

筋萎縮性側索硬化症における認知障害と行動異常

わたなべ やすひろ

渡辺 保裕¹，足立正¹，瀧川洋史¹，花島律子¹，ALS-FTD-Q リサーチグループ

所属：¹鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

研究要旨

【目的】多施設共同研究にて筋萎縮性側索硬化症（ALS）の認知障害，行動異常を検討する．【方法】ALSにおける認知障害，行動異常，運動障害，その他の要素の相互の相関を検討する．認知機能の障害の程度と行動異常の頻度を検討する．65歳以下と65歳超の年齢層における認知機能，行動異常の程度を検討する．【結果および考察】軽度以上の認知障害かつ，もしくは軽度以上の行動異常を有する症例は全ALSの約70%に及んだ．65歳で区切った2群で認知機能，行動異常を比較すると，行動異常は両群で差はなく，認知障害は65歳超の群で優位に不良であった．【結論】ALSにおける認知障害，行動異常の合併は極めて多いが，見過ごされている場合が多いと推測された．

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）に類似した認知機能障害，行動・性格変化がしばしば認められる．我々はこれらの評価に関する多施設共同研究を実施している．

認知機能の評価として Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Frontal Assessment Battery (FAB)を行動・性格変化に関して ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q) を用いて認知機能と行動異常の関連を検討する．その他の臨床データと併せて ALS における認知障害，行動異常の全体像を明らかにする．

表

	ALS			ALS/FTD		
	Total	Bulbar type	Limb type	Total	ALS-FTD	FTD-ALS
Number	166	42	124	9	2	7
Age of onset (y)	68.5 (9.4)	69.6 (9.5)	68.1 (9.4)	67.4 (5.3)	69.0 (8.0)	67.4 (4.1)
Sex, M/F	98/68	21/21	77/47	3/6	1/1	2/5
School education, (y)	12.5 (2.4)	12.7 (2.3)	12.5 (2.4)	11.6 (2.7)	12.0 (0.0)	11.4 (3.1)
Bulbar involvement *	67.7%	100%	57.3%	89%	50%	100%
Duration (mo) median (range)	17.5 (3-593)	16.5 (4-121)	20.0 (3-593)	39.0 (7-68)	26.5 (7-47)	39.0 (7-68)
MoCA	23.1 (4.1)	23.2 (4.5)	23.1 (3.9)	13.2 (7.3) ^{§§§§§,####,!!!}	17.0 (4.0)	10.7 (7.8) ^{§§§§§,####,!!!}
FAB	13.2 (3.5)	13.5 (3.4)	13.1 (3.9)	5.1 (4.0) ^{§§§§§,####,!!!}	5.5 (0.5) ^{§§§}	5.0 (4.5) ^{§§§§§,##,!!}
ALS-FTD-Q	9.1 (9.2)	10.2 (10.2)	8.8 (8.8)	30.1 (15.4) ^{§§§§§,§}	22.5 (1.5)	32.7 (17.0) ^{§§§§§}
HAD anxiety	4.4 (4.4)	4.7 (4.1)	4.3 (4.5)	5.7 (4.0)	6.6 (6.6)	5.6 (2.9)
HAD depression	4.7 (4.2)	4.5 (3.6)	4.7 (4.3)	8.7 (5.3)	4.4 (4.4)	10.6 (4.5)
ALSFRS-R	35.7 (8.9)	36.9 (6.9)	35.4 (9.4)	30.0 (11.2) ^{§§}	24.0 (13.0)	32.0 (9.7)
%VC (%)	80.5 (26.3)	73.4 (25.2)	82.8 (26.2)	62.5 (17.2)	54.8 (14.4)	67.7 (16.9)
Verbal fluency	9.8 (6.0)	9.9 (5.3)	9.8 (6.2)	28.9 (27.7)	16.6 (3.0)	34.0 (31.3)

The patients registered as ALS and who showed bulbar onset was defined as the bulbar-type ALS, while the limb type means limb onset ALS. The ALS-FTD group presented initially with motor symptoms and subjects presented with behavioral changes was categorized as FTD-ALS.

Disease duration was expressed median month (range), other factors are expressed mean (SD).

* Bulbar involvement was defined as a score ≤ 11 on the 3 bulbar items of the ALSFRS-R.

§ $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.001$, §§§§ $p < 0.0001$ vs ALS (Total), respectively.

§ $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$, §§§ $p < 0.0001$ vs ALS (Bulbar), respectively.

! $p < 0.05$, !! $p < 0.01$, !!! $p < 0.0001$ vs ALS (Limb), respectively.

B.研究方法

全国 19 施設の共同研究として集積した症例を解析した。ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), MoCA, FAB, Hospital anxiety and depression scale (HADS), 呼吸機能検査, 語流暢性検査を実施し, 匿名化のうえ臨床情報を収集した。軽度障害 (mild impairment) 含めた解析のため, MoCA では (21 MoCA 25 を軽度障害とし, その両端に高度障害群と正常群を定義した。FAB では 11 FAB 15 を軽度障害, ALS-FTD-Q では 22 ALS-FTD-Q 28 を軽度障害とした。

(倫理面への配慮)主研究施設での倫理申請の上で, 各施設での倫理申請を行った。

C.研究結果および考察

今回の解析の対象を表に示す。軽度障害を含めた認知障害は, 登録された ALS 症例のうち MoCA および FAB とともに 65%以上の例が該当した。ALS-FTD-Q で評価した行動異常は, 軽度の例も含めると 12%に認められた。

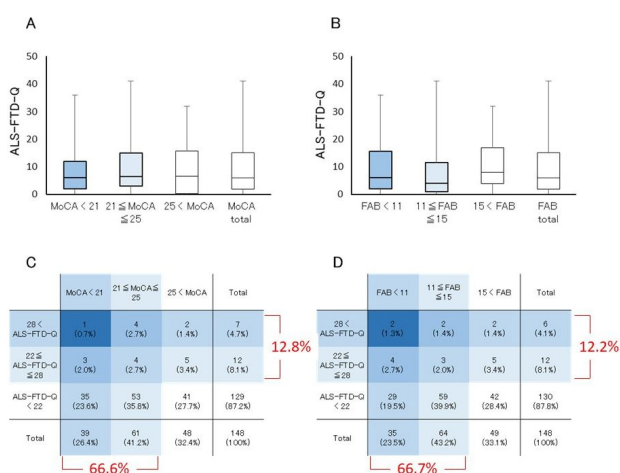


図 1 MoCA もしくは FAB の得点により 3 群に分けて, ALS-FTD-Q の得点をプロットした。認知機能の得点と行動障害の程度とは相関を認めなかった。更に ALS-FTD-Q の得点も 3 分割し, 患者の分布を調べたところ約 65%の患者で mild 異常の認知障害が, 約 12%の患者で mild 異常の行動異常が認められた。

65 歳で区切った 2 群で認知機能, 行動障害の検討を行うと, 認知機能は 65 歳以上で有意差をもって不良であり, この差は, 性, 経過月数, 教育歴を調整しても有意であった。一方行動異常は 65 歳以下のグループでより不良な傾向があったが統計的な有意差には至らなかった。

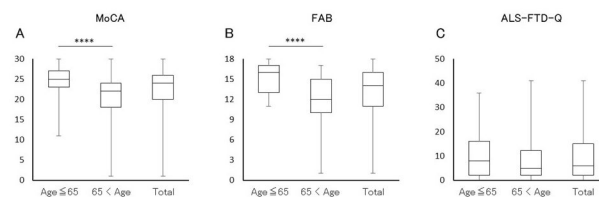


図 2 65 歳以下と 65 歳超の 2 群で, 認知機能 (MoCA および FAB) 行動異常 ALS-FTD-Q を比較した。認知機能は 65 歳以上で有意に不良であった (**** $p < 0.0001$)。行動異常には同様な傾向は認められなかった。

D.結論

軽度の異常を含めると ALS の 70%に認知障害, 行動異常のいずれかが認められた。より軽症な段階からの非薬物的あるいは薬物的な介入の重要性が指摘されるため, ALS においては認知障害, 行動異常の存在にいつその注意を払う必要がある。FTD では 65 歳以下発症という年齢が重要視されるが, ALS ではむしろ 65 歳より高齢で認知機能の障害が認められる割合が高い。

E.健康危険情報

なし

F.研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, et al: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367: 51-55, 2016.

Watanabe Y, et al. Tetanus toxin fragments and Bcl-2 fusion proteins: cytoprotection and retrograde axonal migration. BMC Biotechnol. 18: 39, 2018.

2.学会発表

Japanese version of the ALS-FTD-questionnaire.
Watanabe Y, et al. 27th International Symposium on ALS/MND, Dublin, December, 2016.

筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価 (ALS-FTD-Q-J), 渡辺保裕ほか, 第57回神経学会学術大会 神戸 2016.

The ability of retrograde axonal migration and neuroprotection of tetanus toxin fragments and Bcl2 fusion proteins. Watanabe Y, et al. The XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September, 2017.

日本語版 Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), 渡辺保裕ほか, 第59回神経学会学術大会, 札幌, 2018.

3.著書その他

なし

G.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