

図1 PSPの病理学的サブタイプ

Typical PSP type : 典型的な病変分布を示す、Pallido-nigra-luysian type:淡蒼球・視床下核、黒質に病変が限局、CBD type : 大脳皮質に左右差のある変性を示し、脳幹部被蓋・小脳歯状核の変性が軽い。

初期にSCDと診断されていた。初期にSCDと診断されたPSPはPSP75例中14.7%、PSP-Rでは22%と比較的大きな割合を示した。PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)は9例(12%)、PSP-Parkinsonismは5例(6.7%)、PSP-CBS4例(5.3%)、PSP-PNFA、PSP-FTDは各1例(1.3%)、発症1年以内の3例と罹病期間24年の1例、詳細不明の1例は臨床像の解析から除外した。

臨床像と病理像を対応させると typical PSP typeは臨床的にPSP-Richardsonに、PNL typeはPSP-parkinsonismないしPSP-PAGFに対応した。初期にSCDと診断された症例は、画像で脳幹部・小脳萎縮(第4脳室拡大)がみられたことが診断に影響し、小脳歯状核・上小脳脚、小脳白質、Purkinje細胞、橋核などの小脳遠心路系、求心路系の変性が強いとともに、剖検時にはPSPの変性の広がりや程度が全体的に強く、変性の高度な typical PSP typeに含まれる傾向を認めた。小脳・橋の変性が初期から強く進む臨床病理像の存在が示唆される⁷⁾。

またPSPの組織学的所見では病変の広がりや程度が強い場合にはタウ陽性のグリア病変 tufted-astrocyte、coiled body、threadsが多数出現し、病変が限局するPNL typeではtufted-astrocyteの出現量も少数かつ形態的にも atypical な形態を示す傾向を認めた。

2) CBDの病理学的スペクトラム

病理学的にCBDと診断された29例中、合併病理像のある3例(MND-TDP proteinopathy 1例、DLB 1

例、脳性麻痺1例)を除いた26例を検討した。平均発症年齢は63(51-77)歳、平均罹病期間6(3-13)年、平均死亡年齢69(54-83)歳。CBDの病理像は病変分布により3つに類型化され(図2)、左右差のあ

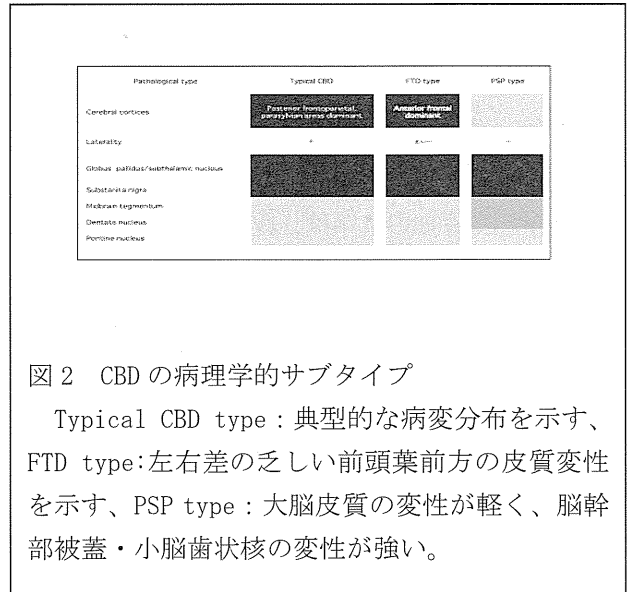


図2 CBDの病理学的サブタイプ

Typical CBD type : 典型的な病変分布を示す、FTD type:左右差の乏しい前頭葉前方の皮質変性を示す、PSP type : 大脳皮質の変性が軽く、脳幹部被蓋・小脳歯状核の変性が強い。

る皮質病変を伴う typical CBD typeは10例(38%)、両側前頭葉萎縮の強い frontotemporal dementia(FTD) typeは4例(15%)、大脳皮質病変が軽度で淡蒼球・視床下核、黒質の変性が主体でPSP様の病変分布を示すPSP typeが12例(46%)であった。typical CBD typeは左右差のある大脳皮質の変性が ballooned neuron、pretangle、threads、astrocytic plaqueなどのタウ病理として出現し、FTD typeでは前頭葉前方の変性が強く、PSP typeでは皮質変性は軽くタウの出現量も少ないが、組織学的なタウの細胞病理はCBDそのものを示した。臨床像との対応では⁸⁾、臨床的にCBS(9例)と失語症(1例)を呈した10例はすべて typical CBD typeの病理像を示し、frontal behavioral syndromeを呈した4例はFTD type、PSP syndromeを示した12例は病理学的にPSP typeを示した。

1) PSPとCBDの病理の差異

CBD全例に側頭葉内側面を中心に argyrophilic grain (AG)の出現を認めた。AGは加齢に伴い出現することが知られているが、CBDの死亡時年齢は62.9歳と若く、またNFTのBraak stageがIないしIIと低いことから、単なる加齢による出現ではなくCBDの4Rタウオパチーの病理に密接に関連して出現していると考えられた。

PSP と CBD を区別できる病理像として、小脳歯状核と上小脳脚の変性に着目した。PSP と CBD では小脳歯状核と上小脳脚の変性程度には重なりがみられるが、PSP ではより小脳歯状核の変性が強く、上小脳脚の萎縮が強い傾向がみられ、画像診断に活用できる可能性が示唆された。

D. 考察

1) PSP と CBD の病変の重複

病理学的な変性の首座は、typical な PSP では淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核に、typical な CBD では左右差を伴う大脳皮質・白質、淡蒼球優位の基底核、黒質にある。Atypical な PSP では、淡蒼球・視床下核、黒質に変性が限局して脳幹被蓋や小脳歯状核の変性が軽い場合、あるいは大脳皮質に左右差を伴う変性を示す。Atypical な CBD では、前頭葉前方の強い変性や PSP 的な脳幹部や小脳歯状核に強い変性を伴い大脳皮質・白質の左右差を示す変性を欠くことが示された。PSP と CBD では病変分布に重複があり、これが両疾患の臨床像を区別し難いものになっている病理学的基盤と考えられる。

Atypical な PSP/CBD とされた臨床像の頻度は、例外的とするにはあまりに多い割合を占めることが明瞭である。従って、臨床像の認識として、このような広い variation を取り込んだスペクトラムを想定した疾患概念を再構成することが望ましい。

2) タウ病理の差異

タウの細胞病理は、PSP では線維形成が明瞭で、神経細胞やグリア細胞の細胞体や近位部の突起に凝集する NFT、tufted astrocyte、coiled body であり、CBD では線維形成性が乏しく、突起のより遠位部に封入体が形成される pretangle、thread、astrocytic plaque であり、これらは形態学的に明確に区別可能で、重複はないと考えられる。つまり、病変分布が似ていても、そこに起きている細胞障害は異なっていることを示している。この基盤となるタウの分子レベルの相違を明らかにすることは重要である。

さらにこのような細胞障害の相違が、どのような臨床像、画像所見、あるいはバイオマーカーで探索することが可能か、あるいはそのヒントはどこにあるのかが問題となる。

E. 結論

1) PSP と CBD は、臨床病理学的に広いスペクトラ

ムがあり、その広がり理解が重要である。

2) PSP と CBD は病変分布に重複が多いため、両疾患を両面的に鑑別疾患として考慮する必要がある。

3) タウの細胞病理は明確に 2 疾患を区別可能であり、類似した病変分布を識別する方法や生体マーカーを探索することが重要である。

文献

1. Steele J, et al.: Arch Neurol 10:333-59, 1964
2. Rebeitz JJ, et al.: Arch Neurol 18:20-33, 1968
3. Hauw JJ et al.: Neurology 44:2015-9, 1994
4. Dickson et al.: J Neuropathol Exp Neurol 61:935-46, 2002
5. Williams DR et al.: Brain 128:1247-58, 2005
6. Williams DR et al.: Mov Disord 22:2235-41, 2007
7. Kanazawa M et al.: Mov Disord 24:1312-8, 2009
8. Armstrong MJ et al.: Neurology 80:492-503, 2013
9. Yoshida M: Neuropathology 26: 457-470, 2006
10. Tatsumi S et al. JNEN 73:30-38, 2014

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tatsumi S et al. Argrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 2014; 73(1):30-38
2. Riku Y, et al. Lower motor neurons are commonly involved in TDP-43-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. JAMA Neurology in press
3. Iwasaki Y, et al. Senile onset frontotemporal lobar degeneration with TAR-DNA binding protein 43 proteinopathy primarily presenting with wasteful habits. Psychogeriatrics. 2013;13(4):260-4.

4. Yonekawa T, et al..A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Nov 22. [Epub ahead of print]
5. Riku Y, et al. Extensive aggregation of α -synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. Acta Neuropathol Commun. 2013 ;1(1):12.
6. Takahashi Y, et al. ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. Am J Hum Genet. 2013 93 :900-5. Epub 2013 Oct 10.
7. Kuru S, et al. Immunohistochemical localization of spatacsin in α -synucleinopathies. Neuropathology. 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]
8. 吉田眞理. タウオアパチーの神経病理. Brain Nerve 2013;12:1445-1458

学会発表

1. 吉田眞理. タウオパチーにおける astrocyte の封入体 -astrocytic plaque, tufted astrocyte, bush-like astrocyte と thorn shaped astrocyte- 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京、4,2013
2. 吉田眞理. 感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) の神経病理 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京 5.2013
3. 辰己新水、三室マヤ、岩崎靖、橋詰良夫、柿田明美、高橋均、吉田眞理。CBD 33 例における側頭葉病変の病理学的検討 : 側頭葉における Grain. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会. 新潟 6.2012

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

本研究班では、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において、complex fasciculation potential（CFP）と生命予後との関連、横隔神経伝導検査の複合性運動活動電位（CMAP）の振幅と生命予後との関連、呼吸器装着後の進行期 ALS 患者の意思伝達障害のステージ分類の提案とその予測因子に関する研究を行った。CFP の広範囲な分布は生命予後不良の兆候であり、また検査時の横隔神経 CMAP の低下は生命予後不良を予測する。また意思伝達障害ステージ II への進展因子として、発症 2 年以内の呼吸器装着と、完全四肢麻痺の出現、ステージ V（完全閉じ込め状態）への進展因子として、発症 2 年以内の眼球運動制限出現が検出され、呼吸器装着後の機能予後を推定する上で参考になると考えられた。

研究分担者：清水 俊夫

所属機関名：東京都立神経病院 脳神経内科

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の的確な診断、それに基づく正しいインフォームドコンセント、的確な病状評価に基づく予後予測とそれに基づく治療方針の決定は、患者の「生活の質（QOL）」を左右する重要な課題である。また人工呼吸器装着後の患者において QOL に大きく影響する因子は、意思伝達障害（コミュニケーション障害）である。

本研究班では、病初期の時点で生命予後を予測しうる因子として、針筋電図上の complex fasciculation potential（CFP）、横隔神経伝導検査による複合性運動活動電位（CMAP）の振幅に注目し、その後の生命予後との関連を検討した。また、呼吸器装着後の意志伝達障害の評価に関して、汎用に耐えうる簡便なステージ分類を新たに提唱し、ステージ進行（増悪）の予測因子が何であるかを後方視的に解析した。

B. 研究方法

(1) ALS 患者 85 例を対象に、診断時に針筋電図を施行し、fasciculation potential（FP）を検出した。FP は、その形状により 4 相以下の simple FP と、5 相以上の CFP とに分類し、患者ごとの出現頻度（筋数）を調査し、fibrillation potential・positive sharp wave（fib-psw）との関連を調べた。また FP、CFP の出現と生命予後との関連を前方視的に調査した。被検筋は、上腕二頭筋、橈骨手根伸筋、第一背側骨間筋、内側広筋、前脛骨筋、上部僧帽筋、第 10 傍脊柱筋とし、エンドポイントは、死亡・気管切開・人工呼吸器装着とした。

(2) ALS 患者 84 例を対象に、診断もしくは病状評価

時に横隔神経伝導検査を行い、得られた CMAP の振幅（peak-to-peak）と、努力肺活量（FVC）、動脈血二酸化炭素分圧（PCO₂）との相関を検討するとともに、検査後の生命予後との関連を後方視的に調査した。

(3) 人工呼吸器装着後の ALS 患者の意思伝達障害のステージ分類を新たに提唱した。それに基づき、呼吸器装着後の 76 例の ALS 患者に対し、病期ごとの意思伝達障害ステージを後方視的に確定し、ステージ増悪に影響する因子（臨床徴候）を統計学的に解析した。

倫理面での配慮

(1)(2) の神経生理学的検査については、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、検査の同意は患者から口頭で得た。研究の一部は、東京都立神経病院および福島県立医大の倫理委員会の承認を得た。(3) の意思伝達障害の研究は後方視的に診療録から調査を行った。研究の遂行については、東京都立神経病院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

(1) 85 例中、FP を認めない症例は 8 例（9.4%）であり、47 例（55.3%）で CFP がいずれかの筋で確認された。Fib-psw は、被検筋の筋力が悪化するほど出現頻度が高くなるのに対し、FP・CFP は正常筋力もしくは軽度の筋力低下の筋で最も出現頻度が高かった。FP 陽性群（1 筋以上に FP がある群）と陰性群（すべての筋で FP がない群）との比較では、生存曲線に差が見られなかったが、CFP 陽性群と陰性群との比較では、陽性群で有意にエンドポイントまでの期間が短かった

($p=0.0017$)。また Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、CFP を示す筋数が多ければ多いほど、生命予後が不良である結果が得られた。

(2) 横隔神経 CMAP 振幅と、FVC は有意な正の相関を示した ($p=0.0081$)。ただばらつきが大きく、振幅が保たれているが FVC が低い症例、振幅が小さいが FVC が正常な例も相当数存在した。横隔神経 CMAP 振幅と PCO_2 との間にも有意な負の相関が認められた ($p=0.0137$)。横隔神経 CMAP 振幅 $\geq 0.4mV$ 、 $< 0.4mV$ の 2 群に分けると、 $< 0.4mV$ の群で生命予後が有意に不良であった (log-rank test, $p=0.002$)。CMAP 振幅のカットオフ値を $0.3mV$ としても同様の結果であった。

(3) 呼吸器装着下の ALS 患者の意思伝達障害のステージ分類を新たに以下のように提唱した。文字盤やコンピューター機器などの brain machine interface (BMI) を用いた上で評価とした。

Stage I : 文章にて表出可能。

Stage II : 単語のみ表出可能。

Stage III : yes/no のみ表出可能。

Stage IV : 残存する随意運動はあるが、yes/no の確認が困難なことがある。

Stage V : 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態。

Stage V はほぼ「完全閉じ込め状態」(totally locked-in state : TLS) に相当する。76 例中、死亡直前もしくは最終確認時点で、stage I が 36 例 (47.3%)、stage II~IV が 27 例 (35.5%)、Stage V が 13 例 (17.2%) であった。Stage 進展をイベントとした比較では、発症から 2 年の時点での呼吸器装着、経管栄養導入、眼球運動障害出現、四肢完全麻痺の有無でそれぞれ 2 群に分けて群間比較すると、すべての比較において発症後 2 年以内の症状出現群にて stage II もしくは V への進展が早かった。また多変量解析では、stage II への進展要因として、発症 2 年以内の人工呼吸器装着および四肢完全麻痺の出現が、stage V への進展要因としては、発症 2 年以内の眼球運動障害出現が有意な因子として検出された。

D. 考察

ALS 患者の生命予後を予測する因子としては、発症年齢、球症状の有無、体重減少 (栄養不良)、呼吸機能などが上げられている。現時点では、確立された ALS のバイオマーカーが存在せず、病勢を正確に把握する指標はまだないが、ALS という疾患が複合的な要因で発症する症候群であることを想定すると、その生命予後・機能予後も多

くの因子がからんでいると想像される。FP は、ALS の診断のためには必須な現象の一つであり、ALS の病初期に認められる重要な臨床マーカーであると報告されている。2008 年に発表され、現在でも広く用いられている Awaji 診断基準においては、FP、とくに CFP の診断的価値が強調され、その結果診断感度が大幅に向上した。CFP は、臨床では ALS 以外にはあまり見ることのない現象であり、ALS に特徴的であると言え、病初期の軸索膜興奮性増大という ALS の病態生理を反映しているものと思われる。本研究で確認された CFP の分布の広さと生命予後との有意な相関は、CFP が診断的価値のみならず予後規定因子の一つとなることを示しており、CFP が広く分布する、すなわち広範囲に運動ニューロンの自発発火が起きるような病態は、疾患の進行速度を規定する因子になると言える。

横隔神経 CMAP の振幅は、横隔膜の運動機能を直接反映した指標である。CMAP 振幅の低下は、安静時呼吸の 70% 以上を担っている横隔膜の機能低下を示しており、検査後の生命予後が悪いのは当然の結果であると言える。横隔神経伝導検査は、前述のとおり、簡便で、患者の協力が不要であり、また正確に評価可能であるため、努力肺活量や最大咳嗽流速などの呼吸生理学的指標よりも進行期まで検査可能であるという利点がある。今回の結果から、カットオフ値 $0.4mV$ 未満で生命予後不良の結果が得られた。この値がすぐに呼吸補助開始の指標とはならないが、呼吸療法に関する方針決定には時間がかかることが多く、 $0.4mV$ を下回った時点で早急に方針決定へと促すことが必要であろう。呼吸機能の評価は、種々の指標と自覚症状・理学所見を総合的に判断して行うべきと考えるが、横隔神経伝導検査も評価の一指標として用いられるべきである。

呼吸器装着後の QOL 維持・向上には、意思伝達能力の維持が必要である。呼吸器装着後の ALS 患者の約 20% が TLS に至るが、呼吸器装着前に意思伝達能力に関する予後予測が可能であれば、呼吸器装着への自己決定に多大な影響を及ぼすものと予想される。また適切な機能予測が可能であれば、意思伝達障害出現前から、各患者に適したケア介入も可能である。とくに近年発達の著しい BMI 導入により、それぞれの患者の意思伝達障害ステージの進展に合わせながらコミュニケーションを図る努力が必要であり、そのためにも機能予後の予測は有用である。

E. 結論

(1) Complex fasciculation potential の有無およびその分布は生命予後を予測する因子である。

(2) 横隔神経 CMAP 振幅の低下は、検査後の生命予後を予測する因子であり、0.4mV 未満の場合は、呼吸療法に関する方針決定を急ぐ必要がある。

(3) 呼吸器装着後の意思伝達障害のステージ分類を新たに提唱した。Stage II への進展を予測する因子として、発症後 2 年以内の呼吸器装着・四肢完全麻痺の出現、stage V への進展を予測する因子として、発症後 2 年以内の眼球運動障害の出現が検出された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

清水俊夫. 筋萎縮性側索硬化症における電気生理学的診断. 臨床神経生理学 2013 ; 41 : 94-102.

Shimizu T, Fujimaki Y, et al. Complex fasciculation potentials and survival in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2013, in press.

林健太郎, 清水俊夫. ALS の横隔神経伝導検査所見と生命予後との関連. 難病と在宅ケア 2013 ; 19 : 16-18.

清水俊夫. 横隔神経伝導検査. Clinical Neuroscience 2013 ; 31 : 366-367.

2. 学会発表

望月葉子、清水俊夫、ほか. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における意思伝達障害の形態学的基盤: より長くコミュニケーションを保つために. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011 (5)

太田真紀子, 藤巻由実, 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, 名古屋, 2011 (5)

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, 静岡, 2011 (11)

小柳清光, 望月葉子, ほか. ALS とブレインマシンインターフェース: 完全閉じこめ状態でも保たれる神経経路.

第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012 (5)

望月葉子, 林健太郎, ほか. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における意思伝達障害に及ぼす病理学的特徴. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012 (5)

藤巻由実, 清水俊夫, 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 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012 (5)

清水俊夫. ALS における fasciculation potential の臨床的意義. 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2012 (11)

望月葉子, 林健太郎, ほか. 約 30 年意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性筋萎縮性側索硬化症 2 例の臨床病理. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 (5)

林健太郎, 清水俊夫, ほか. 筋萎縮性側索硬化症における横隔神経 M 波振幅と生命予後との関連. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013 (5)

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患者における横隔神経伝導検査と呼吸機能・生命予後との関連

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
 研究分担者: 清水 俊夫
 所属機関名: 東京都立神経病院 脳神経内科

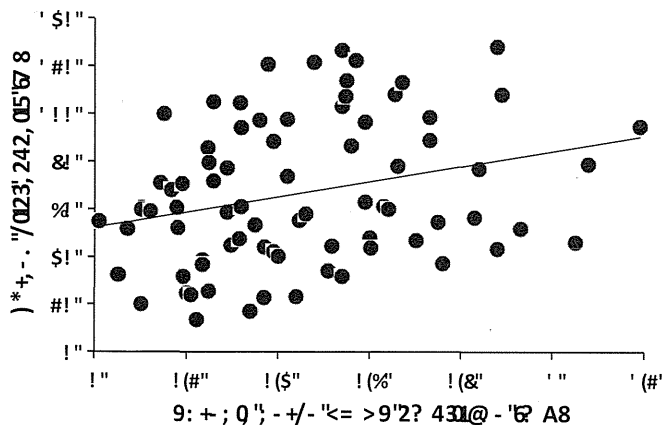


図1. 横隔神経CMAPの振幅は、努力肺活量と有意な正の相関を示す (Spearman's rank correlation, $p=0.0081$)。

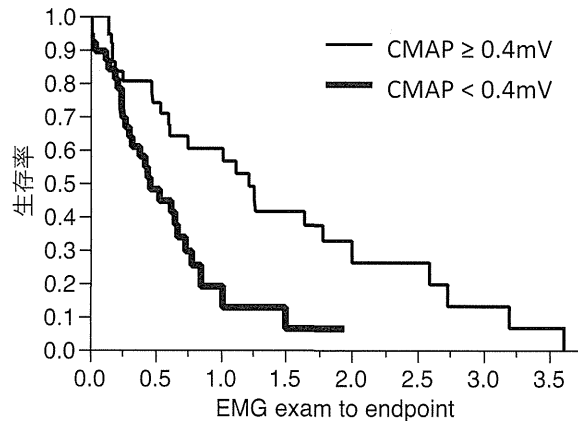


図2. 横隔神経CMAPの振幅 <0.4 mVの群は検査後の生命予後が不良である (log-rank test, $p=0.002$)。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

紀伊 ALS/PDC の臨床像は多様である。これが同一疾患の表現型であるのか、別疾患の合併であるかを知る目的で、東部 ALS 集積地 H 地区の家族性発症例の臨床像と病理像を検討し、次の結論を得た。臨床表現型は3つの中核徴候である運動ニューロン病 (MND)、非定型 parkinsonism、dementia (apathy-abulia type) がオーバーラップし多様であったが、神経病理学的には共通性があり、2種類の基本病変として、ALS associated TDP-43 proteinopathy と高度の tauopathy involving neurons and glias が併存した。A β 病変や α -シヌクレイン病変は症例ごとに異なり、高度なものもあった。何らかの遺伝的リスクを共有すると推定される家族性 ALS/PDC の臨床表現型は症例ごとに多様であったが、病理学的にはほぼ共通の所見を呈する疾患単位と考えられた。高集積地における ALS の激減、PDC の増加、発症年齢の高齢化には、未知ではあるが、遺伝素因と環境因の相互作用が関与していることが示唆される。

研究協力者：葛原 茂樹

所属機関名：鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部医療福祉学科

A. 研究目的

紀伊半島南部地域には筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とパーキンソン認知症複合 (parkinsonism-dementia complex: PDC) の高集積がある。近年、この地域では ALS が激減したが、H 地区を中心とする東部集積地では PDC が増加あるいは持続発生している。紀伊 ALS/PDC の臨床的中核症状は、運動ニューロン病 (MND)、パーキンソニズム (P)、認知症 (D) の3つであるが、症例ごとにこれらが単独またはオーバーラップして出現するために¹⁾、単一の疾患単位であるかどうかを含めて、その臨床的病理学的特徴や診断基準は確立していない。そのことが原因、病態の解明、治療・予防などの研究の支障になっている。本研究の目的は、共通の病因的背景を有すると考え得る家族性発症例を通じてこれらの点を明らかにすることである。

B. 研究方法

研究対象. 東部集積地には、数世代にわたって多数の発症者がいる家系がある^{1,2)}。その中で、複数の剖検例が得られた一家系 (Fig. 1、矢印は発端者) について、臨床症状と病理所見を検討した。本家系では4世代で23名が発症していたが、医師による診察

記録がある17例 (6剖検例) を検討した。

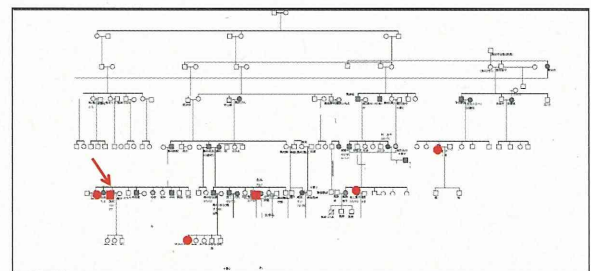


Fig. 1 The pedigree of A family

The arrow points the proband. The shadowed circles and squares are affected. The red ones are neuropathologically studied.

臨床的検討事項 (Table 1). 臨床所見では、病歴や検診の記載から、後方視的に、運動ニューロン病 (MND) 症状、パーキンソニズム (P)、認知症 (D) の主要徴候の有無を検討した。

病理学的検討. 剖検例においては、通常の神経病

理的染色に加えて、各種鍍銀染色、Gallyas 染色を行い、免疫組織化学的検討は、タウ (AT-8)、A β 、 α -シヌクレイン、TDP-43 について実施した。古い剖検例は残存する標本の範囲内で検討した。

Clinical and neuropathological features studied

I. Clinical features

1. Motor neuron disease (MND) signs
Upper motor neuron signs, lower motor neuron signs, bulbar signs
2. Parkinsonism
Tremor, rigidity, akinesia, truncal instability, posture, gait
3. Dementia
Memory, orientation, speech, behavior, hallucination, apathy, abulia
4. Others

II. Neuropathological findings

1. ALS pathology in upper and lower motor neurons, and TDP-43 proteinopathy
2. Tauopathy in nerve cells and glial cells
3. A β pathology
4. Lewy bodies and α -synucleinopathy

(倫理面への配慮)

三重大学医学部倫理委員会の承認を得て、人権と個人情報に十分配慮して実施した。

C. 研究結果

17例のまとめを table 2 に示す。臨床症状と診断名は多様であったので、症例ごとに初発症状とその後に加わった症状を分けて示した。MND の下位分類として、上位と下位の MND 症状が揃い ALS 診断基準³⁾を満たすものを ALS とし、ALS の基準を満たさない場合は、進行性球麻痺 (PBP)、脊髄性筋萎縮症 (PMA)、原発性側索硬化症 (PLS) とした。上位 MND 症状は、腱反射の亢進だけでなく、クローヌス、痙性、病的反射のいずれかを伴っている場合に陽性とし、下位 MND 徴候は、筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮が見られる場合に陽性とした。

その結果からは、臨床病型としては、MND 単独群 (ALS、PBP、PMA) と D 単独群 (D だけで MND や P の所見の記載なし) と、2 つ以上の中核症状がオーバーラップした ALS-D 群 (MND と D が相前後して出現し P を欠く)、PDC 群 (P と D で、MND を欠く)、PDC-MND 群 (PDC に MND がオーバーラップ) の 5 型に分類され、極めて多様であった。

Table 2 Summary of the clinical manifestations of the 17 cases

Case No	Sex	Clinical diagnosis	Age at onset	Initial symptom	Interval by years	Overlap symptom	Age at death	Duration (months)
1	M	ALS	57				64	85
2	F	ALS	39				45	62
3	M	PMA	62				63	14
4	M	ALS-D	44				51	84
5*	F	ALS-D	65		5y		66	10
6	M	PBP-D	43	<1y			45	13
7*	M	PMA-D	70		1y		77	94
8	F	PDC	59		6y		70	129
9	F	PDC	68		8y		79	
10*	F	PDC	59		1y		72	154
11	F	PDC	66		7y		76	122
12*	F	PDC	60		7y		74	168
13	F	PDC	57		3y			
14*	F	PDC-ALS	53		8y		60	100
				2y				
					1y			
15	M	D	58				65	84
16	F	D	71				81	120
17*	M	D	56				63	83

Dementia MND Parkinsonism

M: male, F: female, P: parkinsonism, D: dementia, PMA: progressive muscular atrophy, PBP: progressive bulbar palsy, PDC: parkinsonism-dementia complex, *: autopsy case

画像所見はほぼ共通しており、ほぼ左右対称性の前頭葉と側頭葉の萎縮が前方極優位に認められ、海馬萎縮は高度で、下角が著明に拡大していた (Fig. 2)。

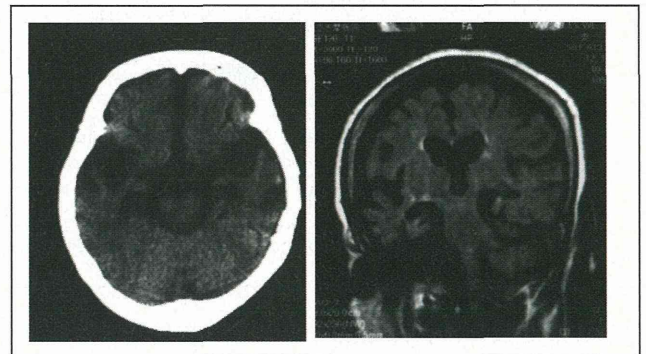


Fig.2 CT and MRI of a female with PDC-ALS (No 14), examined 6 years after onset. Both shows marked atrophy of the temporal lobe and hippocampus.

これらの中で剖検された 6 例のまとめを Table 3 に示す。脊髓標本がない症例や、限られた部位や染色しか利用できない症例はあったが、共通所見として、肉眼的な前頭側頭葉萎縮 (Fig. 3a)、ALS 病変 (Fig. 3d) と高度のタウ病変を認めた。

タウ陽性病変はニューロンとグリアの両方に認められた。ニューロンにおいては、PDC で従来から報告されているように⁴⁾、脳幹と内側側頭葉に最も高度で (figure b)、それ以外的大脑皮質、基底核、小

脳歯状核、脊髄にまで広範に広がっていた。星状グリア内タウ陽性封入体は軟膜下や血管周囲に高度で、白質や変性した側索内の星状グリアにも認められた (Fig.3b-g)。さらに thorn-like, tuft-like, astrocytic plaque-like など、従来、進行性核上性麻痺 (PSP) や皮質基底核変性症 (CBD) に疾患特異的として報告されている封入体⁵⁾に類似した構造が認められた (Fig.4 left)。

Aβ陽性の老人斑は、ほとんど認めない例が多かったが、多数認められた例もあった (No14, No17)。α-シヌクレイン陽性のレビー小体は、散見される程度であったが、老人斑多数出現の1例 (No14) においては、大脳皮質にも極めて多数出現していた。TDP43染色を施した全例で、海馬歯状回神経細胞内と脊髄前角細胞内に skein-like inclusion を含む封入体を認めた。出現は限局性で、神経突起内封入体は乏しい type B⁶⁾であった (Fig.3d-g)。

Table 3 Summary of the neuropathological findings of the 6 autopsy cases

Case No	Sex	Clinical diagnosis	Age at death	Neuropathological findings							
				ALS		Tauopathy		αSNA	Aβ	TDP-43	
				UMN	LMN	Neuron	Glia				
5*	F	ALS-D	66								
7*	M	PMA-D	77								
10*	F	PDC	72								
12*	F	PDC	74	NA							
14*	F	PDC-ALS	60								
17*	M	D	63	NA	NA		NA	LB on HE			NA

■ Dementia ■ MND ■ Parkinsonism

UMN: upper motor neuron, LMN: lower motor neuron, αSNA: α-synuclein, NA: not available, LB: Lewy body, HE: hematoxylin-eosin staining

臨床的に MND 徴候を認めなかった PDC 例 (No 10) の脊髄において明瞭な ALS 病変が確認されたことで、前角細胞数の減少は軽度であったがブニナ小体は多数認められた (Fig.4 left)。錐体路病変は軽微であったが、運動野にはタウ陽性正常細胞が多数認められ、上位運動ニューロンの変性を示唆した。

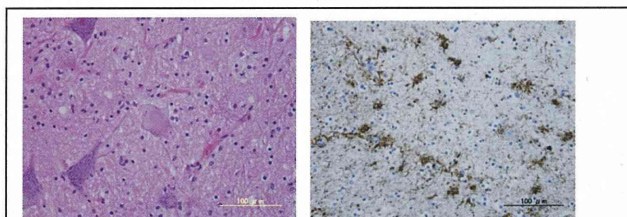


Fig.4. A 72 year-old female with PDC without MND signs. Bunina bodies in degenerated anterior horn cells of the lumbar cord in HE preparation on HE staining (lt) and tau-positive perivascular astrocytes and astrocytic plaque-like structure in the temporal white matter on AT-8 immunohistochemistry (rt).

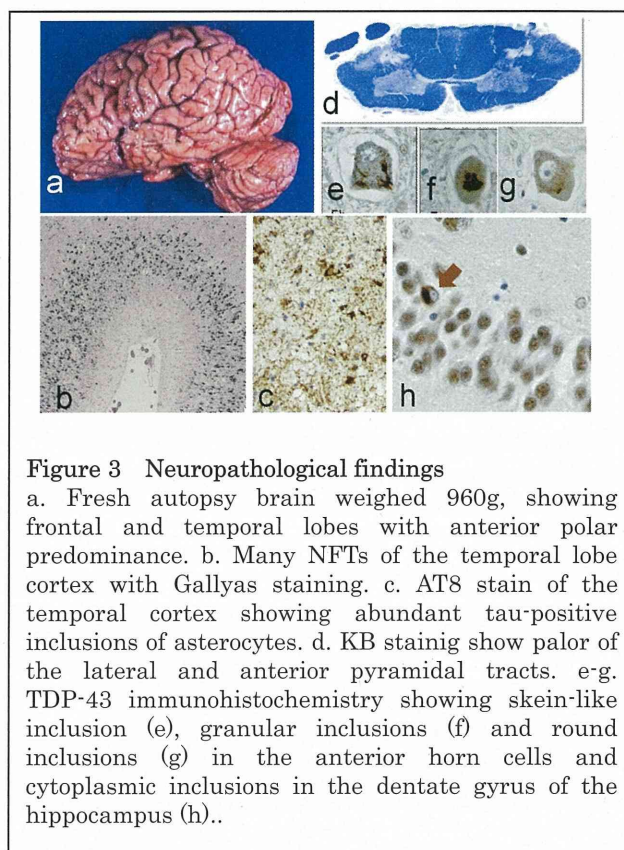


Figure 3 Neuropathological findings

a. Fresh autopsy brain weighed 960g, showing frontal and temporal lobes with anterior polar predominance. b. Many NFTs of the temporal lobe cortex with Gallyas staining. c. AT8 stain of the temporal cortex showing abundant tau-positive inclusions of astrocytes. d. KB staining show pallor of the lateral and anterior pyramidal tracts. e-g. TDP-43 immunohistochemistry showing skein-like inclusion (e), granular inclusions (f) and round inclusions (g) in the anterior horn cells and cytoplasmic inclusions in the dentate gyrus of the hippocampus (h).

D. 考察

紀伊 ALS/PDC は、中核症状である MND、P、D の出現する症状と順序が症例ごとに異なるために、原因検索や遺伝子解析を行う際に、対象が均質な疾患であるのか、不均一な疾患であるのかの判断に困難を感じる。この問題を解決することを目的に、同一家系内で複数の剖検例がある家族性発症例を選び、臨床表現型と病理所見を比較した。

その結果、同一家系内であっても臨床病型は非常に多様で数病型に分類されることが判明した。一方、病理所見については臨床像の多様さとは対照的にほぼ様な所見を呈し、中枢神経系のニューロンとグリアに広範かつ高度に出現するタウ病変、および ALS associated with TDP-43 (ALS-TDP) 病変が基本的病理所見であった。この基本病変は臨床病型の如何にかかわらずほとんど同じであった。生前に MND 徴候が明らかでなかったが、病理学的には典型的 ALS 病変を認めた家族性 PDC 例を、著者は過去にも報告しており²⁾、ALS at the preclinical stage と思われる。TDP-43 陽性封入体は、ALS における好発部位である脊髄前角細胞や海馬歯状回細胞に全例に認められ、病理学的 ALS に関連した所見と思われる。タ

ウ病変と ALS-TDP 病変の 2 つが一元的な原因によるものか、2 つの疾患の合併であるのかは、今後の検討課題である。

Aβ 病変は軽微であったが、2 例では高度であった。一方、軽度の α-シヌクレイン病変は殆どの症例に見られたが、高度の Aβ が認められた 1 例では、多数の皮質型 LB が認められた。このような病変が、PDC の範疇に含まれるものか、アルツハイマー病やレビー小体型認知症との合併であるのかは、今後、多数の剖検例の検討や、原因と病理変化の成立機序の解明を通じて明らかにする必要がある。

紀伊半島の ALS 集積について、最近、新しい発見があった。K 地区一帯の西部集積地症例の遺伝子解析において、*C9orf72* 遺伝子の GGGGCC hexanucleotide リピート数伸長が 15 例中 3 例 (20%) に認められ、いずれも孤発例であったが、ハプロタイプがほぼ一致することから共通の創始者を有する家系に属する可能性が示唆されたことである⁷⁾。これに対して、家族性発症率が高い東部 H 地区集積地の ALS/PDC 症例ではこの変異は認められなかった。*C9orf72* 遺伝子変異は北欧に始祖を持ち、臨床的には ALS と前頭側頭型認知症 (FTD) を引き起こす原因であり、欧州では家族性と孤発性の ALS-FTD の中で最も頻度が高いとされている⁸⁾。しかし、わが国では稀な変異であり、紀伊 ALS 西部集積地に検討症例の 20% にこの変異が認められたことは、多発の原因の一つになっていた可能性がある。

これまでの原因研究の成果から見ると、紀伊半島の ALS/PDC は遺伝学的には複数の遺伝子が関与している不均質な集団であることが示唆される。このような遺伝的背景を持つ集団で、西部と東部の集積地で ALS が多発した後に激減し、東部集積地では PDC が増加ないし持続発生している原因はいまだ解明されていない。近年の疫学像の変化は、リスクとなる遺伝的背景に何らかの環境因が関与して、発症年齢や病型を決定している可能性を示唆する (Fig. 5)。リスクとなる遺伝素因とそれを修飾する環境因子を見出すことによって、ALS や tauopathy の原因、発症機序、治療や予防への展望が開かれる可能性がある。

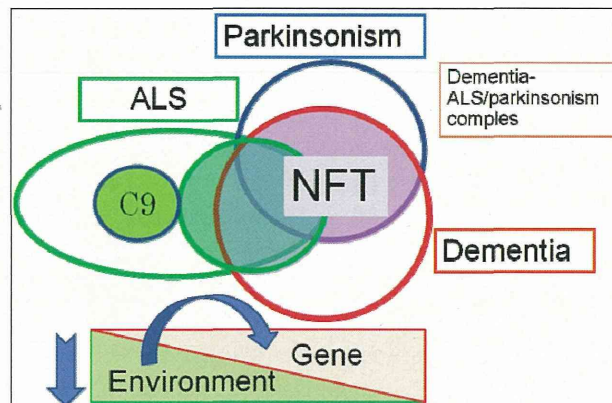


Fig.5 Clinical, neuropathological and biochemical concept of Kii ALS/PDC, showing a hypothesis that unknown environmental factor(s) might have induced ALS and tauopathy in the central nervous system with a background of some genetic risks.

E. 結論

数世代にわたって多数が発症し、複数の剖検例がある家系の臨床病型と病理所見を比較検討した結果、臨床病系はMND、パーキンソニズム、認知症が様々な形でオーバーラップして多様であったが、病理学的には ALS-TDP と tauopathy involving neurons and glia という共通所見が認められ、単一の疾患単位である可能性を示唆した。最近の研究結果から、紀伊 ALS/PDC の遺伝学的背景は均一ではないと推定されるが、発生頻度の大きな変動や、優勢な臨床病型の変化は、遺伝素因に影響して発症を促す何らかの環境要因が存在することを示唆する。

文献

- 1) Kuzuhara S, Kokubo Y: Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent and new concept. In Strong MJ (editor) Amyotrophic lateral sclerosis and the frontotemporal dementias. p39-54, Oxford University Press, Oxford. 2012.
- 2) Kuzuhara S, Kokubo Y, 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.
- 3) El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1:293-299.
- 4) Mimuro M, Kokubo Y, et al. Similar

topographical distribution of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in people living in the Kii peninsula of Japan suggests a single tauopathy. *Acta Neuropathol.* 113:653-658, 2007.

5) Dickson DW, Kouri N, et al. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *J Mol Neurosci.* 2011;45:384-389.

6) Mackenzie IR, Neumann M, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol.* 2011;122:111-113.

7) Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol.* 2012;69:1154-8.

8) Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:102-8.

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-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]
- 4) Kuzuhara S, Kokubo Y: Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent research and new concept. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias*, Edited by Michael J. Strong, Oxford University Press, Oxford, UK, 2012, p39-54
- 5) 葛原茂樹. 紀伊 ALS/パーキンソン認知症複合.

辻 省次、高橋良輔 編、中山書店、東京、p 459-468, 2013

- 6) 葛原茂樹. 紀伊・グアムの ALS. 全てが分かる ALS (筋萎縮性側索硬化症)・運動ニューロン疾患. 辻 省次、祖父江 元 編、中山書店、東京、p 125-134, 2013
- 7) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLD, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:15-20.

2.学会発表

- 1) Kuzuhara S, Kokubo Y: Changing patterns of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan. The 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. 4-6 June 2012, Melbourne, Australia.
- 2) Kuzuhara S. Invited speaker. Clinical spectrum and genetics of Kii ALS-PD complex, in the Session: The Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor Neuron Disease in Scientific topic "Motor neuron disease". XXIst World Congress of Neurology, Vienna, Austria, September 21-26, 2013

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

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
 紀伊ALS/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC): 家族性発症例の臨床的病理学的検討
 研究協力者 葛原茂樹
 所属機関名 鈴鹿医療科学大学大学院 医療福祉学科

研究要旨

紀伊ALS/PDCの臨床像は多様である。これが同一疾患の表現型であるのか、別疾患の合併であるかを知る目的で、東部ALS集積地H地区の家族性発症例の臨床像と病理像を検討し、次の結論を得た。臨床表現型は3つの中核徴候である運動ニューロン病(MND)、非定型parkinsonism, dementia (apathy-abulia type)がオーバーラップし多様であったが、神経病理学的には共通性があり、2種類の基本病変として、ALS associated TDP-43 proteinopathyと高度のtauopathy involving neurons and gliaが併存した。Aβ病変やα-シヌクレイン病変は症例ごとに異なり、高度なものもあった。何らかの遺伝的リスクを共有すると推定される家族性ALS/PDCの臨床表現型は症例ごとに多様であったが、病理学的にはほぼ共通の所見を呈する疾患単位と考えられた。高集積地におけるALSの激減、PDCの増加、発症年齢の高齢化には、未知ではあるが、遺伝素因と環境因の相互作用が関与していることが示唆される。

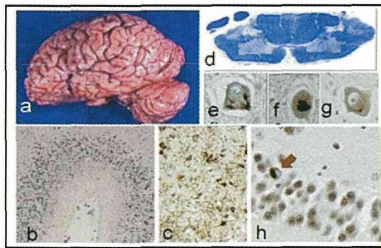


Figure 1 Neuropathological findings
 a. Fresh autopsy brain weighed 960g. b. Many NFTs of the temporal lobe cortex with Gallyas staining. c. AT8 stain of the temporal cortex showing abundant tau-positive inclusions of asteroocytes. d. KB staining show palor of the lateral and anterior pyramidal tracts. e-g. TDP-43 immunohistochemistry showing skein-like inclusion (e), granular inclusions (f) and round inclusions (g) in the anterior horn cells and cytoplasmic inclusions in the dentate gyrus of the hippocampus (h).

対象と方法. 紀伊半島東部集積地には、数世代にわたって多数の発症者がいる家系がある。その中で、複数の剖検例が得られた一家系について、臨床症状と病理所見を検討した。本家系では4世代で23名が発症していたが、医師による診察記録がある17例(6剖検例)の臨床症状 (Table) を検討した。

Table.1 Clinical and neuropathological features studied

- I. Clinical features
 1) Motor neuron disease (MND) signs
 Upper and lower motor neuron signs, bulbar signs
 2) Parkinsonism
 Tremor, rigidity, akinesia, truncal instability, posture, gait
 3) Dementia
 Memory, orientation, speech, behavior, hallucination, apathy, abulia
 II. Neuropathological findings
 1) ALS pathology in upper and lower motor neurons, and TDP-43 proteinopathy
 2) Tauopathy in nerve cells and glial cells
 3) Aβ pathology
 4) Lewy bodies and α-synucleinopathy

Table 3 Summary of the neuropathological findings of the 6 autopsy cases

UMN: upper motor neuron, LMN: lower motor neuron, αSNA: α-synuclein, NA: not available, LB: Lewy body, HE: hematoxylin-eosin staining

Case No.	Sex	Clinical diagnosis	Age at death	Neuropathological findings								
				ALS		Tauopathy		αSNA	Aβ	TD P-43		
				UMN	LMN	Neuron	Glia					
5*	F	ALS-D	66									
7*	M	PMA-D	77									
10*	F	PDC	72									
12*	F	PDC	74	NA								
14*	F	PDC-ALS	60									
17*	M	D	63	NA	NA		NA	LB on HE				NA

Table 2 Summary of the clinical manifestations of the 17 cases

Dementia MND Parkinsonism

M: male, F: female, P: parkinsonism, D: dementia, PMA: progressive muscular atrophy, PBP: progressive bulbar palsy, PDC: parkinsonism-dementia complex, *: autopsy

Case No.	Sex	Clinical diagnosis	Age at onset	Initial symptom	Interval by years	Overlap symptom	Age at death	Duration (months)
1	M	ALS	37				64	27
2	F	ALS	39				45	6
3	M	PMA	62				63	14
4	M	ALS-D	44				51	84
5*	F	ALS-D	65	<1y	5y		66	10
6	M	PBP-D	43		1y		45	13
7*	M	PMA-D	70		6y		77	84
8	F	PDC	59		8y		70	129
9	F	PDC	68		1y		79	
10*	F	PDC	59		7y		72	154
11	F	PDC	66		7y		76	122
12*	F	PDC	60		3y		74	168
13	F	PDC	57		8y		60	100
14*	F	PDC-ALS	53	2y	1y		60	100
15	M	D	58				65	84
16	F	D	71				81	120
17*	M	D	58				63	83

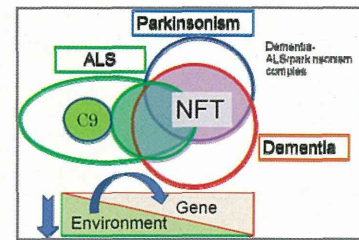


Fig.2 A hypothesis of Kii ALS/PDC that unknown environmental factor(s) might have induced ALS and tauopathy in the central nervous system with a background of some genetic risks.

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

パーキンソン病(PD)と多系統萎縮症(MSA)でみられる四肢冷感の病態を明らかにする為に、この症状のあるPD患者12例とMSA患者8例を対象とし、下肢の皮膚交感神経活動(SSNA)と皮膚血流量を記録した。結果は、SSNAバーストの振幅、皮膚血流の減少量及びその百分率では、3群に有意差はなかったが、皮膚血流が基礎血流まで回復する時間はPD患者のみで有意に延長する傾向が認められた($p < 0.05$)。四肢末梢の冷感症状は、PDでは末梢性の自律神経障害が関与しているが、MSAでは中枢性自律神経障害が主体であると考えられた。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)では筋交感神経活動(MSNA)が安静時増加していることが多く、前頭側頭葉変性症(FTLD)においても血圧が変動し易く、MSNAに類似性があるかどうかを検討した。対象は、FTLD患者8例とALS患者11例である。結果は、安静時心拍数と平均血圧は3群間に有意差はみられず、両疾患群ではMSNAの基礎活動は健常者群より有意に増加していた($p < 0.05$)。FTLDとALSは、血圧を調節する自律神経活動であるMSNAの比較では差がみられなかった。

研究協力者：瀧山 嘉久

所属機関名：山梨大学医学部 神経内科学講座

A.研究目的

パーキンソン病(PD)では、様々な自律神経症状がみられ、四肢末梢の冷感を訴える患者は、日本では24%、欧米では40~52%の頻度で認められる。しかし、その病態生理については不明の点が多い。平成22年度までに我々は、四肢冷感症状のあるPD患者と冷感症状の無いPD患者において微小神経電図法を用いて、体温調節に重要な神経活動である皮膚交感神経活動(SSNA)と皮膚血流測定を行った。結果として、四肢冷感症状のあるPD患者のみで皮膚血流減少反応が基線まで回復する時間が延長する傾向があることが明らかとなった。

一方、多系統萎縮症(MSA)でも、四肢末梢の循環障害による手指の冷感と色調変化の報告が多くあり、欧米では45-65%に認められるとされている。この病態機序についても不明の点が多いとされており、平成23年度は、四肢冷感の

あるPD患者とMSA患者において、これまでと同様の検査を行い、両疾患における四肢冷感症状の病態機序に相違があるかどうか検討することとした。

B.研究方法

対象は、PD患者12例であり、年齢は42~72(5

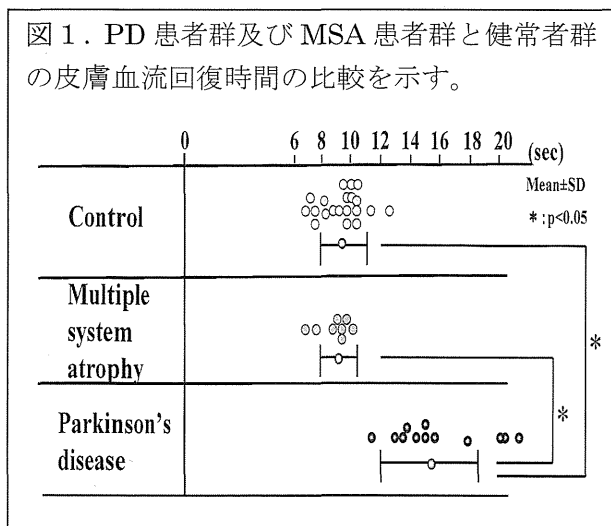
8.2±9.5)歳、男性9例女性3例、修正Yahr重症度2.0~4.0(3.0±0.6)であった。罹病期間は3~20(10.1±5.4)年であった。自律神経症状としては、12例に四肢冷感症状を認め、便秘(6例)、立ちくらみ(6例)、頻尿(6例)もみられた。また、全例でレボドパ合剤とドパミン受容体刺激薬を服用しており、以下の検査は通常の抗パーキンソン病薬は服用中止せずに行った。MSA患者は8例であり、年齢は33~77(57.9±12.4)歳、男性3例女性5例、UMSARS(part I)7~29(16.4±7.0)、UMSARS(part II)14~33(20.1±7.5)であった。罹病期間は1~7(3.1±2.0)年であった。自律神経症状としては、8例に四肢冷感症状を認め、便秘(8例)、起立性低血圧(6例)、頻尿(6例)、立ちくらみ(2例)、発汗低下(2例)もみられた。

方法は、室温24~26℃の検査室において、患者を仰臥位安静とし、これまで報告してきたものと同様の検査機器及び記録同定方法を用いて、微小神経電図法(MNG)により右側腓骨神経から皮膚交感神経活動(SSNA)を導出・記録した。MNGの測定方法及び基本的な手技については、日本ニューログラム学会倫理指針に従って行い、全ての対象者について文書にて同意を得て行った。皮膚温は

足背にて以下の検査実施前に計測し30度以下の場合は皮膚の加温を行った。皮膚血流量は、右足からレーザードップラー法によって記録し、SSNAとともに同時記録した。プロトコールは、右足関節部で電気刺激(30~50mA、0.1msec)を30秒以上の間隔をおいて行い、反射性バースト活動と皮膚血流減少反応(SVR)が認められることを確認した後に、連続記録を行いながら20回以上の電気刺激を実施した。計測は、電気刺激を行った10-15ヶ所の記録から、SVR直前のSSNAバースト活動の振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率、皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間、以上の4つのパラメーターについて行い、各個人の定量値を算出し、健常成人20人(年齢34~75歳、男性13人、女性7人)の値と比較した。統計には、unpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

C. 研究結果

実際の記録では、反射性SSNAバースト活動にはPD患者と健常者の間に差がみられなかった。健常者より四肢冷感のあるPD患者で皮膚血流が減少している時間が長くなる傾向が認められ、MSA患者では健常者と差がない傾向が認められた。3群全体の比較では、SSNAバースト活動の振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率については有意差がみられなかった。皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間は、MSA患者群では健常者群と比較して有意差がみられなかったが、PD患者群では有意に延長する傾向が認められた(図1、 $p < 0.05$)。



D. 考察

これまで、MSA患者のSVRについて検討した報告は3つあるが、著者らのように、SVRの血流回復時間について検

討した報告は、これまでにみられなかった。MSAでは、PDと同様に神経薬理学的あるいは生理学的な検討からは、末梢血管のノルアドレナリンに対する脱神経過敏があるとの報告がある。しかし、今回の検討からは、PD患者でみられた末梢血管の α 受容体脱神経過敏から血管収縮時間が延長し、四肢血流障害が生じる機序の関与はMSAでは少ないものと考えられた。MSAでは、中枢自律神経障害による体温調節の異常が主体となって四肢末梢の循環障害が起こっているものと推測された。

E. 結論

四肢冷感症状のあるPD患者及びMSA患者においては、電気刺激後のSSNAバースト活動と皮膚血流減少反応に量的な異常はなかった。しかし、皮膚血流減少反応の持続時間は、MSA患者では健常者と差がみられなかったが、PD患者では有意に延長していた。PDとMSAでは四肢末梢循環障害の病態機序に違いがあることが明らかとなった。

<平成24年度>

A. 研究目的

PDでは、様々な自律神経症状がみられるが、その病態生理については不明の点が多い。今年度は、PD患者において皮膚血流と同様に体温調節において重要な皮膚交感神経活動と発汗の効果器の反応性及び発汗異常の有無による違いがあるかどうかについて検討することとした。

B. 研究方法

対象は、PD患者27例であり、年齢は42~77(59.4 \pm 10.8)歳、男性18例女性9例、修正Yahr重症度2.0~4.0(3.0 \pm 0.7)であった。罹病期間は3~20(9.8 \pm 4.8)年であった。自律神経症状としては、15例に四肢冷感症状、13例で発汗異常を認め、その他は便秘(19例)、立ちくらみ(12例)、頻尿(10例)であった。また、全例でレボドパ合剤を服用し、ドパミン受容体刺激薬は24例で服用しており、以下の検査は通常の抗パーキンソン病薬は服用中止せずに行った。

方法は、室温24~26 $^{\circ}$ Cの検査室において、患者を仰臥位安静とし、これまで報告してきたものと同様の検査機器及び記録同定方法を用いて、微小神経電図法(MNG)により右側腓骨神経から皮膚交感神経活動(SSNA)を導出・記録した。MNGの測定方法及び基本的な手技については、日本ニューログラム学会倫理指針に従って行い、全ての対象者について文書にて同意を得て行った。皮膚温は足背にて以下の検査実施前に計測し30度以下の場合は

皮膚の加温を行った。皮膚血流量は、右足からレーザードップラー法によって記録し、SSNA とともに同時記録した。プロトコールは、右足関節部で電気刺激（30～50mA、0.1 msec）を30秒以上の間隔をおいて行い、反射性バースト活動と皮膚血流減少反応(SVR)が認められることを確認した後に、連続記録を行いながら安静時記録20分と暗算負荷（100～7シリーズ）を実施した。計測したパラメーターは、安静時のSSNAバースト数、SSRとSVRの自発的変動回数及び暗算負荷時のSSNA、SSR、SVRの増加反応であり、それぞれについて定量化し、疾患群（発汗異常あり群となし群）及び健常成人20人（年齢34～75歳、男性13人、女性7人）の値と比較した。統計には、unpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

C. 研究結果

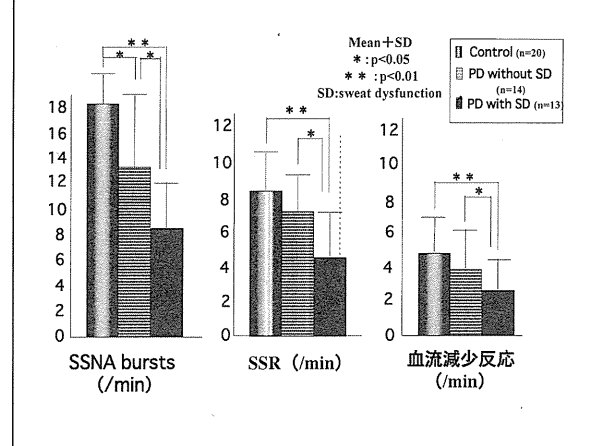
臨床的所見の比較では、発汗異常あり群では、なし群と比較して、年齢と性別では差がなかったが、罹病期間は有意に長く、重症度も高いことが確認された（表1、 $p < 0.05$ ）。また、四肢冷感症状も多く例で認められる傾向があった。安静時SSNAバースト活動数、SSR、SVRについては、PD患者群では有意に低下していたが（ $p < 0.05$ ）、発汗異常のある群では、なし群よりそれぞれの低下傾向が高度であった（図1）。暗算負荷時のそれぞれのパラメーターの反応性の比較では、SVRには差がみられなかったが、SSNAとSSRの増加反応は、発汗異常のある群のみで有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。

表1 発汗異常の有無による臨床パラメーターの比較を示す。

	発汗異常(-)群 (n=14)	発汗異常(+)群 (n=13)
年齢	58.5 ± 12.5 歳	60.5 ± 8.5 歳
性別(M:F)	11:3	7:4
罹病期間	7.1 ± 2.8 年	13.2 ± 4.8 *
重症度 (H-Y)	2.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5 *
UPDRS	45.1 ± 10.9	57.6 ± 5.6 *
四肢冷感 (有:無)	7:7	10:3

* : $p < 0.05$

図1 安静時の皮膚交感神経活動(SSNA)、交感神経皮膚反応(SSR)、皮膚血流減少反応の健常者及び発汗異常のないPD患者群、発汗異常のあるPD患者群の3群の比較を示す。



D. 考察

今回の著者らの検討結果からは、PD患者の発汗異常は罹病期間の長く重症度の高い患者でみられ易く、四肢末梢の循環障害のある患者で多い傾向が明らかとなった。また、安静時のSSNAと効果器の活動は発汗異常のある患者でよりいっそう低下しており、暗算負荷による反応性も発汗異常のある患者で高度に低下していた。

これまで、PD患者の発汗異常についての報告は多数あり、胸部以下または上下肢末梢の発汗低下がみられ、代償性に体幹や顔面に発汗過多が認められるとする報告結果が多い。運動症状との関連では、OFF時には発汗が増加し、ジスキネジアがある時も発汗が増加する傾向があるとされている。また、SSRについて検討した報告も多数あり、四肢末梢ではSSR振幅の低下や反応性の消失がみられ易いとされている。発汗量の詳細な測定結果からは、中枢性の自律神経障害の関与を指摘している報告もある。今回の検討結果からも、PD患者の発汗異常については末梢性よりも中枢性自律神経障害が主体である可能性を示唆する結果であった。

PD患者では、MSA患者のような夏期にうつ熱を繰り返したとの症例報告は少ないが、今回の検討からは体温調節系自律神経症状の重症度に対応した対策が必要と考えられた。すなわち、軽症例では、水分摂取や薬物療法は有効であるが、重症例では薬物療法は起立性低血圧などの副作用が出易く効果も一時的であり、生活環境温のこまめな調節や物理的な保温や冷却などが有効と考えられた。

E. 結論

発汗異常のある PD 患者は、罹病期間が長く重症度が高い患者に多く認められ、四肢の冷感症状がみられる患者が多い傾向がみられた。また、安静時の SSNA バースト活動と効果器の活動や負荷に対する反応性はよりいっそう低下していた。発汗異常と四肢末梢の循環障害を持つ患者では、体温調節障害が高度になり易く、薬物療法に対する反応も不良のことが多く、生活環境温のこまめな調節などが重要となってくるものと思われた。

<平成25年度>

A. 研究目的

これまで、我々は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者において、末梢神経の活動を直接観察できる微小神経電図法を用いて、血圧の調節において重要な働きを持つ筋交感神経活動 (MSNA) の記録を行って来た。結果として、ALS では安静時の MSNA が健常者及び筋萎縮のある筋疾患患者と比較して増加していることをこれまで報告してきた。この結果は、これまでの ALS では交感神経機能亢進があるとの他の生理学的な検討結果と一致するものであった。一方、前頭側頭葉変性症 (FTLD) においては、血圧が変動し易いなどの循環器系異常の報告が散見されるが、自律神経系に関する詳細な検討は少ない。両疾患は、病理学的及び遺伝的な背景に類似点があるとされており、ALS 患者で認められた MSNA 異常が FTLD 患者においてもみられるかどうかを検討することとした。

B. 研究方法

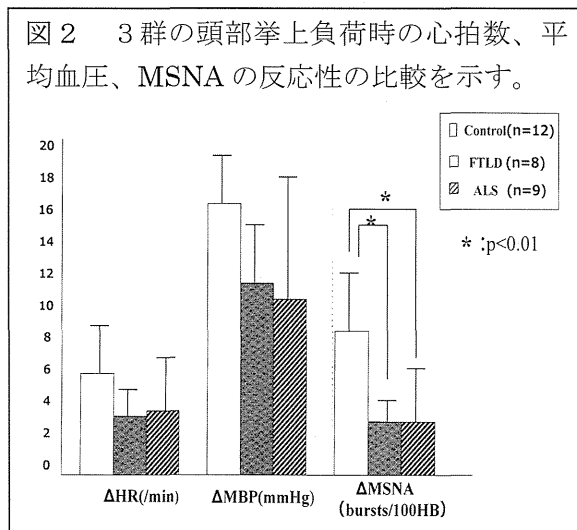
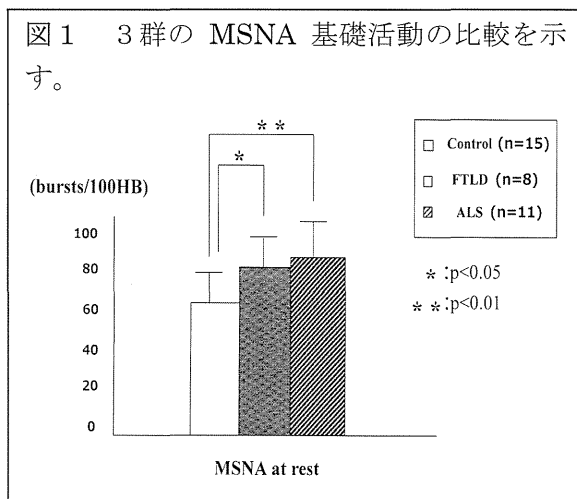
対象は、FTLD 患者 8 例であり、年齢は 65~79 (70.9 ± 4.7) 歳、男性 2 例女性 6 例、MMSE 16~22 (19.0 ± 2.3) であった。罹病期間は 1~3 (2.1 ± 0.6) 年であった。自律神経症状としては、3 例に便秘と排尿障害を認めた。FTLD 患者群と年齢を一致させた ALS 患者は 11 例であり、年齢は 64~78 (71.5 ± 4.8) 歳、男性 4 例女性 7 例、Jablecki 重症度スコア 8~29 (17.0 ± 6.7) であり、臨床的に認知症のある患者が 3 例含まれていた。罹病期間は 8~42 (17.7 ± 9.1) ヶ月であった。自律神経症状としては、4 例に便秘を認めた。

方法は、室温 24~26℃ の検査室において、患者を仰臥位安静とし、これまで報告してきたものと同様の検査機器及び記録同定方法を用いて、微小神経電図法 (MNG) により右側腓骨神経から筋交感神経活動 (MSNA) を導

出・記録した。MNG の測定方法及び基本的な手技については、日本ニューログラム学会倫理指針に従って行い、全ての対象者について文書にて同意を得て行った。MSNA と胸部誘導心電図、右上肢血圧を同時に測定し、安静時と頭部挙上負荷時の記録を行った。計測したパラメーターは、安静時の心拍数、平均血圧、MSNA 及び負荷時の各パラメーターの増加反応であり、それぞれを定量化し各個人の定量値とした。両群間及び健常成人 15 人 (年齢 62~83 歳、男性 5 人、女性 10 人) の値と比較し、統計には、unpaired t-test を用い、 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

C. 研究結果

安静時の心拍数と平均血圧は 3 群間に有意差はみられず、両疾患群では MSNA の基礎活動は健常者群より有意に増加していた ($p < 0.05$ 、図 1)。両疾患群の頭部挙上負荷に対する反応性は、心拍数と平均血圧は軽度低下し、MSNA の増加反応は有意に低下していた ($p < 0.01$ 、図 2)。



D. 考察

今回の著者らの検討結果からは、FTLD と ALS では、血圧を調節する自律神経活動である MSNA の比較においては、安静時活動及び負荷時の反応性には差がみられなかった。ALS の MSNA は病早期には増加傾向となるが、病状進行とともに低下傾向となることが確認されており、そのことが心・血管系の自律神経機能の評価を複雑にしているとされている。FTLD では血圧の易変動性や起立性低血圧などの報告があり、ALS と同様の自律神経機能異常が関与している可能性がある。FTLD でも MSNA における時間的な変動の検討が必要と考えられた。

E. 結論

FTLD では認知症性疾患としての特徴が目立ち、ALS では運動ニューロン疾患としての筋症状が前景に立ち、臨床的には異なる症状が主症状となっている。しかし、病理学的な背景に類似点があるとの報告以来、両疾患の関連性を示唆する報告が増えてきており、同一の遺伝子異常を持つ FTLD/ALS の家系の報告も相次いでいる。今回の検討結果からは、血圧を調節する自律神経活動の病態にも類似した特徴があるものと考えられた。

F. 健康危険情報

報告なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 新藤和雅：パーキンソン病における皮膚血流障害. 自律神経 48 : 369~371、2011.
- 2) 新藤和雅：パーキンソン病における皮膚交感神経活動の特徴. 発汗学 18 : 102—104、2011.
- 3) Shindo K, et al.: Temporal prolongation of decreased skin blood flow causes cold limbs in Parkinson's disease. J Neural Transm 120: 445-451, 2013.
- 4) 新藤和雅：自律神経障害のみられる神経疾患における循環器系異常. 自律神経 50 : 4—5、2013.
- 5) 新藤和雅：神経内科的疾患による認知症. 日本早期認知症学会誌 6 : 16—21、2013.
- 6) 新藤和雅：体温調節障害のみられる神経疾患における皮膚交感神経活動. 自律神経 50 : 216—218、2013.

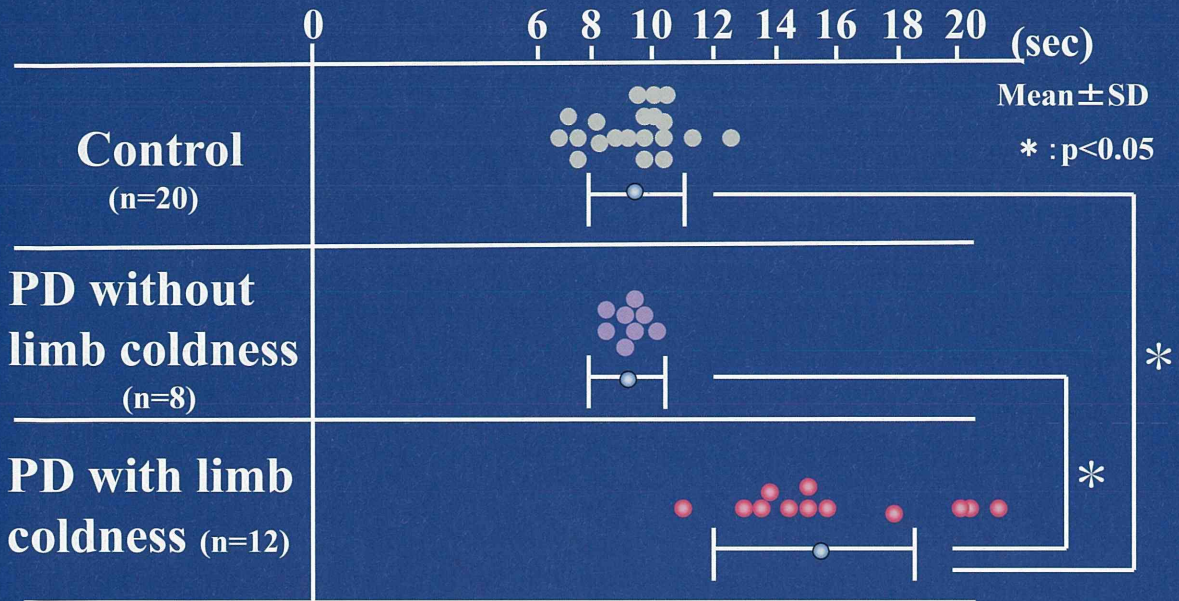
2. 学会発表

- 1) 新藤和雅、ほか：前頭側頭葉変性症患者と筋萎縮性側索硬化症患者における筋交感神経活動の比較. 第54回日本神経学会学術大会、2013年5月29日、東京.
- 2) 新藤和雅：筋萎縮性側索硬化症と自律神経障害. 第66回日本自律神経学会総会シンポジウム、2013年10月24日、愛知.
- 3) 新藤和雅、ほか：発汗異常のあるパーキンソン病患者における皮膚交感神経活動と効果器の反応性の特徴. 第53回日本神経学会総会、2012年5月23日、東京.
- 4) 新藤和雅：体温調節障害のみられる神経疾患における皮膚交感神経活動. 第65回日本自律神経学会総会シンポジウム、2012年10月25日、東京.
- 5) 新藤和雅、ほか：パーキンソニズムを呈する疾患における病患者における皮膚血流回復時間の臨床的有用性の検討. 第52回日本神経学会総会、2011年5月20日、名古屋.
- 6) 新藤和雅：自律神経障害のみられる神経疾患における循環器系異常. 第64回日本自律神経学会総会シンポジウム、2011年10月27日、秋田.

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。

皮膚血流回復時間



四肢冷感のあるPD患者では、皮膚血流減少反応に量的な異常はなく、血流回復するまでの時間が延長する傾向がある

K Shindo, et al., J Neural Transm, 2013

神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

パーキンソン病に対する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子治療の臨床研究において、遺伝子導入5年後までの長期効果を評価した。認知機能が低下した1例を除く5例で運動症状は改善していた。FMT-PETでは5年後にも計測した3例でFMT集積の増加が持続していた。41か月後に亡くなった1例の剖検では、被殻にAADC抗体陽性となる神経細胞を認め、導入遺伝子が長期発現していると考えられた。また、AADC欠損症の遺伝子治療を国立台湾大学で実施した。治療後、体重が増加し発達スコアが改善した。PETでは被殻のFDOPA集積が増加し、髄液中のドパミン代謝産物が増加した。

研究分担者：村松 慎一

所属機関名：自治医科大学内科学講座

神経内科学部門

A. 研究目的

1. パーキンソン病 (PD) に対する遺伝子治療として、L-dopaをドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子をアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターで両側の被殻に導入する臨床研究を2007年に開始した。5年間の長期成績を報告する。
2. AADC欠損症は世界で78例という稀な疾患であるが、台湾では共通する遺伝子変異により32例が報告されている。主な症状は、筋力低下、oculogyric crisis、ジストニアなどの運動障害で、有効な治療法がないため大部分は小児期に亡くなる。遺伝子治療を国立台湾大学で実施した。

B. 研究方法

1. PDの対象は特発性PD患者6人(A-1~A-6, 51-68歳, 男性4, 女性2)。AADC遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを総量 3×10^{10} vg/200 μ l, 両側の被殻へ注入した。臨床効果はUnified Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE), 症状日誌などで評価した。被殻におけるAADC遺伝子の発現をAADCのトレーサー、6-[¹⁸F]fluoro-*m*-tyrosine (FMT)を使用してPET計測により追跡した。遺伝子導入41か月後に亡くなった1人の脳組織を免疫染色と*in situ* hybridization (ISH)で解析した。
2. AADC欠損症の対象は、台湾在住の4歳3か月~6歳3か月までの4名(女児3, 男児1)。共通の遺伝子変異としてIVS6+4A>Tが同定されている。4人とも筋力低下、oculogyric crisis, ジストニアがあ

り寝たきり状態となっていた。パーキンソン病の遺伝子治療と同様のCMVプロモーター下流にヒトAADC cDNAを搭載した2型AAVベクターを使用した。定位脳手術により両側の被殻に合計 1.6×10^{11} vector genomeを投与した。片側の被殻あたり2ポイント, 1ポイント80 μ lを注入した。運動症状をvideo記録し、The Alberta Infant Motor Scale (AIMS)などの発達スコアで評価した。治療前後で6-[¹⁸F]fluorodopa (FDOPA)をトレーサーとしたPETを実施し、髄液のhomovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindoleacetic acid (HIAA), 3-*O*-methyldopa, L-DOPAを測定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子治療, FMT-PET, 動物実験の実施にあたっては、施設内倫理委員会の承認を得た。被験者には、検査の目的・危険性などについて十分な説明を行い、時間において文書による同意を得た。AADC欠損症の遺伝子治療では、国立台湾大学の倫理委員会の承認と、患児の両親から文書による同意を得た。

C. 研究結果

1. PDの遺伝子治療

A-6を除く5人の遺伝子導入前と5年後のUPDRS Part IIIスコア(オフ時)は、各々A-1(前24, 後16), A-2(前24, 後39), A-3(前12, 後10), A-4(前37, 後28), A-5(前20, 後20)であり、2年後より認知機能障害が出現したA-2を除く4人で運動症状は悪化していなかった(図1)。