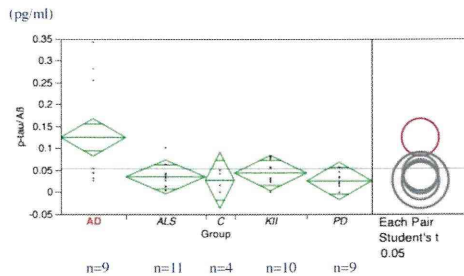


CSF-p-tau/Aβ42

結果4 CSF p-tau/Aβ42



D. 考察

昨年度の検討で、紀伊 ALS/PDC 患者の脳脊髄中のリン酸化タウは上昇していないことをあきらかにした。今年度は、さらに髄液中のトータルタウとアミロイドβ42の濃度を測定し、これらの組み合わせによる診断マーカーとしての有用性を検討した。その結果、紀伊 ALS/PDC では、髄液中のトータルタウとリン酸化タウは上昇せず、アミロイドβ42は減少傾向であることがわかった。これらの結果は、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症での結果に類似している。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おり、タウ、リン酸化タウが上昇しないことと関連がある可能性がある。また、アミロイドβ低下については脳内でのアミロイドβ蓄積や A アミロイドβの代謝が変化している可能性がある。

CSF 中の tau, p-tau, Aβ, p-tau/Aβ 値の組み合わせは、紀伊 ALS/PDC をアルツハイマー病、パーキンソン病、ALS から区別できる可能性がある。特に、近年、グアム島や紀伊半島で認められる late-life dementia form – 認知症のみを呈し、パーキンソニズムや ALS 症状を伴わない PDC の亜型 – とアルツハイマー病との鑑別に有用と考えられた。

E. 結論

紀伊 ALS/PDC のバイオマーカーとして、髄液中のトータルタウ、リン酸化タウおよびアミロイドβを測定した。これらの髄液マーカーの組み合わせは正確な臨床診断に寄与する可能性がある。

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

- ① Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. Cardiac 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy and Lewy Body Pathology in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism–Dementia Complex of Kii, Japan. *Mov Disord.* 26:401-403,2011.
- ② 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.* In press.

2. 学会発表

SHINDO A, KUZUHARA S, KOKUBO Y.
NEUROPSYCHOLOGICAL STUDY OF
PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL
SCLEROSIS/PARKINSONISM-DEMENTIA
COMPLEX OF THE KII PENINSULA OF JAPAN.
22th International Symposium on ALS/MND.
Sydney, Australia 30 November-2 December

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

東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析および

FUS/TLS 遺伝子変異を伴う家系の検討

研究分担者 青木正志¹⁾

研究協力者 加藤昌昭¹⁾, 割田 仁¹⁾, 鈴木直輝¹⁾, 水野秀紀¹⁾,

島倉奈緒子¹⁾, 今野秀彦²⁾, 加藤信介³⁾

1) 東北大学神経内科, 2) NHO 西多賀病院神経内科, 3) 鳥取大学医学部脳病態医科学分野

研究要旨

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その一部の原因として遺伝子異常が報告されている。これまで当科では家族性 ALS 患者の遺伝子検査を行っており、Superoxide dismutase 1 (SOD1), Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)における遺伝子変異を報告してきた。これまでに認められた遺伝子異常とその家系、臨床症状について検討した。

〔方法〕当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 95 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS に加えて TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)についての解析を加えて行った。自験の FUS/TLS 変異を伴う大家系について各症例の臨床像を詳細に調査し臨床経過、病理像を検討した。

〔結果および考察〕23 家系に SOD1 異常、10 家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。10 家系の内訳は点変異が 8 家系 (p.K510E, p.S513P, p.R514S, p.H517D, p.H517P, p.R521C), 挿入変異が 1 家系 (c.1420_1421insGT) であった。TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)に関しては遺伝子異常を伴う家系は 95 家系内では認められなかった。FUS/TLS 遺伝子の R521C 変異に伴う大家系で 5 例の剖検例を得ており、いずれも運動ニューロンの変性のみならず脳幹部に好塩基性の封入体を認めている。異なる時期の剖検例の比較では、FUS/TLS 陽性の封入体の分布の変化が観察された。

〔結論〕これまでに東北大学にて遺伝子検査を行った 95 家系について検討した。今後も患者家系を増やしつつ、新規遺伝子検索の蓄積が重要である。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その一部の原因として遺伝子異常が報告されている。これまで当科では家族性 ALS 患者の遺伝子検査を行っており、Superoxide dismutase 1 (SOD1), Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)における遺伝子変異を報告してきた。これまでに認められた遺伝子異常とその家系、臨床症状について検討した。

B.研究方法

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 95 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS に加えて TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)についての解析を加えて行った。自験の FUS/TLS 変異を伴う大家系について各症例の臨床像を詳細に調査し臨床経過、病理像を検討した。

(倫理面への配慮)

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実

験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報には鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

・東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析

遺伝子解析を行ったところ 23 家系に *SOD1* 異常、10 家系に *FUS/TLS* 遺伝子異常を認めた。TDP43 に関しては遺伝子異常を伴う家系は認められなかった。今回新たに解析した *VCP* 遺伝子についても 95 家系内では遺伝子変異は認められなかった。(図 1)

・*FUS/TLS* 遺伝子変異を伴う家系の臨床症状

FUS/TLS 遺伝子変異を伴う家系の中で、10 家系の内訳は点変異が 9 家系 (p.K510E, p.S513P, p.R514S, p.H517D, p.H517P, p.R521C), 挿入変異が 1 家系 (c.1420_1421insGT) であった。*FUS/TLS* 変異を伴う ALS 全体の臨床病型としては、30 から 40 代発症と比較的若年発症で、経過も 2 年程度と進行速度が速い経過とたどることが分かった。変異によって (S513P 変異) は発症年齢も比較的高齢で進行も遅い症例もあった。5 世代にわたって臨床像の詳細を知ることができた *FUS/TLS* 遺伝子の R521C 変異に伴う大家系では 46 人のうち半分にあたる 23 人が家族性 ALS を発症しており浸透率は 100% と非常に高く見積もられた。35.3 歳で筋力低下を発症し、構音障害、嚥下障害、筋痙縮や筋萎縮を呈する。平均死亡年齢は 37.2 歳であり人工呼吸器を必要とするまで平均 23 ヶ月と若年発症・急速進行性の経過を取ることがわかった。

・*FUS/TLS* 遺伝子変異を伴う家系内での病理像

R521C 変異を伴う大家系内 5 例で剖検が得られており、同一家系内で臨床病期の異なる剖検例での比較を行った。*FUS/TLS* 陽性の好塩基性封入体は、発症早期から脊髓前角および黒質に出現し、長期レスピレータ管理患者においては、淡蒼球、黒質、中脳水道周囲、橋核など広範に分布していることがわかった。

FALS 全 95 家系中	(1991 年から)
<i>SOD1</i> 変異	23 家系
<i>FUS/TLS</i> 変異	10 家系
<i>TDP43</i> 変異	なし
<i>VCP</i> 変異	なし

2011 年 12 月 現在

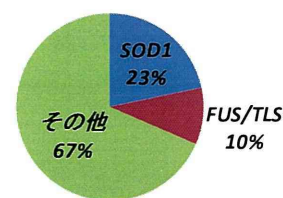


図 1: 東北大学にて遺伝子検査を行った家系における遺伝子変異

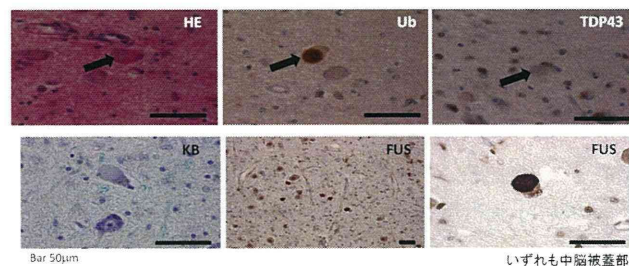


図 2: *FUS/TLS* 剖検にて認められる好塩基性封入体

D. 考察

今回の当科における 95 家系の解析では *VCP* 遺伝子変異を伴う家系は認められず、現在のところ、*SOD1*, *FUS/TLS* 遺伝子の変異が国内の家族性 ALS の原因遺伝子として約 10% 程度をしめることが確認された。

FUS/TLS 変異を持つ ALS は若年発症でかつ病気の進行が非常に早いことが特徴である。変異部位は *FUS/TLS* の C 末端部分に集中しており、変異によっては発症、進行がやや緩やかな変異もあるようである。R521C は全世界で共通してみられる重要な変異である。

同一家系内で発症経過年数の異なる剖検例における病理検討で、*FUS/TLS* 陽性封入体の分布、広がりを確認した。発症早期から錐体路以外にも黒質に封入体の出現を認め、長期レスピレータ管理例では淡蒼球、黒質、中脳水道周囲、橋核など広範に封入体の分布が拡大していることがわかった。

今後も新規報告されてきている遺伝子の機能と ALS 病態への関わりを検討していくことが必要である。

E. 結論

東北大学にて遺伝子検査を行った 95 家系について検討した。今後も患者家系を増やしつ、新規遺伝子検索の蓄積が病態解明に重要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki N, Aoki M, Warita H, et. al. FALS with FUS mutation in Japan with early onset, rapid progress and basophilic inclusion. **J Hum Genet** 55 (2010) 252-4.

2. Suzuki N, Mizuno H, Warita H, Takeda S, Itoyama Y, Aoki M. Neuronal NOS is dislocated during muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol Sci** 294 (2010) 95-101.

3. Ito H, Fujita K, Nakamura M, Wate R, Kaneko S, Sasaki S, Yamane K, Suzuki N, Aoki M, Shibata N, Togashi S, Kawata A, Mochizuki Y, Mizutani T, Maruyama H, Hirano A, Takahashi R, Kawakami H, Kusaka H. Optineurin is co-localized with FUS in basophilic inclusions of ALS with FUS mutation and in basophilic inclusion body disease. **Acta Neuropathol** 121 (2011) 555-7.

2. 学会発表

青木正志、鈴木直輝、割田 仁、加藤昌昭、水野秀紀、島倉奈緒子、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人
FUS/TLS 遺伝子異常に伴う日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討
第 52 回日本神経学会総会 2011 年 5 月 18-20 日 名古屋

島倉奈緒子、鈴木直輝、加藤昌昭、割田 仁、水野秀紀、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人、青木正志 日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討

新規 *senataxin* 遺伝子変異(R2136C)による ALS4 の臨床像の解析

研究分担者 吉良潤一¹⁾

研究協力者 立石貴久¹⁾、雑賀 徹¹⁾、河村信利¹⁾、長柄祐子¹⁾、
橋口昭大²⁾、高嶋 博²⁾、大八木保政¹⁾

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学

研究要旨

41 歳男性。幼少時より凹足あり。35 歳より両下肢脱力、36 歳より両手脱力、排尿障害、37 歳より感覚障害が出現した。CIDP と考え、免疫グロブリン療法、ステロイドパルス療法にて症状は改善していた。神経学的には線維束性収縮、遠位優位の筋萎縮と筋力低下、腱反射亢進、下肢病的反射、感覚低下、排尿障害を認めた。神経伝導検査では運動、感覚伝導速度低下および複合運動活動電位の振幅低下を呈していた。MRI では神経根の肥厚を、神経生検では有髄線維脱落と神経内膜へのリンパ球浸潤を認めた。遺伝子検査にて *SETX* 遺伝子の新規ヘテロ変異 (R2136C) を認めた。本症例は既報告 ALS4 症例に比べ多彩な臨床症状を呈し、免疫学的機序の関与が示唆された。

A. 研究目的

senataxin (*SETX*) 遺伝子変異により ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) だけでなく、常染色体優性遺伝型をとる小児期から若年発症の ALS (ALS4) をきたすことが知られている。ALS4 は今回、我々は新規の *SETX* 遺伝子変異を有する日本初の ALS4 経験した。ALS4 は通常、緩徐進行性で、四肢の高度萎縮を伴う脱力を呈する一方、嚥下障害、呼吸筋障害、および感覚障害がみられないと言われている。本症例は ALS4 の典型的特徴に加えて、感覚障害、神経因性膀胱などを有していた。本研究では本症例の症例の臨床・病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

SETX 遺伝子の新規ヘテロ変異(R2136C)を認めた ALS4 患者における、臨床的、電気生理学的および腓腹神経生検による病理学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

家族調査、遺伝子解析に際しては十分な説明を行い、同意に基づいて行った。

C. 研究結果

症例は 41 歳男性。周産期には特に異常はみられなかった。一人立ちが生後 18 ヶ月(通過年齢 生後 14 ヶ月)、一人歩きは生後 18 ヶ月以降(通過年齢 生後 15 ヶ月)と生育に遅れがみられていた。幼少時より凹足で、走るのは遅く、易転倒性がみられていた。35 歳より両下肢脱力、36 歳より両手脱力、排尿障害が出現した。その後、四肢脱力の増悪、感覚障害が出現した。37 歳時に精査目的で当科に入院した。神経伝導検査にて非対称性に脱随パターンを呈していたため、慢性炎症性脱髄性根多発神経炎を疑い、免疫グロブリン大量療法をおこない、症状は軽快した。以降、症状の増悪に対してはステロイドパルス療法を行い、症状は軽減していたが、四肢脱力は徐々に進行した。38 歳時に自己導尿となった。41 歳時に四肢脱力の悪化により当科に再入院した。

入院時、右上肢に垂れ手を、両下肢に凹足を認めた(図1)。神経学的には四肢・体幹の線維束性収縮、遠位優位の筋萎縮と筋力低下、四肢腱反射亢進、下肢病的反射を認めた。排尿障害のため自己導尿をしていた。嚥下・構音障害、呼吸筋障害はなかった。右上肢と Th9 以下の感覚鈍麻と異常感覚を認めた。

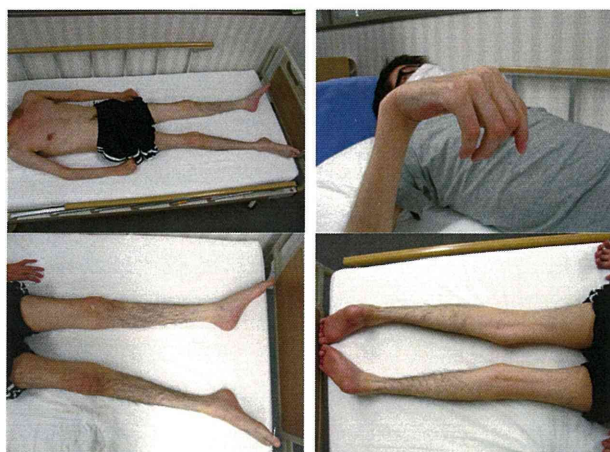


図 1. 患者写真

神経伝導検査では運動・感覚伝導速度低下および複合筋活動電位の振幅低下を呈していた。針筋電図では線維性収縮、巨大運動単位活動電位、多相性神経筋活動電位を認めた。頭部 MRI では軽度のびまん性小脳萎縮を認めた(図2)。脊椎 MRI では頸髄と腰髄神経根の顕著な肥厚を認めた(図3)。運動誘発電位では中枢および末梢の伝導時間の延長を、感覚誘発電位では末梢伝導遅延を呈していた。

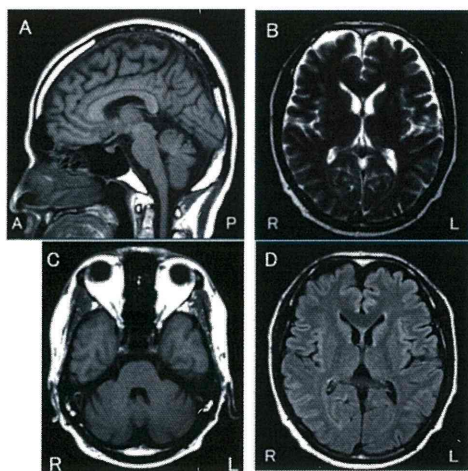


図 2. 頭部 MRI

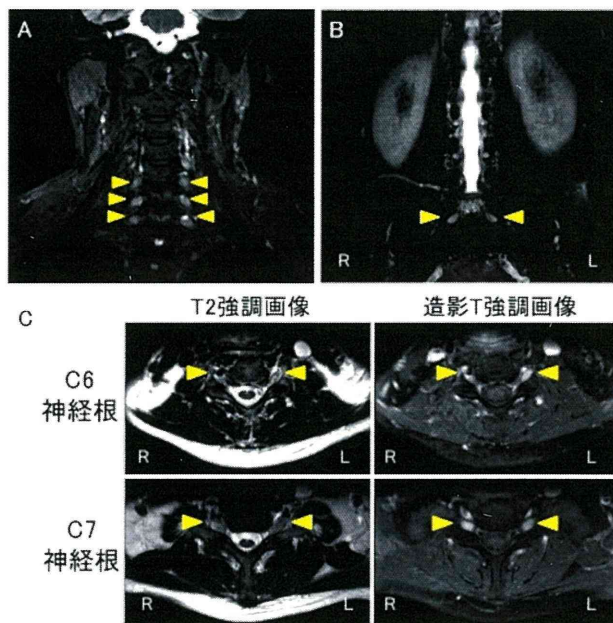


図 3. 脊椎 MRI (A.頸椎冠状断、B.腰椎冠状断、C.頸椎軸位断)

腓腹神経生検で軽度の有髄線維脱落、髄鞘の菲薄化と神経内膜へのリンパ球浸潤を認めた(図4)。

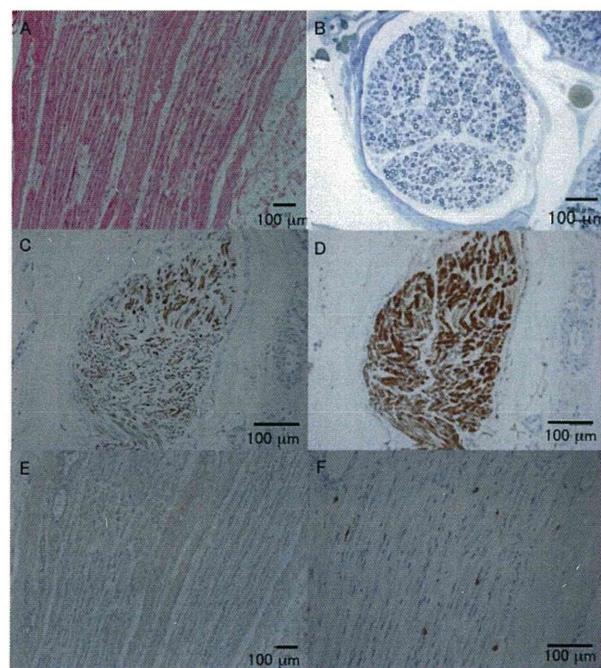


図 4. 腓腹神経生検 (A.HE 染色、B.トルイジンブルー染色、C.Neurofilament 免疫染色、D. S100 免疫染色、E. MBP 免疫染色、F. LCA 免疫染色)

DNA チップを用いた遺伝子解析にて SETX 遺伝子の exon 17 に新規ヘテロ変異である R2136C 変異を認めたが、その他の 26 種類の Charcot-Marie-Tooth 病関連遺伝子は変異を認

めなかつた (図 5)。両親と妹には同様の変異は認めなかつたことから、de novo 変異と考えた。また、コントロール 100 名と遺伝性ニューロパチー患者 850 名では同様の遺伝子変異を認めなかつた。

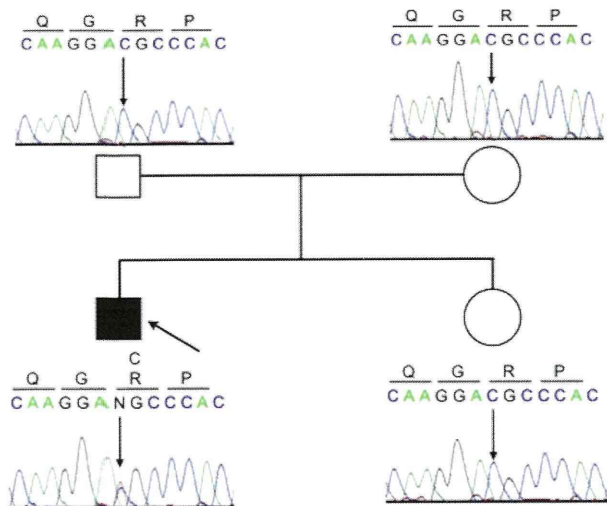


図 5. Senataxin 遺伝子検査

D. 考察

本症例は de novo 変異によって生じた SETX 遺伝子 R2136C 変異を認めた。この変異は正常コントロール症例では見られず、ALS4 の原因遺伝子として既に報告されている R2136H 変異とアミノ酸置換は異なるが、同部位の変異であるため、本症例の原因遺伝子と考えた。

ALS4 は一般的には緩徐進行性の経過を示す一方、本症例では四肢脱力は階段状に再発しており、臨床症状は炎症性ニューロパチーを示唆するような非対称的で多巣性の運動神経障害パターンであった。また、腓腹神経生検では髄鞘の菲薄化と軽度のリンパ球浸潤を認め、MRI では神経根の肥厚を呈し、免疫療法により脱力は改善している。運動誘発電位では中枢、末梢ともに伝導時間が延長している一方、感覚誘発電位では末梢神経障害パターンを呈していた。

これまでの ALS4 報告では感覚障害を呈した報告は見られないが、L389S 変異の一部で剖検例では後根神経節の脱落、後索の変性など潜在的な感覚障害が報告されており、本症例も同様の範疇に

よるものと考えた。しかし、本症例でみられたような炎症性の病態は過去には報告例がない。

SETX は RNA スプライシングの調整に関わるといわれている。SETX の機能障害に伴い、免疫系の遺伝子で他のスプライシングが亢進することにより、ミエリンの構成要素に対する自己免疫反応が生じる可能性がある。

E. 結論

本症例は既報告 ALS4 症例に比較して、感覚障害や神経因性膀胱など多彩な臨床症状を呈した。また、ALS4 の病態について腓腹神経生検所見やステロイド剤に反応性であることから、その病態へ免疫学的機序の関与が示唆された。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

立石貴久、雑賀徹、河村信利、長柄祐子、橋口昭大、高嶋博、本田裕之、大八木保政、吉良潤一、Senataxin 遺伝子の新規遺伝子変異 (R2136C) を伴った ALS4 の臨床、病理学的検討, 第 52 回日本神経学会学術大会 2011.5.18~20 名古屋.

Tateishi T, Saiga T, Kamamura N, Nagara Y, Hashiguchi T, Takashima H, Honda H, Ohyagi Y, Kira J-I. A case of ALS4 with a novel senataxin gene R2136C mutation with partially improved weakness and sensory disturbance of limbs by immunotherapy, 22nd International Symposium on ALS/MND 2011.11.30~12.2 Sydney.

H. 知的所有権の取得状況 (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。

C9ORF72 遺伝子の GGGGCC リピートの異常伸長を認めた FALS

研究分担者 小野寺理⁵⁾

研究協力者 今野卓哉¹⁾，志賀 篤²⁾，辻野 彰³⁾，加藤泰介¹⁾，金井数明⁴⁾，
横関明男¹⁾，江口博人³⁾，桑原 聡⁴⁾，西澤正豊¹⁾，高橋 均²⁾，

1) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野，2) 新潟大学脳研究所 病理学分野，
3) 長崎大学 第一内科，4) 千葉大学 神経内科，
5) 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野

研究要旨

本邦の ALS における c9FTD/ALS の頻度を検討し，その遺伝・病理学的特徴を明らかにすることを目的とした．家族性 ALS の発端者 58 例中 2 例（3.4%）で C9ORF72 遺伝子イントロン 1 内の GGGGCC リピートに異常伸長を認めた．2 例とも欧米人の c9FTD/ALS に関連するリスクアレルを 43 kb にわたり共有していたことから，非欧米人種においても欧米人と同様のリスクハプロタイプを有し，そこから新規に異常伸長が生じる可能性が考えられた．1 例の病理学的検討では，典型的な孤発性 ALS と類似するが，海馬と小脳に p62 陽性，TDP-43 陰性の細胞質内封入体を認め，欧米人の c9FTD/ALS と同様の特徴を有することが明らかとなった．

A. 研究目的

c9FTD/ALS（OMIM 105550）は欧米人で最も頻度が高い ALS であり，強い創始者効果が想定されている．一方で，非欧米人の c9FTD/ALS はこれまで報告されていない．本症の本邦での頻度を検討し，その遺伝・病理学的特徴を明らかとする．

B. 研究方法

日本人 familial ALS（FALS）58 例，sporadic ALS（SALS）110 例およびコントロール 180 例を対象とした．genomic DNA を抽出後，既報（DeJesus-Hernandez M et al. Neuron 2011;72:245-56, Renton AE et al. Neuron 2011;72:257-68）に従い repeat-primed PCR 法で GGGGCC リピートの異常伸長の有無を検討した．リピートを挟むプライマーを用いた PCR によりリピート数の genotyping を行った．また，欧米人の c9FTD/ALS で報告されているリスクハプロタイプ関連の一塩基多型（single nucleotide

polymorphism : SNP）を TaqMan PCR 法と直接塩基配列決定法で検討した．異常伸長を認めた 1 例では病理学的検討を行った．本研究を実施するにあたり，新潟大学倫理委員会の承諾と患者・家族からの同意を得た．

C. 研究結果

FALS の発端者 58 例中 2 例（3.4%）で C9ORF72 遺伝子のイントロン 1 内における GGGGCC リピートの異常伸長を認めた．SALS 110 例，コントロール 180 例には異常伸長例を認めなかった．平均リピート数は 3 群で有意差はなかった（異常伸長例を除いた FALS 群 = 3.96 ± 2.85 ，SALS 群 = 3.31 ± 2.25 ，コントロール群 = 3.62 ± 2.44 ， $p = 0.225$ ，Kruskal-Wallis 検定）．異常伸長を認めた 2 例について，欧米人の c9FTD/ALS に関連するリスクアレルの有無を検討したところ，rs3849942（A アレル）から rs2453556（G アレル）にかけて 43 kb におよびリスクアレル

を有していた。コントロール群において、リスクハプロタイプのタグ SNP である rs3849942 のリスクアレル A の有無により GGGGCC リピート数を比較検討すると、A アレルを有する群は有さない群より有意にリピート数が多かった (平均リピート数: A アレルあり群 = 5.67 ± 2.95 , A アレルなし群 = 3.13 ± 2.02 ; $p < 0.001$, Mann-Whitney U 検定). これは FALS 群, SALS 群においても同様の結果であった (異常伸長例を除いた FALS 群: A アレルあり群 = 5.90 ± 3.91 , A アレルなし群 = 3.36 ± 2.13 ; $p < 0.01$, SALS 群: A アレルあり群 = 5.68 ± 3.21 , A アレルなし群 = 3.04 ± 1.96 ; $p < 0.001$, Mann-Whitney U 検定).

異常伸長を認めた 2 例は、ともに親の発症はなく同胞に発症を認めた。どちらも 60 歳代に、1 例は手の脱力で、もう 1 例は構音障害で発症し、ともに発症 3 年以内に死亡した。認知症やパーキンソニズムの合併はなかった。

病理学的検討を行った 1 例では、運動神経領域に限局した神経細胞脱落とグリオシスを認め、中心前回と脊髄前角の残存神経細胞内に Bunina 小体と TDP-43 陽性細胞質内封入体 (NCI) を認めた。グリア細胞質内にも TDP-43 陽性封入体を認め、錐体路においては NCI より多く認めた。一方、リン酸化 TDP-43 (pTDP-43) 陽性封入体はほとんど認められなかった。頸髄前角において TDP-43 と pTDP-43 の両抗体を用いて蛍光二重免疫染色を行ったところ、残存神経細胞内の TDP-43 陽性スケイン様封入体が pTDP-43 では染色されなかった。c9FTD/ALS では、小脳と海馬に p62 陽性、TDP-43 陰性の細胞内封入体を認めることが報告されており (Al-Sarraj S et al. *Acta Neuropathol* 2011;122:691-702)、本例でも検討を行ったところ、小脳顆粒細胞と海馬の顆粒細胞、CA4 から CA2 にかけての錐体細胞に p62 陽性、TDP-43 陰性の NCI を認めた。

D. 考察

非欧米人で初めて c9FTD/ALS を見出した。2 例とも親の発症がなく同胞の発症を認めたことから、新規に異常伸長が生じた可能性が考えられた。c9FTD/ALS の頻度は、ヨーロッパの FALS の 40%強、

北米の FALS の 23.5%と高頻度であり、強い創始者効果が想定されている (Mok K et al. *Neurobiol Aging* 2012;33:209.e3-8)。一方、フィンランドの SALS の 21%、北米の SALS の 4.1%と SALS においても頻度が高いことから、疾患に関連したリスクハプロタイプはリピートが伸びやすい傾向をもち、そこから新規に異常伸長が生じるという仮説も想定されている

(DeJesus-Hernandez M et al. *Neuron* 2011;72:245-56)。本邦の 2 例のハプロタイプは、家系内の他の親族の DNA が得られていないため決定できないが、2 例とも欧米人の c9FTD/ALS に関連するリスクアレルを 43kb にわたって有しており、日本人においてもリスクハプロタイプを背景に新規に異常伸長が生じる可能性が示唆された。異常伸長のないコントロール群において rs3849942 の A アレルを有するとリピートが長い傾向となった結果は、欧米からの既報

(DeJesus-Hernandez M et al. *Neuron* 2011;72:245-56)と同様であり、これもリスクハプロタイプを背景に新規に異常伸長が生じるとする仮説を支持する。日本人で欧米人より c9FTD/ALS の頻度が低いのは、母集団におけるリスクアレルの頻度が欧米人よりかなり低いことによると思われる (国際 HapMap プロジェクトのデータによると、rs3849942 の A アレルの頻度は、HapMap-CEU 23.5%、HapMap-JPT 7.6%)。ただし、このハプロタイプがどのようにしてヨーロッパから日本へ伝わってきたかは不明である。

病理学的には、変性が運動神経系に限局し、Bunina 小体や TDP-43 陽性 NCI を下位運動神経内に認めるといった古典的な SALS と同様の病理像に加えて、小脳と海馬に p62 陽性、TDP-43 陰性の NCI を有する特徴を認めた。欧米人の c9FTD/ALS でも同様の封入体が報告されており、本邦の c9FTD/ALS においても共通した特徴と言える。ただし、欧米人では核内にも p62 陽性、TDP-43 陰性の封入体を認めると報告されているが、本邦の症例では認めなかった

(Al-Sarraj S et al. *Acta Neuropathol* 2011;122:691-702)。p62 はユビキチン化された蛋白と結合し、これをユビキチンプロテアゾーム系およびオートファゴゾームに運ぶ作用をもつことが知られていることから、c9FTD/ALS で認める p62 陽性封

入体は, p62 が病態に関与する TDP-43 以外のなんらかの蛋白の凝集体を認識している可能性がある。また, 本例の TDP-43 陽性 NCI は pTDP-43 では染まらなかった。これまで病理像が明らかとなっている ALS 型の c9FTD/ALS は欧米で 10 例に満たないが, 同様の特徴は示されていない。TDP-43 と pTDP-43 の染色性の異同については今後の症例の蓄積が必要である。

E. 結論

初めて非欧米人の c9FTD/ALS を見出した。日本人における頻度は低いが, 欧米人と同様のリスクハプロタイプを背景に新規に異常伸長が生じる可能性が示唆された。病理学的には, 古典的な SALS の変性所見に加えて, 小脳と海馬に p62 陽性, TDP-43 陰性の細胞質内封入体を認める特徴を有する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

Optineurin 遺伝子変異 (E478G 優性、Q398X 劣性) 例の臨床病理学的検討

研究分担者 高橋良輔¹⁾

研究協力者 伊東秀文¹⁾，中村正孝²⁾，小牟禮修³⁾，鎌田正紀⁴⁾，和泉唯信⁴⁾，
綾木 孝¹⁾丸山博文⁵⁾，平野朝雄⁶⁾，日下博文²⁾，梶 龍兒⁴⁾，川上秀史⁵⁾

- 1) 京都大学大学院医学研究科臨床神経学，2) 関西医科大学神経内科，
- 3) しんあい病院，4) 徳島大学大学院臨床神経科学，
- 5) 広島大学原爆放射線医科学研究所，6) モンテフィオーレ医学研究所

研究要旨

Optineurin(OPTN)遺伝子変異を伴う筋萎縮性側索硬化症(OPTN-ALS)患者 5 例の臨床所見と 2 例の神経病理所見を検討した。臨床的には中年発症で進行性の上位・下位運動ニューロン徴候に加えて手指変形が認められた。神経病理学的には、運動神経脱落に加えて劣性変異例では黒質・被殻・淡蒼球の変性が認められた。残存運動神経細胞の Golgi 装置は断片化し、神経細胞およびグリア細胞の細胞質内に TDP-43 陽性封入体が認められた。以上から OPTN-ALS は孤発性 ALS と共通の機序で発症している可能性が示唆された。

A.研究目的

本研究では Optineurin(OPTN)変異を伴う ALS(OPTN-ALS)の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法

ヘテロ接合 E478G OPTN 変異を伴う優性遺伝性 ALS 1 家系 3 姉妹(次女・三女で遺伝子変異確定、次女を剖検、三女は存命中) およびホモ接合 Q398X OPTN 変異を伴う劣性遺伝性 ALS 2 家系 2 例(うち剖検 1 例)を臨床・神経病理学的に検討した。

(倫理面への配慮)

剖検組織は剖検時に遺族から研究目的の使用に関する同意を得ており、匿名化して厳重に保管している。病理診断については、臨床病理検討会を開いて最終診断を確定し、主治医およびご遺族に報告している。

C.研究結果

5 例とも中年発症で進行性の上位・下位運動ニューロン徴候を主症状とし、知覚障害や小脳症状、自律神経症状などはみられず、典型的な ALS の臨床像を呈した。しかし 3 例(優性 2 例、劣性 1 例)では進行が緩徐で、人工呼吸器を装着せずに 9 年以上生存している。また、これら 3 例では著明な手指変形が認められたが、単純レントゲンでは明らかな骨破壊像は認められず、ジストニアによる手指変形である可能性が示唆された。さらにこれら 3 例では頭部 CT/MRI にて側頭葉萎縮が認められ、うち優性変異 2 例では抑うつなどの精神症状が認められた。

優性変異例の神経病理所見は、固定後脳重 1,250 g で、外観上は明らかな異常は認められなかったが、断面では軽度の側頭葉内側萎縮がみられた。

光顕的には、脊髄錐体路は淡明化しており、脊髄前角細胞と脳幹の運動神経細胞は明らかに脱落していた。OPTN に対する免疫組織化学では、

前角細胞の細胞質内に OPTN の蓄積が認められたが、明らかな封入体は形成していなかった。Golgi 装置に対する免疫染色では、残存運動神経の約 70%において Golgi 装置が断片化していた。さらに TDP-43 に対する免疫染色では、脊髄・脳幹運動ニューロンの細胞質内に円形・スケイン様封入体(TDP-NCI)が認められたが、これらの封入体は、孤発性 ALS とは異なり OPTN 免疫反応性を欠いていた。

大脳では、運動皮質は比較的保たれていたが、残存 Betz 細胞の Golgi 装置は断片化していた。また、前頭・側頭葉には TDP-43 陽性グリア細胞質内封入体(TDP-GCI)がわずかに認められたが、TDP-NCI は脊髄・脳幹以外にはみられなかった。一方、側頭葉内側の迂回回と扁桃体には嗜銀性顆粒がみられ、嗜銀顆粒性疾患の合併が疑われた。

劣性変異例の神経病理所見は、固定後脳重 840g で、外観上、著明な中心前回（運動皮質）萎縮と、軽度の前頭・側頭葉萎縮が認められた。剖面では被殻が褐色調を呈しており、側頭葉内側部は軽度萎縮していた。

光顕的には、脊髄錐体路は著明に淡明化しており、脊髄前角細胞も脱落していた。OPTN に対する免疫組織化学では有意な染色性は認められず、この症例では OPTN が欠損していることが示された。Golgi 装置に対する免疫染色では、ほぼすべての残存運動神経で断片化が認められた。TDP-43 免疫染色では、優性変異例と同様の TDP-NCI が脊髄前角細胞・脳幹運動神経の細胞質に認められた。

大脳では、運動皮質と被殻は高度に変性し、著明な gliosis と microglia の浸潤が認められ、淡蒼球・黒質にも神経細胞脱落がみられた。さらに、TDP-NCI, TDP-GCI が前頭・側頭葉をはじめ、海馬、尾状核・淡蒼球・視床・黒質・青斑核・橋核・下オリーブ核などに広範に認められた。また、本症例でも側頭葉内側の迂回回と扁桃体に嗜銀性顆粒がみられた。

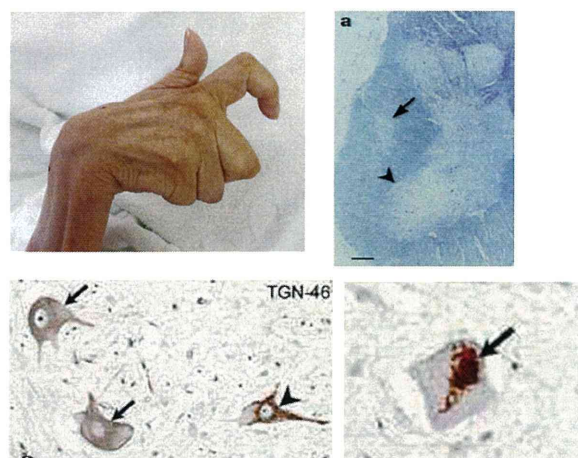


図1 優性症例の臨床神経病理所見

左上：三女にみられた手指変形。

右上：錐体路（矢印）と脊髄前角（矢じり）に変性が認められる。

左下：Golgi 装置に対する免疫染色。Golgi 装置が断片化した前角細胞（矢印）と、保たれた前角細胞（矢じり）が認められる。

右下：脊髄前角細胞の TDP-43 免疫染色。スケイン様細胞質内封入体（矢印）を認める。

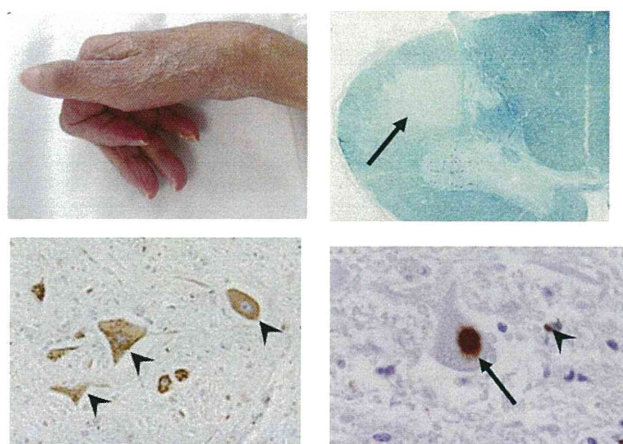


図2 劣性症例の臨床神経病理所見

左上：手指変形。

右上：錐体路（矢印）と脊髄前角変性を認める。

左下：Golgi 装置に対する免疫染色。すべての前角細胞で Golgi 装置が断片化している（矢じり）。

右下：脊髄前角の TDP-43 免疫染色。円形細胞質内封入体（矢印）とグリア細胞質内封入体（矢じり）を認める。

D. 考察

OPTN 優性変異例と劣性変異例では、以下の臨床病理学的共通点が見出された。

1. 成人発症、上位・下位運動ニューロン徴候、手指変形、側頭葉萎縮、緩徐な経過
2. 上位・下位運動ニューロン脱落、Golgi 装置断片化、TDP-43 陽性封入体の出現
3. Bunina 小体の欠如
4. 嗜銀顆粒性疾患の合併

一方、優性例と劣性例の相違点として、劣性例では優性例に比して

1. 発症年齢がやや若い
2. Golgi 装置断片化の頻度が高い
3. TDP-43 陽性封入体の分布が広範
4. 上位運動ニューロン変性が強い
5. 黒質・被殻・淡蒼球の細胞脱落が見られるという点が指摘できる。

Q398X OPTN 劣性変異例は nonsense-mediated mRNA decayにより OPTN がまったく産生されず、OPTN の loss-of-function で発症していることは明らかである。一方、E478G OPTN 優性変異例の発症機序は明らかではないが、劣性変異例と類似の臨床神経病理所見を呈していること、劣性変異例より Golgi 装置断片化や TDP-43 凝集体の程度が軽いことから、dominant-negative の機序による loss-of-function で発症している可能性が示唆される。

今回検討した 5 例のうち、比較的緩徐な進行を呈した 3 例で認められた手指変形と側頭葉萎縮が OPTN-ALS の臨床的特徴であるかどうかは今後の症例の蓄積が必要である。さらに、Golgi 装置の断片化と TDP-43 の蓄積、嗜銀顆粒性疾患の合併、黒質・被殻・淡蒼球の細胞脱落が OPTN-ALS の病理学的特徴であるか否かについても、さらなる剖検症例の蓄積が必要である。

E. 結論

OPTN-ALS は、Golgi 装置断片化と TDP-43 凝集体形成を通じて、孤発性 ALS と共通の機序で ALS を発症している可能性が示唆された。

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

Ito H, Nakamura M, Komure O, Ayaki T, Wate R, Maruyama H, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Okamoto Y, Ihara M, Konishi T, Ogasawara K, Hirano A, Kusaka H, Kaji R, Takahashi R, Kawakami H.

Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation.

Acta Neuropathol. 2011 Aug;122(2):223-9.

2. 学会発表

Ito H, Nakamura M, Komure O, Maruyama M, Wate R, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Ogasawara O, Nakabayashi H, Ayaki T, Okamoto Y, Ihara M, Kaji R, Kusaka H, Hirano A, Takahashi R, Kawakami H.

Clinical and Neuropathologic Investigation of a Family with ALS Associated with Mutated Optineurin.

XVIIth International Congress of Neuropathology. Salzburg, Austria, 2010.

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の進展の初発髄節からの連続性の検討

研究分担者 水澤英洋¹⁾

研究協力者 関口輝彦¹⁾、桑原 聡³⁾、中川正法⁴⁾、叶内 匡²⁾、横田隆徳¹⁾

1) 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

2) 東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部

3) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科

4) 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の症状の進展様式において、身体の一部位に初発して連続した部位に順々に拡大する可能性が近年指摘されている。そこで、今回 ALS 発症早期例における針筋電図検査の所見から前角細胞障害の進展様式を髄節ごとに検討した。対象は、球症状、呼吸症状ないし上肢の筋力低下で初発した孤発性 ALS 患者 21 名とした。運動ニューロンの脆弱性に影響し得る軸索長や筋線維タイプの組成がほぼ同一で、支配髄節のみ異なる一側 2 筋（内側広筋と大腿二頭筋、T10 と L5 傍脊柱筋）をペアとし、これらペア内の 2 筋間で安静時自発電位（線維自発電位、陽性鋭波、および線維束電位）の有無を比較した。検査を施行した 21 症例延べ 42 ペアのうち 8 症例 9 ペアにおいて、ペア内のより尾側の髄節支配筋にのみ安静時自発電位を認めた。発症早期の ALS 症例において複数の症例で初発髄節から非連続的に下位運動ニューロン障害が広がっており、何らかの機序により中間の髄節をスキップしたまま、尾側の髄節に非連続的に障害が及ぶものと考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の臨床症状の進展様式においては、身体の一部位から初発してそこから連続した部位に順々に拡大する可能性が話題になっている（Ravits, *Neurology* 2007 ほか）が、身体を 4～5 部位程度に大まかに分割して検討した報告が主体であり、詳細な臨床的検討はなされていない。分子生物学的には、隣接したニューロン間で異常蛋白が伝播し、神経変性疾患が広がるのではないかという仮説が近年注目されつつあり（Goedert *et al*, *Trends Neurosci* 2010 ほか）、疾患の進行する機序を考える上で重要視されている。ALS の病変が髄節レベルで連続的に進展するの否かは、その進展機序を考察する上で重要な知見と考えられる。そこで今回我々は、ALS 発症早期例における針筋電図検査の所見を用い、前角細胞障害の頭側から尾側への進展様式を髄節ごとに連続的であるか否かを検証した。

B. 研究方法

球症状、呼吸症状ないし上肢症状から初発し、孤発性 ALS を疑われて針筋電図検査を施行し、フォロー中に改訂 El Escorial 診断基準（Brooks *et al*, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000）にて Clinically Probable ALS Laboratory-supported 以上に至った患者 21 名（Clinically Definite ALS 3 名、Clinically Probable ALS 7 名、Clinically Probable ALS Laboratory-supported 11 名）を対象とした（男性 14 名、女性 7 名；49～77 歳、平均 64.7 歳）。初発部位別では球症状 5 名、呼吸症状 1 名、上肢症状 15 名であった。

まず、球症状・呼吸症状初発例では右側、上肢症状初発例では初発側において第一背側骨間筋（FDI；C8/T1 髄節支配）の安静時針筋電図検査を施行した。さらに、同側の初発部位より尾側において、運動ニューロンの脆弱性に影響する因子

として知られている軸索長や筋線維タイプの組成がほぼ同一で、支配髄節のみ異なる2筋（内側広筋（VM；L3 髄節支配）と大腿二頭筋（BF；S1 髄節支配）、T10とL5の傍脊柱筋）をペアとし、これらに加え大腿直筋（L3 髄節支配）、前脛骨筋（L4/5 髄節支配）、腓腹筋（S1 髄節支配）を被検筋とし、安静時針筋電図検査を施行した。各被検筋ごとに10か所から記録し、2か所以上で線維自発電位ないし陽性鋭波を認めたものを脱神経電位陽性とした。うち1か所では60秒間安静時電位を観察、2回以上同一波形の運動単位電位が出現した場合に線維束電位陽性とした。

初回検査時における同一ペア内の2筋間で安静時自発電位（線維自発電位、陽性鋭波、および線維束電位）の有無を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究については、東京医科歯科大学医学部（「筋力低下をきたす疾患の障害分布の検索」、1091番）、千葉大学大学院医学研究科（「神経筋疾患における電気生理学的検査の有用性に関する多施設共同観察研究」、769番）、京都府立医科大学（「筋力低下をきたす疾患の障害分布の検索」、E-367番）における倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

21症例全例において第一背側骨間筋にて安静時自発電位を認めた。21症例中4例において、初回検査時点において既に全ての被検筋に安静時自発電位を認めていた。

下肢ペアにおいて、S1支配筋である大腿二頭筋のみに異常を認め、L3支配筋である内側広筋をスキップしている症例は21例中5例、逆にペアのうち内側広筋のみに異常を認め、連続的な進展に合致する症例は2例であった（表1）。

傍脊柱筋ペアにおいては、L5傍脊柱筋のみに異常を認め、T10傍脊柱筋をスキップしている症例は21例中4例、逆にペアのうちT10傍脊柱筋のみに異常を認め、連続的な進展に合致する症例

は1例であった（表2）。

21例中1例においては下肢ペアおよび傍脊柱筋ペアの双方においてより尾側の髄節支配筋のみに異常を認めるスキップ型のパターンをとっていた。逆に下肢ペアおよび傍脊柱筋の双方において頭側の髄節支配筋のみに異常を認めた例はなかった。

表1 下肢ペアにおける安静時自発電位の出現パターン

FDI (C8/T1)	+	+	+	+
VM (L3)	-	+	+	-
BF (S1)	-	-	+	+
症例数	8	2	6	5
解釈	初期	連続的 進展	びまん性 (進行期)	スキップ 型進展

表2 傍脊柱筋ペアにおける安静時自発電位の出現パターン

FDI (C8/T1)	+	+	+	+
T10 傍脊柱筋	-	+	+	-
L5 傍脊柱筋	-	-	+	+
症例数	2	1	14	4
解釈	初期	連続的 進展	びまん性 (進行期)	スキップ 型進展

各筋の異常出現率を髄節支配ごとに比較すると（図）、L3支配の内側広筋や大腿直筋の異常率は同じ、L5支配の前脛骨筋や傍脊柱筋の異常率もおおよそ等しかった。L3支配筋とL5支配筋の間で比較するとL5支配筋の方が統計学的に有意に

高い異常率を示した（カイ二乗検定、 $p < 0.05$ ）。

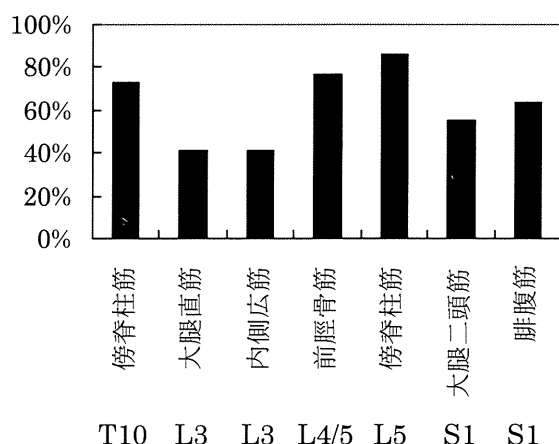


図 下肢および傍脊柱筋の主たる支配髄節と安静時自発電位の出現率

D. 考察

今回の検討では、21 例中 4 例においては初回検査時点で既に全ての被検筋に異常を認め、下位運動ニューロン障害の進展様式は既に評価不能であった。

残る 17 例のうち、初発部位により近い頭側の支配筋をスキップして、尾側の支配筋のみ異常を認めたペアは合計 8 症例 9 ペアに上り、初発部位に近い頭側の支配筋のみに異常を示し、連続的進展を示唆した合計 3 症例 3 ペアを大きく上回った。

頭側に初発した病変がもし連続的に尾側に進展するのであれば、ペアのうち尾側のみに異常を認めることはないはずである。検査上の偽陰性がある程度存在しうるとしても、それだけで頭側のみに異常を認める例よりも多数を占めるという結果を説明しうるとは考えにくく、髄節をスキップして進展する機序の存在を支持するものと考えられる。

また、支配髄節ごとに比較した検討では、L3 支配筋である内側広筋や大腿直筋は障害を受けにくく、L5 支配筋は障害を受けやすいなど、髄節ごとに障害されやすさに差がある可能性が示唆された。

同じ髄節であれば、運動ニューロンの脆弱性に影響すると従来報告されている軸索の長さや生

理学的特性のサブタイプ（FF 型、FR 型、S 型）が異なった筋間でも異常率には差が見られなかったことから、こうした脆弱性とは別の要素が関与している可能性がある。考えうる機序としては、L5 髄節そのものに何らかの脆弱性があり 2nd hit が生じやすいか、脆弱性は従来いわれているように前脛骨筋など特定の筋にあり髄節内での水平方向の進展が極めて早い、といったことが挙げられる。

E. 結論

発症早期の ALS 症例において初発髄節から非連続的に下位運動ニューロン障害が広がっている症例が複数存在しており、何らかの機序により中間の髄節をスキップしたまま、尾側の髄節に非連続的に障害が及ぶものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwahara H, Nishina K, Yoshida K, Nishina T, Yamamoto M, Saito Y, Piao W, Yoshida M, Mizusawa H, Yokota T. Efficient in vivo delivery of siRNA into brain capillary endothelial cells along with endogenous lipoprotein. *Mol Ther* 2011; 19(12): 2213-21.
2. Kubodera T, Yamada H, Anzai M, Ohira S, Yokota S, Hirai Y, Mochizuki H, Shimada T, Mitani T, Mizusawa H, Yokota T. In vivo application of an RNAi strategy for the selective suppression of a mutant allele. *Hum Gene Ther* 2011; 22(1): 27-34.
3. Mayra A, Tomimitsu H, Kubodera T, Kobayashi M, Piao W, Sunaga F, Hirai Y,

Shimada T, Mizusawa H, Yokota T.
Intraperitoneal AAV9-shRNA inhibits target
expression in neonatal skeletal and cardiac
muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;
405(2): 204-9.

4. Uchida A, Sasaguri H, Kimura N, Tajiri M,
Ohkubo T, Ono F, Sakaue F, Kanai K, Hirai T,
Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Ueno T,
Yamamoto M, Sunaga F, Kubodera T, Tomori M,
Sakaki K, Enomoto M, Hirai Y, Kumagai J,
Yasutomi Y, Mochizuki H, Uchihara T,
Kuwabara S, Mizusawa H and Yokota T.
Non-human primate model of amyotrophic
lateral sclerosis with cytoplasmic
mislocalization of TDP-43. *Brain* (in press)

2.学会発表

関口輝彦, 叶内匡, 水澤英洋, 横田隆徳. 筋萎縮
性側索硬化症における下位運動ニューロン障
害の初発髄節からの連続性の検討. 第41回日
本臨床神経生理学会学術集会. 静岡.
2011. 11. 11.

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

我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：JaCALS の解析から

研究分担者 祖父江 元¹⁾

研究協力者 渡辺はづき¹⁾，熱田直樹¹⁾，中村亮一¹⁾，渡辺宏久¹⁾，
千田 譲¹⁾，伊藤瑞規¹⁾，田中章景¹⁾

1) JaCALS 事務局 名古屋大学神経内科

研究要旨

〔目的〕我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後を明らかにするために、多施設共同 ALS 患者前向きコホートである JaCALS データの解析を行った。〔方法〕JaCALS に 2006 年 2 月から 2011 年 9 月に登録され、登録時に人工換気未導入であった ALS 患者 422 例を解析対象とし、noninvasive positive pressure ventilation(NPPV)、tracheostomy positive pressure ventilation(TPPV)の導入率、導入患者の臨床的背景、導入後の転帰と ADL を調べた。死亡または TPPV 導入をエンドポイントと定義し、TPPV 導入後も 1 年間の予後と ADL を追跡した。〔結果〕JaCALS 登録後にエンドポイントに到達した ALS 患者 212 例のうち NPPV 導入は 27.8%、TPPV 導入は 21.2%でなされ、若年発症、病型下肢型の患者で NPPV 導入率が高く、若年発症、NPPV を経ている患者で TPPV 導入率が高かった。NPPV 導入からエンドポイントまでの期間の中央値は 12.0 ヶ月であり、発症から NPPV 導入までの期間が短い例は NPPV 導入後エンドポイントまでの期間が短かった。TPPV 導入後の 1 年生存率は 83.3%であった。TPPV 導入 1 年後でも経口摂取が 18%、上肢機能が 23%の患者で残存していた。〔結論〕本研究により、我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状、NPPV および TPPV 導入後の生存、ADL などの予後を明らかにした。ALS 患者呼吸管理の治療方針決定の際の適切なインフォームドコンセントのために、患者や介護者へ提示できる情報として重要と考えられる。

A. 研究目的

ALS の換気補助療法は経過予後に大きな影響を与える。しかし、我が国における多施設での縦断像データは少ない。また、横断的調査では、我が国は欧米と比較し TPPV 導入率の高い国と捉えられている。この背景を踏まえ、我が国の noninvasive positive pressure ventilation(NPPV)、tracheostomy positive pressure ventilation(TPPV)の導入率、導入患者の臨床的背景、そして NPPV/TPPV 導入後の転帰と ADL を明らかにするため、縦断的前向き ALS 患者コホートである JaCALS(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research)の解析を行った。

B. 研究方法

JaCALS に 2006 年 2 月から 2011 年 9 月に登録され、登録時に NPPV/TPPV 未導入であった ALS 患者 422 例を解析対象とした。JaCALS では、登録後 3 ヶ月おきに臨床研究コーディネーターによる電

話調査を行い、代表的な ALS 重症度スケールである ALSFRS-R や予後について、縦断的、前向きに調査を行った。解析患者の内訳を図 1 に示す。エンドポイントを TPPV 導入もしくは死亡と定義した。

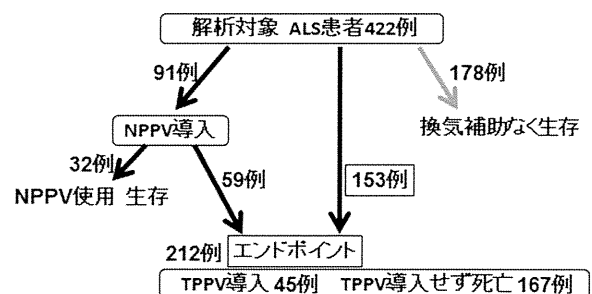


図 1. 解析患者の内訳

NPPV/TPPV 導入後の転帰について、Kaplan-Meier 法による NPPV 導入からエンドポイントまでの期間の生存解析、および TPPV 導入から

死亡までの期間の生存解析を行った。また、NPPV導入後の生存曲線を左右する因子の検討を、因子ごとのログランク検定により行った。NPPV/TPPV導入後のADLについては、導入1年後まで、実用的機能(聞き取り可能な発語機能、わずかでも経口摂取可能な嚥下機能、ペンが握れる・スプーンを口までもっていけるといった実用的上肢運動機能、独立歩行)の残存割合を経時的に追跡した。

C. 研究結果

1) NPPV導入率と導入患者の臨床的背景

JaCALS登録後にエンドポイントに到達したALS患者は212例であり、そのうちNPPVは27.8%の患者で導入されていた。導入患者の臨床的背景の検討では、若年発症の患者で導入率が高く、病型は下肢型の患者で導入率が高く、球麻痺型で導入率が低かった(表1)。

表1.NPPV導入患者の臨床的背景

* significant(p<0.05)

	NPPV導入群	非導入群	p-value
患者数	59 (27.8%)	153 (72.2%)	
性別, 男性/女性比	1.68	1.49	0.704
発症年齢(中央値63.75歳)	59.6±9.78	64.2±10.3	0.003*
63.75歳未満	38(35.5%)	69(64.5%)	
63.75歳以上	21(20.0%)	84(80.0%)	
病型 普通型	19(21.6%)	69(78.4%)	
下肢型	30(44.1%)	38(55.9%)	
球麻痺型	7(17.1%)	34(82.9%)	0.022*
呼吸筋麻痺型	0(0%)	3(100%)	
首下がり型	0(0%)	3(100%)	
BAD型	2(33.3%)	4(66.7%)	
全身麻酔を伴う手術歴あり	20(27.4%)	53(72.6%)	0.919

2) NPPV導入患者の導入後の転帰

NPPV導入患者91例について、NPPV導入からエンドポイントすなわちTPPV導入もしくは死亡に至るまでの生存解析を行い、NPPV導入からエンドポイントまでの期間の中央値は12.0ヶ月であった(図2)。

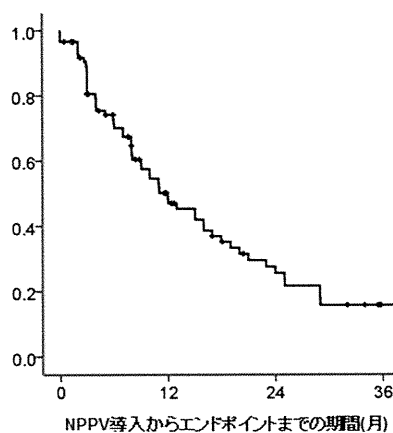


図2.NPPV導入患者のNPPV導入後の生存解析

次に、NPPV導入後の生存曲線を左右する因子の検討を、因子ごとのログランク検定により行った。発症年齢、病型、NPPV導入直前 ALSFRS-R などについては、いずれもNPPV導入後の予後と有意な関連を認めず、発症からNPPV導入までの期間についてのみ有意な関連を認めた(p=0.018)(表3)。

NPPV導入からエンドポイントまでの期間の中央値は、発症～NPPV導入が2年未満の群(n=25)で8.0ヶ月、2～4年の群(n=36)で11.0ヶ月、4年以上の群(n=27)で23ヶ月であり、発症からNPPV導入までの期間が短い群で有意にNPPV導入からエンドポイントまでの期間が短かった(図3)。

表2.NPPV導入後の生存曲線を左右する因子の検討

* significant(p<0.05)

因子	患者数	p-value	
発症年齢(歳)	58.6歳未満 44 / 58.6歳以上 44	0.227	
性別	男性 56 / 女性 32	0.515	
病型	普通型28, 下肢型45, 球型11, その他4	0.391	
NPPV導入直前のALSFRS-R	27点未満 37 / 27点以上 41	0.209	
NPPV導入直前の ALSFRS-R低下率 (1年あたり)	総スコア	7.11未満39 / 7.11以上39	0.068
	球症状サブスコア	0.70未満39 / 0.70以上39	0.960
	上肢機能サブスコア	2.70未満39 / 2.70以上39	0.403
	下肢体幹機能サブスコア	2.45未満39 / 2.45以上39	0.085
NPPV導入直前の機能	呼吸機能サブスコア	0.27未満38 / 0.27以上40	0.723
	発語	不能18, 残存67	0.589
	嚥下	不能12, 残存73	0.156
	上肢機能	廃絶21, 残存63	0.917
NPPV導入直前の機能	独立歩行	不能39, 残存21	0.526
	寝返り	不能37, 残存38	0.937
発症からNPPV導入までの期間	4年未満 61, 4年以上 27	0.018*	
NPPV導入時の球症状の存在	あり 59, なし 19, 不明 10	0.093	
初発症状	上肢筋力低下	あり32, なし56	0.972
	下肢筋力低下	あり47, なし41	0.848
	構音障害	あり12, なし76	0.868
	嚥下障害	あり2, なし86	0.465
	頸部筋力低下	あり2, なし86	0.902

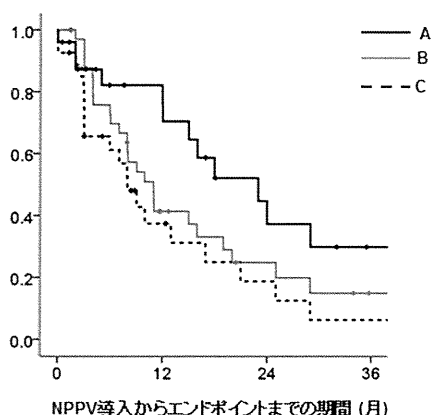


図 3.発症から NPPV 導入までの期間の異なる NPPV 導入後の生存解析

発症から NPPV 導入までの期間によって、NPPV 導入患者を 3 群：A 発症～NPPV 導入が 4 年以上の群(n=27)；B 2～4 年の群(n=36)；C 2 年未満の群(n=25)に分け生存解析を行った。発症から NPPV 導入までの期間が短い群(B+C)は、NPPV 導入からエンドポイントまでの期間が有意に短かった(p=0.018)。

NPPV 導入 1 年後までの実用的機能残存割合については、NPPV 導入前後での大きな低下はみられず、導入 1 年後に発語が 50%、経口摂取が 60%、上肢機能が 40%の患者で残存していた。

3) TPPV 導入率と導入患者の臨床的背景

JaCALS 登録後にエンドポイントに到達した ALS 患者 212 例のうち、TPPV は 21.2%の患者で導入されていた。導入患者の臨床的背景の検討では、若年発症の患者、NPPV 導入を経ている患者で導入率が高かった(表 4)。

表 4. TPPV 導入患者の臨床的背景

*significant(p<0.05)

	TPPV導入群	死亡群	p-value
患者数(エンドポイント到達患者に占める割合)	45 (21.2%)	167(78.8%)	
性別, 男性/女性比	1.50	1.55	0.918
発症～エンドポイントまでの期間(年)	3.35±2.73	3.30±2.32	0.901
発症年齢(歳)	59.8±9.69	63.7±10.4	0.026*
63.6歳未満	33(31.4%)	72(68.6%)	
63.6歳以上	12(11.2%)	95(88.8%)	0.000*
エンドポイント到達直前 ALSFRS-R	18.4±10.6	19.6±10.2	0.566
NPPV導入のある例	21(35.6%)	38(64.4%)	0.002*
病型普通型	18(20.5)	69(79.5%)	
下肢型	15(22.1)	38(77.9%)	
球型	9(22.0)	32(78.0%)	0.222
首下がりに型	0(0)	3(100%)	
BAD型	1(16.7)	5(83.3%)	

4) TPPV 導入患者の導入後の転帰

TPPV 導入患者 45 例について、TPPV 導入から死亡までの生存解析を TPPV 導入 1 年後までの期間において行った(図 4)。TPPV 導入後の 1 年生存率は 83.3%であり、導入 1 年後までの死亡は 5 例あり、その死因の内訳は、肺炎が 2 例、呼吸不全が 2 例、事故が 1 例であった。

TPPV 導入 1 年後までの実用的機能残存割合については、TPPV 導入前後での低下が目立ったが、導入 1 年後でも経口摂取が 18%、上肢機能が 23%の患者で残存していた。発語は導入 1 年後時点で 2%の残存率であった。

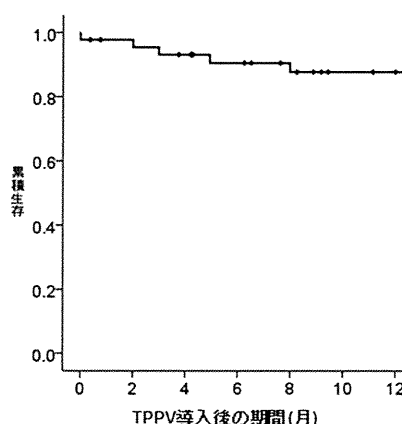


図 4.TPPV 導入患者の TPPV 導入後の生存解析

A. 考察

本研究では、縦断的解析における我が国の NPPV および TPPV 導入率を明らかにした。これまで、ALS 臨床調査個人票データ、つまりある時点における横断像の解析において、NPPV 導入率が 7.2%、TPPV 導入率が 29.3%であったとの報告(Atsuta N, et al.J Neurol Sci.2009)がある。これに対し、本研究結果は縦断像解析における導入率、つまり経過を通じて導入される割合であり、NPPV 導入率が 27.8%、TPPV 導入率が 21.2%であった。横断像と縦断像の導入率に差を認めるが、患者の全経過の中で NPPV 使用期間が短期間であるため、横断的解析での導入率は数値が小さく算出され、一方、TPPV 導入患者は導入後長期に生存されることが多く、横断的解析での導入率は数値が大きく算出されると考えられる。本研究結果における換気補助療法の導入率は、我が