

部を除き治療を開始して搬送された。

また、今まで富良野市で発症した脳卒中患者は主に脳卒中専門医のいる旭川市へ搬送されていたが、一部の例は富良野の医療機関で適切に治療まで行うことができたことは搬送費用や家族の交通費など診療以外に付随する費用の軽減につながるものと思われた。

1995年に発表された National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study trial⁶⁾で3時間以内のt-PA静注療法が脳梗塞の3カ月後の機能予後の改善に有効とされてから、t-PA治療は脳梗塞発症から3時間以内の使用が原則である。今回は症例数が少なく適応症例がいなかったが、症例数が増加するに従い適応症例が見込まれると思われる。最近ではt-PAの使用が4.5時間まで延長しても有効との報告が相次いでおり^{7)~9)}、今後、適応症例が拡大される可能性も示唆されている。しかし、発症から受診までの時間が長く、t-PA治療の適応時間を過ぎる例が多いことを考慮すると、脳卒中に関する知識を一般の方へ周知することがより重要な課題と考えられる。

今回の検討ではt-PA静注用法の適応症例がいなかったため、実際にこのシステムがt-PA静注療法に有用かどうかについては明らかでない。富良野病院でNIHSSスコアの正確な評価ができるか、t-PA静注療法に必要な問診や検査が適切に行えるかについて実証する必要がある。また、富良野病院でt-PA投与が可能であれば、救急隊から直接にt-PA可能な遠隔地への搬送(ストロークバイパス)より有効である可能性が高まると考えられる。

富良野病院より当院へ搬送、受診するために要する時間が予測以上に長い症例に関しては、脳卒中が救急疾患であるとの認識の周知が徹底していなかった可能性があり、反省すべきものと考えられる。また救急車に加えドクターヘリなどの活用も搬送時間を短縮する有用な手段であり、考慮すべきものと考えられる。

Telestrokeによる富良野病院の利点として脳卒中専門医による診療あるいはコンサルトをいつでも受けられ、必要に応じ脳卒中専門医のいる大学病院への転院が可能であること、さらにそれにより地域基幹病院医師・患者・患者家族の安心感がえられることが考えられた。

Telestrokeの問題点の一つとしては、従事した病院への診療点数が算定されないことがある。今後telestrokeを進めるにあたり解決すべき課題と考えら

れる。Telestrokeの意義および有用性については脳卒中専門医のいない地域での脳卒中診療レベルの向上のみならず、患者自身の運搬費用と家族の交通費などの波及する医療経済学的観点、さらには機能予後の改善効果などを含め総合的に検証していく必要があると考えられる。

結 論

Telestrokeは脳卒中専門医のいない地域基幹病院での脳卒中診療に有用である。

謝 辞

Telestrokeの構築にご支援いただきました旭川医科大学長吉田見敏先生に深謝いたします。

本研究の一部は第35回日本脳卒中学会総会(2010年4月、盛岡)で発表した。

参考文献

- 1) Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al: Do stroke units save lives? *Lancet* 342: 395-398, 1993
- 2) Kaste M, Palomäki H, Sarna S: Where and how should elderly strokepatients be treated? A randomized trial. *Stroke* 26: 249-253, 1995
- 3) Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Stroke Unit Trialists' Collaboration*. *BMJ* 314: 1151-1159, 1997
- 4) Kalra L, Evans A, Perez I, et al: Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 356: 894-899, 2000
- 5) Demaerschalk BM, Miley ML, Kiernan TE, et al; STARR Coinvestigators: Stroke telemedicine. *Mayo Clin Proc* 84: 53-64, 2009 (Erratum in: *Mayo Clin Proc* 85: 400, 2010)
- 6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995
- 7) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al for the ECASS investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329, 2008
- 8) European Stroke Organization. ESO GC Statement on revised guidelines for intravenous thrombolysis. January 2009. Available at: <http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO>. Accessed 15 May 2009
- 9) Bayley M, Lindsay P, Hellings C, et al, Canadian Stroke Strategy (a joint initiative of the Canadian Stroke Network and the Heart and Stroke Foun-

- ation of Canada): Balancing evidence and opinion in stroke care: the 2008 best practice recommendations. *CMAJ* 179: 1247-1249, 2008
- 10) del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council:

Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 40: 2945-2948, 2009

Abstract

Telestroke in clinical practice

Hitoshi Aizawa, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Jun Sawada, M.D., Ph.D.¹⁾, Tsukasa Saito, M.D.¹⁾, Hisako Endo, M.D.¹⁾, Takayuki Katayama, M.D., Ph.D.¹⁾, Naoyuki Hasebe, M.D., Ph.D.¹⁾, Hatsune Hiranuma, M.D., Ph.D.³⁾, Kouji Takahashi, M.D., Ph.D.³⁾, Syun Haneda, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Kiyoshi Moriya, Ph.D.⁵⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

²⁾Present affiliation: Department of Neurology, Tokyo National Hospital, National Hospital Organization

³⁾Department of Radiology, Asahikawa Medical University

⁴⁾Furano Hospital

⁵⁾Department of Medicine and Engineering Combined Research Institute, Asahikawa Medical University

Background and Purpose: To examine whether a telestroke system is an effective method of providing expert stroke care to patients in rural areas.

Methods: Videoconferencing and radiological imaging linked the stroke center of Asahikawa Medical University Hospital and the emergency room of Furano Hospital (a rural hospital without access to a stroke specialist). The stroke patients referred to Furano Hospital were diagnosed using the telestroke system and started on medication. The clinical courses and outcomes of the patients were reviewed.

Results: A stroke specialist at a university hospital obtained clinical information on stroke patients at Furano Hospital through the videoconferencing system and viewed brain MRI/MRA/CT images of the patients. As a result, the time from the onset to starting treatment for the stroke patients was shortened.

Conclusions: The telestroke system is a useful tool for rural stroke medicine.

(*Jpn J Stroke* 33: 84-88, 2011)

II 疾患編

東洋人は、圧倒的に青年男性の甲状腺機能亢進例で、治療後は良好である。

合併症・続発症の診断

頻度の多い甲状腺機能亢進症例は予後が良好であり、既知の抗甲状腺薬治療に加え、β遮断薬などを投与し軽快する。

発作時の心電図異常には細心の注意を払い、加療をする。

経過観察のための検査・処置

家族性 PP では血清 K 値を追い、頻回に発作を来す慢性例では近位筋優位の筋萎縮と血清 CK 値の軽度増加例があり、発作抑制へ治療を徹底する。なお本 PP では、予兆としてウイルス細菌感染、アルコール・空腹、脱水、不眠、気象変化、驚愕、月経、妊娠が作用する場合がある。

家族性 PP 治療は、K 剤投与に加え、炭酸脱水酵素阻害薬(アセタゾラミド、ジクロフェナミドなど)の継続投与が必要であるが、加齢に伴い自然軽快する例が多い。

症候性 PP では、血清 K の他は、基礎疾患に伴う異常値を参考に参考にする。

治療法ワンポイント・メモ

原則、経口的・経管的 K 剤投与で十分である。点滴静注の場合は、慎重に K 剤をこくゆくり投与するが、それは糖を含まないで十分な補液とともに行う。

通常の発作予後は良好であり、無駄で濃厚な鑑別上の検査・治療は不要である。

手術適応のポイント

手術・放射線治療は、経口薬で難治性の Basedow 病や特殊な副腎腫瘍の場合には選択肢がある。

家族発症例では手術適応はない。

さらに知っておくと役立つこと

圧倒的に頻度の多い症候性 PP においては高度発作時の四肢針筋電図にて針挿入電気活動がしばしば消失し誘発電位の CMAP も減弱・消失する。また、頻回の発作例では骨格筋生検の光顕像で筋小胞体の拡大した空胞や“tubular aggregates”がみられる。

Kugelberg-Welander 病

Kugelberg-Welander Disease

郭 伸 東京大学大学院准教授・神経内科

診断のポイント

起立・歩行を獲得した後、幼・若年期(1歳6か月以降)に発症する、SMN 遺伝子(5q13)異常による常染色体劣性遺伝の脊髄性筋萎縮症。

症候の診かた

1 腰帯筋・下肢近位筋の筋力低下・筋萎縮を初発とし、緩徐進行性であるが重症度は多様。

2 腱反射消失、筋線維束性収縮、手指の振戦(いずれも下位運動ニューロン徴候)を多くの例で認め、球麻痺症状、錐体路徴候、感覚障害を欠く。通常精神発達遅滞・知的機能減退はみられない。

3 側彎、過使用による下肢関節障害を呈することがある。

検査とその所見の読みかた

1 血清 CK 値の軽度～中等度上昇

2 筋電図・筋生検：広汎な慢性神経原性所見。

3 遺伝子検査：SMN1 遺伝子のホモ接合体欠失、変異、変換。

確定診断のポイント

幼・若年期発症、緩徐進行性の近位筋萎縮を呈する患者での SMN 遺伝子異常。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

1 進行性筋ジストロフィー(Duchenne 型、Becker 型、肢帯型など)(⇒645頁)：幼・若年期発症の緩徐進行性近位筋萎縮の原因は Duchenne 型筋ジストロフィー、本疾患の順(欧米)。筋疾患の特徴(アキレス腱反射残存、筋線維束性収縮や手指振戦の欠如、下腿偽性肥大様の徴候は本疾患でもみられることに注意)、血清 CK 高値。必要に応じて筋電図、筋生検(ジストロフィン免疫組織化学)、遺伝子検査(ジストロフィン遺伝子、サルコグリカン遺伝子異常など)により鑑別する。

2 脊髄性筋萎縮症(⇒673頁)：神経内科疾患としては、成人発症型 SMA type 4(SMN 遺伝子異常はない)のほか、球脊髄性筋萎縮症(アンドロゲン受容体遺伝子異常による X 染色体性劣性、球麻痺を伴う)、

球形型 SMA、segmental(focal)SMA などがある。障害の分布、遺伝子検査より鑑別する。

3 そのほかの運動ニューロン疾患：近位の下位運動ニューロン障害が目立つ筋萎縮性側索硬化症、ヘキサミンターゼ A 欠損症。いずれも注意深い診察、遺伝子診断による。

予後判定の基準

有効な治療法がないので、自然経過の子後予測による。進行の速さはまちまちで、若年期に車いす生活を余儀なくされるものから、成人での社会活動を行える軽症例まである。重症例でも手指の機能は保たれることが多い。高度の側彎による心肺機能障害が生じうる。

治療法ワンポイント・メモ

運動療法を行い社会活動を積極的に行うように指導する。

さらに知っておくと役立つこと

1 SMN 遺伝子異常による疾患は発症年齢、重症度から 3 型に分けられ、I 型(Werdnig-Hoffmann 病)：6か月未満の発症、最重症型で定額獲得に至らず 2 歳未満で肺炎で死亡。II 型(中間型)：7～18 か月発症で座位は獲得するが立位不能、2 歳以降呼吸不全で死亡。III 型(本疾患、Wohlfart-Kugelberg-Welander 病とも言う)。

2 SMN1 遺伝子異常のキャリアは欧米では 1/40～1/60 とされ、有病率は出生児の 1/10,000 といわれるが本邦での有病率は不明。

3 SMN1 遺伝子エクソン 5 ないし 7 異常が SMN 蛋白の機能低下を引き起こす。同じ蛋白をコードする SMN2 遺伝子は発症者でも保たれるので、SMN2 遺伝子の活性化、ヒストン deacetylation 抑制、DNA methylation 制御などによる治療研究が行われているが、臨床試験で有効性が証明されたものはない。SMN1 ノックアウト、ヒト SMN2 遺伝子をノックインした SMN1^{-/-}/SMN2 マウスは SMA の病像を呈し、疾患モデルマウスとされている。

X. 血液・尿以外の検査

髄液 (CSF) — 細胞数 —

cerebrospinal fluid (cell count)

基準値 髄液細胞数：5 個以下 /mm³，すべてリンパ球

髄膜炎，腫瘍性疾患を疑った際に行い，細胞数増多，細胞分画，細胞診などから疾患の鑑別を行う。

測定法	検体の採取，取扱い，保存
細胞数：ギムザ染色後，Fuchs-Rosenthal 計算盤法	髄液の最初の部分を用いて，採取後速やかに行う（1 時間以内）。遠沈後 May-Grünwald-Giemsa 染色をし，単核球，多核白血球別に数える。

細胞数増加

脳炎，髄膜炎，脳膿瘍，多発性硬化症，膠原病類縁疾患，脳腫瘍

■意義・何がわかるか？

●髄膜炎をはじめとする炎症性疾患の診断や中枢神経由来の腫瘍の精査の際に施行する。

■病態のメカニズム

●病原微生物が，無菌状態の髄液内に直接あるいは血行性に侵入すると，血中から白血球が動員される。脳出血や白血病，脳腫瘍の浸潤でも細胞は増加する。

■判定のポイント！！

- 長く放置すると，試験管壁に細胞が附着したり壊れたりするので，正確な数，形態の判断が困難になる。
- 髄液細胞増多，蛋白増多，糖低下が出た場合には，以下のような検査を併せて総合的に病態を判断，髄膜炎は急性疾患であり，迅速かつエンピリカルに治療を始める。
- 一般的にはウイルス性では，リンパ球優位の細胞増多，細菌性では好中球優位の細胞増多および糖の著減をみるが，初期にはウイルス性髄膜炎でも好中球優位のことがあり，抗生剤を投与下では細菌性髄膜炎でもリンパ球優位のことがあり，病歴が重要である。
- 髄液をスピンドウンし，グラム染色で検鏡し，起炎菌を同定，髄液中肺炎球

菌抗原，ヘモフィルスインフルエンザ b 抗原，B 群溶連菌抗原，髄膜炎菌抗原，クリプトコッカス抗原など，ラテックス凝集反応などを利用したキットも有用。

●PCR が，ウイルス，結核菌，トキソプラズマ感染症の診断に有用。

■ピットフォール

●リンパ球優位は，人畜共通感染症のリストeria 感染でも特徴。

●髄膜炎菌は低温で死滅するので，37℃で保存するか速やかに検査する。

■関連項目もしくは他の検査との関係

●結核性髄膜炎では，髄液中 Cl 著減，フィブリン析出，ADA 高値 (>20 IU/l) が参考になる。

●好酸球増加は，寄生虫，梅毒などで認められる。

●細胞診は，HTLV-I associated myelopathy やリンパ腫の診断に役立つ，腫瘍細胞の検索には Papanicolaou 染色，腫瘍マーカー (CEA, AFP, S-100 蛋白など)，中枢神経悪性リンパ腫では可溶性 IL-2 レセプター，IL-10, LDH, β₂ ミクログロブリンの増加などが有用。

(日出山拓人，郭 伸)

髄液 (CSF) —糖—

cerebrospinal fluid (Glucose, quantitative)

基準値 血糖値：50～75 mg/dl, 血糖値の 1/2～2/3

髄液糖は血糖値に依存し、髄液糖は髄液内の細胞や細菌、酵素の解糖作用で消費されるため、低値の場合、診断に有用である。

測定法	検体の採取, 取扱い, 保存
糖：酵素法	速やかに行うことが望ましい (4日以内)。特に糖は室温で放置しておくとも細胞増多がある場合、速やかに減少してしまう。
糖増加 ↑	
糖尿病, 高血糖, 脳出血, 脳腫瘍, 日本脳炎, ポリオ	糖減少 ↓
	髄膜炎, 脳炎, サルコイドーシス, SLE

■意義・何がわかるか？

- 髄液糖は血糖値に依存し、約 1.5～4 時間前の血糖値を反映する。そのため、4 時間は絶食の状態です髄液を採取し、同時に血糖を測定することが望ましい。

■病態のメカニズム

- 髄液糖は、髄液内の細胞や細菌、酵素の解糖作用で消費される。
- 脳脊髄液は、脈絡叢で産生され、脳・脊髄のクモ膜下腔脳室を満たす。傍矢状静脈洞に集まり、クモ膜顆粒のフィルターを通して静脈洞に流入し、体循環に吸収される。
- 髄液は、中枢神経組織、脳脊髄神経、脳髄膜の状態に何らかの障害が起これば、その状態を反映する。

■判定のポイント!!

- 採取後、迅速に測定することと、血糖値との比較が重要である。

- 細胞数と併せて検討するが、40～50 mg/dl の軽度減少 (同時血糖 2/3～1/2) は、サルコイドーシス、SLE、ウイルス性髄膜炎、20～40 mg/dl の中等度減少 (同時血糖 1/2～1/3) は、結核性・癌性・真菌性髄膜炎、10 mg/dl 未満 (同時血糖 1/3 未満) 高度減少は、細菌性髄膜炎を疑う。

■ピットフォール

- 髄液糖の数値が 50～74 mg/dl という一般的な成書に書かれている数値内であっても、高血糖の場合には低値と考える必要がある。そのため、糖尿病の場合には、同時血糖は必須であり、血糖値の 2/3 以下であれば、低値と考える。

(日出山拓人, 郭 伸)

X. 血液・尿以外の検査

髄液 (CSF) — 外観, 圧 — cerebrospinal fluid (appearance, pressure)

基準値	外観：無色 透明髄液圧：60～180 mmH ₂ O
脳脊髄液の色調（血性，キサントクロミー，日光微塵，混濁，膿性）から構成細胞，細胞数の推測ができる。	
測定法	検体の採取，取扱い，保存
外観：目視，場合によっては吸光度計測定 圧：圧棒にて初圧と終圧測定，初圧測定時に queckenstedt test を施行する。	腰椎穿刺は，正しい体位，穿刺部位，患者の不安軽減，穿刺後頭痛の予防が重要。
高 値 ↑	
日光微塵：ウイルス性髄膜炎 血性：クモ膜下出血，ヘルペス脳炎，脳出血脳室穿破，traumatic tap 混濁，膿性：細胞数 200/mm ³ 以上で認められ，細菌性髄膜炎，結核性髄膜炎 凝固：蛋白が 500mg/dl 以上で放置すると生じる。 髄液圧高値：頭蓋内占拠性病変，髄膜脳炎，水頭症，ホルモン異常・薬物投与（ビタミンA，リチウム，テトラサイクリン，Cushing 病など）	低 値 ↓
	髄液圧：低髄液圧症候群，バルビタール中毒，くも膜下ブロック，脱水

■意義・何がわかるか？

- 第一に中枢神経系感染症の診断であり，急性あるいは亜急性の発熱，嘔気・嘔吐，頭痛が認められ，髄膜炎，脳炎が疑われる患者に速やかに施行する。
- クモ膜下出血を積極的に疑う臨床経過であるが，頭部CTで異常がない場合に施行する。
- 診断の一助として，中枢神経系の腫瘍性疾患，脱髄性疾患，Guillain-Barré 症候群，Fisher 症候群，慢性炎症性脱髄性神経根炎など，特異的髄液所見を示す疾患で行う。

■病態のメカニズム

- 髄液（糖）の項を参照。

■判定のポイント!!

- 検査を成功させるポイントは，正しい体位の保持，穿刺部位，患者の不安を減らす，約20%で認められる腰椎穿刺後頭痛の予防である。

- 腰椎穿刺で脳ヘルニアを生じ死亡する可能性があるため，必ず施行前に頭部CTで頭蓋内占拠性病変のチェック，眼底でうっ血乳頭の有無を確認する。
- 髄液白濁時は，細胞数が 1,000/mm³ 以上のことが多く，細菌性が疑われる。
- 血性髄液でクモ膜下出血が疑われる場合には，再破裂が起こらぬように不要な刺激を与えず，血圧管理を行いながら迅速に脳外科医に指示を仰ぐ。

■ビットフォール

- 施行中に髄液圧高値 (>200 mmH₂O) と判明した場合は，圧棒内の髄液を検査用とし，速やかに腰椎穿刺を中止する。終了後もバイタルサインをこまめにチェックする。このような病態が疑われない場合には緊張や息こらえ，不自然な体位になっていることが多い。

(日出山拓人，郭 伸)

X. 血液・尿以外の検査

髄液 (CSF) — 蛋白 —

cerebrospinal fluid (protein, quantitative)

基準値 蛋白：15～45 mg/dl

髄液蛋白の量的増加は炎症を反映し、質的異常では後述する髄液 IgG 増加、MBP、オリゴクローナルバンドと関連する。

測定法	検体の採取、取扱い、保存
蛋白：ピロガロール レッド法	可能な限り迅速に測定 (4 日以内に測定)。
蛋白増加	蛋白減少
髄膜炎、脳炎、Guillain-Barré 症候群、 頸椎症、腰椎症、ニューロパチー、甲 状腺機能低下症、多発性硬化症、脳腫 瘍、脳出血	低栄養、髄液瘻、甲状腺機能亢進症、 水中毒、良性頭蓋内圧亢進症

■ 意義・何がわかるか？

- 単独では特異性が低く、炎症性疾患では細胞数の増加を伴うことが多いが、細胞数が増加せず蛋白が増加することを蛋白細胞解離と言ひ、Guillain-Barré 症候群 (GBS)、Fisher 症候群、慢性炎症性脱髄性神経根炎 (CIDP) などで見られ、診断の一助となる。

■ 病態のメカニズム

- 髄液蛋白の増加する機序には、感染などの炎症により、血液脳関門の透過性亢進、脳出血などの中枢神経系組織の破壊性病変に伴い、クモ膜下腔への出血により血液中の蛋白が流入する場合、脱髄性疾患や腫瘍性疾患などで中枢神経内で反応性蛋白、とくに免疫グロブリン合成が増加した場合、CIDP や髄液の流れあるいは吸収が阻害されるような圧迫性病変、クモ膜下腔の閉塞、髄腔のブロックが存在する場合が挙げられる。

■ 判定のポイント !!

- 細胞数や糖、細胞診と併せて判定が必要であるが、500 mg/dl 以上の高度の

増加では、細菌性髄膜炎、悪性リンパ腫、脳出血、脊髄腫瘍、100～500 mg/dl の中等度増加では、細菌性、結核性、ウイルス性髄膜炎、脳腫瘍、GBS、CIDP、Fisher 症候群、100 mg/dl 未満の軽度増加では、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、頸椎症、腰椎症、糖尿病、甲状腺機能低下症、神経 Behçet 病、膠原病などを疑う。

■ ピットフォール

- 濃度勾配があり、腰椎部で濃く、脳室に行くほど薄くなる。

■ 関連項目もしくは他の検査との関係

- 膠原病、とくに神経 Behçet 病での髄液 IL-6 上昇や Alzheimer 病における髄液 タウ蛋白の増加、Creutzfeldt-Jakob 病の髄液 14-3-3 蛋白の検出も有用。
- GBS では、併せて血清中抗ガングリオシド抗体測定が有用で、抗 GQ1b 抗体は Fisher 症候群に特異性が高い。

(日出山拓人、郭 伸)

X

血液・尿以外の検査

X. 血液・尿以外の検査

髄液オリゴクローナルバンド (OG)

cerebrospinal fluid (oligoclonal IgG band)

基準値 正常では検出されず、バンド数が2本以上で陽性。

髄液中の免疫グロブリンに質的異常が存在することを示し、脱髄性疾患、中枢神経系感染症において、中枢神経系内で異常な免疫グロブリンが産生されたことの証拠となる。

測定法	検体の採取、取扱い、保存
等電点電気泳動法	髄液と血清を同時に測定し、できるだけ治療開始前に採取する。採取後、速やかに測定する。すぐに測定できない場合には、遠沈上清(1000×g, 10分)を凍結保存する。

陽性(亢進)を示す病態・疾患

多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ウイルス性脳脊髄炎、神経梅毒、亜急性全脳炎、自己免疫性脳炎

■意義・何がわかるか?■

- 多発性硬化症 (MS) の髄液中で、免疫グロブリンが増加し、オリゴクローナルバンド (OG) が陽性となり、補助的診断に有用である。
- MSにおいて一次性慢性進行型の診断には、McDonald の診断基準が用いられ、OG 陽性あるいは IgG インデックス (HBP の項参照) の上昇により示される髄液異常が必須項目である。
- MS の髄液中で増加した免疫グロブリンは、主に IgG で、電気泳動を行うと血清に無い2本以上の複数のバンド (OG) として髄液にのみ検出される。
- MSにおいては、海外では OG は病初期を除き、MS の 80~90% で陽性、国内では陽性率は低く、視神経脊髄型で 5~10%、それ以外で約 60~70% と疾患特異性には乏しい。慢性感染症や自己免疫性脳炎などでも、OG は陽性となる。

■病態のメカニズム■

- OG は、ウイルスや細菌などの pathogen に対し、特異抗体活性を有するとされている免疫グロブリンを反

映する。この免疫グロブリンは主に抗体として働くため、中枢神経内の自己抗原やウイルスなどの感染因子を認識している可能性があるが、特定の抗原は分かっていない。

■判定のポイント!!■

- なお、バンド数1本は、血清中には無く、髄液中にのみ検出されるバンドを意味する。MS では陽性率が低いことから、適確な MS 診断のためには、中枢神経系における IgG 産生異常の量的指標である IgG インデックスと質的指標である OG を併せて測定することが有用である。

■ピットフォール■

- 血清と髄液の両方で同時に測定すること。

■関連項目もしくは他の検査との関係■

- MS では、特に髄液腔で産生された IgG 量が著しく増加する。髄液中 IgG を評価する際は、血清からの移行を考慮する必要がある。中枢神経系の IgG 産生の指標として IgG インデックスを用いる。

(日出山拓人, 郭 伸)

髄液ミエリン塩基性蛋白 (MBP)

cerebrospinal fluid (myelin basic protein)

基準値 102 pg/ml 以下

中枢神経の髄鞘に存在するミエリンを構成する蛋白質であり、多発性硬化症などの脱髄疾患、感染性疾患の髄液中で上昇する。

測定法	検体の採取, 取扱い, 保存
ELISA	髄液一般にいえるが, 感染性検体として扱う。採取後, 速やかに測定する。すぐに測定できない場合には, 遠沈上清を凍結保存する。

高 値

多発性硬化症, ADEM, 神経 Behçet 病, 脊髄炎, 筋萎縮性側索硬化症, 髄膜脳炎, 脳血管障害

■ 意義・何がわかるか? ■

- 髄鞘 (ミエリン) および髄鞘形成細胞であるオリゴデンドログリア (中枢神経) や Schwann 細胞 (末梢神経) に局在する蛋白質である。
- 中枢神経系では, ミエリン蛋白質の約 30% を占め, 等電点 10.5 で強塩基性を示すことが名称の由来であり, 動物種を問わず髄鞘に存在する (169 個のアミノ酸からなり, 分子量は 18.5kDa)。
- MBP は, 多発性硬化症 (MS) あるいは高値を示す疾患における髄鞘破壊の活動度のある程度評価でき, 治療前後の指標の一つとして役立つ。

■ 病態のメカニズム ■

- MS では, 急性増悪時 2~3 日以内に上昇を示し, 10 日~14 日で正常値に戻ると言われ, 病気の活動性の指標の一つとされている。
- MS など脱髄性疾患に特異的ではなく, 髄鞘が破壊される脳血管障害, 神経 Behçet 病, 脳脊髄炎などでも異常を示すことがあり, 特異性には乏しい。
- MS では, MBP に反応する T 細胞が高頻度で存在し, MBP に対する自己免疫機序が推測されている。

■ 判定のポイント!! ■

- MS は, 空間的, 時間的多発性が診断に重要であり, 画像診断などと併せて評価する。

■ ピットフォール ■

- 多発性硬化症では, 髄液 IgG, オリゴクローナルバンドと MBP は関連しないといわれている。
- 血液が混入した髄液では, 偽陽性となる可能性がある。

■ 関連項目もしくは他の検査との関係 ■

- MBP は, $IgG \text{ インデックス} = (\text{髄液 } IgG / \text{髄液アルブミン}) / (\text{血清 } IgG / \text{血清アルブミン}; 0.8 \text{ 以上で異常値, MS の } 70\sim 80\% \text{ で陽性})$ やオリゴクローナルバンド, 髄液所見と併せて MS の診断に役立つ。視神経脊髄炎 (NMO) では, Anti-aquaporin 4 antibody (anti AQP4-Ab) が血中に高頻度に存在し, 病態に関与していることが強く示唆される。AQP は, 細胞膜上に存在する水分子が通過するチャンネルで, AQP4 は中枢神経系に豊富に存在し, 脳や脊髄と血液間での水分子の動態に関わっていると考えられている。

(日出山拓人, 郭 伸)

X

血液・尿以外の検査

医療関係者向け

ALS特集
Dr.インタビュー2エビデンスに基づくALSのケア
前編エビデンスに基づくALSのケア
後編学会情報
日本神経学会総会ランチョンセミナー

Dr. インタビュー1



ALS、その早期診断と QOLの高い患者ケアのために

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授
郭 伸 先生

<< 1 2 3 4 >>

ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis; 筋萎縮性側索硬化症) は、上位および下位の運動ニューロンがともに選択的に障害される進行性の神経変性疾患である。発症の原因はいまだ不明の難病で、厚生労働省による特定疾患の1つに指定されている。

ALSは全身の運動ニューロンが障害されるため、どの部位の運動ニューロンが最初に障害されるかによって初発症状が大きく異なる。そのため、病型によっては早期診断が難しく、神経内科医にたどり着くまでに多くの診療科を経由し、診断までに長期間を要することも少なくない。ALSの診断における問題点と早期診断のためのポイント、さらには診断後のケアについて、東京大学医学部附属病院神経内科の郭先生にお話を伺った。

◆ALSは、決して稀な疾患ではない

進行性かつ不可逆性の神経変性疾患であるALSは、極めて稀な疾患であるといわれまふ。しかし、ALSは他の神経難病と比較して進行が速いため、罹病期間が極めて短いという特徴を勘案すると、一時点の一般人口に占める患者数を表す有病率は極めて低いとしても、一定期間(1年間)における新規発症患者数を表す発症率は決して低くはありません。

ALSの発症についての疫学データを見ると、平均発症年齢は50歳代後半で、男性のほうが2~3割多くなっています(図1)。図1で、70歳代以降での発症者数が少ないのは、母集団となる人口での補正を行っていないためであって、実際には、40歳代以降を好発年齢とし、年齢とともに増えていく疾患だと考えるほうが正しいと思います。実際、60歳以降の年間発症率は全人口に対するものの5~10倍に達します。

ALSの発症を考えるうえでの問題の1つは、世界各地における疫学データが、患者数の増加を示していることです。日本でも、特定疾患に指定されているALSの特定疾患医療受給者数は右肩上がりの増加を続けています。発症の原因が解明されていない疾患ですので、患者数増加の正確な理由は知る由もありませんが、人口構成比で補正しても発症率が上昇していることを考えると、高齢化のみでは説明できないと思います。

もう1つの問題は、ALSの平均発症年齢が50歳代の後半にあり、社会的に重要な地位にしている人の多い年代であるということです。これら壮年層が、何ら誘因なく発症して進行性に運動機能を障害するALSに罹患することは、社会的にも大きな損失となります。

ALSの発症原因については、いろいろな可能性が考えられてはいるものの、いまだ特定するには至っていません。ただ、これまでのALSに関する基礎研究は、家族性のALSの一部で認められる、酸化ストレスを解毒する酵素(SOD1)の遺伝子変異によって起こるALSのモデル動物を使って行われてきました。しかし最近では、この家族性ALSと、大多数を占める遺伝子変異のない孤発性のALSとは病態が異なることが明らかになってきたことから、このモデル動物を使った研究成果をそのまま孤発性ALSにあてはめることが問題視されてきています。この反省から、孤発性ALSに見出される分子異常を基にした新たな視点からの研究の重要性が指摘されはじめています。

現在、ALSの病因解明の手がかりとして、TDP-43という蛋白の異常な蓄積、およびグルタミン酸システムの過剰な働きによる興奮性神経細胞死という2つのキーワードが浮上ってきて

▶ HOME

▶ ALS特集
Dr.インタビュー1▶ ALS特集
Dr.インタビュー2▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
前編▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
後編▶ 学会情報
第51回日本神経学会総会
ランチョンセミナー21

Information

リルテック後50の詳細は
こちらをご覧ください。

LIVE TODAY FOR TOMORROW
ALSの情報サイト

e-MR

リルテックの製品情報はこちら

医療関係者向け

ALS特集
Dr.インタビュー2エビデンスに基づくALSのケア
前編エビデンスに基づくALSのケア
後編学会情報
日本神経学会総会ランチョンセミナー

Dr. インタビュー1



ALS、その早期診断と QOLの高い患者ケアのために

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授

郭 伸 先生

<< 1 2 3 4 >>

◆ALSの診断は、除外診断が基本

ALSの初発症状

ALSの初発症状は、どの運動ニューロンが侵され、それによりどの筋肉が萎縮し、筋力が低下するかによって大きく異なるため、多彩な症状を示します。ALSは、上位と下位の運動ニューロンがともに変性していく疾患で、ほとんどすべての運動ニューロンと、それに支配される随意筋が障害される可能性があります。唯一の例外が眼球を動かす外眼筋で、多くは末期まで障害されないため、末期のコミュニケーションの手段としても使われています。

図2 上肢の筋萎縮と運動障害

A: 第一指と第二指の間(背側骨間筋)が筋萎縮により陥没している



B: 手内筋の筋萎縮により、手指をまっすぐに伸展できない

具体的には、例えば上肢の遠位が障害されると、前腕筋・手内筋が萎縮します(図2A)。手指の筋力低下のため、患者さんは鉛筆や箸を持つ力がなくなった、ペットボトルが開けられなくなったなどと訴えますし、診察上も手指の伸展障害(図2B)がみられます。同じ上肢の障害であっても、近位の障害が強いと、物をつかむのには支障がないものの、肩甲帯の筋萎縮(図3)のため、重い物を高い位置に持ち上げたり、洗髪したりすることが困難になります。

一方、下肢の先端が障害されると、歩いてつまづきやすくなり、大腿が障害された場合には、階段を上がる、椅子から立ち上がるなどの動作が辛くなります。

舌や咽喉頭の障害のため、構音障害、嚥下障害などが初発症状になることもあります。

図3 肩(三角筋)の筋萎縮によるやせ

▶ HOME

▶ ALS特集
Dr.インタビュー1▶ ALS特集
Dr.インタビュー2▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
前編▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
後編▶ 学会情報
第51回日本神経学会総会
ランチョンセミナー21

Information

リルテック 症50の詳細は
こちらをご覧ください。

ALS TODAY FOR TOMORROW
ALSの情報サイト

e-MR

リルテックの製品情報はこちら

医療関係者向け

ALS特集
Dr.インタビュー-2エビデンスに基づくALSのケア
前編エビデンスに基づくALSのケア
後編学会情報
日本神経学会総会ランチョンセミナー

Dr. インタビュー-1



ALS、その早期診断と QOLの高い患者ケアのために

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授
郭 伸 先生

<< 1 2 3 4 >>

◆ALSの早期診断のために

整形外科におけるALS診断の問題点

ALSは、運動ニューロンの障害による骨格筋の萎縮を主訴として受診する患者さんが多いため、整形外科は患者さんが最初に受診することの最も多い診療科です。整形外科においてALSとの鑑別が重要となるありふれた疾患の代表は頸椎症で、ALSによる上肢の筋萎縮が頸椎症によると誤診される例があります。そのほか、肘部管症候群と診断される例もあります。

頸椎症に限らず、上肢・下肢の筋萎縮や筋力低下が認められた場合、それが整形外科的な疾患なのか、神経性の疾患によるものかの判断が求められます。簡単なスクリーニングの指標としては、痛みがあったり、関節の可動域制限があり、随節性ないし神経性の感覚障害がみられたりする場合、整形外科の領域に属することがあると考えられます。もし判断に迷うようであれば、早期診断のためにも一度、神経内科に紹介してほしいと思います。

他科におけるALS診断の問題点

言葉がうまく出せない言語障害(失語、構音障害)や、ものが飲み込みづらい嚥下障害などが認められる場合、脳血管障害(脳卒中)との鑑別が必要になることがあります。また、上位運動ニューロン障害の症状が先行して出現した場合、その症状は脳卒中の症状に似ていることがあります。脳卒中に典型的な、急激な発症や階段状の進行のエピソードなど、病歴を詳しく聴取して判断することが必要です。ALSでは画像的に特異的な所見はみられないので、CTやMRIによる脳の画像検査は有力な補助診断法になります。

早期診断のためのポイント

家庭医の先生方としては、どこの部位であれ、進行性に筋肉が萎縮する、あるいは筋萎縮がなくても進行性に運動機能が悪化する場合には、ALSを疑う必要があります。ALSは、初発症状が多彩な分、鑑別すべき疾患も多く、症状が典型的でないケースでは診断に苦慮することが少なくありません。

ALSでは患者さんが症状の進行を自覚している場合が多いので、自覚的であれ、他覚的であれ、進行が認められる場合には、ALSの存在を念頭において欲しいと思います。特に年齢が40歳以上であれば、ALSを鑑別の候補に入れるべきです。そして、ALSが頭に浮かんだら、すぐに専門医に相談して欲しいと思います。

<< 1 2 3 4 >>

▶ HOME

▶ ALS特集
Dr.インタビュー-1▶ ALS特集
Dr.インタビュー-2▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
前編▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
後編▶ 学会情報
第51回日本神経学会総会
ランチョンセミナー-21

Information

リルテック[®]50の詳細は
こちらをご覧ください。



e-MR

リルテックの製品情報はこちら

提供 サファイアベンティス株式会社

医療関係者向け

ALS特集
Dr.インタビュー-2エビデンスに基づくALSのケア
前編エビデンスに基づくALSのケア
後編学会情報
日本神経学会総会ランチョンセミナー

Dr. インタビュー1



ALS、その早期診断と QOLの高い患者ケアのために

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授
郭 伸 先生

<< 1 2 3 4 >>

◆早期診断の重要性と、それによる患者さんのためのALSケアの充実

ALSにおいて、早期診断が求められる理由はいくつかあります。

1つは、例えば整形外科においては、手指・前腕の筋萎縮の原因が頸椎症や肘部管狭窄症にあるとして、無用な外科手術が施されてしまうという問題があります。多くの場合、ALSの患者さんの手術成績は悪く、むしろALSの症状を悪化させることが多いため、これは重大な問題です。

もう1つは、病名がわかれば、その後の対応を決めることができるという点です。ALSには、厚生労働省が認可している唯一の治療薬としてリルゾールがあります。リルゾールは、神経毒性を有するグルタミン酸の神経系における放出抑制などによる神経細胞保護作用があり、病状の進行を遅らせる作用があるとされている薬剤です。リルゾールが登場する以前は、患者さんには「治療薬はありません」としか言うことができませんでした。現在は治療薬の存在を伝えることができ、それは患者さんの希望につながっていると思います。ただ、この薬には症状を改善したり進行を完全に止めたりする作用はなく、服用しても症状は進行するので、服用によるメリットを実感しづらい場合があります。

また、ALSにおいては、進行に伴って、重大な決断を求められる場面がいくつかあります。仕事を含めて、今後の人生設計をどうたてるか、栄養管理のための胃瘻を造設するかどうか、呼吸管理のための人工呼吸器を装着するかどうか、などです。それらの場面においては、患者さん自身への問題だけでなく、患者さんを取り巻く家族環境や、社会環境までも考えなくてはなりません。それには、時間が必要です。進行の速いALSにおいては、早期に診断されたとしても、決して十分な時間があるとはいえません。患者さんと家族介護者が十分に心の準備をし、環境を整え、よりよい選択を可能にいくためにも、早期の診断が必要なのです。

これまで述べたように、ALSの早期診断のためには、家庭医と神経内科医の連携が必須です。家庭医は日常の診療でALSを念頭におき、ALSが疑われた場合には、神経内科医に紹介して診断を確定してほしいと思います。ALSと診断された後、病気の進行のために日常生活動作に問題が生じ、介護量が増え、胃瘻造設、呼吸器管理となった段階でも、在宅療養を望む患者さんは少なくありません。ALSのケアは特別な医療設備を必要としないので、このような状態の患者さんであっても、適切な介護により、栄養・水分摂取が保たれ、感染の予防措置がとられれば、在宅で療養することが可能です。そのためにも、ALSと診断された後にも、家庭医と神経内科医とが連携していくことが、患者さんのためによいのではないかと、私は考えています。ALSにおいては、診断後は治療よりも介護という側面が大きくなります。患者さんの日常ケアについては、家庭医にこそ一日の長がありますので、家庭医の先生方にはALSの病態をよく理解していただき、われわれ神経内科医はそれに対して専門的なアドバイスをします。日本の医療環境においては、そのような形で訪問看護ステーションを含めたチームを組み、それぞれが行うべき領域をお互いに補い合いながらケアにあたっていく必要があるのではないかと考えています。

欧米諸国では、神経内科医をはじめとした医師だけでなく、ALS専門看護師や理学療法士などによるチーム医療が行われています。日常のケアにおいて患者さんの不自由をサポートし、リハビリを行うには、看護師や理学療法士の関与が必要です。また、難病ケアにおいて

▶ HOME

▶ ALS特集
Dr.インタビュー-1▶ ALS特集
Dr.インタビュー-2▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
前編▶ エビデンスに基づく
ALSのケア
後編▶ 学会情報
第51回日本神経学会総会
ランチョンセミナー-21

Information

リルテック製50の詳細は
こちらをご覧ください。

ALS TODAY FOR
LIVE TOMORROW
ALSの情報サイト

e-MR

リルテックの製品情報はこちら



LIVE TODAY FOR TOMORROW

ALS発症高リスクを遺伝化量の変異・発症に関与する情報プログラム



トップ > 医療関係者向け > ALSの病態・機序トップ > ALSの原因は？

▶ 医療関係者向けトップ

ALS BASIC INFO

▶ ALS治療薬/リルテック製品情報

▶ 座談会:ALSの早期確定診断

▶ 認知症を伴うALS、最近の知見

▶ ALSの病態・機序

▶ 患者向け資料の紹介

▶ 支援制度について

▶ リンク集

▶ フリーイラスト集

UP TO DATE INFO

▶ ALS/MND国際シンポジウム

▶ 学会セミナー(国内)

▶ 海外文献

CARE

▶ ヘルパーによる痰の吸引

▶ 海外ALSケア施設訪問レポート

▶ 米国のメンタルサポート実情

▶ 患者さん/ご家族向けトップ

ALSの病態・機序

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授 郭 伸

ALSの原因は？

ALSの原因は不明であるとよく言われますが、この表現はやや言葉足らずであり、ALSの原因を究明するための研究は目覚ましい進歩を遂げています。その結果、発症に関係する遺伝子異常や、細胞死の過程で引き起こされる特異的な分子変化などの、現象的な知識はかなり蓄積してきています。

ただ、観察された異常な現象がALSの運動ニューロン死を引き起こす直接の原因を反映しているかどうか(二次的に引き起こされた反応ではないか)、責任遺伝子の変異がどういふメカニズムで細胞死を引き起こすのか、など、本質的な理解に繋がる疑問に答えられるだけの知見が不十分である、したがって有効な治療法が得られていない、というのが実状です。

しかし、原因が明らかで、しかも発症に至る詳細な分子メカニズムの全てが解明されている疾患ではなく、病気の根元に繋がる治療法がある疾患は数えるほどに過ぎません。ALSは、筋肉を動かす神経細胞の変性の速度が速く、筋力を一時的に増強する方法では効果が上がらないため、治療のためには神経細胞の変性自体を止める方法を開発しなければならない点で、治療へのハードルが高いといえます。

また、変性の進行速度を多少遅くする方法があったとしても症状は進行するので、治療効果がなかなかみえにくい点も治療法として認められるためのハードルを高くしています。したがって、他の疾患に比べても病気の原因を解明する必要性が高いのです。

ALSは運動ニューロンが変性・脱落することで診断されるので、運動ニューロンが変性するメカニズムが単一でなければ病因も1つとは限りません。実際にさまざまな仮説が提唱されていますし、ALSの発症に関わる遺伝子も複数が同定されています。

そうした仮説のなかで、ALSの病態、すなわち、患者の臨床像の特徴(1)、顕微鏡で見た患者運動ニューロンの病理像の特徴(2)、患者運動ニューロンの疾患特異的な分子異常(3)、を最もよく説明できる仮説ほど、真の病因に近いと考えられます。

- (1) 経過 進行性である。そのスピードは月単位で測れるほど速いことが多い。
病変の選択性 随意的運動機能の低下であり、感覚・自律機能は優されない。最初に優される随意筋の部位はさまざまため病型は多彩だが、病期の進行とともに全身に広がる。ただし外眼筋は優されにくい。
- (2) 運動ニューロンに選択的な病理変化 変性・脱落がある。特異的な封入体(フニナ小体など)が出現する。
- (3) 大多数のALS運動ニューロンにみられる分子変化(後述) グルタミン受容体の分子異常、特定の蛋白(TDP-43)の断片化、リン酸化、凝集(FUS・TLS蛋白の凝集も頻度が高い)、など。

[次へ](#)

[このページのトップへ](#)

▶ [プライバシーポリシー](#)



トップ > 医療関係者向け > ALSの病態・機序トップ > 1. 遺伝子異常仮説

▶ 医療関係者向けトップ

ALS BASIC INFO

▶ ALS治療薬/リルテック製品情報

▶ 座談会:ALSの早期確定診断

▶ 認知症を伴うALS、最近の知見

▶ ALSの病態・機序

▶ 患者向け資料の紹介

▶ 支援制度について

▶ リンク集

▶ フリーイラスト集

UP TO DATE INFO

▶ ALS/MND国際シンポジウム

▶ 学会セミナー(国内)

▶ 海外文献

CARE

▶ ヘルパーによる痰の吸引

▶ 海外ALSケア施設訪問レポート

▶ 米国のメンタルサポート実情

▶ 患者さん/ご家族向けトップ

ALSの病態・機序

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授 郭 伸

1. 遺伝子異常仮説

ALS患者の1割程度には、血縁者のなかに発症者がみられます(家族性ALS)⁽⁴⁾が、残る9割にはみられません(孤発性ALS)。家族性ALS家系の検討から、遺伝子の異常によりALSを発症することが示されており、これまでに10種類以上の責任遺伝子が同定されています⁽⁵⁾。

これらの遺伝子異常は、家族性ALS患者の1/4~1/2、孤発性ALSの1%程度(総ALS患者の4~5%)に出現すると言われています。残念ながらいずれの責任遺伝子についても、遺伝子異常がどのようにして運動ニューロン死を引き起こし、ALSを発症するかの分子機構は解明されていません⁽⁶⁾。今後も家族性ALSに関する新たな遺伝子の探索は必要ですが、それだけでは治療法の開発に繋がらないので、発症に至る分子機構の解析が望まれます⁽⁷⁾。

孤発性ALSの発症にも遺伝子異常が関与しているという仮説がありますが、家族性ALSでみられる単一遺伝子の変異によるものではなく、単独では病気を発症しない、影響の少ない遺伝子変異がいくつか加わってALSが発症するという考え方です(多因子遺伝)。全ての遺伝子につき孤発性ALS患者と健常者の違いを調べることでそのような遺伝子群を見つけようとする研究が行われていますが、今のところ再現性のある結果は得られていません。

以上のように、さまざまな遺伝子変異によりALSが発症することから、運動ニューロン死を引き起こす原因は1つではないことは明らかです。しかし、こうした遺伝子変異によるALSは臨床病理像がさまざまなものに対し、ALSの大多数を占める孤発性ALSではきわめて類似しています。

このような臨床病理像の観察と遺伝子変異の有無の検討により、孤発性ALSの発症には単なる遺伝子変異ではとらえられない、しかし共通のメカニズムが働いていると考えられるようになってきています。そのような、孤発性ALSに関する病因仮説を次頁以降に紹介します。

- (4) 血縁親族内に発症者が複数存在するALS。必ずしも遺伝子異常とは限らない(たとえば結核は家族内発症率が高いが遺伝子異常による病気ではない)。逆に孤発性ALSは遺伝病ではないとは結論づけられない。遺伝病であっても、遺伝子の突然変異が新たに生じた、遺伝子異常を受け継いでいながら発現が抑制されているないし発病前に死亡している、血縁親族が少ない、等の場合には他の血縁親族内に発症者がみられず、孤発性になり得る。
- (5) 家族性ALSには番号が付けられており、その名称と責任遺伝子(括弧内)を示す。ALS1、ALS6、ALS10の順に多く、家族性ALSの1/4~1/2はこの3型が占める。優性遺伝形式をとるものにALS1(SOD1)、ALS4(SETX)、ALS6(FUS/TLS、劣性遺伝形式のものもある)、ALS8(VAPB)、ALS9(ANG)、ALS10(TARDBP)、ALS11(FIG4)、ALS12(OPTN、劣性遺伝形式のものもある)、劣性遺伝形式をとるものにALS2(ALS2またはALSIN)、ALS5、ALS6、ALS12がある。ALSの名称がついていても古典型のALSとは症状が異なるものもある。その他、遺伝子座が特定されているが遺伝子は同定されていない家系、遺伝子変異があっても責任遺伝子かどうか議論のある遺伝子がある。Guam、紀伊ALSも遺伝の関与が想定されている。
- (6) 例えば、SOD1遺伝子の変異が家族性ALSの原因であることは1993年に報告されてから17年が経過しているにもかかわらず、未だになぜSOD1遺伝子の変異が運動ニューロン死をもたらすのか、どう治療したらよいかの結論は出ていない。
- (7) ALSの治療法についての開発研究は主にSOD1遺伝子変異による家族性ALSのモデル動物を用いて行われてきたが、遺伝子異常によるALSと孤発性ALSとの原因が同一のものであるという前提があった。研究の進展により家族性ALSと孤発性ALSとの病因が異なることが明らかになり、従来の治療法開発戦略が不成功に終わっている要因には、もともと異なる原因で生じた疾患に対してのものであったことが大きいと考えられている。最近、孤発性ALSに特化したモデル動物が開発され、病因に基づいた治療戦略が可能になると期待されている。

◀ 戻る

▶ 次へ

▲ このページのトップへ



トップ > 医療関係者向け > ALSの病態・機序トップ > 2. 興奮性細胞死仮説

- ▶ 医療関係者向けトップ
- ALS BASIC INFO**
- ▶ ALS治療薬/リルテック製品情報
- ▶ 座談会:ALSの早期確定診断
- ▶ 認知症を伴うALS、最近の知見
- ALSの病態・機序**
- ▶ 患者向け資料の紹介
- ▶ 支援制度について
- ▶ リンク集
- ▶ フリーイラスト集
- UP TO DATE INFO**
- ▶ ALS/MND国際シンポジウム
- ▶ 学会セミナー(国内)
- ▶ 海外文献
- CARE**
- ▶ ヘルパーによる痰の吸引
- ▶ 海外ALSケア施設訪問リポート
- ▶ 米国のメンタルサポート実情
- ▶ 患者さん/ご家族向けトップ

ALSの病態・機序

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授 郭 伸

- ▶ ALSの病態・機序トップ
- ▶ ALSの原因は？
- ▶ 1. 遺伝子異常仮説
- ▶ 2. 興奮性細胞死仮説
- ▶ 3. RNA調節機構異常仮説
- ▶ 4. その他の仮説

2. 興奮性細胞死仮説

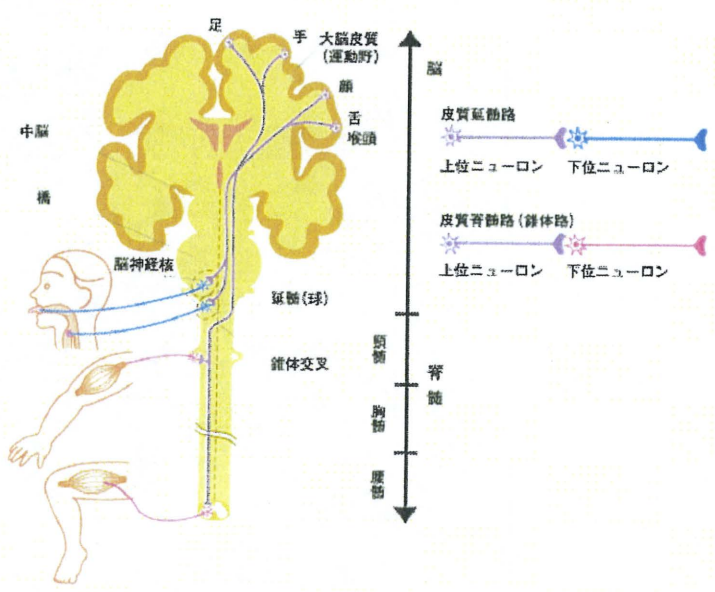
身体のだこかを動かしたいという意思は、運動ニューロンを介して筋肉(骨格筋)に伝えられます。ニューロンは神経細胞体、1本の軸索、多数の樹状突起、の3つの部分から形成されています(図1)。

運動ニューロンには上位運動ニューロンと下位運動ニューロンがあり、大脳皮質の一次運動野にある上位運動ニューロンは軸索を通過して、脳幹や脊髄前角の下位運動ニューロンに信号を送り、下位運動ニューロンは軸索を骨格筋に送って筋肉を収縮させます(図2)。

● 図1



● 図2



監修: 郭 伸 先生

ニューロン間の信号伝達はシナプス(6)を介して行われ、下位運動ニューロンと筋肉との信号伝達はシナプスに類似した構造の神経筋接合部を介して行われます。運動ニューロンの場合、上位運動ニューロンの指令が軸索を伝わると、前シナプスから神経伝達物質(グルタミン酸:アミノ酸の1つ)がシナプス間隙に放出され、後シナプスのシナプス間隙側に顔を出しているグルタミン酸受容体に結合すると受容体が活性化されるとい仕組みです。グルタミン酸受容体の活性化により、イオン(ナトリウム、カルシウムなど)が後シナプス側に流入し、下位運動ニューロンを興奮させ、それにより筋肉が収縮します(9)。

ほとんどの興奮性神経伝達はグルタミン酸がつかさどっていますが、興奮伝達が過剰になると、グルタミン酸受容体から細胞内にイオンが過剰に流入し、ニューロンを傷め、神経細胞死を引き起こします。このような、神経細胞の過剰興奮に起因する神経細胞死のことを興奮性細胞死と呼びます。よく知られて

いるのは、脳梗塞や、脳外傷、てんかんなどに伴う急性脳障害に働くメカニズムで、グルタミン酸受容体からのナトリウムイオンの急激な細胞内流入が原因だと考えられています。

一方で、興奮性神経細胞死には緩徐な経過を辿るものがあります。このような神経細胞死にはグルタミン酸受容体のなかでもAMPA受容体サブタイプ(10)が関与しており、カルシウムイオンの過剰な流入が問題であることが分かってきました。特に運動ニューロンは他のニューロン種に比べてAMPA受容体の過剰興奮に脆弱なのでALSの病因と関連するのではないかと以前から考えられていました。

研究の進歩により、AMPA受容体のカルシウムイオン透過性の制御機構が明らかになりALSの運動ニューロンにはカルシウムイオンを過剰に透過してしまう、通常は発現しないAMPA受容体(GluR2のRNA編集異常による)(11)が発現していることが突き止められました。さらに最近、この分子異常が運動ニューロン死の直接原因になることが動物実験で証明され、孤発性ALS運動ニューロンでは正常には発現していないタイプのカルシウム透過性AMPA受容体が発現することが発症原因であることが示されています。

すなわち、通常の神経伝達のために放出されたグルタミン酸が同時にカルシウムイオンを過剰に流入させるために細胞を傷めてしまう、というメカニズムです。この分子異常は、ALSの大多数を占める孤発性ALS患者に共通してみられるのに対し、家族性ALSを含め、孤発性ALS以外のさまざまな疾患ではみられません。

したがって、孤発性ALSの大多数は単一の疾患であり、家族性ALSとは異なる疾患であることを意味しています。この仮説が正しければ、この疾患特異的な分子異常を標的とした孤発性ALSの治療は有効性が期待できます。

- (8) シナプスは、あるニューロンの軸索の末端(前シナプス)と別のニューロンの樹状突起(後シナプス)とがわずかな隙間(シナプス間隙)で相対している構造を指す。前シナプス側から放出された神経伝達物質が後シナプス側の受容体に結合して後シナプス側の細胞に信号を伝える。神経細胞により神経伝達物質の種類が異なり、後シナプス側の神経を興奮ないし抑制する。神経筋接合部では後シナプス側は終板という筋肉の特殊部分であり、アセチルコリンを神経伝達物質として使い、同様のメカニズムで筋肉を興奮させる。
- (9) こうした運動を行うメカニズムのため、ALSでは、同じ筋肉を支配する運動ニューロンの障害でも、上位・下位運動ニューロンのどちらがより強く侵されるかによって症状が異なる。
- (10) グルタミン酸受容体にはこの他、NMDA受容体、カイニン酸受容体、代謝調節型受容体と呼ばれるサブタイプがあり、グルタミン酸による神経伝達を微妙に調節している。
- (11) AMPA受容体は4個のサブユニットから構成されており、サブユニットには4種類ある(GluR1～GluR4)。GluR2がサブユニットに含まれるAMPA受容体はカルシウムイオン非透過性であり、これは、GluR2遺伝子が転写された後にRNA編集によりアミノ酸構成が変わることによる(すなわち、GluR2遺伝子には変異がない)。ニューロンに発現する大多数のAMPA受容体はGluR2を含み、全てのGluR2はRNA編集されるので、カルシウムイオンを透過しない。ところが、RNA編集がうまく起こらないままGluR2蛋白が発現すると(未編集型GluR2)、AMPA受容体はGluR2をサブユニットにもっていてもカルシウムイオン透過性になる。カルシウムの過剰な細胞内流入は細胞を傷めるので、緩徐な経過の運動ニューロン死を引き起こす。このRNA編集異常は、孤発性ALSの運動ニューロンの一部に始まり、徐々に周囲の運動ニューロンに及ぶことで病気が進行すると考えられる。

[戻る](#)

[次へ](#)

[▲ このページのトップへ](#)