

小児科からの紹介で当センターを受診しました。

病歴聴取をした後のB子ちゃんの診察は重要です。抗重力の筋力を座位、臥位、腹臥位で診ます。追視・固視や眼振の有無を診ます。B子ちゃんはフロッピーインファントであり、loose shoulderが認められました。膝関節、股関節の伸展制限、手指(DIP, PIP)関節の伸展制限がありました。深部腱反射は陰性です。臨床経過、診察所見、頭のMRI検査における厚脳回、小多脳回などによって、FCMDの診断ができますが、遺伝子検査が確定診断となります。

B子ちゃんについて、FCMDの確定診断を希望している両親の遺伝カウンセリングとして、次のようにしました。

- (1) 病歴と診察から判断された結果を話します。B子ちゃんの頭のMRIの説明とFCMDにおけるMRIの意味（発生学的には胎児期に神経細胞の遊走障害が起こっていること）を説明します。
- (2) 医学的な情報提供：FCMDの臨床像、症状の経過、特に発熱時の痙攣のリスク、ウイルス感染後の横紋筋融解による高CK血症、ミオグロビン尿症について、呼吸筋や心筋についてなどです。
- (3) 遺伝学的な情報提供：FCMDの遺伝、FCMD遺伝子、フクチン蛋白とその作用、遺伝子検査の意味、意義を説明します。FCMDでは、遺伝子型によって症状が重症か軽症か臨床型が分かるようになってきました。重症型を示す場合には、嚥下における誤嚥のリスクや胃食道逆流の可能性、呼吸機能や心機能のチェックなど、医療的対応を慎重にしていくことを説明します。
- (4) 臨床心理士はFCMDの患児をもつ親の気持ちについて、両親から聞き、希望する場合には筋ジストロフィー協会や、「ひまわりの会」という患者・家族のサポート組織を紹介しています。

3) 脊髄性筋萎縮症 (図2-C)

脊髄性筋萎縮症タイプIで人工呼吸器を用いて在宅で生活をしている4歳の男児D君がいます。D君の母の弟C氏がフランス人と結婚をすることになりました。フランス人では脊髄性筋萎縮症の保因者頻度は日本人と比較して高く、40人に1人です。C氏は、自分が保因者かどうか調べてほしいという希望で遺伝カウンセリング外来を受診しました。D君の遺伝子検査は当センターですで行っており、

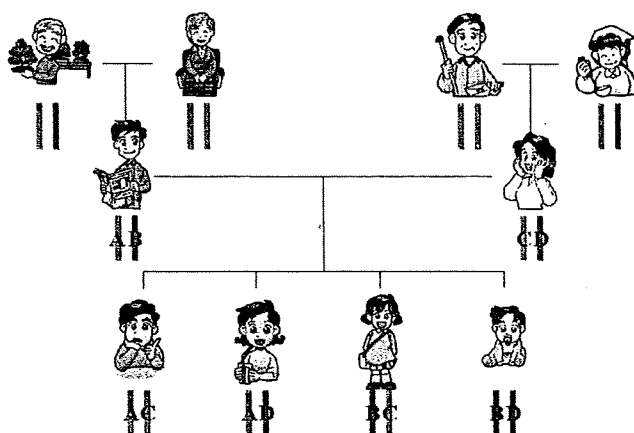


図3-A

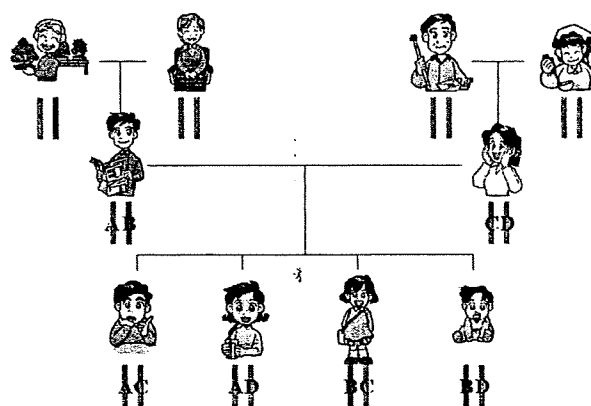


図3-B

survival motor neuron (SMN)遺伝子のエクソン7と8が欠失していることが分かっています。

- (1) C氏に脊髄性筋萎縮症の臨床について説明をします。D君の遺伝子検査の結果をC氏に開示するにはD君の両親の同意が必要なので、D君の両親から同意書をもらうことを説明します。脊髄性筋萎縮症の遺伝、遺伝子、遺伝子検査の意味、保因者の頻度について話しました。
- (2) D君の両親の同意書を持参したC氏は、フィアンセがすでに、フランスで遺伝子検査を受けていて、保因者ではなかったことを話しました。
- (3) 脊髄性筋萎縮症の遺伝は常染色体劣性遺伝形式であり、保因者同士の両親から患者が生まれる可能性が25%です(図3-A)。保因者と非保因者との間に生まれる子は患者にはなりません(図3-B)。従って、C氏が保因者であっても、C氏とフランス人のフィアンセの間には患者は生まれないことを説明しました。C氏は自分が遺伝子検査によって保因者か否かを調べる必要性がないことを理解しました。

4. 遺伝カウンセリングの費用

筋ジストロフィーでは、Duchenne型と福山型の遺伝子検査が2007年4月から保険診療の対象として認められるようになりました。2008年4月より、「筋ジストロフィーの遺伝病的検査」として算定されます。遺伝カウンセリング加算も検査結果の開示に伴って認められるようになりました。しかし、ほとんどの遺伝カウンセリングは保険適応ではありません。自費診療としている場合が多いです。

5. 検査結果の開示とその後のサポート、フォローアップ

検査によって診断をされたケースにおいては、遺伝カウンセリングを通して、できる限りの援助を行うことを話し、疾患をもつ子どものケア、サポート体制についても説明します。患者会などの情報、医療社会福祉の情報またはソーシャルワーカーの紹介、療育などの本人への支援情報を提供します。遺伝カウンセリングにおいてクライアントのニーズに、ある程度答えることができて、遺伝性疾患は治療不可能なものが多いです。診断的検査や治療に関する進歩の情報を当事者に提供できるように、もし彼らがそれを望むなら、定期的なフォローアップを受けること、連絡をとることを促します。

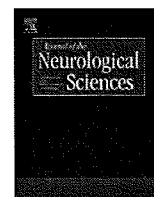
遺伝カウンセリングにおいては、プライバシーの問題も大きく、医療サイドから当事者へ連絡を取ることは慎重になるべきであり、連絡方法を予め確

認しておくことも大切です。

6. 遺伝カウンセリング実施の資格

遺伝カウンセリングにおいて、遺伝子医学、臨床遺伝学の専門的知識を持ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者が専任として対応することが必要です。また、遺伝医学情報の提供だけではなく、クライアントが問題解決を行えるような援助や心理的な対応が必要とされます。遺伝カウンセリングが扱う内容には高度に倫理的な内容が含まれ、その人材育成がなされてきています。日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会は医師に対しては2002年に「臨床遺伝専門医」制度を、非医師に対しては2005年に「認定遺伝カウンセラー」制度を制定しています。さらに、遺伝専門の看護師、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどと協力をして、チーム医療として実施することが望ましいと考えられます。

認定遺伝カウンセラー制度が制定され、遺伝カウンセラー養成過程を設置した大学院を修了することにより、認定遺伝カウンセラー認定試験の受験資格を得ることが出来るようになりました。認定試験合格者は、日本遺伝カウンセリング学会及び日本人類遺伝学会の両理事長が認定遺伝カウンセラーとして認定します。認定遺伝カウンセラー制度については、下記の日本遺伝カウンセリング学会 <http://www.jsgc.jp/> 及び日本人類遺伝学会のホームページ <http://jshg.jp/> を参照してください。



Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis

Naoki Atsuta^a, Hirohisa Watanabe^a, Mizuki Ito^a, Fumiaki Tanaka^a, Akiko Tamakoshi^b, Imaharu Nakano^c, Masashi Aoki^d, Shoji Tsuji^e, Tatsuhiko Yuasa^f, Hiroki Takano^g, Hideaki Hayashi^h, Shigeki Kuzuharaⁱ, Gen Sobue^{a,*}

Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan

^a Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^b Department of Public Health, Aichi Medical University, Aichi, Japan

^c Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

^d Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

^e Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^f Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

^g Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

^h Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

ⁱ Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 March 2008

Received in revised form 19 July 2008

Accepted 16 September 2008

Available online 28 October 2008

Keywords:

ALS

Japan

Sporadic

Age at onset

Initial symptom

Clinical feature

TPPV

ABSTRACT

Purpose: To profile the detailed clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) on large-scale samples in Japan.

Methods: We assessed the clinical features of sporadic ALS patients in Japan, based on the nationwide registration system of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. We described 3428 new cases registered cases between 2003 and 2006 to analyze initial symptoms and related clinical features, 4202 cases registered in the single year of 2005 to describe the cross-sectional overview of the ALS patients, and a total of 2128 cases with tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) from all of the registration data from 2003 to 2006 to describe the features of ALS patients with TPPV.

Results: The patients with an older age at onset progressed more rapidly to the TPPV stage than those with a younger age at onset. The subpopulation of patients with long-standing TPPV showed ophthalmoplegia, while its appearance rate was less in the patients with an older age at onset than in those with a younger age at onset. Furthermore, age at onset strongly influenced the frequency of initial symptoms: dysarthria, dysphagia, neck weakness and respiratory disturbance were more frequent in patients with an older age at onset, while upper or lower limb weakness was observed more frequently in patients with a younger age at onset. In addition, those initial symptoms were still the most prominent at the follow-up stage, suggesting that the initial symptoms determine the major clinical features even in advanced illness.

Conclusions: Our present study demonstrated that symptomatic features of ALS are strongly influenced by the age at onset by the large scale of samples.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is one of the most devastating neurodegenerative diseases affecting upper and lower motor neurons preferentially, and shows progressive muscle wasting of the limb, bulbar and respiratory musculatures. Almost half of ALS patients

expire within three years of onset, primarily due to respiratory failure [1–6]. Approximately 5–10% of ALS patients show a familial trait, while more than 90% of the patients are sporadic, and the causal mechanism of the motor neuron degeneration is largely unknown. Although many clinical trials of potential therapeutic agents for the treatment of sporadic ALS have been performed [7], effective therapeutics against motor neuron degeneration in ALS except for riluzole [8,9] have not been developed. The clinical features of ALS have been established for the most part. However, many aspects of symptomatic manifestations such as the influence of age at onset on clinical features, the frequency of rare symptoms and many other symptomatic details have not been well characterized, particularly

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; TPPV, tracheostomy positive pressure ventilation.

* Corresponding author. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550 Japan. Fax: +81 52 744 2384.

E-mail address: sobueg@med.nagoya-u.ac.jp (G. Sobue).

based on a nationwide scale sample. In Japan, the proportion of the ALS patients with TPPV is relatively higher than in other countries [10,11]. Rare symptoms such as ophthalmoplegia are more frequently seen in those who receive TPPV to prolong survival [12,13], so the clinical profile of ALS patients in Japan might have unique features. Data concerning the clinical features are important to establish an early diagnosis, treatment plan, and prognostic estimation, as well as to design clinical trials.

The aim of this study was to profile the detailed clinical features of sporadic ALS on large-scale samples in Japan.

2. Research design and methods

A nationwide registration of patients with intractable diseases including ALS has been conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan since 1974. When a patient is diagnosed as having ALS, the patient can apply for registration in this system, and receive financial support from the state for medical expenses incurred for the treatment of ALS, independent of the disease severity. In 2003, a data collection system was developed for research use of this registration system. Concurrently with that, the registration form for ALS was revised substantially. Since 2003, the annual renewal of registration of each patient has been conducted. The data from registration forms were input to the database in each prefectural office and consolidated in the Ministry of Welfare, Health and Labor of Japan. In the revised registration form, the overview of the clinical state is to be indicated, including the severity, neurological symptoms, activities of daily living and conditions of tube feeding or non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) and TPPV of ALS patients in Japan on a nationwide scale. Using the data accumulated from 2003 to 2006, we analyzed the clinical features of sporadic ALS patients in Japan. Clinical profiles of sporadic ataxias in Japan were previously described using this registration system [14].

The inclusion criteria of the registration system for ALS are: 1) adult onset, steady progressive course; 2) the presence of clinical or electrophysiological evidence of lower motor neuron (LMN) degeneration in at least two topographical anatomic regions (brainstem, cervical, thoracic or lumbosacral region), together with clinical evidence of upper motor neuron (UMN) degeneration in at least one region; and 3) the absence of electrophysiological and pathological evidence of other disease processes that might explain the signs of LMN and/or UMN degeneration, and neuroimaging evidence of other disease processes that might explain the observed clinical and electrophysiological signs. Therefore the patients registered in this system satisfy definite, probable or possible ALS based on the revised El Escorial Criteria [15] for the diagnosis of ALS.

The data collection system was developed in 32 of 47 prefectures in Japan. In proportion to the total population, 63% of total registered patients in Japan were integrated into the computerized database. The data were comprised of initial registration form and renewal registration form. When a patient was diagnosed as ALS, the initial registration form was used to apply for the system, and the renewal registration form was used in the following year. However, the information on the patients initially registered before 2003 was comprised of data from only renewal registration.

After 2003, 3694 ALS patients were newly registered in the system. Records were eliminated from the analysis if information was missing for age at onset and age at registration. Ninety-four patients were also excluded who had a family history of motor neuron disease or an abnormality of genes related to neurodegenerative disease such as the SOD1 mutation. The inclusion age range was above 20 years at onset. After these data clearing, the data from a total of 3428 patients were available. In order to analyze the age at onset, initial symptoms and related clinical features, we used this data set.

In a single year, 2005, 4546 ALS patients were registered using the initial registration form or renewal registration form. The number

included those initially registered before 2003. To describe the cross-sectional overview of the medical and social conditions of ALS patients in Japan, we used this data set. After the data described above were excluded, the data from 4202 patients were used.

From 2003 to 2006, 2440 ALS patients with TPPV were registered at least once, mostly using the renewal registration form. The number included those initially registered before 2003. To describe the conditions of ALS patients with TPPV, we analyzed this data set. After the data cleaning, the data from 2128 patients with TPPV were used.

All of the patients provided written informed consent for the research use of the data, and the anonymity of the data was strictly secured. We implemented the guidelines for research use of the data from the nationwide registration system of intractable diseases and the ethics guidelines for clinical studies endorsed by the Japanese government. The research project was approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and by the ethics committee of Nagoya University Graduate School of Medicine.

2.1. Assessment of clinical features

Age at onset was considered as the time of the patient's initial awareness of weakness. As for the initial symptoms, six symptoms including dysarthria, dysphasia, respiratory disturbance, weakness of neck, weakness of upper extremities and weakness of lower extremities were noted. In most cases, one symptom was assessed as an initial symptom, however, two or more symptoms may be recorded. The activities of daily living and clinical symptoms were assessed by 6 items from the 12 items of ALSFRS-R (Speech, Swallowing, Hand-writing, Dressing and Hygiene, Walking and Dyspnea). The Japanese version of ALSFRS-R was validated previously for ALS, showing that the assessment values are highly equivalent among well-trained neurologists, general physicians and nurses, and that intra-rater assessment values are also highly equivalent [16]. Intra-rater and inter-rater reliability of each item of the Japanese version of ALSFRS-R were also validated. The presence of oculomotor disturbance was assessed through a bedside neurological examination.

2.2. Data analysis

All variables were summarized using descriptive statistics, including mean, standard deviation (S.D.), and percentages. Correlations

Table 1
Clinical features of patients newly registered from 2003 to 2006 (n=3428)

| | |
|--|-----------|
| Age at onset (years, mean±S.D.) | 65.4±10.7 |
| Male/female (%) | 57.8/42.2 |
| Duration from disease onset to registration (years, mean±S.D.) | 1.7±2.2 |
| Symptoms at registration (%) | |
| Dysarthria | 64.2 |
| Dysphagia | 57.8 |
| Weakness of neck | 70.0 |
| Respiratory distress | 34.2 |
| Weakness of upper extremities | 86.6 |
| Weakness of lower extremities | 76.2 |
| Initial symptoms (%) | |
| Dysarthria | 36.3 |
| Dysphagia | 21.1 |
| Weakness of neck | 7.1 |
| Respiratory disturbance | 6.3 |
| Weakness of upper extremities | 48.1 |
| Proximal dominant | 26.1 |
| Distal dominant | 50.8 |
| Diffuse | 23.0 |
| Weakness of lower extremities | 34.1 |
| Proximal dominant | 19.7 |
| Distal dominant | 42.6 |
| Diffuse | 37.8 |

Table 2

Cross-sectional living conditions of patients registered in 2005 (n=4202)

| Living condition | Frequency (%) |
|--------------------------|-------------------|
| At work or school | 6.7 |
| Household work | 6.5 |
| Under home care | 58.2 ^a |
| In hospital | 27.5 ^a |
| In nursing-care facility | 2.4 |

^a 1.2% of patients overlap.

between age at onset and duration from disease onset to invasive procedures were analyzed using Pearson's correlation coefficient, and the cumulative incident curves of two age groups were assessed by the log-rank test. Difference of frequencies of symptoms between two age groups was assessed by the chi-square test. *p*-values <0.05 were considered to be statistically significant. Calculations were performed using the statistical software package SPSS 15.0J for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo Japan).

3. Results

3.1. Clinical features of sporadic ALS patients

The mean age at onset was 65.4±10.7 years, the male to female ratio was 1.37:1, and the mean duration from disease onset to registration was 1.5±1.4 years. The initial symptom was dysarthria in 36.3%, dysphagia in 21.1%, weakness of neck in 7.1%, respiratory disturbance in 6.3%, weakness of the upper extremities in 48.1%, weakness of lower extremities in 34.1%, when allowing overlapping descriptions (Table 1). When we analyzed these demographic clinical features between male and female patient groups, age at onset was slightly higher in the female patients. The proportion of the patients with bulbar symptom onset was higher in the female patients, whereas, the proportion of the patients with weakness of upper extremities was higher in the male patients (Supplemental Table 1).

The cross-sectional state of living conditions of ALS patients in Japan in 2005 is shown in Table 2. The proportion of the patients at work or school was 6.7%, 6.5% engaged in household work, 58.2% under home care, 27.5% in hospital and 2.4% in a nursing-care facility. The state of nutrition and respiratory support is shown in Table 3. The frequency of patients with a gastrostomy tube was 28.7%, and 7.8% were using a nasogastric tube. NIPPV was used by 7.2% of the patients, and 29.3% were under TPPV. The clinical profiles of the patients with TPPV were shown in Table 4. Mean duration from introduction of TPPV was 3.7 years, and 42.2% of the patients with TPPV were living under home care.

3.2. Age at onset influences progression of disease assessed by duration from onset to introduction of TPPV

The mean interval between the onset of disease and the introduction of TPPV was 3.0 years. Intervals from the disease onset to the introduction of TPPV became shorter as the age at onset advanced (Fig. 1A). There was a significant correlation between the

Table 3

Nutritional and respiratory support of patients registered in 2005 (n=4202)

| Nutritional and respiratory support | Frequency (%) |
|-------------------------------------|---------------|
| Tube feeding | |
| Gastrostomy tube | 28.7 |
| Nasogastric tube | 7.8 |
| NIPPV ^a | |
| Intermittent use | 2.0 |
| All-night use | 2.6 |
| All-day use | 2.6 |
| TPPV ^b | 29.3 |

^a Non-invasive positive pressure ventilation.^b Tracheostomy positive pressure ventilation.**Table 4**

Clinical profiles of patients with TPPV (n=2128)

| | |
|---|-------------------|
| Male/female (%) | 59.9/40.1 |
| Age at onset (years, mean±SD) | 59.8±11.7 |
| Duration of disease (years, mean±SD) | 6.7±5.0 |
| Duration from disease onset to introduction of TPPV | 3.0±3.2 |
| Duration from TPPV introduction | 3.7±3.5 |
| Living conditions | |
| Under home care (%) | 42.2 ^a |
| In hospital (%) | 57.4 ^a |
| In nursing-care facility (%) | 2.1 |

^a 1.8% of patients overlap.

age at onset and the interval from disease onset to introduction of tube feeding or TPPV, when analyzed using Pearson's correlation coefficient ($r=-0.39$ $p<0.001$). Since 65 years was the mean age of onset, we assessed the cumulative frequency of TPPV in subgroups of patients with an age at onset of 65 years or more and less than 65 years, showing that the duration from onset to introduction of TPPV was significantly shorter in patients with an onset age of 65 years or older ($p<0.001$) (Fig. 1B). The age at onset influences the progression from onset to the advanced stage assessed by the introduction of TPPV.

3.3. Appearance of ophthalmoplegia under TPPV influenced by age at onset

In the patients with long-standing TPPV, rare symptoms such as ophthalmoplegia were frequently observed. Ophthalmoplegia, which is particularly well assessed by bedside examination, was seen in only

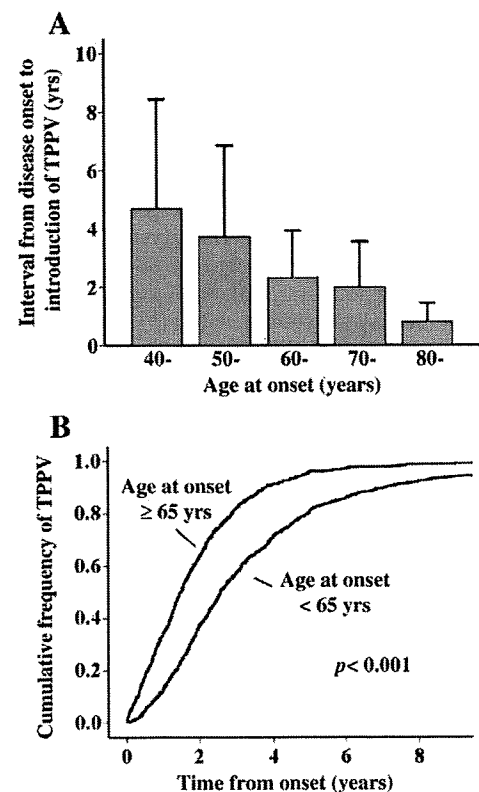


Fig. 1. Relationship between age at onset and introduction of tube feeding and TPPV. Interval from disease onset to introduction of TPPV (A) is shown. An older age at onset strongly correlates to shorter intervals from onset to TPPV. Cumulative frequencies of patients with TPPV in the patient population with an onset age older or younger than 65 years are shown (B). Cumulative curves for patients with an onset age of 65 years or more show significantly shorter intervals between disease onset and introduction of TPPV than those with an onset age of under 65 years of age, suggesting that age at onset markedly influences the time from onset to introduction of TPPV. $n=2128$.

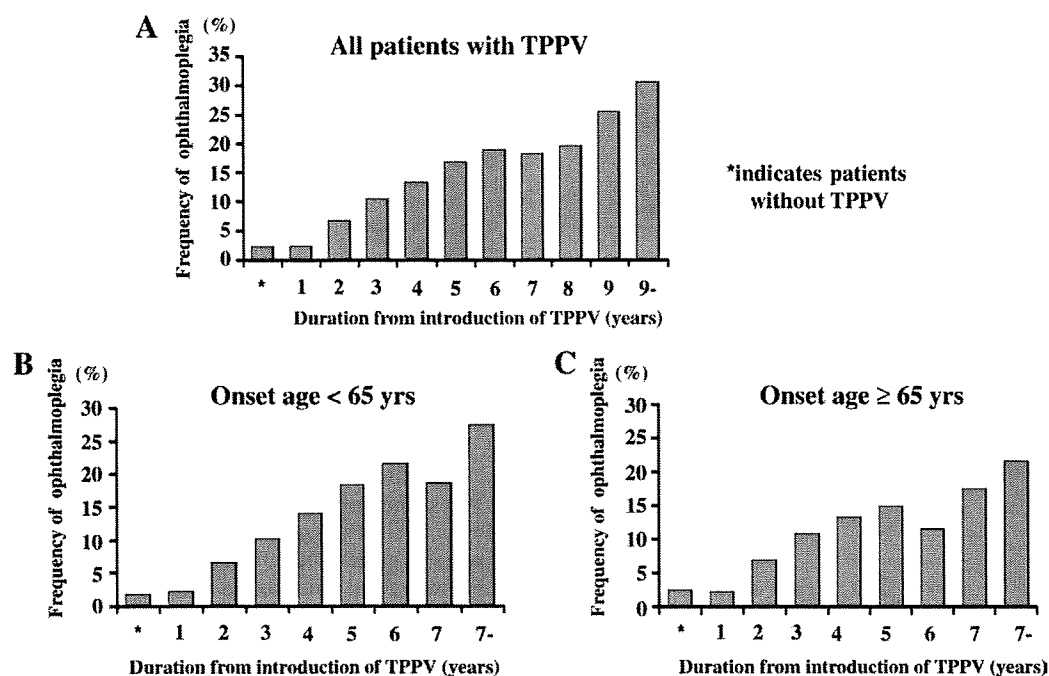


Fig. 2. Frequency of ophthalmoplegia in patients under TPPV, in terms of duration of TPPV and the influence of onset age on its appearance. Ophthalmoplegia rarely occurs in patients without TPPV (*), while its occurrence gradually increases with advanced duration of TPPV (A). Following 9 years of TPPV, almost 30% of patients show ophthalmoplegia. Frequencies of ophthalmoplegia in the patient population with onset age older or younger than 65 years are shown in B and C. Ophthalmoplegia is less frequent in patients with an age at onset of 65 years or older (C). The total frequency of ophthalmoplegia in the patients with onset age older than 65 years or younger than 65 years is 8.3% and 15.1%, respectively. A significant difference exists between them by the chi-square test ($p < 0.001$). $n = 2128$.

2.0% of the patients without TPPV. The frequency of ophthalmoplegia was increased with the advanced duration of TPPV (Fig. 2A). However, ophthalmoplegia was observed in 30% of patients under TPPV for more than 9 years.

The appearance of ophthalmoplegia under long-standing TPPV is also influenced by the age at onset (Fig. 2B,C). The patients with an age at onset under 65 years showed a higher frequency of appearance of oculomotor symptoms than those with an age at onset over 65 years (Fig. 2B,C). The total frequency of ophthalmoplegia in the patients under TPPV with an onset age of older than 65 years or younger than 65 years was 8.3% and 15.1%, respectively. A significant difference was found between them by the chi-square test ($p < 0.001$). These observa-

tions suggest that a younger age at onset advances the appearance of ophthalmoplegia compared to patients with an older age at onset. The average time from onset to introduction of TPPV was, however, 1.86 ± 1.70 years in the patients with an onset age over 65 years, and 3.60 ± 3.72 years in those with an onset age of younger than 65. This difference influenced the appearance rate of ophthalmoplegia.

3.4. Age at onset influences the frequency of initial symptoms

We analyzed the relationships between the age at onset and the initial symptoms. Dysarthria and dysphagia as the initial symptoms were markedly increased in patients with an advanced age at onset

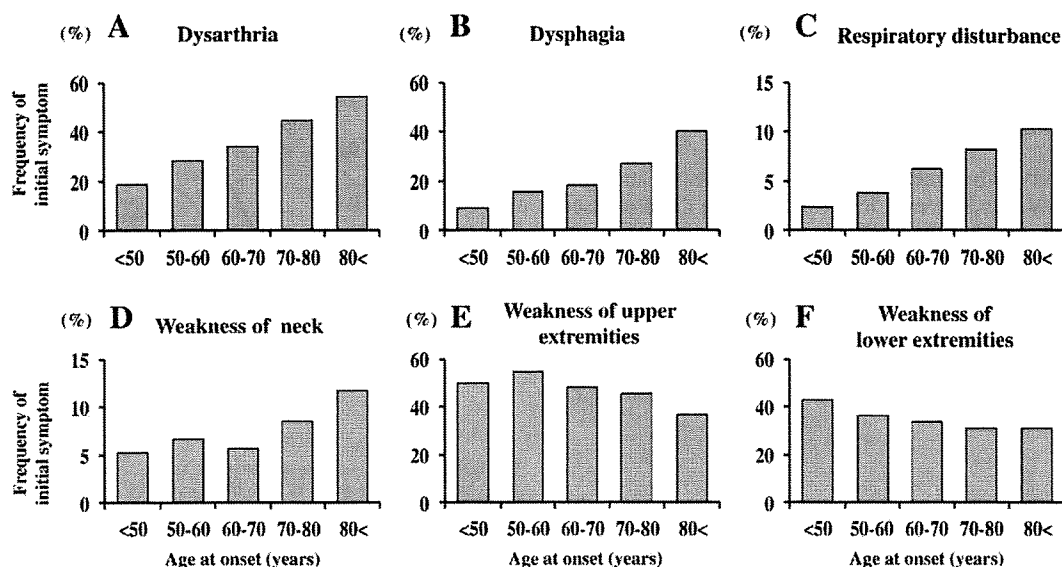


Fig. 3. Age at onset and frequency of initial symptoms. Dysarthria (A), dysphagia (B), respiratory disturbance (C) and weakness of neck (D) are increased in frequency as an initial symptom as the age at onset increases. In contrast, weakness of the upper extremities (E) or lower extremities (F) decreased as the onset age increases. $n = 3428$.

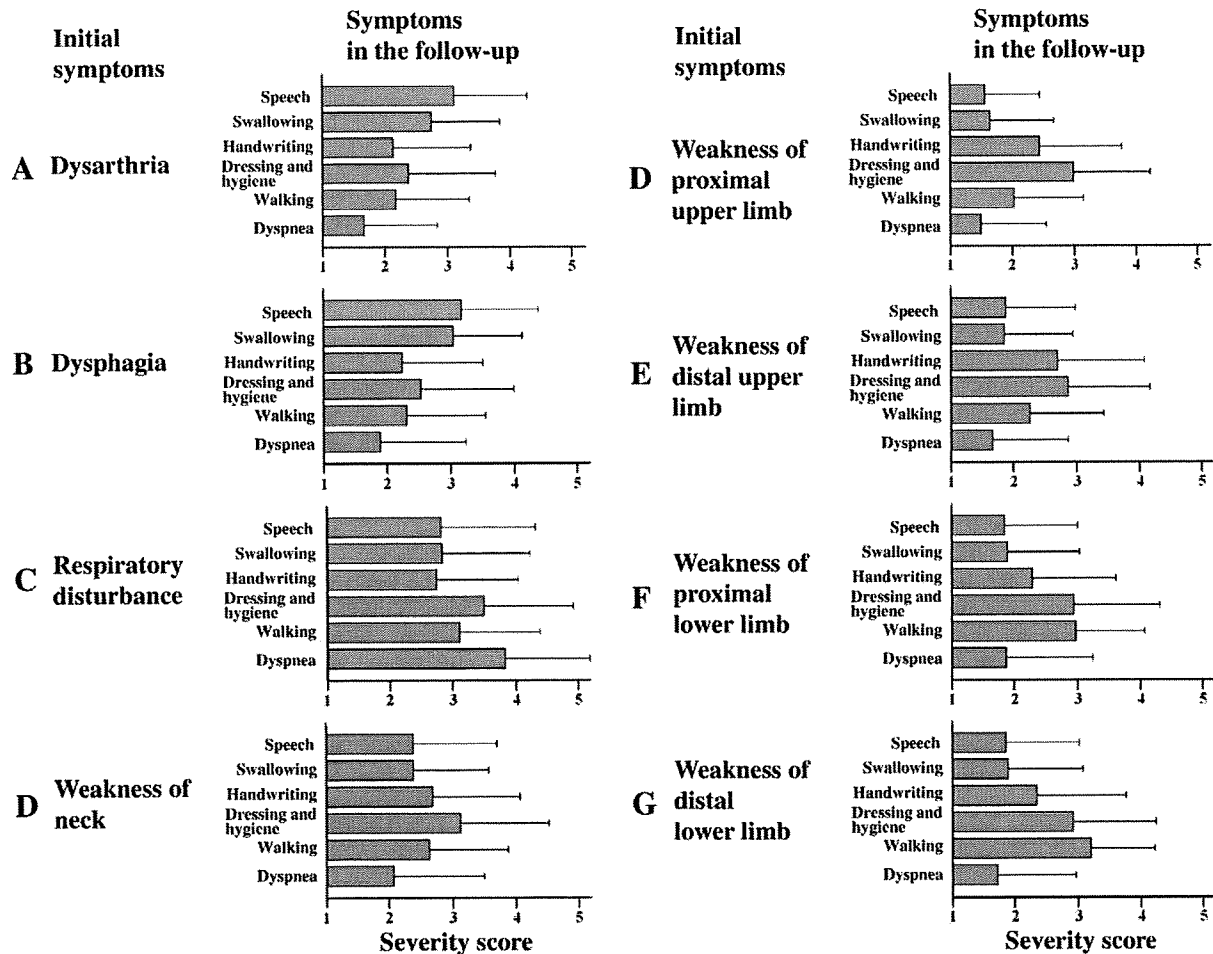


Fig. 4. Relationship between initial symptoms and symptoms at the follow-up stage. Severity scores of Speech, Swallowing, Handwriting, Dressing and Hygiene, Walking and Dyspnea are shown as subscales of ALSFRS-R. The score of "5" represents the most severe state, and "1" represents the absence of the symptom. Initial symptoms remain the most prominent or related symptoms even in the follow-up stage for 1.7±2.2 years from onset, suggesting that initial symptoms significantly determine the prominent features of symptoms throughout the disease course. $n=3428$.

(Fig. 3A,B). On the other hand, weakness in the upper or lower limbs as an initial symptom was seen more frequently in patients with a younger age at onset, and these frequencies gradually decreased with increasing age at onset. As for the respiratory disturbance and dropping head due to weakness of the neck muscles, the frequencies increased gradually with increasing age at onset. When we divided the patients between those with an onset age of older than 65 years and those younger than 65 years and analyzed the data with the chi-square test, the differences in frequencies of dysarthria, dysphagia, respiratory disturbance, weakness of upper extremities and weakness of lower extremities as initial symptoms were also significant between those groups ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.019$, respectively). The difference in the frequency of neck weakness was not significant ($p=0.07$), although the tendency was apparent, and may be due to the small number of patients with neck weakness as an initial symptom. These observations suggest that age at onset is a determining factor of the features of the initial symptoms. Correlations between age at onset and the frequency of initial symptoms were similarly observed in the male and female patient groups (Supple. Fig. 1).

3.5. Initial symptoms determine major clinical features in follow-up stage

We examined the relationship between the initial symptoms and the symptoms assessed by 6 items of ALSFRS-R at examination at 1.7±

2.2 years after the onset (Fig. 4). At the follow-up stage, the patients who showed a bulbar symptom as an initial symptom showed speech or swallowing disturbance as a major symptom in the follow-up stage. Patients that showed respiratory disturbance as an initial symptom also showed dyspnea as the most prominent disturbance; patients with weakness of distal upper limb muscles showed the most prominent disturbance in handwriting and dressing; patients with weakness of proximal upper limbs showed prominent disturbance in dressing and hygiene; and patients with weakness of lower limbs, either proximal or distal, all showed a prominent disturbance in walking. These observations strongly suggested that the initial symptoms remained the most prominent or related symptoms even in the follow-up stage, and support the view that the initial symptoms determine the clinical features of the individual patient even in the follow-up stage. A similar tendency was observed in the male and female patient groups (Supple. Fig. 2).

4. Discussion

The results of the present study demonstrate the characteristic clinical profiles of Japanese sporadic ALS patients. A very high rate of Japanese ALS patients (29.3%) were under TPPV compared to patients in North America or Europe [10,11,17,18] which are 2.1–5.4%, respectively. The frequency of patients showing rare symptoms such as ophthalmoplegia increased with disease progression, particularly under long-standing TPPV.

A striking observation in the present study is that the age at onset greatly influences the wide-ranging clinical features, including the initial symptoms, progression to the endstage assessed by introduction of TPPV, and the frequency of rare symptom in the long-standing course. A higher incidence of bulbar involvement in patients with an older age at onset has been reported in some previous studies [19–23]. We extended these observations in that almost all of the initial symptoms, such as dysphagia, dysarthria, upper or lower limb weakness, respiratory failure and head dropping are strongly influenced by the age at onset. This observation was also confirmed in the subpopulation of male and female patients. In addition, since the initial symptoms also determine the prominent clinical phenotypes in the follow-up stage as demonstrated in this study, age at onset may influence not only the initial symptoms, but also the entire clinical phenotypes of sporadic ALS. The underlying mechanism for the onset age influence on the initial manifestation of the symptoms is unknown. Furthermore, we do not know the mechanism by which patients with a younger age at onset tend to show a higher frequency of rare symptoms. Further study is needed to resolve these issues, although one may speculate that subpopulations of the motor neurons may be differentially vulnerable to the aging process. In several sporadic neurodegenerative diseases, age at onset has been suggested to be an influencing factor for the spatial development of neural involvement, and, thus, for the features of clinical manifestations [24]. In Parkinson's disease, for instance, patients with an older age at onset have been suggested to have a tendency to show a higher cognitive dysfunction and autonomic dysfunction [25–27], whereas, those with a younger age at onset have an increased tendency toward dystonia and a diurnal fluctuation of symptoms [28,29]. Taking these observations together with our findings on ALS, age at onset may be a more important factor modifying clinical manifestations in sporadic neurodegenerative diseases than previously thought.

Age at onset also influenced the interval from the onset to the time of introduction of TPPV. Reserved respiratory function is known to decrease with advancing age [19]. Therefore, the short interval between the onset and the introduction of TPPV may be explained by the smaller reserved respiratory capacity in elderly patients. Indeed, serial examinations of the respiratory function in elderly patients start at a lower vital capacity and reach a critical point more quickly than younger patients [19,30]. It is congruent with the fact shown in the previous reports [1,3,5,6,22], that younger ALS patients survive longer than older patients.

Therefore, in taking into account the age at onset, initial symptoms, occurrence of rare symptoms and progression, the age at onset greatly affects the clinical profiles of sporadic ALS patients. In addition, the onset age-related initial symptoms are important to estimate the patient's prognosis as well as the design of clinical trials [31].

A high proportion of ALS patients in Japan are under TPPV compared to patients in other countries, possibly for social, cultural and economic reasons [13,17,18]. The presence of a subgroup of patients extending involvement to other systems beyond motor neurons, such as oculomotor, autonomic, sensory and higher functional systems, has been described in Japanese ALS patients under long-term TPPV treatment [32–36]. Pathologically, these patients show an extensive involvement of the tegmentum of the brainstem, substantia nigra, Clarke's dorsal nuclei and spinocerebellar tract, and frequent involvement of the thalamus and globus pallidus. Our present observations have confirmed these reports on sporadic Japanese ALS patients, particularly those with long-standing TPPV, and demonstrated that these subpopulations with a rare extension of involvements include almost 30% of the patients with 9 years or more under TPPV, particularly those assessed for oculomotor system involvement. However, further studies are needed to determine whether all the patients would eventually show an extended involvement beyond the motor system or whether these patients with an extended form are restricted to a given subpopulation. This is

an important issue to determine the natural history of sporadic ALS. Since European and American ALS patients are not generally maintained on TPPV treatment for a longer period as Japanese patients, extended involvement is very rarely observed in Europe or North America.

In summary, we have presented the clinical profiles of sporadic Japanese ALS patients based on a large-scale sample. As demonstrated, age at onset may be a remarkable factor influencing wide-ranging clinical profiles including the progression and prognosis. We should take account of this observation in cohort studies or clinical trials.

Acknowledgements

This work was supported by Health and Labor Sciences Research grants for research on measures for intractable diseases and comprehensive research on Aging and Health by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Appendix A

Members of the Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan; Shigeki Kuzuhara: the president of the research committee (Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry), Gen Sobue: the chairman of the ALS working group (Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine), Imaharu Nakano (Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine), Tatsuhiko Yuasa (Kohodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry), Masashi Aoki (Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine), Hiroki Takano (Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University), Hideaki Hayashi (Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital), Kazuko Hasegawa (Department of Neurology, National Hospital Organization, Sagami National Hospital), Tatsushi Toda (Division of Clinical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine), Sadako Kuno (Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry), Koji Abe (Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry), Shu-ichi Ikeda (Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine), Yasuo Iwasaki (Department of Neurology, Toho University Omori Hospital), Makoto Uchino (Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University), Koichi Okamoto (Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine), Shin Kwak (Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo), Ryuji Kaji (Department of Neurology, School of Medicine, Tokushima University), Jun-ichi Kira (Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University), Tomoyoshi Kondo (Department of Neurology, Wakayama Medical University), Hidenao Sasaki (Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Hideyuki Sawada (Clinical Research Center, National Hospital Organization, Utano National Hospital), Shun Shimohama (Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine), Hitoshi Takahashi (Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University), Yutaka Naito (Department of Neurology, Mie University School of Medicine), Masanori Nakagawa (Department of Neurology and Gerontology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine), Kenji Nakashima (Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University), Nobuyuki Nukina (Molecular Neuropathology group, RIKEN Brain Science Institute), Masahiro Nomoto (Department of Clinical Pharmacology and Neurology, Ehime University School of Medicine), Yoshio Hashizume (Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University), Nobutaka Hattori (Department of Neurology, Juntendo University School of

Medicine), Hidehiro Mizusawa (Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University), Tomohiko Mizutani (Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine), and Shigeo Murayama (Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology and Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital).

Appendix B. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jns.2008.09.024.

References

- [1] Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 2005;25:114–9.
- [2] del Aguila MA, Longstreth Jr WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813–9.
- [3] Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, Bryan W, England JD, Miller RG, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993;43:1316–22.
- [4] Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118(Pt 3):707–19.
- [5] Norris F, Shepherd R, Denys E, Mukai E, Elias L, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993;118:48–55.
- [6] Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006;253:1428–36.
- [7] Traynor BJ, Bruijn L, Conwit R, Beal F, O'Neill G, Fagan SC, et al. Neuroprotective agents for clinical trials in ALS: a systematic assessment. *Neurology* 2006;67:20–7.
- [8] Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55:526–8.
- [9] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585–91.
- [10] Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Davidson MC, Anderson F, Gowda N, et al. Use of noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord* 2004;5:9–15.
- [11] Moss AH, Casey P, Stocking CB, Roos RP, Brooks BR, Siegler M. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology* 1993;43:438–43.
- [12] Mizutani T, Aki M, Shiozawa R, Unakami M, Nozawa T, Yajima K, et al. Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirators. *J Neurol Sci* 1990;99:311–9.
- [13] Hayashi H, Kato S, Kawada A. Amyotrophic lateral sclerosis patients living beyond respiratory failure. *J Neurol Sci* 1991;105:73–8.
- [14] Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxias in Japan – a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2007;1–9.
- [15] World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases Subcommittee on Motor Neuron Disease. Airlie House guidelines. Therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. Airlie House “Therapeutic Trials in ALS” Workshop Contributors. *J Neurol Sci* 1995;129:1–10 Suppl.
- [16] Ohashi Y, Tashiro K, Itoyama Y, Nakano I, Sobue G, Nakamura S, et al. Study of functional rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: revised ALSFRS (ALSFRS-R) Japanese version. No To Shinkei (in Japanese) 2001;53:346–55.
- [17] Smyth A, Riedl M, Kimura R, Olick R, Siegler M. End of life decisions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol Sci* 1997;152(Suppl 1):S93–96.
- [18] Borasio GD, Gelinas DF, Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol* 1998;245(Suppl 2):S7–12 discussion S29.
- [19] Terao S, Miura N, Osano Y, Adachi K, Sobue G. Clinical characteristics of elderly Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis; with special reference to the development of respiratory failure. *Rinsho Shinkeigaku* (in Japanese) 2006;46:381–9.
- [20] Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study. *Arch Neurol* 2000;57:1171–6.
- [21] Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, et al. Signs and symptoms at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol* 2006;13:789–92.
- [22] Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131–4.
- [23] O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:30–2.
- [24] Jagust WJ, Reed BR, Seab JP, Budinger TF. Alzheimer's disease. Age at onset and single-photon emission computed tomographic patterns of regional cerebral blood flow. *Arch Neurol* 1990;47:628–33.
- [25] Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, Kobayashi R, Ito H, Ieda T, et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:423–6.
- [26] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239–45.
- [27] Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:538–42.
- [28] Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:202–5.
- [29] Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson's: implications for motor complications. *Brain* 2006;129:1050–8.
- [30] Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993;16:27–32.
- [31] de Carvalho M, Swash M. Can selection of rapidly progressing patients shorten clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis? *Arch Neurol* 2006;63:557–60.
- [32] Takeda S, Yamada M, Kawasaki K, Oyanagi K, Ikuta F, Arai M, et al. Motor neuron disease with multi-system involvement presenting as tetraparesis, ophthalmoplegia and sensori-autonomic dysfunction. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;88:193–200.
- [33] Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61:135–7.
- [34] Mizutani T, Sakamaki S, Tsuchiya N, Kamei S, Kohzu H, Horiuchi R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;84: 372–7.
- [35] Sasaki S, Tsutsumi Y, Yamane K, Sakuma H, Maruyama S. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with extensive neurological involvement. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;84:211–5.
- [36] Takahashi H, Oyanagi K, Ohama E, Ikuta F. Clarke's column in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;84:465–70.

運動ニューロン疾患

運動ニューロン疾患の分類と疫学

■分類

運動ニューロンには中心前回の Betz(ベッツ)巨細胞に代表される上位運動ニューロン(UMN; 一次運動ニューロン)と脳幹運動神経核・脊髄前角に存在する下位運動ニューロン(LMN; 二次運動ニューロン)とがある(図 9-90)。運動ニューロン疾患とは、この運動ニューロンが優位におかされて臨床的に運動ニューロン症候(表 9-58)が主病像を形成する疾患群を指す。

UMN と LMN の両者がおかされる場合は筋萎縮性側索硬化症(ALS)と呼ばれ、UMN のみが選択的におかされると原発性側索硬化症、LMN のみがおかされると脊髄性筋萎縮症と呼ばれる。

運動ニューロンの障害部位による分類のほかに、孤発性か遺伝性かという観点から分類することもある。

■疫学

ALS の発生率は一般に 10 万人あたり 1~2 人といわれ、このうち 5~15% が家族性と考えられている。家族性 ALS のうち、約 2 割が後述の変異 SOD1(superoxide dismutase 1)を有する遺伝性 ALS である。

(中野今治)

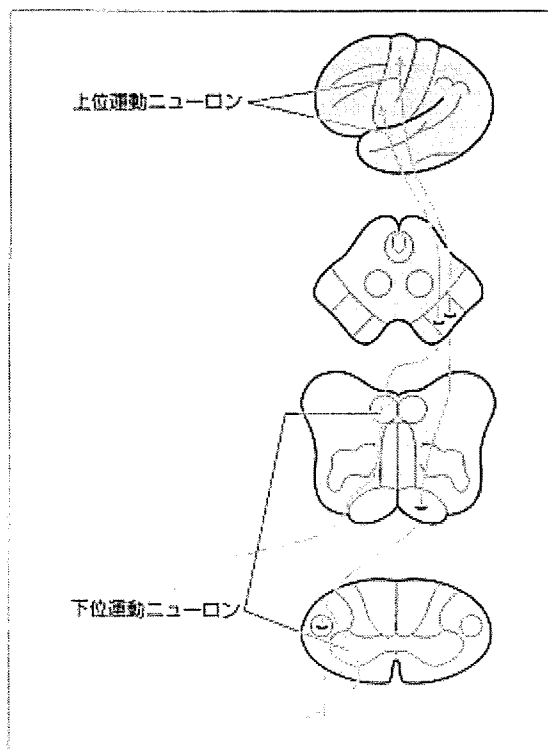


図 9-90 上位運動ニューロンと下位運動ニューロン

1 筋萎縮性側索硬化症, 家族性筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症(ALS)には孤発性 ALS と家族性 ALS とがある。前者の代表が古典型(Charcot(シャルコー)病)といわれて、孤発性に発症するタイプである。本項では ALS といえば、この古典型を指すことにする。それに対して、家族性 ALS は家族発症するタイプであり、その大多数は遺伝性と考えられている。

① 筋萎縮性側索硬化症

amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

■概念

UMN と LMN が選択的進行性におかされ、数年で呼吸不全を呈して死亡する運動ニューロン疾患である。

表 9-58 神経変性疾患における運動ニューロン症候

| 症候 | 障害部位 | |
|--------------------------|---------------|-----------|
| | 上位運動ニューロン | 下位運動ニューロン |
| 筋力低下 | 軽度 | 高度 |
| 筋萎縮 | なし | 高度 |
| 線維束性収縮 | なし | 出現 |
| 腱反射 | 亢進 | 低下~消失 |
| 筋緊張 | 亢進(痙縮, クロームス) | 低下(筋弛緩) |
| Babinski 徴候, Chaddock 徴候 | 陽性 | 陰性 |
| 手指の巧緻運動 | 軽度障害 | 高度障害 |

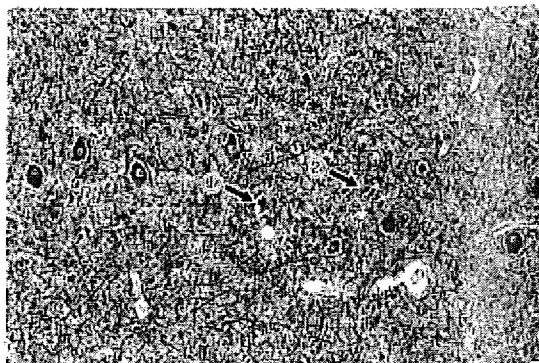


図 9-91 筋萎縮性側索硬化症の Betz 巨細胞
本例ではよく保存されているようにみえるが、一部は変性(矢印①)、あるいは消失(矢印②)しており、後者では清掃にきたマクロファージが認められる。(KB 染色、×100)

■病理・病態生理

ALSの基本的病理は、中心前回の Betz 巨細胞に代表される大型ニューロン(図 9-91)の脱落、および脳神経運動核の一部(三叉神経運動核、顔面神経核、疑核、副神経核、舌下神経核)と脊髄前角の大型運動ニューロンの脱落である(図 9-92)。中心前回ニューロンの脱落とともにその投射路(皮質核路と皮質脊髓路)が変性する。軸索が変性するとそれを取り巻いている髄鞘も崩壊して髄鞘染色[Klüver-Barrera (KB) 染色]で染まらなくなるので、皮質脊髓路(錐体側索路と錐体前索路)は淡明に見える(図 9-93)。

残存している LMN では、ほぼ正常に見えるニューロンからさまざまな程度の変性像を呈するニューロンまでが認められる。一部の LMN は好酸性(HE 染色で赤く染まること)でしばしば数珠状に連なる円形封入体[Bunina(ブニナ)小体]を含んでいる(図 9-94)。Bunina 小体は ALS でのみ出現する重要な構造物である。また、ALS の前角ニューロンにはユビキチン化した封入体(skein-like inclusion と round inclusion)が出現する。この構成成分が TDP-43 であることが最近報告された。

運動ニューロン死の機序として酸化ストレス説、ウイルス説、自己免疫説、外毒素説、興奮性アミノ酸(グルタミン酸が代表的)過剰説などが挙げられているが、真の原因は不明である。ALS における LMN 死の機序として現在最も注目されているのが、グルタミン酸受容体の1つである AMPA 受容体の分子的变化である。内部に大量の Ca^{2+} が流入するとその神経細胞は細胞死に陥る。AMPA 受容体はこの Ca^{2+} 流入を調節しており、その調節に決定的役割を果たすのが受容体のサブユニットの1つである GluR2 である。ALS 症例の LMN の GluR2 では、元来アルギニンである部位がグルタミンになっており、そのために Ca^{2+} が流入して運動ニューロン死が起こると推測されている。

■臨床所見

①初発症状

初発症状として最も多いのは、上肢遠位部の筋力低下と筋萎縮である。初期には通常左右のどちらかがおかされる。前腕筋がおかされると握力の低下として現れ、手内筋がおかされると箸がうまく使えない、字がうまく書けないなどの指の巧緻運動障害が出現する。

9

神経疾患

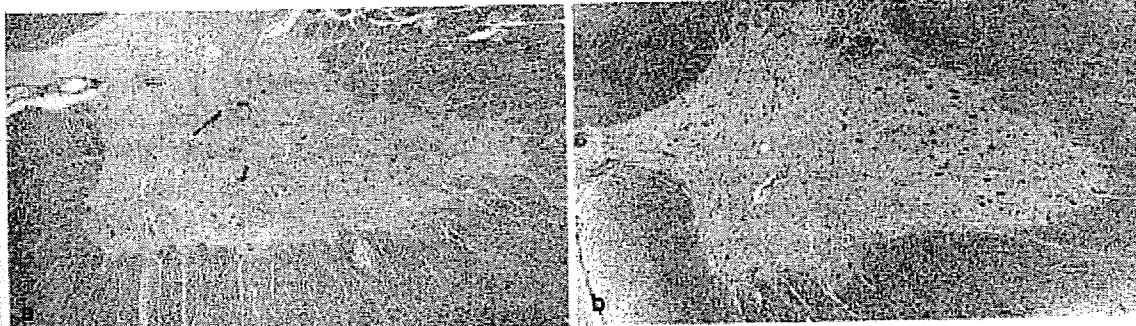


図 9-92 筋萎縮性側索硬化症の頭角(a) 対照(b)に比して大型の LMN が高度に脱落している。(KB 染色、 $\times 40$)

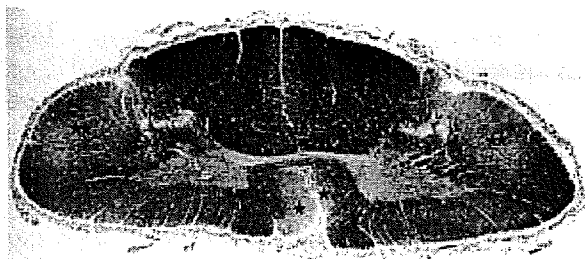


図 9-93 筋萎縮性側索硬化症の頭角 錐体側索路(★★)と錐体前索路(*)の淡明化がみられる。(KB 染色)

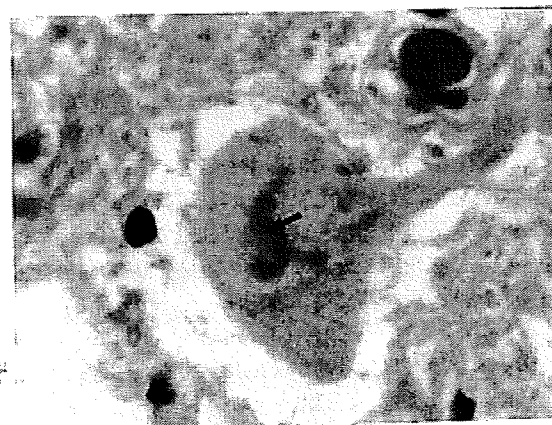


図 9-94 脊髄前角大型ニューロンの Bunina 小体(矢印) (HE 染色、 $\times 400$)

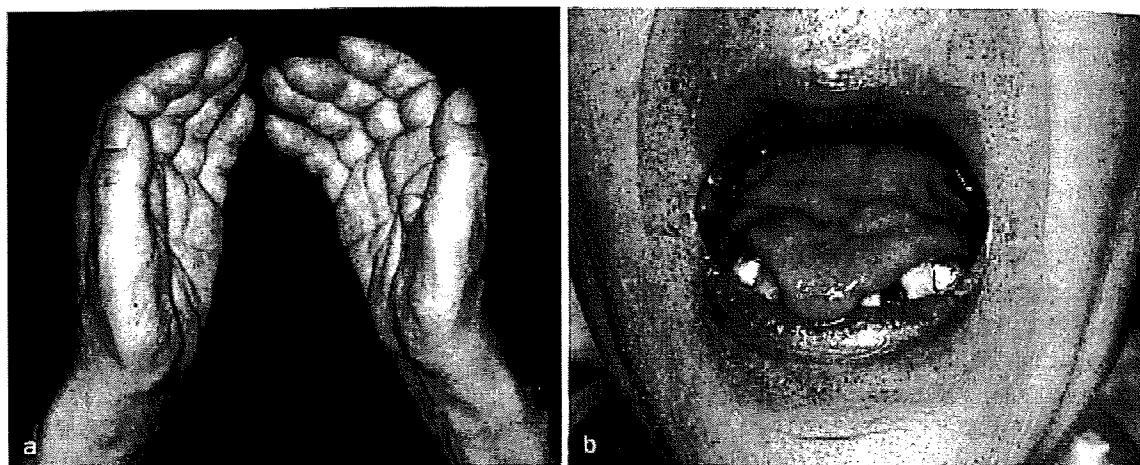


図 9-95 筋萎縮性側索硬化症の下位運動ニューロン障害による筋萎縮母指球(a)と舌(b)。

2 番目に多い初発症状は球麻痺症状であり、なかでも舌筋の運動障害に伴う構音障害が多い。

②臨床像

麻痺 いずれの部位から初発しても、筋力低下と筋萎縮は他の部位に徐々に拡大して、球麻痺、四肢麻痺となり数年後には大多数の患者は臥床状態となる。後頭筋群がおかされると頸下がり状態となり、このときには通常前頸筋群もおかされるので、仰臥位から起き上がるときに頭部を持ち上げられなくなる。

筋萎縮 おかされた筋には筋萎縮と線維束性収縮が認められる。手においては母指球(図 9-95a)と第 1 背側骨間筋の萎縮が最も同定しやすい。前脛骨筋が萎縮すると、その前縁は脛骨前縁よりも後退するので、前脛骨筋の萎縮も同定しやすい。舌は正常では多少隆起した滑らかな表面を有しているが、萎縮すると凹凸を示すようになる(図 9-95b)。

線維束性収縮 1 個の前角運動ニューロンとそれが支配する筋線維群を運動単位といい、1 運動単位に属する筋線維の数を神経支配比といい、おおよそ 100～数 100 である。線維束性収縮は、LMN の不随意な興奮によってその運動単位に属する筋線維がすべて同期して収縮する現象であり、数 100 の筋線維が同時に束として(筋線維束)として収縮することから、肉眼的に観察できる。これに対し、個々の筋線維がばらばらに収縮する線維性収縮は肉眼的には観察できない。線維束性収縮は三角筋や大胸筋などの上肢帯筋、母指球や背側骨間筋、大腿四頭筋の内側頭、オトガイ舌筋でよくみられる。

猿手・鷲手 母指球筋が高度に障害されると母指の対立ができなくなり、手で持つのに第 2～5 指のみと手掌を使うようになる(猿手；サルは元来母指の対立ができない)。また、中手指節間関節を屈曲し、指節間関節を伸展するのは手内筋である骨間筋と虫様筋で

ある。この筋の筋力低下が生じると中手指節間関節が伸展し、指節間関節の屈曲した状態となる(鷲手)。

球麻痺 舌が萎縮して運動障害が高度になると、発話は遅く不明瞭になる。また、口腔内の食塊を滑らかに咽頭に送り込むことができなくなり、さらには咽頭筋の麻痺により反射性の嚥下運動が障害され、誤嚥をきたすようになる。

呼吸筋麻痺 ALS の進行期に入ると、横隔膜、肋間筋など呼吸筋がおかされ呼吸不全になる。横隔膜が優位におかされたときには、吸気相で腹部が陥凹する奇異性呼吸を示す。

陰性 4 徴候 ALS でみられない 4 つの徴候のことをいい、外眼筋麻痺、感覚障害、排尿(便)障害、褥瘡を指す。

■検査所見

針筋電図検査 ALS の診断に最も重要な検査である。まず、消失した LMN で支配されていた筋線維群は神経支配を逃れて(脱神経支配)、個々に自発的に収縮するようになる(線維性収縮)。これの電気活動が線維自発電位 fibrillation potential である。ついで、残存した LMN の軸索末端からの発芽 sprouting により、一部の筋線維の再支配が生じるが、新たに形成された側枝の伝導時間は正常より長く、また新しいシナプスでの伝達も不安定であるので、多相性で持続の長い運動単位電位を示す。やがて、再支配が完成してシナプス伝達も安定してくると、1 つの運動単位が支配する筋線維の数が増えるので、高振幅、長持続、多田性のいわゆる神経原性変化を示すようになる(図 9-96)。ALS では、それぞれの運動単位が異なった変性過程にあるので、針筋電図でも脱神経電位(線維自発電位)から高振幅まで種々の運動単位電位を示す。

神経伝導検査 伝導速度の遅延や伝導ブロックはないが、複合筋活動電位の低下がみられる。

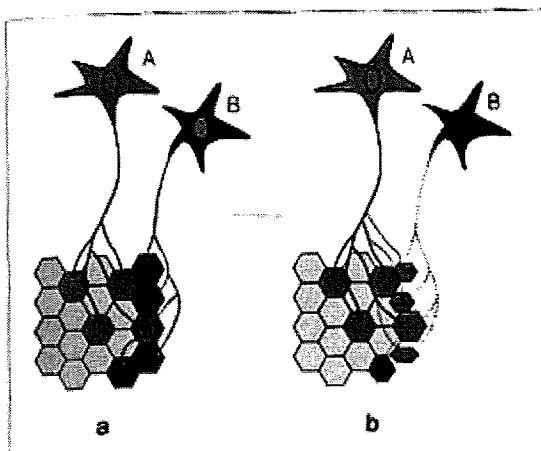


図 9-96 筋萎縮性側索硬化症の針筋電図

下位運動ニューロン A、B が初めはそれぞれ 4 本の筋線維を支配している (a) が、B が死ぬとそれに支配されていた筋線維はほかの残存ニューロンからの発芽線維 (赤) で支配されるようになる (b)。ただし、いったん脱神経状態になった筋線維は、再支配の完了までに種々の程度に萎縮すると思われる。ここでは A から 3 本の軸索が伸びているが、その支配筋線維数は 4 本から 7 本に増えている。このような状況では A が興奮したときの電位は振幅が高くなり、7 本の筋線維すべてに刺激が伝わるのもばらつくので、多果性、長期持続型となる。

血液生化学的検査 CK 値が軽度から中等度上昇しているのが認められることがまれでない。

脳脊髄液検査 細胞増多はないが、総蛋白の上昇がみられることがある。

■診断

ALS の診断は、UMN 障害と LMN 障害の症状の存在 (表 9-58)、陰性 4 徴候の存在、進行性の経過、および針筋電図の神経原性変化から診断する。ただし、UMN 症状がみられない例はまれでなく、Babinski (バビンスキー) 徴候や Chaddock (チャドック) 徴候がみられる頻度は高くない。

■鑑別診断

変形性頸椎症 頸椎症で感覚障害を伴わずに上肢の筋萎縮と筋力低下、および下肢の UMN 症状を呈する場合があり、ALS との鑑別に迷うことが少なくない。頸椎症では球症状や下肢の LMN 症状がみられないこと、および頸筋の筋力低下がみられないことから鑑別する。

球脊髄性筋萎縮症 四肢と球部の筋萎縮と筋力低下を示し、感覚障害がみられないことから ALS と誤診されることがある。球脊髄性筋萎縮症は、女性化乳房、姿勢・動作時振戦、発話時の顔面筋のびくつきなどから鑑別できる。診断確定にはアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート伸張を証明する。

多果性運動ニューロパチー 上肢主体に緩徐進行性の筋萎縮と筋力低下をきたし、線維束性収縮が出現し、

腱反射が保たれることもある脱髄性疾患である。神経伝導検査で伝導ブロックが証明されることから ALS と鑑別できる。

家族性 ALS 特に後述する SOD1 変異を有する家族性 ALS (SOD1-FALS) では孤発性発症があるので、30~40 歳代発症で 1 年以内に呼吸不全に陥るような症例では SOD1-FALS を鑑別する必要がある。

糖尿病性筋萎縮 糖尿病患者は、特に下肢近位部に急速な筋萎縮と筋力低下を呈することがある。この場合は、通常障害部位の痛みを伴うことから鑑別できる。

若年性一側上肢筋萎縮症 (平山病) 若年男子の一側上肢遠位部尺側主体に筋萎縮と筋力低下を呈する疾患である。特徴的な筋萎縮分布と進行の停止、頸部前屈時に頸髄が前方に移動する画像所見から診断できる。

脊髓空洞症 筋萎縮と筋力低下が初期には一側の手に現れ、前腕へと進む。運動症状のみの場合があるので、ALS との鑑別を要する。頸椎 MRI で診断可能である。

■経過・予後

ALS 症状は常時進行性である。球部、上肢、下肢いずれの部位から初発しても筋萎縮と筋力低下は全身に及んで最終的には寝たきりとなる。死因の多くは、拘束性呼吸不全を背景にして併発する肺炎や球麻痺に伴う嚥下性肺炎である。罹病期間は大多数の患者では 3~5 年であるが、まれには 1 年と短い例や、10~20 年の長期例もある。

■治療

根治療法はない。抗グルタミン酸作用を示すリルゾールが承認されている唯一の薬物である。

筋力低下、嚥下障害、呼吸不全に対する対症的な療法が ALS 治療の主体である。

1 家族性筋萎縮性側索硬化症

familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS)

■概念

家族性に発症する ALS のことであり、雑多な原因によるものが含まれるが、多くは遺伝性である。筋萎縮性側索硬化症の 5~10% は家族性 ALS である。1993 年、後索や脊髄小脳路がおかされる後索型家族性 ALS において、第 21 染色体に位置する SOD1 (superoxide dismutase 1) 遺伝子の変異が見いだされた (SOD1-FALS)。

現在、遺伝子あるいは遺伝子座が判明した家族性 ALS には番号が付けられ、ALS1~X がある。SOD1-FALS は ALS1 と命名され、家族性 ALS のうち約 20% を占め、常染色体性優性遺伝形式を呈する。SOD1 の遺伝子変異は現在 100 以上報告されており、大多数は点変異である。

SOD1-FALS 以外の家族性 ALS はごくまれである

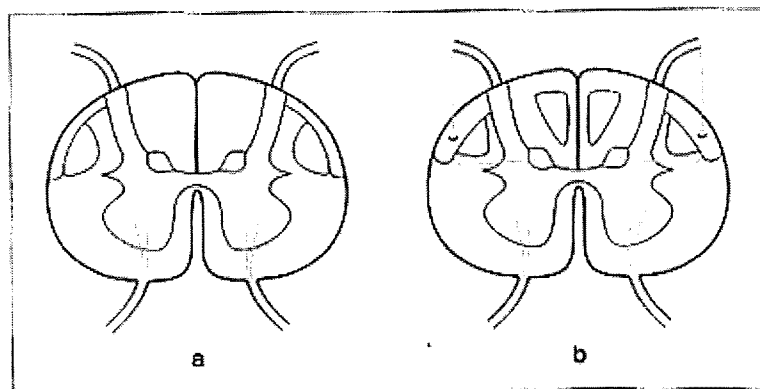


図 9-97 古典型筋萎縮性側索硬化症(a)と SOD1-FALS(b)の脊髄病変の模式図

SOD1-FALS においては ALS 病変部位に加えて、Clarke 柱、後脊髄小脳路および後索中間根帯に変性がみられる。



図 9-98 SOD1-FALS の腰髄

後索中間根帯(星印)と錐体側索路(矢印)の淡明化がみられる。(KB 染色)



図 9-99 SOD1-FALS の前角細胞内の Lewy body-like hyaline inclusion

(HE 染色, ×400)

ので、ここでは SOD1-FALS について述べる。

■病理・病態生理

SOD1-FALS の神経病理は SOD1 遺伝子の変異部位によって差異がみられるが、半数を占めるとされる Arg4Val (SOD1 の 4 番目に位置するアルギニンがバリンに置換した) 変異例では、UMN と LMN の変性に加えて、後索中間根帯、Clarke (クラーク) 柱、後脊髄小脳路の変性が認められる (図 9-97、98)。残存する運動ニューロンには抗ユビキチン抗体で陽性に染まる Lewy body-like hyaline inclusion (レヴィ小体様硝子封入体) が観察される (図 9-99)。また、LMN の軸索はしばしばコード線に腫大し、その一部は抗ユビキチン抗体で染色される。Bunina 小体は認められず、ユビキチン陽性の封入体も形態や分布において古典型 ALS とは異なっている。

SOD1 は生体内で産生されたフリーラジカルを処理するのに重要な酵素であるが、このノックアウトマウスでは症状が出ないことから変異 SOD1 が毒性作用を有するのではないかと (gain of toxic function) と推測

されている。

■臨床所見

孤発性 ALS よりも若年発症が多いが、発症年齢は 15～81 歳と大きくばらつく。発症部位は四肢、脊髄、あるいは球部である。一般に LMN 症候が前景にたち、これにさまざまな程度の UMN 症候が加わる。家系間での症候のばらつきに加えて、Asp90Ala 変異のように同一家系においても症候の不均一性がみられる。

■検査所見

電気生理学的には、古典型 ALS と同様である。SOD1 遺伝子の変異がみられる。

■診断・鑑別診断

臨床像からは古典型 ALS と区別できない。常染色体性優性遺伝形式を示す家族歴がある場合には、本症が強く考えられる。SOD1 遺伝子変異を見いだせば診断は確定する。孤発性発症例があるので、30～40 歳代発症で 1 年以内に呼吸不全に陥るような症例では SOD1-FALS を除外する必要がある。

鑑別診断には、孤発性 ALS の項で挙げたような疾

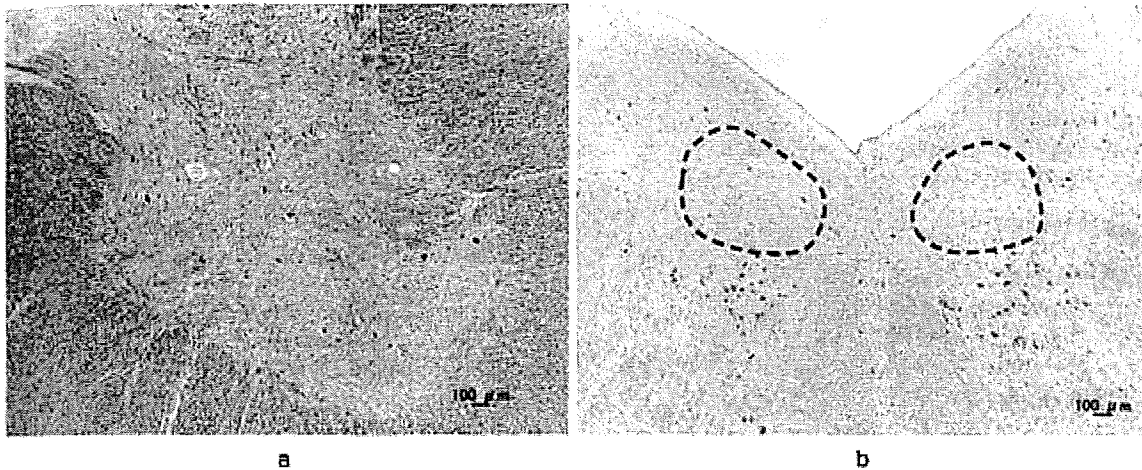


図 9-100 球脊髄性筋萎縮症の腰髄前角(a)と舌下神経核(b, 破線内)

いずれも大型運動ニューロンが高度に脱落している。舌下神経核視側(bの下方)に見える細胞群は Roller 核。(KB 染色, $\times 40$)

思が挙がる。

■経過・予後

SOD1 の変異ごとに経過が大いに異なる。例えば、Arg1Val 変異家系では急速に進行してほぼ1年で死亡することが知られているのに対して、進行が緩徐で10年以上の経過を有する SOD1 変異も複数知られている。

(中野今治)

2 球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Alter-Sung(ケネディ・アルター・ソン)病)

bulbospinal muscular atrophy

■概念

X 染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピートの異常伸長により生じる伴性劣性の下位運動ニューロン疾患である。 **男性に**

■病理・病理生理

基本的な病理像は脊髄前角と脳神経運動核の LMN の脱落消失である(図 9-100)。UMN はおかされない。残存する LMN の核は抗ポリグルタミン抗体で均質に染色され、その一部は核内封入体を形成する。骨格筋でも同様の現象が認められる。

アンドロゲン受容体蛋白は細胞質内で合成され、テストステロンが結合すると核内に移行する。この受容体の遺伝子中の CAG(グルタミンをコードする)リピートが異常伸長するとアンドロゲン受容体蛋白は異常に伸長したポリグルタミン鎖をもつようになる。これにテストステロンが結合すると核内に移行して凝集し、この凝集体が核機能を障害して細胞死を引き起こすと考えられている。実際、異常伸長した CAG をもつアンドロゲン受容体を導入したマウスでは、テストステ



図 9-101 球脊髄性筋萎縮症の舌

高度の萎縮にもかかわらず挺舌は十分可能である。

ロンを大量に産生する雄のみが発症し、去勢すると症状が軽快する。逆に発症しない雄にテストステロンを投与すると発症する。ただし、運動ニューロンに限局して細胞死が生じる機序は解明されていない。

■臨床所見

男性のみが罹患する。通常 40~60 歳で発症し、初発症状は易疲労性、筋けいれん、四肢筋力低下である。球麻痺症状(構音障害)で初発することもある。筋力低下は近位筋優位の分布を示すが、逆の場合もある。筋萎縮と線維束性収縮がみられる。軽度の等尺性収縮に伴って粗大な線維束性収縮様の収縮(収縮時線維束性収縮 contraction fasciculation)が観察される。これは特に口周囲筋で目立ち、発話などの際にこの部の不規

表 9-59 脊髄性筋萎縮症(SMA)の分類

| タイプ | 発症年齢 (歳) | SMN1変異率 | 運動機能 | 生命予後 |
|--|-------------|---------|-------------------------------|--------|
| SMA I型(重症型) (Werdnig-Hoffmann(ウェル ドニッヒ-ホフマン)病) | 0~0.5 | 95% 以上 | 座位保持不能 | 2 年未満 |
| SMA II型(中間型) | 0.5~1.5 | 同上 | 座位可, 立位保持 不能 | 2 年以上 |
| SMA III型(軽症型) (Kugelberg-Welander(クー ゲルベルク-ヴェランダー)病) | >1.5 | 同上 | 独立立位保持可能 | 成人まで生存 |
| SMA IV型(成人型) | 成人 | 不明 | 下位運動ニューロ ン症候(発症前は 正常機能) | 長期 |

則な咀嚼様の動きとして観察される。

球麻痺症状は構音障害が特徴で、軟口蓋麻痺に伴う開鼻声が認められる。進行すると咀嚼障害と嚥下障害が出現し、上気道炎に併発する声帯麻痺による窒息がみられる。この場合には緊急挿管、さらには気管切開が必要となる。

本症に特徴的な所見の1つは、舌の著明な萎縮とそれによる深い溝がみられる(図 9-101)ことだが、萎縮に不釣り合いに舌の動きがよい(挺舌は十分可能)のも特徴である。

下肢遠位部に軽度から中等度の感覚障害がみられることがある。

神経症候以外の所見としては、女性化乳房、精巣(睾丸)萎縮、インポテンスが認められる。

■検査所見

針筋電図では、活動運動単位の減少を認め、運動単位電位は振幅が大きく(giant spike)、多相性で持続が長い。干渉波は不十分となる。

血清 CK 値はほぼ全例で正常の数倍に達する。肝機能障害を反映して血清 AST と ALT の軽度の上昇がみられる。脳脊髄液では総蛋白が軽度上昇することがある。

■診断

診断は、四肢の筋力低下、口周囲筋のびくつき、手指の姿勢時振戦、女性化乳房などから本症を疑うことに始まる。確定診断はアンドロゲン受容体遺伝子の CAG 伸長を証明することである。

■鑑別診断

筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、肢帯型筋ジストロフィー、多発性筋炎などが主要な鑑別疾患である。特に筋萎縮性側索硬化症と誤診されることが多いので注意を要する。

■経過・予後

症状の進行はきわめて緩徐で、筋力低下の自覚から

10 数年は就労可能である。進行期の転倒や誤嚥など合併症対策をしっかりと施せば生命予後は良好である。また、CAG リピート数が多いほど発症年齢が若くなる傾向がある。

■治療

前述したような本症の動物モデルでは、異常アンドロゲンの核内集簇を阻止することで治療できる。この所見に基づいて、現在リユプロレリンを用いた臨床試験が実施されており、その有効性が期待されている。

(中野今治)

3 脊髄性筋萎縮症

spinal muscular atrophy(SMA)

■概念

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄の LMN と脳神経運動核の一部(V, VII, X, XII)の変性・脱落により筋力低下と筋萎縮を呈する、複数の原因で生じる疾患群である。発症年齢と重症度により4型に分類される(表 9-59)。SMA の多くは、第5染色体長腕(5q13)に位置する survival of motor neuron(SMN)遺伝子(SMN)に変異を有する常染色体性劣性遺伝性疾患である。

■病理・病態生理

本質は LMN の萎縮、消失であり、LMN のニッスル小体中心崩壊がみられる。封人体や炎症反応は認められない。錐体路はおかされない。SMA I 型では、生検筋で胎児期の筋肉の像がみられ、発達障害の可能性が推測されている。

SMN は塩基配列にほとんど差のみられない2つのコピー(テロメア側に位置する SMN1 とセントロメア側に位置する SMN2)を含んでいる。SMN1 の変異で発症が決定され、SMN2 のコピー数でタイプが決まると考えられている。ただし、何故 LMN にのみ障害が生じるのかは解明されていない。

