

ALS の早期診断への発症部位、初診標榜科の影響に関する研究

小野寺 理,
大津 裕, 石原 智彦
新潟大学脳研究所脳神経内科

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は成人発症の致死的な神経変性疾患である。病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が増している。本研究では早期診断に向けて介入可能な要素を抽出するために発症部位、初診標榜科による診断までの期間、および、初診までの期間について検討、解析した。

我々は当科に入院し診断確定した ALS 連続症例 141 例を対象に、後方視的検索を行った。その結果、上肢近位型 ALS は他臨床型と比較し受診までの期間が長い傾向があった。初診診療科別では、整形外科、一般内科、耳鼻科初診例は、脳神経内科初診例に比して、診断までの期間が長い傾向にあった。一方、脳神経内科でも確定診断には約半年を要していた。発症早期の様々な治験が導入される現在において、脳神経内科の診断までの期間の短縮を図る必要がある。初診となる可能性の高い、耳鼻科、整形外科医に対しても Split hand など ALS を示唆する所見を周知すること、肩挙上不良例の鑑別として ALS がありうることの啓蒙、といった対応を行い、診断までの期間の短縮を計る必要がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症: ALS は成人発症の代表的な運動神経変性疾患である。全身の上位下位運動神経の変性により、最終的には嚥下、呼吸障害を呈し、多くは 3-5 年で不幸な転機をたどる。現行治療薬の効果は限定的であり、症状進行を停止、改善させうる有用な治療法は確立されていない。一方で病態修飾薬の開発が進められており、早期診断の重要性が高まっている。本症の診断までの期間と発症部位、初診科についての検討がなされており、狩野らによれば四肢発症で整形外科受診例が診断までの期間が 20 カ月以上と最も時間を要することが報告されている (Kano et al. BMC neurology 2016)。しかし、同様の検討は少ない。発症部位、初診標榜科による診断までの期間、および、初診までの期間について検討した。

B. 研究方法

2006 年から 2019 年に当科入院し診断確定した

ALS 連続症例を対象に、後方視的検索を行った。各症例の初診科、初発症状（球症状、上下肢近位遠位）、初診までの期間、診断確定までの期間を調査し、診断までの期間との関連を評価した。初診科、初発症状毎に、一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。多重比較は Tuley-Kramer 検定を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

期間内の対象症例は、のべ 167 例であった。このうち発症や初診日が月単位で特定できないもの、診断確定日が不明なもの、他疾患が除外できない非典型例を除いた 141 例で解析を行った。

初診科は整形外科が約 37% と最も多かった。発症から診断までの全体の平均期間は 13.0 ± 9.8 か月であった。発症から初診までの期間は全体

では 4.3 ± 5.2 か月であり、神経内科で 6.8 ± 6.8 か月と長い傾向があった。また整形外科が 3.2 ± 3.5 か月、耳鼻科が 2.1 ± 2.9 か月と短い傾向があった。初診から診断までの期間は、脳神経外科が 4.6 ± 2.9 か月と最短で、整形外科が 10.0 ± 8.8 か月、内科が 10.6 ± 14.4 か月であった（表 1）。科毎の発症から初診、診断までの期間において統計学的な有意差は認めなかった。

表 1 初診科と発症から初診、診断までの期間 平均値 (SD) (月単位)

	例数	発症～初診	初診～診断	発症～診断
合計	141	4.3 (5.2)	7.9 (8.1)	13.0 (9.8)
神内	21	6.8 (6.8)	6.3 (7.9)	13.1 (9.0)
整形	51	3.2 (3.5)	10.0 (8.8)	14.1 (10.3)
耳鼻	9	2.1 (2.9)	7.6 (3.8)	11.9 (4.5)
脳外	28	4.6 (2.9)	4.6 (2.9)	10.5 (7.0)
内科	18	4.8 (4.5)	10.6 (14.4)	15.2 (14.8)
その他	14	2.2 (3.3)	6.3 (3.2)	9.7 (5.2)

初発症状別では、上肢発症が約 44%と最多で球発症が約 34%，下肢発症が約 18%であった。上肢近位発症例が発症から診断まで 7.2 ± 7.7 か月と長い傾向があった。発症から初診までは、呼吸発症が 2.0 ± 1.6 か月と最短であった。初診から診断までは平均 7.4 ± 7.1 か月であり発症部位毎に大きな相異はなかった。発症から診断までの期間では上肢近位が 15.7 ± 7.5 か月と最長であった（表 2）

表 2 発症部位と初診、診断までの期間 平均値 (SD) (月単位)

	例数	発症～初診	初診～診断	発症～診断
合計	141	4.2 (5.0)	7.4 (7.1)	12.4 (8.5)
上肢近位	20	7.2 (7.7)	8.7 (7.2)	15.7 (7.5)
上肢遠位	35	4.3 (4.1)	6.7 (7.6)	11.3 (7.5)
上肢全体	62	4.9 (5.5)	7.3 (7.1)	12.4 (7.4)
下肢	25	3.0 (2.3)	8.3 (8.3)	13.2 (11.4)
球発症	48	4.1 (5.4)	7.2 (6.8)	12.1 (8.6)
呼吸発症	4	2.0 (1.6)	6.5 (4.8)	9.0 (5.3)
その他	1	1	9	9

D. 考察

発症から診断までの全体の平均期間は 13.0 ± 9.8 か月であり、既報 (Kano et al. BMC neurology 2016) の 13.1 ± 6.5 か月と同程度であった。初診科は整形外科が最多であった。これは半数以上を占める四肢発症例では、受診科として整形外科が選択されやすい点、整形外科の開業医数が多い点などが理由として考えられた。発症してから初診するまでは、脳神経内科が遅く、耳鼻科と整形外科が早い傾向があった。特に耳鼻科受診は球麻痺症状の方が多く、不快感が強いので早めに受診する傾向があると考えられた。初診から診断確定までは脳外科が 4.6 か月と最短で、整形外科、内科ではそれぞれ 10 か月以上を要した。疲れや年齢による筋力低下、頸椎症との鑑別で経過観察の期間がとられることが影響していると考えられた。これら受診科への髄節支配との乖離や、Split hand, Split elbow などの ALS を疑わせる症状についての他科への啓蒙が、早期診断には有用であると示唆された。上肢近位発症の場合、つまり肩の発症の場合には、初診までに時間がかかっていた。上肢遠位である手指発症の場合と比べて、日常動作への影響が少ない点や、五十肩などの他疾患と考えられたことなどが想定され、Flail arm type の ALS はそもそも進行が遅いという点も影響している可能性がある。いずれにしても、肩が上がらないという症状の方にいかに早く受診していただくかという点は、今後の課題である。

E. 結論

初診診療科別では、整形外科、一般内科、耳鼻科で、脳神経内科に比して、長い傾向にあったが、その差は 2 ヶ月であった。一方、脳神経内科での確定診断に約半年を要していた。発症早期の様々な治験が導入される現在において、脳神経内科の診断までの期間の短縮を図る必要がある。さらに、初診となる可能性の高い、耳鼻

科，整形外科医に対しても， Split hand など ALS を示唆する所見の周知を行い，診断までの期間の短縮を計る必要がある．上肢近位型が，受診までの期間が長い傾向があり，肩の挙上不良時の，本症の可能性について，ひろく啓蒙が必要である．

F. 健康危険情報

特になし．

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

特になし．