

筋萎縮性側索硬化症の病像・予後に関連する因子の探索・同定

研究分担者 熱田 直樹

名古屋大学医学部附属病院 神経内科 助教

研究要旨

多施設共同の ALS 患者経時的臨床情報収集、ゲノム遺伝子収集システムである Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) に蓄積された前向き臨床情報を用いて、ALS の進行や予後を予測する臨床的因子の探索、同定を行った。2006 年 2 月から 2011 年 6 月までに登録された 520 人の ALS 患者のうち、孤発性で改訂版 El Escorial 診断基準で clinically probable laboratory-supported ALS 以上を満たす 401 人を解析対象とした。その結果、ALS 患者における頸部屈筋の筋力は、生存期間及び発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、寝返り不能までの期間といった機能予後を予測するための、独立した有用な指標の一つであることが示された。診療、介護体制整備のための状態予測や、臨床試験におけるデザイン策定に寄与できる。

A. 研究目的・背景

多施設共同の ALS 患者経時的臨床情報収集、ゲノム遺伝子収集システムである Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）をベースに構築され、ALS 患者の登録、遺伝子検体蓄積を行ってきた。

個別の ALS 患者の臨床経過は多彩であり、数か月の経過で死亡する患者から 10 年以上生存する患者も存在する。また、生存期間だけでなく、球症状、上肢機能、歩行機能など日常生活活動度（activities of daily living: ADL）に関わる機能が廃絶されるまでの期間も多彩である。経管栄養、非侵襲的陽圧換気療法、人工呼吸器導入などといった適切な医療、福祉、介護の対応をとるためには、嚥下障害や呼吸機能障害などの出現を個別に予測する必要がある。また、臨床試験にあたっては、進行抑制効果を適

切にとらえるデザインを構築するために、生存期間や運動機能が廃絶されるまでの期間を予測する因子を把握することが重要である。既報告では、生存期間に関する予後不良因子として、高齢発症、球症状で発症、診断時の呼吸機能低値、発症後短期間で診断、診断時の機能スコア低値などが示されているが、ADL の低下を予測する因子に関しては十分に検討されていない。また、筋力低下出現部位と予後との関連に関してもこれまで十分に検討されていない。

JaCALS の前向き臨床情報を用いて、筋力低下出現部位と生存期間および球症状、上肢機能、歩行機能などそれぞれの運動機能が廃絶されるまでの期間との関連を解析した。

B. 研究方法

2006 年 2 月から 2011 年 6 月までに登録された 520 人の ALS 患者のうち、孤発性で改訂版 El Escorial 診断基準で clinically probable laboratory-supported ALS 以上を満たす 401

人を解析対象とした。JaCALS 登録後 3 ヶ月おきに臨床研究コーディネーターによる電話調査または医師による診察を行い、ALSFRS-R および換気補助などの導入の有無、導入時期について調査した。プライマリーエンドポイントを死亡または気管切開を伴う人工呼吸器導入、ADL の指標として発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、寝返り不能、独立歩行不能になった時期と定義し、前向きにその時期を特定した。登録時に頸部前屈筋、両側の肩関節外転、手関節背屈、股関節屈曲、足関節背屈の 9 か所の筋力を徒手筋力検査で 6 段階の MRC スコアを用いて評価した。頸部前屈筋の筋力は臥位で評価した。解析方法は最初に Cox 比例ハザードモデルを用いて登録時の筋力とエンドポイントおよび各 ADL 指標への到達時期との関連を解析した。さらに有意であった部位の筋力について、%VC、罹病期間、ALSFRS-R、年齢など既知の予後予測因子とともに Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、独立した予後予測因子であるか検討した。

倫理面への配慮

研究に参加するすべての施設で倫理委員会承認を得た。研究対象者には倫理委員会にて承認された説明書・同意書を用いて十分な説明を行い、文書同意を得て参加いただいた。

C. 研究結果

患者背景は男性 244 人、女性 157 人で、平均発症年齢は 62.2 歳、平均観察期間は 2.1 年であった。初発病変別の頻度は、上肢 47.4% (190 人) 下肢 31.4% (126 人) 構音障害 22.9% (92 人) 嚥下障害 5.5% (22 人) 頸部筋力低下 2.0% (8 人) であった。

頸部前屈筋の筋力低下は登録時からプライマリーエンドポイント (HR0.74, $p<0.001$) 発語不能 (HR0.66, $p<0.001$) 嚥下不能 (HR0.73, $p<0.001$) までの期間を最も短くする因子であ

った。上肢機能廃絶 (HR0.77, $p=0.001$) 寝返り不能 (HR0.77, $p=0.002$) 独立歩行不能 (HR0.80, $p=0.008$) までの期間に関しても頸部前屈筋の筋力低下は有意な因子のひとつであった。さらに頸部前屈の筋力低下は年齢、性別、罹病期間、%VC、ALSFRS-R、El Escorial 診断基準、リルゾール内服の有無、球症状の有無などといった既知の予後予測因子を共変量として Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を施行してもプライマリーエンドポイント (HR0.72, $p<0.001$) および発語不能 (HR0.78, $p=0.001$)、嚥下不能 (HR0.80, $p=0.003$) 上肢機能廃絶 (HR0.76, $p<0.001$) 寝返り不能 (HR0.83, $p=0.027$) に関して独立した予後予測因子であった。

患者を頸部前屈筋の MRC スコアで 4 群 (5、4、3、2 以下) にわけ、Kaplan-Meier 法を用いてプライマリーエンドポイントおよび各 ADL 指標に対する生存曲線を作成し log-rank test を用いて検定した。すべてのエンドポイントにおいて $p<0.001$ と有意であった。(図 1)

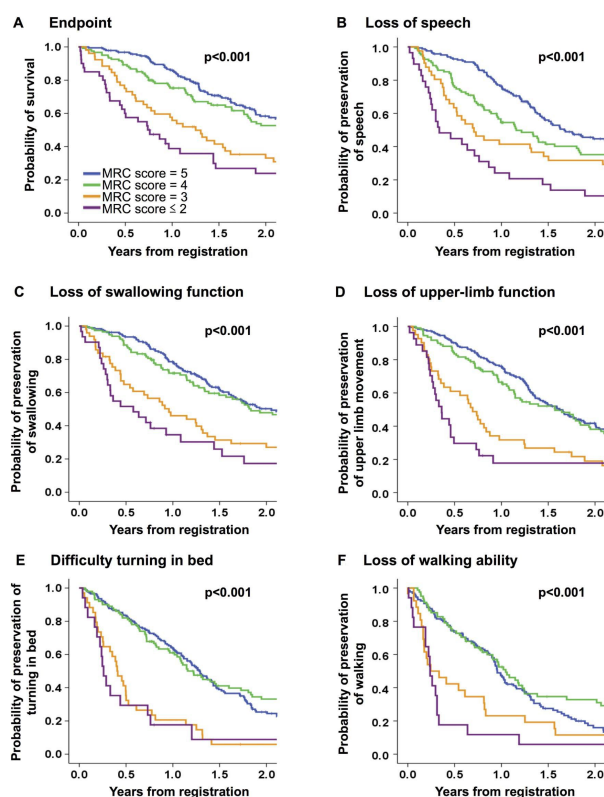


図 1

D. 考察

頸部前屈筋群は、主には第 2~4 頸髄によって支配される。一方で、呼吸筋は主に第 3~5 頸髄支配である横隔膜と第 1 から第 12 胸髄支配である内側肋間筋、外側肋間筋からなる。このように頸部前屈筋と呼吸筋は脊髄運動ニューロンの支配髄節が一部共通している。さらに ALS 患者において胸鎖乳突筋と横隔膜の複合活動電位が相関しているという報告があり、頸部前屈筋と横隔膜の筋力低下は関連があることを示唆している。ALS 患者の主な死因は呼吸不全であることから、頸部前屈筋の筋力低下と生存期間が関連することは妥当であると考えられる。

発語不能、嚥下不能といった球症状は延髄に存在する舌咽神経、迷走神経、副神経、舌下神経の運動ニューロンの機能不全により起きる。また、上肢の筋力は主に第 5 頸髄から第 1 胸髄の運動ニューロン支配を受ける。これらは頸部前屈筋群の支配髄節に隣接しており、障害の波及が起こりやすいと想定される。寝返りに関しては上肢機能、頸部筋力をはじめとする体幹の筋力など様々な筋力を必要とする。寝返り不能は頸髄から腰髄支配の様々な筋力低下を反映するため、頸部筋力低下とも関連すると思われる。

E. 結論

ALS 患者における頸部屈筋の筋力は、生存期間及び発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、寝返り不能といった機能予後を予測するための独立した有用な指標の一つであり、診療現場の判断や臨床試験のデザイン作成に寄与することができる。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology*. 2014;82:705-12.

Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84: 1365-71.

Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, Toyoda A, Kurppa K, Moritoyo H, Belzil VV, Dion PA, Higasa K, Doi K, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Ahsan B, Matsukawa T, Ichikawa Y, Moritoyo T, Ikoma M, Hashimoto T, Kimura F, Murayama S, Onodera O, Nishizawa M, Yoshida M, Atsuta N, Sobue G; JaCALS, Fifita JA, Williams KL, Blair IP, Nicholson GA, Gonzalez-Perez P, Brown RH Jr, Nomoto M, Elenius K, Rouleau GA, Fujiyama A, Morishita S, Goto J, Tsuji S. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am J Hum Genet*. 2013;93:900-5.

Tsujii H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G, Yamanaka K. Spliceosome integrity is defective in the motor neuron diseases ALS

and SMA. **EMBO Mol Med.** 2013;5(2):221-34.

Rabkin J, Ogino M, Goetz R, McElhiney M, Marziliano A, Imai T, Atsuta N, Morita M, Tateishi T, Matsumura T, Mitsumoto H. Tracheostomy with invasive ventilation for ALS patients: neurologists' roles in the US and Japan. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.** 2013 ;14:116-23.

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 特記なし。
- 2.実用新案登録 特記なし。
- 3.その他 特記なし。