

主論文の要旨

**Age of onset differentially influences the progression
of regional dysfunction in sporadic amyotrophic
lateral sclerosis**

発症年齢は孤発性ALS患者において機能低下の進行に
部位により異なる影響を及ぼす

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

(指導：勝野 雅央 教授)

横井 大知

【緒言】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位運動ニューロンおよび下位運動ニューロンの変性をきたす進行性の神経変性疾患である。孤発性 ALS の患者は TDP-43 の細胞内凝集をはじめとする共通の病理像を呈するが、臨床経過、日常生活動作 (ADL) の低下速度、生命予後は患者により大きく異なる。我々は先行研究において孤発性 ALS 患者において発症年齢が生存期間と ADL の低下に共通して影響する因子であることを発見した。今回の研究では発症年齢が孤発性 ALS の臨床経過にあたえる影響を明確にするため、我々は日本の ALS 患者の前向き多施設患者コホートを統計的手法を用いて解析した。

【対象及び方法】

我々は 2006 年 1 月より JaCALS と呼ばれる日本全国の神経疾患を診療する施設 (現在 30 施設) からデータを集積し、追跡する多施設共同コホートを構築した。本コホートは名古屋大学及び各施設の倫理委員会によって承認されており、すべての患者において文書による同意を取得している。2006 年から 2013 年に JaCALS に登録された ALS 患者のうち家族歴がなく改訂版 El Escorial 診断基準において possible 以上の基準を満たす例は 765 例存在した。そのうち SOD1 を含めた主要な家族性 ALS の遺伝子異常が判明した 17 例、発症から 5 年以上経過して登録した 67 例、登録時既に気管切開下陽圧換気を導入していた 10 例、登録のみで追跡が 1 度もない 23 例を除外した孤発性 ALS 患者 648 例を対象とした (表 1)。

対象患者を次の 4 つの年齢群に分類した (50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上)。初めに各年齢群別の初発症状の割合について調査し、2 群間の比較をカイ二乗検定でおこなった。次に各年齢群別に発症から重要なイベント (死亡、人工呼吸器装着、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、寝返り不能) までの期間について調査し、Kaplan-Meier 曲線を作成しログランク検定をおこなった。ただし今回の研究は発症から 5 年後までの検討であり、5 年でイベントに達していない例は打ち切りとした。最後に発症から 5 年後までの ALS の代表的な機能スケールである ALSFRS-R の経時的なスコア (総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコア) を調査し、生存期間の影響も調整した Joint modeling 解析をおこない発症年齢がスコアの変化にあたえる影響について検討した。

【結果】

孤発性 ALS の初発症状として構音障害、嚥下障害、呼吸障害、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下の割合について各年代別にまとめた。初発症状としての構音障害および嚥下障害は高齢であるほど割合が多く、特に構音障害は 50 歳未満 (16.3%) と比べて 60-69 歳が 27.8% ($p < 0.05$)、70 歳以上が 31.2% ($p < 0.05$) と有意に増加した。一方で初発症状としての四肢筋力低下は若年者に多い傾向にあり、特に上肢筋力低下は 50 歳未満 (55.8%) と比べて 70 歳以上が 41.8% と有意に減少した ($p < 0.05$) (図 1)。

孤発性 ALS 患者において発症年齢が各重要なイベントまでの期間についてどのように影響しているか検討した。死亡もしくは気管切開下陽圧換気と定義したプライマリーエンドポイント、発語不能、嚥下不能に至るまでの期間、つまりは呼吸不全や球筋廃絶までの期間は高齢であるほど予後が悪かった ($p < 0.001$)。一方で上肢機能廃絶や寝返り不能までの期間は発症年齢による影響はみられなかった。独立歩行不能までの期間については発症年齢による影響はみられたが ($p = 0.02$)、70 歳以上を除いた 3 群間では有意差はみられなかった (図 2)。

Joint modeling 解析をおこない、生存期間による影響を調整して ALSFRS-R の進行性の低下に与える臨床因子を検討した。発症年齢、性別、初発症状 (球症状、上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下) の有無、リルゾール使用の有無を候補因子と定義し、発症年齢が与える影響について検討した。50 歳未満を基準として、他の年代のスコアを算出した。マイナスの Estimated score は各年代の ALSFRS-R 機能スコアを減少させる効果の度合いを表している。総スコア、球スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアについて発症年齢の影響を検討した (図 3)。発症年齢は球スコアの変化に最も強く影響し、Estimated score は高齢であるほど悪いという結果であった (60-69 歳: -0.70 ($p = 0.0291$)、70 歳以上: -1.58 ($p < 0.001$))。さらに 70 歳以上は 50 歳未満と比べて総スコア、下肢・体幹スコア、呼吸スコアの進行性の低下に有意な影響を及ぼした ($p < 0.01$)。一方で上肢スコアは高齢であるほど予後が悪いわけではなく、50-59 歳は Estimated score が 0.99 ($p = 0.002$) となり 50 歳未満よりも予後が良好であった。

【考察】

今回の研究では孤発性 ALS 患者において発症年齢は球筋や呼吸筋の進行性の機能低下には強い影響を及ぼすが、上肢筋の進行性の機能低下には明確な影響はみられなかった。つまりは発症年齢が臨床経過にあたえる影響は筋力低下の部位により異なることが示唆された。

発症年齢により孤発性 ALS の臨床経過が異なる理由の一つに加齢の影響が考えられる。高齢であるほど運動ニューロン数の減少、運動ニューロンの保護を司る ADAR2 活性の低下、嚥下、呼吸、四肢の筋力の低下がみられることがわかっており、高齢者は運動ニューロンの予備能が低いことが示唆される。高齢であるほど予後が悪く、機能低下の進行が速いことが推測される。

しかしながら今回の研究で示された通り、発症年齢の影響は部位により異なることから加齢による運動ニューロンの予備能の低下のみでは説明することが困難である。特に上肢機能の進行性の低下については発症年齢の影響が乏しく、50-59 歳の方が 50 歳未満に比べて上肢スコアの予後が良かった。このように発症年齢が与える影響が部位により様々であることは孤発性 ALS 患者における遺伝学的、病態生理学的背景の多様性に起因している可能性がある。

孤発性 ALS の発症や進行には複数の機能的因子や遺伝的因子が関与していると考

えられている。その一つの例として既知の ALS 関連遺伝子において複数の遺伝子異常がある群では単一の遺伝子異常がある群と比べて発症年齢が 10 歳若い等、複数の遺伝的素因が関与している可能性がある。我々の結果から 50 歳未満の若年 ALS 群はより強い遺伝的背景があり、上肢筋力低下・上肢機能低下が早く起こりやすい素因を持つ群が多く含まれることが示唆された。その一方で高齢の ALS 群は特に球症状や呼吸機能について加齢による運動ニューロン予備能の減少に伴う影響を強く受けている可能性がある。今後の課題として家族性 ALS だけでなく、孤発性 ALS においても遺伝的多様性について検討していく必要があると考えている。

【結語】

発症年齢は孤発性 ALS において球筋や呼吸筋の予後・機能低下に対して強い影響を与えるが上肢筋には影響が少ない。発症年齢が及ぼす影響が部位により異なることは孤発性 ALS 患者の背景における遺伝的・病態生理学的多様性を示唆する。