

発症部位および初診科が ALS の確定診断までの時間に与える影響 (続報)

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、大学病院と市中病院などの因子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。

我々は当科および関連病院に入院し診断確定した ALS 連続症例 265 例を対象に、後方視的検索を行った。その結果、肩症状で発症する上肢近位型 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、一般内科は、脳神経内科初診例に比して、初診から診断までの期間が長い傾向にあった。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、髄節支配との乖離など 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 年に当科および当院関連病院に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 Tukey-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 292 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 265 例で解析を行った。

初診科は整形外科が 91/265 例と最も多かった。発症から診断までの平均期間は大学病院で 13.0±9.8 月、市中病院で 13.5±12.0 月であった。発症から初診までの期間は大学病院で 4.3±5.2 月、市中病院 7.4±9.0 月であり、市中病院脳神経内科で 10.0±10.7 月と長い傾向があった。また大学病院整形外科が 3.2±3.5 月、大学病院耳鼻科が 2.1±2.9 月と短い傾向があった（表 1）。初診から診断までの期間は、市中病院脳神経内科が 4.4±4.4 月、大学脳神経外科が 4.6±2.9 月と短く、大学整形外科が 10.0±8.8 月、大学内科が 10.6±14.4 月であった（表 2）。科毎の発症から初診、診断までの期間においては、大学脳外科が 10.5±7.0 月と早い傾向はあるものの、統計学的な有意差は認めなかった（表 3）。

発症部位は上肢型が最多で（大学：63/141 例、市中病院：48/109 例）、球麻痺型は約 3 割であった（大学：48/141, 市中病院：30/109 例）。また呼吸器発症例が少数みられた（大学：4/141, 市中病院 3/109 例）。発症部位別の発症から診断までの比較では、大学病院での上肢近位（肩）発症例が 15.7±7.5 月、市中病院での下肢発症例が 16.3±15.3 月と長い傾向があった。呼吸発症例は、大学で 9.0±5.3 月、市中病院で 3.3±1.9 カ月と短期間であった（表 4）。

表1：科毎の発症から初診までの時間

	大学	市中	佐渡
合計	4.3 (5.2)	7.4 (9.0)	3.9 (4.7)
神内	6.8 (6.8)	10.0 (10.7)	5.4 (5.5)
整形	3.2 (3.5)	7.6 (8.8)	3.3 (2.5)
耳鼻	2.1 (2.9)	4.7 (4.9)	6
脳外	4.6 (2.9)	7.1 (8.8)	-
内科	4.8 (4.5)	4.5 (8.8)	0 (0.0)
その他	2.2 (3.3)	6.6 (5.2)	0 (0.0)

表2：科毎の初診から診断までの時間

	大学	市中	佐渡
合計	7.9 (8.1)	5.7 (7.1)	8.3 (11.6)
神内	6.3 (7.9)	4.4 (4.4)	9.0 (13.9)
整形	10.0 (8.8)	6.4 (7.7)	6.0 (7.8)
耳鼻	7.6 (3.8)	6.4 (5.2)	1
脳外	4.6 (2.9)	7.4 (8.7)	-
内科	10.6 (14.4)	7.0 (8.8)	14.5 (8.5)
その他	6.3 (3.2)	0.9 (1.6)	5.0 (0.0)

表3：科毎の発症から診断までの時間

	大学	市中	佐渡
合計	13.0 (9.8)	13.5 (12.0)	12.4 (11.8)
神内	13.1 (9.0)	14.8 (13.3)	14.6 (13.6)
整形	14.1 (10.3)	14.2 (12.0)	9.3 (9.9)
耳鼻	11.9 (4.5)	11.1 (5.0)	7
脳外	10.5 (7.0)	14.8 (14.1)	-
内科	15.2 (14.8)	11.7 (10.2)	14.5 (8.5)
その他	9.7 (5.2)	7.8 (5.0)	5.0 (0.0)

表4：部位毎の発症から診断までの時間

	大学	市中	佐渡
合計	12.4 (8.5)	13.5 (12.0)	12.4 (11.8)
上肢	12.4 (7.4)	肩 15.7 (7.5) 手指 11.3(7.5)	13.9 (12.2)
下肢	13.2 (11.4)	16.3 (15.3)	-
球発症	12.1 (8.6)	11.2 (6.5)	13.3 (14.7)
呼吸発症	9.0 (5.3)	3.3 (1.9)	-
その他	9	15.8 (15.5)	-

D. 考察

発症から診断までの全体の平均期間は、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。(表1)。初診から診断までは、大学整形外科、内科ではそれぞれ10か月以上を要した(表2)。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。

ALSを速やかに診断するためには、専門科である脳神経内科への早期の受診が必要となる。脱力箇所と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とにかく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

ALS症例の初発から診断までは、診療科別には整形外科と内科初診例、部位別には肩発症例で時間がかかる傾向がみられた。

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。