

## ALS の進行様式に関する定量的解析、脳表ヘモジデリン沈着症の治療

研究分担者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

### 研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の進行を、局所症状の重症化と局所から他身体領域への症状進展という観点から定量的に解析し、疾患進行機序を背景とするであろう新たな病型分類の可能性を検討した。49 例の孤発性 ALS 患者を対象に、初発肢における複合筋活動電位の低下速度と、初発肢から次の別な身体領域に症状が進展する速度を定量化し、両者の関係について階層的クラスター解析をした結果、ALS の進行様式を（ ）局所進行優位群、（ ）領域進展優位群、（ ）中間群の 3 群に定量的に分類しうることを示した。上位運動ニューロン障害の有無はこの病型分類と特定の関連を見出せなかった。

脳表ヘモジデリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着することにより、緩徐に神経障害が進行する。9 例の症例について、瘻孔閉鎖術と髄液移行性のある鉄キレート剤投与をおこない、有効性について SARA、ICARS、髄液マーカー、脳 MRI、携帯型歩行解析装置による歩行解析で検討した。5 例で瘻孔閉鎖術を行い、4 例でキレート剤内服を行った。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認め、脳 MRI の T2\*画像で、島付近で低信号域が軽減した。非内服例では症状の緩徐な進行を認め、SS に対して止血と鉄キレート剤投与が有効である可能性が示唆された。

### 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 つに分けて考えう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、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ず（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。

本研究の目的は、local progression speed と regional spread speed との定量的な関係に基づき、背景にあるであろう疾患の進行機序の違いによる ALS の新たな病型分類を試みることである。

脳表ヘモジデリン沈着症（Superficial siderosis: SS）は種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し、小脳、脳幹部、脊髄、大脳の神経細胞の変性をきたす。鉄キレート剤[1, 2] 投与の臨床試験が米国で進められている（第 3 相）。本疾患に対し、2012 年より我々が取り組んでいる治療介入研究の有効性と評価方法に関して検証した。

### 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 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 (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 (SD は正常値の標準偏差) 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) を用いた。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 1)。 による階層的クラスター解析 (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。

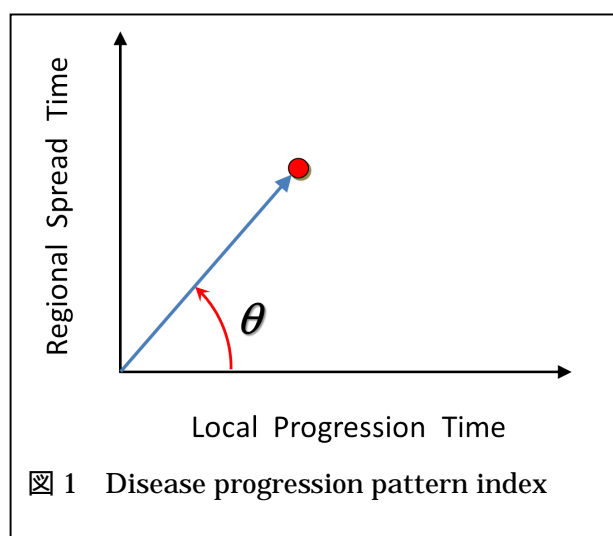


図 1 Disease progression pattern index

疾患進行に対する上位運動ニューロン障害の影響を検討するため、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、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的場合に障害ありとした。

2012 年 12 月より 2015 年 10 月までに本研究にエントリーした SS 症例に対し、MRI-CISS 画像にて瘻孔同定症例 (右図参照) では瘻孔閉鎖術と、一部の症例に術後に髄液移行性のある鉄キレート剤 (Deferiprone) を投与し、瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価は SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)、髄液マーカー (タウ蛋白、8-OHdG)、脳 MRI (T2\*画像)、携帯型歩行解析装置による歩行解析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は とも当院倫理審査委員会にて承認を受けており、研究 の症例は全て書面による同意を得てから行った。

## 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 2 に示す。

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を行い、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 3 に示す。

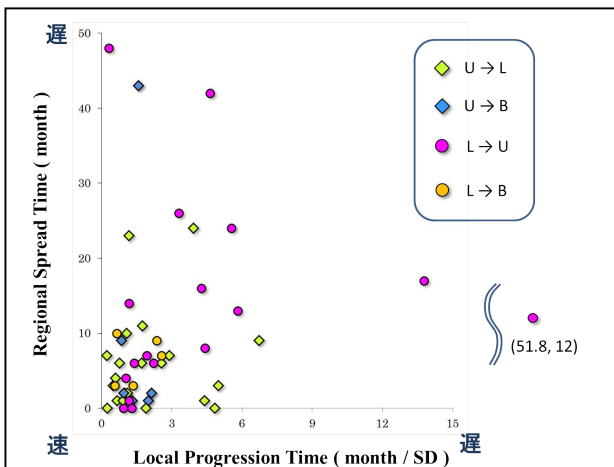


図 2 Local progression time と regional spread time による X-Y plot

U：上肢，L：下肢，B：球部。U→L は上肢初発で次に下肢に進展。ほか同様。

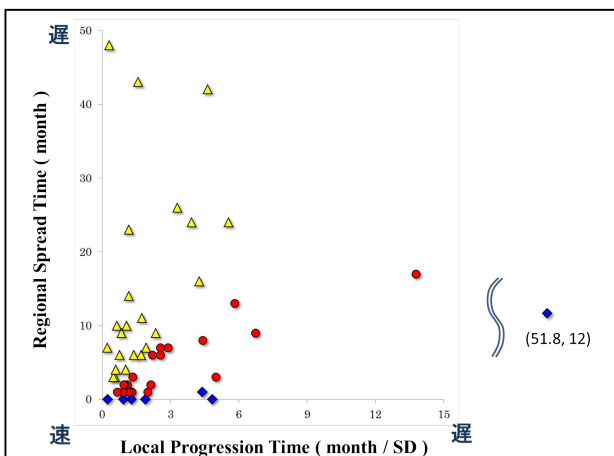


図 3 クラスタ解析による群分け

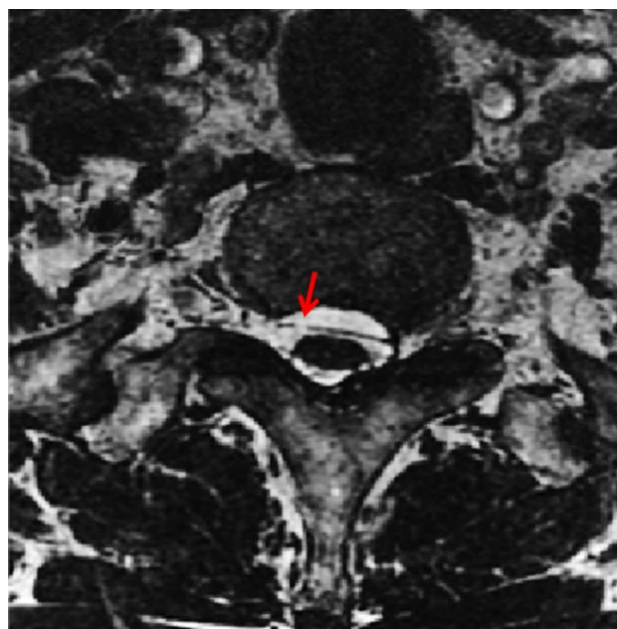
( ) 領域進展優位群(青い菱形), ( ) 中間群(赤い丸), ( ) 局所進行優位群(黄色の三角)

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)、 $\rho$  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)、 $\rho$  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)。

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 ヶ月 (中央値 1.3)、regional spread time は 0 ~ 48 ヶ月 (中央値 6.0)、 $\rho$  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 ヶ月 (中央値 1.8)、regional spread time は 0 ~ 43 ヶ月 (中央値 6.0)、 $\rho$  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)。

エントリーは 9 例で平均年齢は 66.4 歳、男 7 例、女 2 例であった。全例緩徐進行性の失調性歩行、難聴、構音障害、錐体路徴候を認めた。5 例で瘻孔閉鎖術を施行した。うち 2 例で術後も緩徐に症状の増悪を認めた。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認めた。また、脳 MRI の T2\*画像では、鉄キレート剤内服 22 ヶ月目で側副溝や島付近で低信号域が軽減していた。



#### 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) といえることができる。なお、上位運動ニューロン障害の有無によるの差はなく、local progression と regional spread から見た ALS の定量的な進行型と上位運動ニューロン障害との特定の関連はないことが示唆された。

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与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。

外科的手術により、全例で止血しており、硬膜瘻孔に対しては手術が効果的であった。

硬膜瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤内服の有効性の評価については、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析、MRI T2\*が有効であり、MRI の画像所見から、器質的にも SS は可逆性の領域があることが示唆された。

硬膜瘻孔後に症状が悪化した症例を含め、Deferiprone 内服症例では症状が改善、あるいは横ばいで推移しており、Deferiprone 内服により症状の進行を抑制、あるいは改善する可能性が示唆される。

## 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病型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 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。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。

硬膜に瘻孔を有する SS は外科手術による止血と鉄キレート剤投与が有効であることが示唆された。

## [参考文献]

- [1] Levy M. et al, American journal of Neuroradiology 2011;32(1):E1-E2
- [2] Levy M. et al, Stroke 2012;43(1):120-4

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

1. Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110.

### 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会．福岡、2014.11.20 .
3. 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会学術大会．大阪、2015.11.5 .
4. 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 .
5. 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会学術大会．福島、2016.10.28 .
1. 笠井悠里葉、三條伸夫、能勢裕里江、尾崎心、鈴木基弘、吉井俊貴、石川欽也、田沼直之、李鍾昊、三苫博、箕慎治、大川淳、横田隆徳．脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討．第 56 回日本神経学会学術大会．新潟、2015.5.21.

## 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