

氏 名	塚原 彰弘
(ふりがな)	(つかはら あきひろ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第48号
学位審査年月日	令和5年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Neuron-specific enolase level is a useful biomarker for distinguishing amyotrophic lateral sclerosis from cervical spondylotic myelopathy (筋萎縮性側索硬化症における髄液 Neuron-specific enolase の検討)
論文審査委員	(主) 教授 鱈渕 昌彦 教授 根尾 昌志 教授 近藤 洋一

## 学位論文内容の要旨

### 《緒言》

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略) は主に中年以降に発症し、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性、消失していく原因不明の疾患である。診断には診断基準が利用されるが、ALS の発症早期には診断基準を満たさない症例が多く、他疾患として誤診されてしまうことが問題となっている。

ALS 診断の際、最も高頻度に誤診される疾患の一つに頸椎症性脊髄症 (cervical spondylotic myelopathy, 以下 CSM と略) があり、誤診されれば不必要な外科的治療が行われる可能性がある。さらに、外科的な手術は ALS の進行を助長するとの報告もある。よって、CSM は ALS との鑑別が最も問題となっている疾患の一つである。

Neuron specific enolase (NSE) は、主に神経細胞と内分泌細胞に局在する解糖系酵素の一つである。脳挫傷、脊髄損傷、急性期脳梗塞、パーキンソン病などいくつかの神経疾患では、NSE が神経細胞の障害により髄液中に漏出し、髄液 NSE 濃度が上昇することが報告されている。

本研究では ALS において、髄液 NSE 濃度が上昇するか否かを検討し、また ALS と CSM との鑑別における髄液 NSE 濃度測定の有用性を検討した。

#### 《対 象》

2014 年 1 月から 2021 年 1 月まで当院に入院し、髄液中の NSE 濃度を測定した ALS 45 例、CSM 23 例、コントロール 28 例、パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) 10 例を対象とした。ALS は改訂 El Escorial 基準で definite、probable、probable laboratory-supported (PLS) を満たした症例とした。CSM は画像検査にて脊髄の圧迫所見を認め、神経診察にてそれと一致する神経症状を認めた症例とした。コントロールは神経疾患を疑われ髄液検査を施行されたが、最終的に器質的神経疾患が除外された 46 歳以上の患者とした。

#### 《方 法》

診療録より後ろ向きに年齢、性別、罹病期間、神経学的所見、重症度、脊髄 MRI 所見、ALS の診断基準カテゴリーを収集し、比較検討した。尚、ALS の重症度は ALS Functional Rating Scale Score (ALSFRS-R) で評価した。髄液 NSE 濃度は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) で測定した。

#### 《結 果》

ALS 患者のうち 3 分の 1 が球症状を認めず、約半数が MRI 上、脊髄圧迫を認めた。ALS 患者は最終的にすべて診断基準を満たしたが、約半数は髄液検査時に基準を満たさなかつ

た。ALS と CSM、コントロール、PD 群間に年齢、男女比に有意差を認めず、ALS と CSM、PD 群間に罹病期間の有意差を認めなかった。

ALS 群の髄液 NSE 濃度は CSM 群 ( $p<0.001$ )、コントロール群 ( $p<0.001$ ) と比較して有意に高値であった。CSM 群、コントロール群、PD 群間の髄液 NSE 濃度に有意差は認めなかった。年齢と性別の影響を避けるために、男女別、70 歳未満と 70 歳以上に分けてサブグループ解析を行った。男性では、ALS 群の髄液 NSE 濃度は CSM 群 ( $p<0.001$ )、コントロール群 ( $p<0.001$ ) と比較して有意に高値であった。女性では、ALS 群の髄液 NSE 濃度はコントロール群 ( $p=0.001$ ) と比較して有意に高値であり、CSM 群 ( $p=0.133$ ) と比較して高い傾向にあったが有意差は認めなかった。70 歳未満、70 歳以上では、ALS 群の髄液 NSE 濃度は CSM 群 (70 歳未満 :  $p=0.001$ 、70 歳以上 :  $p=0.002$ )、コントロール群 (70 歳未満 :  $p=0.017$ 、70 歳以上 :  $p<0.001$ ) と比較して有意に高値であった。

ALS と CSM を鑑別するための receiver operating characteristic 解析を行った。ACU は 0.86 であった。最適なカットオフ値は 17.7 ng/ml で、その場合感度 80%、特異度 87% であった。

診断基準カテゴリー、重症度、球麻痺の有無、MRI 上の頸髄圧迫所見の有無、罹病期間の長さでもサブグループ解析を行った。possible、suspected の患者の髄液 NSE 濃度は、definite、probable、PLS ALS 患者よりも高値であった ( $p=0.047$ )。ALSFRS-R スコアが 37 点以上の患者の髄液 NSE 濃度は、36 点以下の患者よりも高値であった ( $p=0.037$ )。球麻痺の有無、MRI 上の頸髄圧迫所見の有無、罹病期間の長さでは有意差を認めなかった。

## 《 考 察 》

本研究において、髄液 NSE 濃度は ALS ではコントロールと比較して高値であることを見出した。ALS における髄液 NSE に関する今回の研究結果は、検索し得た限りで既報告に見当たらず、新しい知見と考えられた。また、髄液 NSE 濃度は、ALS では CSM と比較して高値であり、かつ 2 つの疾患の鑑別に有効と考えられた。本研究では、髄液 NSE 濃度は CSM とコントロールで有意差を認めなかったが、過去の研究、報告では、髄液 NSE

濃度は CSM では上昇しないという報告も、上昇するという報告もどちらも存在する。以上のことから、髄液 NSE 濃度は、CSM では少なくとも ALS ほど上昇せず、2 つの疾患の鑑別に有効と考えられた。

ALS と CSM の鑑別は、ALS 患者が MRI で頸髄圧迫を合併している場合、球症状を認めない場合、ALS の診断基準を満たしていない場合困難である。本研究では ALS の診断基準を満たさない群が、満たす群と比較して髄液 NSE がより高値であった。また、球麻痺の有無、MRI 上の脊髄圧迫の有無にかかわらず髄液 NSE は同程度に高値であった。以上より、髄液 NSE は CSM との鑑別が困難な発症早期の ALS を診断する際に有用であり、さらに CSM との鑑別に役立つ重要なバイオマーカーとなり得ると考えられた。

#### 《結 論》

髄液 NSE 値は ALS で上昇し、髄液 NSE 濃度の測定は CSM との鑑別にも有用である。

## 論文審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性、消失していく原因不明の疾患である。診断には診断基準が利用されるが ALS であっても発症早期では診断基準を満たさない症例が多く、様々な疾患に誤診されることが問題となっている。頸椎症性脊髄症 (CSM) は最も問題となっている鑑別疾患の一つである。CSM と誤診されれば不必要な外科的治療が行われる可能性があり、それにより ALS の進行が助長される可能性があるため鑑別を行うことが重要である。いくつかの神経疾患では、NSE が神経細胞の障害により髄液中に漏出し、髄液 NSE 濃度が上昇することが報告されているが、ALS における髄液 NSE 濃度に関しては報告はされていない。本研究では ALS において、髄液 NSE 濃度が上昇するか否かを検討し、また ALS と CSM との鑑別における髄液 NSE 濃度測定の有用性を検討した。診療録より後ろ向きに収集した髄液検査時に NSE 濃度を測定した ALS 45 例、CSM 23 例、コントロール 28 例、パーキンソン病 (PD) 10 例を対象とした。ALS の診断基準は改訂 El Escorial 基準を用いた。CSM は画像検査所見およびそれと一致する神経所見を認めた症例とした。ALS の重症度は ALSFRS-R で評価した。髄液 NSE は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) で測定した。ALS 群の髄液 NSE は CSM 群、コントロール群と比較して有意に高値であった。ALS と CSM を鑑別するための ROC 解析では ACU は 0.86 であり、最適なカットオフ値は 17.7 ng/ml であった (感度 80%、特異度 87%)。診断基準で possible、suspected の患者の髄液 NSE は definite、probable、および probable laboratory supported ALS 患者よりも高値であった。ALSFRS-R スコア 37 点以上の比較的軽症の患者の髄液 NSE は、36 点以下の比較的重症の患者よりも高値であった。球麻痺の有無、MRI 上の頸髄圧迫所見の有無、罹病期間の長さでは有意差を認めなかった。

本研究では、ALS 患者における髄液 NSE 濃度は上昇しており、CSM よりも高値であることから 2 つの疾患の鑑別に有効である可能性を初めて示した。ALS では頸髄圧迫所見の有無に関わらず髄液 NSE 濃度は上昇しているため、MRI で頸髄圧迫所見を認め CSM との鑑別が困難な ALS 症例で特に有用であると考えられ、不要な外科的治療による ALS

の進行を回避できる可能性がある。また診断基準を満たさない症例や比較的軽症の方がより高値であり、罹病期間の長さにかかわらず上昇していたため、ALS の早期診断に有用である可能性がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Scientific Reports 11:22827, 2021 Nov

doi: 10.1038/s41598-021-02310-2