

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。

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したが、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。

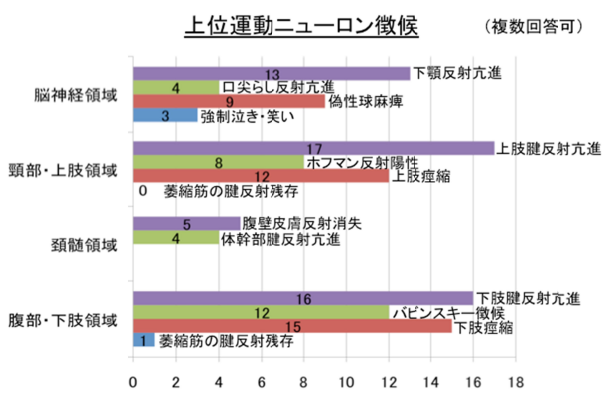


図1 アンケート調査時もしくは最終診察時に認められた上位運動ニューロン徴候。反射亢進を多くの症例で認めた。

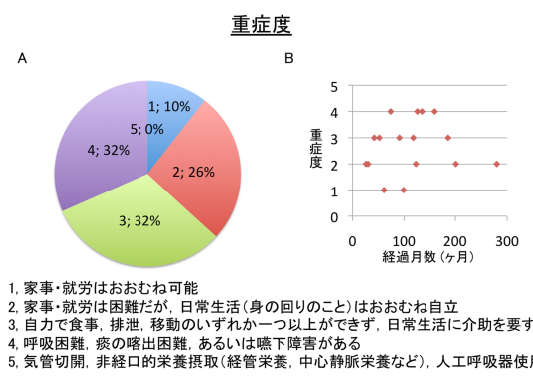


図4 アンケート調査時もしくは最終診察時の重症度。A 重症度分類とその内訳, B 経過月数と重症度には明らかな相関がなかった。

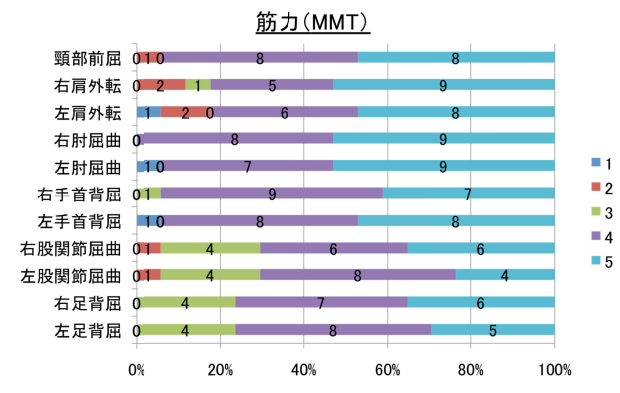


図2 アンケート調査時もしくは最終診察時の徒手筋力テスト (MMT) 結果。検査可能だった17症例の結果で、下肢でMMT3以下の低下を5症例で認めている。

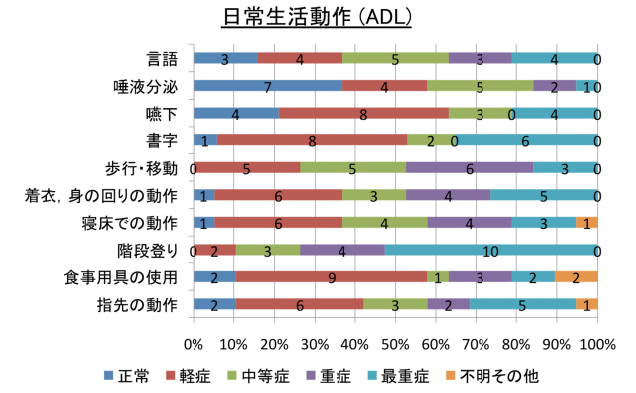


図5 アンケート調査時もしくは最終診察時の日常生活動作 (ADL)。最重症は階段登りで多く、正常は唾液分泌が多かった。

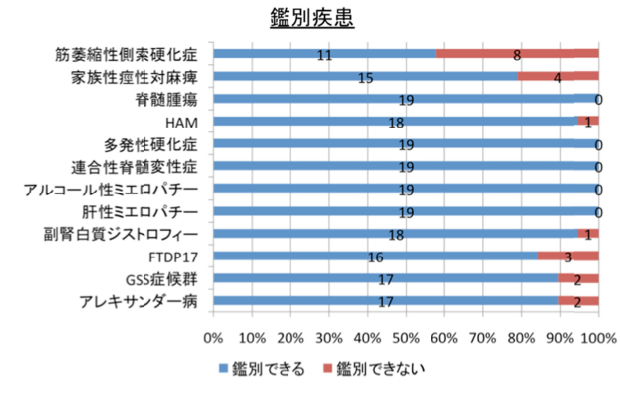


図3 鑑別疾患一覧。HAM: HTLV-1 associated myelopathy, FTDP17: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked chromosome 17, GSS 症候群: Gerstmann-Straussler-Scheinkers 症候群

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>下顎)、痙縮 (下肢>上肢)、パピンスキー徴候、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 家族性性性対麻痺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