

## SOD1 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症における 下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見

日根野晃代<sup>1)2)</sup>\* 小柳 清光<sup>3)</sup> 中村 昭則<sup>1)4)</sup>  
下島 吉雄<sup>5)</sup> 吉田 邦広<sup>6)</sup> 池田 修一<sup>1)</sup>

要旨：SOD1 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症家系における下部尿路機能障害の発現時期および「排尿に関連する神経機構」各部位の病理学的所見を検討した。20 例中 10 例で下部尿路機能障害を認め、5 例が発症 1 年以内に発現した。人工呼吸器装着例では 8 例中 6 例が発現、うち 3 例は人工呼吸器装着とほぼ同時期であった。「排尿神経機構」では前頭葉、線条体、視床、視床下部、黒質、中脳水道灰白質、脊髄上行路、側索下行路、中間外側核、Onuf 核が障害されていた。SOD1 遺伝子 L106V 変異では発症 1 年前後と早期から下部尿路機能障害が発現し、蓄尿症状が多く、人工呼吸器使用とほぼ同時期に発現する症例がみられる。

(臨床神経 2016;56:69-76)

Key words：筋萎縮性側索硬化症、下部尿路機能障害、L106V、SOD1、神経病理

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は、主に上位および下位運動ニューロンが障害される神経変性疾患である<sup>1)</sup>。多くが孤発性 (sporadic (s) ALS) で、約 10% は家族性 (familial (F) ALS) であり、その中の約 20% は *Cu/Zn superoxide dismutase-1* (SOD1) 遺伝子変異に起因する<sup>1)</sup>。sALS では一般に感覚障害、眼球運動障害、膀胱直腸障害、褥瘡が 4 大陰性徴候とされてきた<sup>2)</sup>が、下部尿路機能障害は 4~88% で認められるという<sup>3)~7)</sup>。その機序として、腹筋の筋力低下による残尿の増加など経過に伴う二次的な要素の関与も指摘されている<sup>5)6)</sup>ことと合わせ体性神経や副交感神経の核上性障害<sup>4)</sup>、錐体路、網様体脊髄路の障害<sup>5)</sup>によることも示唆されている。一方、SOD1 遺伝子変異 FALS は現在まで 150 以上の変異が報告<sup>8)</sup>されているが、うち下部尿路機能障害は、我々の報告<sup>9)</sup>以外では過去にわずか 3 家系 (G93S<sup>10)</sup>, V118L<sup>11)</sup>, dup18(GGCCAGTGCAGGGCATC)<sup>12)</sup>のみである。下部尿路機能障害の責任病巣についての報告は見られない。

我々は長野県の FALS 家系を報告した<sup>13)14)</sup>。その後この内 2 家系に SOD1 遺伝子 L106V 変異を見出し、臨床病理学的所

見として発症者 20 例中 10 例に神経因性膀胱を認め、うち 7 例が過活動膀胱の症状がみられること、5 例の剖検例の神経病理学的所見から、神経因性膀胱の責任病巣として脊髄と視床下部を推察し、報告した<sup>9)</sup>。

本研究ではこれら SOD1 遺伝子 L106V 変異を有する本家系患者の下部尿路機能障害の発現時期と、特に呼吸筋麻痺の進行との関係を探る目的から人工呼吸器使用の有無と装着時期を調査した。さらに SOD1 遺伝子 L106V 変異 FALS の下部尿路機能障害の責任病巣について、これまで指摘されてきた「排尿神経機構」<sup>15)~20)</sup>の各部位計 21 ヶ所を神経病理学的に検索した。

### 対象・方法

SOD1 遺伝子 L106V 変異を有する 2 家系内発症者 24 例中、下部尿路機能障害の有無について記載のある 20 例を対象とした (うち 2 例剖検例を含む、患者番号は、過去の報告<sup>9)</sup>の患者番号に対応)。本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号 1593) を得た。

\*Corresponding author: 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 (〒 390-8621 松本市旭 3-1-1)

<sup>1)</sup> 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

<sup>2)</sup> 諏訪赤十字病院神経内科

<sup>3)</sup> 信州大学医学部神経難病学分子病理学部門

<sup>4)</sup> 信州大学医学部附属病院難病診療センター

<sup>5)</sup> 飯田市立病院脳神経内科

<sup>6)</sup> 信州大学医学部神経難病学分子遺伝学部門

(Received May 28, 2015; Accepted November 2, 2015; Published online in J-STAGE on January 9, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000767

## 1) 下部尿路機能障害と人工呼吸器使用の有無と装着時期の検討

20 例の発症年齢, 死亡年齢, 経過, 人工呼吸器の有無と装着時期は過去の報告<sup>9)</sup>を部分的に引用した (Table 1). 下部尿路機能障害の初発症状と発現時期について検討し, 下部尿路機能障害の症状は, 国際禁制学会 (International Continence Society; ICS) の分類<sup>21)</sup>に則り, 頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁を示したものを蓄尿症状とし, 排尿遅延, 腹圧排尿, 残尿感を示したものを排尿症状として分析した. 統計処理は解析ソフト JSTAT を用いて *t*-検定もしくは Welch's *t*-test と  $\chi^2$  検定で行い,  $P < 0.05$  を有意差ありとした.

2) 「排尿神経機構」<sup>15)~20)</sup>各部位の神経病理学的検討

「排尿神経機構」<sup>15)~20)</sup>として指摘されている, 前頭葉, 線条体, 視床, 視床下部, 黒質, 中脳水道灰白質, 青斑核, 橋, 小脳, 歯状核, 前索, 側索, 脊髄上行路, 中間外側核, Onuf 核を, 剖検例 2 例 (「下部尿路機能障害なし」1 例: case 8, 「あり」1 例: case 16; Table 1) のホルマリン固定, パラフィン包埋標本を用いて 6  $\mu$ m 厚切片を作成し, hematoxylin-eosin (HE) 染色, Klüver-Barrera (KB) 染色, Bodian 染色, Holzer 染色を行い, 顕微鏡で観察した. 免疫染色は一次抗体を用いて ABC 法で施行した (ユビキチン (1:20,000, Chemicon, Billerica, USA), SOD1 (1:5,000, MBL), リン酸化 TDP-43 (1:2,000, Cosmo Bio, Tokyo, Japan), SMI-31 (1:1,000, Covance, California, USA),

Table 1 Clinical characteristics of the patients in the present families.

Case	Patient number in ref. 9*	Sex*	Age at onset* (years)	Age at death* (years)	Disease duration* (years)	Duration to initiation of artificial respirator use* (years)	Lower urinary tract dysfunction		
							Duration to appearance (years)	Type of impairment	Cystometry
Lower urinary tract dysfunction (-)									
1	F1 IV-26	F	55	55	0.5	—	—	—	NA
2	F1 IV-31	M	51	(51~)	NA	—	—	—	NA
3	F2 V-4	M	41	42	1	—	—	—	NA
4	F1 IV-20	F	53	54	1.1	—	—	—	NA
5	F2 V-2	M	39	40	1.1	—	—	—	NA
6	F1 V-22	F	30	31	1.3	0.5	—	—	NA
7	F1 V-26	M	40	(41~)	NA	—	—	—	NA
8 <sup>a</sup>	F1 IV-3	F	58	60	1.8	—	—	—	NA
9	F1 V-31	F	52	54	1.8	—	—	—	NA
10	F1 V-19	F	68	72	3.8	0.3	—	—	NA
Mean $\pm$ SD			48.7 $\pm$ 11.1	51.0 $\pm$ 12.9	1.6 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 0.1			
Lower urinary tract dysfunction (+)									
11	F2 IV-10	M	51	52	1.4	—	0.5	Storage	DO(+)
12	F1 V-40	M	42	48	5.8	0.7	0.7	Voiding	NA
13	F2 IV-31	M	45	51	5.5	1.8	0.7	Storage	NA
14	F1 V-27	F	61	64	2.6	1.1	0.8	Storage	NA
15	F2 IV-15	M	58	68	10	3.6	1	Storage	NA
16 <sup>a</sup>	F1 IV-21	M	57	59	1.8	1.1	1.2	Storage	DO(+)
17	F1 IV-41	F	65	67	2	—	2	Voiding	NA
18	F1 V-38	M	43	51	7.5	0.6	2.2	Unknown	NA
19	F1 V-4	M	50	54	4	—	3.9	Unknown	NA
20	F1 IV-22	M	59	(64~)	NA	—	NA	Storage	DO(-)
Mean $\pm$ SD			53.1 $\pm$ 8.0	57.1 $\pm$ 7.6	4.5 $\pm$ 2.9	1.5 $\pm$ 1.1	1.4 $\pm$ 1.1		

<sup>a</sup>; autopsied case, SD; standard deviation, M; male, F; female, NA; data not available, DO; detrusor overactivity, asterisks; the data cited from ref. 9.

SMI-32 (1:500, Covance),  $\alpha$ -シヌクレイン (1:100, Abcam, Tokyo, Japan), AT-8 (1:1,500, Innogenetics, Gent, Belgium), A $\beta$  (1:600, DAKO, Glostrup, Denmark), p62 (1:2,000, Enzo, Plymouth Meeting, USA), GFAP (1:1,000, DAKO)). 神経細胞脱落または有髄線維脱落, グリオーシスを認める部位を「+」、認めない部位を「-」とした。下腹神経, 骨盤神経, 陰部神経は採取されておらず, 評価できなかった。

## 結 果

### 1) 下部尿路機能障害と人工呼吸器使用の有無と装着時期の検討

2 家系内 20 例中 10 例に下部尿路機能障害を認めた。下部尿路機能障害 10 例中 6 例は蓄尿症状, 2 例は排尿症状で出現していた。他 2 例は病歴からは詳細不明であった (Table 1, Fig. 1)。蓄尿症状の 6 例中 5 例は発症 1 年前後 (0.5~1.2 年) で発現していた。

下部尿路機能障害の発現時期は, 発症後  $1.4 \pm 1.1$  年 (0.5~3.9 年) で, 10 例中 5 例が発症 1 年以内に出現しており, うち 4 例が蓄尿症状で発症していた (Fig. 1)。人工呼吸器装着は「下部尿路機能障害なし」10 例中 2 例, 「下部尿路機能障害あり」10 例中 6 例と, 「あり」例に呼吸器装着が多かったが, 有意差は認めなかった。呼吸器装着 6 例中 3 例は呼吸器装着時期とほぼ一致し, 2 例は呼吸器装着より 1 年以上早期

で, 1 例のみが呼吸器装着 (発症から 0.6 年後) より遅れて (発症から 2.2 年後) 詳細不明の下部尿路機能障害が出現した (Fig. 1)。発症者 20 例中呼吸器装着例は 8 例で, うち 6 例で下部尿路機能障害が発現していた (有意差なし)。

発症年齢は「下部尿路機能障害なし」例  $48.7 \pm 11.1$  年 (平均値  $\pm$  SD, range: 20~68 歳), 「あり」例  $53.1 \pm 8.0$  年 (42~65 歳) であり, 死亡年齢は「なし」例  $51.0 \pm 12.9$  年 (31~72 歳), 「あり」例  $57.1 \pm 7.6$  年 (48~68 歳) と, ともに両群で有意差はなかった。全経過は, 「なし」例  $1.6 \pm 1.0$  年 (0.5~3.8 年) に対し, 「あり」例は  $4.5 \pm 2.9$  年 (1.4~10 年) と有意に長かった ( $P < 0.05$ )。

### 2) 「排尿神経機構」<sup>15)~20)</sup>の各部位 21 ヶ所における神経病理学的所見 (Table 2)

前頭葉皮質には 2 例とも軽度の神経細胞脱落を認めた。視床, 視床下部には 2 例ともにグリオーシスを認め, 特に「下部尿路機能障害あり」例では視床前核, 背内側核は萎縮し, 神経細胞は軽度脱落していた。線条体, 中脳水道灰白質には「あり」例でグリオーシス (Fig. 2A) が, 黒質には「あり」例で神経細胞脱落, フリーメラニン (Fig. 2B 矢頭) を認めた。橋の青斑核, 網様体に細胞脱落, グリオーシスは認めなかった。脊髄の前索, 側索, 前側索は 2 例とも軽度の有髄線維脱落を認めたが, 後索は比較的保たれていた。中間外側核は「下部尿路機能障害なし」例では保たれていた (Fig. 2C) が,

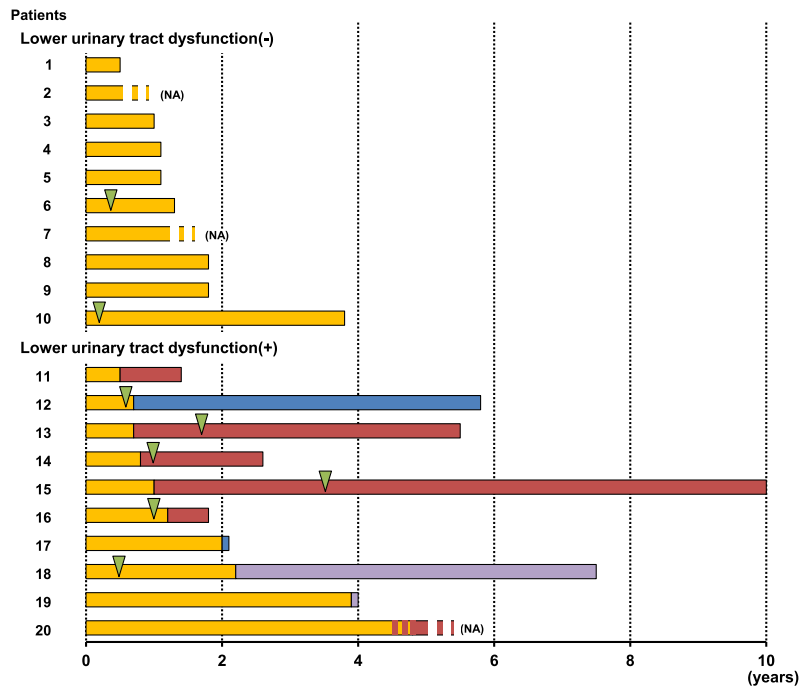


Fig. 1 Clinical course of lower urinary tract dysfunction and initiation of artificial respirator use in each patient. The numbers on the horizontal axis indicate years. Yellow bars indicate muscle weakness without lower urinary tract dysfunction, hatched bars; data not available in lower urinary tract dysfunction, red bars; storage symptoms, blue bars; voiding symptoms, purple bars; lower urinary tract dysfunction not specified. Green arrowheads indicate the initiation of artificial respirator use. NA; data not available.

Table 2 Neuropathological findings.

			Case 8	Case 16
Lower urinary tract dysfunction			-	+
Duration (year)			1.8	1.8
Brain weight (g)			NA	NA
Frontal lobe	Cortex	neuronal loss*	+	+
	White matter	gliosis*	+	+
Striatum	Caudate nucleus	neuronal loss*	-	-
		gliosis*	-	+
	Putamen	neuronal loss*	-	-
		gliosis*	-	+
Thalamus		neuronal loss*	-	+
		gliosis*	+	+
Hypothalamus		neuronal loss*	NA	-
		gliosis*	NA	+
Midbrain	Substantia nigra	neuronal loss*	-	+
		gliosis	-	+
	PAG	neuronal loss	-	+
		gliosis	-	+
Pons	Locus coeruleus	neuronal loss*	-	NA
		gliosis	-	NA
	Pontine nucleus	neuronal loss*	-	-
		gliosis	-	-
Cerebellum	Cerebellar cortex	neuronal loss*	-	-
		gliosis	-	-
	Dentate nucleus	neuronal loss*	-	-
		gliosis	-	-
Cervical cord	LCS	Myel. f. loss*	+	+
	ACS	Myel. f. loss*	+	+
	post. Fun	Myel. f. loss*	+	+
	post. Sp-cbll tract	Myel. f. loss*	+	+
Thoracic/Lumbar/ Sacral cord	IML	neuronal loss*	-	+
		gliosis	+	+
	LCS	Myel. f. loss*	+	+
	ACS	Myel. f. loss*	+	+
	post. Fun	Myel. f. loss*	+	+
	post. Sp-cbll tact	Myel. f. loss*	+	+
Sacral cord	Onuf's nucleus	neuronal loss*	NA	+

NA; not available, (-); none, (+); exist, WM; white matter, PAG; periaqueductal gray, LCS; lateral corticospinal tract, ACS; anterior corticospinal tract, post.; posterior, Fun; funiculus, sp-cbll; spinocerebellar, IML; intermediolateral nucleus, Myel. f. loss; myelinated fiber loss, asterisks; the data cited from ref. 9.

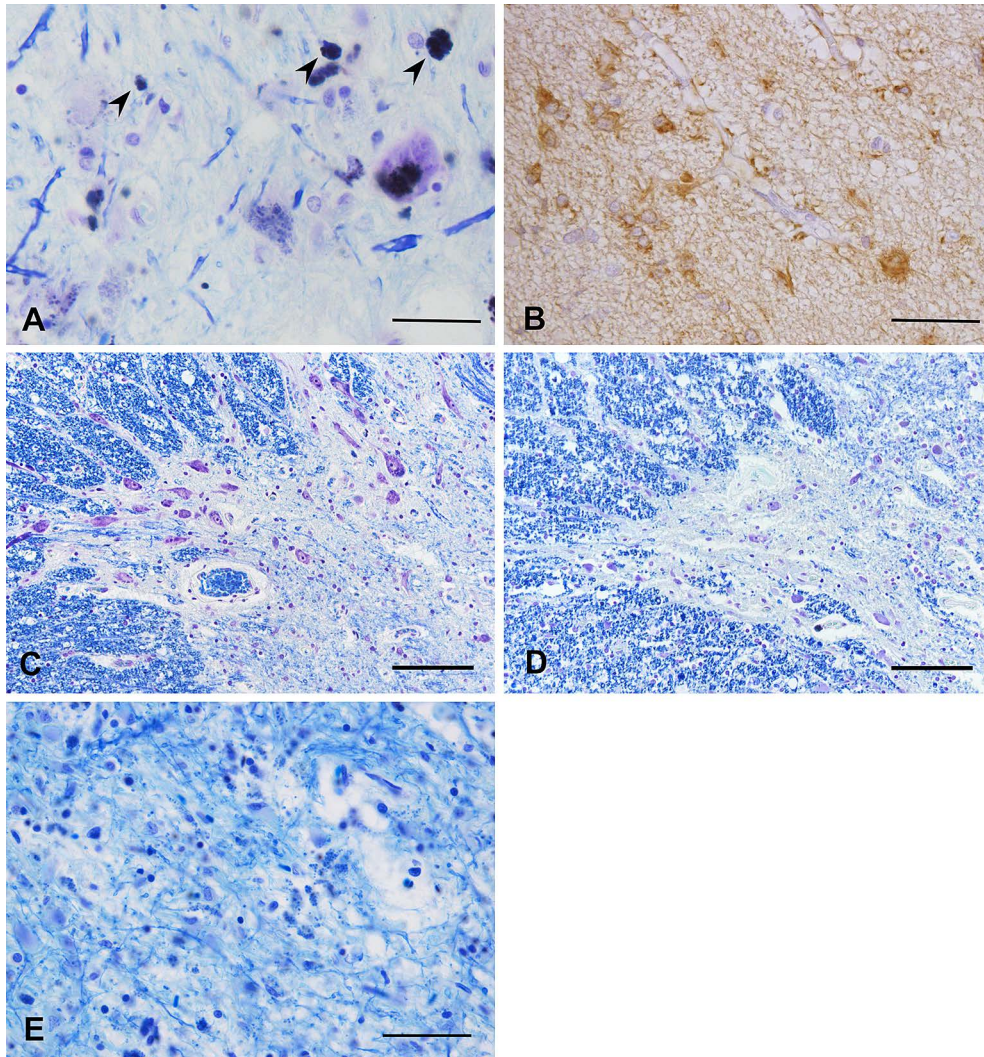


Fig. 2 Neuropathological findings.

The substantia nigra showed neuronal loss and free melanin (A, arrowheads). The periaqueductal gray in the patient with lower urinary tract dysfunction showed gliosis (B). Neurons in the intermediolateral nucleus were preserved in the patient without lower urinary tract dysfunction (C). However, severe loss was observed in the patient with lower urinary tract dysfunction (D). The Onufrowicz' nucleus showed severe neuronal loss (E). A, C–E; KB, B; immunostaining for GFAP. A, B, C–E; case 16, C; case 8. Scale bar = A; 20  $\mu$ m, B, E; 50  $\mu$ m, C, D; 100  $\mu$ m.

「あり」例では神経細胞は脱落していた (Fig. 2D)。中間帯の細胞脱落も「あり」例は高度であった。Onuf 核には「あり」例で神経細胞脱落が認められた (Fig. 2E)。これらの部位では SOD1 陽性封入体、軸索腫大、ballooned neuron は認めなかった。

一方、SOD1 免疫染色陽性封入体は、2 例ともに脊髄前角と中間帯の神経細胞にのみ認め、大脳、小脳、脳幹にはみられず、これらの封入体はユビキチン、p62 免疫染色で陽性であった。リン酸化 TDP-43、 $\alpha$ -シヌクレイン、リン酸化タウ、A $\beta$  免疫染色で陽性所見は認めなかった。

## 考 察

「排尿神経機構」<sup>15)~20)</sup>には蓄尿と排尿の機能がある (Fig. 3A, B)。体性神経 (陰部神経、Onuf 核) と交感神経 (下腹神経、Th11~L2 中間外側核) の興奮により蓄尿され (Fig. 3A)、膀胱容量が排尿閾値に達すると、中脳水道灰白質 (periaqueductal gray; PAG) を介して橋排尿中枢 (pontine micturition center; PMC) が抑制され、交感神経と体性神経が抑制、副交感神経 (骨盤神経、S2~S4 中間外側核) が興奮し、排尿が起こるといふ (Fig. 3B)。前頭葉排尿中枢、視床下部、視床、黒質、線条体、小脳は、PAG、PMC に対し主に抑制的に関与しているといわれている<sup>18)~20)</sup>。

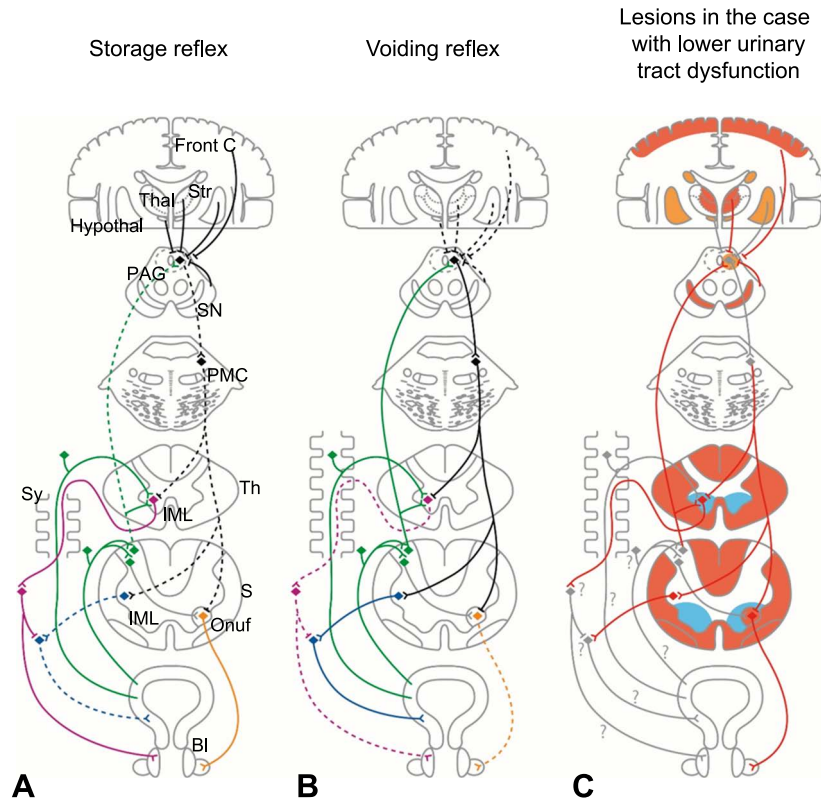


Fig. 3 Schematic diagrams of the neural circuits controlling micturition<sup>15)–20)</sup> (A, B), and the involved areas in the patient (case 16) with lower urinary tract dysfunction (C).

Solid lines and dotted lines indicate activation and inhibition, respectively. Urine storage reflex (A) and voiding reflex (B). Pink lines indicate hypogastric nerve (sympathetic nerve), blue lines; pelvic nerve (parasympathetic nerve), yellow lines; perineal nerve (somatic nerve), green lines; sensory nerves. Front C; frontal cortex, Str; striatum, Thal; thalamus, Hypothal; hypothalamus, SN; substantia nigra, PAG; periaqueductal gray, PMC; pontine micturition center, Sy; sympathetic trunk, IML; intermediolateral nucleus, Th; thoracic cord, S; sacral cord, Onuf; Onufrowicz' nucleus. (C) Lesions in the patient (case 16) with lower urinary tract dysfunction. Red area indicates neuronal loss, orange area; gliosis, sky blue area; neuronal loss and SOD1-immunopositive inclusions.

本家系の下部尿路機能障害は蓄尿症状が多いことから、脊髄-脳-脊髄反射（排尿反射）の亢進が示唆され、神経病理所見から排尿反射を抑制する視床、視床下部、前頭葉、黒質、線条体が責任病巣である可能性が考えられた。さらに Onuf 核、中間外側核、側索下行路、脊髄上行路、中脳水道灰白質の変性も関連している可能性が考えられた。ただし、病理所見は「下部尿路機能障害あり」1例、「なし」1例のみで観察しただけであり、末梢神経は採取できておらず、検索できていない。責任病巣の解明には今後の症例の蓄積が必要である。

sALS 患者の排尿機能検査では 26.7~41% に蓄尿障害、50~72% に排尿障害がみられるとの報告<sup>3)–7)</sup>がある。また 35% に残尿を認め<sup>5)</sup>、残尿量が健常者の 3 倍近く増加する<sup>6)</sup>ともいわれている。服部らの報告<sup>4)</sup>では sALS 患者の 46.3% に下部尿路症状の自覚があり、63.3% に尿流動態検査異常を認め、Piccione らの報告<sup>22)</sup>では sALS 患者で自律神経症状を認めた例は 29% であるが、これらの患者で自律神経検査を行

うと 75% で異常が認められており、下部尿路機能障害が見過ごされている例も少なくないと考えられる。さらに sALS では呼吸器装着例で *autonomic storm* と呼ばれる急激な発汗、血糖上昇、脈拍上昇が報告されており<sup>23)24)</sup>、これは交感神経亢進状態、交感神経と副交感神経の不均衡と考えられている<sup>23)</sup>。呼吸器装着における胸腔内圧の変動が影響している可能性もあるが、他の神経変性疾患における呼吸器装着例では見られない所見であり、ALS に特有の病態が示唆されている<sup>24)</sup>。これらの自律神経症状に関連し、神経病理学的には、sALS で中間外側核の神経細胞脱落が特に呼吸器装着例で高度であるとの報告<sup>25)</sup>もあり、呼吸器装着と中間外側核の変性の進行に何らかの関連が示唆されている。本家系の剖検例では横隔神経、横隔神経核が採取されていなかったため、それらの観察と評価はできておらず、呼吸障害と下部尿路機能障害の関連性を病理学的には明らかにできなかった。しかし本家系の剖検例では脊髄前角と中間帯の神経細胞脱落が著明であり<sup>9)</sup>、特に

「下部尿路機能障害あり」例で高度であったことから、横隔神経核神経細胞の障害による呼吸障害と、中間外側核や Onuf 核等の障害による下部尿路機能障害とが、比較的早期に生じた可能性は推測される。

SOD1 遺伝子変異 FALS では、変異によって臨床所見、病理所見が異なる上、同一変異を有していても家系内で経過や表現型が大きく異なることがある<sup>8)26)</sup>。下部尿路機能障害の報告は今まで本家系を除いて3家系、5例<sup>10)~12)</sup>のみである。G93S 症例は発症後11年、呼吸器装着とほぼ同時期に過活動膀胱が<sup>10)</sup>、V118L 症例は発症後4年、呼吸器装着から3年後に弛緩性膀胱が<sup>11)</sup>認められた。近年当教室で報告した SOD1 遺伝子 exon 1 の新規挿入変異(dup18(GGCCCAGTGCAGGGCATC)<sup>12)</sup>では、家系内発症者5例中3例で下部尿路機能障害(2例蓄尿症状、1例排尿症状)が認められた。この3例の下部尿路機能障害の発現時期は不明であるが、いずれも8年以上の長期生存例であり、1例は呼吸器非装着で、2例は非侵襲的陽圧換気療法を行っていた。SOD1 遺伝子変異 FALS でみられる下部尿路機能障害は、本家系以外は長期経過例で呼吸器装着を行っている例が多い。これらの例や他の SOD1 遺伝子変異例においても、自覚症状はなくても膀胱機能検査など詳細に検索を行えば、早期から下部尿路機能障害が認められる可能性は否定できない。本家系では3例で膀胱内圧が測定されその結果は残っているものの、その他の膀胱機能検査の結果及び下部尿路症状の具体的な項目の記録は残っておらず、残念ながら「下部尿路機能障害なし」例で膀胱機能に異常がなかったかは不明である。「下部尿路機能障害あり」例では「なし」例と比べ中間外側核の細胞脱落が高度であり、下部尿路機能障害の発症に影響していた可能性が考えられる。本家系で「下部尿路機能障害あり」例で経過が長かったことは呼吸器装着例が多い傾向であったためと考えられる。

SOD1 遺伝子 L106V 変異 FALS では、発症1年程度と早期にみられる蓄尿症状が特徴的であり、しかも多くの症例で下部尿路機能障害と呼吸障害がほぼ同時期に起こる。これらに関連する部位で神経細胞脱落がみられたが SOD1 封入体は認めず、関連性を説明し得る病的所見を指摘できなかった。しかし呼吸筋麻痺と下部尿路機能障害が同時的に起こることは、何らかの共通した病態の存在を考えたい。

謝辞：本家系の臨床所見、病理解析にご協力いただきました長野赤十字病院 矢彦沢裕之先生、渡辺正秀先生、健和会病院 牛山雅夫先生、林誠一先生、飯田市立病院 羽生憲直先生、クリニックやながわ 柳川宗平先生、聖隷浜松病院 大橋寿彦先生、大月寛郎先生に感謝申し上げます。また、免疫染色に際しご協力いただきました、大阪大学医学系研究科神経内科 隅寿恵先生、信州大学医学部神経難病学 浅川美果氏、鈴木絵美博士、上原弥生氏、人工呼吸器使用 ALS 患者の自律神経症状についてご指導いただきました東京都立神経病院脳神経内科 清水俊夫先生に御礼申し上げます。本研究は、信州大学医学振興会(2010, 日根野)、信州大学医学部附属病院教育・研究・診療推進プロジェクト(2012, 日根野)、JSPS 科研費 25461274、JSPS 科研費 22390429、JSPS 科研費 15K06754、JSPS 科研費 25293449、新潟大学脳研究所共同研究補助金(2014-#2503)の助成を受けた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:3.
- 2) 豊倉康夫. 筋萎縮性側索硬化症—とくにその陰性特徴について. *日内会誌* 1977;66:751-762.
- 3) Baltadzhieva R, Gurevichi T, Korczyn AD. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:487-493.
- 4) 服部孝道, 平山恵造, 安田耕作ら. 筋萎縮性側索硬化症における排尿障害の研究. *臨床神経* 1983;23:224-227.
- 5) 神田武政. 筋萎縮性側索硬化症. 排尿障害 2001;9:193-199.
- 6) 時 信弘, 丁 奎天, 田邊 等ら. 筋萎縮性硬化症における排尿障害. *自律神経* 1990;27:634-638.
- 7) Lopes de Carvalho ML, Motta R, Battaglia MA, et al. Urinary disorders in amyotrophic lateral sclerosis subjects. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:352-355.
- 8) Wroe R, Wai-Ling Butler A, Andersen PM, et al. ALSOD: the Amyotrophic Lateral Sclerosis Online Database. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:249-250.
- 9) Hineno A, Nakamura A, Shimojima Y, et al. Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in SOD1 gene. *J Neurol Sci* 2012;319:63-74.
- 10) Kawata A, Kato S, Hayashi H, et al. Prominent sensory and autonomic disturbance in familial amyotrophic lateral sclerosis with a Gly93Ser mutation in the SOD1 gene. *J Neurol Sci* 1977;153:82-85.
- 11) Shimizu T, Kawata A, Kato S, et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology* 2000;54:1534-1537.
- 12) Nakamura A, Kuru S, Hineno A, et al. Slowly progressing lower motor neuron disease caused by a novel duplication mutation in exon 1 of the SOD1 gene. *Neurobiol Aging* 2014;35:2420.e7-2420.e12.
- 13) 塚田直敬, 藤森直春, 小口喜三夫ら. 家族性筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的研究. *神経内科* 1978;9:572-583.
- 14) 藤森直春, 加賀谷肇, 柳沢信夫ら. 長野県南部における運動ニューロン疾患の頻度. *臨床神経* 1979;19:91-97
- 15) Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of lower urinary tract. *Int J Urol* 1997;4:101-115.
- 16) 吉村直樹. 排尿反射機構に関する新しい考え. *日薬理誌* 2003;121:290-298.
- 17) 中野 隆. 自律神経系の機能解剖(4). *理学療法* 2006;23:1184-1190.
- 18) 榊原隆次, 岸 雅彦, 露崎洋平ら. 排尿排便障害. *Brain Medical* 2012;24:175-182.
- 19) Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:453-466.
- 20) 榊原隆次, 岸 雅彦, 露崎洋平ら. 神経内科と膀胱～排尿の神経機序と排尿障害の見方・扱い方～. *臨床神経* 2013;53:181-190.

- 21) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:116-126.
- 22) Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, et al. Autonomic system and ALS. *Muscle Nerve* 2014;51:676-679.
- 23) Shimizu T. Sympathetic hyperactivity and sympathovagal imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol Review* 2013;8:46-50.
- 24) 清水俊夫. 筋萎縮性側索硬化症における自律神経異常—人工呼吸器下患者における経験. *自律神経* 2005;42:60-65.
- 25) Takahashi H, Oyanagi K, Ikuta F. The intermediolateral nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1993;86:190-192.
- 26) Nakamura A, Hineno A, Yoshida K, et al. Marked intrafamilial phenotypic variation in a family with SOD1 C111Y mutation. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:479-486.

### Abstract

#### Lower urinary tract dysfunction and neuropathological findings of the neural circuits controlling micturition in familial amyotrophic lateral sclerosis with L106V mutation in the *SOD1* gene

Akiyo Hineno, M.D., Ph.D.<sup>1,2)</sup>, Kiyomitsu Oyanagi, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Akinori Nakamura, M.D., Ph.D.<sup>1,4)</sup>, Yoshio Shimojima, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>, Kunihiro Yoshida, M.D., Ph.D.<sup>6)</sup> and Shu-ichi Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Suwa Red-Cross Hospital

<sup>3)</sup>Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

<sup>4)</sup>Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital

<sup>5)</sup>Department of Neurology, Iida Municipal Hospital

<sup>6)</sup>Division of Neurogenetics, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

We report lower urinary tract dysfunction and neuropathological findings of the neural circuits controlling micturition in the patients with familial amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in the *SOD1* gene. Ten of 20 patients showed lower urinary tract dysfunction and 5 patients developed within 1 year after the onset of weakness. In 8 patients with an artificial respirator, 6 patients showed lower urinary tract dysfunction. Lower urinary tract dysfunction and respiratory failure requiring an artificial respirator occurred simultaneously in 3 patients. Neuronal loss and gliosis were observed in the neural circuits controlling micturition, such as frontal lobe, thalamus, hypothalamus, striatum, periaqueductal gray, ascending spinal tract, lateral corticospinal tract, intermediolateral nucleus and Onufrowicz' nucleus. Lower urinary tract dysfunction, especially storage symptoms, developed about 1 year after the onset of weakness, and the dysfunction occurred simultaneously with artificial respirator use in the patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:69-76)

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, lower urinary tract dysfunction, L106V, *SOD1*, neuropathology