

## ALS の進行様式に関する定量的解析

横田隆徳<sup>1)</sup>，叶内 匡<sup>2)</sup>，大久保卓哉<sup>1)</sup>，赤座実穂<sup>3)</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

<sup>3)</sup> 東京医科歯科大学大学院 生命機能情報解析学分野

### 研究要旨

昨年度までの研究で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行型を、局所症状の重症化速度と局所から他身体領域への症状進展速度との関係に基づき、3群に分類しうることを示した。今年度は、その進行型と上位運動ニューロン障害との関連について検討した。対象は孤発性 ALS 患者 48 名。上位運動ニューロン障害の有無は臨床徴候（腱反射亢進および/あるいは病的反射）を指標とし、診療録から後方視的にデータを収集した。局所症状の重症化速度、局所から他身体領域への症状進展速度、およびその両者の関係を定量化する指標 のそれぞれにつき、上位運動ニューロン障害の有無により二群に分け、Mann-Whitney U test による差の検定を行った。いずれの指標も上位運動ニューロン障害の有無による差を認めず、上位運動ニューロン障害と進行型との間に特定の関係は見出だせなかった。

### 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 つに分けて考えうることを提唱しているが（Kanouchi T *et al.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012）、昨年度までの研究で、local progression の速度と regional spread の速度をそれぞれ定量化し、両者の関係から、孤発性 ALS の進行を、 領域進展優位群、 局所進行優位群、

中間群の 3 群に定量的に分類しうることを示した（図 1）。

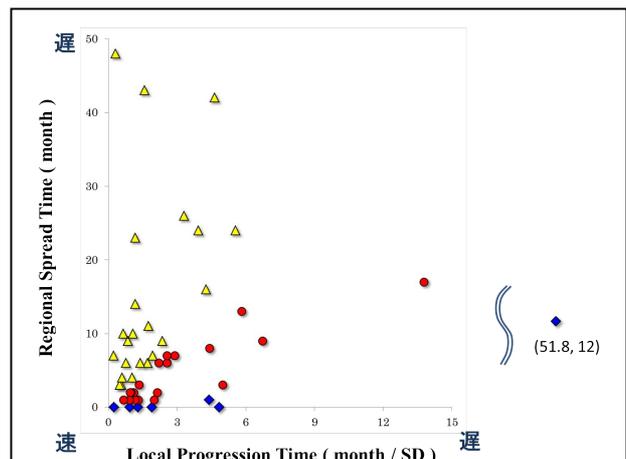


図 1 クラスタ解析による群分け  
領域進展優位群（青い菱形）、 中間群（赤い丸）、 局所進行優位群（黄色の三角）

この進行型分類は、ALS の進行機序を何かしら反映している可能性があると考えられるが、ALS は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両者

が変性する疾患であり、ALS 病変は上位運動ニューロンから始まり、それが下位運動ニューロンへと広がると考えている研究者もいる (Vucic S et al. Brain 2008, Braak H et al. Nat Rev Neurol 2013)。そこで今年度は、この進行型分類と上位運動ニューロン障害との関係について検討した。

## 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 48 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、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 (1st-2nd symptom interval) を用いた (regional spread time : 単位は月)

Local progression speed の指標には、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を用いた (local progression time : 単位は月/SD)。具体的な計算式を以下に示す。

Local progression time =  $1 \div \text{CMAP 振幅減少率}$  (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 =  $\text{標準化振幅減少量} \div \text{発症から初回検査までの時間 (月)}$

標準化振幅減少量 =  $(\text{初回検査時の遠位 CMAP 振幅} - \text{正常平均値}) \div \text{正常標準偏差}$ 。

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  $\theta$  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)。

上位運動ニューロン障害の有無は、臨床徴候を指標とし、初回の神経伝導検査に直近の診察時に当該領域における腱反射の亢進および/あるいは病的反射が陽性の場合に障害ありとした。初発肢の上位運動ニューロン障害の有無により 2 群に分け、local progression time、regional spread time、および  $\theta$  について、それぞれ Mann-Whitney U test による差の検定を行った。有意水準は  $p <$

0.05 とした。同様に、各パラメータの差の検定は、症状が次に進展した領域における上位運動ニューロン障害の有無により分けた 2 群でも行った。

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。

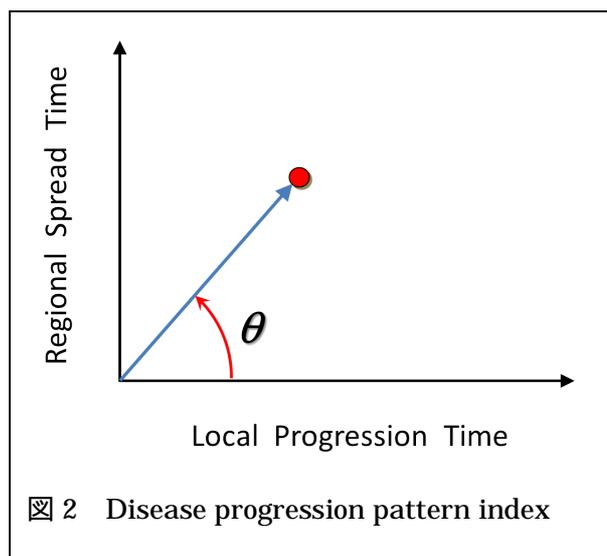


図 2 Disease progression pattern index

## C. 研究結果

### 1. 患者プロフィール

初発肢に上位運動ニューロン障害を認めなかったのは男性 10 例、女性 8 例の計 18 例 (50 ~ 70 歳、中央値 61.5 歳)、上位運動ニューロン障害を認めたのは男性 13 例、女性 17 例の計 30 例 (40 ~ 82 歳、中央値 65.0 歳) であった。

症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めなかったのは男性 7 例、女性 4 例の計 11 例 (50 ~ 69 歳、中央値 61.0 歳)、上位運動ニューロン障害を認めたのは男性 15 例、女性 20 例の計 35 例 (40 ~ 78 歳、中央値 63.0 歳) であった (1 例は不明)。

### 2. 各指標の値および解析結果

初発肢に上位運動ニューロン障害を認めなかった群の local progression time は 0.6 ~ 13.8 ヶ月 (中央値 1.5)、regional spread time は 0 ~ 43 ヶ月 (中央値 9.5)、 $\theta$  は 0 ~ 0.49 (中央値 0.41) であった。一方、初発肢に上位運動ニューロン障害を認めた群の local progression time は 0.2 ~ 51.8 ヶ月 (中央値 1.8)、regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月 (中央値 6.0)、 $\theta$  は 0 ~ 0.49 (中央値 0.38) であった。いずれのパラメータ

も、両群間で有意な差は認めなかった（ $p$  値はそれぞれ 0.78, 0.26, 0.45）（図 3）。

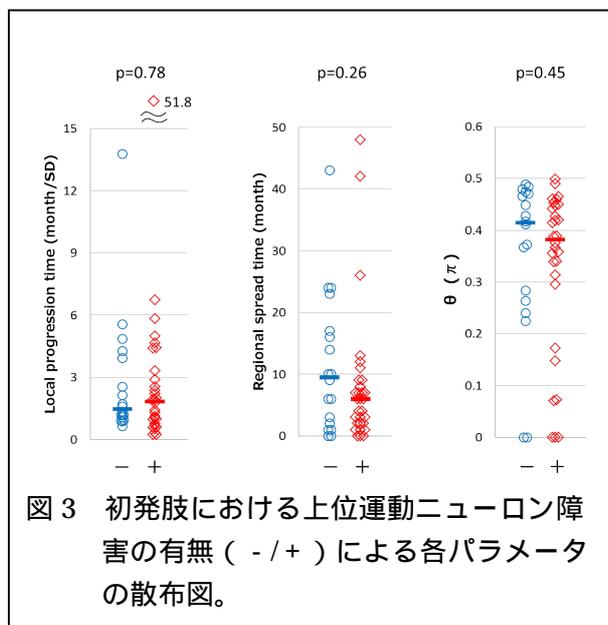


図 3 初発肢における上位運動ニューロン障害の有無（-/+）による各パラメータの散布図。

症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めなかった群の local progression time は 0.3～13.8 ケ月（中央値 1.3）、regional spread time は 0～48 ケ月（中央値 6.0）、 $\theta$  は 0～0.50（中央値 0.41）であった。一方、症状が次に進展した領域に上位運動ニューロン障害を認めた群の local progression time は 0.2～51.8 ケ月（中央値 1.8）、regional spread time は 0～43 ケ月（中央値 6.0）、 $\theta$  は 0～0.49（中央値 0.38）であった。いずれのパラメータも、両群間で有意な差は認めなかった（ $p$  値はそれぞれ 0.96, 0.83, 0.88）（図 4）。

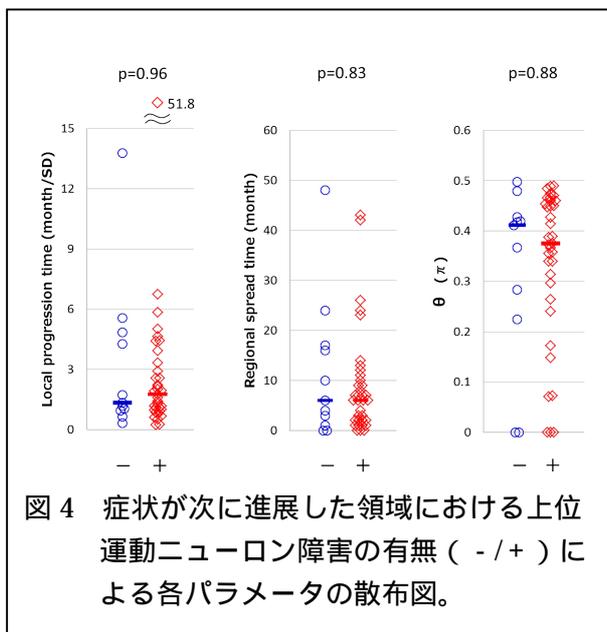


図 4 症状が次に進展した領域における上位運動ニューロン障害の有無（-/+）による各パラメータの散布図。

## D. 考察

Local progression time は、初発肢における下位運動ニューロン変性の速度の指標であるが、それが同肢における上位運動ニューロン障害の有無により差がなかったことは、ALS において上位運動ニューロン障害と下位運動ニューロン障害がそれぞれ別々に独立して進行している可能性や、上位運動ニューロン障害が下位運動ニューロン障害に何らかの影響を及ぼしてはいても、下位運動ニューロン変性に関するそれ以外の要素があるために、関連がマスクされ明らかとならない、などの可能性が推察される。

## E. 結論

臨床徴候を指標とした上位運動ニューロン障害の有無は、local progression と regional spread から見た ALS の定量的な進行型と特定の関連はない。

## 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、関口輝彦、横田隆徳．新たな視点による筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行様式に関する定量解析の試み．第 57 回日本神経学会学術大会．神戸、2016.5.18.
2. 叶内 匡、関口輝彦、東田修二、横田隆徳．筋萎縮性側索硬化症（ALS）における下位運動神経の障害速度に上位運動神経障害は関係するか．第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会．福島、2016.10.28.

## 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