

原 著

筋萎縮性側索硬化症における嗅覚障害

東京女子医科大学医学部神経内科学

タケダ タカヒロ イイジマ ムツミ ウチヤマシンイチロウ
武田 貴裕・飯嶋 睦・内山真一郎

(受理 平成25年11月7日)

Olfactory Impairments in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Takahiro TAKEDA, Mutsumi IJIMA and Shinichiro UCHIYAMA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Olfactory dysfunction is occasionally observed in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, its precise pathological background and relationship with dementia remain elusive. In this study, we examined 18 patients with sporadic ALS and 18 normal control individuals using the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J). The mean OSIT-J score was significantly lower for ALS patients (6.2 ± 2.7) than that for normal control individuals (9.2 ± 2.4 ; $p = 0.007$). The OSIT-J score was significantly correlated with Hasegawa's dementia scale-revised scores ($r_s = 0.567$; $p = 0.014$). Of the 3 ALS patients with a significantly lower OSIT-J score (< 4), 1 exhibited frontotemporal dementia (FTD) with severe atrophies of the temporal tip and medial temporal regions. The other 2 patients showed mild cognitive impairments but did not manifest signs of FTD. Their medial temporal regions were moderately atrophic. One of these patients died owing to aspiration pneumonia. A postmortem examination revealed neuronal loss and gliosis and TDP-43-positive cytoplasmic inclusions in the frontal and medial temporal regions including the anterior olfactory nucleus, piriform cortex, and amygdala.

Our results suggested that olfactory impairment could occur in ALS patients with underlying TDP-43 involvement in the limbic regions, and possibly appears prior to the development of FTD.

Key Words: amyotrophic lateral sclerosis, olfactory impairment, TDP-43, frontotemporal dementia

緒 言

神経変性疾患における嗅覚障害は、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病では発病前から出現し、全経過中で高頻度に認められる¹⁾²⁾。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) においても、嗅覚障害が報告されているが^{3)~5)}、その頻度、特徴、病理学的背景などは明確にされていない。我々は孤発性 ALS 18 例について、日本人向け嗅覚同定検査 (odor stick identification test for Japanese: OSIT-J) により嗅覚障害の有無をスクリーニングし、併せて認知機能検査、画像検査、神経病理学的検査を行い、その臨床病理学的特徴を検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は、El Escorial 診断基準にて⁶⁾、probable 以上

の孤発性 ALS 18 例 (69.9 ± 7.9 歳, 男性 8 例, 女性 10 例) で、明らかな神経疾患 (認知症を含む) および鼻疾患がない 18 例を対照群とした (70.3 ± 5.1 歳, 男性 10 例, 女性 8 例)。喫煙例、慢性鼻疾患を有する例、気管切開を受けている例は前もって除外した (Table 1)。発症部位 (上肢, 下肢, 球部に分類)、罹病期間は臨床録を参考にした。

2. 方法

1) OSIT-J

OSIT-J は日本人に馴染みのある 12 種類の匂いを同定する嗅覚同定検査である。検者は 1 種類ずつ匂いの素をパラフィン紙に塗り、被検者にそれを手渡し、被検者に嗅いでもらったのち、4 つの具体的なものの名前 (例 “ひのき”, “カレー”, “香水” など)、“匂いなし”, “わからない” の計 6 つの選択肢から答えを

Table 1 Clinical profile of 18 patients with ALS and 18 normal control individuals

	Age (years)	Gender	OSIT-J	MMSE	HDS-R	Initial symptoms	Duration from onset to examination (months)	Clinical Diagnosis	Prognosis
ALS-1	74	M	0	22	17	Atrophy of rt hand	15	ALS-D	died
ALS-2	72	M	2	25	24	Weakness of rt arm	13	ALS	alive
ALS-3	83	F	3	24	24	Weakness of arm	6	ALS	died
ALS-4	72	M	5	27	26	Weakness of arm	12	ALS	alive
ALS-5	75	F	5	26	25	Dysarthria	16	ALS	alive
ALS-6	74	F	6	30	28	Weakness of lt arm	9	ALS	alive
ALS-7	67	F	6	29	29	Weakness of leg	37	ALS	alive
ALS-8	80	F	7	26	29	Dysarthria	15	ALS	died
ALS-9	78	F	7	27	28	Weakness of lt leg	12	ALS	died
ALS-10	62	M	8	30	29	Dysphagia	35	ALS	alive
ALS-11	60	F	8	24	27	Weakness of lt hand	32	ALS	alive
ALS-12	67	M	8	29	30	Dysarthria	5	ALS	alive
ALS-13	62	F	8	26	27	Dysarthria	12	ALS	alive
ALS-14	82	F	8	30	30	Weakness of lt arm	10	ALS	alive
ALS-15	63	M	8	27	24	Weakness of rt side	8	ALS	alive
ALS-16	64	M	9	29	28	Weakness of lt leg	66	PLS/ALS	alive
ALS-17	56	M	10	23	28	Weakness of leg	80	ALS	alive
ALS-18	68	F	10	30	29	Weakness of rt leg	8	ALS	alive
Mean	69.9	M8	6.6	26.9	26.8				
SD	7.9	F10	2.7	2.6	3.2				

ALS: amyotrophic lateral sclerosis, ALS-D: ALS with dementia, HDS-R: Hasegawa dementia scale-revised, MMSE: mini-mental state examination, OSIT-J: odor stick identification test for Japanese.

	Age	Gender	OSIT-J
Control-1	77	M	4
Control-2	75	M	6
Control-3	80	M	6
Control-4	64	M	7
Control-5	71	F	7
Control-6	73	M	7
Control-7	66	M	9
Control-8	70	F	9
Control-9	67	M	10
Control-10	69	F	10
Control-11	75	F	10
Control-12	64	M	11
Control-13	64	M	11
Control-14	73	F	11
Control-15	77	M	11
Control-16	64	F	12
Control-17	67	F	12
Control-18	70	F	12
Mean	70.3	M9	9.2
SD	5.1	F8	2.4

選択するように指示する。OSIT-J 正当数のカットオフ値は年齢、性別により異なるため、Saito らの報告を基準に判断した（50 歳台：9 点未満，60 歳台：8 点未満，70 歳台：7 点未満，80 歳台：5 点未満を異常とした⁷⁾。

2) 簡易認知機能検査

Mini-Mental State Examination Test (MMSE) および改訂長谷川式認知症スケール検査 (Hasegawa

Dementia Scale-Revised : HDS-R) を ALS 患者全例に施行した。MMSE, HDS-R いずれも 25 点 (30 点中) 以下を認知症あり (異常) とした。

3) 頭部画像検査, 剖検による神経病理学的検索

頭部 MRI は, fast spin echo 法 T2 で TR 4,500 ms, TE 100ms の撮像条件で施行した。剖検は, 家族の同意のもと症例 ALS-3 において施行された (Table 1)。ホルマリン固定パラフィン包埋標本から前頭葉, 中心前回, 海馬, 扁桃体を含む側頭葉内側皮質, 嗅球, 脳幹, 脊髄について 5 μ m の切片を作製。ヘマトキシリン・エオジン染色, クリューバーバレーラ染色, 抗リン酸化 TDP-43 抗体 (pTDP-43, monoclonal, TIP-PTD-M01, 1 : 3,000 ; Cosmo Bio, Tokyo, Japan), 抗 PHF-tau (AT-8) 抗体 (pPHF-tau, monoclonal, AT-8, 1 : 10,000 ; Innogenetics, Zwijndrecht, Belgium), 抗アミロイド β 抗体 (A-beta, monoclonal, 012, 1 : 1,000 ; Dako, Glostrup, Denmark) による免疫組織化学を施行した。

4) 統計学的解析

OSIT-J 値の統計解析は, 健常群と ALS 群および認知機能正常群と異常群の 2 群比較は Mann-Whitney 検定を, ALS 群の 3 群間では Kruskal Wallis 検定を用いた。また 2 群の相関 (OSIT-J と

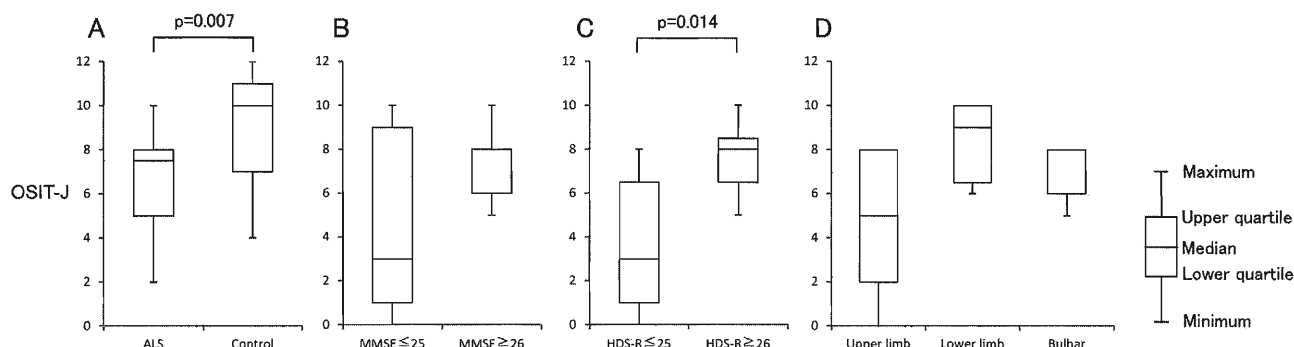


Fig. 1 Odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) score (A). The OSIT-J scores were significantly different between the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) group and normal control group ($p=0.007$). The OSIT-J scores of all examined patients with and without decreasing dementia scale scores (Mini Mental State Examination [MMSE] (B), Hasegawa's dementia scale-revised [HDS-R] (C)). These are percentile plots (ranges as shown for the right side of the figure) with the median (50 percentile). The OSIT-J scores of ALS patients with low dementia scale scores (<25 on the HDS-R) are significantly different from those with normal scores (>26 on HDS-R; $p=0.014$). Median values are compared with determined OSIT-J scores between upper limb onset, lower limb onset, and bulbar onset (D).

MMSE, HDS-R)については Spearman 順位相関係数により評価し, p 値が 0.05 未満を有意と判定した。

結 果

1. ALS 群と対照群との OSIT-J の比較

OSIT-J の正当数は, ALS 群が 6.2 ± 2.7 (平均 \pm SD) 点, 対照群が 9.2 ± 2.4 点で, ALS 群で有意に低値であった ($p=0.007$) (Fig. 1A). ALS 群において OSIT-J 低下は 7 例 (ALS 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) (39%) に認め, うち 3 例 (ALS-1, -2, -3) では OSIT-J 3 点以下と高度の低下を示した (Table).

2. ALS 群における OSIT-J と認知機能との関連

ALS 群の MMSE は 26.9 ± 2.6 点, HDS-R は 26.8 ± 3.2 点といずれも軽度の低下を示した (Table). OSIT-J は, MMSE 異常群 (5 例) では 4.6 ± 4.2 点, 正常群 (13 例) では 7.3 ± 1.5 点と, 両群間では有意差を認めなかったが ($p=0.247$), HDS-R 異常群 (5 例) では 3.6 ± 3.3 点, 正常群 (13 例) では 7.7 ± 1.5 点で, HDS-R 異常群で有意に低下していた ($p=0.014$) (Fig. 1B, C). OSIT-J と臨床表現型 (発症部位) との関連については, 上肢発症型が下肢発症型や球部発症型に比し, OSIT-J が低下している傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.069$) (Fig. 1D). 認知機能検査と発症部位の関係については, MMSE および HDS-R いずれとも発症部位による違いはみられなかった. OSIT-J と MMSE, HDS-R の相関については, OSIT-J と MMSE の Spearman 相関係数 (Spearman's rank correlation coefficient : rs) は 0.368, p

value は 0.133 (Fig. 2A), HDS-R との rs は 0.567, p value は 0.014 (Fig. 2B) であり, OSIT-J は HDS-R と有意な相関関係がみられた。

3. OSIT-J が 3 点以下の高度低下を認めた 3 例についての解析

ALS-1 は臨床的に前頭側頭型認知症を呈し⁸⁾, 前頭側頭葉の高度萎縮 (左右差はなく⁹⁾, 特に側頭葉極に目立つ¹⁰⁾ が明らかであった (Fig. 3A-D). ALS-2 は臨床的には明らかな性格変化や脱抑制など前頭側頭型認知症の診断基準を満たす症状は呈していなかったが⁸⁾, MMSE 25 点, HDS-R 24 点と軽度の認知機能低下を認め, 頭部 MRI では中等度以上の側頭葉内側萎縮が認められた (Fig. 3E-H). ALS-3 は ALS-2 と同様に, 臨床的には明らかな前頭側頭型認知症の症状は呈していなかったが, MMSE, HDS-R とともに 24 点と軽度低下し, 頭部 MRI では側頭葉内側領域の軽度から中等度の萎縮が認められた (Fig. 3I). ALS-3 は, OSIT-J 検査の約 4 ヶ月後に誤嚥性肺炎により死亡し, 剖検にて脳重 1,170g, 軽度の前頭葉萎縮, 前脳基底部から側頭葉内側部の萎縮がみられ (Fig. 3J), 組織学的検査により前頭側頭葉皮質の海綿状変化, 神経細胞脱落, グリオーシスに加え, リン酸化 TDP-43 陽性の神経細胞内封入体が, 前頭側頭葉皮質, 扁桃核, 梨状葉皮質 (Fig. 3K), 前嗅核, 海馬歯状回顆粒細胞, 嗅内野/経嗅内野で観察された. なお, アルツハイマー病理は神経原線維変化 Braak stage II¹¹⁾, アミロイド β 病理 Thal phase 2 と軽微であり¹²⁾,

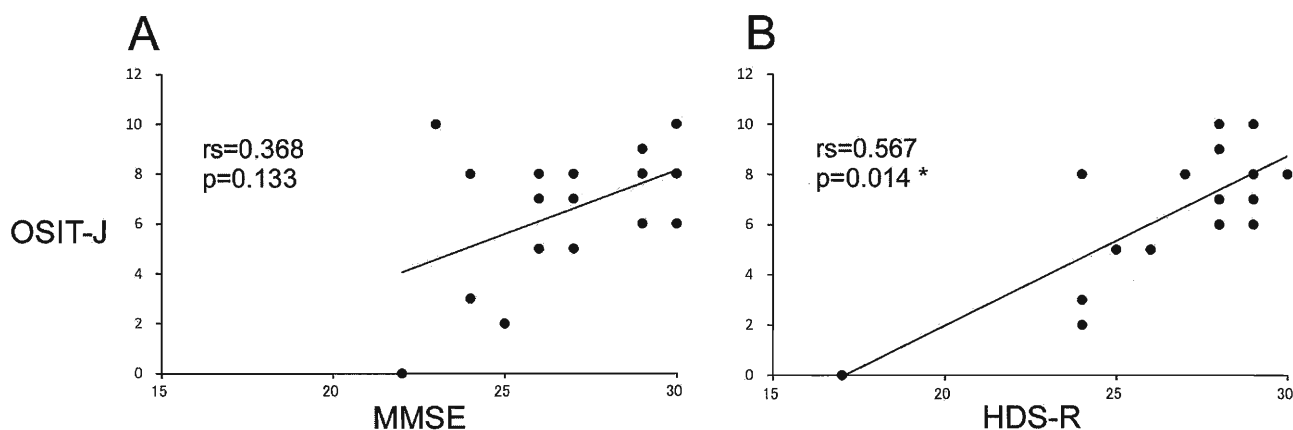


Fig. 2 Odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) and dementia scale (Mini Mental State Examination [MMSE] and Hasegawa's dementia scale-revised [HDS-R]) scores are shown as dot graphs.

The OSIT-J score has a significant relationship with HDS-R score ($rs=0.567$; $p=0.014$).

パーキンソン病関連の α シヌクレイン病理はみられなかった。これらの3例ではいずれも側頭葉内側、特に扁桃体から嗅内野前方皮質、梨状葉皮質にかけての萎縮が明らかであった (Fig. 3D, H, J (arrow-head))。

考 察

嗅覚中枢は、嗅球とそこから入力を受ける前嗅核、梨状葉皮質、扁桃体周囲複合領域 (periamygdaloid complex)、嗅内野前方皮質などからなる一次嗅覚領域、さらにこれらの一次嗅覚領域から入力をうける海馬や眼窩前頭皮質、視床内側核などの二次嗅覚領域がある¹³⁾。アルツハイマー型認知症やパーキンソン病においては、早期から嗅球にタウの沈着や α シヌクレインの沈着が起これ、嗅覚障害をきたしうることが知られているが¹⁴⁾¹⁵⁾、ALSにおいて少なからず認められる嗅覚障害についての病理学的背景はあまりよく知られていない^{3)~5)}。Hawkesらは、嗅球の神経細胞においてリポフスチン増加が目立つことを報告しているが⁵⁾、最近明らかになりつつあるTDP-43陽性細胞内封入体との関連についてはまだ不明のままである。ALSではその約10%程度に前頭側頭型認知症を伴うことがあり¹⁶⁾、前頭側頭葉皮質の浅層の海綿状変化や神経細胞脱落、グリオーシスに加え、海馬歯状回、嗅内野、扁桃体などにTDP-43陽性の神経細胞内封入体が観察される¹⁷⁾¹⁸⁾。

今回の検討では、OSIT-Jは対照と比較してALS群で明らかに低下しており、ALS患者では嗅覚障害がみられうる要因が存在することが明らかになった。認知機能低下と嗅覚障害との関連について、MMSEによる区分では有意差はなかったものの、

HDS-Rでの区分では認知機能低下のある例に嗅覚障害がみられる傾向にあり ($rs=0.567$, $p=0.014$) (Fig. 1B, C)、ALSに関連する前頭側頭型認知機能低下による嗅覚 (認知) 障害をみている可能性が示唆された。年齢では説明が不可能なカットオフ値を大きく下回った3例では、1例 (ALS-1) は前頭側頭型認知症を呈し、その他の2例 (ALS-2, -3) では臨床的には前頭側頭型認知症の存在は明らかではなかったが、簡易認知機能検査で軽度の低下が認められ、頭部画像検査ではいずれも前頭側頭葉 (特に側頭葉極から側頭葉内側) の萎縮がみられた。

嗅覚障害とALSの表現型の関係について、嗅覚障害を呈するALSは球麻痺型が多いとする報告や⁹⁾、球麻痺型の臨床像を呈するALSでは前頭側頭葉機能の低下する例が多いとする報告もあるが¹⁹⁾、今回の我々の検討における嗅覚障害の強いALS例は上肢発症型が多い傾向にあった。パーキンソン病で報告されているような嗅覚障害の程度と臨床表現型の違いについて²⁰⁾、多様な臨床表現型を有するALSにおいても嗅覚障害の程度が臨床表現型によりどのように異なるか、病理学的・系統的に意味づけが可能かどうか今後検討を要する。

OSIT-Jで高度に低下していたALS3例のうちの1例 (ALS-3) は剖検により前頭側頭葉皮質、扁桃体、梨状葉皮質、嗅内野、海馬において神経細胞脱落、グリオーシスおよびTDP-43陽性神経細胞内封入体が観察された。嗅覚障害の責任病変を検討する際、高齢者脳で高頻度に存在するアルツハイマー病理やパーキンソン病理の広がり、程度を検討することは必須であるが、この剖検例では嗅覚障害を説明しう

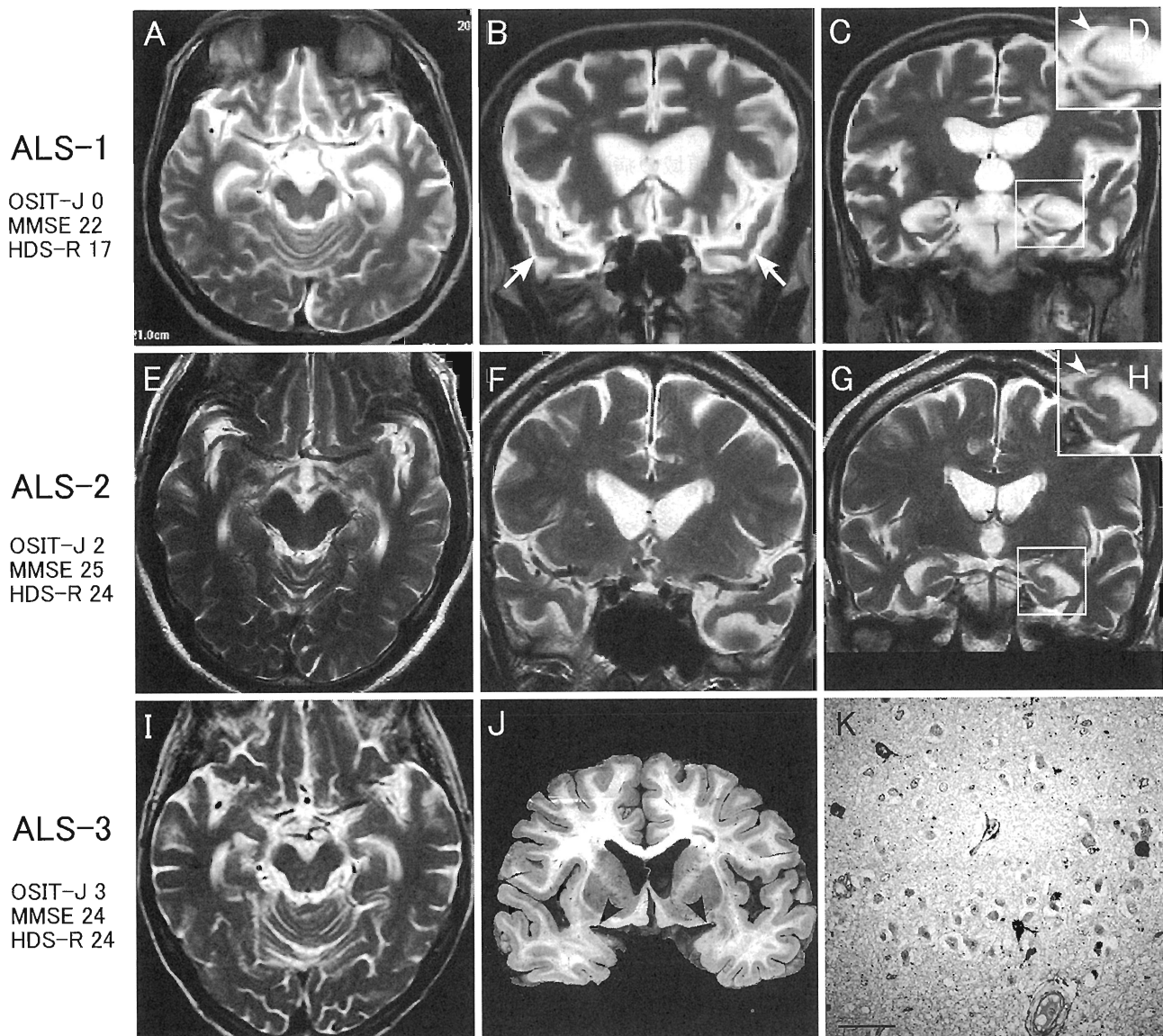


Fig. 3 Brain magnetic resonance imaging (MRI) in patients with severely decreased odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) scores (amyotrophic lateral sclerosis [ALS]-1-3) and pathological findings (ALS-3).

In ALS-1 (A-D), the bilateral frontal, temporal pole (B: arrow), entorhinal, piriform cortex (D: arrowhead), and amygdala are severely atrophic. In ALS-2 (E-H), with mild cognitive decline, the temporal pole, medial temporal, and periamygdaloid regions are mildly atrophic (H: arrowhead). In ALS-3, the medial temporal mild atrophy are shown in (I) on MRI. The frontal base to medial temporal region are mildly atrophic; this can also be seen macroscopically (J). TDP-43-positive cytoplasmic inclusions were present in small neurons in the piriform cortex (K), hippocampus, amygdala, anterior olfactory nucleus, and frontotemporal cortices.

る嗅覚関連領域へのALS固有のTDP-43病理がアルツハイマー病理やパーキンソン病理を凌駕して存在することが明らかとなり、ALS固有の大脳病変により嗅覚障害が起こりうるものと考えられた²¹⁾。また興味深いことに、軽度の認知機能低下はみられたものの、明らかな前頭側頭型認知症を呈していなかった本剖検例において生前に嗅覚障害を検出しえ

たことは、ALS患者において前頭側頭葉に広範に広がるALS固有のTDP-43病理を背景に起こる前頭側頭型認知症を呈する以前に、嗅覚障害がTDP-43病理の嗅覚関連領域を含む辺縁領域、前頭側頭葉への出現を推測する手がかりとなりうることを示唆する²²⁾。ALSにおける嗅覚障害をきたしうる責任病変の特定は、本剖検例1例のみでは不可能ではある

が²¹⁾、一次嗅覚領域である前嗅核、梨状葉皮質、扁桃体周囲複合領域、特に画像上萎縮が目立っていた側頭葉内側に存在する梨状葉皮質、扁桃体周囲複合領域を中心とする領域の障害が責任病変として疑わしい。今後 ALS 連続剖検例による嗅覚関連領域の病理学的検索が必要である。

結 論

ALS 患者は、対照群と比較して有意に嗅覚障害をきたしうることで、その嗅覚障害の有無の程度と ALS 認知機能低下の間には正の相関関係があることを明らかにした。ALS 患者において嗅覚障害を調べることは、認知症出現を予測するために有用である可能性がある。

謝 辞

剖検および組織学的検査にご協力いただいた東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科河村俊治先生および東京都医学総合研究所脳病理形態内原俊記先生に深謝いたします。

本研究に関連し、開示すべき利益相反関係にある組織はない。

文 献

- Murphy C, Gilmore MM, Seery CS et al: Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **11**: 465-469, 1990
- Doty RL, Deems DA, Stellar S: Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* **38**: 1237-1244, 1988
- Elian M: Olfactory impairment in motor neuron disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54**: 927-928, 1991
- Sajjadi A, Doty RL, Gutnick DN et al: Olfactory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegeneration* **3**: 153-157, 1994
- Hawkes CH, Shephard BC, Geddes JF et al: Olfactory disorder in motor neuron disease. *Exp Neurol* **150**: 248-253, 1998
- Brooks BR: El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* **124** Suppl: 96-107, 1994
- Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y et al: Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. *Chem Senses* **31**: 379-391, 2006
- Neary D, Snowden JS, Mann DM et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **53**: 23-32, 1990
- Mori H, Yagishita A, Takeda T et al: Symmetric temporal abnormalities on MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* **28**: 1511-1516, 2007
- Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y et al: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia—lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobes—. *Neuropathology* **12**: 69-77, 1992
- Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239-259, 1991
- Thal DR, Rüb U, Orantes M et al: Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* **58**: 1791-1800, 2002
- Price JL: Olfaction. In *The Human Nervous System* (Paxinos G, Mai J eds), pp1197-1211, Academic Press, San Diego (2004)
- Attems J, Jellinger KA: Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clin Neuropathol* **25**: 265-271, 2006
- Beach TG, White CL 3rd, Hladik CL et al: Olfactory bulb α -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* **117**: 169-174, 2009
- Takeda T, Uchihara T, Mochizuki Y et al: Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis patients with dementia and degeneration of the perforant pathway A clinicopathological study. *J Neurol Sci* **260**: 225-230, 2007
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* **351**: 602-611, 2006
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **314**: 130-133, 2006
- Morimoto N, Kurata T, Sato K et al: Frontal dysfunctions of ALS-PBP patients in relation to their bulbar symptoms and rCBF decline. *J Neurol Sci* **319**: 96-101, 2012
- Iijima M, Kobayakawa T, Saito S et al: Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **18**: 425-429, 2011
- Takeda T, Uchihara T, Kawamura S et al: Olfactory dysfunction related to TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neuropathol* (in press)
- Takeda T, Uchihara T, Chikugo T et al: Preferential involvement of the basolateral limbic circuit in an amyotrophic lateral sclerosis patient. *Eur J Neurol* **14**: e5-e6, 2007