

## ALS：新たな視点による進行様式の定量的解析

横田隆徳<sup>1)</sup>，叶内 匡<sup>2)</sup>，大久保卓哉<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

<sup>2)</sup> 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 の新たな病型分類を試みた。対象は孤発性 ALS 患者 49 名。Local progression speed の指標には初発領域の CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するまでの時間の推定値を、regional spread speed の指標には初発から次の領域に症状が出るまでの時間を用い、診療録から後方視的にデータを収集した。これらをもとに両者の関係を定量化するための指標 disease progression pattern index を新たに定義。による階層的クラスター解析を行うことにより、ALS の進行様式を定量的、客観的に 領域進展優位群、中間群、局所進展優位群の 3 群に分けることができた。

### 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。

昨年度の本調査研究で我々は、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、自験例 38 例を対象にパイロット研究を行った。その結果、両者の関係に基づく進行様式として相関型、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あるのではないかと推察された(図 1)。

そこで今年度は、症例数をさらに増やすとともに、local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行様式の分類を、より客観性のある数学的解析手法を用いて行うことを目的とした。

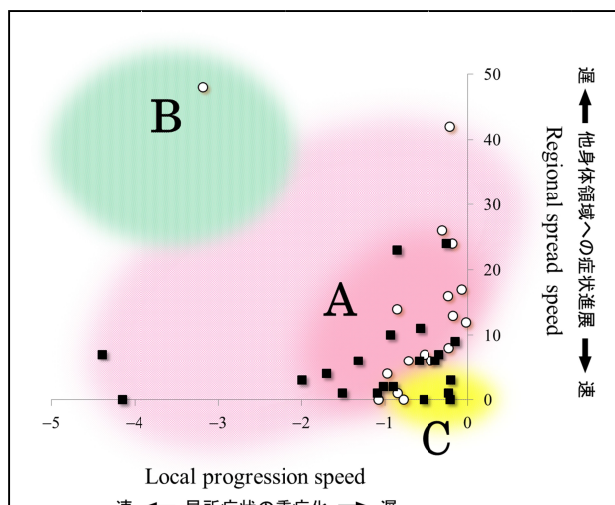


図 1 Local progression speed と regional spread speed の関係に基づく進行様式  
A：相関型、B：局所進行優位型、C：領域進展優位型。Local progression speed の指標に初発領域の CMAP 振幅減少率を、regional spread speed の指標には初発部位から次の身体領域に症状が出現するまでの時間を用いた。 は下肢初発群、 は上肢初発群( )。

## B. 研究方法

改訂 El Escorial 診断基準で clinically possible 以上の当院における孤発性 ALS 患者(昨年度の対象

群を含む)49 例を対象に診療録に基づく後方視的データ収集を行った。なお、local progression speed の定量的指標を算出するのに後述のとおり初発領域の複合筋活動電位(CMAP)振幅を利用するため、球部初発例は対象に含めなかった。

Regional spread speed の指標には、昨年度と同様、初発部位から次の別な身体領域に症状が広がるまでの時間(1<sup>st</sup>-2<sup>nd</sup> symptom interval)を用いた(regional spread time: 単位は月)。

Local progression speed の指標には、昨年度用いた初発領域の CMAP 振幅減少率(単位は SD/月。SD は正常値の標準偏差)ではなく、その逆数を用いることとした。これは CMAP 振幅が正常平均値から 1SD 低下するのに要する時間の推定値である(local progression time: 単位は月/SD)。この変更で、local progression speed と regional spread speed の指標の単位を同じ「時間」に揃えた。具体的な計算式を以下に示す。

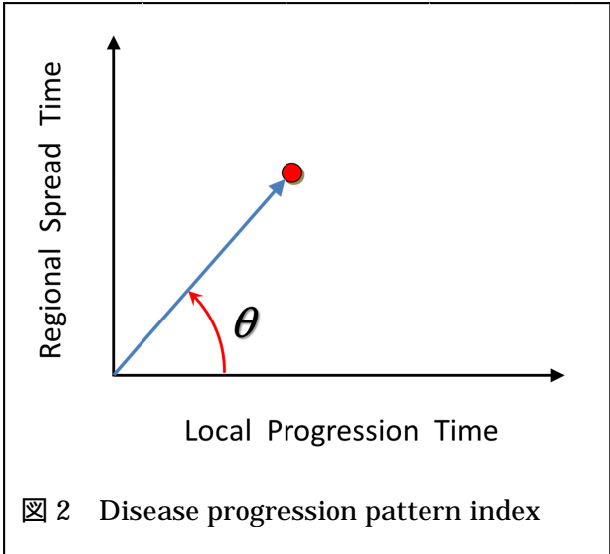
Local progression time = 1 ÷ CMAP 振幅減少率(上肢初発例は短母指外転筋、下肢初発例は母趾外転筋)

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。

Local progression time と regional spread time による散布図(X-Y plot)を作成し、原点(座標 0,0)からある患者データの点までのベクトルが X 軸となす角度 を算出、その患者の進行様式を表す新たな指標とした(disease progression pattern index: 図 2)。 による階層的クラスタ解析(Ward 法)を行い、local progression time と regional spread time の関係に基づく進行様式の群分けを行った。

なお本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理委員会で承認された「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。



### C. 研究結果

#### 1. 患者プロフィール

49 例の患者は 40 ~ 82 歳（平均 63.4 歳）の男性 25 例、女性 24 例で、改訂 El Escorial の診断カテゴリーは clinically definite 10 例、clinically probable 18 例、clinically probable-laboratory supported 8 例、clinically possible 12 例だった。初発部位別では上肢初発が 27 例、下肢初発が 22 例で、上肢初発 27 例のうち、症状が次に球部に進展したものは 6 例（全症例の 12.2%）、下肢に進展したものは 21 例（42.9%）あり、下肢初発 22 例中症状が次に上肢に進展したものは 17 例（34.7%）上肢をスキップして球部に非連続的に進展したものは 5 例（10.2%）であった。

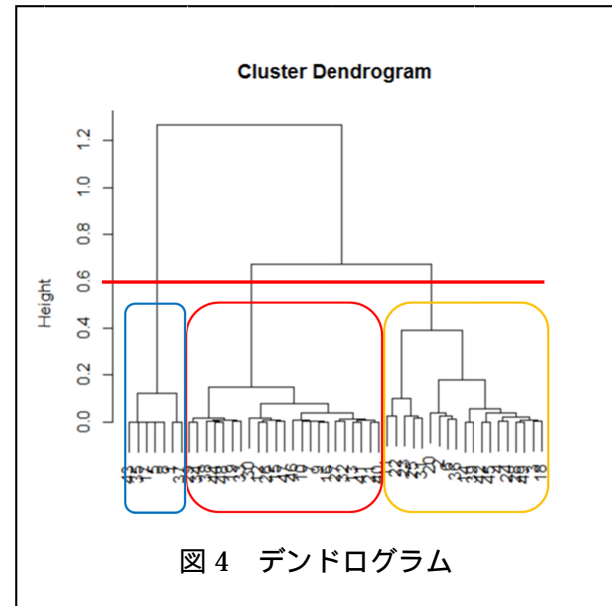
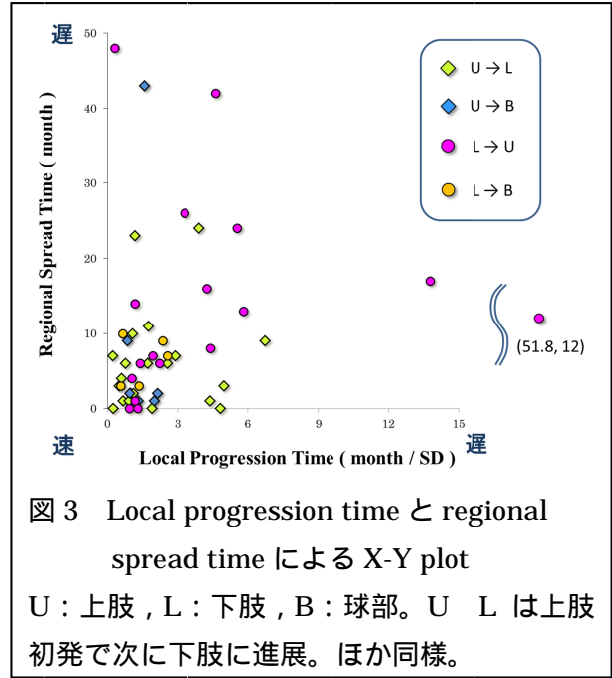
#### 2. 各指標の値および解析結果

Local progression time は 0.2 ~ 51.8 ヶ月（平均 3.4） regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月（平均 9.4）であった。両者による X-Y plot を図 3 に示す。初発部位がどこかや次にどこに進展したかといったことによる特定のパターンは見出せなかった。

Disease progression pattern index は 0 ~ 0.49（平均 0.33）であった。によるクラスタリングの結果をデンドログラムで示す（図 4）。クラスター間距離 0.6 でカットすると、患者群は

= 0 ~ 0.07（平均 0.02）の 7 例、 =

0.15 ~ 0.39（平均 0.31）の 19 例、 =

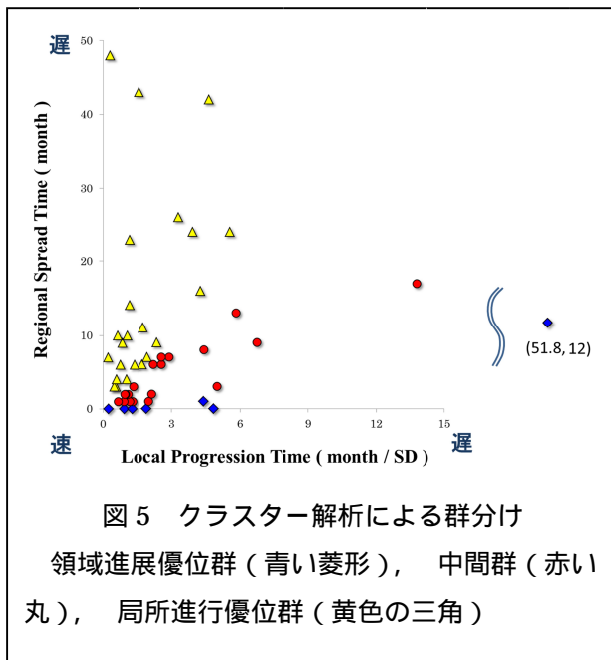


0.41 ~ 0.49（平均 0.45）の 23 例、という 3 群に分けられた。この群分けによる local progression time と regional spread time の X-Y plot を図 5 に示す。

### D. 考察

ALS の進行様式を表す新たな指標として定義した disease progression pattern index は、local progression time と regional spread time の関係を定量化する指標である。が大きな値を取るほど、local progression time に比べて

regional spread time が長い、すなわち局所症状の進行に対し他の身体領域への進展が相対的に遅いことを示す。したがって、今回クラスター解析によって定量的に群分けされた3群（結果の～）のうち の小さい 群は局所進行に対し相対的に領域進展の速い群（領域進展優位群）といえ、逆に の大きい 群は局所進行に対し相対的に領域進展の遅い群（局所進行優位群）ということが出来る。群の違いは疾患進行に関わる病態の違いを反映している可能性があると推測するが、このような群分けの臨床的な意味については今後さらなる症例蓄積と検討が必要である。



## E. 結論

今後治療の新たな標的となる可能性のある疾患の進行機序を想定した新しい視点での診断分類を策定するための基礎的検討を行った。

Local progression と regional spread の関係を定量的に表す disease progression pattern index により ALS の進行様式を定量的、数学的に評価、解析する手法を確立し、階層的クラスター解析により ALS の進行様式を領域進展優位群、中間群、局所進行優位群の3群に分類することができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 叶内 匡、横田隆徳．シンポジウム3 ALS の電気生理 update：電気診断基準と病態へのアプローチ．筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病変進展機序への電気生理学的アプローチ．第45回日本臨床神経生理学学会学術大会．大阪、2015.11.5．

## 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