

ALS の経過、予後に影響する臨床的因子

祖父江 元¹⁾

横井大知¹⁾、熱田直樹¹⁾、中村亮一¹⁾、藤内玄規¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、坪井崇¹⁾、勝野雅央¹⁾、和泉唯信²⁾、梶龍兒²⁾、谷口彰³⁾、森田光哉⁴⁾、JaCALS

1.名古屋大学神経内科、2.徳島大学神経内科、3.三重大学神経内科
4.自治医科大学神経内科

研究要旨 多施設共同筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者前向きコホートJaCALSのデータから、対象患者を発症年齢で50歳未満、50歳代、60歳代、70歳以上の4つの群に分類し、発症年齢が日本人の孤発性ALS患者の臨床経過に与える影響について部位別に検討した。まず初発症状の割合についての検討結果、球症状は高齢であるほど割合が多く、四肢筋力低下は若年者に多い傾向がみられた。次に重要なエンドポイントまでの期間について解析した結果、呼吸不全や球筋廃絶までの期間は高齢であるほど短かったが、上肢機能廃絶までの期間については発症年齢による影響はみられなかった。さらに発症年齢がALSFRS-Rの進行性低下に与える影響について解析した結果、球スコアの変化に最も強く影響し、上肢スコアについては高齢であるほど予後が悪いわけではなく、50歳代が最も予後が良いという結果であった。これらの結果は、発症年齢が孤発性ALS患者の臨床像、経過・予後に与える影響は、部位により異なることを示しており、孤発性ALSの背景における、病態生理学的多様性が示唆された。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位運動ニューロンおよび下位運動ニューロンの変性をきたす進行性の神経変性疾患である。孤発性ALS患者は抗TDP-43抗体陽性細胞質内封入体をはじめとする共通の病理像を呈するが、臨床経過、日常生活動作(ADL)の低下速度、生命予後は患者により大きく異なる。我々は先行研究において孤発性ALS患者の発症年齢が、生存期間とADLの低下に共通して影響する因子であることを示した。今回、発症年齢が孤発性ALS患者の経過・予後に与える影響をより詳しく明らかにするために、多施設共同ALS患者前向きコホートJaCALSのデータを用いた解析を行った。

B.研究方法

2006年1月から2013年12月までにJaCALSに登

録されたALS患者のうち、家族歴がなく改訂版El Escorial診断基準においてpossible以上の基準を満たす例は765例であった。そのうちSOD1を含めた主要な家族性ALSの遺伝子異常が判明した17例、発症から5年以上経過して登録した67例、登録時に気管切開下陽圧換気を導入していた10例、登録のみで追跡が1度もない23例を除外した孤発性ALS患者648例を対象とした(表1)。

対象患者を次の4つの年齢群に分類した(50歳未満、50-59歳、60-69歳、70歳以上)。初めに各年齢群別の初発症状の割合について調査し、2群間の比較をカイ二乗検定でおこなった。次に各年齢群別に発症から重要なイベント(死亡、人工呼吸器装着、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、寝返り不能)までの期間について調査し、Kaplan-Meier曲線を作成しログランク検定をおこなった。

ただし今回の研究は発症から5年後までの検討であり、5年でイベントに達していない例は打ち切りとした。さらに発症から5年後までのALSの代表的な機能スケールであるALSFRS-Rの経時的なスコア(総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコア)を調査し、生存期間の影響も調整したJoint modeling解析をおこない発症年齢がスコアの変化にあたる影響について検討した。なお、ALSFRS-Rの項目のうち、言語、唾液分泌、嚥下のスコアの合計を球スコア、書字、摂食動作、着衣、身まわりの動作のスコアの合計を上肢スコア、寝床での動作、歩行、階段登りのスコアの合計を下肢・体幹スコア、呼吸3項目のスコアの合計を呼吸スコアと定義した。

Clinical feature	
Age at onset (years±SD)	62.1±11.0
Distribution of age of onset (n=648)	
below 50 years	86
50-59 year	156
60-69 year	252
70 year or older	154
Gender (% male)	57.4
Initial symptoms (%)	
Dysarthria	25.3
Dysphagia	6.2
Respiratory Disturbance	0.6
Weakness of upper limb	45.7
Weakness of lower limb	28.5
Weakness of neck	2.2
Use of riluzole (%)	61.7

表1. 対象患者の臨床背景

倫理面への配慮

JaCALS参加全31施設において倫理委員会の承認を得ており、すべての登録患者から文書でのインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

孤発性ALSの初発症状として構音障害、嚥下障害、呼吸障害、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下の割合について各年代別にまとめた。初発症状としての構音障害および嚥下障害は高齢であるほど割合が多く、特に構音障害は50歳未満(16.3%)と比べて60-69歳が27.8% ($p < 0.05$)、70歳以上が31.2% ($p < 0.05$)と有意に増加した。一方で初発症状としての四肢筋力低下は若年者に多い傾向にあり、特に上肢筋力低下は50歳未満(55.8%)と比べて70歳以上が41.8%と有意に減少した($p < 0.05$) (図1)。

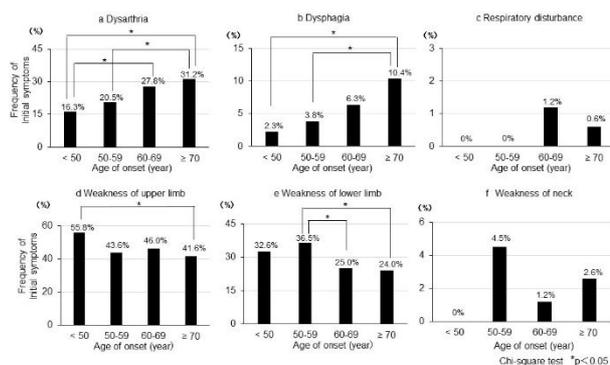


図1. 発症年齢と初発症状の分布

孤発性ALS患者において発症年齢が各重要なイベントまでの期間についてどのように影響しているか検討した。死亡もしくは気管切開下陽圧換気と定義したプライマリーエンドポイント、発語不能、嚥下不能に至るまでの期間、すなわち呼吸不全や球筋廃絶までの期間は、高齢であるほど予後が悪かった($p < 0.001$)。一方で上肢機能廃絶や寝返り不能までの

期間は発症年齢による影響はみられなかった。独立歩行不能までの期間については発症年齢による影響はみられたが ($p=0.02$)、70歳以上を除いた3群間では有意差はみられなかった(図2)。

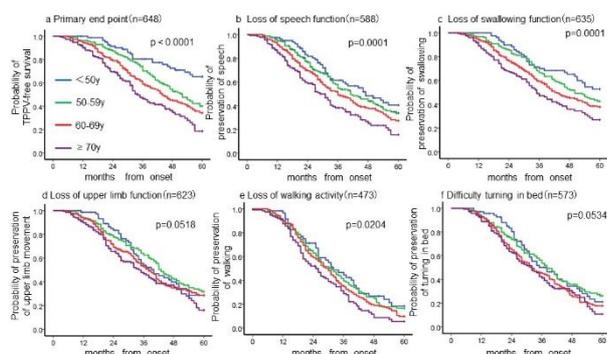


図2. 発症～イベントまでの年齢別 Kaplan-Meier 曲線

Joint modeling 解析をおこない、生存期間による影響を調整して ALSFRS-R の進行性の低下に与える臨床因子を検討した。発症年齢、性別、初発症状(球症状、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下)の有無、リルゾール使用の有無を候補因子と定義し、発症年齢が与える影響について検討した。50歳未満を基準として、他の年代のスコアを算出した。マイナスの Estimated score は各年代の ALSFRS-R 機能スコアを減少させる効果の度合いを表している。総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアについて発症年齢の影響を検討した(図3)。発症年齢は球スコアの変化に最も強く影響し、Estimated score は高齢であるほど悪いという結果であった(60-69歳: -0.70 ($p=0.0291$)、70歳以上: -1.58 ($p < 0.001$))。さらに70歳以上は50歳未満と比べて総スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアの進行性の低下に有意な影響を及ぼした($p < 0.01$)。一方で上肢スコアは高齢であるほど予後が悪いわけではなく、50-59歳は Estimated score が 0.99 ($p=0.002$) となり50歳未満よりも予後が良好であった。

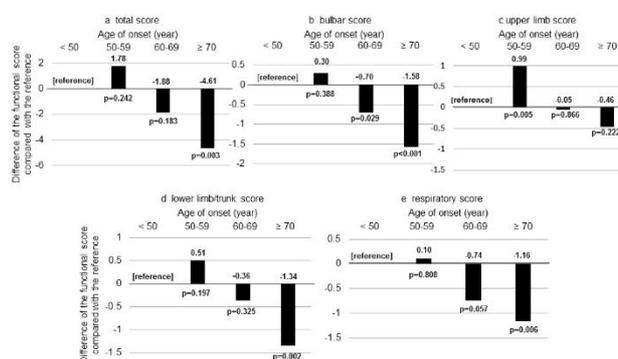


図3. 発症年齢が ALSFRS-R 総スコア・サブスコアの経時的変化にあたる影響

D. 考察

今回の解析では、孤発性 ALS 患者において発症年齢は球筋や呼吸筋の進行性の機能低下には強い影響を及ぼすが、上肢筋の進行性の機能低下には明確な影響はみられなかった。すなわち発症年齢が臨床経過にあたる影響は筋力低下の部位により異なることが示された。

発症年齢により孤発性 ALS の臨床経過が異なる理由の一つに加齢の影響が考えられる。高齢であるほど運動ニューロン数の減少、運動ニューロンの保護を司る ADAR2 活性の低下、嚥下、呼吸、四肢の筋力の低下がみられることがわかっており、高齢者は運動ニューロンの予備能が低いことが示唆される。高齢であるほど予後が悪く、機能低下の進行が速い背景となっていることが想定される。

しかしながら今回の研究で示された通り、発症年齢の影響は部位により異なることから、加齢による運動ニューロンの予備能の低下のみで説明することは困難である。特に上肢機能の進行性の低下については発症年齢の影響が乏しく、50-59歳の方が50歳未満に比べて上肢スコアの予後が良かった。このように発症年齢が与える影響が部位により様々であることは、孤発性 ALS 患者における遺伝学的、病態生理学的背景の多様性に起因している可能性がある。

孤発性 ALS の発症や進行には複数の機能的因子や遺伝的因子が関与していると考えられている。その一つの例として既知の ALS 関連遺伝子において

複数の遺伝子異常がある群では単一の遺伝子異常がある群と比べて発症年齢が10歳若い等、複数の遺伝的素因が関与していることが示されている。我々の結果から、50歳未満の若年ALS群は、上肢筋力低下・上肢機能低下が早く起こりやすい素因を持つ群が多く含まれることが示唆された。その一方で高齢のALS群は特に球症状や呼吸機能について加齢による運動ニューロン予備能の減少に伴う影響を強く受けている可能性がある。今後の課題として家族性ALSだけでなく、孤発性ALSにおいても遺伝的多様性について検討していく必要があると考えている。

E. 結論

発症年齢は孤発性ALSにおいて球筋や呼吸筋の予後・機能低下に対して強い影響を与えるが上肢筋には影響が少ない。発症年齢が及ぼす影響が部位により異なることは孤発性ALS患者の背景における遺伝的・病態生理学的多様性を示唆する。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, Nakamura R, Hirakawa A, Ito M, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Oda M, Abe K, Mizoguchi K, Kano O, Kuwabara S, Kaji R, Sobue G; JaCALS. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016;263:1129-1136

2. 学会発表

横井大知、熱田直樹、祖父江元、他 Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. 第27回ALS/MND国際シンポジウム 2016年12月ダブリン

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記なし。