

TABLE II. Comparison of Allele Frequencies of T1482I in Patients With Those in Controls

Genotype	No. of subjects (frequency)			
	Affected in A family	Affected in other families	Control in the region	HapMap-JPT
T/T	0 [0.0%]	1 [6.3%]	0 [0.0%]	2 [4.4%]
C/T	2 [22.2%]	4 [25.0%]	11 [40.7%]	16 [35.6%]
C/C	7 [77.8%]	11 [68.8%]	16 [59.3%]	27 [60.0%]

Allele	No. of alleles (frequency)			
	Affected in A family	Affected in other families	Control in the region	HapMap-JPT
T	2 [11.1%]	6 [18.8%]	11 [20.4%]	20 [22.2%]
C	16 [88.9%]	26 [81.3%]	43 [79.6%]	70 [77.8%]
P-value	0.38 ^a [0.29] ^b	0.86 ^a [0.68] ^b		

^aP values of χ^2 tests obtained by comparison of allele frequencies of T1482I between affected individuals and the regional controls are shown.

^bP values of χ^2 tests obtained by comparison of allele frequencies of T1482I between affected individuals and HapMap-JPT samples are shown in parenthesis. There was no significant difference in the allele frequencies of T1482I between the regional controls and HapMap-JPT samples ($P=0.79$).

models with incomplete penetrance (0.9), respectively (Table I). These results suggest that the linkage of Kii ALS/PDC to the *TRPM7* locus is unlikely in this family.

Resequencing of the entire coding regions of *TRPM7* of a patient (V-10) from family A revealed two homozygous SNPs in introns (IVS3-26G>C [rs2063011] and IVS22-41T>A [rs675011]). Because both are present in the majority of the HapMap samples, they are unlikely to be pathogenic for Kii ALS/PDC.

Allele frequencies of T1482I variant (rs8042919) in the nine affected individuals in the A family are similar to those in regional controls ($P=0.38$; Table II). We further extended the analysis to the 16 index patients from other families, but we did not observe any significant association of T1482I with ALS/PDC ($P=0.86$). Allele frequencies of T1482I in the regional controls are similar to those in the HapMap-JPT samples ($P=0.79$; dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Resequencing of exon 28 of *TRPM7* revealed a previously described polymorphism (IVS28+15 C/T, rs3109894), which also did not show any significant association with ALS/PDC. Taken together, we conclude that the T1482I variant is not associated with Kii ALS/PDC.

DISCUSSION

In this study, we did not obtain any supportive evidence for the genetic linkage of Kii ALS/PDC to the *TRPM7* locus and resequencing analysis of the entire *TRPM7* of the affected individual did not reveal any causative mutations. Furthermore, the allele frequencies of T1482I in the affected individuals are not significantly different from those in regional controls or those in HapMap-JPT samples. Thus, it is unlikely that T1482I or *TRPM7* is associated with the Kii-ALS/PDC.

The structure of a large extended family with ALS/PDC in the Kii of Japan is complex for explicitly determining the inheritance mode

[Tomiyama et al., 2008]. There are three consanguineous marriages in this pedigree, suggesting an AR pattern, whereas the disease occurs partially in the successive generations, suggesting an AD pattern with reduced penetrance. The complexity of the inheritance pattern has also been discussed with regard to ALS/PDC families in Guam. Formal segregation analysis of Guamanian ALS/PDC families rejected both dominant and recessive models, but were consistent with a 2-allele major locus model [Bailey-Wilson et al., 1993]. Indeed, a genome-wide association study of Guamanian ALS/PDC using 834 microsatellite markers did not provide any associated markers with a genome-wide significant level ($P < 0.0001$). Furthermore, pair-wise linkage analysis of 17 microsatellite markers in which they determined the threshold for further study ($P < 0.015$) has shown some interesting loci such as D3S2406 (LOD score = 0.78) and D20S103 (LOD score = 1.82) but failed to identify a convincing single locus [Morris et al., 2004]. These results suggest that familial ALS/PDC is not caused by a mutation of a single gene but is a complex disease involving genetic and environmental factors. Further extended association and linkage studies employing high-density single nucleotide polymorphisms (SNPs) and a larger sample size may be useful to identify susceptibility genes for the Kii ALS/PDC.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the family members who contributed immensely to this study. This study was supported in part by KAKENHI (Grant-in-Aid for Scientific Research) on Priority Areas, Applied Genomics, the 21st Century COE Program, Center for Integrated Brain Medical Science, and Scientific Research (A) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and a Grant-in-Aid for "the Research Committee for Ataxic Diseases" of

the Research on Measures for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Bailey-Wilson JE, Plato CC, Elston RC, Garruto RM. 1993. Potential role of an additive genetic component in the cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the western Pacific. *Am J Med Genet* 45:68–76.
- Elizan TS, Hirano A, Abrams BM, Need RL, Van Nuis C, Kurland LT. 1966. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam. Neurological reevaluation. *Arch Neurol* 4:356–368.
- Fishelson M, Geiger D. 2002. Exact genetic linkage computations for general pedigrees. *Bioinformatics* 18(Suppl 1):S189–S198.
- Gajdusek DC, Salazar AM. 1982. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 32:107–126.
- Garruto RM. 1991. Pacific paradigms of environmentally-induced neurological disorders: clinical, epidemiological and molecular perspectives. *Neurotoxicology* 12:347–377.
- Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, Calderon FR, Ryazanov AG, Haymey DS, Garruto RM. 2005. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:11510–11515.
- Hirano A, Malamud N, Kurland LT. 1961. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain* 84:662–679.
- Kimura K. 1961. Endemiological and geomedical studies on amyotrophic lateral sclerosis and allied diseases in Kii Peninsula, Japan (preliminary report). *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 15:175–181.
- Kurland LT, Mulder DW. 1954. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4:355–378.
- Kurland LT, Mulder DW. 1955. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 2. Familial aggregations indicative of dominant inheritance I. *Neurology* 5:182–196.
- Kuzuhara S. 2007. Revisit to Kii ALS—The innovated concept of ALS-Parkinsonism-dementia complex, clinicopathological features, epidemiology and etiology. *Brain Nerve* 59:1065–1074.
- Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T. 2001. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49:501–511.
- Morris HR, Steele JC, Crook R, Wavrant-De Vrièze F, Onstead-Cardinale L, Gwinn-Hardy K, Wood NW, Farrer M, Lees AJ, McGeer PL, Siddique T, Hardy J, Perez-Tur J. 2004. Genome-wide analysis of the parkinsonism-dementia complex of Guam. *Arch Neurol* 61:1889–1897.
- Plato CC, Cruz MT, Kurland LT. 1969. Amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism dementia complex of Guam: further genetic investigations. *Am J Hum Genet* 21:133–141.
- Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Mizuno Y, Hattori N, Kuzuhara S. 2008. Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord* 23:2344–2348.

Standard Textbook of Internal Medicine

7
内科学書

Vol.

6

血液・造血器疾患
神経疾患

◎総編集

小川 聡

◎部門編集

小澤 敬也

祖父江 元

中山書店

症後2週～7か月(平均4か月)で死亡する例が多い。死因は肺炎や褥瘡などの感染症によるものと、小脳扁桃ヘルニアによるものがある。

■ 検査

髄液検査では圧や細胞数は通常正常であるが、少数例で細胞数、なかでも赤血球数の増加が認められる。蛋白も一部の例で高いが、多くは正常である。

5 炎症性汎発性硬化症 (Schilder 病)

inflammatory diffuse sclerosis

■ 概念

炎症性汎発性硬化症は主に若年者に発病、進行性に大脳症状を呈し、大脳白質に広範な炎症性脱髄変化を認める疾患である。1912年にP. Schilderによりencephalitis periaxialis diffusaとして報告されたきわめてまれな疾患である。

■ 病理

大脳白質に一側性または両側性に広範な炎症性脱髄病変が認められる。大脳でも後頭葉に病変は著明で、通常、U線維は残存している。

■ 症候

主に小児を中心とした若年者に亜急性または潜在性に大脳症状で発症する。なかでも知能低下、四肢の痙性麻痺、皮質盲(cortical blindness)、聴力低下が主で、

慢性進行性の経過をとり、予後は不良である。

■ 検査

髄液所見は正常のこともあるが、時に軽度のリンパ球の増加(50～60/μL)や蛋白上昇(100 mg/dLは超えない)を認める。MSと同程度にγグロブリン、特にIgGの上昇を認める。

■ 治療

副腎皮質ステロイドが有効であり、一時的に病勢を改善させる。シクロホスファミドが有効であった症例も報告されている。

〔糸山泰人〕

【文献】

- 1) Compston A, et al (eds): McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone ELSEVIER; 2006.
- 2) 糸山泰人: 変わりつつある疾患の概念—視神経脊髄型(OSMS)と視神経脊髄炎(NMO). Annual Review 神経. 東京: 中外医学社; 2008, p.238.
- 3) Kuroiwa Y, Kurland LT (eds): Multiple Sclerosis East and West. Fukuoka: Kyusyu University Press; 1982.
- 4) Misu T, Fujihara K, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinct from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224.
- 5) Vinken PJ, Bruyn GW, et al (eds): Handbook of Clinical Neurology: Demyelinating Disease 47. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1985.

神経変性疾患

総論

1 神経変性疾患の概念と分類

変性(degeneration)とは、細胞や組織が病理学的退行を起こして萎縮することで、その機能は低下しつつには形態が破壊される。神経変性疾患(neurodegenerative disease)とは原因不明で神経細胞が徐々に萎縮し脱落していく進行性疾患を指す。“変性”という概念は、代謝や病因に関する知識が未成熟な時代に形成されたものであるために、今日の生化学的・細胞生物学的疾患分類には必ずしも対応していない。その結果、原因が判明したために、変性疾患から別のカテゴリーに移された疾患もある(例: 亜急性脊髄連合索変性症はビタミンB₁₂欠乏症の脊髄障害に、亜急性小脳変性症は肺癌に伴う自己抗体性傍腫瘍症候群に)。

現在、なお多数の神経疾患が“変性”に分類されて

いるが、孤発例と家族性発症例があるので、発病には遺伝子と加齢の関与が大きいと考えられている。変性疾患全般に共通した特徴として、①特定の解剖生理学的神経系が選択的に侵される「系統変性」の病変分布(例: 運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症)と、②発病時期が判然としない「潜在性発症で緩徐進行性」の経過、があげられる。

主要な神経変性疾患を、傷害される解剖生理学的系統ごとに分類し、その背景にある遺伝学的異常と分子生物学的病態を表39に示す。将来、神経変性疾患は、原因遺伝子や、疾患固有蛋白の蓄積あるいは欠損に関連づけた分類に変わる可能性がある。

2 “変性”の定義とその解明へのアプローチ

変性は、きわめてゆっくりと進む細胞死である。これは、プログラム化された細胞死である老化やアポ

表 39 代表的神経変性疾患の分類と病態, 遺伝子, 分子機構

主要病変部位	疾患	病理	主要症状	蓄積蛋白	判明した遺伝子異常 (イタリック体は遺伝子名)
大脳疾患	Alzheimer 病	び慢性脳萎縮 老人斑	記憶障害, 認知症	β -アミロイド	孤発性, プレセニリン-1, プレセニリン-2, アミロ イド前駆蛋白の遺伝子変 異, アポリポ蛋白 E4 はリ スク
		神経原線維変化		タウ	
	前頭側頭葉変性症	限局性脳萎縮			
	* Pick 病	Pick 球	行動異常, 認知症	タウ	孤発性
	* 前頭側頭型認知症 * 意味性失語 * 原発性進行性失語	神経原線維変化 TDP-43 陽性封入体	行動異常, 失語, 認知症	タウ TDP-43	孤発性, タウ, TDP-43, プログリンユリンなどの遺 伝子変異
	Lewy 小体型認知症	Lewy 小体	認知症, 幻視	α -シヌクレイン	孤発性, α -シヌクレイン遺 伝子変異が遺伝子量増加
基底核疾患	Parkinson 病	Lewy 小体	振戦, 無動, 筋強剛	α -シヌクレイン	孤発性, α -シヌクレイン遺 伝子変異が遺伝子量増加, LRRK2 変異
	常染色体劣性若年性パー キンソニズム		無動, 筋強剛, 姿勢反射障害		パーキン遺伝子
	進行性核上性麻痺, 皮質 基底核変性症	神経原線維変化	無動, 筋強剛, 姿勢反射障害, 失行, 認知症	タウ	孤発性, タウ遺伝子多型はリ スク
	Huntington 病	尾状核・大脳皮質の萎 縮	舞踏運動, 認知症	ポリグルタミン (ハンチンチン)	優性遺伝 (ハンチンチン)
	多系統萎縮症 (MSA-P)	小脳・橋・被殻変性, グリア封入体	パーキンソニズム, 自律神経 障害, 小脳失調	α -シヌクレイン	孤発性
小脳失調症	本態性振戦	特記すべき変化なし	振戦のみ		孤発性及優性遺伝
	多系統萎縮症 (MSA-C)	小脳・橋・被殻変性, グリア封入体	小脳失調, 自律神経障害, パー キンソニズム	α -シヌクレイン	孤発性
	遺伝性小脳萎縮症 (SCA), 歯状核赤核 淡蒼球ルイ体萎縮症	小脳・脳幹萎縮	小脳失調症	ポリグルタミン	アタキシン, アトロフィンな どの遺伝子3塩基配列 (CAG) 異常伸長
	Friedreich 失調症 家族性痙性対麻痺	脊髄後索側索変性 脊髄側索後索変性	脊髄性失調症 痙性対麻痺		劣性遺伝, フラタキシン遺伝 子3塩基配列 (GAA) 異 常伸長, スバスチン遺伝子 変異
運動ニューロン 障害	筋萎縮性側索硬化症	上位下位運動ニューロ ン	筋萎縮, 錐体路障害	TDP-43	孤発性
	家族性筋萎縮性側索硬化 症	上位下位運動ニューロ ン	筋萎縮, 錐体路障害	TDP-43	TDP-43 遺伝子変異
	脊髄性筋萎縮症	下位運動ニューロン	筋萎縮, 腱反射消失	不明	SOD1 遺伝子変異
	球脊髄性筋萎縮症	脳幹脊髄運動ニューロ ン変性	球麻痺, 四肢筋萎縮, 腱反射 消失, 精巣萎縮, 女性化乳 房	ポリグルタミン	アンドロゲン受容体遺伝子3 塩基配列 (CAG) 異常伸 長
末梢神経障害	遺伝性感覚運動ニューロ パチー (Charcot- Marie-Tooth 病)	脱髄性末梢神経障害	末梢神経障害, 下垂足, 腱反 射消失		末梢髄鞘蛋白 22 遺伝子変異 (PMP22)
	肥厚性多発ニューロパ チー (Dejerine-Sottas 病)	脱髄性肥厚性末梢神経 障害	末梢神経障害, 下垂足, 腱反 射消失		末梢髄鞘蛋白 22 遺伝子変異 (PMP22)
	アミロイドニューロパ チー	自律神経・感覚神経優 位の末梢神経障害	下痢, 嘔吐, るいそう, 疼痛	アミロイド (ト ランスサイレ チン)	トランスサイレチン遺伝子変 異
筋疾患	Duchenne 型と Becker 型筋ジストロフィー	筋変性	四肢近位筋優位筋萎縮		ジストロフィン遺伝子変異
	福山型先天性筋ジストロ フィー	筋変性, 大脳白質障害	筋萎縮, 知能障害		フクチン遺伝子変異
	筋強直性ジストロフィー	筋変性, 脳萎縮, 多臓 器障害	筋萎縮, 糖尿病, 認知症		DMPK 遺伝子の3塩基配列 (CTG) の異常伸長

大脳の変性疾患

1 Alzheimer 病

■ 概念

● 1907年ドイツのA. Alzheimerが、51歳より進行性の記憶力低下、失見当識を呈した女性剖検例の脳に多数の老人斑 (senile plaque) と神経原線維変化 (neurofibrillary change) が認められたことを記載し、その後同様な報告が続き、初老期認知症の一つとして1910年にKraepelinによりAlzheimer病と名づけられた。

● 発症年齢により40歳未満を若年性Alzheimer病、65歳以降をAlzheimer型老年認知症 (senile dementia of Alzheimer type) あるいは単に老年認知症 (senile dementia) と区別することもあるが、基本的には類似の臨床、病理所見を呈し、近年は単にAlzheimer病と呼ばれることが多い。

■ 病因

ごく一部は遺伝子変異による家族性Alzheimer病であるが、ほとんどが孤発例であり遺伝的素因と環境要因による多因子疾患と考えられている。家族性Alzheimer病の原因としては、第14、第1、第21染色体にあるpresenilin-1 (PSEN1)、presenilin-2 (PSEN2)、アミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein: APP) 遺伝子が知られている。APP遺伝子は老人斑の構成成分であるアミロイドβ蛋白 (Aβ) の前駆体をコードしており、Aβの両端あるいはその近傍の変異により家族性Alzheimer病が生じる (図73)。PSEN1、PSEN2は、Aβを切り出す酵素γセクレターゼの活性中心を成す蛋白質と考えられている。APP遺伝子やPSEN1、PSEN2の変異はいずれもAβの産生亢進をもたらし、老人斑の形成促進、そしてタウ (τ: tau) 蛋白のリン酸化、神経原線維変化を引き起こし、最終的にAlzheimer病の発症に至るものと思われる。

孤発性Alzheimer病の発症機序の全貌は明らかではないが、いくつもの危険因子が知られており、疾患感受性遺伝子としてアポリポ蛋白E遺伝子のε2、ε3、ε4の遺伝子型のうちε4が有名である。本症は加齢に伴い増加し、正常老人脳にも老人斑や神経原線維変化がみられることから加齢、あるいは疫学研究や病理学的検索から脳血管障害性因子、高血圧や糖尿病などの生活習慣病性因子、外傷なども関与していると考えられている。逆にアルコール特にポリフェノールを含むワインに予防効果があるとして注目されている。

■ 病理

肉眼的には大脳皮質が広範に萎縮し、脳溝、脳室が

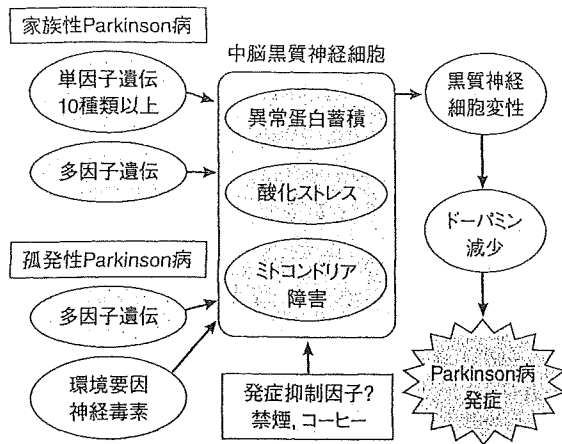


図72 Parkinson病発症とドーパミン神経細胞変性の模式図

Parkinson病には、単一遺伝子 (優性または劣性遺伝) の異常で発病するものと、多遺伝子や遺伝素因 (遺伝的リスク) に環境因子 (外因) が加わって発病するものがある。いずれの原因であっても、黒質ドーパミン細胞に代謝異常が惹起され、異常蛋白が蓄積して細胞毒性を発揮し、細胞は徐々に変性して死滅していくと考えられている。

トーシス (apoptosis) と共通した性質である。神経変性疾患の原因と発症機構の研究は、家族性発症例の原因遺伝子を同定し、その遺伝子がコードする蛋白の機能を分子生物学的に解析することによって進められている。その結果、“変性”には単一遺伝子の異常だけで起こるもの、複数遺伝子の異常で起こるもの、遺伝素因 (リスク遺伝子) に何らかの外因が加わって起こるもの (見かけ上は孤発性) があることがわかってきた。Parkinson病を例に、この関係を図72に示す。

このような変性機構仮説をもとに、治療薬や予防法の開発が行われている。

(葛原茂樹)

[文献]

- 1) Ropper AH, Brown RH: Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2005, p.895 (Degenerative diseases of the nervous system).
- 2) 金澤一郎: 変性疾患の概念、分類. 豊倉康夫 (総編集). 神経内科学書, 第2版. 東京: 朝倉書店; 2004, p.458.
- 3) McDonough Jr JT: Stedman's Concise Medical Dictionary, 2nd edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994, p.257.

目で見えるパーキンソン病 診療の進歩

国立精神・神経センター病院長

くずはらしげき
葛原茂樹

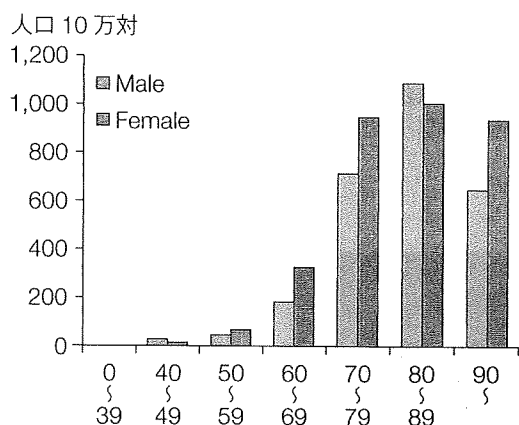


図1 米子市パーキンソン病年齢別有病率

(原図は鳥取大学楠見公義先生、中島健二先生提供)

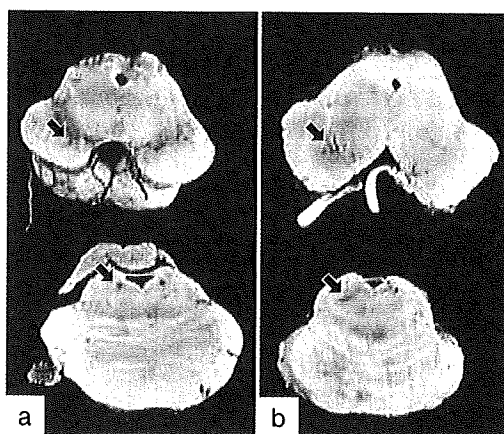


図2 ヒト剖検脳の中脳黒質

健常者(a)に比較してパーキンソン病患者(b)では、黒質と青斑核(矢印)が脱色素のために褐色調に変化している。

概念と病理・病態

パーキンソン病は進行性運動異常を主徴とする慢性進行性の神経変性疾患である。主症状は安静時振戦、筋強剛、動作緩慢で、病初期には症状が一側に偏って出現することが特徴であり、進行につれて姿勢反射障害が加わるため、転倒しやすくなって起立や歩行が困難になる。人口10万人当たりの有病率は170程度であるが、加齢につれて増加し、70歳代～80歳代では有病率は700～1,000と、ほぼ100人に1人という高率になる(図1)。

脳の肉眼所見では、脳幹の中脳黒質と橋の青斑核は正常では墨汁のような黒色である(図2a)であるが、メラニン含有神経細胞の消失のために褐色に変色し(図2b)、顕微鏡的には神経細胞内に好酸性の封入体(レヴィー小体)が出現する(図3a・b)。

近年の研究によって、レヴィー小体は脳幹だけでなく大脳皮質(図3c・d)や脊髄、末梢の自

律神経系にも広範に出現し、それに対応して精神症状、認知症、自律神経障害、睡眠障害、感覚障害など、運動障害に留まらない多彩な神経症状が出現する広範神経系障害病であることが分かってきた(図4)。

診断と鑑別診断

パーキンソン病と同じような臨床症状を呈する疾患をまとめてパーキンソニズムあるいはパーキンソン症候群と呼ぶ(表1)。パーキンソン病は特発性パーキンソニズムと同義であり、パーキンソニズムの原因の中で最も頻度が高い。パーキンソン病には診断の決め手となる検査所見上の異常はないので、診断は臨床所見に基づいて行われる。すなわち、①進行性の経過で、②特徴的な臨床徴候を備えていて、③パーキンソニズムを呈する他の神経変性疾患や、外因性原因による二次性パーキンソニズムを除外することである。鑑別困難な場合には、リードパを投与して著効するかどうかを見る。

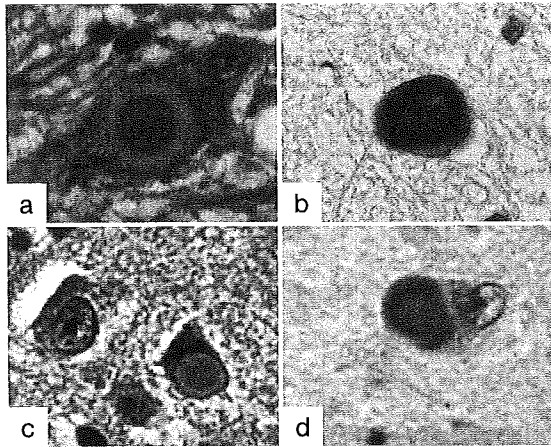


図3 レヴィー小体の顕微鏡写真

黒質レヴィー小体のHE染色(a)と α -シヌクレイン染色(b). 大脳皮質レヴィー小体のHE染色(c)とユビキチン染色(d).

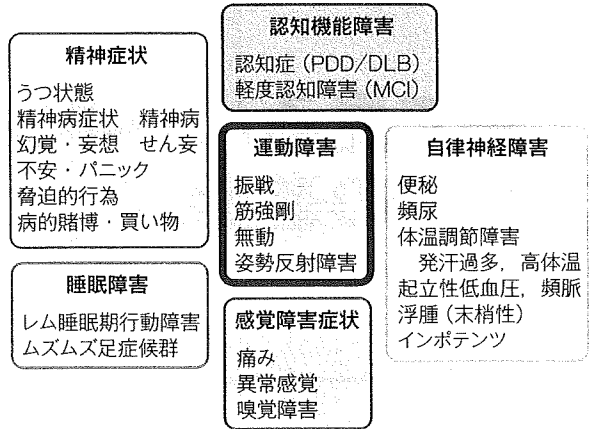


図4 パーキンソン病の多彩な症状

中核的運動症状の他に、レヴィー小体の分布に対応して多彩な症状が出現する。

表1 パーキンソン症候群の原因疾患

- ・特発性パーキンソニズム(パーキンソン病)
 - ・孤発性
 - ・家族性・遺伝性
- ・パーキンソン症状が出る神経変性疾患(神経難病)
 - ・多系統萎縮症-P (従来の線条体黒質変性症)
 - ・進行性核上性麻痺
 - ・大脳基底核変性症
- ・薬の副作用(薬剤性パーキンソニズム)
 - ・パーキンソン病の5~30%
 - ・抗精神病薬, 抗うつ薬, 鎮吐薬, 胃腸機能調整薬
- ・多発脳梗塞(血管性パーキンソニズム)
- ・一酸化炭素中毒後遺症, マンガン中毒

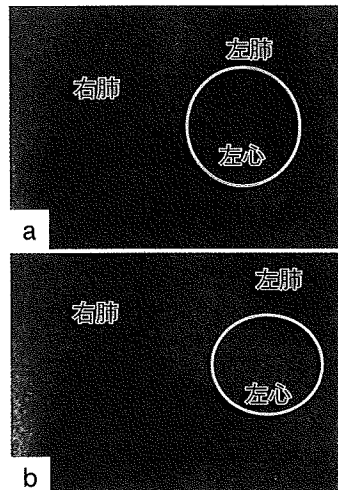


図5 ^{123}I -MIBG心筋シンチ

a: 健常者, あるいはレヴィー小体出現しない変性疾患では, 左心室に正常集積が見られる。

- ・多系統萎縮症
- ・進行性核上性麻痺
- ・薬剤性パーキンソニズム
- ・アルツハイマー病

b: レヴィー小体出現する変性疾患では集積欠損となる。

- ・パーキンソン病
- ・レヴィー小体型認知症

近年, 交感神経節後線維の心臓交感神経イメージングである ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーにおいて, 神経系にレヴィー小体出現するパーキンソン病とレヴィー小体型認知症では, 取り込みが著明に低下するのに対して, レヴィー小体出現しない多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 薬剤性パーキンソニズム, アルツハイマー病では正常所見を呈することが明らかにされ, 鑑別診断の補助検査として活用されている(図5)。パーキンソン病では脳MRIは非特異的加齢所見のみであるが, 症状が似ている多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 血管性(多発梗塞性)パーキンソニズム, 一酸化炭素中毒, マンガン中毒などでは, 逆に特有の異常MRI所

見を呈するので, 鑑別には有用である。

パーキンソン病に非常によく似た症状を呈するのは, ドパミン受容体遮断薬による薬剤性パーキンソニズムであるので, パーキンソン症候群患者の診察では, 必ず服用薬を確認する。抗精神病薬, 抗うつ薬, 鎮吐薬, 胃腸機能調整薬によるものが多い。パーキンソン病に比較して症状の進行が速く, 症状がほぼ対称性であることが鑑別点になる。原因薬の中止により, 数カ月で症状は消える。

●治療, 副作用, 新しい治療

パーキンソン病治療薬の発展と導入の歴史を図6に, 各薬剤の代謝と作用部位を図7に, 日本神経学会の「パーキンソン病治療ガイドライン2002」を図8に示す。

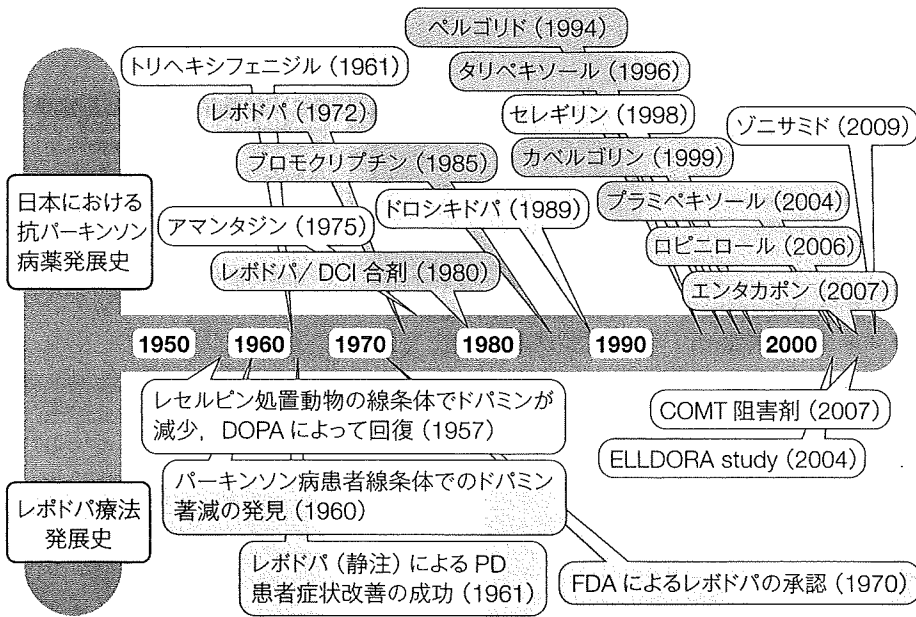


図6 パーキンソン病治療薬の発展史
 L-ドパとその増強薬（ピンク）、ドパミン作用薬（アゴニスト、麦角系：グリーン、非麦角系：ブルー）、その他（イエロー）。

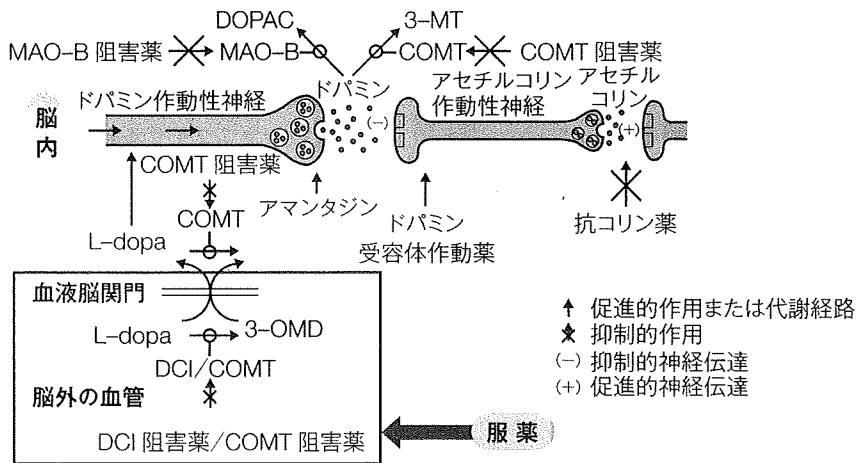


図7 抗パーキンソン病薬の作用部位

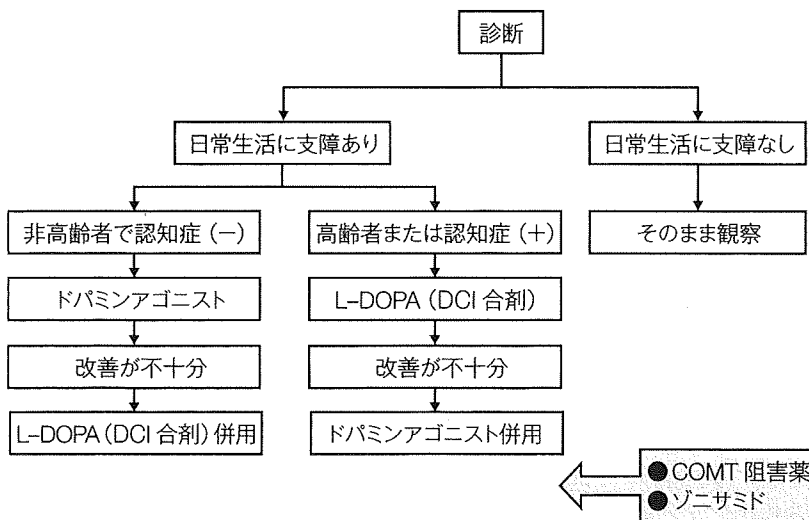
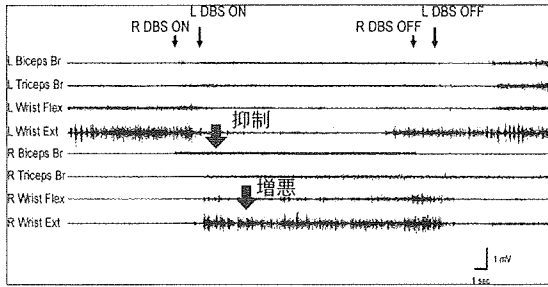
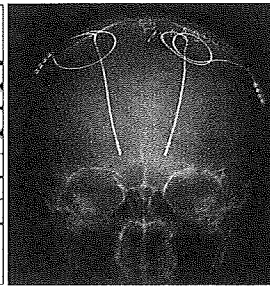


図8 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン2002」(改定中)
 新薬のCOMT阻害薬とゾニサミドの保険適用、アゴニストの重篤副作用発生報告などを受けて、現在改訂中である。



右 (R) と左 (L) の視床下核刺激の ON と OFF による四肢対側ジスキネジア筋電図の抑制と増悪



両側視床下核に刺入した電極

図9 定位脳手術による脳深部電気刺激

パーキンソン病のジスキネジアに対する効果を表面筋電図で示す。

(原図は信州大学橋本隆男先生提供)

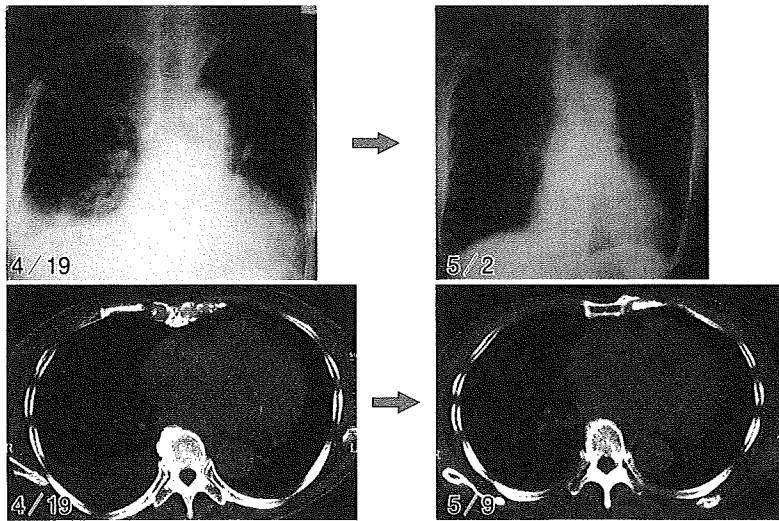


図10 麦角系アゴニストによる胸水貯留と心不全

治療前後の胸部X線とCT所見。

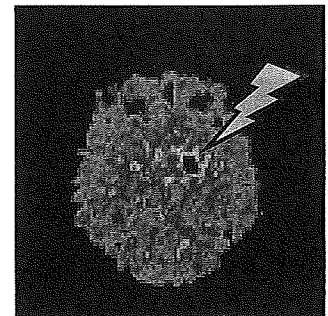


図11 カニクイザルのパーキンソン病モデルの遺伝子治療

アデノ関連ウイルス (AAV) ベクターによるドパミン合成酵素遺伝子導入後、ドパミン再生を示す PET

(原図は自治医科大学中野今治先生、村松慎一先生提供)

パーキンソン病の治療の歴史 (図6) は、L-ドパ治療を基本にして、それを増強する薬物 (ピンク地) の追加、あるいはドパミン作用薬 (アゴニストと呼ばれる、グリーン地=麦角系、ブルー地=非麦角系) の追加、その他の薬物 (黄色地) の追加によるもので、パーキンソン病の予後は顕著に改善した。しかし、L-ドパの長期投与による効果の不安定、副作用、進行期の薬物効果の減退などの問題が生じている。

L-ドパが著効するにもかかわらず、効果不安定や不随意運動が高度な場合には、定位脳手術で視床下核に電極を留置し、高頻度電気刺激を行うことにより、L-ドパ服用量を減じ、良好な効果が得られている (図9)。

近年、問題になっている副作用は、麦角系アゴニストが持つ5-HT_{2B}受容体刺激作用による線

維化が原因の心臓弁膜症発生である。幸い、我が国では発生が稀であるが、心エコーのチェックは必須である。高度の全身浮腫や胸水貯留も出現する (図10)。一方、非麦角系アゴニストでは、眠気を伴うことなく突然に眠りこんでしまう突発睡眠 (睡眠発作) の頻度が高いと言われている。医師には、車の運転や危険な場所での作業は重大事故に繋がる可能性があることを服用者に説明し、運転や危険作業に従事しないように注意する義務がある。

最近の新しい研究成果として、ドパミン合成酵素の遺伝子を脳に導入する遺伝子導入治療 (図11) が始まった。我が国においてもヒトを対象に開始され、まだ少数例ではあるが良好な治療成績が出ており、新しい画期的治療法として期待されている。

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

葛原 茂樹

神経心理学

25 卷 3 号別刷 (2009 年 9 月 25 日発行)

JAPANESE JOURNAL OF NEUROPSYCHOLOGY

Vol.25 No.3 (25; 182-191, 2009)

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

葛原 茂樹

要旨：西太平洋の東経 140 度に沿う紀伊半島，グアム，西ニューギニアには，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発生率が他地域の約 100 倍という多発集落が存在するが，多発は 1980 年までに消滅したことが報告されていた。著者は 1994 年から多発集落を再調査し，ALS 多発が持続していること，及びグアムのパーキンソン認知症複合（PDC）と同じ疾患が存在することを確認した。神経病理学的には，ALS と PDC 共に，多数のアルツハイマー神経原線維変化と ALS 病変，TDP-43 陽性封入体を示すという共通性があった。70% 以上が家族性があるので遺伝素因を疑い，類似疾患の既知の遺伝子全てを解析したが異常は認められなかった。食生活と飲用水は，周囲の非多発地区と変わりはない。グアムと西ニューギニアの現況を含め，ALS/PDC の疾患像と原因研究の現状を紹介した。

神経心理学 25 ; 182-191, 2009

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン認知症複合, 紀伊半島, グアム, 西ニューギニア
amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia complex, Kii peninsula, Guam, West
New Guinea

はじめに

西太平洋の東経 140 度線上に南北に連なる紀伊半島，グアム島，西ニューギニア（図 1）には，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発生率が世界の他地域の約 100 倍を超える高集積地が点在し，ALS と重複してパーキンソン認知症複合（PDC : parkinsonism-dementia complex）というこの地域特有の疾患も多発する¹⁾。多発の原因は不明のまま，1970 年代に紀伊とグアムでは発生が激減し，1980 年初頭には ALS 多発地は消滅したことが報告された。著者は，三重大学に赴任して以来，一時期には消滅したとされていた紀伊半島 ALS の多発を再確認する機会を得て実態と原因の研究に

取り組んだ。類似疾患とされるグアムとニューギニアの多発地の現況と合わせて紹介する。

1. グアムの ALS/PDC と発病率の推移

第二次大戦末期の日本軍の敗退後にグアムに進駐した米軍の軍医をしていた Zimmerman²⁾ は，原住チャモロ人の死亡診断書の病名に ALS が異常に多いことに注目し，本国に報告した。終戦後に，米国の研究者達はグアムにおける ALS 多発に注目し，NIH が多額の研究費を投入して，疫学，病態，病因の研究に着手した。その結果，チャモロ人では ALS 有病率と発病率が米国本土の 100 倍近いこと，病理学的には典型的 ALS 病変に加えて，脳幹と大脳に多数のアルツハイマー神経原線

Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Guam and New Guinea
国立精神・神経センター病院, Shigeki Kuzuhara: Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry Japan
別刷請求先：〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経センター病院 葛原茂樹
kuzuhara@ncnp.go.jp

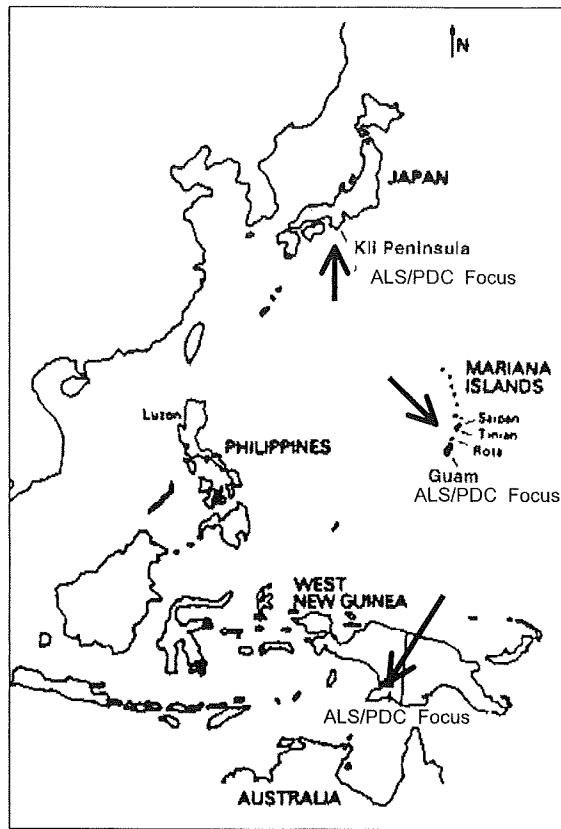


図1 西太平洋のALS/PDC多発地帯
矢印は紀伊半島、グアム島とマリアナ諸島、西ニューギニアを示す。

維変化 (NFT) が出現することが明らかにされた¹⁾。更に、Hirano ら³⁾⁴⁾によって、ALS多発地に重複してパーキンソンニズムと認知症を主徴とし、神経病理学的には脳幹と大脳皮質にNFTが多発するグアム特有の疾患であるパーキンソン認知症複合 (PDC) の存在が明らかにされた。ALSとPDCはしばしば共存して出現し、病理学的にも共通点が多いことから関連ある疾患と考えられ、ALS/PDCとして扱われることが多い。

チャモロ人にALS/PDCが高率に出現する原因は、遺伝、感染、飲食物からの神経毒など、多面的から調査された。しかし、遺伝学的にはメンデルの法則に従わないことから、単一遺伝子疾患の可能性は低いとみなされた。環境因では、飲用水中の微量元素 (カルシウム、マグネシウムの低値、アルミニウム、マンガンの高値)、ソテツに含まれる神経毒 (BMAA) などが注目されたが、どの仮説も証明されないままALSとPDCは共に激減し始め、1980年初頭には高集積は消滅したことが報告された (図2左)。消滅の原因も不明であったが、第二次大戦後のチャモロ人の食生活を始めとする生活環境の変化によるものと推定された⁵⁾。

Garruto et al Neurology 1985

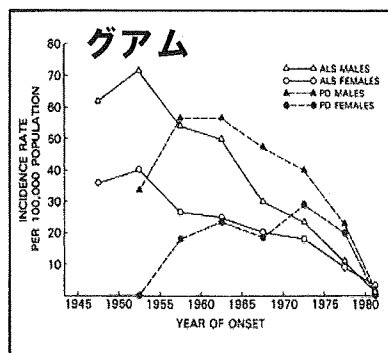


Figure 2. Five-year average annual incidence rates of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia (PD) in males and females by year of onset of disease, age-adjusted to the 1960 Guam population.

Uebayashi, 1988

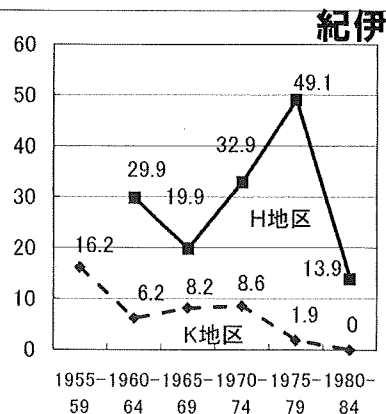


図2 グアムと紀伊半島多発地 (H地区とK地区) のALSとPDCの発生率 (5年間平均、人口10万人当たり)

2. 紀伊半島の ALS 多発の記載と発症率の推移

紀伊半島の熊野灘に面する山岳地域は、かつては紀伊の牟婁郡と呼ばれ、明治の廃藩置県で南北牟婁郡は三重県に、東西牟婁郡は和歌山県に編入された。牟婁郡の中央部を北から南に流れるのが古座川で、1960年代の和歌山県立医科大学の Kimura, Yase⁶⁾によってこの川の流域に ALS 多発が確認された。しかし、この地域に進行性の運動麻痺を呈する疾患が多発することは、江戸時代から知られていたようで、既に元禄2年(1689年)に刊行された本朝故事因縁集⁷⁾の第92話「紀州古座庄不孝人」に、「親不幸者は足が萎えてしまう」という古座の逸話が紹介されている。また、明治から大正にかけて東京大学内科学教授を勤めた三浦謹之助⁸⁾は、東京大学医学部の講義において、ALSが紀伊半島南部牟婁地方に多いことを述べ、後に木村⁹⁾は地域名に因んで牟婁病として記載した。

このような知見を踏まえて、Kimura, Yase⁶⁾は1960年代に牟婁地域一帯の疫学的調査を実施し、和歌山県のK地区と三重県のH地区において、グアムに匹敵する高いALS集積を発見した。紀伊ALSの剖検例においては、グアムALSと同じく、ALS病変に加えて中枢神経系に多数のNFTが出現し、西太平洋高集積地ALSとして、類似疾患と考えられた¹⁰⁾。高集積の原因としては、飲用水中の微量元素、特に低カルシウムと高アルミニウムに起因する神経変性が推定された¹¹⁾が実証されないまま、K地区とH地区の両地域において発生率は減少し始め、1980年代初頭を最後にALSの新規発生は消滅したことが、1990年の日本神経学会総会において報告された。

3. 紀伊半島 ALS 多発地を再発見

著者は1990年に、新設の三重大学神経内科初代教授として着任した。紀伊半島ALSについては、ALSのような難病がそれほど簡単に消滅するのだろうかという素朴な疑問を持ち、県南牟婁地区の病院や医師会を訪問した際に地元の医師に質問したが、どこでも多発はないという回答であった。

ALS多発が持続していることの再発見は、偶然から始まった。1993年7月に県南部のA病院整形外科から紹介された、頸椎症手術後に麻痺と筋萎縮が進行する患者が受診した。A町字(あざ)Jの住民で、小手筋萎縮から始まった古典型ALSで、高齢の両親は健常であったが、両親の兄弟がALSで死亡していた点が特異であった。翌1994年6月に進行性球麻痺患者が来院した。この患者の住所もA町字Jであった。翌7月にもA町字Jから進行性球麻痺患者が来院した。

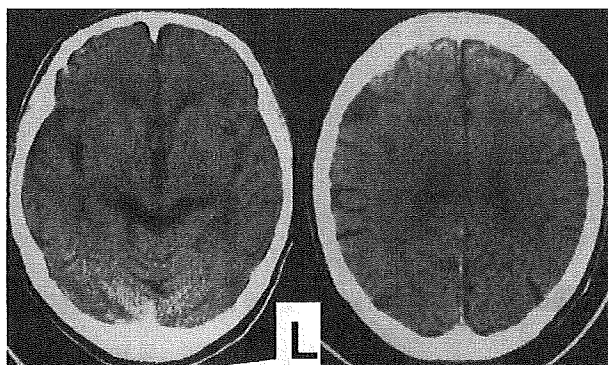
ALSは有病率が10万当たり数名の希少神経難病である。人口が1,000人に届かない小集落から、1年間に3人もの患者が受診することは、尋常なことではない。これは何か理由があるだろうということで、患者さんの経過観察の診察を兼ねて1994年末にA町字Jに出向いた。そこで得た情報は、Jはかつての多発地の旧H地区の一部であること、医学界の常識と異なり、旧H地区では今なお相当数のALS患者が発生しているということであった。この時から、著者の紀伊ALS研究が本格的にスタートした¹³⁾。

4. 紀伊 ALS の臨床・病理像、PDC 存在の確認

紀伊ALSの多発地のうち、和歌山県のK地区からの剖検例ではNFT多発が報告されていた¹⁴⁾が、三重県のH地区患者からの剖検例はそれまで報告されていなかったため、近隣の病院の協力を得て過去の剖検例を探した。その結果、B病院にA町J在住の男性ALS患者が剖検されていたことが判明した。この患者の姉はパーキンソンニズムを発症しており、その後に剖検で確認された最初の紀伊PDCとして報告した¹⁵⁾。

弟は40歳代に発病し死亡した典型的なALSで、最期は無酸素性脳症に陥ったが、鍍銀染色で脳幹諸核、マイネルト核、側頭葉にはNFTが多発しており、グアムALS例類似の所見であった。姉は弟よりも16年遅れて64歳でパーキンソンニズムと認知症を発症し、数年で寝たきり状態になり6年の経過で死亡した。四肢腱反射の亢進はあったが、筋萎縮はなかった。脳CTは発症時には年齢相応の萎縮があるのみであったが、6年後には高度

1992年10月
(発症1年後)



1998年9月
(6年後)

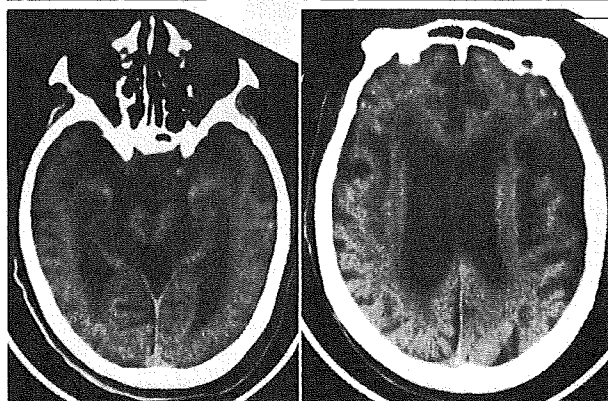


図3 PDC罹患姉例の脳CTの変化

発病時はほぼ正常であるが、数年で高度の前頭葉と側頭葉の前方部の萎縮が生じている。

の萎縮が前頭葉と側頭葉の前方部に認められた(図3)。剖検で、脳重は935g、前頭葉と側頭葉の前頭部が高度に萎縮していた(図4A)。組織学的に、海馬ではHE染色で多数のNFTと平野小体を認め(図4B)、黒質、青斑核、縫線核などの神経細胞は脱落し(図4C)、鍍銀染色では側頭葉を中心とした大脳皮質と脳幹に多数のNFTを認めた(図4D)。老人斑は認めなかった。脊髄は、側索の変性(図4E)、前角細胞の減少と残存細胞内にブニナ小体を認め(図4F)、ALSの所見であった。本例の脳病理はグアムのPDCと同じであったが、脊髄はALSに一致していた。つまり、この姉弟例は、弟はALS、姉はPDCの臨床表現型を示したが、病理所見は中枢神経系NFT多発とALS病変で共通していた¹⁵⁾。

これ以後も次々とALSとPDCが見出された。その多くは家族性で、同一家系内、あるいは同一人にALSとPDCの臨床表現型が出現してい

た¹⁶⁾。臨床特徴を調べる目的で、1996～99年の4年間に観察した26症例を、初期の症状からALSとPDCに分けると、その数は4:22とPDCが圧倒的に多かった¹⁷⁾。経過中に出現した症状は、ALS例では球麻痺と四肢の上位・下位運動ニューロン症状にはほぼ限定していたのに対して、PDC例では筋萎縮、錐体路症状、球麻痺などを高率に併発した(図5)。剖検では上述したごとく、多数のNFTとALS病変が見られ、老人斑を欠くという共通項を有していた。更に、近年ALSと前頭側頭葉変性症において出現が目目されているTDP-43陽性封入体は、検査した症例のすべてに認められた。つまり、紀伊ALS/PDCの臨床病理学的特徴はグアムALS/PDCのそれとほとんど同じであった。

5. 紀伊ALS/PDCの有病率と臨床病型の推移

H地区の有病率は、1969年に和歌山医大の木村、八瀬らによる全戸調査¹⁸⁾以来なされてい

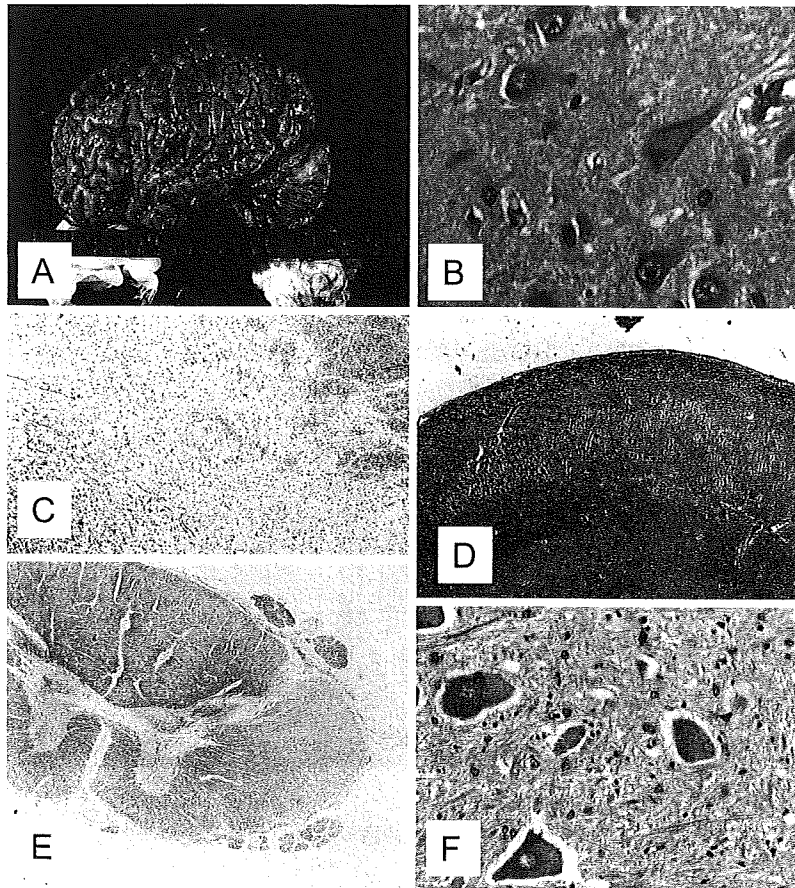


図4 図3剖検例の神経病理学的所見

脳重 935g, 前頭葉と側頭葉の前頭部が高度に萎縮 (図 4A). 組織学的に, 海馬では HE 染色で多数の NFT と平野小体を認め (図 4B), 黒質, 青斑核, 縫線核などの神経細胞は脱落 (図 4C), 鍍銀染色では海馬に多数の NFT を認める (図 4D). 老人斑なし. 脊髄は, 側索の変性 (図 4E), 前角細胞の減少と残存細胞内にブニナ小体を認める (図 4F).

かった. そこで, 1997~98年にA町の後援を得て, 三重大神経内科の医師と看護師, 県立看護大学の看護師, 町立病院の保健師が加わり, 地区長の協力を得て夕方から夜に住民宅を訪問する方式で, 1年間をかけて全戸調査を行った. その結果を図6に示す¹⁶⁾. 1969年には人口は2,059名でALSは4名, PDC疑い2名, PDCに運動ニューロン症状を伴う者2名の計8例であった¹⁸⁾のに対して, 1998年人口は1,498名で, 患者数はそれぞれ2名, 5名, 10名の計17名であった. そのため粗有病率は384から1,136に激増しているように見えるが, 1969年日本人口に年齢補正すると305から

418への増加であった. 内容としては, 純粹のALSが減少しPDCが著明に増加していた.

臨床病型の推移を, 八瀬ら, および葛原らが登録した患者データに基づいて, ALS群 (ALSと認知症を伴うALS) とPDC群 (PDCとALS併発PDC) を示す (図7). ALS群の発生率は50年間に120から20にまで低下しているのに対して, PDC群の発生率は20未満から60以上に増加していた. つまり, 紀伊半島集積地においても, 第二次大戦後にグアムで観察された臨床病型の交代が起こっている可能性を示唆する. なお, 1980年代の総数の落ち込みは, 調査実施の徹底の問題

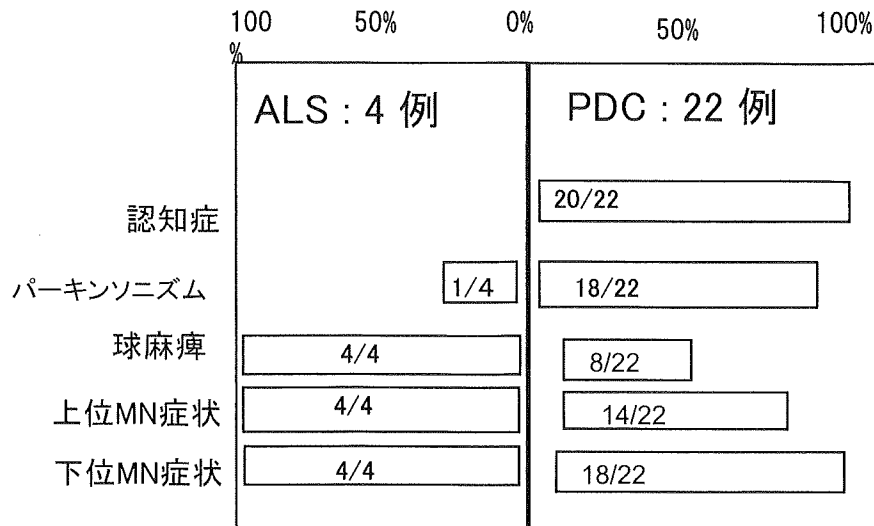


図5 1996～99年の4年間に観察した26症例を、初期の症状からALSとPDCに分け、経過中に出現した症状を併せて示す。ALS例では運動ニューロン(MN)症状にほぼ限定していたのに対して、PDC例では筋萎縮、錐体路症状、球麻痺などを高率に併発している。

有病率(人口10万人当たり)

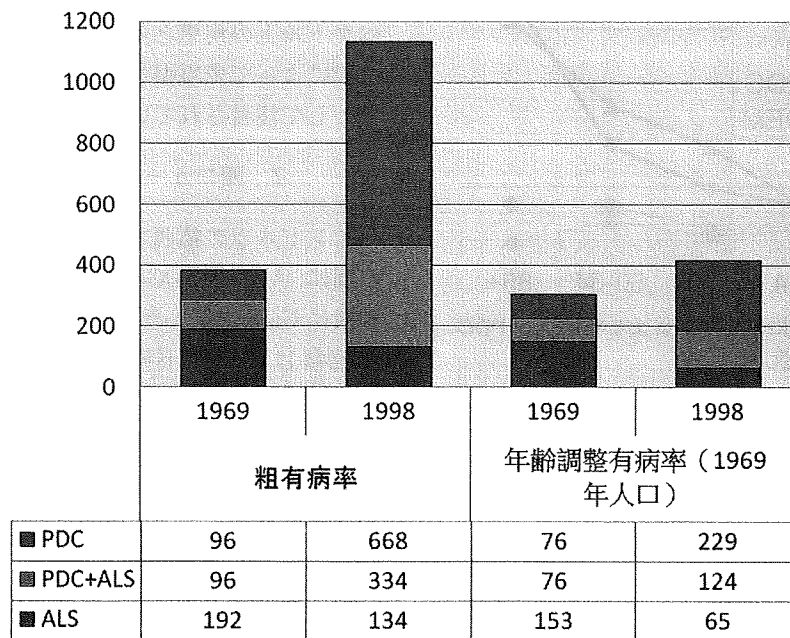


図6 1969年(木村・八瀬ら)と1998年(著者ら)の全戸調査の成績
1969年には人口は2,059名でALSは4名、PDC疑い2名、PDCに運動ニューロン症状を伴う者2名の計8例であったのに対して、1998年人口は1,498名で、患者数はそれぞれ2名、5名、10名の計17名であった。左に粗有病率、右に1969年の我が国人口により補正した値を示す。

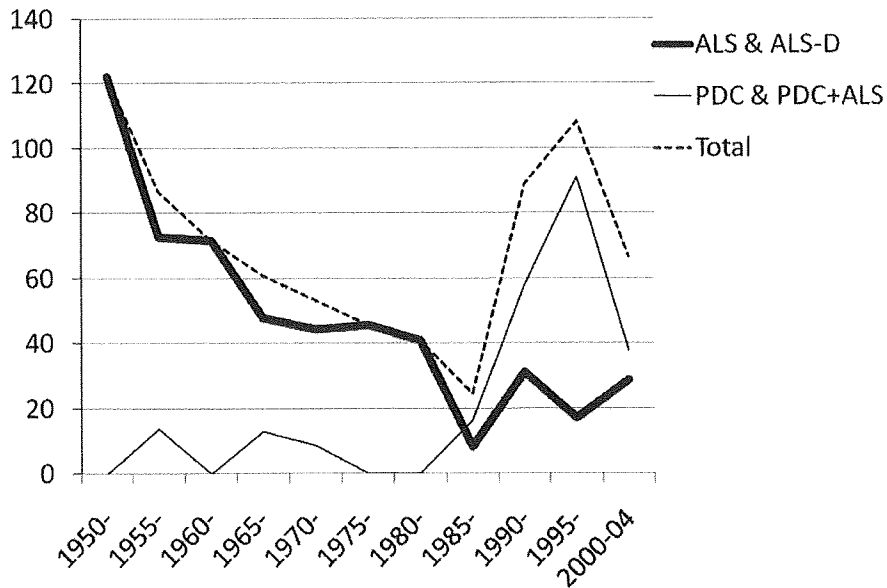


図7 1950～2004年の病型別発生率（1985年人口に年齢補正，5年間平均，人口10万人当たり）

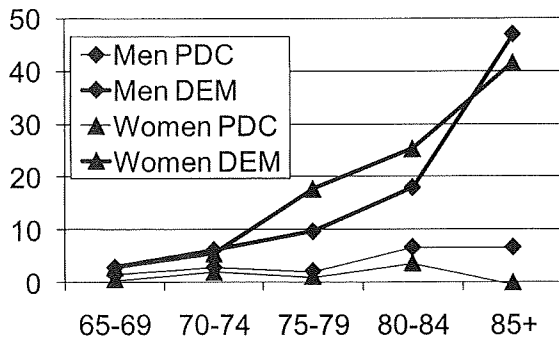


図8 グアムの男女別にみた年齢による認知症とPDC（Galasko教授提供）

に起因していた可能性がある。

6. グアムのALS/PDC

グアムではALSが激減したことは既に述べた⁵⁾。近年の疫学傾向¹⁹⁾として、PDCについては減少が停止し、一定数の発生が持続している。対照的に増加しているのが高齢者認知症 late life dementiaで、パーキンソニズムや運動ニューロン症状を伴わず、神経病理学的には一部は老人斑が出現するアルツハイマー病であるが、老人斑を伴わずNFTだけが出現する症例が多数を占める（図

8）。後者は神経病理学的類似からALS/PDCのスペクトル上の疾患と考えられ、疾患が何らかの環境因によって表現型を変える可能性を示唆するものとして注目されている。

7. 西ニューギニアのALS/PDC

インドネシア領西ニューギニア低地のパプア人の間に、ALSとPDCが多発していることは、1980年代にGajdusekら²⁰⁾によって発見された。その後の推移は長い間不明であったが、1990年代にSpencerら²¹⁾が現地に入り、発生の減少を報告した。著者らは京都大学の奥村、松林ら²²⁾の調査団に加わり、パプア州のCenderawasih大学医学部との共同研究としてAuyu地区の検診を行い、成人ALS、小児期発症で長い経過の上位運動ニューロン症状優位の運動ニューロン疾患、PDCが疑われる症例の存在を確認した。短期間で診た患者数から推定すると、かなり高い有病率が推定される。

8. 西太平洋地域多発の原因仮説

西太平洋ALS/PDC高集積の原因に関しては、様々な仮説（表1）が提唱され、積極的に研究された¹⁵⁾。しかし、原因は特定できないまま、疾患の発

表1 西太平洋地域 ALS/PDC 高集積の原因仮説

● 遺伝素因
● 単一遺伝子異常 (優性, 劣性)
● リスク遺伝子
● 環境因説
● 感染症 (遅発ウイルス, プリオン)
● 栄養・代謝
● 飲用水ミネラル異常説 (低 Ca, 低 Mg, 高 Al, 高 Mn)
● ソテツ中毒説 (神経毒: BMAA)
● 大コウモリ摂食と cyanobacteria 産生 BMAA
● 熱帯植物 (Annona muricata) の果実と葉に含まれる神経毒 (annonacin) 中毒説

生減少や表現型の変化が起こっている。

著者らは、H 地区の紀伊 ALS/PDC 患者の 70% 以上が家族歴を有することに注目し、臨床的・病理学的に共通性のある ALS、パーキンソン病と家族性パーキンソニズム、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺の既知の遺伝子異常を調べたが、異常は認められなかった²³⁾²⁴⁾。グアム症例においても遺伝子異常は確認されていないが、一部の症例でタウ遺伝子多型との関連が示唆されている²⁵⁾。環境因説のソテツ、大コウモリ、熱帯植物神経毒、飲用水については、紀伊半島 ALS/PDC 集積地に該当するものはない。

おわりに

著者が実際に関わった調査や研究を軸に、紀伊半島と西太平洋地域の ALS/PDC 高集積地の疾患について概観した。多発の原因はなお突きとめられていないが、限定地域の特定の集団に多発することは、遺伝素因あるいは地域固有の環境因の強い影響の存在を示唆し、原因解明研究で極めて重要な対象である。しかも、時代とともに疾患の頻度や表現型が変化していることは、神経変性疾患の本体を考える上でも極めて興味深いと思われる。

謝辞 研究に協力していただいた患者さんとご家族、関西医療大学・八瀬善郎先生、三重大学神経内科・小久保康昌先生、順天堂大学神経内科・富山弘幸先生、東京大学神経内科・辻 省次先生、京都大学・松林公藏、奥山清人先生、新潟大学・原 賢寿先生、東京都精神医学総合研究所・長

谷川成人先生、東京都健康長寿医療センター村山繁雄先生に代表される、各施設の共同研究者に深謝する。

文 献

- 1) Garruto RM, Yanagihara R: Amyotrophic lateral sclerosis in the Mariana Islands. In Handbook of clinical neurology, vol 15 (59): Diseases of the motor system, ed by De Jong JMBV, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1991, pp.253-271
- 2) Zimmerman HM: Monthly report to Medical Officer in Command, U.S. Naval Medical Officer in Command, U.S. Naval Medical Research Unit, 1945, No. 2
- 3) Hirano A, Kurland LT, Krooth RS et al: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. Brain, 84; 642-661, 1961
- 4) Hirano A, Malamud N, Kurland T: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam: II. Pathological features. Brain, 84; 662-679, 1961
- 5) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC: Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. Neurology, 35; 193-198, 1985
- 6) Kimura K, Yase Y, Higashi Y et al: Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan). Preliminary report. Proc Jpn Acad, 37; 417-420, 1961
- 7) 紀州古座庄不幸人. 本朝故事因縁集卷之四 第 92 話, 江戸青物町万屋清兵衛, 1689 (元禄 2 年巳巳の歳 3 月)
- 8) 三浦謹之助, 及能謙一: 筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの. 神経誌 10; 366-369, 1911
- 9) 木村 潔: 筋萎縮性側索硬化症 (アミトロ又は牟婁病) 研究回顧, 1987
- 10) Yase Y, Matsumoto N, Azuma K et al: Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. Arch Neurol, 7; 118-128, 1972
- 11) Yase Y: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet, 2; 292-296, 1972
- 12) 吉田宗平: シンポジウム I: 筋萎縮性側索硬化症の成因をめぐって—1. ALS 多発地における環境要因とアルミニウムのニューロン変性への関与

- について. 臨床神経 31; 1310-1312, 1991
- 13) 葛原茂樹: 紀伊の ALS/パーキンソン痴呆複合に初めて出会った頃. 三重大学医学部神経内科年報 第10巻 (平成11年度)(付) 開設10周年特集, 2000, pp.149-153
 - 14) Yase Y, Yoshida S, Kihira T et al: Japanese contribution to neuropathology: Kii ALS dementia. *Neuropathol*, 21; 105-109, 2001
 - 15) 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*, 49; 501-511, 2001
 - 16) 葛原茂樹: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン・痴呆複合の臨床遺伝学—従来の原因仮説, 家系列の紹介, 問題点一. *神経進歩* 48; 769-777, 2004
 - 17) 小久保康昌, 葛原茂樹: 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学および神経病理学的検討. *臨床神経学* 41; 769-774, 2001
 - 18) Shiraki H, Yase Y: Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In *System disorders and atrophies, II*, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Vol 22, *Hand book of clinical neurology*, Elsevier Science, Amsterdam, 1975, pp.353-419
 - 19) Galasko D, Salmon DP, Craig U-K et al: Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997-2000. *Neurology*, 58; 90-97, 2002
 - 20) Gajdusek DC, Salazar AM: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology*, 32; 107-126, 1982
 - 21) Spencer PS, Palmer VS, Ludolph AC: On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (Southwest New Guinea). *Mov Disord*, 20 (suppl 12); s119-126, 2005
 - 22) 奥宮清人, 藤澤道子, 石根昌幸ら: 西ニューギニア地域 (インドネシア・パプア州) の神経変性疾患の実態—2001~02年, 2006~07年のフィールドワークより—, *臨床神経* 47; 977-978, 2007
 - 23) Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R et al: Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 23; 2344-2348, 2008
 - 24) Hara K, Kokubo Y, Ishiura H et al: TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet*, 2009 Apr 29 [Epub ahead of print]
 - 25) Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV et al: TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Ntl Acad Sci USA*, 102; 11510-11515, 2005