

紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism-
dementia complex に関する診療マニュアル

協力
一般社団法人 日本神経学会

(日本神経学会承認日 2019年11月23日)

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

研究代表者	中島 健二	(独)国立病院機構松江医療センター	院 長
研究分担者	青木 正志	国立大学法人東北大学	教 授
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院	教 授
	祖父江 元	名古屋大学・大学院医学系研究科	特任教授
	高橋 良輔	京都大学	教 授
	辻 省次	東京大学	特任教授
	戸田 達史	東京大学医学部附属病院	教 授
	中川 正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	病院長
	長谷川一子	独) 国立病院機構相模原病院	医長/室長
	池内 健	新潟大学脳研究所	教 授
	饗場 郁子	国立病院機構東名古屋病院	リハビリテーション部長
	小野寺 理	新潟大学	教 授
	梶 龍兒	徳島大学	特命教授
	吉良 潤一	九州大学	教 授
	小久保 康昌	国立大学法人三重大学	招聘教授
	齋藤加代子	東京女子医科大学	特任教授
	矢部 一郎	国立大学法人北海道大学	准教授
	中村 雅之	鹿児島大学学術研究院歯学域医学系	准教授
	中島 孝	独立行政法人国立病院機構新潟病院	院 長
	野中 雄一郎	東京慈恵会医科大学	講 師
	服部 信孝	順天堂大学	教 授
保住 功	岐阜薬科大学	教 授	
小島原 典子	東京女子医科大学	准教授	
西川 典子	国立精神・神経医療研究センター	医 長	
村山 繁雄	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター	部 長	
森田 光哉	自治医科大学	准教授	
吉田 真理	愛知医科大学 加齢医学研究所	教 授	

渡辺 保裕	鳥取大学医学部 医学科脳神経医学講座 脳神経内科学分野	講 師
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科	教 授
下畑 享良	国立大学法人岐阜大学	教 授
埜中 正博	関西医科大学	診療教授
古和 久典	(独) 国立病院機構松江医療センター	診療部長
坪井 義夫	福岡大学	教 授
武田 篤	独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院	院 長

執筆担当者

三重大学大学院地域イノベーション学研究科 小久保康昌
 三重大学医学系研究科基礎医学系講座腫瘍病理学講座・慶應義塾大学医学部生理学教室 森本 悟
 桑名市総合医療センター 佐々木良元
 福島県立医大 脳神経内科学講座 金井数明
 愛知県立大学 看護学部 岡本和士
 関西医療大学 保健医療学部 紀平為子

監修

鈴鹿医療科学大学看護学部 葛原茂樹

目 次

本マニュアル作成の背景

第1章 紀伊 ALS

I. 定義・疫学・経過・リスクファクター

II. 診断

III. 対応・治療の原則と選択肢

第2章 紀伊 ALS-parkinsonism-dementia 症候群

I. 定義・疫学・経過・リスクファクター

II. 診断

III. 対応・治療の原則と選択肢

紀伊半島南部に多発するALSとALS-parkinsonism-dementia complex に関する診療マニュアル

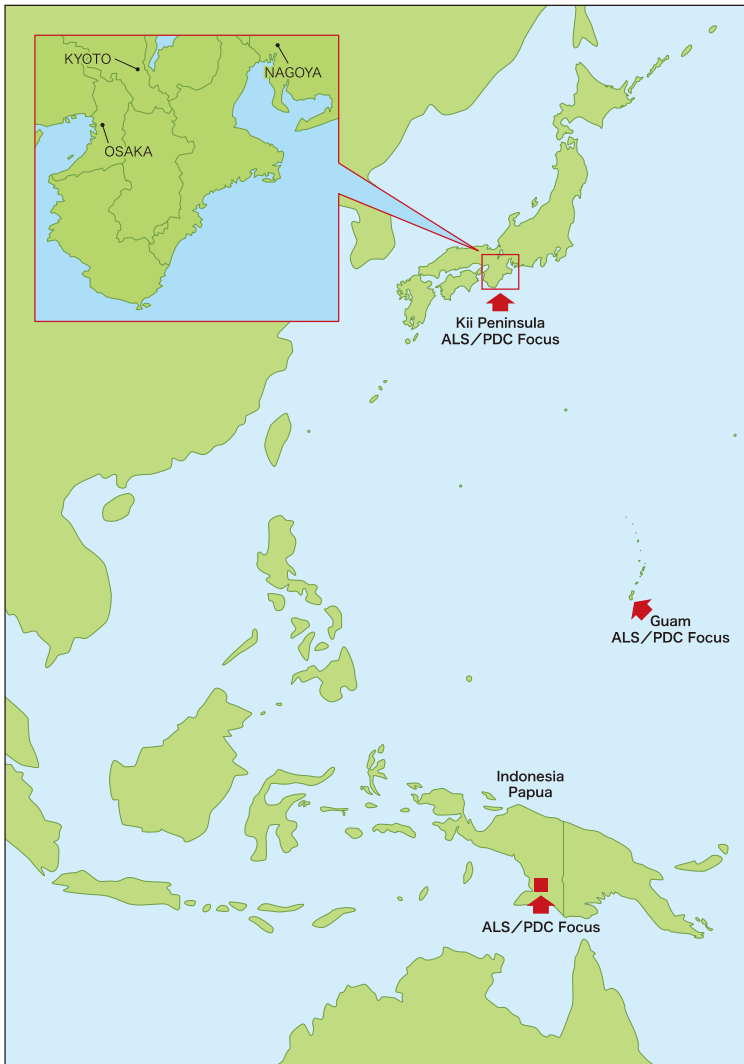
用語

筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis)

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC: ALS-parkinsonism-dementia complex)

本マニュアル作成の背景

紀伊半島南部は、明治以前から筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) の多発地として知られていた。近年の病理および遺伝学的研究によって、紀伊半島のALSは、孤発性ALS、特徴的なタウ病理を示すALS、*C9orf72* 変異例、*optineurin* 変異例、*SOD1* 変異例など複数のALSからなることが明らかにされた。一方、紀伊半島南部には、認知症やパーキンソン病様の錐体外路症候群またはALS症状を単独あるいは複合して示し、特徴的なタウ病理を示すALS-parkinsonism-dementia complexの存在が知られている。これまで、紀伊半島南部のALSはまとめて紀伊ALSとして記載、研究されてきたという歴史的経緯から、本マニュアルでは、第1章では紀伊半島南部の様々なALSを紀伊ALSとして記述し、第2章では特徴的なタウ病理を示す疾患をALS-parkinsonism-dementia complexとして記載することにした。従って、特徴的なタウ病理を示すALSは、第1章と第2章の両方に含まれている。



第1章 紀伊ALS

I 定義・疫学・経過・リスクファクター

Q I-1. 紀伊ALS の定義はどのようなものか

A: 紀伊半島南部の出身者ないし居住歴のあるALS患者を指す。この中には、孤発性ALS、遺伝性ALS (*C9orf72*変異例、*optineurin*変異例、*SOD1*変異例)、特徴的なタウ病理を伴うALSが含まれる。

紀伊半島南部は筋萎縮性側索硬化症の多発地域として知られている。元禄年間の本朝故事因縁集によると、「古座の足萎」として古座地域に筋萎縮を呈する病があるとの記載がある¹。1911年に三浦謹之助が「紀伊国尾鷲町附近に本病の多数に発頭するは、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」と述べ、紀伊半島にALSが多発することを初めて学術的に指摘した²。その後の木村、八瀬らの疫学的調査^{3,4}により、2ヵ所の高集積地である古座川地区と穂原地区を含めた紀伊半島におけるALSの多発が科学的に明らかとなった。つまり、当初、紀伊ALSは発症頻度が高いという臨床疫学データから定義された。上林らの疫学的研究により、三重県の志摩半島と和歌山県中部日高郡を結ぶ線以南の海岸に沿う地域が多発地域と定義された⁵。その後の、神経病理学的、および遺伝学的研究により、紀伊半島南部のALSには、孤発性ALS、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) を伴いグアムのALSに類似する特異なALS⁶、*SOD1*変異例⁷、*C9orf72*変異例⁸や*optineurin*変異例⁹、といった複数の家族性ALSが含まれることが明らかになった。なお、牟婁病は、元来は古座川地区一帯のALSを指して地元住民が用いていた俗称である³。

文献

1. 江戸青物町万屋清兵衛. 紀州古座庄不孝人. 本朝故事因縁集卷之 1689;4:92話
2. 三浦謹之助. ALSにしていわゆる延髄球麻痺を呈するもの. 臨床講義 神経誌 1911;10:366
3. 木村 潔、八瀬善郎. 筋萎縮性側索硬化症の研究 (1) 紀伊半島における地理医学的、疫学的及び遺伝学的研究 (その1). 精神神経誌 1963;65:31-38
4. Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1972;12:292-295
5. 上林雄史郎、松本宣光、八瀬善郎. 紀伊半島における運動ニューロン疾患の疫学的研究. 臨床神経 1975;15:443-449
6. Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In Hand book of clinical neurology, eds by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 22, System disorders and atrophies, Part II, North Holland, Amsterdam, 1975;353-419
7. Kikugawa K, Nakano R, Inuzuka T, et al. A missense mutation in the SOD1 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis from the Kii Peninsula and its vicinity, Japan. Neurogenetics 1997;1:113-115
8. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 Repeat Expansion in Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Kii Peninsula of Japan. Arch Neurol 2012;69:1154-1158
9. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, et al. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. Amyotroph Lateral Scler 2012;13:562-566

Q I-2. 紀伊ALSが多発している地域はどこか、どれくらい多発しているか

A: 紀伊半島の死亡票調査資料によって、三重県松阪市から和歌山県田辺市を結ぶライン以南が多発地として明らかにされた。

これまでの疫学調査は主に古座川地区と穂原地区についてなされている。

年	地区	率	文献
1966	古座川	73.9/10万人（年齢補正罹病率） 14.4/10万人（粗発症率）	1,2
1967-1971	古座・古座川・串本	4.7/10万人（調整発症率）	3
1969	穂原	152.7/10万人（有病率）	4,5,6
1989-1999	古座・古座川・串本	2.9/10万人（調整発症率）	7
1998	穂原	542/10万人（粗有病率）	8
2002	古座・古座川・串本	52.8/10万人（年齢補正有病率） 5.24/10万人（年平均発症率）	9
2010	穂原	86.8/10万人（粗有病率）	私信

1960年から2009年までの古座・古座川・串本地域出身のALS患者の再調査によると、年齢・性調整発症率(2005年日本人口に調整)は、1960年代5.47/10万人であったが、1980年代に0.61/10万人まで減少した。

2016年に行った診断基準を元にした全国有病者調査では、推計患者数は、約130名であった。

文献

1. Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1972;12:292-295
2. 松本宣光. 紀伊半島南部牟婁地区における筋萎縮性側索硬化症の疫学的・遺伝学的研究. 和歌山医学 1967;18:33
3. 松本宣行、上林雄史郎、上田孝司ら. 紀伊半島南部古座川流域における運動ニューロン疾患の追跡調査. 臨床神経 1974;14:36-40
4. 八瀬善郎. 紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症の疫学的研究. 神経進歩 1973;17:30-3
5. 八瀬善郎、松本宣行、吉益文夫ら. 筋萎縮性側索硬化症の研究-遺伝疫学的・臨床病理学のおよび本病の発症機序に関する考察-. 医学のあゆみ 1973;85:221-229
6. Yoshida S, Uebayashi U, Kihira T, et.al. Epidemiology of motor neuron disease in the Kii Peninsula of Japan, 1989-1993: Active or disappearing focus? J Neurol Sci 1998;155:146-155

7. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, et al. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2005;6:155-163
8. 葛原茂樹. 紀伊半島のALS. その臨床面. *医学のあゆみ* 1999;191:825-828
9. 紀平為子、河本純子、廣西昌也ら. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学調査-従来の調査特に1989~1993年調査と1998~2001年調査との比較検討-. *神経内科* 2003;59:526-532

Q I-3. 紀伊ALS は遺伝性疾患か

A: 多くは、家族歴のない孤発性ALSである。一部に*C9orf72* 変異例、*optineurin* 変異例、*SOD1* 変異例が報告されている。特徴的なタウ病理を伴うALSは家族集積性があり遺伝的要因が推察されるが、原因遺伝子は特定されていない。

穂原地区で病理診断されたタウ病理を伴うALSでは、10例中6例（60%）で家族歴を認めた。常染色体優性遺伝形式をとる家系もあれば、5近親以上離れた親族に発症者を有する家系もあり、一定した遺伝形式や浸透率を示さない¹。また、複数の患者の全ゲノム解析でも共通する遺伝子異常は認められていない。このように高い家族集積性にも関わらず、ALSの原因遺伝子に異常は認められておらず²、タウ病理を伴うALSが遺伝性疾患であるという結論は得られていない。*SOD1* 変異例³のほかに、古座川周辺のALSでは、臨床的に家族内発症は約24%に認められ⁴、一部に*C9orf72*変異例⁵、*optineurin*変異例⁶を認めた。

文献

1. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第57回神経学会学術大会 2016年5月18日~21日 神戸
2. Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord* 2008;23:2344-2348
3. Kokubo Y, Kuzuhara S, Narita Y et.al. Accumulation of neurofilaments and SOD1-immunoreactive products in a familial amyotrophic lateral sclerosis case with I113T SOD1 mutation. *Arch Neurol* 1999;56:1506-1508
4. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, et al. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2005;6:155-163
5. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J et.al. C9ORF72 Repeat Expansion in Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Kii Peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69:1154-1158
6. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T et.al. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:562-566

Q I-4. 紀伊半島南部の出身者ないしは居住歴のある者以外で、特徴的なタウ病理を伴うALS患者はいないのか。

A: 現時点では、報告されていない。

健康長寿医療センター、加齢研、新潟大、精神神経センターのブレインバンクでは、紀伊半島出身者以外での該当例はない。

Q I-5. 紀伊ALSの自然史・経過は、どのようなものか

A: 基本的に通常のALSと同様の経過をとる。

徳原地区（1996-1999）の紀伊ALSは、発症年齢 平均 60.0歳（57-63歳）、男女比 0:3、罹病期間3年、紀伊ALSの初発症状、自然経過は一般のALSと基本的に同じである。ただし、呼吸器を使用せず15年以上生存する長期例がある¹。-

徳原地区の紀伊ALS10剖検例（特徴的なタウ病理を伴うALS9例、孤発性ALS1例）の検討では、発症年齢は平均66.9歳（57-78歳）、死亡年齢は平均71.7歳（66-81歳）、罹病期間平均4.9年（1-13年）であった。6例でALSまたはPDCの家族歴を有していた。運動ニューロン症候に古典的ALSとの違いはなかった。3例で発症早期から自発性低下を特徴とする認知症が認められた²。

古座川地区の孤発性ALSについては、通常のALSと変わりはない³。

文献

1. 小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学および神経病理学的検討. 臨床神経 2001 ; 41:769-774
2. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第57回神経学会学術大会 2016年5月18日～21日 神戸
3. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, et al. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. Amyotroph Lateral Scler 2005;6:155-163

Q I-6. 紀伊ALS のリスクファクター、環境要因、職業要因などは何か

A: リスクファクターは明らかになっていない。

環境要因について

紀伊 ALS の環境要因として疫学的環境調査から、飲用水中の Ca と Mg の低値、食物からの Mn の摂取過剰などが示されている^{1,2,3}。紀伊半島南部地域の ALS 患者の脊髄内 Mn 濃度の高値、脳内 A1 高値、毛髪中の Mn, V 高値が示されており、紀伊半島南部の ALS 患者においても低 Ca/Mg 状態によるこれら有害金属の蓄積がおこり酸化的ストレスを増大させたと推察されている⁴。

職業関連リスクファクターとして、紀伊ALSを含めた和歌山県内のALS患者の後方的研究において、ALSのオッズ比が発症時の1次産業、2次産業従事者に高く、3次産業従事者に低いこと、さらにMRI画像上顕著な脊髄圧迫のある頸椎症性脊髄症合併例でALSのオッズ比が高いことが報告されている⁵。

文献

1. Iwami O, Watanabe T, Moon CS, Nakatsuka H, Ikeda M. Motor neuron disease on Kii Peninsula of Japan: Excess manganese intake from food coupled with low magnesium in drinking water as a risk factor. *Sci Total Environ* 1994;149:121-35
2. Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1972;12:292-295
3. 吉田宗平. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) - 紀伊半島河川のCa, Mg 含有量と死亡率の関連について -. *Jpn J Clin Ecol* 1995;4:12-18
4. Kihira T, Okamoto K, Yoshida S, et.al. Environmental Characteristics and Oxidative Stress of Inhabitants and Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in a High-incidence Area on the Kii Peninsula, Japan. *Intern Med* 2013;52:1479-1486
5. Kihira T, Kanno S, Miwa H, et al. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:150-156

II 診断

Q II-1. 紀伊 ALS の発見はどのようにしたらよいか

A: 出身地や居住歴を確認する。

紀伊半島多発地域での居住歴が診断の必須条件となる。

a. ALS

古典的 ALS と同様に、球症状、上位運動ニューロン症状、下位運動ニューロン症状、を呈する¹。

Q II-2. 紀伊 ALS の診断基準はどのようなものがあるか

A. 出身地や居住歴と ALS El Escorial III 診断基準を用いて診断する。

Q II-3. 紀伊 ALS に臨床的特徴はあるか

A. 紀伊 ALS と孤発性 ALS との表現型は基本的に同一である^{1,2}。

発症年齢：時代とともに高齢化の傾向にある。1960 年代からの 40 年間に約 10 歳高齢化したと報告されている^{2,3}。

性別：かつては、男性優位であったが近年は女性に多い傾向がある^{2,3}。

発症から死亡ないし永続的人工呼吸器導入までの経過時間：1950 年から 2016 年までの三重県内多発地区 104 例の ALS では、平均罹病期間は 3.6 年であった。ただし、呼吸器を使用せず 15 年以上生存する長期例が存在する²。

線維束性収縮が認められる頻度：ほぼ全例に認められる。

その他の特徴：色素性網膜症を認めることがある⁴。

参考資料

古座川地区 ALS 臨床例についての報告

① 1966 年 男女比 2.5:1、平均発症年齢 53.5±7.3 歳（34-66 歳） 平均死亡年齢 57.5±5.8（39-68 歳） 平均罹病期間 3.2±1.7（1-7 年）であった⁵。ただし呼吸器を使用せずに最長 18 年生存した例がある⁵。

いとこ婚 4.31%、総近親婚 10.27%（一般農村部より低い）、半数は頸髄発症であった⁵。

② 1967 年から 1971 年 古座、古座川、串本地区、平均発症年齢 54.9±10.9、男女比 1.5:1⁶

③ 1989 年～1999 年古座、古座川、串本地区 調整発症率 2.9、平均発症年齢 59.8±11.3、男女比 1.8:1、2000 年～2008 年 調整発症率 2.3、平均発症年齢 68.6±12.7、男女比 0.7:1 であった⁷。

④球型/上肢型/下肢型の割合

上肢 30%、球麻痺 20%、下肢 17%（古座川地区）¹であった。

穂原地区 ALS 臨床例についての報告

① 1950 年から 2016 年までの三重県内多発地区 104 例の ALS の平均発症年齢は 55.1 歳、平均死亡年齢は 58.7 歳で、平均罹病期間は 3.6 年であった。性別は、男性 56 例、女性 48 例であった。

②穂原地区 ALS 臨床例 (1996-1999) について a. 紀伊 ALS : 発症年齢 平均 60.0 歳 (57-63 歳)、男女比 0:3、罹病期間 3 年、紀伊 ALS の初発症状、自然経過は一般の ALS と基本的に同じである。ただし、呼吸器を使用せず 15 年以上生存する長期例がある²。

① 穂原地区剖検例について⁸

穂原地区 ALS 10 剖検例 (tauopathy を伴う紀伊 ALS9 例、tauopathy を伴わない紀伊半島南部の ALS1 例) の検討では、発症年齢は平均 66.9 歳 (57-78 歳)、死亡年齢は平均 71.7 歳 (66-81 歳)、罹病期間平均 4.9 年 (1-13 年) であった。6 例で ALS または PDC の家族歴を有していた。初発症状は、球麻痺 2 例、右上肢筋力低下 2 例、左上肢筋力低下 3 例、筋痙攣 1 例、認知症 2 例であった。1 例でパーキンソニズムを伴っていた。運動ニューロン症候に古典的 ALS との違いはなかった。3 例で発症早期から自発性低下を特徴とする認知症が認められた。認知症の特徴は自発性低下が目立つ前頭側頭葉型認知症を示し、ALS の運動症状発症前か同時期に出現した⁹。

文献

1. 紀平為子. H23 年度 牟呂病の実態の把握と治療指針作成 研究報告書. 2011. p. 49-50
2. 小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学的および神経病理学的検討 臨床神経 2001;41:769-774
3. Kihira T, Yoshida S, Okamoto K, et al. Survival rate of patients with ALS in Wakayama prefecture, Japan, 1966 to 2005. J Neurol Sci 2008;268:95-101
4. Kokubo Y, Ito K, Kuzuhara S. Ophthalmomyiasis-like pigmentary retinopathy in ALS/PDC in the Kii peninsula of Japan. Neurology 2003;60:1725-1726
5. 八瀬善郎. 紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症の疫学的研究. 神経進歩 1973;17:30-33
6. 松本宣行、上林雄史郎、上田孝司ら. 紀伊半島南部古座川流域における運動ニューロン疾患の追跡調査. 臨床神経 1974;14:36-40
7. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, et al. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. Amyotroph Lateral Scler 2005;6:155-163
8. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第 57 回神経学会学術大会 2016 年 5 月 18 日~21 日 神戸
9. Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S, et al. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. BMC Neurol 2014;14:151-158

QII-4. 紀伊 ALS を疑ったとき、次に行うべき検査は何か

一般的な ALS 診断のための検査に加えて、脳 MRI、脳血流シンチ、MIBG 心筋シンチグラフィ、DAT-SPECT の施行が望ましい。遺伝性 ALS 診断のために遺伝学的検査が望ましい。

紀伊 ALS には、タウ蛋白の沈着を伴い前頭葉や側頭葉の萎縮や血流低下を示す症例や α -synuclein の沈着を伴い黒質-線条体の変性、心臓交感神経変性を示す症例が含まれるため、これらの検査が望まれる。

- a. 一般の ALS と比べて血液一般検査に異常を認めない。
- b. 髄液一般検査に異常を認めない。タウオパチーを伴う症例では、 $A\beta 1-42$ は低下し、総 tau とリン酸化 tau は正常である可能性が示唆されている¹。
- c. 臨床的には感覚障害は認めないが、SEP 検査では、感覚野の易興奮性が報告されている²。
- d. 脳 MRI 画像では、正常なことが多いが、一部の症例で前頭葉や側頭葉の萎縮が認められる²。
- e. 脳血流検査では、正常なことが多いが、一部の症例で前頭葉や側頭葉の血流低下が認められる³。MIBG 心筋シンチで心臓交感神経への集積が低下する例がある。^{4,5} DAT-SPECT は、集積が低下する例がある。Tau PET は、脳内タウ病変を検出できる⁶。
- f. ALS の診断に針筋電図は有用であるが、紀伊 ALS と孤発性 ALS は区別できない。
- g. *C9orf72* 遺伝子変異、*OPTN* 遺伝子変異、*SOD1* 遺伝子変異症例が報告されている^{7,8,9}。

遺伝学的検査に関する照会先：

〒514-8507

三重県津市栗真町屋町 1577

三重大学大学院地域イノベーション学研究所 紀伊神経難病研究センター

☎ 059-231-5117 ✉ kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp

文献

1. Nakayama Y, Morimoto, Yondeda M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Cerebrospinal fluid biomarkers for Kii ALS/PDC. J Neurodegener Dis 2013;ID679089
2. Machii K, Ugawa Y, Kokubo Y, et al. Somatosensory evoked potential recovery in Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (Kii ALS/PDC). Clin Neurophysiol 2003;114:564-568
3. Kokubo Y, Kuzuhara S. Neuroradiological study on amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan. Arch Neurol 2003;60:1257-1261
4. Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, et al. Cardiac ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and Lewy body pathology in a patient with ALS and PDC of Kii, Japan. Mov Disord 2011;26:2300-2301
5. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, et al. Cardiac ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with ALS/PDC of the Kii peninsula, Japan. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:306-308
6. Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. Neurology 2019;92:e136-e147
7. Kikugawa K, Nakano R, Inuzuka T, et al. A missense mutation in the SOD1 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis from the Kii Peninsula and its vicinity, Japan. Neurogenetics 1997;1:113-115

8. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 Repeat Expansion in Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Kii Peninsula of Japan. Arch Neurol 2012;69:1154-1158
9. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, et al. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. Amyotroph Lateral Scler 2012;13:562-566

Q II-5. 紀伊 ALS を評価するにあたって有用な評価尺度にはどのようなものがあるか

A. 紀伊 ALS に特化した評価尺度はないので、一般の ALS やパーキンソン病、認知症に対する既存のスケールを用いている。

ALS 症状：ALS-FRS

パーキンソン症状：Yahr 分類、UPDRS

認知症：MMSE、FAB、MoCA-J

重症度：日本神経学会 紀伊 ALS/PDC 重症度分類

重症度分類（2014 日本神経学会）

- I 日常生活は自立しており、発病前の社会生活を維持できている。
- II 日常生活は不自由があるものの自立している。社会生活上、就労や家事等が困難である。
- III 屋外歩行には装具あるは介助者による支えが必要である。日常生活にも部分的に介助を要する。
- IV ベッド上または車椅子生活だが、意思疎通可能で、介助により摂食や排泄ができる。
- V ほぼ寝たきりで全面的介助が必要。

Q II-6. 鑑別診断はどのように行うのか

A. 紀伊半島出身もしくは居住歴のある ALS 患者は、紀伊 ALS と診断される。

近年の病理および遺伝学的研究によって、紀伊半島の ALS は、孤発性 ALS、特徴的なタウ病理を示す ALS、C9orf72 変異例、optineurin 変異例、SOD1 変異例など複数の ALS からなることが明らかにされた。一方、紀伊半島南部には、認知症やパーキンソン病様の錐体外路症候群または ALS 症状を単独あるいは複合して示し、特徴的なタウ病理を示す ALS-parkinsonism-dementia complex の存在が知られている。臨床的には、紀伊半島の ALS 全例で遺伝子検査や剖検を行えない現状およびこれまで、紀伊半島の ALS は孤発例を含めてまとめて紀伊 ALS として記載、研究されてきたという歴史的背景がある。こういった経緯から紀伊半島出身の ALS は紀伊 ALS と診断し、その上で可能な限り病理や遺伝学的検索を進めるというスタンスが望まれる。

Q II-7. 紀伊 ALS の神経病理学的特徴は何か、それで確定診断は可能か

A. 紀伊 ALS に共通する神経病理学的所見は一般の ALS と同一であり、特徴的なタウ病変を認める場合がある。確定診断には出身地や居住歴の情報が必要である。

Q II-8. 発症の危険因子や防御因子にはどのようなものがあるか、現時点で予防や発症を遅らせる可能性はあるか

A: 予防や発症を遅らせる因子のエビデンスはない。

ALSでは、飲料水中のミネラル欠乏や高酸化物価の食物が危険因子となっているとする仮説がある¹。激しい肉体労働、外傷、頸椎症などが ALSの危険因子となる可能性がある²。

ALSの予後と栄養状態との相関が報告されているが、紀伊ALSにおけるエビデンスはない。

文献

1. Kihira T, Okamoto K, Yoshida S, et al. Environmental Characteristics and Oxidative Stress of Inhabitants and Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in a High-incidence Area on the Kii Peninsula, Japan. Intern Med 2013;52:1479-1486
2. Kihira T, Kanno S, Miwa H, et al. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. Amyotroph Lateral Scler 2007;8:150-156

Ⅲ 対応・治療の原則と選択肢

以下の回答は、エビデンスに基づいたものではなく経験に基づいたエキスパートオピニオンである。

QⅢ-1. 診療にあたって通常のALSの場合とで差異はあるか

A: 基本的には、差異はない。

QⅢ-1-1. 病名告知について

A: 地域性や家族性については十分に配慮した説明が必要である。

QⅢ-1-2. 薬物治療について

A: 通常通りリルゾールやエダラボンを使用する。リルゾール：通常のALSと同様の効果を期待して使用している。エダラボン：少数例でのエダラボンをを用いた臨床研究では、意欲や活動性の指標に改善がみられた¹。

文献

1. 小久保康昌、中川十夢、宮崎光一ら. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合における edaravone を用いた臨床研究. 神経治療 2014;31:50-53

QⅢ-1-3. 認知症を合併した場合について

A: 自己決定能力は大きく損なわれる。認知症発症前の本人の意志を基に家人とともに本人にとって最善と思われる医療、介護を行う。

QⅢ-1-4. 経口摂取が困難になった場合について

A: 胃瘻造設を検討する。厚労省の人工栄養のガイドラインに沿って、胃瘻を造設するが、高度の認知症をともなった場合には適応を慎重に検討する必要がある。（社団法人 日本老年医学会 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン人工的水分・栄養補給の導入を中心として）家族または看護職に対する経管栄養法の指導は一般の経管栄養法指導に準じる。

QⅢ-1-5. コミュニケーション障害について

A: 文字盤やPCのインターフェース等を用いてコミュニケーションをはかる。ただし、認知症や無言症を伴う場合には、有効な手段となりにくい。

QⅢ-1-6. 呼吸機能障害について

A: 通常のALSと同様に、本人の意志を十分確認した上で、非侵襲的陽圧呼吸器の使用、気管切開、人工呼吸器の装着を検討する。

QⅢ-1-7. リハビリについて

A: 関節拘縮や褥瘡の予防などを目的に過度な負担とならない程度のリハビリを行う。

QⅢ-2. 療養にあたって通常のALSの場合とで差異はあるか

A: 基本的には、差異はない。

QⅢ-2-1. 難病申請について

A: 紀伊ALSは通常のALSとして申請する。

QⅢ-2-2. 公的援助について

A: 通常の難病支援制度を利用する。

QⅢ-2-3. 合併症について

A: 転倒にともなう外傷や骨折、誤嚥による肺炎、窒息を合併しやすい。歩行障害には、てすりやシルバーカー、車いすの使用を検討する。

QⅢ-2-4. 相談先について

A: 紀伊ALS/PDC 研究班となる。

紀伊ALS/PDC 研究班: 三重大学大学院地域イノベーション学研究科

紀伊神経難病研究センター

電話: 059-231-5117

メール: kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp

ホームページ: <http://kii-als-pdc-project.com>

第2章 紀伊ALS/parkinsonism-dementia complex

I 定義・疫学・経過・リスクファクター

Q I-1 紀伊ALS/parkinsonism-dementia complexの定義はどのようなものか

A. 紀伊半島南部に存在し認知症やパーキンソニズム、ALS症状を単独あるいは複合して示す疾患。病理学的に特徴的なタウ蛋白の蓄積を示す。

紀伊ALS/parkinsonism-dementia complex の概念

平野は、Guam島に多発する認知症を伴うパーキンソニズム患者を病理学的に検索し、多数の神経原線維変化が出現する独特な疾患であることを見だしparkinsonism-dementia complex (PDC; パーキンソン認知症複合) と名付けて一疾患単位として分離した^{1, 2}。1960年代には穂原地区とその周辺地区でGuam PDCに類似する臨床例が認識されていたが^{3, 4, 5, 6}、2001年に葛原らが病理学的に確認したことから⁷、紀伊PDCの存在が明らかになった。PDCと第1章で述べた特徴的なタウ病理を伴うALSは、特徴的なタウ病理を伴うという点で同一疾患と捉えられることから、ALS/parkinsonism-dementia complex として定義した。

文献

1. Hirano A, Kurland LT, Kuroth RS, et al. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam :I. Clinical features. Brain 1961;84:642-61
2. Hirano A, Malamud N, Kurland T. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam: II. Pathological features. Brain 1961;84:662-79
3. Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1972;12:292-5
4. 上林雄史郎, 松本宣光, 八瀬義郎. 紀伊半島における運動ニューロン疾患の疫学的研究 -過去10年間の死亡統計に見られる地域特性及び年次変化について-. 臨床神経 1975;15:443-9
5. Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Kii peninsula:comparison with the same disorders in Guam and with Alzheimer's disease. Handbook of clinical neurology, vol59, Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (ed). Elsevier Science Publisher, Amsterdam 1991:273-300
6. Yase Y, Matsumoto N, Azuma K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. Arch Neurol 1972;27:118-28
7. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism - dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. Ann Neurol 2001;49:501-11

Q I-2. 紀伊ALS/parkinsonism-dementia complex は限られた地域に発症する神経疾患なのか

A 紀伊半島南部に見られる疾患ある。

これまでに、紀伊半島以外で類似の臨床像を示す患者についての報告はあるが、特徴的な病理所見を満たす患者は、東京都健康長寿医療センター、愛知医科大学加齢医科学研究所、新潟大学、精神

神経センターのブレインバンクにおいて現時点では紀伊半島出身者もしくは居住者以外には存在しない（未発表データ）。

Q I-3. 紀伊ALS/parkinsonism-dementia complexの有病率はどれくらいか

A: ALS/parkinsonism-dementia complex としての過去の報告では調査時期によって地理的範囲や対象病型が様々で一概に比較できないが、穂原地区では、1998年の全戸調査で粗有病率 1,423/10万人であった¹。最新の調査では、穂原地区：2010年 粗有病率 1041.7/10万人であった。（未発表データ）

文献

1. 葛原茂樹. 紀伊半島のALS/パーキンソン認知症複合. 医学のあゆみ 2010;235:731-6

Q I-4 紀伊ALS/PDCにおける表現型としてどのようなサブタイプがあるか

A: 表現型には、ALS type, ALS with dementia type, ALS with parkinsonism type, parkinsonism type, dementia type, parkinsonism with dementia type, ALS/PDC type の7型がある。

ALS typeの多くは、古典的ALSの経過をたどるが、PMA (progressive muscular atrophy) やPLS (primary lateral sclerosis) を示す例もある。parkinsonism typeや dementia typeで発症した例では、ALS with dementia type や parkinsonism with dementia type、ALS/PDC typeに移行する¹。但し、全経過を通して parkinsonism type や dementia type のみを呈した症例の剖検例は確認されていない。

文献

1. 小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学的および神経病理学的検討. 臨床神経 2001;41:769-74

Q I-5. 紀伊ALS/PDCは遺伝性疾患か

A: 家族集積性は高く遺伝的要因が推察されるが、原因遺伝子は特定されていない。

遺伝形式 推定される浸透率

病理診断されたALS/PDC 19例中16例 (84.2%)に家族歴を認めた。常染色体優性遺伝形式をとる家系もあれば、5近親以上離れた親族に発症者を有する家系もあり、一定した遺伝形式や浸透率を示さない^{2,3}。このように高い家族集積性にも関わらず、ALSやパーキンソン病、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病などの原因遺伝子に異常は認められていない⁴。また、複数の患者の全ゲノム解析でも共通する遺伝子異常は認められていない (unpublished data)。

以上から、紀伊ALS/PDCが遺伝性疾患であるという結論は得られていない。なお、紀伊半島における*C9orf72*変異家系/*optineurin* 変異症例と紀伊ALS/PDCとの関連はない。

文献

1. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第57回神経学会学術大会 2016年5月18日～21日 神戸
2. 佐々木良元、小久保康昌、三室マヤら. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日～23日 新潟
3. 小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学および神経病理学的検討. 臨床神経 2001;41:769-74
4. Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, et.al. Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. Mov Disord 2008; 23: 2344-8.

Q I-6. 紀伊ALS/PDCの自然史・経過は、どのようなものか

A: 紀伊ALS type; 通常のALSと同様の経過をとるが、長期生存例や早期から認知症を伴う例がみられる。

紀伊PDC type; パーキンソン症状や認知症で発症し進行性の経過をたどる。運動ニューロン徴候を伴うことが多い。

穂原地区ALS10剖検例（紀伊ALS9例、紀伊半島南部のALS1例）の検討では、発症年齢は平均66.9歳（57-78歳）、死亡年齢は平均71.7歳（66-81歳）、罹病期間平均4.9年（1-13年）であった。6例でALSまたはPDCの家族歴を有していた。運動ニューロン症候に古典的ALSとの違いはなかった。3例で発症早期から自発性低下を特徴とする認知症が認められた¹。

紀伊PDC10剖検例の検討では、発症年齢は平均61.5歳（51-71歳）、死亡年齢は平均72.6歳（60-85歳）、罹病期間平均11.1年（7-15年）であった。全例でALSまたはPDCの家族歴を有していた。臨床症候は、パーキンソン病類似症例が6例、進行の早い非典型的パーキンソン症候群が2例、アルツハイマー病類似症例が1例、ALS合併が1例であった²。

文献

1. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第57回神経学会学術大会 2016年5月18日～21日 神戸
2. 佐々木良元、小久保康昌、三室マヤら. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日～23日 新潟

Q I-7. 紀伊ALS/PDC のリスクファクター、環境要因などは何か

A: リスクファクターは明らかになっていない。

環境要因について

Guam の ALS/PDC において、かつて Chamorro 人が常食としていた cycad plant (椰子の実)^{1,2} とそれに含まれる毒性物質 L-β-N-methylamino-L-alanine (BMAA)³ を病因とする仮説がある。紀伊 ALS/PDC 患者脳内の BMAA 解析では、BMAA の過剰蓄積は認めず病因とは言えない⁴。

文献

1. Spencer PS, Ohta M, Palmer VS. Cycad use and motor neurone disease in Kii peninsula of Japan. *Lancet* 1987;2:1462-3
2. Iwami O, Niki Y, Watanabe T, Ikeda M. Motor neuron disease on the Kii peninsula of Japan:cycad exposure. *Neuroepidemiology* 1993;12:307-12
3. Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *PNAS* 2003;100:13380-3
4. Kokubo Y, Banack SA, Morimoto S, et.al. β -N-methylamino-l-alanine analysis in the brains of patients with Kii ALS/PDC. *Neurology* 2017;89:1091-2

II 診断

Q II-1. 紀伊 ALS/PDC に気づくにはどのようにしたらよいか

A: 出身地や居住歴、家族歴を確認する。

Q II-2 で後述する診断基準にもあるように、紀伊半島多発地域での居住歴が診断の必須条件となる。

Q II-2. 紀伊 ALS/PDC の診断基準はどのようなものがあるか

A. 2014 年に日本神経学会で承認された診断基準が現時点でのスタンダードとなっている。

紀伊 ALS/PDC 診断基準 (2014 日本神経学会)

1. 紀伊半島南部の和歌山県から三重県にまたがる、牟婁郡とその周辺地域(具体的には、和歌山県田辺市から三重県松阪市を結んだライン以南)の居住者、あるいは居住歴のあるもの。
2. 病型としては、
 - a. ALS type: 古典的 ALS の臨床像を呈する。
 - b. PDC type: 進行性のパーキンソニズム (L-dopa 反応不良)および認知症 (早期から意欲低下が目立つ)、のいずれかあるいは、複合症状を示す。
 - c. ALS/PDC type: a. と b. の合併。
3. ALS/PDC の家族歴がある。(家族歴は、ALS のみの場合、PDC のみの場合あるいは両者の場合を問わない)
4. 神経病理学的には、
 - a. 古典的な ALS 病理 + 大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する神経原線維変化。
 - b. 黒質変性、基底核変性+大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する多数の神経原線維変化。
 - c. a+b.

Possible

(1+ 2a)、(1+2b)のいずれかを満たす

Probable

(1+2c)、(1+2a+3)、(1+2b+3)のいずれかを満たす

Definite

(Possible or Probable) かつ (4 の a、b、c のいずれかに該当)

文献

1. Kuzuhara S. 紀伊 ALS 再訪 -ALS-parkinsonism-dementia complex としての新しい概念、疫学、原因についての考察. Brain Nerve 2007;59:1065-74
2. Kokubo Y. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症疾患概念の変遷と診断基準の位置づけ Brain Nerve 2015;67:961-6

QII-3. 紀伊 ALS/PDC の臨床的特徴は何か

A. ALS 症状、パーキンソニズム、認知症が様々な組み合わせで発現することが特徴である。

臨床像には、ALS type, ALS with dementia type, ALS with parkinsonism type, parkinsonism type, dementia type, parkinsonism with dementia type, ALS/PDC type の7種類のサブタイプがある。

紀伊 ALS type: 初発症状は、球麻痺2例、上肢筋力低下4例、認知症2例、上肢筋力低下と認知症1例、筋痙攣1例であった。全例で下位運動ニューロン徴候を認め、7例で上位運動ニューロン徴候を認めた。3例で自発性低下が目立つ前頭側頭型認知症を認めた¹。

紀伊PDC type: 初発症状はパーキンソニズム8例、認知症2例で、経過中3例に運動ニューロン症候を認めた。パーキンソニズムの特徴は、無動が強いこと、L-dopaの有効性が乏しいこと、進行が早いことであった。認知症の特徴として、顕著な自発性低下を認めた。

PDC typeでは、理解力は末期までかなり保たれるが、病期の進行とともに発語量の低下を来し、akinetetic mute に移行する²。

文献

1. 佐々木良元、三室マヤ、森本悟ら. 紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像 第57回神経学会学術大会 2016年5月18日～21日 神戸
2. 佐々木良元、小久保康昌、三室マヤら. 紀伊半島に多発するパーキンソン認知症複合剖検例の臨床像 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日～23日 新潟

QII-4. 紀伊 ALS/PDC を疑ったとき、次に行うべき検査は何か

A 脳MRI、MIBG心筋シンチグラフィ、脳血流シンチ、DAT-SPECT、tau-PET、針筋電図の施行が望ましい。

- a. 血液一般検査に異常を認めない。
- b. 髄液一般検査に異常を認めない。但し、 $A\beta 1-42$ は低下し、総tauとリン酸化tauは正常である可能性が示唆されている¹。
- c. MRI画像では、前頭葉や側頭葉の高度の萎縮が特徴的である²。
- d. 脳血流検査では、前頭葉や側頭葉の血流低下が認められる²。FDG-PETでは、前頭葉や側頭葉の糖代謝低下を示す場合とアルツハイマー病に類似した所見を示す場合がある。(in preparation) PDCでは、パーキンソン病と同様にMIBG心筋シンチで心臓交感神経への集積が低下する例がある^{3,4}。Doperminergic PETでは、高度の節前線維障害と軽度の節後線維障害を認める⁵。DAT-SPECT、Tau PET⁶は診断に有用であることが期待されているが、まだ、研究段階である。
- e. ALSの診断に針筋電図は有用であるが、紀伊ALSと孤発性ALSは区別できない。
- f. 遺伝性ALSを除外するために遺伝子診断を行うことがあるが、本症では原因遺伝子は明らかにされておらず、遺伝子診断できない^{7,8}。

g. 認知症のスクリーニング検査としては、前頭葉機能検査が有用である⁹。

文献

1. Nakayama Y, Morimoto S, Yoneda M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Kii ALS/PDC. *J Neurodegener Dis* 2013; 679089
2. Kokubo Y, Kuzuhara S. Neuroradiological study on amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2003;60:1257-61
3. Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, et.al. Cardiac 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and Lewy body pathology in a patient with ALS and PDC of Kii, Japan. *Mov Disord* 2011;26:2300-1
4. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, et al. Cardiac 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with ALS/PDC of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:306-8
5. Kokubo Y, Ishii K, Morimoto S, et.al. Dopaminergic positron emission tomography study on amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in Kii, Japan. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2017; 7:311-4
6. Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan. *Neurology* 2019;92:e136-7
7. Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, et.al. Mutation Analyses in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex of the Kii Peninsula, Japan. *Mov Disord* 2008;23: 2344-8
8. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, et.al. TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:310-3
9. Shindo A, Ueda Y, Kuzuhara S, et al. Neuropsychological study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula, Japan. *BMC Neurol* 2014;14:151

QII-5. ALS/parkinsonism-dementia complex をスクリーニングできる方法はあるのか

A. 出身地、家族歴が参考になる。将来的には、血液検査や tau-PET のようなバイオマーカーが発症前診断に役立つ可能性がある。

PIB (A β の沈着)、PBB3 (tau の沈着) プローブなどを用いた PET 検査において、Kii ALS/PDC の Key pathology である「A β の沈着に乏しい、リン酸化 tau の (特に側頭葉内側面における) 脳内異常蓄積」を検出できることが明らかになった¹。髄液:A β 1-42 は低下し、総 tau とリン酸化 tau は正常である可能性が示唆されている²。

文献

1. Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan. *Neurology* 2019;92:e136-7
2. Nakayama Y, Moromoto S, Yonededa M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Kii ALS/PDC. *J Neurodegener Dis* 2013 ;2013: 679089

Q II-6. 紀伊 ALS/parkinsonism-dementia complex を評価するにあたって有用な評価尺度にはどのようなものがあるか

A. 現時点で、紀伊 ALS/parkinsonism-dementia complex に特化した評価尺度はないので、ALS、パーキンソン症状、認知症それぞれに対する既存のスケールを用いている。

ALS 症状：ALS-FRS

パーキンソン症状：Yahr 分類、UPDRS

認知症：MMSE、FAB、MoCA-J

重症度：日本神経学会 紀伊 ALS/PDC 重症度分類

重症度分類（2014 日本神経学会）

- I 日常生活は自立しており、発病前の社会生活を維持できている。
- II 日常生活は不自由があるものの自立している。社会生活上、就労や家事等が困難である。
- III 屋外歩行には装具あるは介助者による支えが必要である。日常生活にも部分的に介助を要する。
- IV ベッド上または車椅子生活だが、意思疎通可能で、介助により摂食や排泄ができる。
- V ほぼ寝たきりで全面的介助が必要。

Q II-7. 鑑別診断はどのように行うのか

A. 以下の疾患との鑑別が問題になる。

1) パーキンソン病 (PD)、Lewy 小体型認知症：臨床像が最も類似している。無動が主体で左右差が乏しい。紀伊 ALS/PDC では抗パーキンソン病薬の効果が乏しく、パーキンソン病に比べて進行が早いという点で異なる。幻視は、PDC にもみられるが、Lewy 小体病ほどの派手さはない。PDC では、CT/MRI で前頭葉、側頭葉の萎縮が、SPECT で同部位の血流低下を示すが、後頭葉の血流は保たれるといった点でも異なる。

2) 進行性核上性麻痺 (PSP)：PSP-RS では、早期から後方への易転倒性、姿勢は後屈となり、次第に眼球運動障害が進み末期にはほとんど動かせなくなるのに対して、紀伊 ALS/PDC では前屈のことが多く、眼球運動は末期でも保たれるという点が異なる。脳 MRI では、末期には脳幹全体の萎縮を認めるが、PSP-RS の特徴とされる中脳の‘ハミングバードサイン’はみられない。また、PDC では小脳の萎縮は認めない。

- 3) アルツハイマー病 (AD): アルツハイマー病では、記銘力障害や近時記憶障害が中心で、進行につれて徘徊や妄想といった介護困難の原因となる問題行動を示すことが多い。一方、ALS/PDC では、意欲低下が主体で問題行動は目立たず、動作緩慢などの運動障害を早期から伴う。
- 4) 多系統萎縮症 (MSA): PDC では小脳失調を示すことはないが、高度の自律神経障害を示す場合があり、MSA-P が鑑別の対象となる。MSA-P の脳 MRI で特徴的とされる橋の hot cross burn sign や被殻の萎縮と T2/FLAIR 高信号は、PDC には出現せず鑑別のポイントとなる。
- 5) 大脳皮質基底核変性症 (CBS): CBS では他人の手徴候や皮質性感覚障害、脳 MRI や SPECT での大脳皮質の左右差のある萎縮や血流低下が特徴とされるが、臨床診断は容易ではない。PDC では、CBS に特徴的な皮質症状や左右差は原則として認めない。
- 6) 前頭側頭型認知症 (bvFTD): PDC では、脱抑制や反社会的行動、失語症等 FTD に特徴的な症状は認めず、鑑別可能である。
- 7) 孤発性 ALS: 紀伊 ALS との臨床的な鑑別は困難である。紀伊 ALS では、家族歴を認める例が多いこと、認知症の合併が多いこと、経過が長い例があることが特徴である。
- 8) 認知症をともなう ALS (ALSD、いわゆる湯浅-三山型 ALS); 紀伊 ALS に認知症を合併した場合に鑑別が重要となる。出身地や居住歴のほかに紀伊 ALS では、ALSD で見られる脱抑制的な前頭葉症状はみられないことが診断の手がかりなる。

いずれの検査も病初期には特徴的な所見がみられないことがあり、診断に時間が必要なことがある。

Q II-8. 神経病理学的特徴は何か。それで確定診断は可能か？

A. 紀伊 ALS/parkinsonism-dementia complex の確定診断は、病理診断による。

紀伊 ALS/parkinsonism-dementia complex の基本的な神経病理学的特徴は、タウ蛋白からなる神経原線維変化の出現である。紀伊 ALS、紀伊 PDC のどちらのタイプの症例にも認められ、孤発性 ALS、パーキンソン病およびアルツハイマー病などとは出現分布が異なるため、ほとんどの症例の場合、確定診断が可能である^{1,2}。また、全例で TDP-43 病理像を、70%以上でシヌクレイン病理像³とアミロイド病理像を有し、タウ病理像を基盤とした multiple proteinopathy の病理像を有する疾患である⁴。NFT は大脳皮質表層優位で、ghost tangle が多く、グリアにも陽性像を認め、ランダムに広がっていることが特徴である。また、ALS10 例のうち 3 例でレビー小体、PDC10 例のうち 3 例で前角変性をそれぞれ認めた⁴。

文献

1. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism - dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001;49:501-11
2. Mimuro M, Kokubo Y, Kuzuhara S. Similar topographical distribution of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia complex in people

living in the Kii peninsula peninsula of Japan suggests a single tauopathy. *Acta Neuropathol* 2007;113:653-8

3. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, et al. α -Synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:625-30.
4. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology* 2018;38:98-107

Ⅲ 対応・治療の原則と選択肢

以下の回答は、エビデンスに基づいたものではなく経験に基づいたエキスパートオピニオンである。

Q Ⅲ 治療、ケア

QⅢ-1. パーキンソン症状への薬物治療やケアはどのように行うか

A: 日常生活への支障の程度にあわせて抗パーキンソン病薬（基本的には、L-dopa）の投与を行うが、効果は乏しい。

- ① PDC では、認知症を合併することが多くパーキンソン症状に使用できる薬剤(抗コリン剤、ドパミン受容体アゴニスト、ゾニサミド等)には制限があり、L-dopaが主体となる。L-dopa の反応性に対するエビデンスはないが、当初から全く無効な症例から1年程度運動症状、意欲に効果を示す症例まで幅がある。実際的にはL-dopaは600mg程度までの使用で、有効例であっても効果は限定的であり、基本的には、薬剤抵抗性のパーキンソニズムを呈する。ジスキネジアを示した症例は経験がない。

基本的に精神症状(陽性症状)は少なく抗精神病薬を使用することはない。

- ②一般的な便秘薬や排尿改善薬、昇圧剤等を適宜使用する。進行しても尿閉に至る症例は経験がない。起立性低血圧を示す症例では、弾性ストッキングの使用、塩分摂取、等で経過観察する。

QⅢ-2. 認知症に対する治療やケアはどのように行うか

A: アルツハイマー病やレビー小体型認知症に準じて行う。

- ① 薬物治療は、アルツハイマー病 で用いられる抗ACh-E阻害薬やメマンチン、抑肝散等を用いる。経験的には、PDやDLBに対するほどの効果はみられない。少数例でのエダラボンをを用いた臨床研究では、意欲や活動性の指標に改善がみられた¹。(保険適用外)
- ② 活動性低下や不活発となりやすいので、リハビリやデイサービス等を利用しながら、生活機能の維持を図る。
- ② 周囲に迷惑をかけるような問題行動(BPSD)は少なく、その他の精神症状(不安、焦燥、うつ症状、幻覚、妄想、徘徊、不穏など)や睡眠障害を来すこともまれであるため、基本的に抗精神病薬を使用する機会は少ない。幻視を訴える症例があるが、大きな問題になることはない。

文献

2. 小久保康昌、中川十夢、宮崎光一ら. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/Parkinson認知症複合における edaravone を用いた臨床研究. 神経治療 2014;31:50-53

QⅢ-3 ALS 症状に対しては、どのような治療やケアを行うか

A: 基本的に、通常のALSの場合と差異はない。

- ① 告知にあたって、地域性や家族性については十分に配慮した説明が必要である。

- ② 薬物治療については、通常通りリルゾールやエダラボンを使用する。
- ③ 認知症を合併した場合、自己決定は大きく損なわれる。認知症発症前の本人の意志を付度して家人とともに本人にとって最善と思われる医療、介護を行う。
- ④ リルゾール：エビデンスはないが、使用している。
エダラボン：少数例でのエダラボンを用いた臨床研究では、意欲や活動性の指標に改善がみられた。
- ⑤ 対症療法、呼吸不全、呼吸機能障害、吸痰、呼吸補助、リハビリについて：通常のALSへの対応と同様である。
- ⑥文字盤やPCのインターフェース等を用いてコミュニケーションをはかる。

QIII-4 共通

QIII-4-1. 経口摂取が困難になったときにはどう対処すればよいか

A: 胃瘻造設を検討する。

厚労省の人工栄養のガイドラインに沿って、胃瘻を造設するが、高度の認知症をともなった場合には適応を慎重に検討する必要がある。¹

文献

1. 社団法人 日本老年医学会 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として

QIII-4-2. 公的援助や行政サービスにはどのようなものがあり、相談は誰にすればよいか

A: 介護福祉サービスの利用が主体となる。

介護負担は、他の難病における介護者・支援者への負担と基本的には同様である。PDCでは、運動障害による日常生活支援が必要となる。認知・精神症状は、意欲低下が主体で大きな負担にはなりにくい。

ALSの場合は通常のALS、PDCは症状が類似するパーキンソン病に準じた公的援助を申請し、難病支援制度を利用する。

相談窓口

紀伊ALS/PDC 研究班：三重大学大学院地域イノベーション学研究所 紀伊神経難病研究センター
電話：059-231-5117

メール：kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp

ホームページ：http://kii-als-pdc-project.com

QIII-5. どのような合併症が併発しやすいか。合併しやすい身体症状にはどのようなものがあるか

A: 転倒にともなう外傷や骨折、誤嚥による肺炎、窒息、褥瘡を合併しやすい。

転倒の予防には、歩行障害が進行した場合には、まずは、てすりやシルバーカーの利用を勧める。
進行し、歩行が困難となった場合には、車いすの使用が現実的である。

褥瘡は比較的少ない印象である。生じた場合の対応は、一般の対応に準じる。