

臨床情報・生体試料の収集と解析 ALS

横田隆徳¹⁾，叶内 匡²⁾，大久保卓哉¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

²⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行を局所症状の重症化（local progression）と局所から他身体領域への症状進展（regional spread）に分け、両者の進行速度の関係に基づき、進行機序を背景とするであろう ALS の新たな病型分類が可能か探索した。対象は上肢（下肢）に初発し次に下肢（上肢）へ進展した孤発性 ALS 患者各 17～21 名。Local progression speed の指標に初発部位の改訂 ALS 機能評価尺度の低下速度と CMAP 振幅減少率を、regional spread speed の指標に初発から次の領域に症状が出るまでの時間を診療録から後方視的に収集し、散布図と回帰分析により両者の関係を調べた。その結果、ALS は 両者が一次相関する相関型、局所症状の重症化が優位な局所進行優位型、他身体領域への進展が優位な領域進展型の少なくとも 3 型に分類しうる可能性が考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動症状が体の一部に初発しその後他の身体領域に広がることが多く、症状の広がる速度が速い症例ほど予後が不良であるとの報告がある（Turner MR *et al.* Amyotroph Lateral Scler 2010）。

近年、神経変性疾患の病態機序の一つとして、異常タンパクが隣接するニューロン間を伝播することで疾患が進行するという prion-like propagation 仮説が提唱されており（Goedert M *et al.* Trends Neurosci 2010）、治療の新たな標的となりうるのではないかと注目されている。我々は ALS の進行を 筋力低下や筋萎縮といった局所症状の重症化（local progression）と 局所から他身体領域への症状進展（regional spread）の 2 つに分けて考えることを提唱しているが（Kanouchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012）、細胞レベルでいうと、local progression は当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増えること、regional spread は異なる運動ニューロンプールにそれが広がることにそれぞれ相当する。ALS に

prion-like propagation という病態機序を想定するならば、regional spread だけでなく、local progression も同じ運動ニューロンプール内における cell-to-cell propagation の結果と考えることができる。もし病因因子が初発運動ニューロンから周囲の正常な運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播して ALS が進行するのであれば、病変は連続的に進展し、初発運動ニューロンプールでの障害進行速度（local progression speed）と他の身体領域に障害の広がる速度（regional spread speed）には何らかの正相関があるはずである。しかし、2011 年度の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（分担）研究報告書で報告したように、針筋電図による我々の研究では ALS の病変進展は必ずしも連続的とは限らない（Sekiguchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014）。臨床的な観察からも症状の進行パターンは、一側の手（足）に初発し対側同肢、同側下肢（上肢）へと進展する典型的なものから、flail arm (leg) のような一部の症状が際立ち他身体領域になかなか進展しないものまで多様であり、疾患の進行

には複数の機序が関与している可能性がある。

そこで本調査研究は、local progression speed と regional spread speed との関係に基づき、背景にあるであろう疾患の進行機序の違いによる ALS の新たな病型分類が可能かどうか探索することを目的とする。

B. 研究方法

パイロット研究として当院における孤発性 ALS 患者を対象に以下の 2 群について診療録に基づく後方視的データ収集を行った。1 群は上肢に初発し次に下肢へと症状の広がった患者群（上肢初発群）もう 1 群は下肢に初発し次に上肢へと症状の広がった患者群（下肢初発群）である。各群の患者プロフィールを表 1 に示す。

Local progression speed の指標には改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R) の以下の項目、すなわち上肢では「着衣と身の周りの動作」、下肢では「歩行」のスコアが 3 点から 2 点に低下するまでの時間 (local progression time) を用いた。また、もう 1 つ別な local progression speed の指標として、上肢では短母指外転筋 (APB) の、下肢では母趾外転筋 (AH) の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅が正常平均値から標準偏差換算でどの程度低下しているかを発症から初回検査日までの時間で除した値 (CMAP 振幅減少率) も用いた。計算式を以下に示す。

CMAP 振幅減少率 = 標準化振幅減少量 ÷ 発症から初回検査までの時間 (月)

標準化振幅減少量 = (初回検査時の遠位 CMAP 振幅 - 正常平均値) ÷ 正常標準偏差。

Regional spread speed の指標には、初発部位の上肢 (下肢) から下肢 (上肢) に症状が広がるまでの時間 (1st-2nd symptom interval) を用いた。これらを指標に local progression speed vs regional spread speed で線形回帰分析を行った。

なお本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理委員会承認された「筋力低下をきたす疾患の障害分布の検索」(1091 番) に基づいて行った。

Local progression speed		上肢初発群		下肢初発群	
		ALSFRS-R	CMAP 振幅減少率	ALSFRS-R	CMAP 振幅減少率
患者数	総数	17	21	18	17
	男性	8	8	11	10
	女性	9	13	7	7
診断	Definite	3	4	2	3
	Probable	7	9	9	8
	Probable Lab. Supp.	0	0	2	1
	Possible	7	8	5	5
年齢 (平均)		40~75 (59.2)	40~75 (60.8)	46~78 (64.4)	50~78 (64.9)

表 1 対象患者群プロフィール

診断は改訂 El Escorial 診断基準による。

Probable Lab. Supp. Clinically Probable-Laboratory Supported

C. 研究結果

1. ALSFRS-R を用いた解析

上肢初発群の local progression time は 2 ~ 24 ヶ月 (平均 8.8 ヶ月) 1st-2nd symptom interval は 0 ~ 24 ヶ月 (平均 7.0 ヶ月) で、下肢初発群はそれぞれ 2 ~ 72 ヶ月 (平均 16.7 ヶ月) 0 ~ 74 ヶ月 (平均 14.5 ヶ月) であった (図 1、2)。

上肢初発群において local progression time (local progression speed) と 1st-2nd symptom interval (regional spread speed) との間に有意な一次相関は認めなかった ($p = 0.62$)。一方下肢初発群では、両者の間に相関係数 0.90 の有意な一次相関がみられた ($p = 3.85 \times 10^{-7}$)。

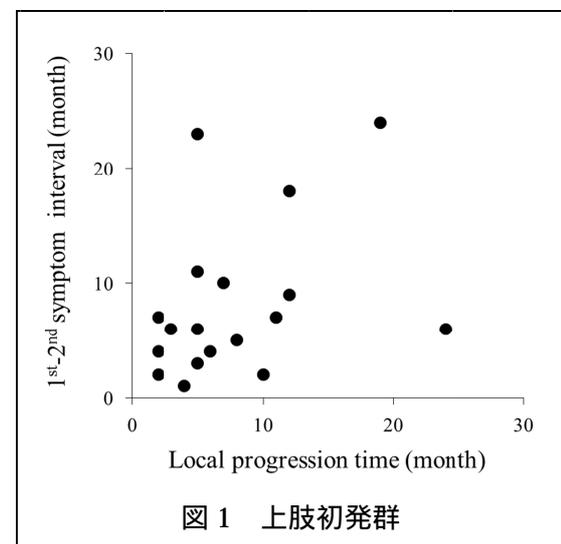


図 1 上肢初発群

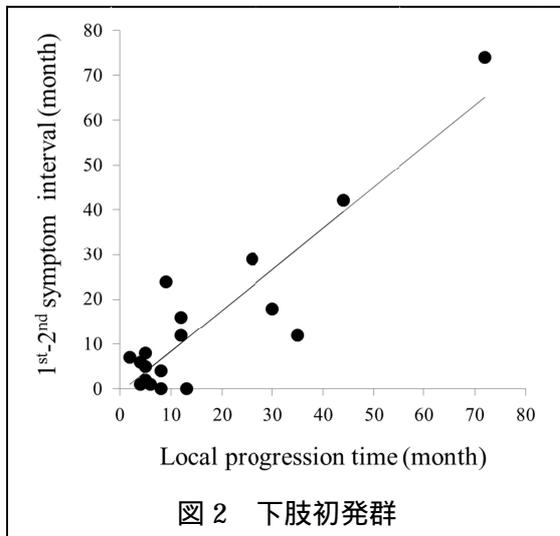


図2 下肢初発群

2. CMAP 振幅減少率を用いた解析

上肢初発群の CMAP 振幅減少率は $-4.39 \sim -0.15$ SD/月 (平均 -1.11 SD/月)、1st-2nd symptom interval は $0 \sim 24$ ヶ月 (平均 6.0 ヶ月) で、下肢初発群はそれぞれ $-3.18 \sim -0.01$ SD/月 (平均 -0.64 /月) $0 \sim 48$ ヶ月 (平均 14.4 ヶ月) だった (図 3、4)。

上肢初発群において CMAP 振幅減少率 (local progression speed) と 1st-2nd symptom interval (regional spread speed) との間に有意な一次相関は認めなかった ($p = 0.46$)。下肢初発群でも全例解析では両者に有意な一次相関はなかったが ($p = 0.18$)、散布図上はずれ値といえる 1 例 (図 4 の、CMAP 振幅減少率 -3.18 SD/月、1st-2nd symptom interval 48 ヶ月の症例) があったため、これを除いて解析したところ、相関係数 0.61 の有意な一次相関を認めた ($P = 0.01$)。

D. 考察

上肢初発群において、ALSFRS-R、CMAP 振幅減少率のいずれを指標に用いても local progression speed と regional spread speed との間に有意な相関を認めなかったことは、発症部位の単一病変から隣接する周囲にドミノ倒しのようにつながって病変が広がるといった単純な機序 (single seed and simple spread) だけでは ALS の進行が説明できないことをおそらく示唆する

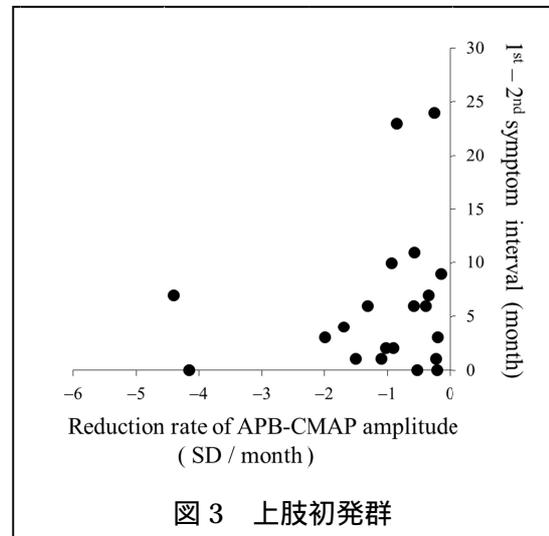


図3 上肢初発群

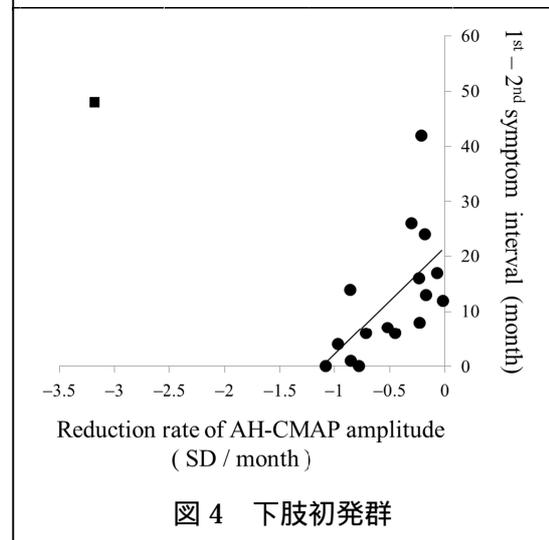


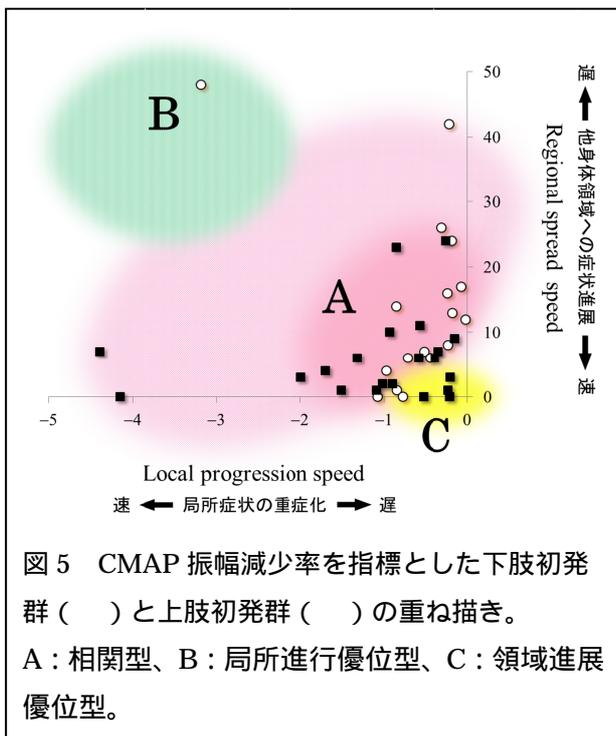
図4 下肢初発群

もので、ALS の進行には複数の病態機序が関与しているものと推察される。

一方で ALSFRS-R を指標とした下肢初発群において local progression speed と regional spread speed との間に有意な一次相関を認めたことは、この群の疾患進行の背景に何らかの共通する病態機序 (それが prion-like propagation による single seed and simple spread かどうかはわからない) があることを思わせる。Local progression speed と regional spread speed が相関するこうした進行パターンを相関型と呼ぶこととすると、CMAP 振幅減少率を指標とした下肢初発群には、散布図上相関型の患者群からはずれた、すなわち別な進行パターンの患者が少なくとも一人いる可能性が考えられる。相関型と比べ local progression speed が速く regional spread

speed の遅いこの進行パターンを局所進行優位型と名付ける。また、図 5 は CMAP 振幅減少率を指標とした下肢初発群と上肢初発群を重ね描きした散布図だが、上肢初発群の中にも下肢初発群の相関型（図中 A）と分布の重なる一群が見られるほか、それとは別に、local progression speed の割に regional spread speed の速い（局所進行優位型（図中 B）とは逆の）いわば領域進展優位型と呼びうる進行パターンの数例がある（図中 C）と見ることも可能なように思われる。

このように、local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行パターンから、ALS は相関型、局所進行優位型、領域進展優位型の少なくとも 3 型に分類しうる可能性が考えられるが、ごく少数例でのパイロット研究である現段階においてはまだ仮説に過ぎず、今後多数例を集積して検証する必要がある。



E. 結論

Local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行パターンから ALS は少なくとも相関型、局所進行優位型、領域進展優位型の 3 型に分類しうる可能性が示唆される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

関口輝彦、叶内 匡、横田隆徳．TDP-43 proteinopathy としての ALS：病変は不連続に広がるか．特集 伝播する蛋白質：プリオン仮説．神経内科 2014;81:644-649．

2. 学会発表

1. 叶内 匡、関口輝彦、水澤英洋、横田隆徳．筋萎縮性側索硬化症の初発部位における障害進行と他身体領域への症状進展の関係．第 55 回日本神経学会学術大会．福岡、2014.5.21．
2. 叶内 匡、関口輝彦、横田隆徳．筋萎縮性側索硬化症の初発部位における障害進行と他身体領域への症状進展の関係．第 44 回日本臨床神経生理学学会．福岡、2014.11.20．

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし