

別紙1-1

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 横井大知

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山中 宏二 

名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

委員

平田 仁 

名古屋大学教授

指導教授

勝野 雅央 

論文審査の結果の要旨





発症年齢が孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の経過・予後に与える影響を明らかにするために、多施設共同 ALS 患者コホート JaCALS のデータを用いて、日本人 ALS 患者を発症年齢で 4 つの群に分類し、発症年齢が臨床像、臨床経過に与える影響について部位別に検討した。初発症状の割合についての検討結果、球症状発症は高齢であるほど割合が多く、四肢筋力低下発症は若年者に多い傾向がみられた。経過・予後についての解析の結果、発症から呼吸不全や球麻痺に至るまでの期間は高齢であるほど短かったが、上肢機能廃絶までの期間には発症年齢の影響はみられなかった。発症年齢が代表的な ALS 重症度スケールである ALSFRS-R スコアの進行性低下に与える影響について解析した結果、球麻痺スコアの変化に最も強く影響し、上肢機能スコアに対しては、発症年齢の影響は認められなかった。これらの結果は発症年齢が孤発性 ALS 患者の臨床像、経過・予後に与える影響は、部位により異なることを示しており、孤発性 ALS 患者の背景における病態生理学的・遺伝的多様性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 性別について、生命予後は女性の方が良いという報告もあるが、本研究解析では、性別による有意差はみられなかった。ALSFRS-R の進行性低下に与える因子の検討では、発症年齢、性別、初発症状、リルゾール治療歴を候補因子として解析したが、性別による影響は認めなかった。性別が ALS の進行に与える影響については、結論は定まっていないと考えている。
2. 海外でも発症年齢は ALS 患者の予後に影響し、高齢であるほど予後が悪いことは報告されている。しかし部位別に臨床像、臨床経過に与える影響を検討した報告はなく、発症年齢が呼吸機能や球筋の機能予後に強く影響するが、上肢機能の予後には影響しない点を明らかにしたことがユニークである。なお、欧米の ALS 患者の初発症状は下肢筋力低下が最も多いと報告されているが、日本の ALS 患者は一貫して上肢筋力低下での発症が最多と報告されている。人種が ALS 患者の病像や予後に関連している可能性があると考えている。
3. 若年群と高齢群では人工呼吸器だけでなく、胃瘻についても使用率に差があり、若年群のほうが集学的な治療が行われている可能性がある。
4. ALSFRS-R は ALS 特有の運動症状の程度を示すスケールであり、上肢機能、下肢体幹機能、球筋の機能、呼吸機能のそれぞれについて明確な障害が生じないと点数は下がらない。正常加齢のみで点数が進行性に低下することはないと認識している。
5. 孤発性 ALS の大部分は単一遺伝子病ではなく、様々なエフェクトレベルを持った複数の遺伝子的要因や未知の環境要因などが組み合わさって、発症に至っていると想定されている。孤発性 ALS の発症を規定しているこれらの多様な因子はまだ大部分は不明であり、さらなる探索同定を要するものである。

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

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	横井大知
試験担当者	主査 山中 宏二  高谷 雅文  平田 仁 			
	指導教授 勝野 雅央 			

(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. 性別がALSの進行に与える影響について
2. 海外の報告例との違い、日本のALSの独自性について
3. 発症年齢と人工呼吸器導入率について
4. ALSFRS-Rと加齢のALSに対する影響について
5. ALS発症の仕組みについて

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。