

ALS 診断基準の現状：881 例のメタ解析

分担研究者 桑原 聡

研究協力者 澁谷 和幹、三澤園子

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の診断基準としては世界神経学会から提唱された「改定 El Escorial 基準」が用いられ、臨床試験の組み入れ基準としても使われてきたが、診断感度が十分に高くないという問題点が指摘されていた。2008 年に国際臨床神経生理学より「Awaji 基準」が提唱されたことを受けて、これら 2 つの診断基準の感度を比較した報告がなされてきたが、結論は得られていなかった。今回 2015 年までに公表された 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された 8 論文についてメタ解析を行なった（individual patient data meta-analysis）。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。メタ解析による診断感度は改定 El Escorial 基準 58%、Awaji 基準 70%、updated Awaji 基準 73%であった。ALS 診断の感度は Awaji 基準より上昇し、さらに Updated Awaji 基準はさらに感度が高まること明らかになった。

A．研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の Awaji 診断基準（2008）では、改定 El Escorial 基準の原則を踏襲しつつ筋電図所見をさらに重視した改訂を提唱している。この改訂の大きな特徴は（1）筋電図異常を臨床的な筋萎縮と等価としたこと、（2）線維束性収縮電位を急性脱神経所見として採用したことである。（2）により急性脱神経の検出感度は高まった。以後 Awaji 基準を用いると probable 以上の診断感度は改善するとの報告がなされている。ただし改訂 El Escorial 基準では 1 領域に上位運動ニューロン徴候があれば

「laboratory-supported probable」と判定できたものが、Awaji 基準の probable ALS では 2 領域に上位ニューロン徴候を認める必要があり、このために返って診断感度が低下するという新たな問題が生じている。これまでの報告のメタ解析により ALS 診断基準の現状を明らかにする。

B．研究方法

2015 年までに公表された Awaji および改定 El Escorial 基準の診断感度を比較した 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された

論文についてメタ解析を行なった（individual patient data meta-analysis）。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候、2 領域に下位運動ニューロン徴候あるいは筋電図異常があるもの」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。

*倫理面への配慮

本研究は千葉大学倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しては細心の留意を払った。

C．研究結果

8 論文、881 例の患者の元データの収集が可能であった。診断感度は改定 El Escorial 基準で 58%、Awaji 基準で 70%、updated Awaji 基準で 73%であった（表 1）。球発症の 234 例における診断感度は改定 El Escorial 基準で 55%、Awaji 基準で 72%、updated Awaji 基準で 73%であった。また発症 6 ヶ月未満の 140 症例の感度は改定 El Escorial 基準で 49%、Awaji 基準で 63%、updated Awaji 基準で 67%であった

表 1 . ALS における各診断基準の診断感度。

R-EEC : 改定 El-Escorial 基準。

	患者数	診断感度		
		r-EEC	Awaji	Updated Awaji
全例	881	58%	70%	73%
球発症	234	55%	72%	73%
四肢発症	546	62%	73%	76%

D . 考察

これまでに報告された改定 El Escorial 基準と Awaji 基準の診断感度を比較した 8 研究では、両者同等とするもの (n=3) Awaji 基準が優れるとするもの (n=4) さらに Awaji 基準が劣るとするもの (n=1) となっている。これらの相違はそれぞれの研究の対象とした母集団の差異による可能性が考えられる。今回の検討では 8 研究をメタ解析したこと、各症例の元データを収集したことにより、母集団の差異はほぼ解消されたものと思われる。その結果、診断感度は改定 El-Escorial 基準より Awaji 基準が優り、updated Awaji 基準ではさらに感度が高まること示された。

今後の ALS の臨床試験においては、出来るだけ早期に診断されたより初期の患者を対象にする必要があり、Awaji あるいは updated Awaji 基準の採用が望ましいものと思われる。

E . 結論

Awaji 基準により ALS 診断の感度は改定 El Escorial 基準より上昇する。Updated Awaji 基準はさらに感度が高まる。新規治験への組み入れ基準として updated Awaji 基準を用いることが望ましいと思われる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1: Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Sep;16(5-6):353-8.

2: Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Jun;16(3-4):230-6.

3: Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, Kuwabara S, Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol. 2014 Sep;128(3):423-37.

2.学会発表

1. 桑原聡 . ALS 診断基準の現状と展望 : 改定 El-Escorial 基準と Awaji 基準 . 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会。2015 年、大阪。

H.知的所有権の取得状況

1.特許取得 : なし 2.実用新案登録 : なし