

主論文の要約

**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

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

渡邊 はづき

## 【緒言】

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)は、上位および下位運動ニューロンの両者がほぼ選択的に障害され、全身の筋萎縮、筋力低下を進行性にきたす神経変性疾患である。主に中年以降に発症し、平均3年の経過で死亡もしくは人工呼吸器装着が必要となる。しかし、個別のALS患者の経過は多彩であり、数ヶ月の経過で死亡に至る例から10年以上生存する患者も存在する。臨床、ケア、臨床試験デザインにおいて、ALS患者の経過へ影響する因子を理解することは重要である。

ADL や QOL に影響する進行性の身体機能低下は神経変性疾患の特徴であり、ALS の身体機能評価スケールである revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)は、多くの臨床試験の主要評価項目として用いられている。ALS 患者の経過把握のためには機能予後と生命予後、いずれも重要である。しかしながら、これまでに生存解析を用いてALS患者の生存へ影響する因子が明らかにされているが、機能低下へ影響する因子については十分な評価がなされていない。

ALSFRS-Rのような縦断的スコアデータは、死亡やdropoutなどによる観察中止時にも終了となりうる。すなわち、縦断的連続データの中止は、様々な理由による死亡やdropoutといった曖昧な情報を含む。これら観察中止は、臨床試験において $\beta$ エラーを引き起こしたり、試験薬の有効性をマスクする可能性がある。

連続データの観察中止がもつ情報を生かし、縦断的スコアデータと生存データを統合した患者の予後評価を行うことを目的に、joint model という統計手法が、がんやヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染の臨床試験において発展した。本研究では、縦断的機能低下と生存へ影響する因子を明らかにするため、本邦ALS患者の前向き多施設共同コホート研究と、joint modelによるデータ解析をおこなった。

## 【対象及び方法】

本研究で用いる前向きコホートは、Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) と呼ばれ、2006年1月に症例登録が開始された。現在、全国30施設において登録体制が整えられ、運営事務局は名古屋大学に設置されている。全参加施設において倫理委員会の承認を得ている。

JaCALS参加施設でALSと診断された例について、文書によるインフォームドコンセントを得て登録を行った。信頼性検証済み(BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩2011)のシステムにより、臨床研究コーディネーター(CRC)による電話調査を3ヶ月おきに実施し、ALSFRS-Rスコアおよび侵襲的処置の有無などの予後情報を調査した。登録時に各施設の神経内科医により診察がなされ、筋力評価は、両側肩関節外転(上肢近位筋筋力)、手関節背屈(上肢遠位筋筋力)、股関節屈曲(下肢近位筋筋力)、足関節背屈(下肢遠位筋筋力)の8か所の筋力を徒手筋力検査でMedical Research Council score(MRCスコア; 0-5点の6段階評価)を用いて行った。

2006年1月から2012年12月までに、改定El Escorial診断基準でpossible以上の孤

発性ALS患者が549例登録された。既知の遺伝子異常スクリーニングを行い、SOD1 mutation 7例、TDP-43 mutation 1例、TFG mutation 1例の9例が除外され、さらに登録時の罹病期間が5年以上の34例、解析に必要な臨床データに不足のある55例が除外された。最終的に451例の孤発性ALS患者を解析対象とした。人工換気導入もしくは死亡をエンドポイントと定義した。

ALSFRS-Rスコアについて、joint model解析により生存情報での調整をおこなった上でlinear-mixed effect modelを用いたスコア評価を行った。survivalについては、joint modelによりALSFRS-Rスコアでの調整を行った上でrelative risk modelを用いたhazard ratio(HR)を評価した。

## 【結果】

### ・臨床的特徴

全患者の臨床的特徴を表1に示した。登録時罹病期間は1.1-60.0ヶ月、平均罹病期間は1.7年(SD, 1.7)であり、死亡以外の理由でfollow-upできなかった例は37例(8.2%)であった。図1に発症から死亡もしくはTPPV導入までの生存曲線を示し、TPPV-free survival time中央値は48ヶ月(range, 3.1-60.0 months)であった。発症から3-60ヶ月後までのALSFRS-Rスコア中央値と標準偏差の推移を図2に示した。

### ・縦断的機能低下と生存へ影響する臨床的因子

Joint modelを用いて、ALSFRS-Rスコアとsurvival timeへ影響する臨床的因子を検討した(表2)。Linear mixed modelにおけるestimated valueは、それぞれの変数がALSFRS-Rスコアを下げる効果、すなわち、ある時点において、それぞれの変数が1増えるごとにどれだけALSFRS-Rが低下するかを示している。高齢発症、女性、初発症状として上肢筋力低下、下肢筋力低下、球症状のいずれかを有することが、有意にALSFRS-Rスコアを低下させることが示された( $p < 0.0001-0.010$  with an estimate of  $-4.43$  to  $-2.95$ )。一方、生命予後については、高齢発症、初発症状として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、リルゾールの内服がないことが、優位な不良因子であることが示された( $p < 0.0001-0.0030$ , HR of  $1.41-2.35$ )。このように、発症年齢のみがALSFRS-Rの低下とsurvival timeの両者へ有意に影響した。また初発症状については、上肢筋力低下、下肢筋力低下と球症状が、ALSFRS-Rスコアの低下にほぼ同等の影響力を有し、survivalに対しては有意な影響を示さなかった。初発症状としての頸部筋力低下は、survivalに対してのみ有意な影響を示した。

## 【考察】

本研究は、joint modelを用いてALS患者の縦断的機能低下と生存へ影響する因子を明らかにした最初の研究である。本研究から、縦断的機能低下と生存へ影響する因子は発症年齢が共通し、その他は異なっていることが示された。

近年、連続測定データとtime-to-eventデータを統合して評価できる統計手法が発展している。ALSの臨床試験においても、ALSFRS-R score変化とSurvival情報、両者

に基づいた統合スコアが主要評価項目として用いられ、従来の統計処理よりも優れた薬剤効果の検出力が示された。ALS における、縦断的機能低下と生存データの統合的評価による予後予測因子の同定を目的としたコホート研究が必要であると考え、本研究の統計手法として joint model を用いた。

本研究の縦断的機能低下と生存へ影響する因子が発症年齢の他は異なるという結果は、生命予後へ影響する因子のみでは、機能低下の予測やスコア変化に応じた割り付けに十分ではない可能性を示唆している。ではなぜ、ALSFRS-R 低下と Survival を左右する因子が異なったのか。ALSFRS-R は 12 項目で構成され、球、上肢、下肢体幹、呼吸の 4 領域の各機能を独立評価できる構造となっている。ALSFRS-R スコアの低下は、4 領域のうち一領域において局所の進展が進むこと、ALS の症候が別の領域へ広がることの両者を反映し、呼吸に関連しない領域での病変の広がりへの影響が大きい。一方の Survival について、ALS 患者の主な死因は呼吸筋萎縮に由来する呼吸不全であり、多くの研究から呼吸機能が ALS の生命予後を規定することが示されてきた。また、発症時に、四肢筋力は保たれ呼吸筋筋力低下を呈す患者の生命予後が最も不良であることを示した報告もある。本研究において、初発症状としての頸部筋力低下と上肢の近位筋優位筋力低下は、生命予後不良に関連したが、ALSFRS-R 低下への関与はみられなかった。横隔膜を支配する運動ニューロンは、第 3 頸髄から第 5 頸髄 (C3-C5) に位置しているため、頸部筋 (頸部屈筋は主に C2-C4 支配) や上肢近位筋優位の筋力低下 (上肢近位筋である三角筋 : C5-C6 支配、上肢前腕部の筋 : C6-C8 支配) は、呼吸筋を支配する頸髄領域にオーバーラップし、より近い領域への病変の広がりを意味している。すなわち、最も強く運動ニューロンが障害されている髄節と呼吸筋を支配する髄節の隔たりの程度が、生命予後へ影響している可能性を示している。以上の知見から、ALS 患者の生命予後には、呼吸筋への病変進展のタイミングが強く反映されていると考えられる。ALSFRS-R スコアの低下と生命予後は、評価の対象に異なる部分が考えられ、両者へ影響する因子も異なる可能性を考慮していく必要がある。

## 【結論】

Joint model 解析により、縦断的機能低下と生命予後へ影響する因子を明らかにした。両者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。この違いを認識することは、患者の治療・療養の上で有用であると同時に、治験においても、患者の経過の違いを的確にとらえ薬効を効率的に評価するために重要である。