

氏名	清野 智恵子
(ふりがな)	(きよの ちえこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 24年 2月 17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (孤発性筋萎縮性側索硬化症の病態進展様式と予後に関する研究)
論文審査委員	(主) 教授 黒 岩 敏 彦 教授 佐 浦 隆 一 教授 木 下 光 雄 教授 米 田 博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は、運動神経細胞の変性により球・上肢・下肢および呼吸麻痺をきたす神経変性疾患で、これらの障害部位は、各々橋延髄・頸髄・腰髄・胸髄前角細胞の障害に起因すると理解されている。呼吸機能については、肋間筋を支配する胸髄のみならず、頸髄の横隔神経、橋延髄に分布する副呼吸筋への神経支配や呼吸中枢などが関与している。前角神経細胞病変は一定の順序で進行するものではなく、臨床症状の進展様式や呼吸症状に至る経緯は様々であるが、進展様式と予後という観点から詳しい検討がなされた報告はない。

ALS Functional Rating Scale-revised version (ALSFRS-R) は、臨床症状をもとに球・上肢・下肢・呼吸の4部位の運動機能を独立した因子として評価可能な、世界で広く用い

られている評価方法である。この ALSFRS-R を参考に、病変の進展様式という観点から臨床経過を数量的にとらえ、臨床特性や進行の目安となる因子が存在するか検討した。

《対象と方法》

対象は、呼吸症状が出現するまで追跡可能であった ALS 150 症例である。症状出現時期は、ALSFRS-R における球、上肢、下肢、呼吸の各項目の点数が減点され始めた時点とし、進展様式として 4 部位の症状出現順序を検討した。Primary endpoint は死亡時点、もしくは人工呼吸器の補助がなければ生存できない時点とし、気管切開や非侵襲的陽圧換気を含む人工呼吸器を装着した時点も含めた。

《結 果》

初発病変別の頻度は、上肢 33% (50 人)、下肢 35% (52 人)、球 21% (32 人) で、初発病変から 1 ヶ月以内に第 2 病変が出現した混合型は 16 人 (10.6%) であった。混合型における症状の組み合わせは、球と上肢が 9 人、上肢と下肢が 7 人で、球と下肢の合併例はなかった。

生存期間中央値は、初発症状別では球麻痺発症型が 26 ヶ月で、上肢発症型の 33 ヶ月、下肢発症型の 32 ヶ月に比し短かった。初発病変から第 2 病変出現までの期間別では、1 ヶ月以内の群では 18 ヶ月、2-3 ヶ月の群では 19 ヶ月で、3 ヶ月以上の群 (36 ヶ月) に比べ有意に短かった。また、COX 比例ハザードモデルでは、初発病変から第 2 病変出現までの期間が短いほど生存期間が有意に短かった。

5 年以上生存した患者は 17% で、初発病変別で差はなかった。初発病変から第 2 病変出現までの期間が 3 ヶ月未満の早期進展型においては、5 年以上生存した症例は認めなかった。

病変の進展様式に関する検討においては、下肢発症型では 83% で次に上肢に進展した。一方、球麻痺発症型では 71% で次に上肢に進展し、直接呼吸症状に進展する症例はなかった。また上肢発症型では、64% で下肢、5% で呼吸症状と下行性に進展し、32% で球症状

へと上行性に進展した。

症状の進展期間の累積度数分布に関しては、球麻痺発症型では下肢（14 ヶ月）より近接部位の上肢（9 ヶ月）への進展の方が早く、下肢発症型においても近接部位の上肢（10 ヶ月）への進展の方が、球（27 ヶ月）への進展より早かった。上肢発症型では、球（14 ヶ月）への上行性進展と下肢（17 ヶ月）への下行性進展に差はなかった。

《考 察》

近年、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患において、ミスフォールディング蛋白の凝集が神経細胞死を引き起こすことが提唱され、これら異常タンパクはプリオン病のごとく近隣の細胞へ、アストロサイトやミクログリアを介し伝播していくことが証明されている。ALS の分子メカニズムにおいても、家族性 ALS では原因遺伝子である変異型 superoxide dismutase 1 の遺伝子産物が凝集し隣接正常細胞へと進展することが報告されており、弧発性 ALS では異常リン酸化 TAR DNA-binding protein 43 kDa の凝集が神経細胞内のユビキチン化封入体の本体であることが報告されている。

今回の研究より、下肢発症型、球麻痺発症型の多くの症例では、続いて解剖学的に近い上肢に進展することが明らかになった。また混合型では、球麻痺と下肢という離れた部位の組み合わせはなかった。これらの結果は ALS の病変が隣接した部位に進展していることを示唆しており、病理学的に運動神経細胞の変性が隣接する細胞に伝播していくという仮説を臨床的に裏付ける結果を初めて示した。また、初発病変から第 2 病変出現までの期間が短いほど生存期間が有意に短かったことは、伝播速度が速いほど病態の進行が速く、生存期間が短いと解釈される。

ALS の運動神経細胞病変が解剖学的に隣接部位へ伝播しているかを実際の患者で検証することは、単に臨床的進展様式をとらえるばかりでなく、今後 ALS の分子メカニズムを解明するにあたり重要と考えられる。

《結 論》

ALS において運動機能障害の進展様式を経時的に検討したところ、球麻痺発症型では上肢症状発現が下肢症状発現より早く、下肢発症型では上肢症状発現が球症状発現より早かった。ALS の病変は初発部位を起点に連続性進展を示した。これら病態進展様式を知ることが、患者を治療していく上で有用であると同時に、症状進展の特徴が病理学的な運動神経細胞病変の進展様式を反映している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の臨床症状である球・上肢・下肢・呼吸麻痺は、各々橋延髄・頸髄・腰髄・胸髄前角細胞の障害に起因すると考えられ、その進展様式は様々である。近年、神経細胞の変性過程に関して、プリオン病のごとく隣接する神経細胞に伝播する神経回路網伝播仮説が提唱されている。本研究は ALS Functional Rating Scale-revised version (ALSFRS-R) を参考に、下位運動ニューロン症状の進展様式および進展の解剖学的連続性の有無につき検討することを目的とした。

呼吸症状が出現するまで追跡可能であった ALS 150 症例を対象とし、ALSFRS-R における球、上肢、下肢、呼吸の各項目の点数をもとに、症状出現時期および症状出現順序を検討した。

申請者は本研究において、以下の結果を得た。

1. 生存期間中央値は、初発病変から第2病変出現までの期間が1ヶ月以内の群で18ヶ月、2-3ヶ月の群で19ヶ月と、3ヶ月以上の群の36ヶ月に比べ有意に短かった。COX 比例ハザードモデルでも、初発病変から第2病変出現までの期間が短いほど生存期間が有意に短かった。
2. 初発病変から第2病変出現までの期間が3ヶ月未満の群では、5年以上生存例はなかった。
3. 進展様式に関して、球麻痺発症型では球→上肢→下肢の進展様式が、下肢発症型では下肢→上肢→球の進展様式が最多であった。上肢発症型では球、下肢の両方向へ進展した。また、進展期間に関して、球麻痺発症型では下肢症状(14ヶ月)より上肢症状(9ヶ月)が、下肢発症型では球症状(27ヶ月)より上肢症状(10ヶ月)が早く出現しており、いずれも近接部位の上肢への進展の方が早かった。

これらの結果から、ALS の病変は初発部位を起点に隣接した部位に連続性進展を示し、進展の特徴が病理学的な運動神経細胞病変の進展様式を反映する可能性が示唆された。さらに、病変の進展期間は神経回路網における伝播速度を反映していることが示唆された。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2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）

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry

82(11): 1244-1249, 2011