日本神経学会治療ガイドライン

ALS治療ガイドライン2002

Ⅱ．病因・病態

1．疫学データと遺伝子

ALS の発病率は 10 万人当たり 0.4～1.9 で，有病率は 10 万人当たり 2～7 とされている．

男女比は約 2：1 でやや男性に多い．地域差としては，グアム島や紀伊半島に集積地帯が知られており，地下水の鉱物濃度や植物種子の摂取などが可能性として挙げられているが，確実な根拠とはされていない．発病率は年齢とともに増大して 50～60 歳代でピークに達し，以降ふたたび低下する．ALS の 5～10% は常染色体優性遺伝性であり，この遺伝性 ALS の 20% について，Cu/Zn superoxide dismutase（SOD）遺伝子変異が報告されており（FALS1），まれな FALS2 の原因遺伝子として guanine-nucleotide exchange factor である alsin が知られている．ALS 全体の 90～95% を占る孤発性についても，第 2 項に挙げるような遺伝因子が幾つか報告されてはいるが，いずれもきわめてまれであり多くのばあいの原因はまだ特定されていない．

2．遺伝性および孤発性 ALS の遺伝子変異

Familial ALS

タイプ	遺伝形式	遺伝子座	原因遺伝子
FALS1	AD	21q22.1-q22.2	SOD1
FALS2	AR	2q33	alsin
FALS3	AD	9q34	n. k
FALS4	AD	9q21-q22	n. k
FALS5	AR	15q12-q21	n. k
FALS6	XR	X centromere	n. k

Sporadic ALS

deletion & insertion of KSP repeat region of NF-H gene（SALS の 0.4%）

SMN（survival motor neuron）

NAIP（neuronal apoptosis inhibitory protein）

apolipoprotein Ee4

EAAT2（excitatory aminoacid transporter 2）

cytochrome oxidase C subunit 1

AP endonuclease

3．病態

1）臨床疫学的データ

臨床疫学的エビデンスとしては，小児期のポリオ罹患者における ALS 発症者の報告や，痴呆合併例の報告，常染色体劣性遺伝性若年型 ALS 家系報告，治療薬リルゾール投与後の血圧上昇例の報告，栄養状態の維持が予後に影響する報告，ワシントン州西部での疫学調査，FALS における進行性筋萎縮症バリアントの報告などがある．しかしいずれの報告も，エビデンスレベルとしては IIa から IIIb のレベルである．

2）電気生理学的・画像的データ

電気生理学的・画像的エビデンスとしては，ALS 患者筋肉の MR spectroscopy や，大脳皮質脊髄路の電気生理学評価データ，fasciculation の起源に関する報告，痴呆合併例における前頭葉脳血流低下報告，GABA（A）マーカーによる PET scan をもちいた運動システム以外の評価データ，経頭蓋的磁気刺激による診断率向上の報告，上位運動ニューロン障害の評価に関する報告，事象関連電位をもちいた selective attention の低下，大脳皮質誘発性運動単位電位での temporal dispersion の報告などがある．しかしいずれの報告も，エビデンスレベルとしては IIa から IIIb のレベルである．唯一レベル Ib の報告として，ALS に対する多施設治療トライアルとして電気生理学的エンドポイント研究の報告がある．

3）病理学的データ

病理学的エビデンスとしては，FALS 患者 neurofilament の蓄積や，Bunina 小体に関する報告，EAAT1，2 の免疫化学染色，MAP2 染色，b-amyloid 染色，GAP43 染色，iNOS と nitrotyrosine 染色，glycation 染色，astrocyte における S-100 b 蛋白染色性上昇，運動ニューロンにおける Bax 亢進と DNA 変性亢進など様々な抗体をもちいた報告がある．しかしいずれの報告も，エビデンスレベルとしては IIa から IIIb のレベルである．

4）生化学的データ

生化学的エビデンスとしては，ALS 脊髄における amadori 生成物の検出や，脊髄における neurofilament のリン酸化状態を測定した報告などがあるが，いずれの報告も，エビデンスレベルとしては IIa から IIIa のレベルである．

5）免疫学的データ

免疫学的エビデンスは少なく，唯一 HAM/TSP 患者で ALS 類似の症状を呈したとする報告があるのみであり，これもエビデンスレベルとしては IIIb のレベルである．

6）遺伝子レベルのデータ

遺伝子レベルのエビデンスは，1993 年以来すでに報告されている SOD1 変異は，FALS の約 20% を占め 5 つの exon

に 60 以上の変異が報告されている．また患者筋肉においてミトコンドリア DNA 異常が報告されている．2001 年 10 月に新しく常染色体劣性遺伝性 ALS に guanine-nucleotide exchange factor 遺伝子の 1―2bp 欠損が報告されたが，チュニジアと，サウジアラビア，クウェートなどのアラブ諸国にみられる珍しい家系である．臨床症状も 25 歳以前に発病し緩徐進行性の若年型であり，PLS か ALS タイプとなっている．

文　献

臨床的・疫学的データ

1. Tomik B, Krupinski J, Glodzik-Sobanska L, et al. : Acoustic analysis of dysarthria profile in ALS patients. J Neurol Sci. 1999 ; 169 : 35―42（IIIb）
2. Shimada A, Lange DJ, Hays AP : Amyotrophic lateral sclerosis in an adult following acute paralytic poliomyelitis in early childhood. Acta Neuropathol (Berl). 1999 ; 97 : 317―321（IIIb）
3. Dietrich Neto F, Callegaro D, DiasTosta E, et al. : Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil : 1998 national survey. Arq Neuropsiquiatr 2000 ; 58 : 607―615（IIIb）
4. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. : Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes : a population-based study. Arch Neurol. 2000 ; 57 : 109―113（IIIa）
5. de Brito Marques PR, de Mello RV : Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Case report. Arq Neuropsiquiatr. 1999 ; 57 : 277―283（IIIb）
6. Kobayashi M, Ikeda K, Kinoshita M, et al. : Amyotrophic lateral sclerosis with supranuclear ophthalmoplegia and rigidity. Neurol Res. 1999 ; 21 : 661―664（IIIb）
7. Sasaki S, Iwata M : Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 ; 66 : 581―585（IIIb）
8. Gamez J, Cervera C, Codina A : Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis : a new term to define a previously well known form of ALS, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 ; 68 : 118―119（IIIb）
9. Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, et al. : Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 1999 ; 122 : 1539―1550（IIIa）
10. Scelsa SN, Khan I : Blood pressure elevations in riluzole-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur Neurol. 2000 ; 43 : 224―7（IIb）
11. Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, et al. : Brachial amyotrophic diplegia : a slowly progressive motor neuron disorder. Neurology. 1999 ; 53 : 1071―1076（IIIa）
12. Ceroni M, Malaspina A, Poloni TE, et al. : Clustering of ALS patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation. Neurology. 1999 ; 53 : 1064―1071（IIIa）
13. Khoris J, Moulard B, Briolotti V, et al. : Coexistence of dominant and recessive familial amyotrophic lateral sclerosis with the D90A Cu, Zn superoxide dismutase mutation within the same country. Eur J Neurol. 2000 ; 7 : 207―11（IIIa）
14. Neary D, Snowden JS, Mann DM : Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). J Neurol Sci 2000 ; 180 : 15―20（IIb）
15. Mitsuyama Y : Dementia with motor neuron disease Neuropathology 2000 ; 20 Suppl : S79―81（IIb）
16. Francis K, Bach JR, DeLisa JA : Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. Arch Phys Med Rehabil. 1999 ; 80 : 951―963（IIb）
17. Desai J, Swash-M : Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis : backward falls and retropulsion J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 ; 67 : 214―6（IIIb）
18. Tsuchiya K, Shintani S, Nakabayashi H, et al. : Familial amyotrophic lateral sclerosis with onset in bulbar sign, benign clinical course, and Bunina bodies : a clinical, genetic, and pathological study of a Japanese family. Acta Neuropathol (Berl) 2000 ; 100 : 603―607（IIIb）
19. Kokubo Y, Kuzuhara S, Narita Y : Geographical distribution of amyotrophic lateral sclerosis with neurofibrillary tangles in the Kii Peninsula of Japan. J Neurol 2000 ; 247 : 850―2（IIIa）
20. Smith TC, Gray GC, Knoke JD : Is systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, or fibromyalgia associated with Persian Gulf War service? An examination of Department of Defense hospitalization data. Am J Epidemiol. 2000 Jun 1 ; 151 : 1053―1059（IIIa）
21. Hu J, Ono S, Katayama H, et al. : Leukemia inhibitory factor induces epidermal hyperplasia in patients with amyotrophic lateral sclerosis J Invest Dermatol 2000 ; 115 : 486―92（IIIa）
22. Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al. : Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology. 1999 ; 53 : 1059―63（IIa）
23. McCullagh S, Moore M, Gawel M, et al. : Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis : an association with prefrontal cognitive dysfunction. J Neurol Sci. 1999 ; 169 : 43―8（IIIb）
24. Vigliani MC, Polo P, Chio A, et al. : Patients with amyotrophic lateral sclerosis and cancer do not differ clinically from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2000 ; 247 : 778―782（IIIb）
25. Cruz DC, Nelson LM, McGuire V, et al. : Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis : a population-

based case-control study. Neuroepidemiology. 1999 ; 18 : 101—110（IIa）
26. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr, et al. : Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. Am J Epidemiol. 2000 ; 151 : 156—163（IIa）
27. Nelson LM, Matkin C, Longstreth WT Jr, et al. : Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. Am J Epidemiol. 2000 ; 151 : 164—173（IIa）
28. Cervenakova L, Protas II, Hirano A, et al. : Progressive muscular atrophy variant of familial amyotrophic lateral sclerosis（PMA/ALS）. J Neurol Sci 2000 ; 177 : 124—130（IIIb）
29. Weber M, Eisen A, Stewart H, et al. : The split hand in ALS has a cortical basis. J Neurol Sci 2000 ; 180 : 66—70（IIb）
30. Sander HW, Aberfeld DC, Chokroverty S : Tongue and limb myokymia in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 1999 ; 53 : 1889—1891（IIIb）
31. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, et al. : Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis（ALS）. Neuropsychologia. 2000 ; 38 : 734—747（IIa）
32. Swash M, Desai J, Misra VP : What is primary lateral sclerosis? J Neurol Sci. 1999 ; 170 : 5—10（IIIb）

電気生理学的・画像的データ

1. Bradley WG, Bowen BC, Pattany PM, et al. : 1 H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1999 ; 169 : 84—86（IIb）
2. Cappellari A, Brioschi A, Barbieri S, et al. : A tentative interpretation of electromyographic regional differences in bulbar—and limb-onset ALS. Neurology. 1999 ; 52 : 644—646（IIIa）
3. Kohara N, Kaji R, Kojima Y, et al. : An electrophysiological study of the corticospinal projections in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 1999 ; 110 : 1123—32（IIa）
4. Druschky A, Spitzer A, Platsch G, et al. : Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123 I-MIBG-SPECT. Acta Neurol Scand. 1999 ; 99 : 308—314（IIb）
5. Kent Braun JA, Miller RG : Central fatigue during isometric exercise in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2000 ; 23 : 909—914（IIb）
6. Hirota N, Eisen A, Weber M : Complex fasciculations and their origin in amyotrophic lateral sclerosis and Kennedy's disease. Muscle Nerve 2000 ; 23 : 1872—1875（IIIa）
7. Siciliano G, Manca ML, Sagliocco L, et al. : Cortical silent period in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1999 ; 169 : 93—97（IIa）
8. Beall DP, Martin D, Chin BB : Decreased bilateral frontal lobe perfusion in dementia of amyotrophic lateral sclerosis. Clin Nucl Med. 1998 ; 23 : 855—856（IIIb）
9. Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, et al. : Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. Muscle Nerve. 1999 ; 22 : 870—873（IIb）
10. Hausdorff JM, Lertratanakul A, Cudkowicz ME, et al. : Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis. J Appl Physiol. 2000 ; 88 : 2045—2053（IIb）
11. Zalewska E, Hausmanowa-Petrusewicz I : Effectiveness of motor unit potentials classification using various parameters and indexes. Clin Neurophysiol. 2000 ; 111 : 1380—1387（IIb）
12. Schmied A, Pouget J, Vedel JP : Electromechanical coupling and synchronous firing of single wrist extensor motor units in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 1999 ; 110 : 960—974（IIa）
13. Bromberg MB, Fries TJ, Forshew DA, et al. : Electrophysiologic endpoint measures in a multicenter ALS drug trial. J Neurol Sci 2001 ; 184 : 51—55（Ib）
14. Theys PA, Peeters E, Robberecht W : Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. J Neurol. 1999 ; 246 : 438—442（IIIa）
15. Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, et al. : Extramotor involvement in ALS : PET studies with the GABA（A）ligand［（11）C］flumazenil. Brain 2000 ; 123 : 2289—2296（IIIa）
16. Vercelletto M, Ronin M, Huvet M, et al. : Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis : a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases. Eur J Neurol. 1999 ; 6 : 295—299（IIIa）
17. Brown WF, Doherty TJ, Chan M, et al. : Human motor units in health and disease. Muscle Nerve 2000 ; Suppl 9 : S7—18（IIIb）
18. Armon C, Graves MC, Moses D, et al. : Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2000 ; 23 : 874—882（IIIa）
19. Colombo R, Mazzini L, Mora G, et al. : Measurement of isometric muscle strength : a reproducibility study of maximal voluntary contraction in normal subjects and amyotrophic lateral sclerosis patients. Med Eng Phys 2000 ; 22 : 167—174（IIb）
20. Miscio G, Pisano F, Mora G, et al. : Motor neuron dis-

ease : usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. Clin Neurophysiol. 1999 ; 110 : 9759—9781（IIa）
21. Armon C, Brandstater ME : Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. Muscle Nerve. 1999 ; 22 : 1571—1575（IIIa）
22. Bowen BC, Pattany PM, Bradley WG, et al. : MR imaging and localized proton spectroscopy of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis Am J Neuroradiol. 2000 ; 21 : 647—658（IIa）
23. de-Carvalho M, Miranda PC, Lourdes-Sales-Luis M, et al. : Neurophysiological features of fasciculation potentials evoked by transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2000 ; 247 : 189—194（IIb）
24. Khader SM, Greiner FG : Neuroradiology case of the day. Amyotrophic lateral sclerosis. Radiographics. 1999 ; 19 : 1696—1898（IIIa）
25. Campos C, Malanda A, Gila L, et al. : Quantification of jiggle in real electromyographic signals. Muscle Nerve. 2000 ; 23 : 1022—1034（IIa）
26. Rosler KM, Truffert A, Hess CW, et al. : Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2000 ; 111 : 2208—2018（IIa）
27. Schuff N, Rooney WD, Miller R, et al. : Reanalysis of multislice（1）H MRSI in amyotrophic lateral sclerosis. Magn Reson Med 2001 ; 45 : 513—6（IIb）
28. Sommer M, Tergau F, Wischer S, et al. : Riluzole does not have an acute effect on motor thresholds and the intracortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 1999 ; 246 Suppl 3 : 22—26（IIa）
29. Vieregge P, Wauschkuhn B, Heberlein I, et al. : Selective attention is impaired in amyotrophic lateral sclerosis—a study of event-related EEG potentials. Brain Res Cogn Brain Res. 1999 ; 8 : 27—35（IIb）
30. Wang FC, Delwaide PJ : Single motor unit H reflexes recorded in thenar muscles at rest［letter］Muscle Nerve. 1999 ; 22 : 29129—2（IIIa）
31. Olney RK, Yuen EC, Engstrom JW : Statistical motor unit number estimation : reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2000 ; 23 : 193—197（IIb）
32. Hirota N, Weber M, Eisen A : Temporal dispersion of cortically evoked single motor unit potentials in ALS. J Neurol Sci 2000 Nov 1 ; 180 : 71—5（IIb）
33. Desiato MT, Palmieri MG, Giacomini P, et al. : The effect of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis : a study with cortical stimulation. J Neurol Sci. 1999 ; 169 : 98—107（IIa）
34. Weber M, Eisen A, Stewart HG, et al. : The physiological basis of conduction slowing in ALS patients homozygous for the D90A CuZn-SOD mutation. Muscle Nerve 2001 ; 24 : 89—97（IIIa）
35. Schulte-Mattler WJ, Muller T, Zierz S : Transcranial magnetic stimulation compared with upper motor neuron signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1999 ; 170 : 51—56（IIb）
36. Cruz-Martinez A, Trejo JM : Transcranial magnetic stimulation in amyotrophic and primary lateral sclerosis. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1999 ; 39 : 285—288（IIIa）

病理学的データ

1. Kokubo Y, Kuzuhara S, Narita Y, et al. : Accumulation of neurofilaments and SOD1-immunoreactive products in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis with I113T SOD1 mutation. Arch Neurol. 1999 ; 56 : 1506—1508.（IIIb）
2. Wada M, Uchihara T, Nakamura A, et al. : Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis on Guam : a histochemical, immunohistochemical and ultrastructural investigation. Acta Neuropathol（Berl.）1999 ; 98 : 150—156（IIIa）
3. Wong NK, He BP, Strong MJ : Characterization of neuronal intermediate filament protein expression in cervical spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis（ALS）. J Neuropathol Exp Neurol 2000 ; 59 : 972—982（IIb）
4. Sasaki S, Komori T, Iwata M : Excitatory amino acid transporter 1 and 2 immunoreactivity in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol（Berl）2000 ; 100 : 138—144（IIIb）
5. Nakano I : Frontotemporal dementia with motor neuron disease（amyotrophic lateral sclerosis with dementia）. Neuropathology 2000 Mar ; 20 : 68—75（IIIa）
6. Sasaki S, Iwata M : Immunocytochemical and ultrastructural study of the motor cortex in patients with lower motor neuron disease. Neurosci Lett. 2000 ; 281 : 45—48（IIIa）
7. Kikuchi H, Doh-ura K, Kawashima T, et al. : Immunohistochemical analysis of spinal cord lesions in amyotrophic lateral sclerosis using microtubule-associated protein 2（MAP2）antibodies. Acta Neuropathol（Berl.）1999 ; 97 : 13—21（IIIa）
8. Pari G, Berrada F, Verge G, et al. : Immunolocalization of NAIP in the human brain and spinal cord. Neuroreport. 2000 ; 11 : 9—14（IIIa）
9. Sasaki S, Iwata M : Immunoreactivity of beta-amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis. Acta

Neuropathol（Berl.）1999 ; 97 : 463—468（IIb）
10. Ikemoto A, Hirano A, Akiguchi I : Increased expression of growth-associated protein 43 on the surface of the anterior horn cells in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol（Berl.）1999 ; 98 : 367—373（IIIa）
11. Sasaki S, Shibata N, Komori T, et al. : iNOS and nitrotyrosine immunoreactivity in amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 2000 ; 291 : 44—48（IIb）
12. Sasaki S, Iwata M : Motor neuron disease with predominantly upper extremity involvement : a clinicopathological study. Acta Neuropathol（Berl.）1999 ; 98 : 645—650（IIIb）
13. Tsang YM, Chiong F, Kuznetsov D, et al. : Motor neurons are rich in non-phosphorylated neurofilaments : cross-species comparison and alterations in ALS. Brain Res. 2000 ; 861 : 45—58（IIIb）
14. Sohn YK, Ganju N, Bloch KD, et al. : Neuritic sprouting with aberrant expression of the nitric oxide synthase III gene in neurodegenerative diseases. J Neurol Sci. 1999 ; 162 : 133—151（IIb）
15. Shibata N, Nagai R, Miyata S, et al. : Nonoxidative protein glycation is implicated in familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase-1 mutation. Acta Neuropathol（Berl）2000 ; 100 : 275—284（IIb）
16. Katayama S, Watanabe C, Noda K, et al. : Numerous conglomerate inclusions in slowly progressive familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement J Neurol sci 1999 ; 171 : 72—77（IIIb）
17. Migheli A, Cordera S, Bendotti C, et al. : S-100beta protein is upregulated in astrocytes and motor neurons in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 1999 ; 261 : 25—28（IIb）
18. Sasaki S, Iwata M : Ultrastructural change of synapses of Betz cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 1999 ; 268 : 29—32（IIIa）
19. Gredal O, Pakkenberg H, Karlsborg M, et al. : Unchanged total number of neurons in motor cortex and neocortex in amyotrophic lateral sclerosis : a stereological study. J Neurosci Methods. 2000 ; 95 : 171—176（IIIa）
20. Ekegren T, Grundstrom E, Lindholm D, et al. : Upregulation of Bax protein and increased DNA degradation in ALS spinal cord motor neurons. Acta Neurol Scand. 1999 ; 100 : 317—321（IIb）

生化学的データ

1. Kikuchi S, Ogata A, Shinpo K, et al. : Detection of an Amadori product, 1-hexitol-lysine, in the anterior horn of the amyotrophic lateral sclerosis and spinobulbar muscular atrophy spinal cord : evidence for early involvement of glycation in motoneuron diseases Acta Neuropathol 2000 ; 99 : 63—66（IIIa）
2. Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, et al. : Pharmacologic reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS. Neurology. 2000 ; 54 : 58—64（IIIa）
3. Strong MJ, Strong WL, Jaffe H, et al. : Phosphorylation state of the native high-molecular-weight neurofilament subunit protein from cervical spinal cord in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 2001 ; 76 : 1315—25（IIa）

免疫学的データ

1. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. : HTLV-I-associated myelopathy（HAM）/tropical spastic paraparesis（TSP）with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations. J Neurovirol 2000 ; 6 : 544—548（IIIb）

遺伝子レベルのデータ

1. Parboosingh JS, Meininger V, McKenna-Yasek D, et al. : Deletions causing spinal muscular atrophy do not predispose to amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1999 ; 56 : 710—712（IIb）
2. Malaspina A, Zaman R, Mazzini L, et al. : Heterogeneous distribution of amyotrophic lateral sclerosis patients with SOD-1 gene mutations : preliminary data on an Italian survey. J Neurol Sci. 1999 ; 162 : 201—204（IIIa）
3. Gestri D, Cecchi C, Tedde A, et al. : Lack of SOD1 gene mutations and activity alterations in two Italian families with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 2000 ; 289 : 157—160（IIIa）
4. Vielhaber S, Kunz D, Winkler K, et al. : Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis,.Brain. 2000 ; 123 : 1339—1348（IIIa）
5. Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. : The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nuceotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessiveamyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet. 2001 ; 29 : 160—165（IIIa）
6. Hadano S, Hand CK, Osuga H, et al. : A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. Nat Genet. 2001 ; 29 : 166—173（IIIa）