

日本における amyotrophic lateral sclerosis (ALS) の 初期論文とその今日的考察

阿部 康二^{1)*}

要旨：日本における進んだ amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 研究の今後のさらなる発展を期するために、日本において初期に ALS がどのように見出され、原因や病態についてどのように考えられて来たかについて今日的視点で纏めておくことは重要である。これまで本邦の ALS 嚆矢とされてきた平井政道論文について再吟味を行い、併せて今回調査で新たに判明した完結した ALS 嚆矢論文としてほぼ同時に発表された中村桃二郎並びに井上善次郎論文、続く渡邊榮吉、長谷川庄之助、川原汎による症例報告と、佐多愛彦による本邦初 ALS 剖検報告について紹介論じ、三浦謹之助の貢献も含めて今日的意義について考察を試みた。

(臨床神経 2017;57:153-162)

Key words : ALS, 歴史, 初期論文, 日本

はじめに

現代日本における筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 研究は、原因病態面においても、治療面においても、また医療行政面においても世界をリードしていることは間違いなくと思われる。これらは全て先人の大変な努力の積み重ねの結果であり、今後のさらなる発展を期するために日本において初期に ALS がどのように見出され、原因や病態についてどのように考えられて来たかについて今日的視点で纏めておくことは重要である。この点に関しては近年でも既に発表順に平山恵造¹⁾、岩田誠ら²⁾、椿忠雄³⁾、進藤政臣と塚越廣⁴⁾、葛原茂樹ら⁵⁾、高橋昭⁶⁾⁷⁾、萬年徹⁸⁾⁹⁾、田代邦雄¹⁰⁾など諸先輩の重要な指摘がなされて来た。しかしながらその後の ALS 研究は、多数の家族性 ALS (FALS) 遺伝子の解明や新しい病理診断マーカー TDP-43 の発見、ALS/PDC (Parkinsonism dementia complex) の病型変化、新しい ALS/SCA (spinocerebellar ataxia) crossroad mutation Asidan 病の発見など枚挙に暇がないほどの進展を示しており、もう一度新しい視点で原点を見つめ直すことが必要な時期に来ている。そこで本稿では ALS に関する初期歴史について、過去文献の再吟味の中で今回初めて明らかになった事実も紹介しつつ、今日的意義について考察をする。引用部分や一部地文の医学用語については、当時の表現を尊重するため敢えてそのまま引用したが、それ以外の旧漢字体は読み易さのために現代漢字体に改めている。

世界で初めての ALS 報告 = Jean-Martin Charcot

世界で初めての ALS 報告は、1865 (慶応元) 年仏国 Charcot JM によるパリ病院医学会での発表とされているが¹¹⁾¹²⁾、この記録は残されていない。従って記録に残された正式な文献としては 1869 (明治 2) 年仏国 Charcot JM と Joffroy A の論文「進行性筋萎縮症状と剖検上脊髄灰白質と前側索病変を示す 2 例」を以って嚆矢とされる (Table 1¹³⁾)。この 1869 年論文と後の Charcot 講義録に掲載されている第 1 例が同じ症例か否かについては異論も残っている (平山恵造私信, 2016 年 12 月)が、少なくともこの講義録第 3 版(1880 年)では Catherine Aubel と呼ばれる 28 歳女性で、第 1 子出産 4 日後に両下肢脱力で発症し、次第に両上肢脱力、構音障害に進展して、発症 4 年 5 ヶ月目の 32 歳で死亡し剖検されたものである¹⁴⁾¹⁵⁾。平山の翻訳に依れば、本症例では四肢に知覚障害は無く、多くの筋で線維性攣縮を認め、下肢は固く交叉しており、前腕背面を指で軽く打撃すると指や手全体に著明な伸展を来し、次いで屈曲するという運動を 3~4 回繰り返すと記載されている¹⁵⁾。しかし当時は未だ「反射」という明確な概念も用語も登場してはいない。上記文献 12 冒頭で、著者の三浦謹之助が「我師 Charcot ハ・・・1872 年終ニ本症ノ記載ヲ完成セシ」と書いているのは、1872~1874 年にパリ Salpêtrière 病院で行われた神経疾患連続講義を指しており、三浦謹之助が独仏留学 (1890~1892) する 18 年前に当たる。

*Corresponding author: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 [〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1]

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

(Received January 6, 2017; Accepted February 6, 2017; Published online in J-STAGE on March 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001000

本邦における ALS 嚙矢論文は = 平井政道 ?

一方、我が国ではこれまで 1890 (明治 23) 年の東大青山内科 (後の第三内科) の平井政道による症例報告「筋萎縮性側索硬変ノ実験」が嚙矢論文とされて来た (Fig. 1a¹⁶⁾). しかしこの論文は、既に平山¹⁾ や萬年⁹⁾ も指摘しているように、(未完) のままとされており完結していない (Fig. 1b). この平井論文で紹介されている患者は、浦和病院から紹介された 26 歳女性で、先ず病歴上 17 歳で結婚後、1887 (明治 20) 年 10 月 (23 歳?) の第 4 子妊娠 9 ヶ月目より右下肢脱力が始まり、同年 11 月に出産後に左下肢、翌年 8 月に右手指運動不能となり、本年 5 月より言語渋滞と鼻音になったとある。入院は明治 23 年 8 月 31 日とあるから、臨床経過は 2 年 10 ヶ月ということになる。次いで診察上、舌筋は著しく繊維性搐溺あり、舌運動も不全麻痺で言語渋滞とある。その後の記載は頸部に及び、最後に「打診並ニ聴診上敢テ異変ナシ (未完)」と途中で終わっている (Fig. 1b 囲枠筆者)。惜しむらくは症状初発した右下肢や両上肢における筋萎縮や線維束性筋収縮、腱反射所見の記載、知覚障害の有無など最も重要と思われる記載をする前に終了してしまっている点である。ただ Babinski 徴候についての記載がないのは、Babinski 本人による一連の報告がこれより 6 年後の 1896 年以降であるので仕方がない^{17)~19)}。

当時は学術集会で講演したものを後に筆記して雑誌に掲載していた様で、執筆途中の段階でも受理し掲載されたものと思われる。念のためこの平井論文の続編の有無について東京大学図書館に問い合わせたが、この論文に関して続編は存在しないという返事であった (2015 年 11 月)。従ってこの平井論文は、本文中に「未ダ我国ニ於テ実験記事アルヲ聞カズ」とあるように、確かに ALS 様の病歴と一部神経所見を記載した第 1 報であることは間違いない所であるが、診断上最も重要な記載やそれに続くべき考察部分も欠落して (未完)

のまま終わっているため、今日的考察としては 1 編の完結した症例報告には至っていないと言うべきであろう。なおこの平井論文で、冒頭に「明治 22 年 10 月 24 日例会演説」の記録あるも (Fig. 1a 傍線筆者)、2 頁後の病歴には「明治 23 年 8 月 31 日入院」とあるのは奇異である。即ち本論文では演説と入院の年月日が前後逆転しており、これでは経験する前に発表したことになる。これは論文中の病歴の日付を注意深く辿れば、恐らく入院年が「明治 22 年」の誤植であろう。とすれば本例の正しい発症年齢も 24 歳であり臨床経過も 1 年 10 ヶ月ということになり、この点も本論文の疑問点である。本論文は東京医学会雑誌第 4 巻第 6 号 (明治 23 年 3 月 29 日) 発行なので、演説発表の明治 22 年 10 月は正しい記載であろうから、入院年の誤植も間違いないであろう。

完結した本邦 ALS 嚙矢論文 1 = 中村桃二郎

我が国の第 2 報は平井論文の翌 1891 (明治 24) 年に中村桃二郎が報告した「筋萎縮性側索硬変ノ実験」である (Fig. 2²⁰⁾²¹⁾). 東京医事新誌に発表されたこの論文は、前後 2 編に分かれており、前編では平井政道論文に言及しつつ 1 例目は佐々木政吉教授の元で、2 例目は青山胤通教授の元で経験した症例であると述べ、ALS に関する概説、病態や症候、予後などを述べて (未完) で終わっている²⁰⁾。続く後編では (承前) として具体的な症例紹介を記載しており、1 例目は 35 歳男性で、70 歳の父は 2~3 年前から歩行不随症だが他の親属に明らかな遺伝病は無いと記載している²¹⁾。29 歳時に左上肢脱力で発症し、6 年の経過で左前腕萎縮、左手指伸展困難、言語渋滞、右上肢脱力萎縮と進行した。診察上は左上肢には著しい筋萎縮あり、上肢腱反射は著しく亢進し、両下肢萎縮 (左>右) あり、膝蓋腱反射は甚だしく亢進しているが、知覚異常はない。舌は軽度萎縮あり、歩行は壺壘状で足蹠で地面を磨すと

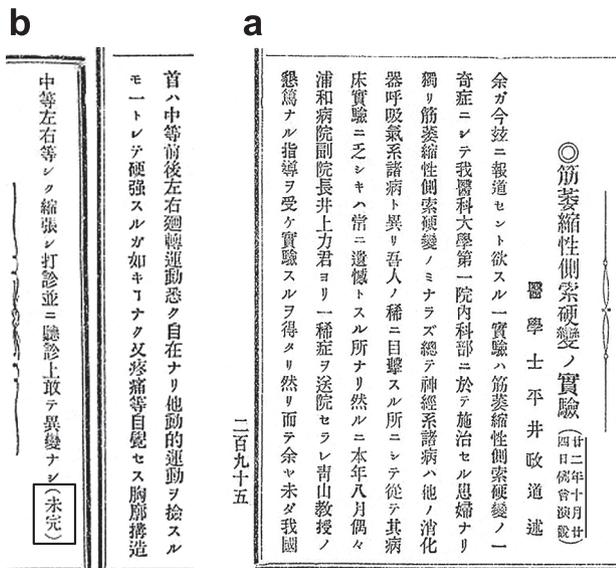


Fig. 1 (a) ALS report by Masamichi Hirai, and (b) not completed.

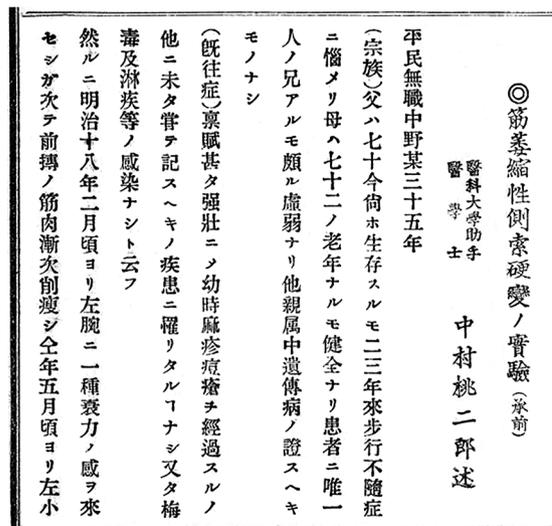


Fig. 2 ALS report by Momojiro Nakamura, the first completed 1.

ある。しかし舌の fasciculation やアキレス腱反射、足蹠皮膚反射の記載は見られない。2 例目は 12 歳男子で、両親ともに健康であり、同胞 4 人中患者本人以外は皆健全である。同胞第 3 番目である患者は、9 歳時に左肩甲部から前腕にかけての疼痛で発症し、その後大腿内側に同様の痛を発症し、追って 3 年の経過で下肢脱力、歩行困難、左上肢脱力、歩行全絶して来院した。診察上、両上肢の顕著な筋萎縮あり、上腕三頭筋反射は甚だしく亢進している。背筋麻痺のために躯幹直立は不能で、下肢は腓腹筋に萎縮があり、膝蓋腱反射は甚だしく亢進しドルザールクローヌスも著明であった。しかし知覚障害や膀胱直腸障害は認めなかった。シャルコーが ALS は経過が短く婦人に多いと報告しているのに対して、この 2 例は共にやや慢性の経過で共に男子であること、また 12 歳は稀有であると論じ、(完) で校了している²¹⁾。

この中村論文は、前編は 1891 (明治 24) 年 7 月 11 日号の東京医事新誌に掲載され²⁰⁾、後編は同年 7 月 18 日号に掲載されている²¹⁾。今日的考察としては、第 1 例目の父親の 67~68 歳発症の歩行不随症については進行性が不明であり、家族性 ALS の可能性も無くはないが、軽い脳卒中後遺症だった可能性もある。また第 2 例目も両親や同胞などに明確な家族歴は無いが、中村本人も指摘しているように 9 歳発症と言うのは当時としても稀有な若年発症であり、今日的には何らかの遺伝子異常を持っていた可能性も捨てがたい。因みに中村桃二郎は、1889 (明治 22) 年に東京帝大を卒業し、この論文を 1891 (明治 24) 年 7 月に発表したあと、同年 11 月 20 日付で青山内科から新潟県小千谷病院の初代院長として赴任した。なおこの中村論文を引用文献に掲示した川原汎の教科書「内科彙講」中の脊髄病載籍一覧にある「中村桃次郎」は「桃二郎」の誤植である²²⁾。

完結した本邦 ALS 嚆矢論文 2 = 井上善次郎

上述中村論文後編の 2 週間後の 1891 (明治 24) 年 7 月 31 日号の岡山医学会雑誌に井上善次郎が「筋萎縮性側索硬変ノ実験」を報告した (Fig. 3²³⁾)。この症例は岡山県小田村の 45 歳男性で、40 歳時に両上肢筋緊張で発症し、次第に右肩甲部疼痛、右拇指脱力から両上肢筋萎縮に発展し、44 歳から歩行障害・言語渋滞を来し嚥下時に食物が鼻腔より逆流するようになり受診したものである。診察上、舌は右に強い両側萎縮があり、繊維性攣縮を認めた。上肢は弛緩性に萎縮し、肘関節腱反射は亢進している。上肢は挙上出来ず、臥位からの起立に際して「前額ヲ床ニ着ケテ膝関節ヲ屈曲シ之ヲ床ニ着ケ頭ト膝関節ノカニヨリテ稍ク身体ヲ起ス」と記されている。一方、下肢は筋萎縮は無いが、膝蓋腱・アキレス腱反射ともに著しく亢進し、拳擧筋反射は著しく亢進し、歩行は痙攣性と記載されている。上肢ならびに背筋で繊維性攣縮を認めるが、知覚温感部位感は異常ない。これを総括して「筋萎縮性側索硬変ニシテ延髄球麻痺ヲ合併シタルモノナリ」としており、この臨床診断は今日的視点でも極めて妥当なものと言えるであろう。また本文中で「足蹠皮膚ノ反射著シク亢

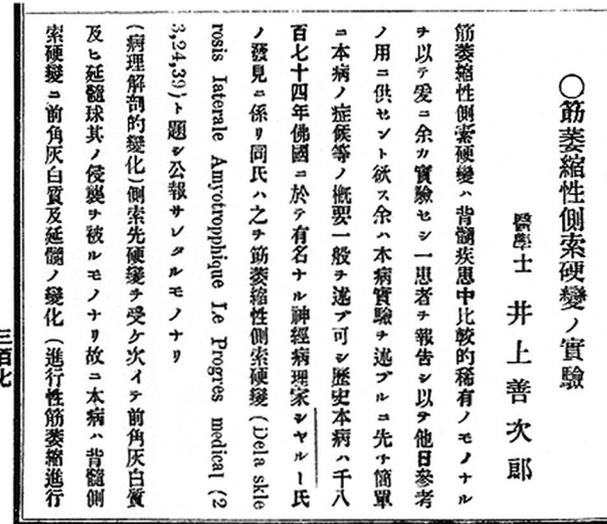


Fig. 3 ALS report by Jenjiro Inoue, the first completed 2.

進ス」とあるのが、もし Babinski 反射のことであるとすれば Babinski 本人による 1896 年の初報告¹⁷⁾ の 5 年前に当たる驚くべき事実である。因みに東大三浦内科 (後の第一内科) の吉村喜作による 1907~1908 年の足外側叩打による Rossolimo 反射変法は海外でも高く評価されているが^{24)~26)}、それはこの井上論文の 16 年後のことである。

井上善次郎は、香川県高松市の出身で、1888 (明治 21) 年に東京帝大を卒業後、佐々木内科 (後の第一内科) を経て 1891 (明治 24) 年に当時の第三高等中学校医学部 (現在の岡山大学医学部) の教授として赴任し、7 年後の 1898 (明治 31) 年に当時の第一高等学校医学部 (現在の千葉大学医学部) へ転出し、そのまま定年を迎えるまで奉職している。従ってこの井上論文は岡山大学赴任の年に執筆されたものであり、前年発表され未完のままになっている平井論文を井上は東京で読んで来たものと筆者は推察している。この井上論文は、病歴に始まり詳しい身体所見を述べ、アキレス腱反射亢進や拳擧筋反射亢進、足蹠皮膚反射亢進など前述の平井論文と比べてもより完成度の高い報告であることから、当時の医学状況を鑑みれば僅か 2 週間遅れとは言え、中村桃二郎と並ぶ日本における完結された ALS 論文の嚆矢と言っても過言ではなからう。この井上論文が岡山医学会雑誌に発表された 1891 (明治 24) 年は、同門で 1 年先輩の三浦謹之助 (年齢は井上の方が 2 歳上である) が丁度独仏留学中に当たるので、当時欧州での神経診察手技の最新情報について井上は何らかの経緯により知っていたのではないかと推察される。因みに井上が千葉医専~千葉医科大学在職中に執筆した「井上内科新書」は戦前戦後のロングセラーとして有名であり、退官後に開業した医院は今日でも千葉駅前に井上記念病院として地域医療に貢献し続けている。

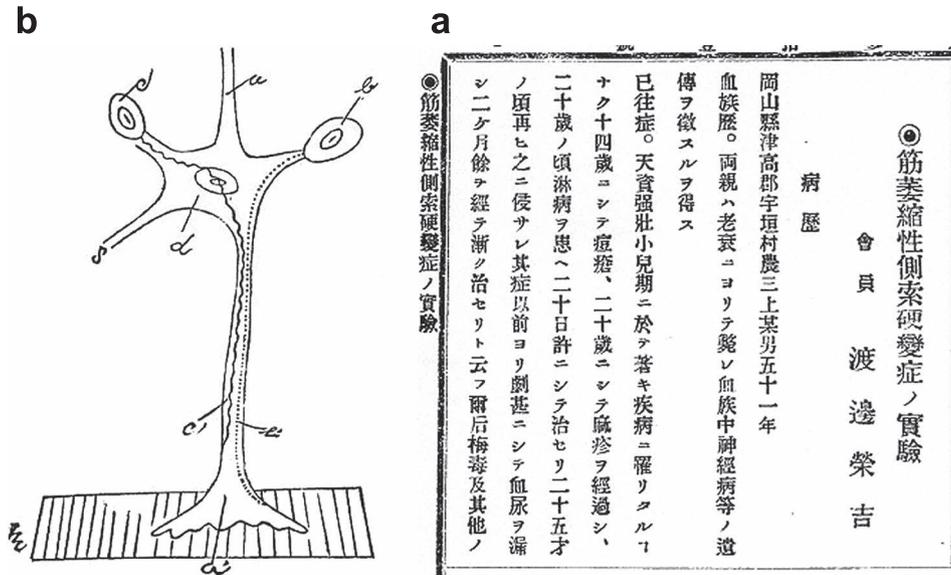


Fig. 4 (a) ALS report by Eikichi Watanabe, the third completed, and (b) discussing pathogenesis.

渡邊榮吉の活躍

井上論文の翌 1892 (明治 25) 年には、同年に岡山大学医学部を卒業したばかりの新人医局員である渡邊榮吉が「筋萎縮性側索硬化ノ実験」として本邦での完結された ALS 論文として第 3 報目を報告している (Fig. 4a²⁷⁾). この症例は岡山県宇垣村の 51 歳男性で、50 歳時に全身違和感で発症し、次第に言語渋滞、左上肢萎縮、項部疼痛、両下肢脱力、四肢筋がピクピクし、嚥下困難となり受診した。診察上、舌は常に著しい繊維様痙攣を発し、左に強い両手指筋萎縮あり、握力は右 4 kg 左 2 kg と極度に低下、上肢は弛緩し繊維状痙攣があり、上腕二頭筋三頭筋腱反射は亢進している。下肢は萎縮脱力共に無いが、歩行ではしばしば足尖を地面に摺り、膝蓋腱反射は両側とも甚だしく亢進するも、ドルサルクロヌスは軽微で、アキレス腱反射は認めない。腹壁反射は著しいが、挙臏筋および足蹠反射は不明 (筆者注：陰性) であったと記載している。瞳孔異常はなく、知覚検査でも異常なしとしている。これを総括して筋萎縮性側索硬化と診断し、続いて鑑別疾患を五つ挙げ、進行性筋萎縮、痙攣性脊髄炎、慢性脊髄麻痺、頸髄の腫瘍及び肥厚性硬膜炎、多発性硬結との異同について論じ、その後も種々原因病態について図解入りで論じている (Fig. 4b)。この渡邊論文は、井上論文には無かった腹壁反射の記載や、鑑別診断、図解入り考察など 1 年前の井上論文より詳細を極めたものに仕上がっており、卒後 1 年目の新人医師としては通常考えられない高い医学的水準に達しているのは、末尾に「井上教授ノ懇切ナル示導ヲ辱フシタルヲ鳴謝ス」とあるので、井上善次郎の指導が隅々まで行き届いた賜物であろう。また本論文は構音障害に始まり、次いで四肢筋に症状が拡大したことから今日で言う PBP 型に近いと思われるが、本邦での PBP 初報告とされてきた 1911 (明治 44) 年の三浦謹之助論文²⁸⁾より 19 年も先んじている。

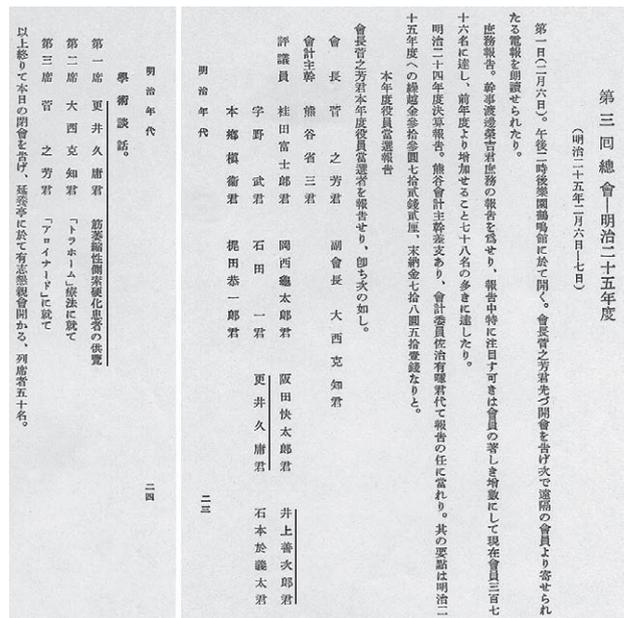


Fig. 5 Record of Okayama Medical Society, showing an ALS case by Sarai.

興味深いことにこの渡邊論文と同年の 1892 (明治 25) 年 2 月 6 日に開催された第 3 回岡山医学会総会において、当時薬物学・皮膚病梅毒学教授であった更井久庸が「筋萎縮性側索硬化患者の供覧」と題して学術談話を講じていることが今回の調査で判明した (Fig. 5 傍線筆者²⁹⁾)。渡邊論文の患者とこの更井症例が同一 ALS 患者か否かについては興味深いところであるが、更井の談話内容記録が残されていないので今日では不明と言わざるを得ない。ただ当時としては現在よりも珍しかったであろう本病が、同時期に同大学の異なる診療

科（更井梅毒科と井上内科）に2名別々に受診したと想像するよりは、同一患者が両科を受診したというほうが考えやすいのではあるまいか。実際、前述の井上は本病を「脊髄疾患中比較的稀有」としており²³⁾、また井上善次郎教授はこの総会に評議員として参加していることが記録されている（Fig. 5 傍線筆者）。さらにこの更井談話が、当時普及していた「側索硬変」ではなく「側索硬化」という病名を用いたことは、後述の翌1893年の三浦謹之助論文³⁰⁾に1年先んじており、本病名の初期歴史として今日的にも意義深いところである。なおこの渡邊榮吉が翌1893（明治26）年に、本邦におけるALSと認知症合併の嚆矢論文「皮質運動性失語症ト延髄球麻痺及進行性筋萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ」を発表していることは今日的視点でも重要である³¹⁾³²⁾。

筋萎縮性側索硬化症へ＝日本初症例と長谷川庄之助

1893（明治26）年に、三浦謹之助は「筋萎縮性側索硬化ノ右半身ヨリ起リタル症」の報告において³⁰⁾、それまでの4論文¹⁶⁾²¹⁾²³⁾²⁷⁾で使われていた「側索硬変」を使用せず前年の更井に次いでほぼ初めて「側索硬化」という用語を使ったことは重要である²⁹⁾³⁰⁾。因みに1897年に発刊された川原汎の教科書「内科彙講」では筋萎縮性側索硬結とされている³³⁾。また三浦は前述4論文で使用された「実験」（実際に経験した症例）という用語も改め初めて「症」（症例）という用語を用いたことも注目される。この症例報告の中で三浦が右上肢脱力に始まり2ヶ月後に右下肢に症状が及び経過1年半余りの23歳男性患者について所謂片麻痺型ALSとして報告しているのは、米国のSpiller WG³⁴⁾やMills CK³⁵⁾より10年以上も先んじている。

翌1894（明治27）年は日清戦争が始まった年であるが、この年は本邦ALSにおいて重要な年となった。即ち青森県公立大畑病院長の長谷川庄之助が、「筋萎縮性側索硬化症ノ実験」と題して初めて「筋萎縮性側索硬化症」という単語を用いて東京医事新誌に投書（投稿）したもので、今日まで使用されるに至る本病名の嚆矢として特筆される（Fig. 6³⁶⁾）。患者は左腰部疼痛で発症し、その後の9ヶ月間で進行性に両側足指から下腿、大腿へと上進する脱力と、両上肢筋萎縮を来したため、北海道留萌から津軽海峡対岸の下北半島にある大畑病院を受診した19歳男性である。便秘はあるが、排尿異常は無いとある。診察上、言語は著しく鼻声を帯びているが舌運動は自由であり、両上肢筋萎縮あり、歩行は瘳性で、腱反射は各部著しく亢進しているが、知覚機能は凡て健全である。病的反射の記載はないが、今日的に考察すればALSで偽性球麻痺を呈していたものと推定される。この長谷川庄之助は津軽藩士長谷川秀義の2男として弘前市に生まれ、1880（明治13）年に青森県専門医学校を卒業し、翌1881（明治14）年から1883（明治16）年まで初代大畑病院長として勤務した。その後、上京して順天堂医院の佐藤進らの指導を受けた後、帰青し1890（明治23）年に青森市内で開業した。従ってこの長谷川論文は大畑病院長時代に経験した症例を、約12年後に投稿

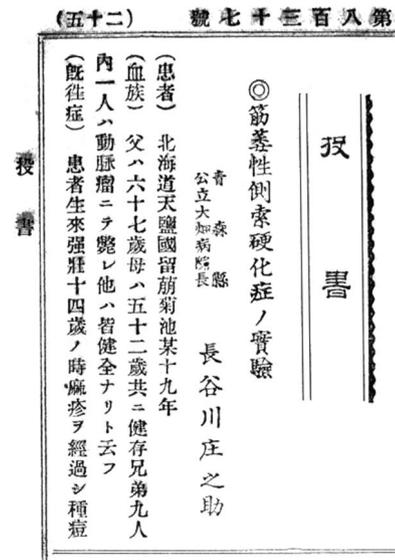


Fig. 6 The Japanese first ALS case reported by Shonosuke Hasegawa.

したものであると推定され、本症が経験されたのは1882（明治15）年前後ということになり、論文としては本邦第7報目であるが、経験された症例としては本邦初という貴重な報告である。因みにこの長谷川は熱心なメソジスト派クリスチャンで、後に長谷川有造と改名し、同郷の義兄本多庸一は長く青山学院長を務めた。

川原汎からの3例報告

1895～1896年には川原汎が中京地域から3例のALS症例を愛知医学会雑誌に報告した³⁷⁾³⁸⁾。先ず1895（明治28）年に「筋萎縮性側索硬結患者ノ供覧」のタイトルで39歳男性患者を報告している³⁷⁾。尾張国東春日井郡在住で、父親が2～3年前より老人性震顫あり。37歳時より鼻声で発症し、次第に言語障害、感情易変を来して来院した。診察上は、愁哀と驚愕を合併した顔貌、舌は皺襞多く繊維性攣縮あり、液体嚥下に障害あり、両上肢萎縮あり、下肢は膝蓋腱反射が非常に亢進していた以外は特変無い。今日的考察として興味深いことに、項末で「唯言語ノ末梢の運動部麻痺ノ為メニ障害アルノミナラズ、言談ヲ為スニ非常ニ勞スル、発汗淋漓タリ」であるが筆談は流暢であると記載している³⁷⁾。本論文当時とて痴呆症や失語症などといった明確な記載はないが、前述の渡邊論文³¹⁾に続いて高次機能障害の存在を示唆した意義がある³⁷⁾。

次いで翌1896（明治29）年には、同じ愛知医学会雑誌の本会記事として「筋萎縮性側索硬結患者ノ二例」を報告しており³⁸⁾、三重県南牟婁郡木ノ本村の40歳女性と和歌山県南牟婁郡節本村の32歳男性と両者とも南牟婁郡在住者である。1例目の父は11年前に老衰死し、母は8年前に不明疾患で死亡したが、兄弟5人は悉く健存しており明らかな家族性は無

い。この40歳女性患者は2回早産歴あり、37歳より全身疲労と感情起伏(泣哭, 失笑, 奮怒)で発症し、次第に言語不明, 鼻声, 嚥下困難, 右上肢脱力感と運動障害で受診した。診察上, 挺舌により繊維的攣縮を来し, 上肢に萎縮や強剛は無いが右側は運動緩慢である。下肢にも強剛や萎縮は無いが, 足尖を床に触れさせると右脚に軽度の振動を發し, 膝蓋腱反射は著しく亢進していた。2例目は28歳時に渡米して鉄道工夫や下僕として力役したが, 31歳時から右手の脱力萎縮で発症し, 次第に両下肢運動障害, 言語渋滞, 左手運動障害を来して32歳時に受診した。診察上は両手指屈曲して猛獣手を来し, 両下肢は半麻痺状態で, 歩行は脚を前方に投げ出す如くであり, 趾尖を地面に付けると著しく振顫し, 膝蓋腱反射は著しく亢進していた。

この症例報告³⁸⁾は記事という紙面制約のため考察も無いが, 今日の考察としては2例とも南牟婁郡在住者である点が極めて興味深く, 木ノ本村の40歳女性と同地域に多い牟婁病(ALS/PDC)の可能性もあり, 節本村の32歳男性は典型的ALSに近い。ただ当時とて牟婁病や痴呆症などといった明確な記載はない。一方1888(明治21)年のCharcot JMによるJames Parkinsonの再評価を受けて, 1897(明治30)年発刊の教科書「内科彙講」の第4篇「官能的脳病」中の「震盪麻痺」項で, 早くも川原は「ばるきんそん病」を紹介している³⁹⁾。前1896年発表のこの南牟婁郡2例記事執筆時にはパーキンソン症状についての理解はあったものと推定される。従ってこの論文中にパーキンソン症状の記載が無いことは, 実際にそういう症状が観察されなかったということであろう。今日の考察としても両患者における下肢振動・振顫は, パーキンソン症状による振戦というよりはクローヌスと推測されるが, 40歳女性の右上肢が萎縮・強剛が無いにも関わらず運動緩慢というのはパーキンソン症状との関連で気になるところである。ただ上肢反射の記載は無いので, 錘体路症状(痙直)の可能性も勿論否定は出来ない。なお同「内科彙講」にある「定型的経過ノ稍速ナル一例」⁴⁰⁾は, 上記文献38の2例目32歳男性患者と同症例である。また同年に川原は球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の世界初症例と総説を発表している⁴¹⁾⁴²⁾。

三浦謹之助の貢献

1902(明治35)年になり, 三浦謹之助は神経学雑誌第1巻の巻頭論文として, 「筋萎縮性側索硬化症ニ就テ」と題してALS患者自剖検2例を報告している¹²⁾。1例目は47歳男性で右上腕繊維性攣縮に始まり, やがて右下肢脱力, 左上腕攣縮, 左下肢脱力と進行し, 嚥下障害を経て1年4ヶ月の経過で死亡・剖検されたものである。本症例では四肢腱反射亢進し, 拳擧筋と腹壁反射は弱いとあるが, (Babinski初報告から6年後ではあるが) Babinski反射の記載はなく, 当時三浦はまだそれほど重要視して居なかったのかも知れない。また第2例は44歳女性で言語障害に始まり, やがて右肩甲部から手背への放散疼痛, 右上肢脱力, 左上肢脱力, 昇段困難へと進行し,

2年4ヶ月の経過で死亡・剖検されたものである。この症例も前述渡邊症例²⁷⁾同様にPBP的であるが, 特別そのような言及はなく, 肘関節・膝関節の腱反射は亢進していたが, Babinski等皮膚反射の言及もない。この2例の剖検所見については, 後述の佐多愛彦によるALS剖検嚙矢論文⁴³⁾⁴⁴⁾に続く第2及び第3報となるので, その稿で詳述する。

1910(明治43)年にドイツ神経学会に出席した三浦謹之助(46歳)は, Max NonneによるMSの血清に関する研究発表の後で「日本に多発性硬化症(MS)は非常に稀(sehr selten)だが, ALSはしばしば存在する(öfter vorkommen)」と追加発言して, 欧州の神経学会に衝撃を与えた⁴⁵⁾⁴⁶⁾。このことは後に本邦においてMSが存在するしないの大論争に発展する根拠にもなったのであるが⁷⁾⁴⁷⁾, 本稿の趣旨から外れるのでここでは触れない。因みにこの時のNonneは49歳で, MSや神経ペーチュット病など脳実質炎症で増加する髄液globulin反応検査として, 今日でも頻用されているNonne-Apelt法を開発したことで有名である。このドイツ神経学会から帰国した三浦は, 翌1911(明治44)年に, 神経学雑誌に臨床講義として「筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの」という症例を報告した²⁸⁾。これは34歳男性患者で2年の経過で進行性に項部疼痛・脱力に始まり, 次第に右上肢・左上肢の脱力, 細微な攣縮と進行し, 言語障害を呈し, 猿手となり上肢腱反射はやや微弱だが, 両膝反射は著しく亢進し, Babinski氏現象も著明であったと, 主治医が頸部を支えた状態での上半身写真も掲示している。前述の渡邊論文²⁷⁾や三浦論文¹²⁾の第2例目は気になる所ではあるが, 本論文は臨床講義用に整理された形でPBP型の本邦嚙矢論文として重要であると共に, 考察末尾において「欧州に於ては本病の比較的稀なるに拘らず多発性硬化症は頗る多し, 本邦にては両疾患の頻度正に之と相反するは地理的影響によるか人種的關係によるかあるいは他に其原因を求むべきやは攻究を値する事項にして, 本邦に於ても特に紀伊国尾鷲町(筆者注:現在の三重県尾鷲市)附近に本病の多数に発顕するは如何なる原因に依るものなるか研究を要すべき疑問なり」と結んでいる点も極めて重要である。

確かに今日では本邦に於けるALSとMSの頻度差について当時の三浦の見解には議論の余地が残っているものの, PBPの疾患独立性を認めずALSの1病型であるとの明確な立場を示したことは重要で, 論文タイトルにもその考え方が表れている²⁸⁾。また本邦で初めて論文上で紀伊尾鷲地域にALSが多いこととその原因究明の重要性を指摘したことは, 本邦で古くから牟婁病として知られ, その後グアム島でも発見されALS/PDC⁵⁾として有名になった地域偏在性運動ニューロン病(motor neuron disease; MND)の端緒として, 前述の川原論文³⁸⁾とも関連して今日的にも極めて重要である²⁸⁾。同様に地域偏在性MNDとしては, 2000年に福山市芦田川流域で発見され本邦で遺伝子も特定されたAsidan病(小脳失調+ALS症状+前頭葉性認知症)についても興味深い^{48)~50)}。

ALS 剖検の嚆矢論文＝佐多愛彦

本邦における ALS 剖検論文は、1897 (明治 30) 年に大阪医学校 (現在の大阪大学医学部) 病理学教室教諭 (教授) の佐多愛彦が東京医学会雑誌に発表したものを嚆矢とする (Fig. 7a⁴³⁾⁴⁴)。この論文は「正中葉萎縮ト兼ネタル筋萎縮性側索硬化」の表題で不連続 2 編に分かれており、前編は病歴と現症を中心として大阪医学校内科主任の赤沼信古から恵送されたものとして記載されている⁴³⁾。患者は 48 歳男性で、右拇指筋萎縮から始まり、次第に言語障害、歩行障害に進展し、四肢腱反射の著明亢進、(Babinski 反射については、論文 17 の翌年のためか不記載)、唾液分泌過多、嚥下困難、咳嗽喀痰増強の後、発症から 1 年 8 ヶ月後の朝 7:30 に死亡したため即日午後病理解剖室に送った (未完) と記載されている⁴³⁾。本論文の後編では同巻に (続) として病理解剖所見を中心に述べている⁴⁴⁾。まず肉眼的には大脳正中葉の両側萎縮あり (Fig. 7b)、頸髄前角は軽度萎縮あり、側索は全部に亘り後外部において少し灰白半透明であった。鏡驗所見では、側索錐体索は頸髄に最も強いものの各髄を通して硬変を呈し、脊髄前角細胞は頸髄では殆ど消失しており、末梢神経では軸索は殆ど染色性を失って髓鞘と融合して恰も凝固したような状態であるとスケッチ図 (Fig. 7c) を示して記載している。このような病理所見は症状初発した上肢の「正中神経と尺骨神経に著しかった」と記載している。興味深い考察として、末梢神経横断面において 1 本の神経繊維内に細小な神経繊維が密集している所見を認めたのは、変性後の新生現象とも考えられるが、しかし本病の原因から考えてそのような神経再生では無いだろうと述べている。この点は ALS における再生医療⁵¹⁾⁵²⁾という今日的観点から見ても興味深い記載である。なお佐多愛彦は鹿児島県士族の出身で、1890 (明治 23)

年に東京帝大を卒業し、1894 (明治 27) 年に府立大阪医学校 (大阪大学医学部の前身) 教諭となったので、本論文は赴任 3 年目に当たる。後に同府立医科大学の初代学長や第 8 回日本医学会総会会頭を務めた。

この佐多愛彦の報告から 5 年後に、前述した 1902 (明治 35) 年の三浦謹之助論文「筋萎縮性側索硬化症ニ就テ」が神経学雑誌に ALS 剖検第 2 例目と 3 例目の報告をした¹²⁾。三浦の第 1 例目 (47 歳男性) は、肉眼的には脳に異常なく、脊髄では側索が灰白色を呈していたとある。顕微鏡的検査では、脊髄の側索および前索の運動繊維が大きく減少し、前角神経細胞も減少し、わずかな残存運動神経も病的変化を呈しているが、後角や胸髄クラーウ柱には異常なく、舌筋は萎縮が顕著であったと述べている。第 2 例目 (44 歳女性) は脳重 1,260 g であるが、肉眼的には脳脊髄に異常を認めないが、顕微鏡的検査では大脳皮質の有髄神経繊維層に著明な変質あり、脊髄では頸髄の前索連合及び側索で最も著しい変質があり、次いで胸髄、腰髄の順番で病変は軽くなっていた。興味深い考察として、ALS の側索病変は脊髄血管から最も遠隔な部分から始まり、血管近傍の側索繊維障害は後れて変性したものであるとし、血液や血管の変化に由来する病態ではないと推論している¹²⁾。この考察では結局 ALS の原因が血管性ではないという結論にされたが、ALS における神経変性と脊髄血管の関係について初めて考察したという点では佐多論文⁴³⁾⁴⁴⁾には見られなかった重要な論究であり、今日指摘されている neurovascular unit (NVU) との関連^{53)~55)}を考えれば炯眼であると言える。さらに考察末尾において小脳側索の病変を発見して将来精細な小脳自体の研究必要ありと結んでいる点は、ALS + 小脳失調 = Asidan 病^{48)~50)}にも関連して驚くほど洞察に満ちて今日的示唆にも富んでいる。

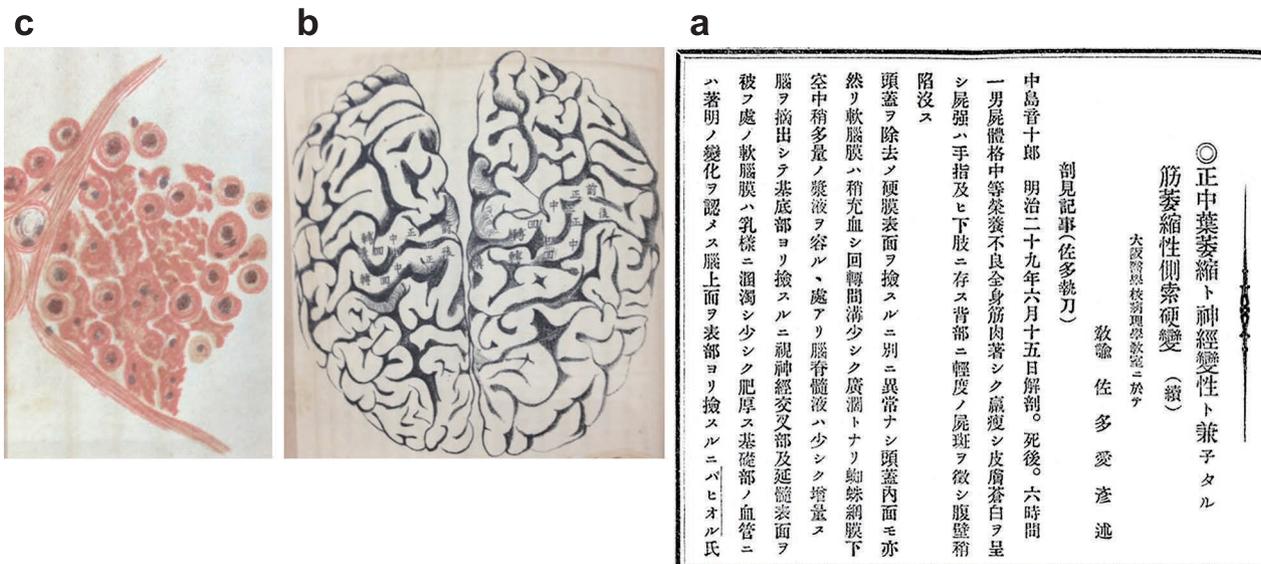


Fig. 7 (a) The first autopsy case of Japanese ALS reported by Aihiko Sata, showing (b) cerebral atrophy and (c) degenerative peripheral nerve (magnification Zeiss × 500).

終わりに

本稿では主として ALS の初期論文について、新しく見出された文献も紹介しつつ既報告との比較の中で今日的考察を試みた。本稿で引用した初期論文は Table 1 に示す様に全て 100 年以上前のものであるが、明治時代中期以降に急速に発展した ALS に関する症例報告と考察の中には今日的視点で考えても示唆に富む内容が多いことに改めて驚かされる。また発症年齢が 10 歳程度から 40 歳前後までと若い点も、超高齢化社会の中で平均発症年齢も 62 歳前後へと高齢化している現代日本にあって、本疾患の病態と今後の治療法開発に向けて様々な示唆に富むことが判明した。

謝辞：本稿を執筆するに当たり、ご指導ならびにご校閲を賜りました(記載順に)平山恵造先生、岩田誠先生、葛原茂樹先生、高橋昭先生、萬年徹先生、田代邦雄先生に心より深謝申し上げます。また執筆に際して大変お世話になりました(北から)弘前大学東海林幹夫教授、千葉大学桑原聡教授、東京大学岩田淳准教授、昭和大学河村満教授、名古屋大学祖父江元教授ならびに勝野雅史教授に感謝申し上げます。最後に本項執筆に当たり多数の貴重な原著検索にご協力を頂いた

岡山大学医学同窓会(鶴翔会)事務局長の妹尾行恭氏、岡山大学附属図書館鹿田分館の藤井香子さんと大園隼彦氏に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) 平山恵造. 筋萎縮性側索硬化症の歴史的展望. 神経内科 1975; 3:361-377.
- 2) 岩田 誠, 萬年 徹, 豊倉康夫. いわゆる "Vulpian-Bernhardt" 型脊髄性進行性筋萎縮症についての混乱と疑義. 神経内科 1976;4:243-248.
- 3) 椿 忠雄. 序論(特集:筋萎縮性側索硬化症). 神経進歩 1977;21:201-203.
- 4) 進藤政臣, 塚越 廣. 筋萎縮性側索硬化症の概念の変遷(特集:筋萎縮性側索硬化症). 神経進歩 1977;21:281-292.
- 5) 葛原茂樹, 小久保保昌, 成田有吾. パーキンソンニズム痴呆複合—グアム, 西ニューギニア, 紀伊半島の地域性神経変性痴呆症候群. Dementia 1996;10:378-390.
- 6) 高橋 昭. 「内科彙講」復刻にあたって. 高橋 昭, 川原哲

Table 1 ALS reports in an early France and Japan.

報告年		著者名	概要	文献
西暦年	元号年			
1865	慶応元	(Charcot JB, 三浦)	ALS 初発表(パリ病院医学会)	(後日の間接的な記載のみ)
1869	明治 2	Charcot JM, Joffroy A	ALS 初記載(筋萎縮と前側索病変の 2 例)	Arch Physiol Norm Pathol 2:354-369, 629-649, 744-760
1890	明治 23	平井政道	ALS 症例報告(26 歳女) ALS 初, 未完	東京医学会雑誌 4:259-299 (未完)
1891	明治 24	中村桃二郎(7 月 11 日)	ALS 症例報告(導入)	東京医事新誌 693号:1049-1053 (未完)
		中村桃二郎(7 月 18 日)	ALS 症例報告(35, 12 歳男) 完結初 1	東京医事新誌 694号:1813-1818 (承前, 完)
		井上善次郎(7 月 31 日)	ALS 症例報告(45 歳男) 完結初 2	岡山医学会雑誌 3:307-311
1892	明治 25	渡邊榮吉	ALS 症例報告(51 歳男) 完結第 3 報	岡山医学会雑誌 4:223-231
		更井久庸	ALS 症例学術談話(側索硬化初使用)	岡山医学会五季史 pp. 23-25
1893	明治 26	渡邊榮吉	運動性失語 + ALS 合併初報告(41 歳男)	岡山医学会雑誌 5:138-144
		三浦謹之助	ALS の右半身型(23 歳男) 症初使用	済生学舎医事新報 12:32-36
1894	明治 27	長谷川庄之助(青森)	ALS 症例報告(19 歳男) 初症例, 硬化症初	東京医事新誌 837号:625-626
1895	明治 28	川原 汎	ALS 症例報告(39 歳男) 側索硬結	愛知医学会雑誌 6号:14-17
1896	明治 29	川原 汎	ALS 症例報告(40 歳女, 32 歳男) 南牟婁郡	愛知医学会雑誌 14号:38-40
		Babinski JFF	Babinski 反射の初報告	Comp Rendus Société Biol 207-208
1897	明治 30	佐多愛彦	ALS 初剖検例(阪大病理)	東京医学会雑誌 11:562-568 (未完)
		川原 汎	SBMA 症例報告(Kennedy 報告の 71 年前)	東京医学会雑誌 11:645-654 (続)
		川原 汎	SBMA 総説	愛知医学会雑誌 16号:3-4
		川原 汎	ALS 症例報告(32 歳男) 南牟婁郡節本村	内科彙講 pp.243-246
1902	明治 35	三浦謹之助	ALS 総説と自剖検 2 例	内科彙講 pp.314-315 上段部(1896 年同例)
1910	明治 43	三浦謹之助	日本に MS は稀だが, ALS は屡存在する	神経学雑誌 1:1-15
1911	明治 44	三浦謹之助, 及能謙一	講義 PBP 型初報告(尾鷲町 ALS も初指摘)	ドイツ神経学会で追加発言 神経学雑誌 10:366-369

Note: Tokyo Iji Shinshi was published in number but not in book until Showa year 23, as well as Aichi Medical Journal.

- 夫. 復刻版 内科彙講. 東京: 半田屋医籍商店発行; 1997. pp. v-viii.
- 7) 高橋 昭. 日本の臨床神経学の生い立ち. 臨床神経 2002;42: 1044-1053.
 - 8) 萬年 徹. 日本における ALS 研究小史. 臨床神経 2002;42: 1040-1043.
 - 9) 萬年 徹. 内科 100 年のあゆみ III-4. 筋萎縮性側索硬化症. 内科学会雑誌 2002;91:125-129.
 - 10) 田代邦雄. ALS オーバービュー—その歴史から今日まで. Clin Neurosci 2008;26:252-256.
 - 11) Charcot JB (Charcot JM の息子). Thèse (Contribution à l'étude de l'atrophie musculaire progressive, type Duchenne-Aran.). Paris: Félix Alcan; 1895.
 - 12) 三浦謹之助. 筋萎縮性側索硬化症ニ就テ. 神経学雑誌 1902; 1:1-15.
 - 13) Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Norm Pathol 1869;2:354-369, 629-649, 744-760.
 - 14) Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière. Tome II. 3^e éd. Paris: Delahaye; 1880. pp. 213-226, 227-242, 413-432.
 - 15) 平山恵造. 〈古典を顧みる〉 Jean-Martin Charcot 筋萎縮性側索硬化症 (1) (2). 内科 1961;8(1)(2):178-186, 378-389.
 - 16) 平井政道. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 東京医学会雑誌 1890;4:259-299.
 - 17) Babinski JFF. Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du système nerveux central. Comp Rendus Société Biol 1896;207-208.
 - 18) Babinski JFF. Du phénomène des orteils et de sa valeur sémiologique. Hôpital de la Pitié, La Semaine Médicale 1898. 7.27.
 - 19) Babinski JFF. De l'abduction des orteils. Comptes rendus de la Société de Neurologie de Paris 1903.7.2.
 - 20) 中村桃二郎. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 東京医事新誌 1891;693号:1049-1053. (未完)
 - 21) 中村桃二郎. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験 (承前). 東京医事新誌 1891;694号:1813-1818. (完)
 - 22) 川原 汎. 脊髄病載籍一覽. 内科彙講, 神経系統編 完, 東京: 半田屋医籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版 刈谷市: (株)クイックス発行; 1997. pp. 343 (1p).
 - 23) 井上善次郎. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 岡山医学会雑誌 1891;3:307-311.
 - 24) 吉村喜作. クルト・メンデル氏ノ所謂足背ニ於ケルツノ反射ニ就イテ. 神経学雑誌 1907;6:145-157.
 - 25) Yoshimura K. Ueber den Mendelschen Fussrückenreflex. Wien. klin. Rundschau 1908;22:309-310.
 - 26) 葛原茂樹. Robert Wartenberg—偉大な神経学者の臨床神経学. 神経治療 2015;32:222-227.
 - 27) 渡邊榮吉. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 岡山医学会雑誌 1892;4:223-231.
 - 28) 三浦謹之助 (講), 及能謙一 (記). 筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺を呈するもの (臨床講義). 神経学雑誌 1911;10:366-369.
 - 29) 更井久庸. 筋萎縮性側索硬化症患者の供覧. 第三回岡山医学会総会 (明治 25 年 2 月 6 日), 岡山医学会五十季史. 岡山医学会; 1939. pp. 23-25.
 - 30) 三浦謹之助. 筋萎縮性側索硬化ノ右半身ヨリ起リタル症 (学舎臨床講義). 済生学舎医事新報 1893;12:32-36.
 - 31) 渡邊榮吉. 皮質運動性失語症ト延髄球麻痺及進行性筋萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ. 岡山医学会雑誌 1893;5:138-144.
 - 32) Ichikawa H, Miller MW, Kawamura M. Amyotrophic lateral sclerosis and language dysfunction: kana, kanji and a prescient report in Japanese by Watanabe (1893). Eur Neurol 2011;65: 144-149.
 - 33) 川原 汎. 筋萎縮性側索硬化. 内科彙講; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版. 東京: 半田屋医籍商店発行; 1997. pp. 313-316.
 - 34) Spiller WG. Primary degeneration of the pyramidal tracts: a study of eight cases with necropsy. Univ Penn Med Bull 1905; 18:390-395.
 - 35) Mills CK. Unilateral ascending paralysis and unilateral descending paralysis. JAMA 1906;47:1638-1645.
 - 36) 長谷川庄之助. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 東京医事新誌 1894;837号:625-626.
 - 37) 川原 汎. 筋萎縮性側索硬化患者ノ供覧. 愛知医学会雑誌 1895;6 号:14-17.
 - 38) 川原 汎. 筋萎縮性側索硬化患者ノ二例 (本会記事). 愛知医学会雑誌 1896;14号:38-40.
 - 39) 川原 汎. 震盪麻痺. 内科彙講, 神経系統編 完. 東京: 半田屋医籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版 刈谷市: (株)クイックス発行; 1997. pp. 201-204.
 - 40) 川原 汎. 定型的経過ノ稍速ナル一例. 内科彙講, 神経系統編 完. 東京: 半田屋医籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版 刈谷市: (株)クイックス発行; 1997. pp. 314-315 (上段部).
 - 41) 川原 汎. 進行性延髄麻痺ノ血族的発生ノ一例. 愛知医学会雑誌 1897;16号:3-4.
 - 42) 川原 汎. 慢性進行性延髄麻痺. 内科彙講, 神経系統編 完. 東京: 半田屋医籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版 刈谷市: (株)クイックス発行; 1997. pp. 243-246.
 - 43) 佐多愛彦. 正中葉萎縮ト神経変性トヲ兼ネタル筋萎縮性側索硬化. 東京医学会雑誌 1897;11:562-568.
 - 44) 佐多愛彦. 正中葉萎縮ト神経変性ト兼ネタル筋萎縮性側索硬化 (続). 東京医学会雑誌 1897;11:645-654.
 - 45) Miura K. Diskussion. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1911;41:146 (1p).
 - 46) 桑島治三郎. 多発性硬化症の基礎と臨床. 日本医事新報 1967;2272号:9-15.
 - 47) 桑島治三郎. 回顧実録 日本の多発性硬化症. 東京: 日本医事新報社; 1985. 前編 pp. 246-255. 後編.
 - 48) Ohta Y, Hayashi T, Nagai M, et al. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. Intern Med 2007;46:751-755.
 - 49) Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, et al. Clinical features of SCA36: a novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). Neurology 2012;79:333-341.
 - 50) Abe K, Ikeda Y, Kurata T, et al. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asidan. Eur J Neurol 2012;19:1070-1078.
 - 51) Ohta Y, Nagai M, Miyazaki K, et al. Neuroprotective and angiogenic effects of bone marrow transplantation combined

- with granulocyte colony-stimulating factor in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Med* 2011;2:69-83.
- 52) Atassi N, Beghi E, Blanquer M, et al. Intraspinal stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis: Ready for efficacy clinical trials? *Cytotherapy* 2016;18:1471-1475.
- 53) Zhong Z, Deane R, Ali Z, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nature Neurosci* 2008;11:420-422.
- 54) Miyazaki K, Ohta Y, Nagai M, et al. Disruption of neurovascular unit prior to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res* 2011;89:718-728.
- 55) Garbuzova-Davis S, Rodrigues MC, Hernandez-Ontiveros DG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. *Brain Res* 2011;1398:113-125.

Abstract

An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and the current significance

Koji Abe, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Okayama University Medical School

The present review focuses an early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and the current significance in comparison to previously known and newly found reports on Japanese ALS. After a preliminary case report of ALS by Masamichi Hirai on 1890, 2 completed reports were simultaneously published within 2 weeks of 1891 by Momojiro Nakamura and Zenjiro Inoue, followed by Eikichi Watanabe's report on 1892. After Shonosuke Hasegawa's and Hiroshi Kawahara's case reports on 1894-1896, Aihiko Sata first reported an autopsy case of ALS on 1897. The great contribution of Kinnosuke Miura was also introduced for the naming and pathogenesis in the early stage of ALS history in Japan during 1893-1911.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:153-162)

Key words: ALS, history, early reports, Japan
