



# 日本神経学会治療ガイドライン

## ALS治療ガイドライン2002

### Ⅲ. 診断・鑑別診断

#### 1. 分類について

運動ニューロン疾患は随意運動に関係する下位運動神経系、上位運動神経系の慢性進行性の選択的変性を特徴とし、それに対して感覚神経、自律神経、認知などの神経システムはほぼ障害をまぬがれる疾患群である。そのグループには下位運動ニューロンの障害が比較的顕著なもの、上位運動ニューロン障害が顕著なもの、脳神経障害の顕著なもの、脊髄運動神経の障害が前景に立つものがあり、さらに発症年齢、家族・遺伝性の有無、他系統の神経疾患の合併などによって幾つかの亜群が存在する(表1)。

この中には、その原因についてかなり明らかになった疾患単位から、いまだ明らかでないグループまでがあり、これらをふくめて便宜的に運動ニューロン疾患として整理される。ここでは成人発症運動ニューロン疾患として頻度、臨床的重要度、予後からもっとも重要と考えられる筋萎縮性側索硬化症の診断と鑑別診断を中心に述べ、その中で鑑別診断上、必要な他疾患カテゴリーについて触れてみたい。

#### 2. 筋萎縮性側索硬化症の診断

本症の有病率は人口10万人に2~7人と、世界で人種にかかわらずほぼ同程度である。中高年初発が大部分であるが約10%は40歳以下、5%は30歳以下である。家族性優性遺伝性は約5~10%と考えられ、そのうち20%は21染色体にリンクし、SOD-1遺伝子変異が関係している。

臨床的に成人発症の四肢筋力の低下、筋萎縮と線維束性収縮、深部腱反射亢進の所見があり、比較的急速に進行するばあい、筋萎縮性側索硬化症の診断が念頭に浮かばなければならない。本疾患の診断は比較的容易と考えられていたが、現実には診断が不正確、あるいは誤診が少ないことが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。それゆえ、注意深い病歴聴取、身体的、神経学的所見によって下位あるいは上位運動ニューロン障害の所見を脳幹、頸髄、胸髄、腰仙髄の各レベルでまず検索することが重要である(表2)。

筋萎縮性側索硬化症の診断には下位運動ニューロンと上位運動ニューロン変性の所見が必要である。とくに筋萎縮性側索硬化症の初期に臨床所見は少なく、しかもその初発身体部位は様々である。また、しばしば病初期には下位運動ニューロン障害が前景になり、上位運動ニューロン所見を欠くばあい、あるいは逆に、上位運動ニューロン障害が初発、

表1 成人発症運動ニューロン疾患の分類 (Belsh)

- 特発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS): 孤発性 (古典的) ALS と家族性 ALS
- 限局型運動ニューロン疾患: 進行性球麻痺, 進行性筋萎縮症, 原発性側索硬化症
- 筋萎縮性側索硬化症様症候群: ALS と類似する 2 次的運動ニューロン疾患
- 異型筋萎縮性側索硬化症: 運動ニューロン疾患と他神経疾患との合併 (Guam 島, 紀伊半島 ALS-parkinsonism-dementia complex など)
- 成人発症脊髄性筋萎縮症

前景になるものなどがある。そのため、診断を確実にするためには、ある程度の時間経過における症候の進行を見極める必要がある。診断のための信頼できる生物学的指標がない現在、絶対確実な診断は不可能である。そのため、現時点では診断基準を作り、それを利用して臨床診断をおこなう必要性がある。

#### 1) 厚生省神経変性疾患調査研究班診断基準

1992年厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班(萬年徹代表)は診断基準を作成した<sup>3)</sup>。そして神経変性疾患に関する研究班(田代邦雄代表, 疾病対策研究会)は最近それを改変し、以下の新しい筋萎縮性側索硬化症の診断基準を作成した<sup>4)</sup>。この診断基準を満たすならば、ほぼ確定診断と見なされる。日常診療に利用されるべき診断基準である。

#### 1. 神経所見

- 1) 球麻痺所見: 舌の麻痺, 萎縮, 線維束性収縮, 構音障害, 嚥下障害
- 2) 上位ニューロン徴候(錐体路徴候): 痙縮, 腱反射亢進, 病的反射
- 3) 下位ニューロン徴候(前角細胞徴候): 筋萎縮, 筋力低下, 線維束性収縮

#### 2. 臨床検査所見

- 1) 針筋電図にて (1) 高振幅電位, (2) 多相性電位
- 2) 神経伝導検査にて (1) 運動・感覚神経伝導速度は原則正常, (2) 複合筋活動電位の低下

#### 3. 鑑別診断

- 1) 下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患: 脊髄性進行性筋萎縮症
- 2) 上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患: 原発性側索硬化症
- 3) 脳幹病変によるもの: 腫瘍, 多発性硬化症など

表2 上位・下位運動ニューロン障害の徴候<sup>2)</sup>

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン所見 麻痺 筋萎縮 線維束性攣縮	下顎、顔面、口蓋、舌、 咽頭、喉頭	頸部、上肢、手、横隔膜	背部、腹部、胸郭	下背部、下腹部、下肢、 足
上位運動ニューロン所見 反射の病的拡大 クローヌス その他	下顎反射の著明な亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制あくび 病的深部腱反射 痙縮	深部腱反射の著明な亢進 Hoffmann 反射 病的反射 痙縮 麻痺・萎縮筋での深部腱 反射の保存	表在腹筋反射の消失 深部腱反射の著明亢進 痙縮	深部腱反射の病的亢進 足底反射伸展性 病的深部腱反射 痙縮 麻痺・萎縮筋での深部腱 反射の保存

4) 脊髄病変によるもの：頸椎症、後縦靭帯骨化症、椎間板ヘルニア、腫瘍、脊髄空洞症、脊髄炎など

5) 末梢神経病変によるもの：多巣性運動ニューロパチー (Lewis-Sumner 症候群)、ポリニューロパチー (遺伝性、非遺伝性)

6) 筋病変によるもの：筋ジストロフィー、多発筋炎など

7) 偽性球麻痺

[診断の判定]

次の1-5のすべてを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

- 1) 成人発症である
- 2) 経過は進行性である
- 3) 神経所見で、上記1-3のいずれか2つ以上がみられる。
- 4) 筋電図で上記の所見がみられる。
- 5) 鑑別診断で、上記のいずれでもない。

#### 4. 参考事項

診断上次の事項が参考となる。

遺伝性を示す例がある。

下肢から発症するばあいは早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある (下肢型)。

まれに初期から痴呆をとまなうことがある。

感覚障害、眼球運動障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。ただし長期の経過では、これらの一部がみとめられることがある。

### 3. 診断確実性のグレード化

厚生省の診断基準では診断基準を満たすものを確実例と考えている。しかし、早期に本症を診断し、治療的研究をおこなうためには、病像が十分に完成しない段階、あるいは運動ニューロン系が荒廃しない早期に診断できることが望まれる。そのため、診断確実性にグレードをつける試みが世界的に工夫されてきた。

#### 1) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準

1990年スペイン ALS 協会 (ADELA) では以下のような臨床所見に加え、筋電図、神経伝導速度と画像所見からの情報を加えて、臨床的診断確実性を四段階に区分した。これはさらに1994年改定され、世界神経学会 (WFN) の El Escorial

の診断基準として広くみとめられてきたものである<sup>2)</sup>。

その後、1998年世界神経学会運動ニューロン疾患研究委員会は El Escorial の診断感度を上げる必要があるとして、Airlie House 会議 (米国) において BR Brooks のもとに意見を集約し、以下の基準を提唱するにいたった<sup>5)6)</sup>。この基準を理解することは診断の確実性がどの程度であるかを判断したり、薬剤効果判定などの臨床研究上重要である。この新しい基準の相違点は、El Escorial の基準にある、臨床的に身体部の1部位の上位・下位運動ニューロン変性所見に加えて、臨床的に障害が明らかではない少なくとも神経根と末梢神経支配のことなる2筋で急性除神経所見をみとめるグループを ALS 可能性大 (probable ALS) に加えたことである。つまり特定部位の筋力低下・筋萎縮という臨床的所見を筋電図学的所見で代用することをみとめ、筋力低下と萎縮を筋電図学的な下位運動ニューロン変性と同等においた<sup>1)7)</sup>。この方法で筋電図学的に規定した下位運動ニューロン変性には、急性脱神経所見 (線維性収縮、陽性鋭波) と慢性脱神経所見 (高振幅・長持続性運動単位) があり、かつ recruitment (運動単位の増員状況) の低下所見があることである。

本診断基準は早期症例を治療的研究に組み入れる必要性から El Escorial の基準よりも診断感度を上げることを意図して作成されたが、別な基準を利用した治療研究<sup>8)</sup>や批判もある。Traynor ら (2000) のアイルランド ALS での検討では決して診断感度は上がらなかったことが指摘され、基準をもっと緩やかにすることを提唱している<sup>9)</sup>。

#### 2) Airlie House 診断基準のポイントは以下のようである。

1. 上位運動ニューロン障害の所見があること
2. 下位運動ニューロン障害の所見があること
3. 発症から少なくとも6-12ヶ月を越えて悪化していること

以下のような所見があるとき、そしてこれらが ALS 以外の疾患、高齢などによって説明できないばあいは、筋萎縮性側索硬化症の診断とは相容れない。

1. 感覚障害
2. 括約筋障害
3. 自律神経障害
4. 前方視路異常

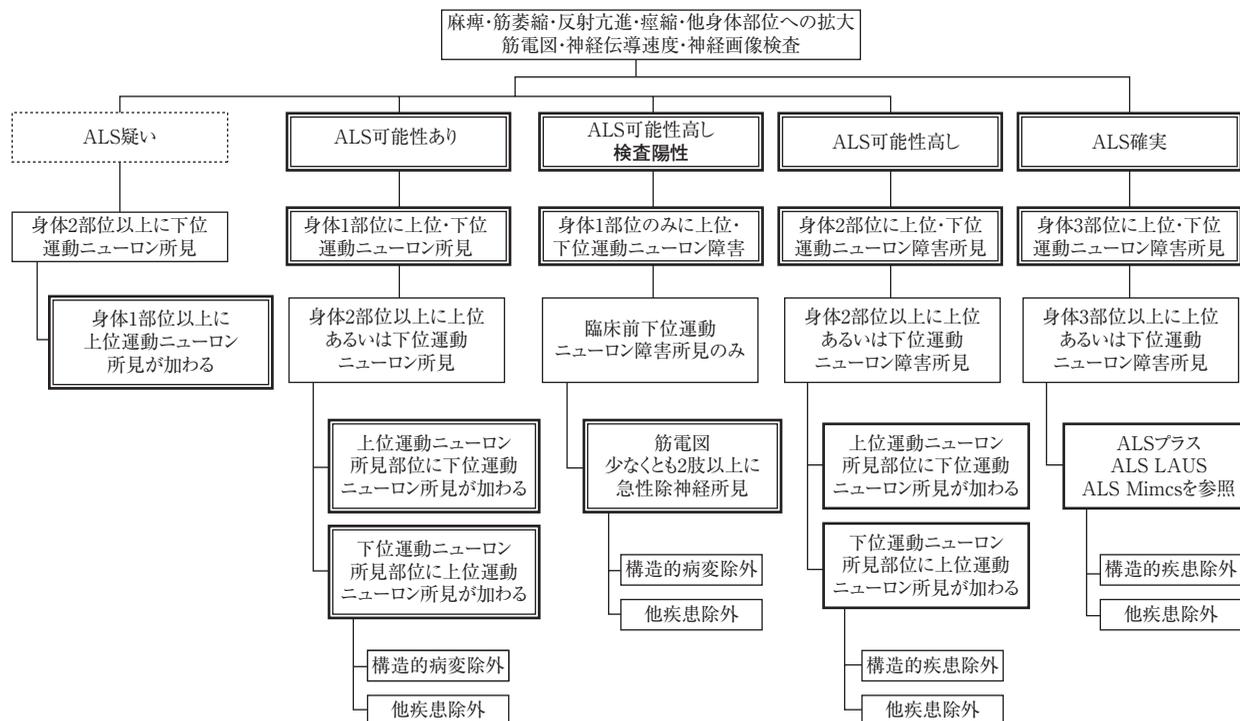


図 世界神経学会 EL Escorial 改訂 ALS 診断基準

- 5. パーキンソン病にみられる運動障害
  - 6. アルツハイマー病にみられる認知障害
- ALS 診断基準に先立ち、まず以下の A が存在する。

A:1 下位運動ニューロン変性の証拠が臨床的、電気生理学的、または神経病理学的検査によって明らかである。

A:2 臨床的所見から上位運動ニューロン変性が明らかである。そして、

A:3 障害身体部位内（たとえば右上肢）で、あるいは他の部位への症状や症候の進行性拡大を病歴あるいは神経検査によってみとめる。

それと共に以下の B が欠如することが必要である。

B:1 上位あるいは下位運動ニューロン変性の所見が他の疾患や病態によるという電気生理学的、病理学的証拠がある。

B:2 観察された臨床・電気生理学的所見が、神経画像検査によって他の病態によるという証拠が示される。

**診断基準（図参照）**

1. 臨床的に確実な筋萎縮性側索硬化症 (clinically definite ALS) とは、身体3部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。

2. 臨床的に可能性大な筋萎縮性側索硬化症 (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体2部位において上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。

3. 臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる筋萎縮性側索硬化症 (clinically probable-laboratory-supported

ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体1部位にのみみとめるか、身体1部位に上位運動ニューロン障害所見があるばあい、かつ2肢で、少なくとも神経根あるいは神経支配が異なる2筋以上において、針筋電図で急性脱神経所見をみとめ、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。

4. 臨床的に筋萎縮性側索硬化症の可能性あり (clinically possible ALS) とは、身体1部位のみに下位と上位運動ニューロン障害所見をみとめるか、もしくは下位運動ニューロン障害のみを身体2部位以上にみとめるものである。または上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるものの、第3の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる筋萎縮性側索硬化症 (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。

5. 臨床的に筋萎縮性側索硬化症疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、筋萎縮性側索硬化症の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 EL Escorial 改訂 ALS 診断基準からは除外する。

**4. 筋萎縮性側索硬化症とその類似・関連疾患**

筋萎縮性側索硬化症の臨床型と ALS 類似あるいは関連疾患として以下のグループが現時点で考慮される<sup>10)11)12)</sup>。実際には孤発性 ALS が臨床で圧倒的に多いものであり、他のグループは、孤発性 ALS の鑑別診断上常に念頭に置く必要があるグループである<sup>13)</sup>。また、30例の臨床的に ALS 確実例

と考えられたグループでは、剖検でも確実であったものは21例(70.6%)、可能性ありが残り9例という事実から、確実な生物学的マーカーがない現在、ALSの診断は基本的に臨床経過と神経学的所見、そして他疾患を除外するという観点でおこなわれる<sup>14)</sup>。

1) **孤発性 ALS**：遺伝、家族、地域に関連なく発症するが、無関連の他疾患を合併していることあり。

2) **遺伝性(家族性) ALS**：1世代以上にわたる ALSであり、各種遺伝形式のものをふくむ。SOD-1, hexose aminidase A/B 欠損のような既知遺伝子の病的変異などが知られる。このばあい、進行性上位・下位運動ニューロン障害所見が少なくとも1部位にあり、他疾患が除外できれば、「臨床的確定な家族性、かつ検査所見で支持された筋萎縮性側索硬化症(clinically probable-laboratory-supported ALS)」と呼ぶことができる。しかし、遺伝性が明らかであるが遺伝子異常が特定されていないばあいは孤発性 ALS の診断基準を利用する。

3) **ALS プラス症候群**：ALS の臨床型と合致するが、他の神経疾患と並行して進行するもの。これには錐体外路症状、痴呆などがある

(1) 前頭側頭葉型痴呆に運動ニューロン障害合併をみるグループがあり、タウ蛋白異常症(tauopathy)が知られる。三山病は進行性痴呆と ALS 合併として知られる。

(2) Guam ALS-parkinsonism-dementia complex, 紀伊半島の家族性 ALS-parkinsonism-dementia<sup>16)</sup>

4) **意味付けが明らかでない異常検査所見をともなう ALS (ALS-LAUS, ALS with laboratory abnormalities of uncertain significance syndromes)**：これは臨床的可能性大あるいは確実な筋萎縮性側索硬化症であり、ALS の臨床型表現型に関連あると見なされる特定の検査所見をみとめる。このカテゴリーの一部にはその異常検査所見を是正することで臨床経過を変える可能性が残されている<sup>17)</sup>。これには以下のものがふくまれる。

・単クローン免疫グロブリン血症

意義不明の単クローン免疫グロブリン血症, Waldenström マクログロブリン血症, 骨硬化性骨髄腫

・自己抗体

GM1 ガングリオシド抗体高値など

・非悪性腫瘍性内分泌異常

甲状腺機能亢進症, 副甲状腺機能亢進症, 性腺機能低下症など

・悪性リンパ腫(ホジキン, 非ホジキンリンパ腫)

肺癌, 大腸癌, 甲状腺癌, インスリノーマなどと病因上関連すると考えられる孤発性 ALS が報告されている。

・感染症

HIV-1, HTLV-1, 水痘帯状疱疹, Lyme 病, 梅毒, 猫引っかき病など

・中毒

鉛, 水銀, アルミニウム中毒など

## ■ 5. 診断と鑑別診断に必要な基本的検査事項・疾患概念

### 1) 筋萎縮性側索硬化症の電気生理学的診断

#### A. 針筋電図

臨床所見に加えて、針筋電図によって筋群の障害を十分に検索することにより、筋萎縮性側索硬化症の診断がより確実になる。また、筋電図異常をきたす他の様々な疾患を除外することが可能である。つまり、電気生理学的手法は下位運動ニューロン機能異常を同定する有力な手段として臨床神経学的所見の延長上に位置するものである。

下位運動ニューロン障害所見として

・進行性脱神経所見

1. 線維性収縮電位

2. 陽性鋭波

・慢性脱神経所見

1. 長持続時間, 多相性, 高振幅の大運動単位電位

2. 上位運動ニューロン障害がないばあい, 十分な干渉パターンがみられないこと。上位運動ニューロン障害があるばあいは発火頻度は10Hz以下

3. 運動単位電位の不安定性

進行性脱神経と慢性脱神経の両者の所見が必要であるが、その割合は検査筋毎にことなる。神経伝導速度検査はニューロパシーを除外するために必要である。豊富な線維束性収縮電位は筋萎縮性側索硬化症に特徴的な所見である。とくに進行性あるいは慢性部分性脱神経と再支配を示している筋に、長持続多相性の線維束性収縮電位がみとめられれば診断上一助となるが、その分布は一様でない。この電位をみとめなくても ALS を否定することにならないが、診断上の疑念が残る。

#### B. 神経伝導検査

末梢神経疾患、神経筋接合部および筋疾患が鑑別上問題となるとき、それらを除外するために実施する。筋萎縮性側索硬化症では複合筋活動電位が低下していないかぎり、運動神経伝導速度は正常である。感覚神経伝導速度は圧迫性ニューロパシー、多発ニューロパシーでは遅延する。また高齢者ではしばしば誘発不能である。

上位運動ニューロン障害を示す所見として以下の所見がある。

・大脳皮質磁気刺激で、中枢潜時の延長、刺激閾値の上昇、誘発電位振幅の低下、波形の多相化などが報告されている。

・最大努力で運動単位電位の発火率低下。

### 2) 神経画像検査の役割

球麻痺あるいは偽性球麻痺を有する臨床的確定例では必ずしも必要ではない。しかし、それ以外では臨床症候を説明しえる構造的病変を除外することが必須である。以下の所見は診断上問題となる所見である。

1. 単純頭蓋あるいは脊椎 X 線像で臨床的所見が説明できるような骨性異常がある。

2. 頭部または脊髄 MRI で明らかな髄内または髄外病変があること。しかし、皮質脊髄路の異常シグナルは ALS で観察されてもよい。

3. 脊髄造影 (CT のみでも良い) で上記のような異常がみとめられるとき。

4. 脊髄血管造影で血管奇形が疑われる時。

### 3) 筋萎縮性側索硬化症診断における臨床検査の意義

病因上意義のある遺伝子変異 (SOD-1 など) が証明されるばあいは診断上重要である。しかし、遺伝子によって規定されない筋萎縮性側索硬化症のばあい、臨床検査では確定できない。

以下の臨床検査では異常値を呈することがある。

1. 筋逸脱酵素: CK (正常値の 10 倍以上はまれである), ALT, AST, LDH

2. 低クロール血症, 重炭酸血症 (呼吸不全による)

3. 血清クレアチニン低下 (筋量の消失による)

4. 髄液蛋白上昇 (100mg/dl 以上はまれ)

### 4) 孤発性筋萎縮性側索硬化症における生検病理の意義

骨格筋, 末梢神経やその他の組織の生検は診断上不必要である。しかし, ALS として臨床的, 電気生理学的, 臨床検査上非定型的と考えられるばあい (たとえば封入体筋炎) は例外である。また, 筋生検は他の方法で障害を証明することができない身体部位の下位運動ニューロン障害を証明するために利用することがある。

筋萎縮性側索硬化症に一致する所見あるいはそれを除外できない所見として,

1. 肥大筋線維を散在してみとめる。

2. 標的像線維が多数はみとめられない

3. 線維型群集 (fiber type grouping) があまり著明でない

4. 壊死線維が少数存在する

筋萎縮性側索硬化症を除外すべき所見, あるいは他疾患の存在がうたがわれる所見

1. 明らかな単クローン性高グロブリン血症のある患者に円形細胞浸潤をみとめる

2. 血管炎が明らか

3. 壊死, 縁取り空胞, nemaline 小体, 中心コア, ragged red fiber がかなりの筋線維に見とめられる

4. 著明な線維型群集

5. 筋内神経線維に神経細線維の集積による巨大軸索腫大があり, PAS 陽性封入体のみとめない時

## 6. 症候から筋萎縮性側索硬化症と鑑別診断が必要な病態

1) 四肢のいずれかに下位運動ニューロン所見を有するばあい, 以下の鑑別診断を考慮する

1. 圧迫性神経根症: 頸椎レベル, 腰仙椎レベル

2. 神経叢障害: 腕神経叢炎, 腫瘍性, 放射線後腕神経叢障害, 糖尿病性筋萎縮

3. 多発ニューロパチー: 伝導障害をともなう多巣性運動ニューロパチー, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー

4. ポリオ後症候群 (ポリオ後進行性筋萎縮)

5. 単ニューロパチー: 絞扼性, 多発単ニューロパチー

6. 神経筋接合部疾患: 重症筋無力症, Eaton-Lambert 症候群

7. ミオパチー: 封入体筋炎, 多発筋炎

線維束性収縮は神経根, 神経叢, 末梢神経疾患でもみとめることがある。また, 正常人に“良性”線維束性収縮をみることはまれでない。

2) 四肢のいずれかに上位運動ニューロン所見を有するばあい

1. 多発性硬化症

2. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

3. 遺伝性痙性対麻痺

4. 痙性片麻痺を示す脳血管障害

5. 痙性対麻痺を来すその他の疾患 (肝性脊髄症, 梅毒性 Erb 対麻痺など)

3) 四肢のいずれかに上位下位運動ニューロン所見を有するばあい

1. 変形性頸椎症にともなう脊髄症と脊髄根症

2. 脊髄腫瘍, 脊髄動脈静脈奇形, 大後頭孔部腫瘍

3. 脊髄空洞症

4. HIV 脊髄症

5. 梅毒, Lyme 病

6. 副腎脊髄ニューロパチー

7. 有機リン中毒後ニューロパチー

8. 成人型ポリグルコサン蓄積症

4) 球麻痺をともなう上位または下位運動ニューロン所見

1. 重症筋無力症

2. 構造的脳病変 (腫瘍, 脳梗塞など)

3. 偽性球麻痺 (多発性硬化症など)

4. 延髄空洞症

5) 筋萎縮性側索硬化症と鑑別を要する主要な疾患概念

1. 成人発症脊髄性筋萎縮症として, 性染色体劣性球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung 病) が鑑別上重要である。これは通常 40 歳以降構音障害, 嚥下障害で発症し, 近位筋を中心に左右比較的対称的に四肢筋萎縮が緩徐進行する。深部腱反射は低下し, 上位運動ニューロン所見は欠如する。著明な舌の萎縮と線維束性収縮, 顔面, 四肢筋の線維束性収縮がめだつ。女性化乳房, 睪丸萎縮が特徴的である。下位運動ニューロン所見のみであること, 進行が緩徐であること, 家族歴などから鑑別される。アンドロゲン受容体 (Xq11-12) の CAG くりかえし配列の延長が知られる。

2. 平山病 (若年性一側上肢筋萎縮症) は 20 歳前後の若い男性に多く, 前腕, 手の筋萎縮, 姿勢時振戦をみるが数年で進行は停止する。頸部過屈曲の反復による下部頸髄の微小外傷による良性的病態と考えられる。

3. 伝導ブロックをともなう多巣性運動ニューロパチー (Lewis-Sumner 症候群) は男性に多く, ALS よりも緩徐進行性の上肢を中心とした下位運動ニューロン型の筋萎縮, 麻痺を示すが, 深部腱反射は時に亢進するため, 上位運動ニュー

ロン障害をもうたがわれる。また、本症では時に豊富な線維束性収縮を見とめることがある。神経伝導速度検査によって遠位が近位部の運動活動電位に比較し、50%以下であることなど、電気生理学的基準を必要とする。数年後には一般に非進行性となる、自己免疫性末梢神経障害のひとつと考えられる。

## 文 献

1. Belsh JM : Diagnostic challenges in ALS. *Neurology*. 1999 ; 53 (suppl 5) : S26—30
2. Subcommittee on Motor Neuron Disease/Amyotrophic lateral Sclerosis of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and El Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Collaborators. El Escorial World Federation of Neurology criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994 ; 124 (suppl) : 96—107
3. 厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班報告書 [筋萎縮性側索硬化症の診断・治療の手引き (班長萬年徹)]. 1989, p13—14
4. 疾病対策研究会：難病の診断と治療指針. 8. 筋萎縮性側索硬化症 (神経変性疾患に関する研究班) 改訂版 3. 六法出版, 2001, p28—29
5. <http://www.wfnals.org/Articles/elescorial1998.htm> BR Brooks, RG Miller, M Swash, et al. : Airlie House "Current Issues in ALS Therapeutic Trials" Escorial Revisited : Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis.
6. 田代邦雄：WFN (El Escorial) の改訂診断基準. *神経内科*. 2001 ; 54 : 1—6
7. Brooks BR : Defining optimal management in ALS : from first symptoms to announcement. *Neurology*. 1999 ; 53 (suppl 5) : S1-S3
8. Ross MA, Miller RG, Beechert L, et al. : Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Revised criteria. *Neurology*. 1998 ; 50 : 768—772
9. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. : Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. A population-based study. *Arch Neurol*. 2000 ; 57 : 1171—1176
10. Davenport RJ, Swingler RJ, Chancellor AM, et al. : Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease : lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 147—151
11. Swash M : Early diagnosis of ALS/MND. *J Neurol Sci*. 1998 ; 160 : S33-S36
12. Belsh JM, Schiffman PL : Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1996 ; 139 (suppl) : 110—116
13. Belsh JM, Schiffman PL : The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *Arch Intern Med*. 1990 ; 150 : 2301—2305
14. Brooks BR : Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999 ; 165 : S1-S9
15. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. : Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan : clinical and neuro-pathological study and tau analysis. *Ann Neurol*. 2001 ; 49 : 501—511
16. Rowland LP : Hereditary and acquired motor neuron diseases. In Merritt's *Neurology*, 10<sup>th</sup> ed Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2000, p708—714