

ALS-FTD-Q-J 横断調査

○渡辺 保裕¹⁾、伊藤悟¹⁾、足立正¹⁾、足立芳樹²⁾、花島律子³⁾、荻野美恵子³⁾、西山和利³⁾、木村英紀⁴⁾、榊田道人⁵⁾、熱田直樹⁵⁾、渡辺宏久⁵⁾、祖父江元⁵⁾、饗場郁子⁶⁾、市川博雄⁷⁾、吉野英⁸⁾、横田修⁹⁾、和泉唯信¹⁰⁾、矢部勇人¹¹⁾、野元正弘¹¹⁾、長谷川一子¹²⁾、織田雅也¹³⁾、楠見公義¹⁴⁾、神庭誠¹⁵⁾、青木哲哉¹⁶⁾、廣江ゆう¹⁷⁾、中島健二¹⁾

所属：¹⁾鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野、²⁾独立行政法人国立病院機構松江医療センター神経内科、³⁾北里大学医学部神経内科学、⁴⁾東京都立神経病院、⁵⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、⁶⁾独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科、⁷⁾昭和大学藤が丘病院脳神経内科、⁸⁾吉野内科・神経内科医院、⁹⁾きのこエスポール病院、¹⁰⁾徳島大学病院神経内科、¹¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科、¹²⁾独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科、¹³⁾ビハーラ花の里病院神経内科、¹⁴⁾山陰労災病院神経内科脳神経内科、¹⁵⁾淀江クリニック、¹⁶⁾赤碕診療所、¹⁷⁾養和病院精神科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）と行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）の行動・性格変化の評価尺度である ALS-FTD-Q の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を確立し妥当性を検討した。全国 17 施設で、FTD を合併しない ALS 症例（92 例）、ALS-bvFTD 症例（6 例）、bvFTD 例（16 例）、健常者（32 名）を対象に調査を実施した。本検討において、ALS-FTD-Q-J は原著（オランダ）と同様に、ALS および bvFTD 症例における行動・性格変化を検出することが可能であった。原著では ALS-FTD-Q は FAB や MMSE といった認知機能尺度と中等度の相関し不安・抑うつ評価尺度との相関は乏しかった。一方、本邦での検討では ALS-FTD-Q-J は不安・抑うつ評価尺度との中等度の相関を示したものの FAB や MoCA といった認知機能尺度との相関に乏しかった。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は前頭側頭型認知症（FTD）と類似の行動・性格変化を呈しうる。しかし精神、運動症状のため患者からの聴取は一般に困難で、家族等からの問診が病態把握において重要となる。本研究は ALS/FTD 症例の精神症状の評価法の確立を目的とする。ALS/behavioral variant 型 FTD（bvFTD）症例の精神症状の評価としてオランダより報告された ALS-FTD-questionnaire（ALS-FTD-Q, *Neurology* 2012;79:1377-1383）の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を作製しその妥当性を評価する。

B. 研究方法

全国 17 施設の共同研究として ALS 例、ALS-bvFTD 例、bvFTD 例、健常者に対して調査を行う。匿名化の上、臨床情報を得る。ALS 症状を有する例では Frontal Behavioral Inventory (FBI)、ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、他を実施する。日本版 ALS-FTD-Q の妥当性の検討とオランダと日本での ALS/bvFTD 症例の比較を行う。（倫理面への配慮）

主研究施設での倫理申請の上で、各施設での倫理申請を行った。

C. 研究結果および考察

ALS : 92 例, ALS-bvFTD : 6 例, bvFTD : 16 例, 対照者 : 32 名の計 146 名を解析した. 各グループの ALS-FTD-Q-J の素点は ALS 群で 9.5 ± 8.7 (mean \pm SD), 31.3 ± 7.4 (ALS-bvFTD), 48.9 ± 14.0 (bvFTD), 4.4 ± 4.1 (対照) で, 本評価尺度は ALS 群とその他の 3 群を統計学的な有意差をもって区別可能であった (図 1).

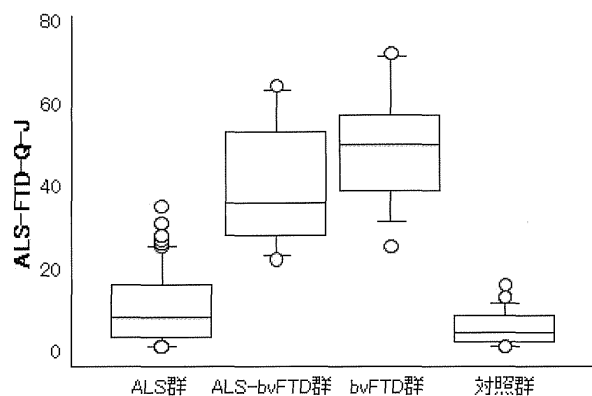


図 1 ALS-FTD-Q のスコア分布 (boxplot)
左より ALS 群 (92 例), ALS-bvFTD 群 (6 例), bvFTD 群 (16 例), 対照群 (32 例).

ALS-FTD-Q-J は同じ前頭葉行動評価尺度である FBI と, 原著と同様に高い相関を示した (原著: $r = 0.79$, 本検討: $r = 0.70$). 原著では ALS-FTD-Q は FAB や MMSE と中等度の相関を示し (FAB: $r = 0.37$, MMSE: $r = 0.32$), HADS との相関は乏しかった ($r = 0.18$). 一方, ALS-FTD-Q-J は HADS との中等度の相関を示した ($r = 0.36$) もの, FAB ($r = 0.13$) や MoCA ($r = 0.07$) との相関に乏しかった.

D. 結論

ALS-FTD-Q-J は日本人の ALS/bvFTD 例の評価にも有用であることを示した. ALS/bvFTD 例の特徴を更に描出するために, 今後は縦断的に症例を追跡することを検討する.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.

Watanabe Y. Care for FTD in Asia & FTLD research network in Asia, Hotel New Otani, Kumamoto, January 17-18, 2015.

2) ALS-FTD-Q : 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の認知・行動・性格評価. 渡辺保裕ほか, 第 56 回神経学会学術大会, 新潟, 2015.

3) Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire. Watanabe Y et al. XXII World Congress of Neurology, Santiago, Chile, 2015.

3. 著書その他

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.

Watanabe Y. 厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究推進事業 (国際共同研究事業) アジアにおける若年性認知症, 特に前頭側頭葉変性症における医療と介護の連係と非薬物的介入に関する研究 平成 26 年度 研究報告書, 平成 27 年 (2015) 年 3 月, p 99-101.

G. 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前頭側頭型認知症における ALS-FTD-Q 調査研究

報告者氏名 花島律子¹⁾、荻野美恵子¹⁾、西山和利¹⁾

報告者所属 1) 北里大学医学部神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis:ALS）は前頭側頭葉型認知症（fronto-temporal dementia:FTD）と類似した行動変化や性格変化など神経心理学的症候、行動学的異常を呈することがある。しかし精神障害や運動障害のために患者からの聴取は困難なことが多く、家族等からの問診が重要となる。そこで鳥取大学脳神経内科の渡辺保裕らは ALS/FTD 症例の精神症状の評価法を確立することを研究目標とする横断研究を開始した。即ち ALS/behavioral variant 型 FTD 症例の精神症状の評価としてオランダから報告された ALS-FTD-questionnaire（ALS-FTD-Q）の日本語版（ALS-FTD-Q-J）を作成し、それを用いる検討の妥当性を評価することとした。我々はこの横断研究の参加症例を増やすため協力した。

A.研究目的

研究班員である渡辺保裕（鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野）らが報告する ALS-FTD-Q-J 横断研究に対しての参加症例を増やすことを目的とした。

B.研究方法

研究方法は上記の渡辺らの方法を参照されたい。倫理面については、当施設での倫理委員会にも承認をとっていることを追記したい。

C.研究結果、D.考察、E.結論、F.健康危険情報

研究結果、考察、等については、上記の渡辺らの報告を参照されたい。当施設では倫理委員会での承認に予定外の時間を要したこと、組み入れる症例の選定に困難を伴ったこと、から2症例での ALS-FTD-Q-J 実施にとどまった。検査結果は渡辺保裕らに送り、全体解析に使用された。

G.研究発表

当施設から単独の論文発表や学会発表はない。

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

当施設からの取得はない。

2.実用新案登録

当施設からの取得はない。

3.その他

当施設からの取得はない。

ALS：新たな視点による進行様式の定量的解析

横田隆徳¹⁾，叶内 匡²⁾，大久保卓哉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

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行を局所症状の重症化（local progression）と局所から他身体領域への症状進展（regional spread）に分け、両者の進行速度の関係に基づき、進行機序を背景とするであろう ALS の新たな病型分類を試みた。対象は孤発性 ALS 患者 49 名。Local progression speed の指標には初発領域の CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するまでの時間の推定値を、regional spread speed の指標には初発から次の領域に症状が出るまでの時間を用い、診療録から後方視的にデータを収集した。これらをもとに両者の関係を定量化するための指標 disease progression pattern index θ を新たに定義。 θ による階層的クラスター解析を行うことにより、ALS の進行様式を定量的、客観的に ①領域進展優位群、②中間群、③局所進展優位群の 3 群に分けることができた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動症状が体の一部に初発しその後他の身体領域に広がることが多く、症状の広がる速度が速い症例ほど予後が不良であるとの報告がある（Turner MR *et al.* Amyotroph Lateral Scler 2010）。

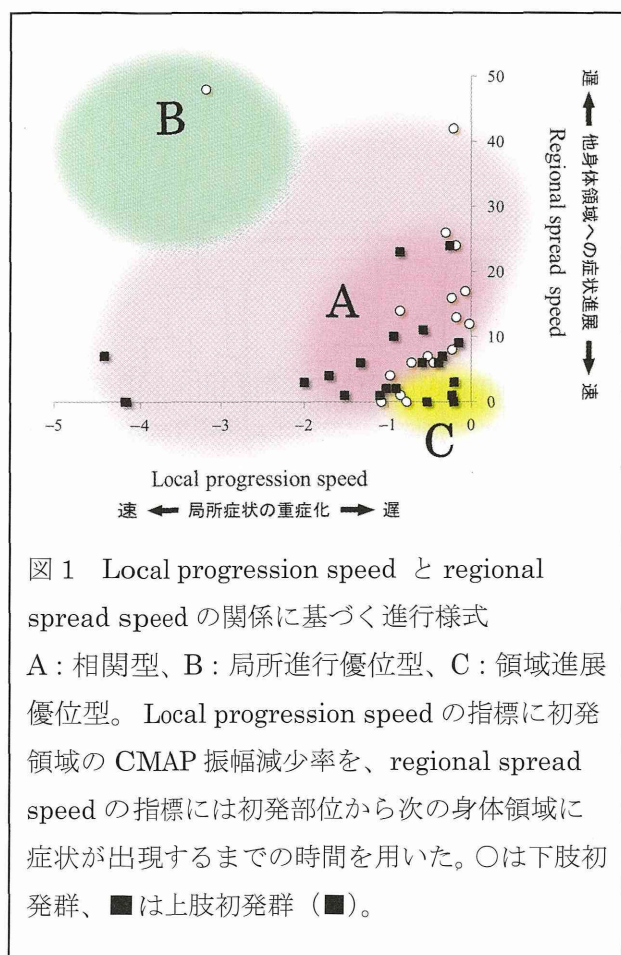
近年、神経変性疾患の病態機序の一つとして、異常タンパクが隣接するニューロン間を伝播することで疾患が進行するという prion-like propagation 仮説が提唱されており（Goedert M *et al.* Trends Neurosci 2010）、治療の新たな標的となりうるのではないかと注目されている。我々は ALS の進行を ①筋力低下や筋萎縮といった局所症状の重症化（local progression）と ②局所から他身体領域への症状進展（regional spread）の 2 つに分けて考えうることを提唱しているが（Kanouchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012）、細胞レベルでいうと、local progression は当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増えること、regional spread は異なる運動ニューロンプールにそれが広がることにそれぞれ相当する。ALS に

prion-like propagation という病態機序を想定するならば、regional spread だけでなく、local progression も同じ運動ニューロンプール内における cell-to-cell propagation の結果と考えることができる。もし病因因子が初発運動ニューロンから周囲の正常な運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播して ALS が進行するのであれば、病変は連続的に進展し、初発運動ニューロンプールでの障害進行速度（local progression speed）と他の身体領域に障害の広がる速度（regional spread speed）には何らかの正相関があるはずである。しかし、2011 年度の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（分担）研究報告書で報告したように、針筋電図による我々の研究では ALS の病変進展は必ずしも連続的とは限らない（Sekiguchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014）。臨床的な観察からも症状の進行パターンは、一側の手（足）に初発し対側同肢、同側下肢（上肢）へと進展する典型的なものから、flail arm (leg) のような一部の症状が際立ち他身体領域になかなか進展しないものまで多様であり、疾患の進行

には複数の機序が関与している可能性がある。

昨年度の本調査研究で我々は、local progression speed と regional spread speed との関係に基づき、背景にあるであろう疾患の進行機序の違いによる ALS の新たな病型分類が可能かどうか、自験例 38 例を対象にパイロット研究を行った。その結果、両者の関係に基づく進行様式として相関型、局所進行優位型、領域進展優位型の少なくとも 3 型に分類しうる可能性があるのではないかと推察された (図 1)。

そこで今年度は、症例数をさらに増やすとともに、local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行様式の分類を、より客観性のある数学的解析手法を用いて行うことを目的とした。



B. 研究方法

改訂 El Escorial 診断基準で clinically possible 以上の当院における孤発性 ALS 患者 (昨年度の対象

群を含む) 49 例を対象に診療録に基づく後方視的データ収集を行った。なお、local progression speed の定量的指標を算出するのに後述のとおり初発領域の複合筋活動電位 (CMAP) 振幅を利用するため、球部初発例は対象に含めなかった。

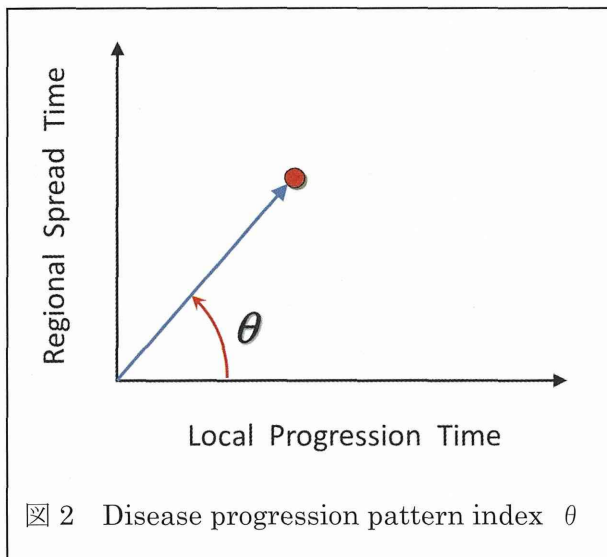
Regional spread speed の指標には、昨年度と同様、初発部位から次の別な身体領域に症状が広がるまでの時間 (1st-2nd symptom interval) を用いた (regional spread time: 単位は月)。

Local progression speed の指標には、昨年度用いた初発領域の CMAP 振幅減少率 (単位は SD/月。SD は正常値の標準偏差) ではなく、その逆数を用いることとした。これは CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するのに要する時間の推定値である (local progression time: 単位は月/SD)。この変更で、local progression speed と regional spread speed の指標の単位を同じ「時間」に揃えた。具体的な計算式を以下に示す。

- Local progression time = $1 \div \text{CMAP 振幅減少率}$ (上肢初発例は短母指外転筋、下肢初発例は母趾外転筋)
- CMAP 振幅減少率 = $\text{標準化振幅減少量} \div \text{発症から初回検査までの時間 (月)}$
- 標準化振幅減少量 = $(\text{初回検査時の遠位 CMAP 振幅} - \text{正常平均値}) \div \text{正常標準偏差}$

Local progression time と regional spread time による散布図 (X-Y plot) を作成し、原点 (座標 0,0) からある患者データの点までのベクトルが X 軸となす角度 θ を算出、その患者の進行様式を表す新たな指標とした (disease progression pattern index: 図 2)。 θ による階層的クラスタ解析 (Ward 法) を行い、local progression time と regional spread time の関係に基づく進行様式の群分けを行った。

なお本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理委員会で承認された「筋力低下をきたす疾患の障害分布の検索」(1091 番) に基づいて行った。



C. 研究結果

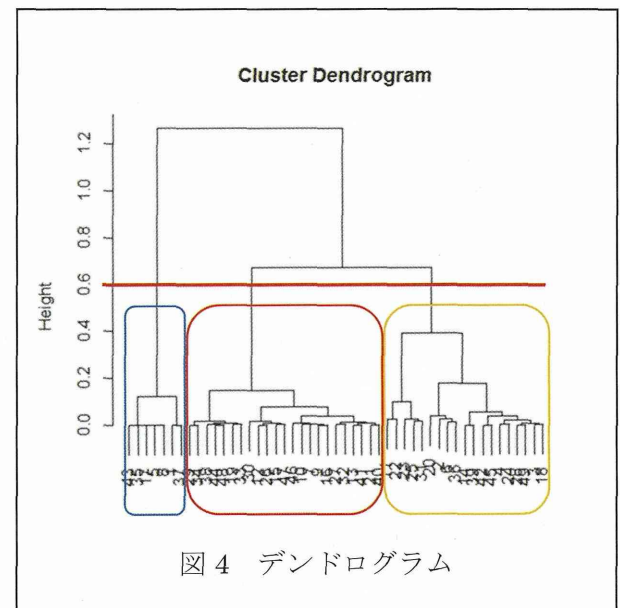
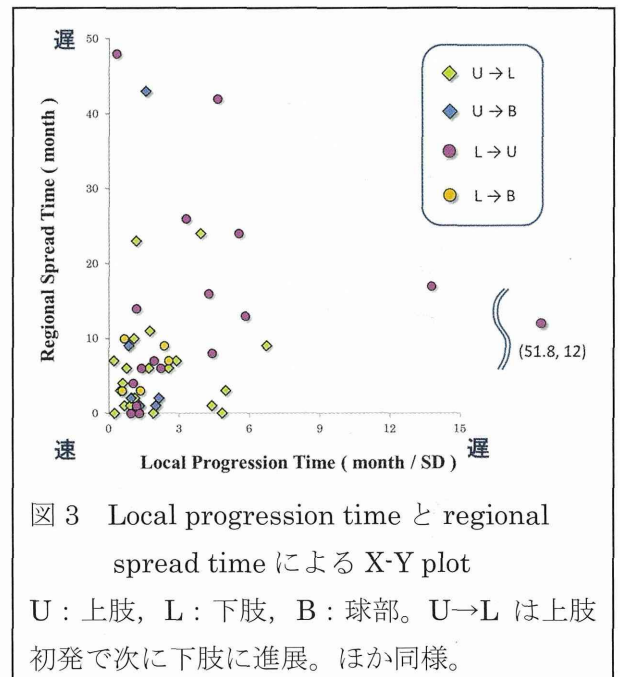
1. 患者プロフィール

49例の患者は40～82歳（平均63.4歳）の男性25例、女性24例で、改訂El Escorialの診断カテゴリーはclinically definite 10例、clinically probable 18例、clinically probable-laboratory supported 8例、clinically possible 12例だった。初発部位別では上肢初発が27例、下肢初発が22例で、上肢初発27例のうち、症状が次に球部に進展したものは6例（全症例の12.2%）、下肢に進展したものは21例（42.9%）あり、下肢初発22例中症状が次に上肢に進展したものは17例（34.7%）、上肢をスキップして球部に非連続的に進展したものは5例（10.2%）であった。

2. 各指標の値および解析結果

Local progression time は0.2～51.8ヶ月（平均3.4）、regional spread time は0～48ヶ月（平均9.4）であった。両者によるX-Y plotを図3に示す。初発部位がどこかや次にどこに進展したかといったことによる特定のパターンは見出せなかった。

Disease progression pattern index θ は0～0.49 π （平均0.33 π ）であった。 θ によるクラスタリングの結果をデンドログラムで示す（図4）。クラスター間距離0.6でカットすると、患者群は① $\theta=0\sim0.07\pi$ （平均0.02 π ）の7例、② $\theta=0.15\pi\sim0.39\pi$ （平均0.31 π ）の19例、③ $\theta=$

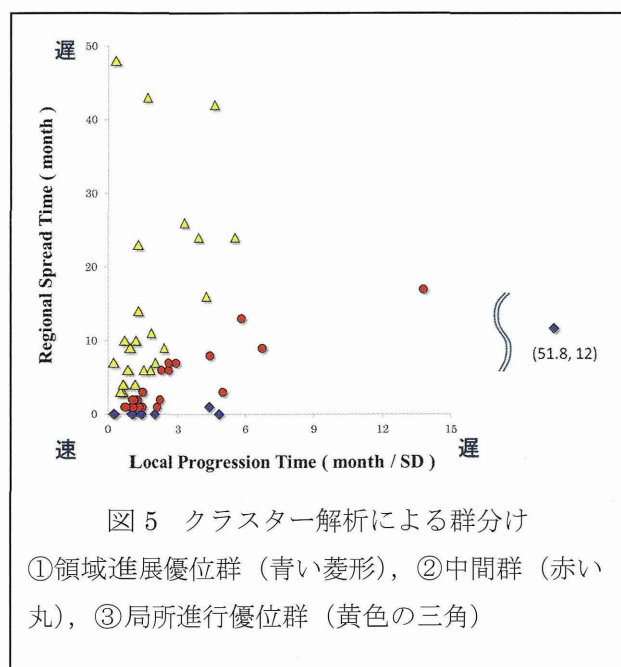


0.41 $\pi\sim0.49\pi$ （平均0.45 π ）の23例、という3群に分けられた。この群分けによる local progression time と regional spread time の X-Y plot を図5に示す。

D. 考察

ALSの進行様式を表す新たな指標として定義した disease progression pattern index θ は、local progression time と regional spread time の関係を定量化する指標である。 θ が大きな値を取るほど、local progression time に比べて

regional spread time が長い、すなわち局所症状の進行に対し他の身体領域への進展が相対的に遅いことを示す。したがって、今回クラスター解析によって定量的に群分けされた3群（結果の①～③）のうち θ の小さい①群は局所進行に対し相対的に領域進展の速い群（領域進展優位群）といえ、逆に θ の大きい③群は局所進行に対し相対的に領域進展の遅い群（局所進行優位群）ということが出来る。群の違いは疾患進行に関わる病態の違いを反映している可能性があるかと推測するが、このような群分けの臨床的な意味については今後さらなる症例蓄積と検討が必要である。



E.結論

今後治療の新たな標的となる可能性のある疾患の進行機序を想定した新しい視点での診断分類を策定するための基礎的検討を行った。

Local progression と regional spread の関係を定量的に表す disease progression pattern index θ により ALS の進行様式を定量的、数学的に評価、解析する手法を確立し、階層的クラスター解析により ALS の進行様式を領域進展優位群、中間群、局所進行優位群の3群に分類することができた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1. 叶内 匡、横田隆徳. シンポジウム3 ALS の電気生理 update : 電気診断基準と病態へのアプローチ. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病変進展機序への電気生理学的アプローチ. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 大阪、2015.11.5.

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

ALS に対する換気補助療法の予後

祖父江 元¹⁾

横井大知¹⁾、熱田直樹¹⁾、中村亮一¹⁾、藤内玄規¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、坪井崇¹⁾、勝野雅央¹⁾、
和泉唯信²⁾、梶龍兒²⁾、谷口彰³⁾、森田光哉⁴⁾、JaCALS

1.名古屋大学神経内科、2.徳島大学神経内科、3.三重大学神経内科

4.自治医科大学神経内科

研究要旨 多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者前向きコホート JaCALS のデータから、我が国における ALS 患者への換気補助療法の実態と、その予後について検討した。非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法導入から、死亡もしくは気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法導入に至るまでの期間の中央値は約 12 カ月であり、発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であった（ <2.58 年：ハザード比 1.81、 $p=0.002$ ）。NPPV 導入 1 年後でも発語や嚥下機能は 40～50% の患者で残存していた。TPPV 導入後の 5 年生存率は 68.3% であり、発症年齢が独立した予後予測因子であった（ <62 歳：ハザード比 3.01、 $p=0.002$ ）。高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6% であった（ $p<0.001$ ）。TPPV 導入 1 年後でも上肢機能は約 20% で残存していた。TPPV 導入群は発症からの 5 年生存率が 87.6% と非導入群（46.4%）と比べて大きな違いがみられた（ $p<0.001$ ）。これらは ALS 患者への換気補助療法について、適切なインフォームドコンセント取得や支援体制整備のための重要な基礎情報である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の死因は呼吸不全であることが多く、換気補助療法は予後に大きく影響する。しかしながら我が国の ALS 患者に対する非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法および気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法の実態と、その予後について多施設での検討は十分ではない。今回、多施設共同 ALS 患者前向きコホートである JaCALS (Japanese Consortium for ALS research) のデータから我が国での ALS 患者に対する NPPV/TPPV 療法の実態と、その予後について検討した。

B. 研究方法

2006 年 1 月～2014 年 12 月までに JaCALS に登録された ALS 患者 1008 例のうち、NPPV 療法もしくは TPPV 療法を導入した症例を対象とした。NPPV 療法および TPPV 療法それぞれについて、① 導入後の予後、② 発症からの予後に与える影響、③

導入群と非導入群の臨床背景の比較、以上の 3 項目について検討した。NPPV 療法の検討では、登録後に NPPV が導入された 167 例を対象とし、NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間、NPPV 導入後の機能予後について調査した。性別、発症年齢、導入時の ALSFRS-R 球症状スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸症状スコア、発症から NPPV 導入までの期間の 7 項目について Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。性別以外は中央値で 2 群に分類した。ALSFRS-R は球症状スコア（言語、唾液、嚥下）、上肢スコア（書字、食事、着替え）、下肢・体幹スコア（寝返り、歩行、階段昇降）、呼吸症状スコア（起坐呼吸、呼吸不全）の 4 つのサブスコアで解析した。機能予後について、NPPV 導入後に、運動機能（発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り）がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして呼吸症状が出現した例に限定し、NPPV 導入群と非導入群で発症から TPPV 導入もしくは死亡までの

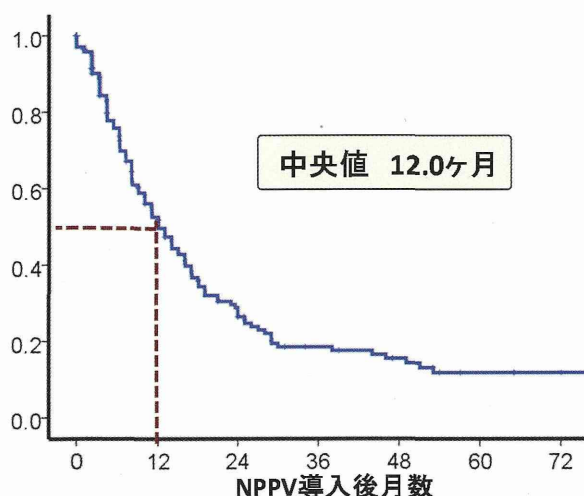
期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに NPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。次に TPPV 療法の検討では TPPV 導入日時が確認できた 174 例を対象とし、TPPV 導入後の生存期間および機能予後について調査した。性別、発症年齢、初発症状(上肢筋力低下、下肢筋力低下、球症状)の有無、NPPV 導入の有無、TPPV 導入前の胃瘻造設の有無、登録時のリルゾール内服の有無、発症から TPPV 導入までの期間の 10 項目について、Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。機能予後について、TPPV 導入後に、運動機能(発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り)がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして TPPV 導入群と非導入群で発症から死亡までの期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに TPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。

(倫理面への配慮) JaCALS のすべての参加施設において倫理委員会の承認を得ており、患者登録にあたっては全例で文書での同意を得た。

C. 研究結果

NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 12 ヶ月であった。

図 1. NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間



NPPV 導入後の予後について、Cox 回帰分析より発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であることが示された(ハザード比 1.81 $p=0.002$)。すなわち発症から NPPV 導入までの期間が短期であると予後が悪かった。機能予後については、NPPV 導入後 1 年経過しても約半数の患者は発語のみでのコミュニケーションおよびわずかな経口摂取が可能であったが、約 90%は独立歩行が不可能となった。NPPV 導入群の発症から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 5.1 年と非導入群(3.7 年)と比べて長かった。ただし NPPV 導入群(17.4%)は非導入群(28.1%)と比べて球症状で発症した割合が少なく($p=0.002$)、発症年齢も NPPV 導入群は平均 58.1 歳と非導入群(平均 63.0 歳)と比べて有意に若かった($p<0.001$)。導入群と非導入群の背景が異なるため、NPPV が予後に与える影響はさらなる検証が必要である。

TPPV 導入後の 3 年生存率は 82.5%、5 年生存率は 68.3%であった。Log rank 検定では高齢群(62.0 歳 \leq)と若年群に生存曲線の有意差($p<0.001$)があり、高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6%であった。さらに上記の 9 項目での Cox 回帰分析では、発症年齢のみ有意な予後因子であることが示された(ハザード比 3.01 $p=0.001$)。

図 2. TPPV 導入後の生存曲線

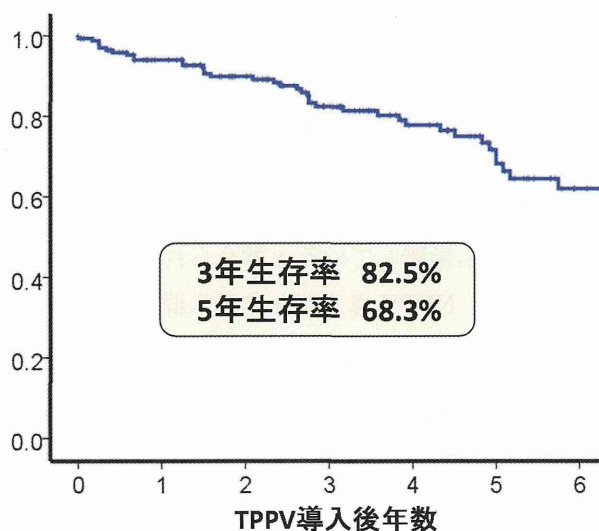
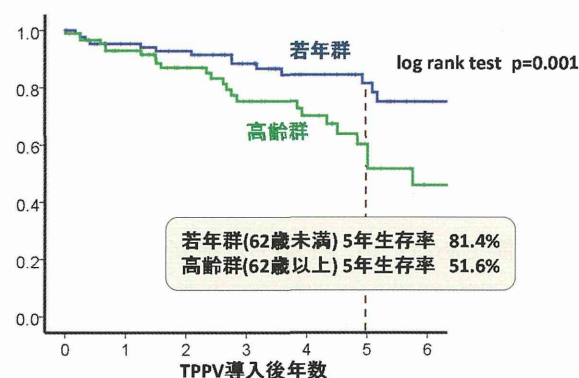


図 3. TPPV 導入後の生存曲線 高齢群対若年群の比較



TPPV 導入後の死因は、肺炎が 36.6%、心不全が 17.1%、突然死・詳細不明が 17.1%、癌が 9.8%、肺塞栓症 4.9%、腎不全 4.9%、多臓器不全 4.9%、心筋梗塞 2.4%、事故 2.4%であった。機能予後については、TPPV 導入 1 年後も約 20%の患者はわずかながら経口摂取が可能であり、摂食動作、整容、ペンを握る動作いずれかが少しでも可能であった。さらに約 25%の患者は独力で寝返りも可能であった。ALS 発症時からの生存解析では TPPV 導入群の 5 年生存率は 87.6%であり、非導入群(46.4%)と大きな違いがみられた($p < 0.001$)。TPPV 導入群(20.8%)は非導入群(25.7%)の比較では、球症状で発症した割合が導入群 20.8%、非導入群 25.7% ($p = 0.049$)とわずかに導入群で少なかったが、その他の初発症状の割合、年齢、性別に有意な差は認めなかった。

D. 考察

発症から NPPV 導入までの期間が短い例は呼吸筋への症状波及が早い例である可能性があり、その後の予後にも影響していると考えられる。今回の解析において、NPPV 導入群と非導入群について導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間を比較したところ、NPPV 導入群の方が中央値で 1.4 年長かった。ただし、高齢であることや球症状が強いことは NPPV 導入を選択しない誘因と考えられ、導入群と非導入群の臨床背景に大きな差がみられる。そのため、NPPV 導入が ALS 患者の予後に与える影響に

については、あらためての検証が必要である。NPPV 導入後の機能予後については、発語や嚥下といった球症状が比較的保たれている一方で、NPPV 導入 1 年後には約 90%が独立歩行困難となり、ADL も急速に悪化していることがわかる。

TPPV 導入からの生命予後には発症年齢が強く影響をした。高齢群の方が若年群よりも肺炎や心不全等の発症率が高いことが一つの要因として推測される。ALS 患者に対して TPPV を導入すると、発症からの 5 年生存率は約 90%となり、生命予後は決して悪くない疾患となる。機能予後についても、TPPV 導入 1 年経過しても、嚥下や上肢機能がある程度は保たれている患者が約 20%存在する。TPPV 導入により ALS 患者の長期生存が可能である現在において、残存する機能や失われていく機能に対して、どのような治療やサポートを行っていくのか、検討していく必要がある。

今回の JaCALS のデータによる検討では、比較的観察期間が短い症例も一部含まれている。さらに縦断的な観察を継続し、長期に観察した症例数を増やして、解析の精度を上げていきたい。

E. 結論

我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の予後と実態について示した。換気補助療法、特に TPPV 療法は ALS 患者の生存期間に与える影響が大きく、実態を踏まえたインフォームドコンセントと支援体制の整備が必要である。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al.
Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:230-6.

Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol.* 2015;262:1173-81.

2.学会発表

横井大知、熱田直樹、渡辺はづき、他 孤発性 ALS に対して発症年齢が自然歴に与える影響 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

渡辺はづき、熱田直樹、平川晃弘、他 我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：多施設共同 ALS コホートの解析から 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記なし。

家族性 ALS における遺伝子解析

研究分担者氏名： 青木正志¹⁾
共同研究者氏名： 鈴木直輝¹⁾、加藤昌昭¹⁾、割田 仁¹⁾、
井泉瑠美子¹⁾、西山亜由美¹⁾、秋山徹也¹⁾
島倉奈緒子¹⁾

所属：¹⁾ 東北大学大学院 医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

研究要旨

〔目的〕 家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

〔方法〕 常染色体優性遺伝形式が疑われる家族性 ALS 全 126 家系において、SOD1、FUS/TLS、TARDBP (TDP-43 遺伝子)、VCP、C9ORF72、PFN1、C9ORF72 の遺伝子解析を行った。

〔結果および考察〕 34 家系 (27%) に SOD1 変異、12 家系 (10%) に FUS/TLS 変異、そして 2 家系 (2%) に TARDBP 変異を認めた。残る 61% は未同定で現在検索中である。

SOD1 では、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R、L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な表現型を呈する変異が認められた。FUS/TLS 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴があった。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。FUS/TLS フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では FUS/TLS 変異家系が 2 番目に多く、SOD1 同様に一定の遺伝子型-表現型関連が示唆された。

〔結論〕 家族性 ALS の遺伝子解析を行った。今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集を行なう。

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 5~10% に原因として遺伝子異常が報告されている。家族性 ALS としてこれまでに収集された DNA 検体および新規患者検体において、既知の ALS 関連遺伝子の検索を行い、遺伝子変異の種類、頻度を検討する。また、遺伝子型と臨床型との関係を明らかにする。

B. 研究方法

当科にて 1991 年から家族性 ALS の遺伝子検体を収集しており、2015 年 12 月現在までに 126 家系の遺伝子検体を集積している。

この 126 家系について、SOD1、FUS/TLS、

TARDBP(TDP-43)、VCP、C9ORF72、PFN1、
について遺伝子解析を行った。

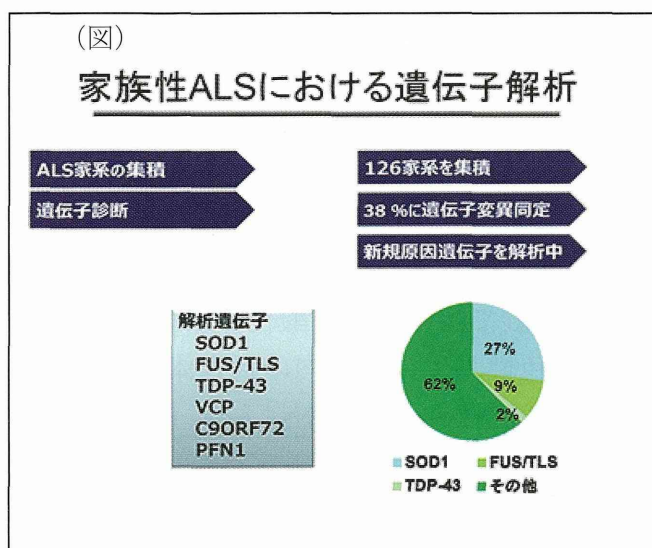
(倫理面への配慮)

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

家族性 ALS と考えられる（常染色体優性遺伝形式が疑われる）125 家系中 34 家系 (27%) に SOD1 遺伝子変異を、12 家系 (10%) に FUS/TLS 遺伝子変異、2 家系 (2%) に TDP-43 遺伝子変異を認めた。

SOD1 では、下位運動ニューロン優位、下肢発症が多い H46R, L126S 変異が複数家系に認められ、それ以外にも様々な表現型を呈する変異が認められた。*FUS/TLS* 変異のうち、2 つがフレームシフト変異、8 つが点変異であった。若年発症で進行が速く、上肢や頸部からの発症例が多い特徴があった。しかし、例外的に S513P 変異は中年期以降発症、緩徐な進行経過を呈していた。*FUS/TLS* フレームシフト変異例は 10 代発症で、運動ニューロン症候以外に学習障害と側彎がみられた。本邦の家族性 ALS では *FUS/TLS* 変異家系が 2 番目に多く、*SOD1* 同様に一定の遺伝子型-表現型関連が示唆された。



D. 考察

SOD1、*FUS* 遺伝子変異を持つ家系に関しては、遺伝子変異と臨床系にはある程度の関連が認められた。

今後の研究として、遺伝子変異が同定されていない残りの 62%の家系について、既知の ALS 原因遺伝子についてターゲットリシーケンスのための Haloplex パネルを改訂し解析を開始している。病的意義のある変異かどうかの検討も行っていく。

E. 結論

家族性 ALS の遺伝子解析を行った。これまでに集積した 126 家系の解析の結果は従来の報告と矛盾しない割合であった。残りの約 62%の家系では解析した範囲では遺伝子異常は認められず、その他の遺伝子の関与が考えられた。

今後も継続的な解析と、今後新たな検体の収集、解析手段の確立が重要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

秋山徹也, 鈴木直輝, 割田仁, 加藤昌昭, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 池田謙輔, 小野洋也, 四條友望, 青木正志. Genotype-phenotype correlation with *FUS/TLS*-linked familial ALS cases in Japan

第 56 回日本神経学会学術集会 2015 年 5 月 18-22 日 新潟

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病理学的伸展

吉田眞理

三室マヤ、岩崎靖

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、従来の自律性神経細胞死という病態概念に対して、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。短期間に急速に進行するALSに、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかの評価は重要である。愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例105例のTDP-43の広がりをBrettschneiderらのstagingを用いて検討した。stage 1は0、stage 2は16例（15%）、stage 3は18例（17%）、stage 4は24例（23%）、stage 5は47例（45%）であった。リン酸化TDP-43の病理像は延髄から広がる傾向があるものの、必ずしも階層的な伸展を示しているとはいえなかった。辺縁系の病理像はUMN・LMNとは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。従来、神経変性疾患は、神経細胞が内在する遺伝子異常や封入体が形成される病態による神経細胞死（自律性神経細胞死、cell autonomous neuronal cell death）としてとらえられていた概念を、大きく変えようとしている。ALSは短期間に急速に進行する神経変性疾患であり、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかは重要である。孤発性ALSの大多数はTDP-43の封入体を形成するため、愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例におけるTDP-43の広がりを検討した。

B.研究方法

ALSの連続剖検例120例（2004年～2013年）中SOD1遺伝子変異例、FUS封入体例、虚血性変化の強い例などの15例を除外した105例を神経病理学的に検討した。20%中性ホルマリン固定パラフィン包埋された各組織の

前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄（頸髄から腰仙髄までの各髄節）のリン酸化TDP-43封入体の分布を検討した。上位運動ニューロン（UMN）と下位運動ニューロン（LMN）の細胞脱落は軽度（1）、中等度（2）、高度（3）として評価、リン酸化非依存性TDPの核の染色性および胞体内の封入体、リン酸化TDP-43陽性神経細胞内封入体（NCI）、変性神経突起（DN）、グリア細胞内封入体（GCI）の有無をBraakらのTDP staging（Brettschneider J, et al. Ann Neurol 2013; 74:20-38）に準拠して検討した。免疫組織化学は4.5 μ 切片、anti-TDP-43（polyclonal rabbit, 1:2500; ProteinTech, Chicago, Illinois, USA）、antiphosphorylated TDP-43（pTDP-43 ser 409/410, polyclonal rabbit, 1:2500; CosmoBio, Tokyo, Japan）を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得て行った。

C.研究結果

105 例の死亡時年齢中央値 73.5 歳 (44-87 歳)、罹病期間中央値 24.5 ヶ月 (2-192 ヶ月)、男女比は 64 : 41 であった。初発部位は、球麻痺 (LMN) 22.8%、球麻痺 (UMN) 5.7%、上肢 (LMN) 40.9%、下肢 (LMN) 18.1%、下肢 (UMN) 2.8%、その他 9.5% であった。初発部位でその他に分類された症候は、全身のびまん性筋力低下、半身の筋力低下、呼吸不全が含まれた。

Brettschneider らの staging では、stage1 は UMN と LMN に限局、stage2 は延髄網様体や下オリーブ核、stage3 は被殻、尾状核などの基底核、stage4 は海馬歯状回などの辺縁系を含む前頭側頭葉、stage5 は動眼神経核にリン酸化 TDP-43 の伸展を示す。105 例の検討では stage 1 を示す例は 0、stage 2 は 16 例 (15%)、stage 3 は 18 例 (17%)、stage 4 は 24 例 (23%)、stage 5 は 47 例 (45%) であった。LMN の変性は、発症部位に強い傾向を認め、UMN は stage 2、3、5 ではより高度な変性を認めたが、stage 4 ではこの傾向は乏しかった。

LMN の細胞脱落の程度は、初発部位に強く、初発部位から離れるほど軽度になる傾向がみられた。LMN におけるリン酸化非依存性 TDP-43 の染色性では、前角細胞が比較的残存している部位でも核の染色性低下や消失を認めた。LMN の TDP-43、p TDP-43 の細胞質の封入体は、細胞体や神経突起、軸索に出現し、細胞脱落の軽い病巣には、びまん性の dot 状、顆粒状染色性を示すものた多数みられた。神経突起、軸索内にも顆粒状の染色性を認めた。また少数は後角の細胞にも同様の像を認めた。線維性凝集を示す skein-like inclusions や round inclusions を形成する前段階の病理像と考えられた。GCI は、前角細胞の脱落の進行

とともに増加する傾向がみられた。GCI の分布は前角内にとどまらず、後角や、前側索の白質にも出現していた。

UMN では Betz 巨細胞の TDP-43、p TDP-43 陽性像は必ずしも多くなく、中型、小型の神経細胞にも封入体を認め、変性が強くなると GCI の出現が増加する傾向を認めた。

UMN の変性程度と、pTDP-43 の staging を対比する (図 1) と、pTDP-43 の staging が高くなると UMN の変性も進行する傾向はあるものの必ずしも比例せず、特に stage4 では UMN の障害は軽度にとどまるものが多かった。

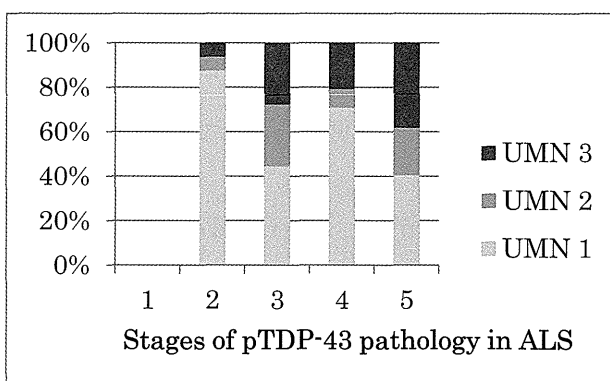


図 1. pTDP-43 の stage と UMN 障害の対比

D.考察

Brettschneider らの staging は、UMN、LMN から段階的に pTDP-43 陽性封入体が広がるとする仮説に基づく stage である。実際の剖検例で観察すると、LMN と UMN にだけ変性が留まっている症例は 0 であり、罹病期間のきわめて短い症例ですら、延髄網様体や下オリーブ核にも封入体を認めた。

pTDP-43 陽性封入体は段階的に出現するというより同時多発的に形成されている可能性も考えられる。pTDP-43 陽性封入体が動眼神経核に出現する場合に stage5 と分類しているが、105 例の検討では 45% にみら

れ、動眼神経核の pTDP-43 陽性像の出現頻度は予想以上に高いと考えられた。ALS では通常の罹病期間内では眼球運動障害は認めない点から、細胞脱落はきわめて緩徐におきている可能性が示唆された。

E. 結論

105 例の検討ではリン酸化 TDP-43 の病理像が運動系にのみ限局した症例はみられず、延髄から封入体形成が順次増加する傾向があるものの、辺縁系の病理像は UMN・LMN とは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

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)

論文発表

1. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology*. 2015 Aug 24. doi: 10.1111/neup.12237. [Epub ahead of print]
2. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Sep 25.
3. Iwase T, Yoshida M, Mizuno T, Sato S, Nokura K. An autopsy case of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man. *Neuropathology*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12225. [Epub ahead of print]
4. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):63-8.
5. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6): e0126930.
6. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):939-44.
7. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. Presenile onset of spinocerebellar ataxia type 1 presenting with conspicuous psychiatric symptoms and widespread anti-expanded polyglutamine antibody- and fused in sarcoma antibody-immunopositive

- pathology. *Psychogeriatrics* 2015
Sep;15(3):212-7
8. Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report. *Psychogeriatrics*. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12128.
9. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of print]
10. Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbospinalform Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. *Clin Neuropathol*. 2015 Jul-Aug;34(4):207-14. doi: 10.5414/NP300806.
11. Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics*. 2015 Sep;15(3):198-203. doi: 10.1111/psyg.12105. Epub 2015 Mar 3.
- 2.学会発表
1. 吉田眞理. 専門医に必要な神経病理学の素養と利用可能な教育資源、研修機会. 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月新潟
2. 吉田眞理、赤木明生、三室マヤ、岩崎靖、斉藤由扶子、饗場郁子、奥田聡. Globular glial tauopathy の臨床病理学的スペクトラム. 第56回日本神経病理学会総会学術研究会. 2015年6月福岡市
3. 吉田眞理、百歳老人脳の観察から見えてくるもの 第34回日本認知症学会学術集会 2015年10月青森市
4. 吉田眞理. 病理像からみたPSPとCBD. 第34回日本認知症学会学術集会 2015年10月青森市
5. 吉田眞理. 神経病理からみた不随運動のメカニズム. 第9回パーキンソン病・運動障害コンgres 2015年10月 東京都
6. 吉田眞理. 自律神経疾患の中樞神経病理所見. 第68回日本自律神経学会総会 2015年10月名古屋
7. 吉田眞理. PD,DLB,(MSA,PSP,CBD)などの黒質病変と画像診断の鑑別に役立つその他の病変. 第55回日本核医学会学術総会. 2015年11月東京都
8. 吉田眞理. 治療につながる中樞病理診断. 第33回日本神経治療学会総会. 2015年11月名古屋
- H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)
なし

原発性側索硬化症（PLS）-アンケートに基づく臨床像解析-

研究分担者 森田光哉¹⁾

研究協力者 秋本千鶴²⁾

1) 自治医科大学 リハビリテーションセンター/内科学講座神経内科学部門

2) とちぎリハビリテーションセンター 神経内科

研究要旨

日本全国を対象とした PLS 臨床アンケートを元に本邦における PLS の臨床像を解析した。対象は 19 症例で、発症年齢は 50 歳台が多く、男女差は殆どなく、初発症状は下肢筋力低下と構音障害が多かった。臨床経過は発症から 10 年以上経過している症例が 7 症例であり、17 症例で緩徐進行性だった。アンケート時の症状は、各 13 症例で構音障害と嚥下障害があり、4 症例で胃瘻/腸瘻による経管栄養併用、3 症例で認知機能障害、2 症例で呼吸障害（人工呼吸器なし）があった。筋力低下は上肢よりも下肢で強く、ADL では半数以上に階段昇降が困難であった。今後は、痙性構音障害を呈する症例を対象に解析する予定である。

A 研究目的

原発性側索硬化症（PLS）は上位運動ニューロンが選択的、進行性に障害される神経変性疾患として Charcot らによって 1874 年に報告がなされた。運動ニューロン疾患のうち 1.6%から 4.4%が PLS と診断されているがその実態は未だ不明な点も多い。本邦における PLS の実態を把握する目的でアンケート形式の調査を施行した。

B 研究方法・対象

一次調査として、昨年度に全国の日本神経学会認定 776 施設にアンケート調査を行い、457 施設から回答を得た。PLS 症例は 45 施設に 85 症例確認された。今回二次調査として、臨床調査に承諾して頂いた 37 施設 78 症例に臨床情報アンケートを送付した。15 施設から 19 症例の回答を回収し、その結果を解析した。臨床情報アンケートでは、発症年齢や性別、血族婚や近親発症の有無、経過などの基本的項目、初発症状、現在もしくは最終診察時の臨床症状、検査結果、鑑別診断、現在の日常生活動作（ADL）評価、そして治療について調査した。なお、調査票は厚生労働省難病特定疾患個人調査票を元に作成した。

C 研究結果

19 症例の平均発症年齢は 58±11 歳（38～77 歳）であり、年齢層としては 50 歳代が 8 症例と最多だった。

男女比は男性 9 症例、女性 10 症例でほぼ 1:1 だった。血族婚を 1 症例に認めたが家族内発症はなかった。症例によって発症した年が 1992 年から 2012 年まで、最終診察を行なった年が 2012 年から 2015 年とばらつきを認め、経過を追えた期間は最短が 26 ヶ月、最長が 280 ヶ月だった。未記載の 3 症例を除いた経過年数は、5 年未満が 4 症例、5 年以上 10 年未満が 5 症例、10 年以上が 7 症例だった。死亡が 1 症例あり経過年数は 118 ヶ月で胆管癌にて亡くなっていた。臨床経過は進行性が 17 症例、進行後停止が 2 症例だった。初発症状（もしくは初診時の症状）は複数回答可で一番多かったのが下肢筋力低下の 12 症例、次が構音障害の 11 症例だった。

アンケート調査時あるいは最終診察時の臨床症状として、各 13 症例に構音障害と嚥下障害があり、2 症例に呼吸障害、3 症例に認知機能障害があった。上位運動ニューロン徴候としては上下肢腱反射亢進、下顎反射亢進が大多数であり、上下肢痙縮、バビンスキー徴候を半数以上で認めた（図 1）。小脳症状を認めた症例はなく、錐体外路症状として 4 症例に無動を、7 症例に筋強剛があった。筋強剛は軽微なものを 3 症例に、軽から中等度のものを 2 症例に、そして関節可動域制限を伴う著明強剛を 2 症例に認めた。筋力は MMT3 以下の低下を下肢にのみ 5 症例にあったが、上肢や頸部の筋力は多くの症例で MMT4 以上だった（図 2）。握力は、症

例により多少の左右差を認めたが、一番多かったのは11から20kgで左5症例、右4症例だった。握力10kg以下は右4症例、左6症例にあり、そのうち握力0kgは右1症例、左3症例にあった。筋萎縮は7症例で認め、萎縮筋の分布はびまん性萎縮1症例および限局性萎縮6症例だった。限局性萎縮の部位は上肢よりも下肢で、近位よりも遠位で多い傾向があった。顔面、頸部、脊柱筋群には筋萎縮を認めなかった。

検査所見は、髄液検査を16症例で施行しており、3症例で異常（2例はタンパク上昇）があった。針筋電図は17症例で施行しており、進行性脱神経所見を4症例で、慢性脱神経所見を9症例で認めた。なお、針筋電図の施行時期は発症1年未満から13年までと幅があった。脳MRIは全例で施行され、5症例で中心前回に限局した萎縮、2症例で脳脊髄の高信号病変、1症例で頸椎/大後頭孔領域の脊髄圧迫所見を認めた。磁気刺激法（MEP）は3症例で施行され各1症例で中枢伝導時間の延長および刺激閾値の亢進があった。PET検査を施行した症例はなかった。

鑑別診断では、一番鑑別が困難であると挙げられた疾患は筋萎縮性側索硬化症の8症例、次は家族性痙性対麻痺の4症例、17番染色体連鎖家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム（FTDP17）の3症例だった（図3）。

アンケート調査時あるいは最終診察時の重症度は、「3、自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上が出来ず、日常生活に介助を要する」と「4、呼吸困難、痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある」がそれぞれ32%ずつと一番多かった。次は「2、家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りの事）はおおむね自立」で26%だった。重症度と経過月数の間には明らかな関連を認めなかった（図4）。日常生活動作（ADL）を5段階（正常、軽症、中等症、重症、最重症）で評価したところ、正常と軽症を足した割合が50%を超えたのは、唾液分泌、嚥下、書字、そして食事用具の使用の4項目だった。また重症と最重症を足した割合が50%を超えたのは、階段昇りだった（図5）。

治療では、4症例で経管栄養を併用しており、いずれの症例でも胃瘻・腸瘻造設されていた。経静脈栄養を用いている症例はなかった。呼吸障害は2症例（経過70ヶ月および120ヶ月）あり、いずれの症例でも人工呼吸器は導入されていなかった。

D 考察

今回我々はPLSの臨床像についてアンケート調査を行いその結果を解析した。症例の中には厳密にはPLSと診断出来ないようなものも含まれている事、筋萎縮性側索硬化症や遺伝性痙性対麻痺との鑑別が困難な症例があるという事もPLSという疾患の特徴と思われる。今後はこれら鑑別困難な疾患の可能性が一番少ないと思われる、痙性構音障害で発症し緩徐進行性の経過を示している症例に絞って個別に解析を進めて行く予定である。

E 結論

今回のアンケートを元に作成した臨床的特徴を表にまとめた（表1）。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 学会発表
なし
2. 論文発表
なし

H 知的所有権の取得状況

特になし。

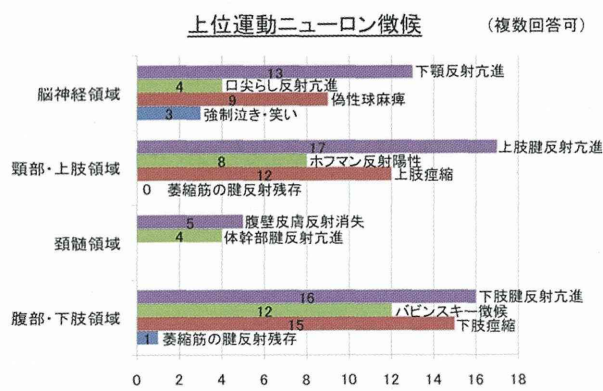


図1 アンケート調査時もしくは最終診察時に認められた上位運動ニューロン徴候. 反射亢進を多くの症例で認めた.

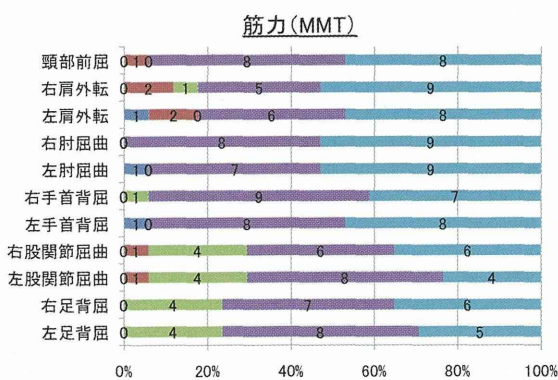


図2 アンケート調査時もしくは最終診察時の徒手筋力テスト (MMT) 結果. 検査可能だった17症例の結果で, 下肢でMMT3以下の低下を5症例で認めている.

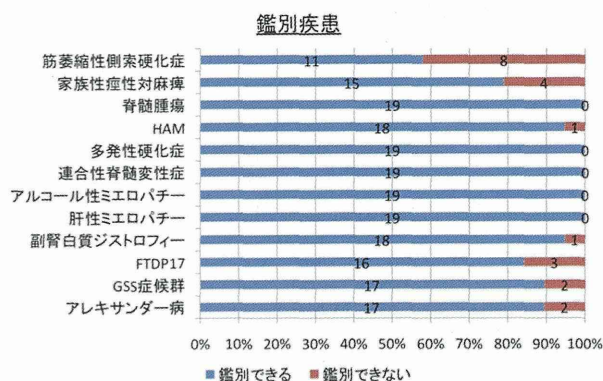


図3 鑑別疾患一覧.

HAM: HTLV-1 associated myelopathy, FTDP17: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked chromosome 17, GSS 症候群: Gerstmann-Straussler-Scheinkers 症候群

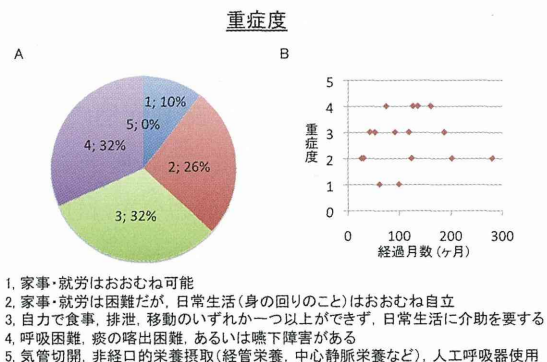


図4 アンケート調査時もしくは最終診察時の重症度. A 重症度分類とその内訳, B 経過月数と重症度には明らかな相関がなかった.

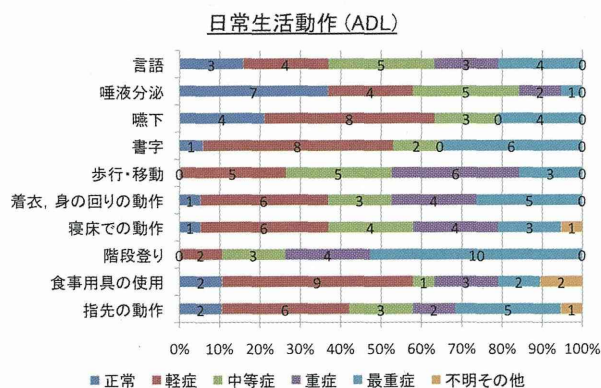


図5 アンケート調査時もしくは最終診察時の日常生活動作 (ADL). 最重症は階段登りで多く, 正常は唾液分泌で多かった.

表1 アンケートに基づく本邦における PLS 臨床像

一般的項目	
発症年齢・性別	58±11歳 (38~77歳) 女性53% 男性47%
臨床経過	発症後 10年以上生存7症例 5~10年生存5症例
初発症状	下肢筋力低下・構音障害を半数以上に認める
神経症状 (現在もしくは最終診察時)	
脳神経系	構音障害・嚥下障害を半数以上に認める 経管栄養・胃瘻4症例
認知機能障害	3症例にあり
呼吸機能障害	2症例にあり 人工呼吸器の使用なし
上位運動	腱反射亢進(上肢>下肢>下頤), 痙縮(下肢>上肢), バビンスキー徴候, 仮性球麻痺を半数以上に認める
錐体外路症状	筋強剛7症例 無動3症例
筋力(MMT)	多くはMMT4~5であるが, 4~5症例で下肢にMMT3以下あり
筋萎縮	7症例にあり (下肢>上肢 かつ 遠位筋>近位筋 の傾向)
自律神経系	深部覚低下2症例 痺れ1症例
鑑別困難な疾患	筋萎縮性側索硬化症8症例 家族性痙性対麻痺4症例
重症度 (現在もしくは最終診察時)	
総合的な重症度	3分の2で何らかの介助が必要 3分の1で自立
ADL低下項目	階段登り, 歩行・移動, 着衣・身の回りの動作, 寝床での動作