

筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potentials と Awaji アルゴリズムの有用性

研究分担者 園生雅弘¹⁾

研究協力者 東原真奈^{2,3)}, 辻 省次³⁾, 宇川義一⁴⁾

- 1) 帝京大学医学部神経内科, 2) 防衛医科大学校内科 3 神経内科,
3) 東京大学医学部神経内科, 4) 福島県立医科大学神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) は予後不良な疾患であり、早期の正確な診断が望まれる。我々は Awaji アルゴリズムと改訂版 El Escorial 基準 (R-EEC) の診断感度について比較・検討した。対象は ALS 患者 139 名。検査時の診断カテゴリーを R-EEC と Awaji アルゴリズムを用いて分類し、それぞれにおける各診断カテゴリーの割合を評価した。また、Awaji アルゴリズムで重視されている線維束自発電位 (FPs) の分布パターンについても検討した。その結果、Confirmed ALS の割合は R-EEC で 43%、Awaji アルゴリズムで 37% であり、Awaji アルゴリズムの方が診断感度が低かった。その理由は、上位運動ニューロン徴候を 1 領域のみに有する R-EEC における probable laboratory supported ALS 症例が、Awaji アルゴリズムでは possible ALS に分類されたことによると考えられた。また、FPs は近位筋で観察されやすく、出現頻度は筋によって異なるので、出現頻度の高い筋を被検筋に選択することが重要である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) は進行性かつ予後不良な疾患であり、早期の正確な診断が望まれる。改訂版 El Escorial 基準 (revised El Escorial criteria; R-EEC) は広く用いられている ALS の診断基準であるが、特に病初期における診断感度の低さが指摘されてきた。その理由の一つとして、線維束自発電位 (fasciculation potentials; FPs) が過小評価されていることがあげられる。一方で、新しい ALS の電気診断基準である Awaji アルゴリズムは、FPs の電気診断における重要性に注目し、線維自発電位や陽性鋭波といった脱神経電位と同等に扱っているという特徴がある。今回我々は、Awaji アルゴリズムと R-EEC の診断感度について比較・検討した。また、ALS の電気診断における FPs の重要性という観点から、ALS における安静時活動の分布パターンについても検討した。

B. 研究方法

2004 年から 2008 年の 5 年間に、臨床的に ALS が疑われ、針筋電図検査を施行された 176 例の患者の中から、検査時に r-EEC ないし Awaji アルゴリズムで confirmed ALS (definite, probable, probable laboratory supported (PRLS) ALS) に分類された 64 例、遺伝子検査で *SOD1* 遺伝子の変異が証明された 2 例、フォローアップ中に confirmed ALS カテゴリーに到達した 27 例、上記のいずれでもないが、フォローアップ中に endpoint (人工呼吸器の導入、胃瘻造設、死亡) に到達した 46 例の計 139 例を抽出し、本研究の検討対象とした。これらの対象患者における検査時の診断カテゴリーを R-EEC と Awaji アルゴリズムを用いて分類し、それぞれの診断基準における各診断カテゴリーの割合を評価した。さらに、安静時活動の筋別出現頻度についても検討した。本研究は、患者の臨床データに基づく後ろ向き研究であり、帝京大学倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

1) 各基準の感度

139 例の患者シリーズにおいて、Confirmed ALS の割合は R-EEC で 43%, Awaji アルゴリズムで 37% と、R-EEC で高い結果であった。その理由として、上位運動ニューロン (upper motor neuron; UMN) 徴候が 1 身体領域のみで見られ、針筋電図の所見をもとに R-EEC で PRLS ALS に分類された 20 例のうち、13 例が Awaji アルゴリズムを適用することで possible ALS にダウングレードされたことが考えられた。

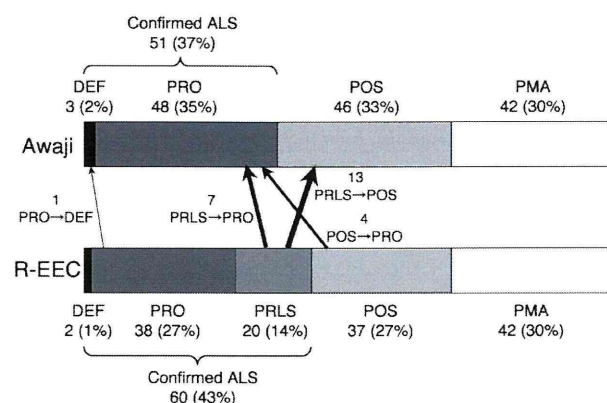


図 1: Awaji アルゴリズム、R-EEC による各診断カテゴリーの割合

Awaji アルゴリズムの適用により、probable-laboratory supported (PRLS) のうちのかなりの例が possible (POS) にダウングレードする。

そこで、R-EEC における PRLS と同様に、Awaji アルゴリズムにおいて UMN1 領域で筋電図基準をみたすものを probable ALS に分類してみると、PRLS 20 例が全例 probable ALS となり、さらに possible 12 例が probable ALS に分類された。その結果、confirmed ALS が 52% となり、R-EEC および本来の Awaji アルゴリズムよりも診断感度が著明に改善した。

2) 発症部位別の検討

R-EEC/Awaji それぞれでの Confirmed ALS の割合は、球症状発症群で 47%/43%、上肢発症群で 32%/23%、下肢発症群で 55%/50% と、いずれも全症例と同様に R-EEC の方が感度が高く、過去の一部の報告にあるように球症状発症例で Awaji の感度

が優れているということにはなかった。また、上肢発症群での感度の悪さが印象的であった。

3) 安静時活動の筋別分布

FPs は ALS 患者の 89% で認められ、被検筋別の検討では、僧帽筋、上腕三頭筋、上腕二頭筋、内側広筋などの近位筋でより多く観察され、第一背側骨間筋、前脛骨筋では少なかった。また、舌、胸鎖乳突筋、傍脊柱筋では随意収縮活動が混入しやすく FPs の観察には不適であると考えられた。

線維自発電位/陽性鋭波などの脱神経電位は、第一背側骨間筋、前脛骨筋などの遠位筋、傍脊柱筋にも高頻度に見られた。

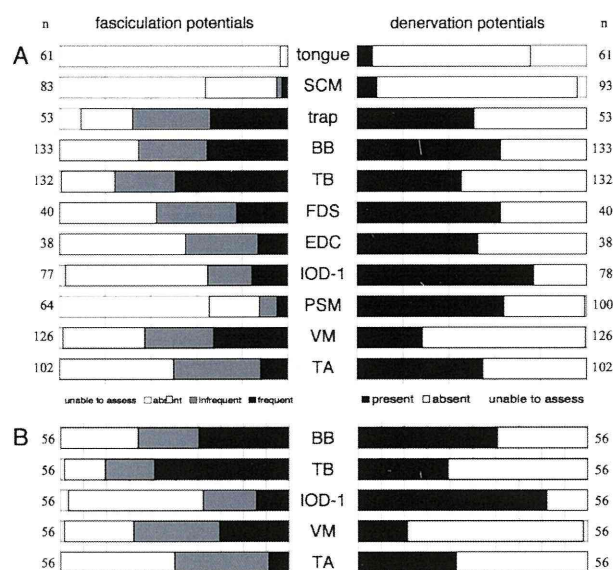


図 2: ALS における安静時活動の分布パターン

A: 左が線維束自発電位 (FPs)、右が脱神経電位。FPs は僧帽筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、内側広筋が多い。脱神経電位は上腕筋よりも背側骨間筋に、内側広筋よりも前脛骨筋に多い。

B: 筋選択のバイアスを除くため、上腕二頭筋、上腕三頭筋、背側骨間筋、内側広筋、前脛骨筋の 5 筋すべてを検査してあった症例で行った同様の検討。A と同様の結果が得られた。

D. 考察

これまでのいくつかの報告では、Awaji アルゴリズムを用いることで ALS の診断感度は、報告によって差はあるが、R-EEC に比べて軽度ないし著明に改善したとされていた。しかし、我々の検討では、これまでの報告とは異なり Awaji アル

ゴリズムは R-EEC よりも診断感度が低かった。その理由は、既に述べたように、UMN1 領域の ALS は R-EEC では PRLS となって confirmed ALS になりうるが、Awaji では confirmed ALS に分類されるためには UMN 徴候が 2 領域以上必要なので、possible にとどまったためである。ここで、我々の患者シリーズでは progressive muscular atrophy (PMA) が 30% あり、UMN が 1 領域の症例と合わせると過半数となって、他の研究者の報告に比べると UMN 障害が 2 領域以上の例が少ない。本研究の患者 population に偏りがある可能性が指摘されるかもしれないが、我々も参加した本邦における別の多施設共同研究においても PMA や confirmed ALS の割合はほぼ同じであった。Awaji アルゴリズムで診断感度が著明に上昇したとする報告については、種々の問題点を指摘できる。

Awaji アルゴリズムにおいて、R-EEC の PRLS 同様に UMN1 領域+LMN2 領域をみたまの confirmed ALS とすると、Awaji アルゴリズムの診断感度は改善するので、今後の改定の一案となるかもしれない。しかし、初診時 PMA と診断された 42 例中 33 例は confirmed ALS にならないままエンドポイントに到達しており、現在の診断基準の限界と考えられ、PMA も ALS であることを示唆する報告が増えていることを考えると、今後の ALS の診断基準において検討しなくてはならない課題であるといえよう。

R-EEC と異なり、Awaji アルゴリズムで重要視されている FPs は、ALS 患者 139 例中 124 例 (89%) で認められ、PMA においても、88% の症例で観察されたことから、ALS の筋電図診断に有用な活動であると考えられる。我々の検討では、僧帽筋、上腕三頭筋、上腕二頭筋、内側広筋といった近位筋での出現頻度が高く、第一背側骨間筋、前脛骨筋など遠位筋で少ないという結果であったが、その機序は不明である。しかし、このような ALS における筋ごとの FPs の分布パターンや筋の特性 (安静のとりやすさなど) についての知

識は、被検筋の選択に際して有用であり、診断感度を改善しようとする。

E. 結論

我々が検討した患者シリーズにおいては、Awaji アルゴリズムは R-EEC よりも ALS の診断感度が低かった。また、FPs の出現頻度は筋によって異なるので、出現頻度の高い筋を被検筋に選択することが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I et al. Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle Nerve*, in print.
- 2) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy using the Clustering Index method. *Muscle Nerve*, 44: 539-546, 2011.
- 3) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y et al. Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol*, 122: 2530-2536, 2011.
- 4) Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M et al. EMGs of the flexor digitorum profundus muscle in inclusion body myositis. *Muscle Nerve*, in print, .
- 5) Uesugi H, Sonoo M, Stålberg E et al. "Clustering index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. *Clin Neurophysiol*, 122: 1032-1041, 2011.
- 6) Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M et al. Origin of far-field potentials in the ulnar compound muscle action potential. *Muscle Nerve*, 43: 671-678, 2011.

2. 学会発表

- 1) 東原真奈, 園生雅弘. Awaji 診断基準の有用性と fasciculation potentials の診断的意義. 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, 静岡, 11, 2011.
- 2) Sonoo M, Stalberg E: Size Index revisited. 58th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, San Francisco, 9, 2011.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential と生命予後との関連

研究分担者 清水俊夫¹⁾

研究協力者 藤巻由実¹⁾，太田真紀子¹⁾，鏡原康裕¹⁾，松原四郎¹⁾

1) 東京都立神経病院 脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において、針筋電図にて fasciculation potential（FP）を検出し、その出現頻度と生命予後との関連を検討した。FP は 4 相以上のものを complex FP（CFP）と定義した。FP，CFP は、下肢筋よりも上肢筋で高率に出現しており、また上肢筋では高率に他の活動性脱神経電位と共存していた。FP の有無による 2 群間では、生存曲線に有意差を認めなかったが、CFP の有無による 2 群間では、生存曲線に有意な差が認められ、CFP は ALS における予後規定因子の一つであることが示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、線維束性筋攣縮（fasciculation）は疾患特異的とも言える所見であり、病例生理を反映する重要な徴候ととらえられている。また ALS の電気診断においても、線維束自発電位（fasciculation potential；FP）は重要な位置をしめており、近年発表された新たな診断基準（Awaji 基準）においても診断率を上げる特徴的な所見と見なされている。特に Awaji 基準においては、多相性の複雑な波形をし、かつ不安定な complex FP の診断的意義が強調されている。本研究では、ALS 患者の電気診断における FP の出現頻度、出現分布を FP の形態に焦点を合わせて検討するとともに、FP の形態と ALS の生命予後との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は、都立神経病院にて revised El Escorial 診断基準で clinically possible 以上と診断された ALS 患者 46 例（男性 29 例，女性 17 例，平均年齢 68 歳，39～88 歳）。初発症状による分類は、球麻痺型 16 例，上肢型 10 例，下肢型 20 例である。全例針筋電図を 2010 年 1 月～2011 年 3 月に施行されている。針筋電図は、一側の上腕二頭筋（BB），撓側手根屈筋（ECR），第一背側骨間筋（FDI），内側広筋

（VM），前脛骨筋（TA），傍脊柱筋（PSM，Th7 もしくは Th10），僧帽筋（TPZ）を被検筋として行い、安静時放電の有無に焦点をあてて解析した。安静時放電は、fibrillation potential（fib），positive sharp wave（psw），fasciculation potential（FP）の 3 つに注目し、一筋につき最低 60 秒以上の観察を行った。FP は、4 相以上の complex FP（CFP），4 相未満の simple FP（SFP）の 2 つに分類した。被検者全体での FP の形状別出現頻度、施行筋別の FP の出現頻度、fib/psw と FP との関連を検討した。また endpoint を死亡もしくは 24 時間人工呼吸器装着時とし、発症から endpoint までの期間と、FP の出現頻度との関連を Kaplan-Meier 生存曲線（log-rank test および Cox proportional hazard model）にて解析した。なお打ち切り日は 2011 年 5 月 1 日に設定した。

検査はすべて ALS の診断および病状評価目的の日常診療行為として行われ、検査の同意はすべての患者から口頭で得た。

C. 研究結果

被検筋全体での FP の出現率は、36.9%であった。被検者全体での FP の形状別出現頻度は、FP なし 7 例（15.2%），SFP のみの症例が 14 例（30.4%），

CFPが一筋以上で認められた症例が25例(54.3%)と、半数以上の症例でCFPが検出された。施行筋別のFPの出現頻度は、BB 50%, ECR 40%, FDI 53%, VM 27%, TA 36%, PSM 45%, TPZ 7%であった。またCFPの出現頻度は、BB 39%, ECR 20%, FDI 27%, VM 9%, TA 20%, PSM 25%, TPZ 4%であり、FPもしくはCFPは下肢よりも上肢に出現しやすい傾向を認めた。

SFPがfib/pswと共存した比率は、BB 100%, ECR 100%, FDI 73%, VM 50%, TA 71%, PSM 63%であった。またCFPがfib/pswと共存した比率は、BB 72%, ECR 100%, FDI 100%, VM 50%, TA 78%, PSM 55%であり、SFP・CFPともに統計学的有意差はないものの上肢筋で高率にfib/pswと共存する傾向にあった。TPZについては、FPの頻度が低く、比率の算出はできなかった。

各患者での、FPもしくはCFPの出現頻度(被検筋の何%に出現したか)と、発症から検査日までの期間との間には、有意な相関は認められなかった。

生存曲線の解析では、FPなしの群(7例)と、FPありの群(39例)の間には、有意な差は認められなかった(図1)。一方、CPFなしの群(21例)と、CFPが一筋でも認めた群(25例)の間では、有意な差が認められ、CFPを認めた群での生命予後が不良であった(Log-rank test, $P=0.0053$, Cox hazard ratio 4.0421, 95% CI 1.4721–12.8883, 図2)。CPFあり・なしの群のendpointまでの期間はそれぞれ1.38年(IQR 1.15–1.70), 2.41年(IQR 1.92–4.20)であり、両群で有意差を認めた(Mann-Whitney U test, $P=0.0278$)。またCFPが1筋以下の群(25例)と、CFPが2筋以上で認めた群(21例)との比較でも同様に有意差が認められた(Log-rank test, $P=0.0028$, Cox hazard ratio 4.0859, 95% CI 1.5390–11.9649)。CFPあり・なしの2群の間に、性別、発症年齢、発症部位には有意な差は認められず、また多変量解析でも交絡因子は認めなかった。

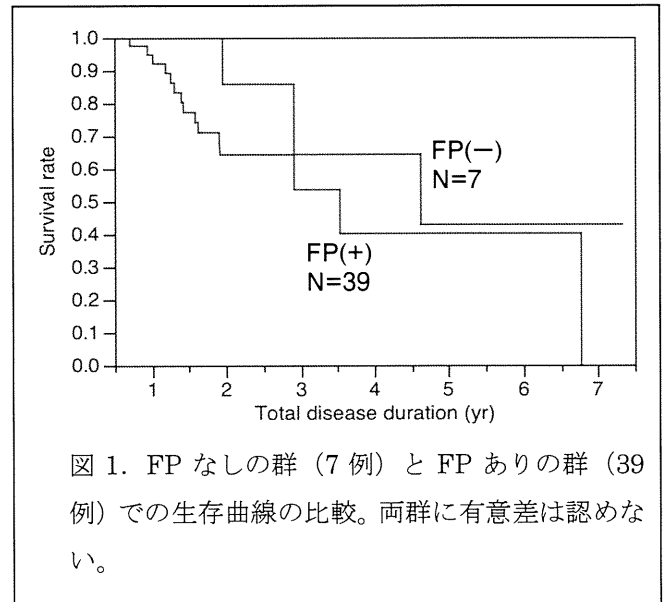


図1. FPなしの群(7例)とFPありの群(39例)での生存曲線の比較。両群に有意差は認めない。

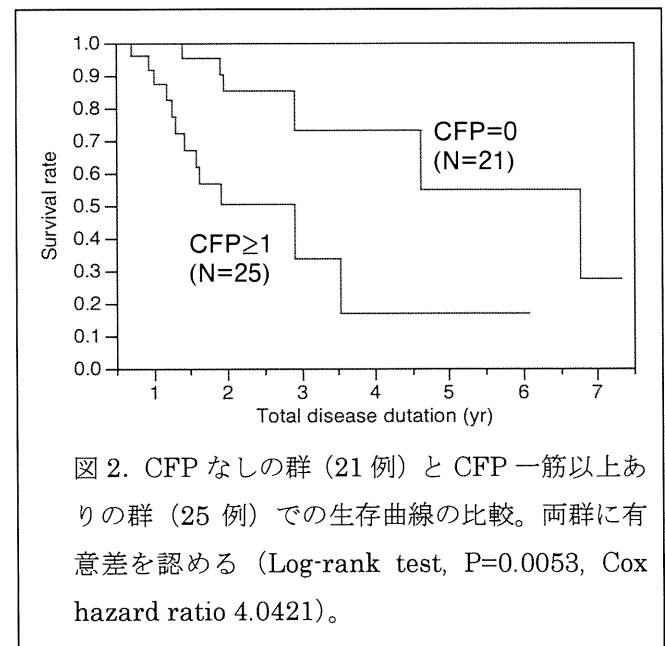


図2. CFPなしの群(21例)とCFP一筋以上ありの群(25例)での生存曲線の比較。両群に有意差を認める(Log-rank test, $P=0.0053$, Cox hazard ratio 4.0421)。

D. 考察

FasciculationはALSにかなり特有の現象として知られているが、本研究結果より、筋電図上確認されるcomplex formのFPが、生命予後を規定する因子であることがあらためて確認された。ALSの診断におけるCFPの重要性については前述したとおりであるが、CFPがALSの病態に深く関わっている現象であることが強く示唆される。

ALSにおけるFPの発生起源については、諸説あるが、一般的には軸索の最も遠位部から発生し

ていると考えられており、病初期に起きる軸索膜の興奮性の変化によるものであることが推察されている。今回の研究では、FP の出現頻度と、検査までの罹病期間との間に相関は認められなかった。通常針筋電図は初回診断時にのみ行われることが多く、経時的変化については未解明であるが、今回の結果からはFP は、筋が残存している限り病期を通じて出現している可能性が高い。

FP が上肢よりも下肢に多かった理由については、統計的有意差がなかったこともあり、意義があることかどうかは不明である。ただ、健常時の軸索膜の興奮性が各神経によって異なっていることも報告されており、また下肢筋と上肢筋では、運動機能や発火頻度が異なっていると考えられるが、それがFP の出現率に影響を与えている可能性はある。最も巧緻運動が要求される単母指外転筋 (APB) や、FDI のほうが小指外転筋 (ADM) よりも軸索膜の興奮性が高く、それがALS の split hand の発症機序に関わっているとも推察されている。同様なことが上肢神経と下肢神経に起きても不思議ではない。

SFP と CFP の病態意義の差がどれだけあるかは未解明である。CFP を認める患者の多くは同時に SFP も有しており、その発生機序自体に大きな差があるとは思いがたい。しかし、CFP の数が多いほど予後が悪いことを示唆する本研究結果は、CFP が病態に深く関わっていることを示唆している。FP が complex form になるために以下の現象が起きることが必要かと推察される。(1) FP の発生部位がより遠位 (筋に近いところ) であり、axon reflex を介して temporal dispersion が起きる、(2) distal axon の膜電位が不安定であるため、axon reflex を経由するときに部分的な slowing や block が起こる、(3) 不完全な再支配 (sprout) はより不安定な axon reflex の原因となる。一般的にALSで見られるFP は、Kennedy 病などの他の神経疾患とは違い、100～500 μ V ほどの低振幅であることがほとんどであることを考えると、十分な再支配による多相性形成の機序は考えにくい。再支配による多相性は、回復の徴候であるが、CFP は逆に予後不良を示唆する因

子であった。このことは CFP は再支配の結果ではなく、軸索膜の不安定性に起因する axon reflex 上の jitter や block によって生じると考えたほうがよいであろう。Awaji 基準では、CFP も不安定となりうると記載されているが、今回は不安定性の評価はできなかった。CFP であってもより jitter や block を伴うより不安定なものを有する患者のほうが、予後が悪い可能性は十分に考えられ、今後の検討課題である。

E. 結論

ALS における complex form fasciculation potential は、他の因子とは独立した予後規定因子である可能性がある。発症機序として、most distal axon や sprout における軸索膜の不安定性 (jitter や block) によるものであることが推察され、病態に関連した現象といえる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表。

2. 学会発表

太田真紀子, 清水俊夫ほか. 筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potentials と予後との関連. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 (5) 名古屋.

清水俊夫, 藤巻由実ほか. 筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential と生命予後との関連. 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2011 (11) 静岡.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得; なし。

2. 実用新案登録; なし。

3. その他; なし。

筋萎縮性側索硬化症における横隔膜超音波検査の臨床的有用性

研究分担者 三輪英人¹⁾

研究協力者 檜皮谷泰寛¹⁾，阪田麻友美¹⁾，井澤眞沙江¹⁾，近藤智善¹⁾

1) 和歌山県立医科大学 神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)において呼吸機能の状態は治療時期を決定する上で重要な因子となる。呼吸機能の評価として横隔膜の厚みをエコーにて測定し呼吸機能との関連性を調べ、カットオフ値の算出、評価者間信頼性を調査をおこない臨床的有用性を検討した。横隔膜厚変化率 (TR) は呼吸機能と相関を認め、 pCO_2 の上昇が認められる前に呼吸機能の悪化をとらえられる可能性が示唆された。横隔膜エコーは非侵襲性かつ簡便であり、ALS の呼吸機能評価に有用であると期待される。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)において呼吸機能の状態は呼吸器装着や気管切開の適応時期の決定や、呼吸器装着を希望しない患者にとっても胃腸造設の時期を決定する上で重要な因子となる。

呼吸機能の評価としては血液ガス分析やスパイロメトリーが主に使用されているが、血液ガスでは呼吸機能の低下が CO_2 retention として現れるまでタイムラグがあり、スパイロメトリーでは球麻痺が原因で検査自体ができない場合も少なくない。

横隔膜の萎縮・筋力低下を評価することにより、呼吸機能の状態を評価できるのではと考え、横隔膜の状態をエコー検査により評価し、呼吸機能との関連について検討を行った。また、検査の信頼性を検討するために評価者間信頼性を検討し、実際に臨床で応用する場合のカットオフ値について検討を行った。

B. 研究方法

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準においてグレードが clinically probable・laboratory-supported ALS 以上の患者 36 名(男 18 名, 女 18 名; 年齢 66.9 ± 7.6)と年齢をマッチさせた対照患者 (健常者および呼吸機能障害のない患者) 19 名(男 13 名, 女 6 名; 年齢 62.2 ± 9.2)に対して 7.5MHz の超音波プローベ (Aplio 80 SSA-770A; Toshiba) を右胸部側壁にあて最大吸気時と安静呼気時の横隔膜の厚さを測定した。横隔膜の厚さは 3 か所で計測し、3 か所の平均値を横隔膜厚とし、最大吸気時の横隔膜厚を安静呼気時の横隔膜厚で割った値を横隔膜厚の変化率 (TR: The thickening ratio) とした。

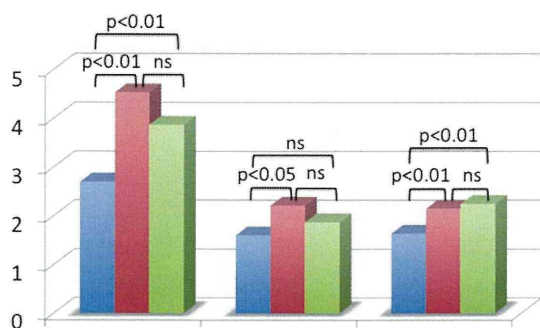
エコー検査日±7 日以内にスパイロメトリー検査をおこない、ALS 患者のうち 17 名は血液ガス検査も施行した。

これらの患者のうち 10 名 (ALS 患者 5 名、対照患者 5 名) において、2 名の評価者により検査をおこない、評価者間信頼性の検討を行った。

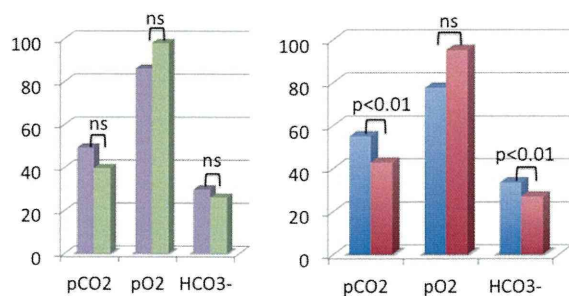
C. 研究結果

横隔膜厚と%VCの間には有意な正の相関が認められ、TRと%VC、 HCO_3^- 、吸気時および呼気時の横隔膜厚との間にそれぞれ相関関係が認められた。ALS患者において呼吸機能が低下している群(%VCが80未満, 50%未満, pCO_2 が45mmHg以上)ではコントロールと比べ有意に横隔膜の収縮率の低下が認められ、TRのカットオフ値はそれぞれ1.82(AUC=0.767), 1.53(AUC=0.884) 1.39(AUC=0.957)であった。また、評価者間信頼性の検討では級内相関係数(Cronbach's α)が0.759と十分な信頼性があると考えられた。

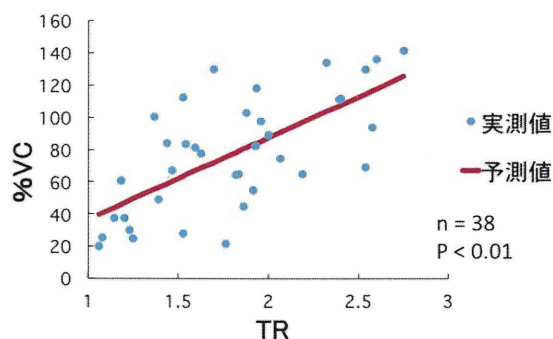
疾患グループ別横隔膜エコー結果



呼吸機能グループ別血液ガス結果



肺活量と横隔膜収縮率の相関



評価者間信頼性の検討

	最大吸気時	安静呼気時	TR
評価者A(n=10)	4.2 ± 1.6	1.9 ± 1.0	2.3 ± 0.6
評価者B(n=10)	4.5 ± 1.9	1.9 ± 0.6	2.5 ± 1.4
級内相関係数 (Cronbach's α)	0.818	0.741	0.759

D. 考察

Uekiら(Thorax 1995)は13人の中年男性において最大吸気時の横隔膜厚と安静時の横隔膜厚をエコーで計測し、最大吸気圧と横隔膜厚の変化率には強い相関があることを報告しており、本研究においては呼吸機能障害を認めるALS患者の横隔膜収縮率は正常と比べ低下を認め、呼吸機能との相関を認めた。

ALS治療ガイドライン2002(日本神経学会)ではNIPPVの適応が%VCが50%未満, pCO_2 が45mmHg以上とされており、またPEGの造設のリスク管理として%VCが50%以上が望ましいとされていることから、TR値が1.4~1.5がALS患者において次の治療に進む一つの指標となると考えられる。

E. 結論

TRは pCO_2 の上昇が認められる前に呼吸機能の悪化をとらえられる可能性が示唆された。横隔膜エコーは非侵襲性かつ簡便であり、評価者間信頼性も十分に認められ、ALSの呼吸機能評価に有用であると期待され、また、呼吸機能異常をきたすその他の神経・筋疾患への応用も期待できる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1.論文発表

なし

2.学会発表

第 50 回 日本神経学会総会

第 51 回 日本神経学会総会

第 52 回 日本神経学会総会

15th EUROPEAN FEDERATION OF
NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS) Congress

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

筋萎縮性側索硬化症および進行性核上性麻痺における 注意機能についての検討

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 矢部一郎¹⁾，伊藤さやか¹⁾，秋本幸子¹⁾，大槻美佳²⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学，2) 北海道大学大学院保健科学研究所

研究要旨

大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様である。特に前頭側頭葉変性症においては、神経病理学的にタウ陽性封入体を伴う大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺 (PSP) などの病型がある一方、ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの病型をも呈する。ALS および PSP では多様な高次脳機能障害を伴うことが知られているが、注意機能についてはまだ十分に検討されてはいない。特に ALS における書字障害は注意機能障害に起因するという仮説もある。そこでわれわれは、これらの疾患の注意機能障害について検討することを目的に本研究を行った。その結果、PSP において注意障害が顕著であったが、その一方、ALS では注意機能は保持されていた。また、PSP 患者の書字では、脱字や文字ミスは軽度である傾向にあったことより、ALS の書字障害は注意機能障害に起因している可能性は低いものと推定された。

A. 研究目的と背景

大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様である。特に前頭側頭葉変性症においては、神経病理学的にタウ陽性封入体を伴う大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺 (PSP) などの病型がある一方、ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの病型をも呈する。おもに ALS においては認知障害や失語、書字障害などの多彩な前頭葉機能障害に由来する高次脳機能障害を呈することが報告されている。そのうち書字障害については、いわゆる失語の部分症状としての失書であるのか、注意機能障害による書字ミスなのかについては、議論の余地がある。われわれは以前、この ALS における書字障害がフル

マゼニル (FMZ) -PET を用いた研究により、前部帯状回の神経脱落による可能性があることを報告し、その病態機序の考察として前部帯状回は注意機能の中核であるので、注意障害による書字ミスである可能性を指摘した。また、前頭葉機能低下を伴う代表的疾患である進行性核上性麻痺についても注意機能障害については十分に検討されてはいない。そこでわれわれは、これらの疾患の注意機能障害について検討することを目的に本研究を行った。

B. 研究方法および対象

北大病院神経内科に通院または入院中の 9 名の ALS および 6 名の PSP 患者について、以下の高次脳

機能検査を施行した。1. MMSE (Mini mental state examination)、2. TMT (Trail Making Test)、3. RCPM (Raven 色彩マトリックス検査)、4. FAB (Frontal assessment battery)、5. CAT (Clinical assessment for attention; 標準注意機能検査)を行った。同時に疾患対照として5名のAlzheimer病(AD)患者にも同様の検査を施行した。統計学的解析は、群間の比較検定にはStudent's t検定またはWelch's t検定を用い、相関解析にはSpearman相関解析を用いた。

(倫理面での配慮)

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究として承認を受け実施した。

C. 研究結果

一般的な認知機能の指標であるMMSEやRCPMについては、他群に比べてAD群で有意に低下していたが($P < 0.01$)、ALS群とPSP群の比較では有意差は認められなかった。前頭葉機能の指標であるFABにおいても、他群に比べてAD群で有意に低下していたが($P < 0.01$)、ALS群とPSP群で有意差は認められなかった。注意機能の要素を含む前頭葉機能指標であるTMTについてはALS群がPSP群より有意に良好な結果であった($P < 0.05$) (図1)。

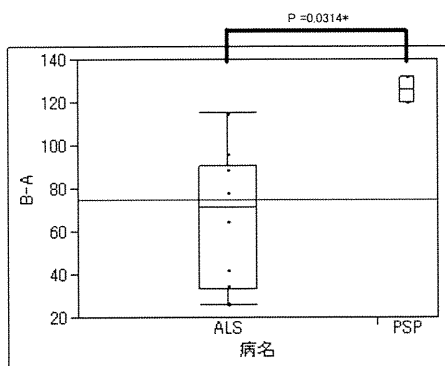


図1. TMT B-Aの結果.

ALS群でより良好な結果であった。

CATにおいては下位検査のうちtapping span、visual cancellation、auditory detection、symbol digit modalities testの各試験において他群と比較し、ALS群において有意に良好な結果であった($P < 0.05$) (図2)。

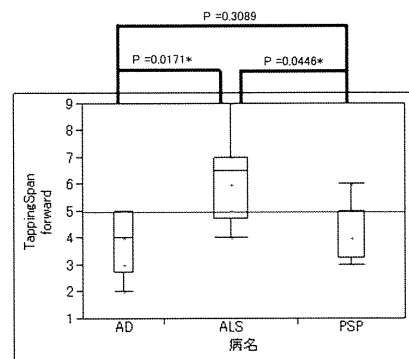


図2. CAT下位検査 Tapping Span Forwardの結果
他群に比べてALS群で良好な結果であった。

これらの結果はPSPには注意障害を顕著に伴うことを示している。また、PSPにおける注意機能障害の重症度と罹病期間との相関については、CAT下位検査のvisual cancellationでのみ有意な相関を認めたが($P < 0.05$)、その他の試験では相関を認めなかった。また、PSPにおいては、誤字や脱字などの書字ミスは軽度である傾向にあった。

D. 考察

今回の結果では、ALS群では注意障害を認めない一方で、PSP群では顕著な注意障害が認められた。また、PSP患者では書字障害は目立たない傾向にあった。以上の結果よりALSにおける書字障害は注意障害に起因しない可能性が高いと推定される。

FMZ-PETを用いた脳機能画像解析では、ALS患者の前部帯状回の神経細胞におけるベンゾジアゼピン受容体結合能と書字機能障害の重症度が有意に相関しており、同部位の神経変性が書字障害に関

与している可能性が示されている。そして、その病態機序の仮説として ALS 患者における注意機能障害の可能性が指摘されていた。しかしながら、今回の結果は注意機能障害以外の病態機序に起因することを示すものであり、前部帯状回が担う書字に関する脳機能については、今後の検討が必要である。

ALS や PSP における注意機能障害の有無は両疾患の療養体制を計画する上でも重要な指標であると考え、今回の検討は少数例による検討であるので、今後より多数例で詳細に検討する必要がある。

E. 結論

1. PSP では重度な注意機能障害を認める一方で、ALS では注意機能は保たれている。
2. ALS において高率に認められる書字障害は注意機能障害以外の病態機序による可能性が高い。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuji-Akimoto S, Hamada S, Yabe I, Tamura I, Otsuki M, Kobashi S, Sasaki H: Writing errors as a result of frontal dysfunction in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2010; 257: 2071-7.

2) Yabe I, Tsuji-Akimoto S, Shiga T, Hamada S, Hirata K, Otsuki M, Kuge Y, Tamaki N, Sasaki H: Writing errors in ALS related to loss of neuronal integrity in the anterior cingulate gyrus. *J Neurol Sci* (in press)

3) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae

S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci* (in press)

4) Sato K, Yabe I, Yaguchi H, Nakano F, Kunieda Y, Saitoh S, Sasaki H: Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. *J Neurol* 2011; 258: 1327-32.

5) 寺江 聡, 飛騨一利, 佐々木秀直; 病態を考慮した脊髄空洞症の診断. *Brain and Nerve* 2011; 63: 969-77.

2. 学会発表

1) 矢部一郎, 秋本幸子, 大槻美佳, 志賀 哲, 玉木長良, 佐々木秀直; ALS における ¹¹C-フルマゼニル (FMZ) -PET 所見. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011

2) 佐久嶋 研, 矢部一郎, 佐々木秀直, 平井 聡, 上原里程, 中野今治; 脊髄空洞症の第二次全国調査. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得; 該当なし
2. 実用新案登録; 該当なし
3. その他; 該当なし

紀伊 ALS-Parkinsonism-Dementia Complex の疾患概念についての考察

研究協力者 葛原茂樹¹⁾，
小久保康昌²⁾

1) 鈴鹿医療科学大学，2) 三重大学医学部神経内科

研究要旨

紀伊半島 ALS/PDC の本体と疾患概念を明らかにするために、12 剖検例の臨床病理学的表現型と過去 50 年間の登録症例 105 例の疫学的検討を行った。臨床病理学的に古典的 ALS (cALS) 群と dementia plus ALS/parkinsonism 症候群に区別され、疫学的には cALS 群が激減して 1980 年代から dementia plus 症候群が増加したこと、ALS/PDC は 1957 年以降の出生者には発生していないことが明らかになった。紀伊 ALS/PDC は、病理学的に ALS 病理と tauopathy の両面を有し、多彩な臨床表現系を示す地域特有の疾患で、遺伝素因を背景に何らかの環境因子の影響下で発症する疾患であることが示唆された。

A. 研究の背景と目的

1960 年代に和歌山県立医科大学グループによる和歌山県古座川町の ALS 多発調査から始まった紀伊半島 ALS 研究¹⁾は、約 50 年が経過した。1990 年代に著者ら²⁾は、ALS 高集積地にグアムのパーキンソン・認知症複合 (parkinsonism-dementia complex: PDC) と同様の疾患が併存することを明らかにした。その後の研究進展については既にレビューしたように³⁾、疫学的には、古典的 ALS (classic ALS: cALS) 例が激減し、PDC を含む認知症併発例 (dementia plus) の増加が起こった。また、臨床的・病理学的研究により、その多彩な臨床病型と、臨床病型に対応した神経病理学的所見、脳病変の生化学的特徴も明らかになってきた。その一方で成因研究に関しては、環境因と遺伝素因のいずれにおいても原因やリスクは明らかになっていない。本研究では、これまでに得られた疫学的知見、臨床病型、神経病理学的所見などを総合して、紀伊半島の ALS-parkinsonism-dementia complex の疾患概念について考察する。

B. 研究方法

紀伊半島の ALS 集積地として知られる穂原地区の患者について、以下の検討を行った。

1. 臨床病理学的にみた疾患表現型について

三重大学で保管している剖検例 12 例について、その臨床症状と病理所見を検討し、臨床病理学的表現型を決定した。臨床表現型は、初期像と経過中に出現する症状に基づいて、古典的 ALS (cALS) 群、ALS とほぼ同時期から認知症を合併する ALSDC (ALS-dementia complex) 群、パーキンソニズムと認知症がほぼ同時期に出現する PDC 群、PDC 症状の確立後に ALS 症状が出現する PDCALS (PDC followed by ALS) 群に分けて、病理所見を検討した。cALS 群には、上肢遠位部から始まる通常型 (common type)、進行性球麻痺型 (PBP)、脊髄性筋萎縮症型 (PMA) が含まれていた。

2. 疫学的変遷

和歌山県立医科大学で登録した患者（発症が 1920 年代～1980 年代）と三重大学で登録した患者（2005 年までに発症）の中で、総数 105 例を対象にして、疾患表現型に従って、その発生率の推移（1945-2004 年）と出生年（全症例）の面から検討した。発生率に関しては、認知症の有無から cALS 群と dementia plus 群（後述）とに分けて検討し、出生年は臨床表現型の特徴を重視して、cALS 群、ALSDC 群、PDC 群（PDCALS を含む）とに分けて検討した。

(倫理面への配慮)

三重大学医学部の倫理委員会の承認を受けて実施され、個人の特定できない形で発表するなど個人情報保護に努めている。

C. 研究結果

1. 臨床表現型と病理学的所見の対応

検討対象にした症例のまとめを表1に示す。家系名のアルファベットA-Fはそれぞれの家系名を示し、同一アルファベットは同一家系からの発症者である。

(1) 肉眼的所見

ALS と ALS-D は粗大な脳萎縮がなく、脳重が正常か軽度減少にとどまったのに対して、PDC と PDC-ALS では脳重減少が顕著であった。

(2) 運動ニューロン病変

臨床表現型において、生前に運動ニューロン症状が明らかであった症例全例 (cALS, ALSDC, PSCALS) だけでなく、PDC 症例の中で、腱反射亢進や四肢筋萎縮など、ALS とは言えない軽度の運動ニューロン症状を呈した症例においても、病理学的には ALS に矛盾しない所見を認めた。脊髄検索例で Bunina 小体が確認できない例があったが、これは染色性など技術的な理由による可能性が高いと考えられた。

(3) アルツハイマー神経線維変化 (NFT)

Gallyas 染色とタウ免疫染色 (AT-8) で検討した。PDC、PDCAL、ALSDC においては、脳幹と側頭葉の内側面に多数の NFT を認め、それ以外の大脳皮質にも、とりわけ側頭葉と前頭葉には広範に NFT が出現し、脊髄では中心灰白質の小型神経細胞内に散見された。これとは対照的に、cALS では、3 例において少量の NFT が解剖学的拡がり広範に出現し、1 例のみに中等量以上の NFT が認められた⁴⁾。これらの所見は定量的に再検討する必要がある。

(4) その他の病変

老人斑は HE 染色標本では 1 例に認められたのみで、Aβ 染色でもびまん性老人斑が散見される程度に過ぎなかった。レビー小体は HE 染色でもはっきりと確認される症例があり、α-シヌクレイン染色では約 1/3 の例に確認された。いずれも、生前にパーキンソン病症状は確認されなかった。TDP-43 免疫組織化

学染色を実施した全例で、海馬歯状回神経細胞には細胞質内封入体が、脊髄前角細胞には skein-like inclusion が認められた。海馬以外の大脳皮質には認められなかった⁵⁾。

表 1 臨床病型と対応する神経病理学的所見

BW: brain weight, D: demented, F: frontal, NA: not available, ND: not described, T: temporal, ?: undetected so far

Family group	Clinical Dx	BW	ALS Pathology			NFT		
			gram	UMN	LMN	Bunina	Mesial temporal	Brain stem
A1	ALS	1190	1+	3+	-	1+	1+	-
B1	ALS	1275	1+	3+	1+	3+	3+	-
D1	ALS	1140	1+	2+	?	1+	1+	-
G1	ALS	1190	3+	3+	2+	1+	2+	-
C2	ALS-D	ND		NA	NA	3+	2+	NA
B2	ALS-D	1210	1+	3+ (XII)	NA	3+	2+	NA
C3	ALS-D	1320	1+	NA	NA	2+	2+	NA
C4	ALS-D	1300	-	2+	2+	3+	3+	1+
A2	PDC	935	1+	2+	?	3+	2+	1+
E1	PDC	1085	1+	2+	?	3+	3+	1+
C1	PDC-ALS	960	3+	2+	+	3+	3+	1+
F1	PDC-ALS	875	3+	1+	1+	3+	3+	-

D: demented NA: not available LB: Lewy
F: frontal ND: not described SP: senile

表 2 1915-2005 年までの病型別患者発症数

	ALS	ALSDC	PDC	PDCALS
1915-	1	0	0	0
1920-	0	0	0	0
1925-	2	0	0	0
1930-	8	0	0	0
1935-	2	0	0	0
1940-	1	0	0	0
1945-	6	0	0	0
1950-	9	1	0	0
1955-	4	1	1	
1960-	6	0	0	0
1965-	3	1	1	0
1970-	3	1	1	0
1975-	4	0	0	0
1980-	2	1	1	0
1985-	0	1	2	0
1990-	4	1	7	2
1995-	3	1	13	1
2000-	2	1	4	2
2005	0	1	0	0
計	60	10	30	5

2. 疫学像の変遷について

1918年～2005年までの5年毎の病型別患者発生数は表2のようであった。この中から1950-2004年までの人口10万人当たりの5年平均発生率(1985年の日本の人口構成に年齢補正)を、cALS群とdementia plus群に分けて図1に示す。cALS群は1950年代には100を超えていたが、その後は急激に減少し、1980年代以降は20未満となった。cALSの減少と入れ替わって、dementia plus群は1980年以降に急増していた⁶⁾。2000年以降の減少は、未登録患者の存在のためか、実際に減少したのかは検討課題である。

次に、横軸に発症年、縦軸に発症時年齢をとって患者分布を示す(図2)と、cALSでは51歳、ALSDCは60歳、PDCとPDCALSでは65歳を中心として患者が分布しており、発症年齢には臨床表現型の間で大きな開きがあった。次にこれらを誕生日と発症年齢で示すと、図3のように、発症者はすべて1956年以前の出生者(最後は20歳発症のcALS)であり、これ以降の出生した住民にはどの病型の発症者も出ていなかった。

出現が認められることが特徴とされた⁷⁾。2つのALS高集積地の疫学的追跡調査は1980年代まで継続されたが、1980年代初頭を最後に新規発生例が見られなくなったため、1991年には多発の終焉が発表された⁸⁾。しかし、著者ら⁹⁾は穂原地区の再調査を実施し、ALS多発の持続と、グアムのPDCと同様の神経病理学的所見を呈するPDC例の存在を明らかにした。

図2 誕生日と発症年齢

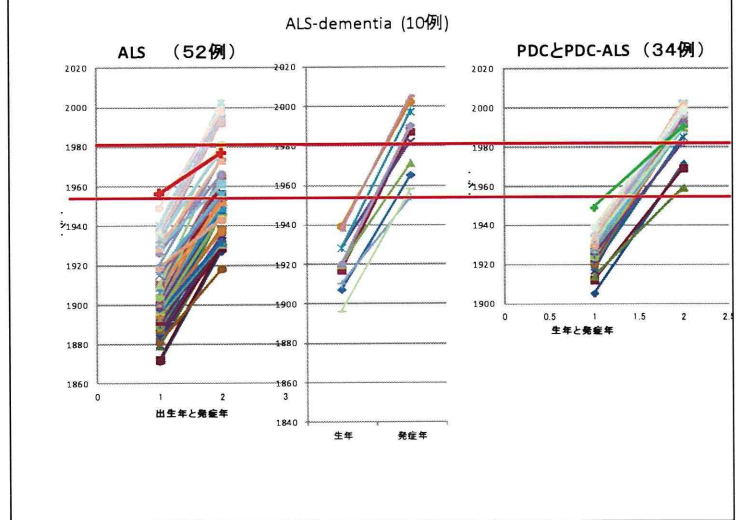


図1 穂原地区のALSとPDCの患者発生率

(人口10万人当たり、1985年の日本の人口構成に年齢補正)

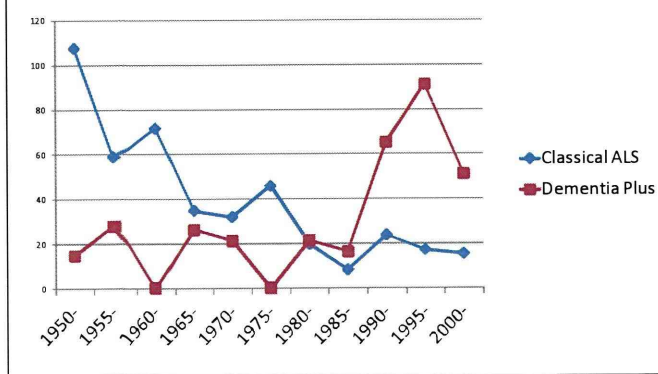
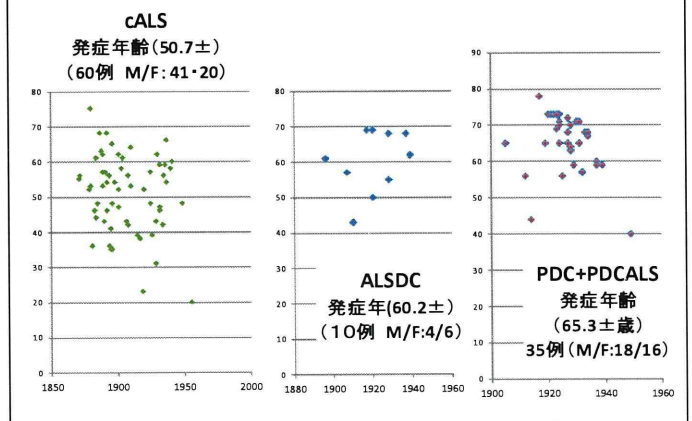


図3 各病型の誕生日と発症年



D. 考察

紀伊半島の南部に位置する和歌山県の古座川地区と三重県の穂原地区は、他地域の数十倍以上の有病率を示すALS高集積地として知られる。この高集積地のALSの臨床症状は通常の古典的ALSと異なるところはないが、主として古座川地区のALSで検討された神経病理学的には通常に加齢変化を超えるNFT

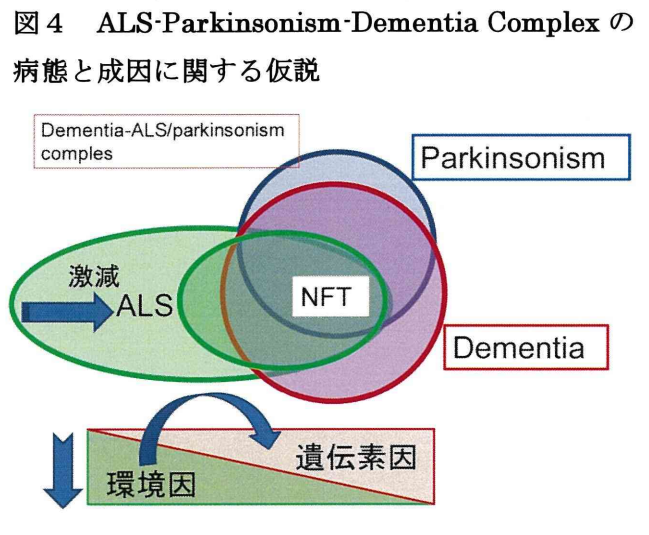
本研究では、古典的な運動ニューロン徴候のみを示し認知症やパーキンソニズムが出現しないcALS例では、病理学的には典型的なALS病理が特徴で、脳萎縮を示さず、加齢性変化を超える出現量のNFTが脳幹と側頭葉に広範に認められたが、その程度は軽度から中等度までであった。一方、PDC症状確立後にALS症状が出現するPDCALSだけでなく、臨床的に

運動ニューロン症状が軽微であった例の一部には、錐体路変性や脊髄前角細胞の変性、Bunina 小体出現などの ALS に矛盾しない病変が見られた。この他に、臨床的には ALS 症状と認知症がほぼ同時に出現するがパーキンソニズムを欠く ALSDC では、病理学的所見は PDCALS と同様であった⁴⁾。これらの知見を総合すると、PDC の一部、PDCALS、ALSDC は神経病理学的にはほぼ同一の疾患であるように見える。運動ニューロン変性が回避された PDC が存在するかどうか、剖検例での詳細な検討が必要であろう。

これらの知見を総合すると、穂原 ALS 高集積地の ALS/PDC には、古典的 ALS 症状を呈して、神経病理学的には ALS 病変が主体で NFT 出現は広範ではあるが量は少ない cALS 表現型と、臨床的に認知症を中核症状として ALS 症状とパーキンソニズムの一方か両方が出現し、神経病理学的には脳萎縮、広範で多数の NFT 出現と、臨床的 ALS 症状の有無によらずに ALS 病変を伴う dementia plus 症候群 (ALSDC、PDC、PDCALS) の 2 つに区分けできる。両者を繋ぐのは ALS 病変であるが、cALS と dementia plus 症候群は連続した単一疾患の異なった表現型であるのか、それとも cALS と PDC という 2 つの疾患があって両者が併発しているのかは、今後の検討課題と言えよう。興味深いのは、疫学的に 1980 年代までに激減したのは cALS 群であり、dementia plus 症候群は増加していた (図 4)。

Oyanagi ら¹⁰⁾は、グアムの ALS と PDC に出現する NFT を半定量的に算定してチャモロ人非神経疾患例のそれと比較し、ALS 群と非神経疾患群の出現量に有意差はなく、PDC 群と他の 2 群との間には有意差を認めた。この解釈から、非神経疾患群脳に出現する NFT はチャモロ人特有の背景病変である¹¹⁾とし、その前提のもとではグアムの ALS はチャモロ人に出現した古典的 ALS であり、グアム ALS という特殊な疾患ではないこと、一方、PDC は NFT が多発する別の疾患単位であること、ALS 罹患は NFT 形成を促進し、その結果 PDC 病変を備えるに至ったものが ALS/PDC であるという仮説を提唱した。ALS と PDC の病理所見観察に基づいた仮説であるが、非神経疾患例の NFT 多発を非病的な背景所見として扱うこと

の是非と、ALS の多発と急減の原因については、更なる検討が必要であろう。本研究で提示した cALS と dementia plus 症候群とを区別する概念は Oyanagi ら¹⁰⁾の仮説と共通するが、紀伊半島 ALS 高集積地では、PDC 症状完成後に ALS が出現している例がほとんどである点は、この仮説に合致しない部分である。



疫学像の変遷に関して、グアムのチャモロ人では第二次大戦直後には他地域の 100 倍前後の発生率であったものが 1970 年代に激減し、1980 年までに他地域の数倍程度までに減少し高集積の消滅が発表された¹²⁾。その後も ALS は減少傾向にあるが、PDC は一旦減少した後は一定数の発生を保ち、近年は高齢者にパーキンソニズムを伴わない認知症だけの症例 (late life dementia) が増加しており¹³⁾、その一部は NFT だけで老人斑が出現しない PDC と同じ病理を示すタウオパチー認知症 (Guam dementia) であることが注目されている¹⁴⁾。

本研究で明らかになったように、紀伊半島 ALS 高集積地においても、cALS が激減して dementia plus 症候群が増加し、1980 年代に発生頻度が入り替わった。認知症だけの症例が増加しているかどうかは、本研究に用いた患者登録が ALS と PDC を対象としたものであったために不明であった。今後の疫学的研究に認知症を含める必要があるだろう。本研究の疫学像の推移でもう一つ注目される知見は、いずれの表現型であれ発症者は 1956 年以前の出生に限られ、1957

年以降の出生者には発症が見られなかったことである。発症年齢は ALS が最も若く（平均 51 歳）、PDC と PDCALS は 65 歳で、ALSDC はその間にあり、発症年齢自体は調査期間内に大きな変化は起きていなかったため、ALS 発症を免れた集団の中から ALSDC、PDC と PDCALS が発生したことになる。ALS の平均発症年齢が 51 歳弱で大多数が 30-70 歳の間に発症していたことを考慮すると、2010 年時点では 1957 年以降の出生者に相当数の ALS 患者が発生している筈であるが、この世代にはまだ患者発生はなかった。この現象は、ALS 発生率を押し上げていた要因の消失によるものと推定され、何らかの環境因の変化を示唆する。

このまま、ALS 発生は減少して終息していくのかどうか、dementia plus 症候群の高発生率は今後も続くのかどうか、今後の発生率の推移を追跡する必要がある。高集積地における ALS 激減が、1950 年代に消えた要因に起因するという仮説に立てば、この要因の制御によって通常の ALS の発症予防や治療が可能になる可能性が出てくる。この道の要因の解明が急がれる。

E. 結論

紀伊半島 ALS 高集積地の ALS/PDC の臨床病型と各々の神経病理学的所見を検討し、古典的 ALS (cALS) 群と dementia plus 症候群に区別されること、疫学的には cALS 群が激減して dementia plus 症候群が増加し 1980 年代に病型のが交替が起こったこと、ALS/PDC 発生は 1956 年出生者までであってそれ以降の出生者には発生していないことが明らかになった。ALS/PDC は遺伝素因を背景に何らかの環境因子の存在下で発症し病型も影響される疾患であることを示唆する。

文献

1) 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 1961;37:417-420.

2) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. Ann Neurol 2001; 49:501-511.

3) 葛原茂樹. 牟婁病-紀伊 ALS・パーキンソン・認知症複合 (特集: 続・日本人の発見した神経疾患) Brain Nerve 2011; 63:119-129.

4) 葛原茂樹、小久保康昌、三室マヤ. 紀伊半島 ALS 症例のアルツハイマー神経原線維変化 (NFT) の分布. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班平成 22 年度 (分担) 研究報告書. 2011 p55-57.

5) 葛原茂樹. TDP-43 と神経変性疾患. 紀伊半島 ALS/PDC と TDP-43. 神経内科 2008;68:565-570.

6) 葛原茂樹、小久保康昌、紀平為子、他. 紀伊半島 ALS-パーキンソン-認知症複合の臨床病型の疫学. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班 平成 21 年度 (分担) 研究報告書. 2010 p 42-45.

7) Yase Y, Yoshida S, Kihira T, et al. Japanese contribution to neuropathology: Kii ALS dementia. Neuropathol 2001; 21:105-109.

8) 吉田宗平. 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 (第 32 回日本神経学会総会シンポジウム: 筋萎縮性側索硬化症の成因をめぐって). 臨床神経 1991;31: 1310-1312.

9) 葛原茂樹. 紀伊半島の ALS-parkinsonism-dementia の家族性発症例. 神経内科 1999; 50: 137-145.

10) Oyanagi K, Makifuchi T, Ohtoh T, et al. Amyotrophic lateral sclerosis of Guam: the nature of the neuropathological findings. Acta Neuropathol; 1994 88:405-412.

11) Anderson FH, Richardson EP, Okazaki H, et al. Neurofibrillary degeneration on Guam - Frequency in Chamorros and non Chamorros with no known neurological disease. Brain 1979; 102:65-77.

12) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek D C. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam.

Neurology 1985; 35:193-198.

- 13) Galasko D, Salmon D, Gamst A, et al. Prevalence of dementia in Chamorros on Guam. Neurology 2007; 68:1772-1781.
- 14) Perl DP, Galasko D. Late onset dementia among the Chamorros of Guam. Third International Research Workshop on Frontotemporal Dementia in ALS organized by Strong M. June 21-25, LondoD: demented NA: not available

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) 葛原茂樹. 牟婁病ー紀伊 ALS・パーキンソン・認知症複合 (特集: 続・日本人の発見した神経疾患). Brain Nerve 2011;63:119-129.
- 2) 葛原茂樹. グアムと紀伊半島にみられる parkinsonism - ALS-dementia 複合. 日本臨牀 2011;69 (増刊号 10 認知症学 下): 455-460.
- 3) Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. Parkinsonism Relat Disord. 2011; Aug 30. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合におけるバイオ マーカーの検討 脳脊髄液中タウ、リン酸化タウ、A β の解析

研究分担者 小久保康昌¹⁾

研究協力者 中山 由衣¹⁾、森本 悟²⁾、葛原茂樹³⁾

1) 三重大学神経内科, 2) 健康長寿医療センター, 3) 鈴鹿医療科学大学

研究要旨

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC) はグアム島と紀伊半島に多発する、地域特異性のあるまれな神経変性疾患である。ALS/PDC では、中枢神経系に大量の神経原線維変化が出現することから、タウオパチーとして分類されている。昨年、我々は紀伊 ALS/PDC のバイオマーカーとして CSF 中におけるリン酸化タウ (p-tau) 濃度が上昇していないことを報告した。本年は、CSF 中の total tau および A β 42 濃度を測定し、他疾患との比較を行った。

〔方法〕紀伊 ALS/PDC (n=12)、アルツハイマー病 (アルツハイマー病; n=9)、パーキンソン病 (PD; n=10)、ALS (n=12)、コントロール (n=5) について、INNOTEST® kit を用いた ELISA 法によって CSF 中の total-tau, p-tau, A β 42 値を測定した。

〔結果および考察〕各疾患群における tau, p-tau, A β の平均値を示す。(単位は pg/ml、括弧内は範囲)。① tau: 紀伊 ALS/PDC:167 (82-310), アルツハイマー病:378 (141-750), PD:116.3 (75-167), ALS:161.1 (75-245), Controls:111.5 (75-169) ② p-tau: 紀伊 ALS/PDC:18.7 (0-45.0), アルツハイマー病:44.6 (10.5-113.8), PD:14.5 (0-27.2), ALS:20.2 (1.1-43.0), Controls:14.3 (0-44.6) ③ A β 42: 紀伊 ALS/PDC:465.4 (196-744), アルツハイマー病:402.2 (262-602), PD:560.8 (432-776), ALS:662.9 (276-955), Controls:631.3 (505-723)。アルツハイマー病の total tau, p-tau 平均値は他の疾患群の平均値と比較して有意に高値であったが、紀伊 ALS/PDC を含むその他の疾患群間では有意差がなかった。また、アルツハイマー病と紀伊 ALS/PDC では、A β 42 平均値は他の疾患群と比較して低下していた。紀伊 ALS/PDC の結果は、PSP/CBD での報告に類似している。最近、我々は紀伊 ALS/PDC の一部の症例では脳内に蓄積するタウ蛋白が 4R>3R であることを認めている。A β 低下については脳内 A β 代謝が変化している可能性がある。

〔結論〕ALS/PDC では、tau, p-tau 値は上昇しないが、A β の低値傾向をみとめ、アルツハイマー病や ALS, PD と鑑別できる可能性のあることがわかった。A β の低下については、ALS/PDC 脳内での A β 代謝の変化を反映している可能性がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC) はグアム島と紀伊半島に多発する、地域特異性のあるまれな神経変性疾患である。ALS/PDC では、中枢神経系に大量の神経原線維変

化が出現することから、タウオパチーとして分類されている。これまで ALS/PDC において脳脊髄液 (CSF) 中のバイオマーカーに関して検討した報告はない。本年は、昨年のリン酸化タウの検討に加えて紀伊 ALS/PDC の新しいバイオマーカーとして CSF 中におけるタウ(tau)、リン酸化タウ(p-tau)、

アミロイドベータ(A β)濃度を測定したので、他の類縁疾患との比較を含めて報告する。

B.研究方法

対象は、紀伊 ALS/PDC 12 例(男性 6 例、女性 6 例、平均年齢 67.9 \pm 3.7 歳、平均罹病期間 5 年 7.5 ヶ月、内訳 ALS 3 例、PDC 9 例)、アルツハイマー病 9 例 (男性 2 例、女性 7 例、平均年齢 61.1 \pm 8.7 歳、平均罹病期間 1 年 11 ヶ月)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 11 例 (男性 8 例、女性 3 例、平均年齢 60.6 \pm 12.6 歳、平均罹病期間 1 年 1 ヶ月)、パーキンソン病 (パーキンソン病) 9 例 (男性 7 例、女性 2 例、平均年齢 71.3 \pm 2.2 歳、平均罹病期間 4 年 5 ヶ月)、Controls (小脳低形成・めまい、平山病、CS、LS、psychosis) 5 例 (男性 4 例、女性 1 例 平均年齢 36.2 \pm 20.3 歳)の脳脊髄液を用いた。

ELISA 法

INNOGENETICS 社の INNOTEST ELISA kit (tau, phospho-tau, A β)を用いた固相免疫測定法によって CSF 中の tau, p-tau, A β 値を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、三重大学倫理委員会の承認に基づき行った。

C.研究結果

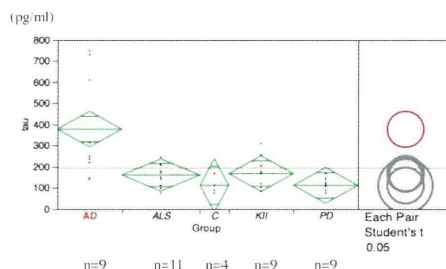
各疾患群における tau, p-tau, A β の平均値を示す。

(単位は pg/ml、括弧内は範囲)。① tau: 紀伊 ALS/PDC:167 (82-310), アルツハイマー病:378 (141-750), パーキンソン病:116.3 (75-167), ALS:161.1 (75-245), Controls:111.5 (75-169) ② p-tau: 紀伊 ALS/PDC:18.7 (0-45.0), アルツハイマー病:44.6 (10.5-113.8), パーキンソン病:14.5 (0-27.2), ALS:20.2 (1.1-43.0), Controls:14.3 (0-44.6) ③ A β 42: 紀伊 ALS/PDC:465.4 (196-744), アルツハイマー病:402.2 (262-602), パーキンソン病:560.8 (432-776), ALS:662.9 (276-955), Controls:631.3 (505-723)。アルツハイマー病の total tau, p-tau 平均値は他の疾患群

の平均値と比較して有意に高値であったが、紀伊 ALS/PDC を含むその他の疾患群間では有意差がなかった。また、アルツハイマー病と紀伊 ALS/PDC では、A β 42 平均値は他の疾患群と比較して低下していた。

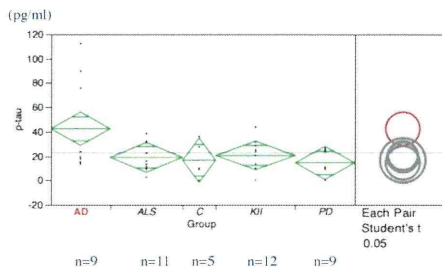
CSF-tau

結果1 CSF-tau



CSF-p-tau

結果2 CSF-p-tau



CSF-A β 42

結果3 CSF-A β 42

