。神経病理学的研究には通常の染色以外に  $\alpha$ -シヌクレインの免疫染色を行った。(倫理面への配慮)データのまとめにあたっては氏名、剖検番号などは全て伏せて表記した。

### C.研究結果

1)37 例の Lewy 小体病のうち、びまん型(DLBD)は 8 例、辺縁型は 10 例、脳幹型は 17 例であった。びまん型(DLBD)では 1 例を除く 7 例は全て中等度以上の認知症が認められていた。認知症を伴う患者でみると、びまん型(DLBD)は 7 例、辺縁型は 3 例脳幹型は 3 例であった。中等度以上の認知症患者に限るとびまん型(DLBD)7 例 辺縁型 2 例であった。中等度以上の認知症を伴う患者の臨床像をパーキンソン運動症状が出現して 1 年以上してか

ら認知症を呈した例はPDDとするという診断基準によってPDDとDLBを分けると、PDD 6例、DLB 3例である。すなわち、PDD,DLBの病理学的背景は大多数はびまん型(DLBD)で一部辺縁型もあるとまとめられる。

2.  $\alpha$ -シヌクレインの二重化の剖検例(3)は67歳の男性で47歳の時に手の動かしにくさ、左手の静止時振戦でパーキンソン病を発症した。L-dopa製剤の投与でしばらく症状は軽減していたが、60歳より幻視が出現し記憶力低下もみられていた。異常行動も観察された。67歳で肺炎により死亡された。父親と同胞7人中本人も含めて3人にパーキンソン病がみられている。脳重は1350gであった。黒質と青斑核の脱色素がみられ、神経細胞脱落とグリアの増生がみられた。海馬のCA2-3でも神経細胞脱落みられた。Lewy小体が黒質、青斑核、迷走神経背側核、マイネルト基底核や扁桃核に加えて大脳皮質に多数みられた。CA2ではLewy neuriteがみられた。また大脳白質などで $\alpha$ -シヌクレインの封入体をもつオリゴドンドロサイトが観察された。Lewy小体の分布からはびまん型(DLBD)(DLBD)に相当した。

#### D. 考察

本研究ではPDD、DLBの病理像はともにびまん型(DLBD)が大多数で一部に辺縁型がみられることが裏付けられた。PDDの病理学的背景については従来はアルツハイマー型病変の合併、マイネルト基底核の神経細胞脱落、脳幹の諸核の神経細胞脱落によるなどの説が出されていた。近年、大脳皮質のLewy小体の出現が関係しているとの説が出されてきた、Hurtigら(2000)(4)はPDDの90%が多数の大脳皮質のLewy小体が見られると報告している。Mattilaら(2000)(5)はパーキンソン病(PD)の認知機能のスコアと大脳皮質のLewy小体の数は相関している報告している。Apaydinら(2002)(6)はPDDでは大脳皮質のLewy小体有意に多いと述べている。われわれの研究やHisikawaらの研究(7)はPDDの神経病理学的背景は大多数がびまん型(DLBD)で、一部は辺縁

型のLewy小体病であることを示している。このことはDLBの報告例でMcKeith(2000)(8)らが報告した結果と類似している。彼らによると29例のDLBの神経病理所見は69%はびまん型(DLBD)、24%は辺縁型、7%は脳幹型であった。われわれの研究と従来の研究をまとめるとPDDとDLBは神経病理学的には同一と考えられる。びまん型(DLBD)、辺縁型、脳幹型の病理分類とPD,PDD,DLBの臨床型は一体一の対応にはならない。神経病理所見で大脳皮質のLewy小体や老人斑の数はDLBの方がPDDより多いとかあるいは、黒質の神経細胞脱落はPDDの方がDLBよりも多いとの指摘もなされているが、これらの差異は定量的なもので、両疾患群間での重なりも考えられ、質的な差とは言えない。

臨床症状の面でもDLB,PDDではアルツハイマー病に比し視覚的記憶、視覚構成で劣る(9)、PDDとDLBでは同程度に注意の変動がみられる(10)と類似性が指摘されている。このように病理、臨床面ではPDD,DLBの類似性が指摘される。

$\alpha$ -シヌクレインの二重化の剖検例は病態の面でも両者に共通性があることを示している。 $\alpha$ -シヌクレインの多重化は三重化(triplication)の発見(11)が端緒となった。三重化では $\alpha$ -シヌクレインの遺伝子量は2倍になるが、二重化では $\alpha$ -シヌクレインは1.5倍になる。三重化の例の臨床像は認知症で始まりDLBの表現型をとるものが多い。そしてその病理ではびまん型(DLBD)であった(12)。一方二重化の例では認知症を伴うことなくPDの臨床像をとるとされてきた。しかし、われわれの例では発症後13年後には認知症を伴っていて、神経病理学的にはびまん型(DLBD)であった。すなわち、 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の量が2倍になる(三重化)ではDLBの臨床型をとり、病理像ではびまん型(DLBD)を示す。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の量が1.5倍(二重化)では臨床像は認知症を伴わずPDであると報告されてきたが、長期の経過の中で認知症を伴う例があり、その病理像もびまん型(DLBD)である。 $\alpha$ -シヌクレイン

の多重化の例から DLB, PDD の病因の共通性が示唆される。

#### E. 結論

PDD, DLB の神経病理学的背景はびまん型 (DLBD) が大多数で一部に辺縁型もある。病理型と臨床型は必ずしも一致しない。臨床像でも認知機能障害の面で両者の類似性が報告されている。分子遺伝学的にも PDD, DLB の共通性が示唆される。以上のことから PDD, DLB は同一の疾患の異なる表現型と捉えることができる。全体を Lewy 小体病と包括することができるが、PD 自体が最近では運動症状以外の多彩な症状を呈することが明らかになってきた点を踏まえると全体を PD として、DLB はその亜型 (variant) と言うこともできる。

#### F. 文献

1. McKeith IG, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
2. McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
3. Obi T, et al. Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* 2008;70:238-241.
4. Hurtig HI, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-1921.
5. Mattila PM, et al. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000;100:285-290.
6. Apaydin H, et al. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002;59:102-112.
7. Hishikawa N, et al. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003;105:341-350.
8. McKeith IG, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1050-1058.
9. Noe E, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60-67.
10. Ballard CG. Definition and diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17 Suppl 1:15-24.
11. Singleton AB, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302:841.
12. Muentzer MD, et al. Hereditary form of parkinsonism--dementia. *Ann Neurol* 1998;43:768-781.



## II. 研究報告

12月18日(金)

9:50		研究代表者挨拶	
9:55		厚生労働省疾病対策課御挨拶	
時間	番号	演題名	演者・研究分担者 研究協力者
	A1		座長:葛原 茂樹
10:00	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	葛原 茂樹・葛原 茂樹
10:15	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	小久保 康昌・小久保 康昌
10:30	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	小久保 康昌・小久保 康昌
10:45	4	Angiogenin (ANG) 遺伝子変異を認めた孤発性筋萎縮性側索硬化症2症例	秋本 千鶴・中野 今治
	A2		座長:祖父江 元
11:00	5	若年発症・急速進行・好塩基性封入体の特徴とし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	鈴木 直輝・青木 正志
11:15	6	運動ニューロン疾患の抗FUS抗体を用いた検討	藤田 行雄・岡本 幸市
11:30	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相関	郭 伸・郭 伸
11:45	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	熱田 直樹・祖父江 元
事務連絡・昼食 ( 12:00~13:00 )			
	A3		座長:梶 龍児
13:00	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	岩波 知子・園生 雅弘
13:15	10	筋萎縮側索硬化症 (ALS) における軸索機能評価	渋谷 佳子・梶 龍児
13:30	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	金井 数明・桑原 聡
13:45	12	大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と11C-フルマゼニール (FMZ) PET所見 -特にALSについて(第3報)	矢部 一郎・佐々木 秀直
	A4		座長:水澤 英洋
14:00	13	SOD1変異ALSマウスにおける変異部位特異的免疫治療	渡辺 保裕・中島 健二
14:15	14	神経変性疾患のRNA干渉による治療法の開発 -脳血管内皮細胞を標的として-	桑原 宏哉・水澤 英洋
14:30	15	脊髓前角におけるニューロン再生環境の検討	宮崎 一徳・阿部 康二
	A5		座長:高橋 良輔
14:45	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	田代 善崇・高橋 良輔
15:00	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	森 麗 内野 誠
15:15	18	Kartagener症候群を合併した筋萎縮性側索硬化症の一例	右田 明恵・内野 誠
コーヒーブレイク ( 15:30~16:00 )			
	A6		座長:長谷川一子
16:00	19	脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析	伊藤万由里・斎藤 加代子
16:15	20	脊髄空洞症の第一次全国調査	佐久嶋 研・佐々木 秀直
16:30	21	有棘赤血球舞蹈病におけるVPS13A遺伝子変異解析	中村 雅之・佐野 輝
16:45	22	日本版UHDRSの信頼性検討の進捗状況	長谷川一子・長谷川一子
	A7		座長:岡本 幸市
17:00	23	進行性核上性麻痺の嚥下障害の臨床分類と嚥下造影検査の特徴	山本 敏之・村田 美穂
17:15	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	饗場 郁子・饗場 郁子
17:30	25	進行性核上性麻痺における小脳症状と病理所見	金澤 雅人 高橋 均
17:45	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	岡崎 健一・高橋 均

12月19日(土)

時間	番号	演題名	演者	研究分担者 研究協力者
	B1		座長:中川 正法	
9:00	27	エリスロポイエチンのドパミンニューロンに及ぼす影響について(1)	檜皮谷泰寛・近藤 智善	
9:15	28	日中傾眠を伴うパーキンソン病患者の臨床神経放射線学的特徴	加藤 重典・祖父江 元	
9:30	29	PARK3原因遺伝子候補であるセピアブ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	一瀬 宏・長谷川 一子	
	B2		座長:吉田 眞理	
9:45	30	パーキンソン病における胸髄B-fiberの検討	初田 裕幸・村山 繁雄	
10:00	31	TDP-43 proteinopathyに関連するパーキンソン症候群	吉田 眞理・吉田 眞理	
10:15	32	PARK8における線条体の検討	梁 正淵・望月 秀樹	
コーヒーブレイク( 10:30~10:50 )				
	B3		座長:中島 健二	
10:50	33	ヒト髄液中の $\alpha$ -synuclein oligomerの検討	徳田 隆彦・中川 正法	
11:05	34	$\alpha$ -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	笠井 高士・中川 正法	
11:20	35	AADC遺伝子導入によるL-dopa反応性の変化	村松 慎一・村松 慎一	
	B4		座長:戸田 達史	
11:35	36	パーキンおよび関連蛋白によるアポトーシス制御	三ツ井貴夫・梶 龍 兒	
11:50	37	家族性パーキンソン病原因遺伝子PINK1のmitophagy調節機構について	河尻 澄宏・服部 信孝	
12:05	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	船山 学 服部 信孝	
12:20	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	佐竹 渉・戸田 達史	
事務連絡・昼食( 12:35~13:30 )				
	B5		座長:服部 信孝	
13:30	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	植村 佑介・中島 健二	
13:45	41	ドパミンアゴニストと心臓弁膜症	山本 光利・山本 光利	
14:00	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	新藤 和雅・瀧山 嘉久	
14:15	43	パーキンソン病および関連疾患における胃電図	朝比奈正人・桑原 聡	
ブレイク( 14:30~14:45 )				
	B6		座長:近藤 智善	
14:45	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	永井 将弘・野元 正弘	
15:00	45	パーキンソン病診断における点眼試験の有用性	矢部 勇人・野元 正弘	
15:15	46	パーキンソン病患者の傍脊柱筋の病理学的検討	村田 顕也・近藤 智善	
15:30	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	藤本 健一・藤本 健一	
15:45	研究代表者挨拶			

1演題:発表10分+討論5分(時間厳守でお願いします)

両日とも昼食をご用意しております

## 総括研究報告

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

研究分担者：28 名 研究協力者：5 名 班友：1 名

### I. はじめに

当研究班(当班)の活動は、厚生労働省が実施している難治性疾患克服研究事業の一環である。当班の研究対象は、従来から含まれている運動ニューロン疾患関連の 3 疾患(筋萎縮性側索硬化症 ALS、球脊髄性筋萎縮症 SBMA、脊髄性筋萎縮症 SMA)、パーキンソン病関連の 3 疾患(パーキンソン病 PD、進行性核上性麻痺 PSP、大脳皮質基底核変性症 CBD)、ハンチントン病 HD および脊髄空洞症 SM の 8 疾患に、2009 年度から新に加えられた原発性側索硬化症と有棘赤血球舞踏病を合わせた総勢 10 疾患である。

難治性疾患克服研究事業対象疾患のうち、医療費が補助される特定疾患治療研究事業対象疾患(公費対象疾患)として2009年度に新に11疾患が承認された。その中には当班関連のSBMAとSMAの2疾患が含まれており、画期的な出来事と言える。

下位運動ニューロン疾患は、これまで成人に発症する脊髄性進行性筋萎縮症SPMAと小児に発症する脊髄性筋萎縮症SMAに大別されてきたが、難治性疾患克服研究事業の対象はSPMAのみであった。SMAの大多数例の原因としてSMN遺伝子変異が1995年に同定された結果、本遺伝子変異を有する成人発症例の存在が明らかにされ、SPMAとSMAの境界が曖昧になった。また、SPMAには通念として小児期発症のSMAは包含されず、医療行政上も整合性を欠く嫌いが有った。一方、海外に於いてはSPMAなる病名は使用されておらず、疾患命名の点でも国際性を欠いていた。そこで、今般、新たな公費対象疾患として下位運動ニューロン疾患が候補に挙がった時点で、この2点を一挙に解決すべく、従来のSPMA及びSMAの両疾患を含む新しい概念としてのSMAという名称を用いることを提唱し、厚生労働省健康局疾病対策課の担当官の協力、および特定疾患懇談会委員の理解を得て、この形で公費対象疾患として承認されることになった。ここに至るには斎藤加代子班員の尽力が有ったことを追記しておく。

### II. 研究目標

1. 治療法の開発：当班の最終目標は関連疾患の根治療法の開発である。とは言え、遺伝子異常が同定された疾患を除いてはその原因は不明であり、原因遺伝子の同定された疾患に於いてさえも、その病態解明にはほど遠いのが現状である。このような状況を鑑みる時、最も着実な手法は、迂遠には見えても地道な基礎研究を継続することである。当班が1973年以来、幾多の変遷を経ながらも脈々として続いているのは、この考えが根底に有るからと思われる。病態解明、そしてそれを踏まえての根治療法開発、これこそが当班の基礎研究、ひいては当班に期待される目標である。

一方、病む人を眼前にすると対症療法の改善開発も等閑に付すことはできない。PDでは薬物療法のみでなく、外科的治療や理学療法などが行われている。後に触れるが、姿勢保持の訓練でPDの姿勢異常がここまで治療できるのかという驚きの事例も今年度の班会議で報告された。ハンチントン病に於いても、症状軽減を目指した治験が本邦でも視野に入っており、評価基準日本語版の検証が続いている。実質的な薬物療法が無いALSに対しても種々の対症療法の開発が試みられている。

2. 担当疾患の調査研究：当班研究の大きな柱の一つである。疫学調査によって得られる種々のデータ（発症年齢、発症様式、進行状況、重症度、経過、予後規定因子）は、疾患の原因・病態の解明に資するとともに、患者の実態把握には必須であり、医療行政上の施策を支え、ひいては患者の福祉向上に役立つ資料を提供する。その点に於いて当班班員を主要構成員とする Japanese Consortium of Amyotrophic Lateral Sclerosis (JaCALS)（事務局 名古屋大学医学部神経内科）により行われている、ALS の臨床情報と遺伝子試料の集積は、研究者に開かれたデータバンクであり、ユニークな前向き調査である。また、臨床調査個人票の経年的解析は当該疾患に於ける基本データとその推移を知る上で重要な研究であるが、その利用は現時点では横断的な解析にのみ限定されており、折角のデータが十分には生かされていない。今後、縦断的に活用できる方法を探索する。

3. 診断基準、機能評価方法の見直しと確立：当班の対象疾患では、長年の基礎研究により種々の病態仮説が提唱され、それに基づく治験が過去に実施され、現在も試みられている。治験薬の正確な効果判定の為には、可能な限り均一な対象症例を選択することが望ましく、また、特に進行の速い ALS では正確な早期診断が必要である。特に神経疾患では、効果判定に適切な機能評価法の確立が重要であり、我が国の生活習慣に適した評価法を確定することが望ましい。また、客観的な判定に使えるサロゲートマーカーの発見も重要である。当班ではこの方面にも力を入れていく。

### III. 今年度の研究成果

#### 1. 運動ニューロン疾患関連

##### 1) 基礎

背景：ALS のユビキチン化封入体の構成蛋白として同定された、DNA/RNA 結合蛋白である TDP-43 の遺伝子変異を有する ALS 家系が相次いで報告され、TDP-43 の代謝異常が ALS 運動ニューロン死と深く関わっているものと推測されている。一方、同じく DNA/RNA 結合タンパクである FUS (fused in sarcoma) の遺伝子異常を呈する ALS 家系が複数報告され、DNA/RNA 結合タンパク異常が ALS 病態の背景に存在するものとして注目されている。

(1) FUS と BI：孤発性 ALS の中に、好塩基性封入体 (basophilic inclusion: BI) を有する 1 群 (ALS with BI) が有り、この BI は FUS 抗体で染色される。本年度当班では ALS with BI の剖検例脊髄を FUS 抗体にて免疫組織化学的に検索した結果、全ての BI とそれを含むニューロンの核は陽性となることが報告され、TDP-43 封入体を有するニューロンの核は TDP-43 陰性であることから、ALS with BI の病態は ALS with TDP-43 とは異なることが示された。

(2) ALS に於ける ADAR2 活性の低下：ALS では、AMPA 受容体 GluR2 サブユニット Q/R 部位の編集率低下が選択的運動ニューロン死の要因であること、その背景には GluR2 Q/R 編集酵素 ADAR2 の活性低下が見られることが当班で報告されてきた。今年度は、ADAR2 の活性と TDP-43 の代謝異常の関わりについて、ALS 剖検脊髄で両タンパクに対する抗体による免疫組織学的所見が報告された。それによると ADAR2 活性を欠く前角細胞は全てこの封入体を有することが示され、両者間には分子相関がある可能性が示された。

(3) ubiquitin-proteasome system (UPS) 欠損による運動ニューロン疾患モデルマウス：26S proteasome 構成単位の一つである Rpt3 に loxP 配列を導入したマウスと下位運動ニューロン特異的に Cre を発現する VAcT-Cre マウスの交雑により、下位運動ニューロンに Rpt3 を欠くマウスを作成した。このマウスでは、運動機能の障害が認められ、ChAT 陽性下位運動ニューロンで Rpt3 発現低下と ubiquitin 発現の上昇が見られた。今後、より詳細な解析が予定されている。

## 2) 臨床

(1) 遺伝子変異: 常染色体性優性遺伝を示す本邦の FALS 54 家系を検索した結果、FUS 遺伝子変異を伴う 5 家系が本邦で初めて見だされたことが報告された。R521C 変異を有する大家系では、23 人が 100%の浸透率で発症しており、典型例の剖検では運動ニューロン変性と脳幹被蓋部の萎縮が見られ、脳幹部神経細胞内に FUS 陽性の BI が認められた。また、angiogenin 遺伝子変異を有する ALS2 例が報告され、1 例は成熟した angiogenin では切断されているシグナルペプチド部位の変異であり、この部位の変異も病態に関わることが示された。Ca<sup>++</sup>代謝に影響する TRMP7 遺伝子の T1482I 多型が Guam 島の ALS で報告されたが、紀伊半島の症例ではこの多型は見出せなかった。SMA258 例に於いて SMN 遺伝子を含めた臨床情報を解析した結果、I 型 87 例、II 型 65 例、III 型 84 例、IV 型 22 例認められ、各型での SMN 変異陽性率は順に 93%、97%、63%、9.1%であり、III 型と IV 型は遺伝子的に不均一であることが判明した。

(2) 電気生理: ALS では短母指外転筋(正中神経支配)が小指外転筋(尺骨神経支配)よりも萎縮が強い(split hand)。健常人と ALS 患者に於いて、電気生理学的に Na<sup>+</sup> コンダクタンスと K<sup>+</sup>コンダクタンスのパラメーターを評価した結果、健常人、ALS 患者共に、尺骨神経よりも正中神経の軸索の興奮性が高いことが示された。軸索興奮を抑制するような治療法が奏効する可能性を示すものである。ALS に於ける軸索興奮性の高まりは、当班の他の生理学的方法でも示された。また、多数の ALS 症例に於いて神経反復刺激試験(RNS)を行ったところ、漸減応答陽性率は全身型 MG よりも高かった。RNS 異常は ALS の診断を支持する、あるいは ALS での下位運動ニューロン障害を示す所見と考えられ、診断に役立つ可能性が有る。

(3) 臨床病型と診断基準: 現在の ALS 診断基準では、上位運動ニューロン(UMN)症候と下位運動ニューロン(LMN)症候の両者の存在が要求されるが、臨床現場では、明らかに ALS でありながら UMN 症候(-)のために認定基準を満たさない症例にまま遭遇する。病理学的に ALS と診断された 95 例に於いて生前の UMN 症候の有無を後方視的に調べた結果、1 割程度は UMN 症候(-)例が見られたが、これらは UMN 症候(+)例と臨床病理学的に本質的な差違は呈さなかった。これらの例を含めるような診断基準を作成する必要があることが示された。

## 3) 治療に向けての基礎研究

(1) Derlin-1 による変異 SOD1 発現細胞での小胞体ストレス軽減: 変異 SOD1 遺伝子を発現させた NB2a 細胞に、小胞体の機能維持に関わる Derlin-1 を共発現させると、小胞体内 SOD1 含量が減ることが示された。このことは、Derlin-1 が SOD1 を小胞体から細胞質へ逆輸送(retrotranslocation)し、小胞体ストレスを軽減することを示唆しており、Derlin-1 遺伝子導入による治療の可能性が示された。

(2) 変異 SOD1 マウスの免疫治療: SOD1 の 2 塩基欠失マウスが有する特異配列(GQRWK)を含むペプチドを Freund アジュバント共に、このマウス腹腔内投与して免疫したところ、運動機能改善や死亡年齢の遅延が認められ、免疫療法は 2 塩基欠失マウスにも有効であることが示された。

(3) RNA 干渉による治療法: 変異 SOD1 モデル動物では血液脳関門(BBB)の傷害が報告されており、RNAi による内皮細胞の変異 SOD1 遺伝子抑制は強力な治療方法となりうることから、その第一段階として内皮細胞への siRNA 導入研究が当班で報告された。センス鎖の 3' 側にコレステロールを結合した 21-23mer の siRNA を HDL と混合して静脈投与すると、脳血管内皮細胞にのみ発現する OAT3 の mRNA の発現が 50%抑制されたことから、内皮細胞に siRNA が導入されたことが示唆された。

## 2. パーキンソン病 (PD) 関連

### 1) 基礎

(1)  $\alpha$ -synuclein: 昨年度は、 $\alpha$ -synuclein 分解作用を有する neurosin は、小胞体に貯留した後に細胞外に分泌されることが報告されたが、今年度はその活性を調べた結果、neurosin の  $\alpha$ -synuclein 分解作用は細胞外分泌された場合に認められることが判明した。

(2) ミトコンドリア: パーキンソンは抗アポトーシス作用などミトコンドリアと関連した機能を有している。培養細胞系でのミトコンドリア内パーキンは、パーキンソンに関連タンパク Klokin 1/ChPF を過剰発現すると著増し、RNAi で抑制すると減少した。Klokin 1/ChPF のミトコンドリア内発現により cell viability が増加したことから、独自の抗アポトーシス作用を有することが推測された。神経細胞死の機序として autophagy 障害が提唱されている。ミトコンドリアに対するパーキンソンと PINK 1 の作用を培養細胞で調べた結果、PINK 1 はパーキンソン存在下でミトコンドリアに集積して mitophagy を惹起し、その数の調整を行っていることが報告された。

### 2) 臨床

(1) 遺伝: PD の感受性多型を同定するため、PD 2,011 検体、対照 18,381 検体でゲノムワイド関連解析を行った結果、2つの新規感受性遺伝子座 PARK16 と BST1 が同定され、常染色体性優性遺伝性 Parkinson 病の原因遺伝子である SNCA と LRRK2 の領域に Parkinson 病との強い関連が検出された。さらに、再現研究により PARK16、SNCA と LRRK2 は人種間で共通するリスク遺伝子座であり、BST1 と MAPT は人種差を示す遺伝子座であることが示された。また、若年性劣性遺伝性 Parkinson 病の新規遺伝子を探索した結果、2家系において候補領域を一箇所、他の6家系で別の候補領域が一箇所見だされた。これらの領域の遺伝子の探索が行われている。

(2) 診断: 胃の電気活動を記録する胃電図を PD、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺で調べた結果、3回/分周期の基礎波は多系統萎縮症、進行性核上性麻痺及び健常人では整であったのに対して、PD では明らかに不整であった。胃電図は PD の早期診断に有用である可能性が高く、今後の多数例での検索が予定されている。

(3) 臨床像: 病理診断が確定しているパーキンソンニズム例のビデオ画像で種々の病像を解析したところ、「まっすぐな姿勢」、「顔を触る」、「腕をつかむ」、「足組」は進行性核上性麻痺で、「眉間のしわ」はレビー小体病で、「口閉じ」、「ホルネル症候群」は MSA で陽性的中率が高いことが分かった。パーキンソンニズムでは顔貌、姿勢、肢位なども診断上有用であることが示された。

(4) 姿勢異常: PD で見られる姿勢異常は主として傍脊柱筋の筋力低下と考えられている。そこで姿勢異常を呈する PD 患者に傍脊柱筋の筋力トレーニングを課したところ、継続して実施できた患者では驚くほどの効果が認められた。この成果を周知させ、病早期からの本トレーニングの実施を指導していく予定である。姿勢異常を示す PD 患者1例の脊柱傍筋の生検では、筋線維の廃用性萎縮と結合織増生が観察され、筋力トレーニングの必要性が裏付けられた。

### (5) 非運動症状:

PD で見られる種々の臨床的パラメーターを、394例の PD 症例において、予期せぬ眠気の強い群、眠気の軽い群、正常対照群で比較検討した結果、予期せぬ眠気は非運動機能の強さ、および大脳萎縮と関連することが示された。予期せぬ眠りは、薬剤よりも病気の進行に伴って出現する症状の一つである可能性が考えられる。

PD での心臓弁の逆流とカベルゴリン服用量との関連を調べた結果、3mg/日では便逆流に対する安全性は低く、2mg/日以下では安全性が高いことが示された。カベルゴリンを含む麦角アルカロイド血中濃度を PD で調べたところ、8~10倍の個体差が認められたことから、麦角アルカロイドを長期投与するときには血中濃度の確認が望ましいことが示された。

3) 病理: レビー小体病 4 例 (PD3 例、レビー小体型 PAF1 例) で第 12 胸髄前根の morphometry を行い、交感神経節前線維と考えられる小径有髄線維の数が対照の半分に減少していることが見だされた。レビー小体病に於いても多系統萎縮症同様に交感神経節前線維の脱落があるものと考えられる。病初期に左右差の有るパーキンソニズムを呈し、脳画像でも症状に合致する側に萎縮の強いことから大脳皮質基底核変性症と臨床診断された Alzheimer 病の 2 例が報告された。パーキンソニズムを呈する疾患の最終診断には病理検索が必要であることが改めて示された。

#### 4) 治療研究

1) 遺伝子治療臨床研究: 芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 遺伝子搭載アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを両側被殻に定位脳手術的に投与する遺伝子治療を 6 例の進行期 PD 患者に実施したところ、OFF 状態の運動改善を認めた。そこで、この機序を解明すべく 3 例で治療実施前後に L-DOPA 投与試験を実施したところ、運動症状の改善時間は術前後で差がなく、遺伝子治療による OFF 状態の改善は long duration response の改善効果によるものと推測された。

2) エリスロポエチン (EPO): 抗 PD 薬で治療中の PD 患者 5 例が著明な貧血を生じたところ、4 例でジスキネジアの出現/悪化と EPO の上昇が認められ、貧血の治療でこれが改善したことが報告された。EPO にはドパミン遊離促進作用があることが推測され、治療薬としての可能性が考えられる。

#### 5) CBD マニュアルの作成

昨年度作成した PSP 患者向けの手引き書「進行性核上性麻痺 (PSP) 診療とケアマニュアル」の姉妹編として、今年度は饗場郁子班員をまとめ役として「大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療とマニュアル」を作成した。本冊子は班員を介して患者・家族に配布の予定である。

### 3. ハンチントン病 (HD) と関連疾患

海外では HD の運動症状の治療薬としてテトラベナジンが使用されるようになった。本法でも本剤の治験のための準備として、Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) 日本語版の信頼性検定が、長谷川一子班員を中心とする UHDRS 研究グループによって複数の施設において実施され、診察症例は必要数の 30 例にほぼ達している。有棘赤血球舞踏病 (ChAc) では、chorein 遺伝子の変異によって生じる疾患である。本症 34 例の検体から 3 種類の copy number variation を含む 34 種類の新規遺伝子変異が見だされたことが班会議で報告された。同時に、常染色体性優性遺伝性 ChAc が報告されていたがこれは copy number variation が同定されなかったことによる可能性が高いことが示された。

4. 脊髄空洞症: 本症の診断基準を佐々木秀直班員が中心になって 13 年ぶりに改訂した。この際、脳脊髄画像における近年の進歩を踏まえ、脳神経外科医の意見を多く取り入れた。また、今般、本症の全国的疫学調査をやはり佐々木秀直班員を中心に、厚労省「特定疾患の疫学に関する研究」班の協力を得て 13 年振りに行う予定である。本年度は一次調査を実施し、本邦の推計患者数は約 2,500 人との結果を得た。



## 紀伊半島 ALS-パーキンソン-認知症複合の臨床病型の疫学

研究協力者 葛原茂樹<sup>1)</sup>

小久保康昌<sup>2)</sup>，紀平為子<sup>3)</sup>，吉田宗平<sup>3)</sup>，八瀬善郎<sup>3)</sup>

1)国立精神・神経センター病院神経内科，2)三重大学神経内科，3)関西医療大学保健医療学部

**研究要旨：**紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の高集積地の1つであるH地区において、1950-2004の55年間に登録された患者を対象に臨床表現型の変化を、ALS群（古典的ALS、認知症を同時発症したALS-D）とパーキンソン認知症（PDC）群（PDCと、PDCにALSを続発したPDC+ALS）とに分けて発生率を検討した。ALS群は1950年代がピークでその後は著減していた。PDC群は1980年以前には稀で、1990年代に激増していた。調査対象疾患が変化したことの影響は否定できないが、紀伊半島集積地においても、グアムで起こったALS激減とPDC発生持続と同じ状況が出現していることが示唆された。

### A. 研究の背景と目的

グアムにおけるALSとパーキンソン認知症複合（PDC）の発生率の推移の疫学研究によれば、ALSは1950年代をピークに減少し始め、1980年までに高集積は消失するまでに激減した。一方、PDCは1970年代から減少し始め、1980年以降は一定数を維持し発生が持続している状態である<sup>1)</sup>。これらの減少とは対照的に急増しているのが late life dementia (LLD) と呼ばれる高齢発症認知症であり、その臨床症状はアルツハイマー病（AD）に似る。少数例の検索ではあるが、神経病理学的には老人斑とアルツハイマー神経原線維変化病（NFT）病変が出現するAD病変型と、老人斑を伴わないNFTのみのPDC病変型（グアム認知症）の2型が知られており、後者については、ALS/PDCと連続性をもった tauopathy の一部を構成し、環境変化や高齢化により臨床表現型が変化したとする仮説が提唱されている<sup>2)</sup>。

本研究の目的は、紀伊半島ALS/PDC高集積地においても、グアムと同様の臨床表現型の変化が出現しているかどうかを検討することである。

### B. 研究方法

紀伊半島ALS高集積地の1つであるH地区において、和歌山県立医大神経病研究部と三重大学神

経内科において登録された臨床症例の中から、1950年-2004年の症例について、その臨床病型ごとの発生頻度を調べた。症例登録は、1984年以前は主として和歌山県立医大の研究グループによって、1985年以降は主として三重大学グループによって実施された。

臨床病型は、古典的ALS症状のみ（ALS）、ALS症状と認知症がほぼ同時に出現（ALS-D）、パーキンソニズムと認知症症状が相前後して出現（PDC）、PDC出現後にALS症状を随伴（PDC+ALS）とに分け、初発症状と病初期の臨床症状の特徴に基づき、ALS Plus群（ALSとALS-D）とPDC Plus群（PDCとPDC+ALS）と分類した。

人口10万人当たりの発生頻度は、5年ごとの平均値で、粗値と1985年の我が国人口に年齢調整した値で比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部研究倫理委員会の承認を受けて行われた。

### C. 研究結果

1950年-2004年の各病型別患者発生数をTable 1に示す。1984年以前はほぼ全症例がALSであったのに対して、1990年以降はPDCが出現し激増していた。また、ALSに病初期からPDCに見られるような認知症

を伴う ALS-D 症例も出現していた。1980 年代に一過性に患者数が著減していたが、これは当時の調査対象疾患が ALS であったことによって生じたバイアスの可能性がある。

**Table 1** Population of the H village of the Kii peninsula of Japan, and number of the patients with ALS/PDC for each five years' term

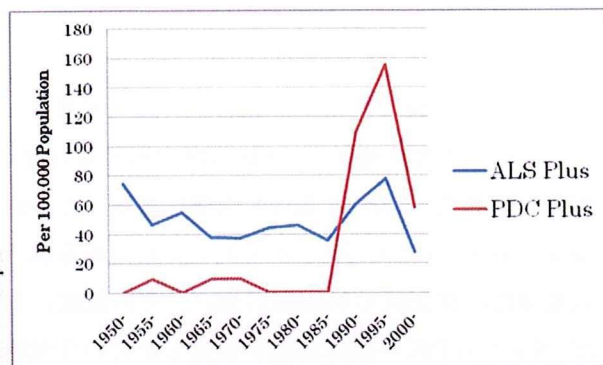
	Population	Total	ALS	ALS-D	PDC	PDC+ALS
1950-54	2,681	10	9	1	0	0
1955-59	2,163	6	4	1	1	0
1960-64	2,185	6	6	0	0	0
1965-69	2,125	5	3	1	0	1
1970-74	2,160	5	3	1	0	1
1975-79	1,816	4	4	0	0	0
1980-84	1,745	4	2	2	0	0
1985-89	1,684	3	1	2	0	0
1990-94	1,642	14	4	1	7	2
1995-99	1,543	18	3	3	11	1
2000-04	1,441	9	1	2	3	3

ALS: typical ALS, ALS-D: ALS accompanying dementia simultaneously, PDC: parkinsonism-dementia complex, PDC+ALS: PDC later followed by ALS

次に人口 10 万人当たりの発生率を、ALS Plus 群と PDC Plus 群とに分けて検討した。患者数をその時々で除した粗発症率を Fig 1 に示す。これで見ると、ALS Plus 群は調査期間の間に発生率はほぼ一定で、PDC Plus 群が 1990 年以降に激増しているように見える。

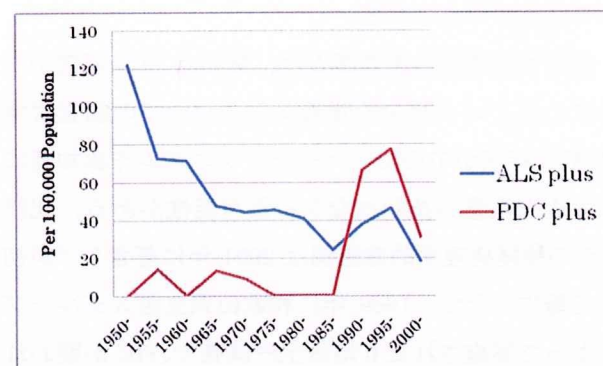
しかし、Table 1 に示したように、H 地区は 50 年余の間に人口がほぼ半減して過疎化が進行中で、高齢化の影響も受けている。そこで、これを 1985 年の我が国の人口構成に年齢調整して、発生率を算出したものが Fig 3 である。年齢補正発症率で見ると、ALS 群の発生率は 1950-54 年には 10 万人当たり 120 と極めて高いが、時代とともに急激に減少し、2000-2004 年には約 20 にまで激減していた。これとは対照的に、PDC 群は 1990 年前半から急増し 1995 年後半には 80 近くまで増加していた。2000 年以降は、ALS 群、PDC 群とも減少した。

**Fig 1** Five-year average crude annual incidence rates of ALS and PDC of the H village of the Kii peninsula



ALS plus: ALS and ALS with dementia, PDC plus: PDC and PDC later followed by ALS

**Fig 2** Five-year average annual incidence rates of ALS and PDC of the H village of the Kii peninsula, age-adjusted to the 1985's population of Japan



お相当数の発生が続いている<sup>1)</sup>。ALS と PDC の減少とは対照的に激増しているのが高齢発症認知症 LLD であり、その病理は老人斑が多発する AD 病変型と、老人斑を欠き NFT のみが多発する PDC 病変型のグアム認知症とに分けられる<sup>2)</sup>。剖検例はまだ少ないので、LLD の中にグアム認知症が占める割合や AD との関係はまだ不明であるが、病理学的にはグアム ALS/PDC と共通性しているので、この 3 疾患は同一疾患のスペクトルに含まれる一つの疾患単位であると推定されており、環境変化や高齢化が影響を与えて臨床表現型を変化させたという仮説も提唱されている<sup>2)</sup>。

本研究によって、紀伊半島の ALS 高集積地の H 地区においても、1950 年代には 120 という他地域の 100 倍以上の高発生率を示していた ALS が 2000 年には 20 にまで著減したが、他地域の発生率 (0.4-1.8) に比較すればなお 10 倍以上の発生率が持続している。一方で、1990 年代に PDC が激増していた。

グアム<sup>3)</sup>と紀伊<sup>4)</sup>の ALS と PDC は、同一家系内、あるいは同一患者に発生し、神経病理学的所見も ALS 病変と NFT 多発、TDP-43 蛋白封入体出現という共通の所見を有するので、同一スペクトル上にある単一の疾患単位に含まれる可能性が高い。その仮説に立てば、ALS から PDC へ臨床病型が変化したという本研究の知見からは、①グアムにおいて 1960-70 年代に起こった ALS 激減と PD 増加という臨床病型の交代と同じ現象が、紀伊半島 ALS 高集積地においても起こった、②1985 年以前の和歌山県立医大の調査研究では主に ALS に注目して症例登録が行われたのに対して、三重大学の調査研究では ALS と PDC の両方を対象に登録が行われたことの反映である、という 2 つの可能性が考えられる。

紀伊半島南部の患者調査は、最初は ALS 研究から始まったという歴史的背景から、かつての調査対象は ALS 症状が中心で、パーキンソニズムや認知症には大きな注意が払われなかった可能性がある。紀伊 PDC の神経病理学的確認例は 2001 年に著者ら<sup>5)</sup>が初めて報告したが、1969 年に和歌山県立医大グループによって実施された H 地区全戸調査で、PDC が疑われる 4 臨床例が記載されている<sup>6)</sup>ので、実際は ALS 登録症例に含められていないが一定数の発生は続いていたものと推定される。従って、1980 年代の患者数の著減は ALS の著減の反映であって、相当数の PDC の発生があった可能性がある。2000 年代になって PDC 群が減少に転じてみえるのは、今後の推移を見ないと実際の減少かどうか判断できない。更に、グアムと同様に認知症だけの患者が発生して可能性もあるので、今後は調査対象を認知症まで広げる必要がある。

神経変性疾患自体は主として遺伝素因によって起こるものであっても、その臨床表現型が環境や年齢

で変わるものであれば、その決定要因を明らかにし制御することにより、ALS や PDC の予防や治療も可能になることが期待される。ALS/PDC 高集積地研究はその制御要因を解明する非常に有力な対象である。

## E. 結論

紀伊半島 ALS 高集積地 H 地区で登録されている 1950-2004 年の 55 年間の臨床病型の推移を、ALS 群と PDC 群に分けて比較検討し、ALS は激減していること、PDC が 1990 年以降に急増していることを明らかにした。これは、紀伊半島 ALS 多発地区においても、グアムの ALS/PDC と同じ臨床病型の変化が起こっていることを示唆するものであり、環境因や年齢が臨床病型を修飾あるいは変化させる可能性を示唆する。グアムでは高齢認知症の激増が起こっており、その中には NFT 病変のみで老人斑を伴わないグアム認知症の発生が報告され、環境要因や高齢化による ALS/PDC からの病型変化が示唆されている。紀伊半島高集積地域でも同様の変化が生じている可能性が高いので、今後は認知症患者の検討も含めて、各病型の発生率の推移を追跡し、病型制御要因の解明に努めることが重要と思われる。

## 文献

- 1) Galasko D, Salmon D, Gamst A, et al: Prevalence of dementia in Chamorros on Guam. Relationship to age, gender, education, and APOE. *Neurology* 2007;68:1772-1781
- 2) Galasko D, Salmon DP, U-K Craig, et al: Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997-2000. *Neurology* 2002;58:90-97
- 3) Geser F, Winton MJ, Kwong LK, et al: Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Acta Neuropathol.* 2008 Jan;115(1):133-45.
- 4) 葛原茂樹: 紀伊半島 ALS/PDC と TDP-43. (特集: TDP-43 と神経変性疾患). *神経内科* 2008;66:565-570
- 5) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001;49:501-511
- 6) Shiraki H, Yase Y: Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In *Handbook of clinical*

neurology, edited by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 22. System disorders and atrophies II. Elsevier Science. Amsterdam, 1975, pp353-419

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原著

1. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, Tsuji S: TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 153B: 310-3, 2010

著書

1. 葛原茂樹: 内科学書 改訂第7版 Vol.6 血液・造血器疾患 神経疾患 神経変性疾患. 中山書店 p293-295, 2009
  2. 葛原茂樹: やさしいパーキンソン病の自己管理 パーキンソン病の基礎知識 パーキンソン病とは P8-15 認知機能の障害 P27-30 医薬ジャーナル社 P8-15, P27-30, 2009
  3. 葛原茂樹: 片頭痛治療薬 (p161-167) 坑てんかん薬 (p315-336) パーキンソン病/症候群治療薬 (p339-367) 脳循環代謝改善薬 (p369-374) 筋弛緩薬 (p379-394) 自律神経作用薬 (p397-413) 坑めまい薬 (p417-419) 治療薬マニュアル2009 (高久史麿、矢崎義雄 監修)、医学書院、東京 p161-419, 2009
  4. 葛原茂樹: 処方例: 一過性脳虚血発作 (p43-44) 筋痙攣 (p56-57) 三叉神経痛 (p63) 重症筋無力症 (p64-65) 多発性硬化症 (p72-73) てんかん (p74-75) てんかん (痙攣) 重積状態 (p75-76) パーキンソン病とパーキンソン症候群 (p83-86) 片頭痛 (p89-90) 治療薬マニュアル2009 (高久史麿、矢崎義雄 監修)、医学書院、東京 p43-90, 2009
- 総説
1. 葛原茂樹: カラーグラフ 目で見るパーキンソン病診療の進歩. 日本医事新報 4460:65-68, 2009

2. 葛原茂樹: 紀伊半島グアム・ニューギニアのALS・パーキンソン・認知症症候群. 神経心理学(学会セミナー2) 25:182-191, 2009

3. 葛原茂樹: パーキンソン病の病態生理 老年精神医学雑誌 19:1171-1177, 2008

4. 葛原茂樹: ALS患者の脳と脊髄へのTDP-43蛋白の異常蓄積とTDP-43遺伝子変異の発見. 難病と在宅ケア 14:31-33, 2008

5. 葛原茂樹: ALS研究の最近の進歩: ALSとTDP-43. 臨床神経 48:625-633, 2008

6. 葛原茂樹: 認知症 原因にはどのような疾患があるか. 治療学(ライフサイエンス出版) 42:625-628, 2008

7. 葛原茂樹: TDP-43と神経変性疾患 紀伊半島ALS/PDCとTDP-43. 神経内科 68:565-570, 2008  
その他

1. 葛原茂樹: 一次性および二次性レストレッグス症候群の病態と治療 Primary and secondary RLS (Speaker Chaudhuri KR). 日経メディカル 通巻500号記念 第50回日本神経学会総会 ランチョンセミナー (2009年5月20日) 8月号 14-16 (Book in Book), 2009

### 2. 学会発表

1. 葛原茂樹: パーキンソン病をめぐる最近の話題と治療の進歩. 第106回日本内科学会総会・講演会 招請講演 東京国際フォーラム、東京 4.12. 2009

2. 葛原茂樹: ALSの病態解明におけるTDP-43の意義 第27回日本神経治療学会総会教育講演 熊本市民会館(崇城大学市民ホール) 熊本 6.12, 2009  
国際学会

1. Kuzuhara S: ALS/PD complex in Kii Peninsula-advances Third International Research Workshop on Frontotemporal in ALS London, Ontario, Canada 6.22, 2009

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし