

ALSの新たな診断基準：Gold Coast基準

研究分担者 桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院神経内科学**研究要旨**

当院当科を受診し ALS 疑われた連続 321 例を対象とし、新旧 ALS 診断基準の感度および特異度を検討した。新しい診断基準である Gold Coast 診断基準はこれまでの診断基準と比べて、感度はほぼ同等で、特異度が向上す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、診断バイオマーカーを有さない疾患であり、臨床的所見や電気生理学的所見を組み合わせることで診断がなされる。ALS の診断基準としてこれまで、Lambert 診断基準、El Escorial 診断基準、改定 El Escorial 診断基準、Awaji 診断基準が提唱され、改定が重ねられてきた。更に近年、Awaji 診断基準を補強した、updated Awaji 診断基準も提唱された。しかしこれらの診断基準においても、いくつかの問題点が指摘されていた。このようなことから、2020 年 8 月に新たな ALS 診断基準である“Gold Coast 診断基準”が公表された。この診断基準は極めて最近公表された診断基準であり、その有用性は十分に検討されていない。

そこで今回、Gold Coast 診断基準の有用性を検討することとした。

B.研究方法

2016 年から 2020 年にかけて当院当科を受診し、ALS が鑑別疾患として挙がり、系統的筋電図検査を受けた患者を対象とした。

この患者群において、改定 El Escorial 診断基準の possible 以上、Awaji 診断基準の possible 以上、Gold Coast 診断基準の診断感度および特異度を算出し、比較検討を行った。

Gold Coast 診断基準の主要診断項目として、

1. 進行性の運動障害経過があること
 2. 少なくとも 1 領域に上位および下位運動ニューロン徴候、あるいは 2 領域以上に下位運動ニューロンを認めること
 3. 他疾患が除外できること
- があるが、3 については適応しないこととした。

(倫理面への配慮) 本研究は当院倫理委員会の承認を得て行われた。また個人情報保護に関しても細心の留意を払った。

C.研究結果

連続 321 例が解析対象となった。

患者背景としては、年齢中央値 69 歳、男性 177 名、罹病期間中央値 12 か月であった。最終診断が ALS であった者は 234 名（球型 70 名）であり、その他の疾患は 87 名（頰椎症性筋萎縮症 22 名、脳血管障害 4 名、パーキンソンニズム 15 名、原発性側索硬化症 4 名等）であった。

改定 El Escorial 診断基準（possible 以上）の感度は 97.4%（228/234）、特異度 56.3%（49/87）であった。

Awaji 診断基準（possible 以上）の感度は 97.9%（229/234）、特異度 54.0%（47/87）であった。Gold Coast 診断基準の感度は 98.7%（231/234）、特異度 74.7%（65/87）であった。

次に、“偽陰性”となった患者背景について解析を行った。改定 El Escorial 診断基準および Awaji 診断基準でのみ“偽陰性”となった 3 例は、上位運動ニューロン徴候を有さない患者であった。また、Gold Coast 診断基準でも“偽陰性”となった患者は、上位運動ニューロン徴候を有さず、筋電図検査で急性脱神経所見あるいは fasciculation potential を有さない患者であった。

更に、“偽陽性”となった患者背景について解析を行った。改定 El Escorial 診断基準および Awaji 診断基準でのみ“偽陽性”となった 21 名は、パーキンソンニズム 9 名（臨床的上位運動ニューロン徴候があると判断された）、原発性側索硬化症 4 名、頰椎症 1 名などであった。Gold Coast 診断基準だけで“偽陽性”となった 2 名は、頰椎症 1 名、孤発性成人発症型ネマリンミオパチー 1 名であった。これら 3 つの診断基準すべてで“偽陽性”となった患者は 17 名であり、内訳は頰椎症 8 名、パーキンソンニズム 3 名などであった。

D.考察

新しく提唱された Gold Coast 診断基準は、改定 El Escorial 診断基準や Awaji 診断基準と比べて、感度があまり変わらない一方、特異度が向

上する可能性が示唆された。

これまでの診断基準では、ALS 診断を満たすためには上位運動ニューロン徴候がほぼ必須であった。しかし Gold Coast 診断基準では、上位運動ニューロン徴候を欠いていても広範な（2 領域以上の）下位運動ニューロン徴候があれば、ALS と診断できるように改定がなされた。つまりこれまでの診断基準と比べて、上位運動ニューロン徴候よりも下位運動ニューロンにより重きを置いた診断基準に改定されたことになる。この意図の通り本研究では、改定 El Escorial・Awaji 診断基準では上位運動ニューロン徴候が顕著で“偽陽性”となってしまう患者を、Gold Coast 診断基準では除外することが出来たと考えられた。逆に広範な下位運動ニューロン徴候を有する他疾患が“偽陽性”となる可能性が心配されたが、今回の患者群ではそのような症例は少なかった。そのため、Gold Coast 診断基準の特異度が向上したものと考えられた。

一方、原発性側索硬化症は ALS 類縁疾患であるが、Gold Coast 診断基準では当てはまらないことが明らかとなった。日常臨床において、病初期には上位運動ニューロン徴候のみで原発性側索硬化症と診断されていた症例が、病期の進行と共に下位運動ニューロン徴候が明らかとなり、ALS であったことが明確になることは珍しくない。このような症例に対して Gold Coast 診断基準を適用する際には、注意が必要な可能性が考えられた。

今回の研究では、Gold Coast 診断基準の主要項目である「他疾患が除外できること」を除外して検討を行った。しかし一般臨床において、発症早期の段階で全ての症例に対して鑑別疾患を全て除外することは不可能であり、この点に関しても、Gold Coast 診断基準を適用する際に注意を要する可能性が示唆された。

E. 結論

Gold Coast 診断基準は、これまでの診断基準と比べて、感度があまり変わらない一方、特異度が向上する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa S, Hirano S, Yamamoto T, Ashina M, Uchiyama T, Yamanaka Y, Nakano Y, Ishikawa A, Kojima K, Abe M, Uji Y, Higuchi Y, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Decline in drawing ability and cerebral perfusion in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:60-66.

2. Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021 Jan;97:147.e11-147.e17.
3. Shibuya K, Misawa S, Uzawa A, Sawai S, Tsuneyama A, Suzuki YI, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Split hand and motor axonal hyperexcitability in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1189-1194.
4. Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020 Jul 30:1-3.
5. Vucic S, Higashihara M, Sobue G, Atsuta N, Doi Y, Kuwabara S, Kim SH, Kim I, Oh KW, Park J, Kim EM, Talman P, Menon P, Kiernan MC; PACTALS Consortium. ALS is a multistep process in South Korean, Japanese, and Australian patients. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15):e1657-e1663.
6. Agarwal S, Highton-Williamson E, Caga J, Howells J, Dharmadasa T, Matamala JM, Ma Y, Shibuya K, Hodges JR, Ahmed RM, Vucic S, Kiernan MC. Motor cortical excitability predicts cognitive phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 2021 Jan 26;11(1):2172.
7. Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021 Jan;97:147.e11-147.e17.

2. 学会発表

1. Kazumoto Shibuya K, Suzuki Y, Misawa S, Sekiguchi Y, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Assessment of upper motor neuron function utilizing threshold tracking transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology. 2021 Kuala Lumpur
 2. Kazumoto Shibuya. Overview of Axonal Excitability studies. 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology. 2021 Kuala Lumpur
 3. 吉田俊樹, 山中義崇, 荒木信之, 片桐明, 藤沼好克, 山本達也, 平野成樹, 樋口佳則, 桑原聡 視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)がパーキンソン病患者の食事性低血圧に与える影響. 第61回日本神経学会学術大会 2020 岡山
 4. 鈴木陽一, 澁谷和幹, Yan Ma, 三澤園子, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, Mario B. Prado Jr, Matthew Kiernan, 桑原聡. 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査における運動皮質興奮性の人種間差. 第61回日本神経学会学術大会 2020 岡山
 5. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 小島雄太, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 諸岡茉里恵, 大谷 亮, MARIO PRADO, 桑原聡 早期筋萎縮性側索硬化症に対する閾値追跡法2連発経頭蓋刺激検査の有用性. 第50回 日本臨床神経生理学会学術大会 2020京都
 6. 澁谷和幹. Gold Coast診断基準. 第50回 日本臨床神経生理学会学術大会 2020 京都
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
(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