

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 渡邊 はづき

論 文 題 目

Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients

(筋萎縮性側索硬化症における縦断的機能低下と生存へ影響する因子の検討)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

尾崎 宗太



委員

名古屋大学教授

若林 俊彦



委員

名古屋大学教授

葛谷 雅文



指導教授

名古屋大学教授

相沢 元



論文審査の結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の代表的な身体機能スケールである ALSFRS-R は、多くの治験で評価項目に用いられているが、ALS 患者の多彩なスコア低下パターンを左右する因子の検討は十分ではない。縦断的スコアには脱落(死亡もしくは様々な理由による観察中止)が存在し、この脱落の扱いが困難であった。本研究では、生存と縦断的スコアを同時評価することで脱落例にも対応できる統計手法を用い、ALSFRS-R 低下と生存期間へ影響する因子の検討を行った。ALSFRS-R 低下へ影響する因子は、高齢発症、女性、初発症状に上肢筋力低下、下肢筋力低下、球麻痺のいずれかを有することが抽出された。生存期間へ影響する因子は、高齢発症、初発症状に頸部筋力低下を有すること、上肢の近位筋優位の筋力低下、リルゾール内服無しが抽出された。縦断的機能低下と生命予後へ影響する因子は一部で共通するが異なる部分がみられることが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Normal aging に伴う神経細胞変化の検討として、脊髄運動ニューロン数が加齢とともに減少することを示した報告がある。また、ALS の病巣において、TDP-43 が核から細胞質へ脱出し、異常に凝集・不溶化し蓄積することで細胞毒性を招くことが発見されているが、このような TDP-43 の異常を示す運動ニューロンが、加齢変化においても観察されることを示す報告がある。Normal aging においても ALS の特徴的病理変化が観察されるとするこれらの知見から、高齢発症ほど運動神経細胞死が誘導されやすく、予後不良に転じる可能性が示唆される。
2. ALSFRS-R の低下へ影響する因子を患者の割り付け因子として用いることで、経過のばらつきが大きい ALS 患者を妥当に割り付けし、薬効を効率的に評価できる可能性がある。ALS の自然経過は極めて多彩であり、進行抑制効果を検出するための試験デザイン構築も ALS 研究においては重要な課題である。
3. 多施設共同 ALS コホート JaCALS に参加されている各施設において、診療・検査がなされた結果、ALS と診断され病名を告知された患者を登録している。ALS 診断基準を満たすかどうかについては患者登録の基準としていない。その理由として、ALS 診断基準で ALS と診断されない例の中には、その後の病理学的検討において ALS と診断される例が存在することが指摘されている点がある。遺伝子リソースとしては可能な限り不足なく収集し、解析内容により診断基準を適宜適用し、解析対象患者を検討している。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	渡邊 はづき
試験担当者		主査	尾崎 弘一 (尾崎)	若林 俊彦 (若林)
		指導教授	神取 元 (神取)	菅谷 雅文 (菅谷)

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. がんや統合失調症など若年発症ほど予後不良とされる疾患は多いが、本研究で高齢発症が予後不良因子となった背景についてどのようなことが考えられるか。
2. 本研究で同定されたスコア低下へ影響する因子について、いかなる具体的応用が可能か。
3. 本研究における、患者登録のinclusion criteria について。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。