主論文の要旨

A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis

（神経伝導検査は孤発性筋萎縮性側索硬化症の予後を予測する）

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）
今井 絵里子

【目的】

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS）患者の一部で末梢神経伝導検査において、運動神経異常や感覚神経異常が報告されているが、予後の関連については明らかになっていない。今回我々は孤発性 ALS 患者において、神経伝導検査と予後との関係について後方視的に検討した。

【方法】

2006 年 1 月～2018 年 3 月に当院で孤発性 ALS と診断した患者 275 例のうち、神経伝導検査を診断前後 3 か月以内に行っていない 67 例、末梢神経障害をきたす他の疾患を併発した 18 例を除いた 190 例を対象とした（Fig. 1）。なお、明らかな絞扼性障害例は認めなかった。神経伝導検査は、運動神経は正中神経・尺骨神経・脛骨神経伝導速度・遠位潜時・振幅を、感覚神経は正中神経・尺骨神経・腓腹神経の伝導速度・振幅をそれぞれ変数とした。エンドポイントは死亡または TPPV（tracheostomy positive pressure ventilation）導入とした。予後因子として発症年齢、性別、発症型、ALSFRS-R 低下率（48-ALSFRS-R スコア/神経伝導検査までの罹病期間（月））、King's、MiToS を使用した。神経伝導検査の各種変数のみについて、また神経伝導検査各種変数に予後因子を加え、コックス比例ハザード分析を行った。次に $p < 0.1$ であった神経伝導検査変数と予後因子についてコックス比例ハザード分析を行った。そこで有意（$p < 0.05$）と示された神経伝導検査の変数について、中央値で 2 群に分け、カプランマイヤー法、ログランク検定で分析した。また年齢層別の検討を、25 パーセンタイル未満（56.92 歳未満）、25 パーセンタイル以上-75 パーセンタイル未満（56.92 歳以上 63.71 歳未満）、75 パーセンタイル以上（63.71 歳以上）で行った。さらに、球麻痺型についての検討も行った。

【結果】

患者背景は Table 1 の通りであった。神経伝導検査の結果は Table 2 の通りであった。神経伝導検査の各種変数のみでのコックス比例ハザード分析において、正中神経では運動神経伝導速度・遠位潜時・振幅、感覚神経伝導速度、尺骨神経では運動神経遠位潜時・振幅、脛骨神経では運動神経遠位潜時・振幅が $p <0.1$ であった。また、神経伝導検査各種変数に予後因子を加えた解析では、正中神経では運動神経伝導速度・遠位潜時・振幅、感覚神経振幅、尺骨神経では運動神経遠位潜時、振幅、脛骨神経では運動神経遠位潜時が $p <0.1$ であった（Table 3）。

これらの神経伝導検査変数と予後因子についてのコックス比例ハザード分析で、発症年齢、発症型、MiToS、ALSFRS-R 低下率とともに、正中神経の運動神経振幅（hazard ratio = 0.796 $p = 1.24\times10^{-7}$）、感覚神経振幅（hazard ratio = 1.028 $p = 0.003$）が有意な予後因子として示された（Table 4）。

ログランク検定において、全年齢を対象とした解析では、正中神経の運動神経振幅に有意差を認め（$p < 0.001$）、振幅が高値の群で予後良好であった。また年齢層別の検

討でも、正中神経の運動神経振幅は、全ての年齢層において有意差を認め（$p < 0.05$）、振幅が高値の群で予後良好であった（Fig.2）。正中神経の感覚神経振幅では、全症例を対象とした解析では有意差を認めなかったが、発症年齢が 25 パーセンタイル未満（56.92 歳未満）の群で有意差を認め（$p = 0.019$）、振幅が低値の群で予後良好であった(Fig.3)。球麻痺型での検討では、正中神経の運動神経振幅に有意差を認め（$p = 0.005$）、振幅が高値の群で予後良好であったが、正中神経の感覚神経振幅では有意差を認めなかった（Fig.4）。

【考察】

本研究の結果は、正中神経の運動神経振幅、感覚神経振幅が独立した予後因子であることを示した。正中神経の運動神経振幅は、発症型（球麻痺型か否か）に次いで強く予後に影響した。正中神経の運動神経振幅が高いほど、全ての年齢層において予後良好であり、年齢に依存しない指標であることを示唆している。一方、正中神経の感覚神経振幅が高いほど、若年層において予後不良であり、感覚神経振幅は年齢に依存する指標であることが示唆された。

運動神経振幅は、神経刺激によって興奮する神経線維の数の指標となる。運動神経振幅の減少は、主に軸索変性において認められる。ALS の病理の根底に、軸索障害および α 線維の脆弱性があり、正中神経の運動神経振幅の減少に反映されていると考えられる。

また、正中神経の運動神経振幅は尺骨神経よりも予後と強く関連していた。ALS 患者では、短母指外転筋（APB）と第一背側骨間筋（FDI）の萎縮に対して、小指外転筋（ADM）が比較的保たれている。split hand と呼ばれており、ALS の病態生理を反映していると考えられる。本研究では、正中神経と尺骨神経の運動神経振幅をそれぞれ APB と ADM から記録した。正中神経の運動神経振幅と予後とのより強い関係は、おそらく split hand の根底にある病理学的要因に関連している。

感覚神経振幅は、神経刺激によって活性化される大口径の感覚線維の数の概算と考えられる。孤発性 ALS は選択的に運動ニューロンを障害するが、一部のケースでは感覚ニューロンも影響を受けると報告されている。主に大口径有髄線維に影響を与える軸索喪失のパターンが報告されており、また小線維の関与も示唆されている。 本研究では、正中神経の感覚神経振幅は若年層の予後と関連しており、正中神経の感覚神経振幅が低値で、比較的良好な予後を示す患者群があることを示唆している。

ALS の動物モデルにおける脊髄および皮質運動ニューロンの神経変性過程にはニューロンの興奮性亢進が寄与していると考えられており、この仮説は患者の電気生理学的研究によっても支持されている。脊髄運動ニューロンの興奮性亢進を惹起する因子として、グリア障害および抑制性インターニューロン障害が知られているが、感覚入力もまた、運動ニューロンの興奮性を調節する要因である。ALS 患者では末梢感覚入力に対する反応の増強が観察されており、感覚神経からの入力が運動ニューロンの興奮性亢進に関与していることを示唆している。ALS のマウスモデルである変異 SOD1

マウスにおいて、軸索輸送蛋白質である Dynein の遺伝子変異を導入すると、感覚神経の軸索変性に伴って運動ニューロン変性が軽減することが示されており、感覚入力の減弱は ALS の運動ニューロンを保護する可能性がある。本研究において感覚神経振幅の低い患者が予後良好であったことは、感覚性の入力減少が運動ニューロン興奮性を抑制したことを意味しているのではないかと考えられる。

孤発性 ALS の遺伝的異質性を考えると、ゲノム変異も我々の発見と関連している可能性がある。感覚神経の障害の有無と ALS 患者の予後との関係を明らかにするには、さらなる臨床および基礎研究が必要である。

【結論】

正中神経の運動神経振幅、感覚神経振幅は、孤発性 ALS の独立した予後因子である。神経伝導検査は、ALS の予後を予測する方法の 1 つとして使用可能である。正中神経の運動神経振幅と予後との関連は、感覚神経振幅よりもはるかに強く、優れた指標と言える。