

## ＜シンポジウム (2)－2－4＞ALS の病態進行機序の新展開

### 筋萎縮性側索硬化症の病態進展様式と予後

木村 文治

(臨床神経 2012;52:1062-1065)

Key words : ALS評価スケール, プリオン様伝播, 連続性伝播, 進展様式, 下位運動ニューロン

#### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の球・上肢・下肢症状は、各々橋延髄・頸髄・腰髄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<sup>1)2)</sup>。呼吸症状出現には、胸髄運動神経細胞のみならず、頸髄の横隔膜神経、延髄の副呼吸筋、腹筋など多くの脊髄分節の神経細胞脱落が関与する。ALSを支える医療環境は大きく変化し、リルゾール投与、経皮的胃ろう増設術(PEG)、非侵襲的陽圧換気(NIPPV)、介護制度の普及などが上げられるが、人工呼吸器装着までの延命効果は限定的で、5年生存率を改善するまでにはいたっていない<sup>3)</sup>。近年、神経細胞の変性過程は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<sup>4)5)</sup>。“Prion-like propagation”と呼ばれる異常蛋白進展は、中枢神経組織の代謝回転が遅いため蓄積しおこりうる現象として理解される。孤発性ALSでは、TDP-43蛋白の凝集が神経細胞内ユビキチン化封入体の主たるコンポーネントであることがみだされ、家族性ALSと同様に神経細胞死に異常蛋白出現および伝播が関与することが示唆されている。ALS下位運動神経症状は、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病に比べ、臨床的に捉えやすく進展様式を検討するには適している。本研究はALS functional rating scale revised version (ALSFRS-R)<sup>6)</sup>をもちい、下位運動ニューロン症状の進展様式から解剖学的連続性の有無と予後について自験例を中心に概説する<sup>7)</sup>。

#### 対象と方法

呼吸症状が出現するまでの期間追跡可能であった孤発性ALS 150症例を対象に、ALSFRS-Rにおける球、上肢、下肢、呼吸の各項目の点数をもとに、経時的に観察し症状出現時期および症状出現順位を検討した。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た。事前に除外した症例は、呼吸症状が初発であったALS 3例、家族性ALS 3例、自殺例 2例、癌併発例 3例、認知症をともなった症例 7例、頸椎症を併発し症状初発時期が明確でない症例 4例、診断後の進展情報が不明確な症例 17例で

あった。上肢、下肢および球機能が正常に保持された状態とはALSFRS-Rそれぞれの症状項目が12点満点であることと定義した。それぞれの症状発現時期はALSFRS-R 12点から減点が始まった時点を初発症状からの期間(月)で表した。生存期間分析と累積度数分析はKaplan Meier曲線をもちいておこなった。

#### 進展様式

初発症状から呼吸(R)症状出現まで球(B)、上肢(U)、下肢(L)症状がどのような順位で進展したかをFig.1に示す。呼吸症状が第2番目に出現したのは5例(3.3%)、第3番目は49例(32.6%)で、最後(第4番目)に呼吸症状が出現したのは96例(64.1%)であった。すなわち、何らかの正常分節機能を保持し呼吸症状出現にいたった症例は54例

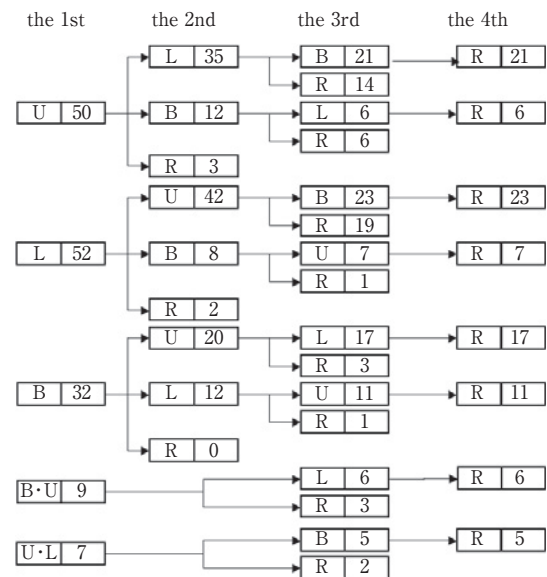


Fig. 1 Patterns of spread through the order of lower motor neuron involvements from onset (1<sup>st</sup>: first symptom (s)) until respiratory symptoms.

Left side of the box shows symptom site (U, L, B, R) and the right side of the box shows numbers of patients. 'B, U' 'U, L' represents combined-type of ALS.

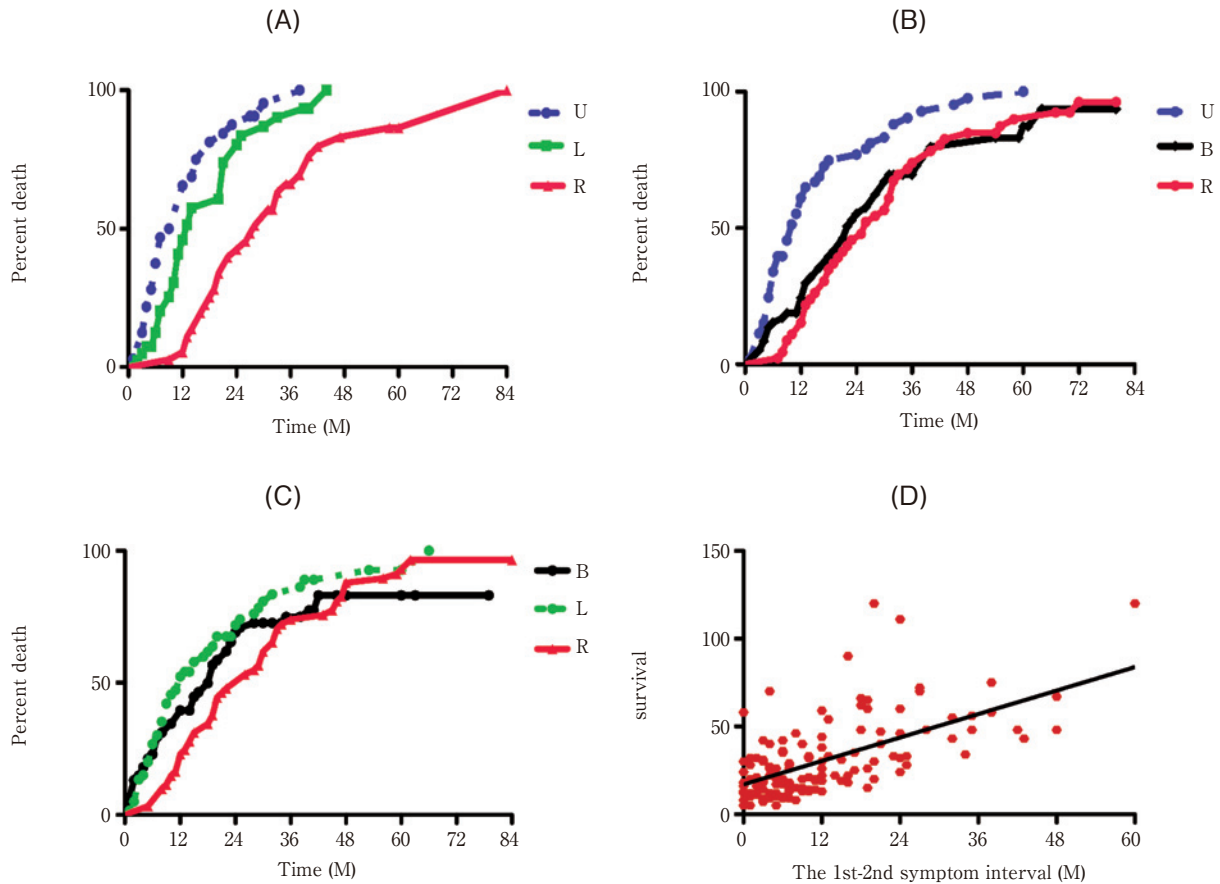


Fig. 2 Cumulative occurrence of each body site in ALS.

Symptomatic involvement over time from bulbar (A), lower-limbs (B) and upper-limbs (C).

Rostral spread after onset of lower-limbs was faster with spread to upper-limbs than with skipping spread to bulbar symptoms, and vice versa. Occurrence of rostral (bulbar) and caudal spread (lower-limbs) was similar from upper-limbs onset. (D) The time from onset to spread to a second region correlated positively with survival time ( $r=0.48$ ;  $P<0.001$ ). M: Month

(36%)におよんだ。とくに、下肢初発 52 例中 21 例 (40.4%) で球症状が出現する事なく呼吸症状が出現した。呼吸症状出現時点で正常に保持された機能は球症状がもっとも多く 26.7% であり、下肢は 10% で、上肢機能が保持されたのはわずか 2.7% のみであった。この結果から、球症状出現が呼吸症状出現に必須ではない事、上肢機能にかかわる頸随病変が横隔膜機能に関与し、呼吸症状出現に関与している事が推測された<sup>2)</sup>。下肢初発では、83% で続いて上肢、3% で呼吸、14% で球症状が出現した。一方、球初発では、71% で続いて上肢、29% で下肢の症状が出現したが、球症状から直接呼吸症状が出現する症例はなかった。また上肢初発では、続いて 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。また、経時的累積度数分布の検討でも、球麻痺初発型は下肢症状 (14 カ月) より上肢症状 (9 カ月) が、下肢初発型では球症状 (27 カ月) より上肢症状 (10 カ月) が速く出現し、いずれも近接部位への進展が速い事が確認された (Fig. 2 (A) (B) (C))。上肢初発型では、下肢 (14 カ月) への進展が球 (17 カ月) への進展にくらべ速い傾向がみとめられ

たが有意な差はなく、上行性と下行性はほぼ同じように進展することが示された。非連続性進展を示した症例は 20 例 (13% : 球→下肢 : 12 例, 下肢→球 : 8 例) であったが、その中で、9 例は第 2 病変と第 3 病変がほぼ同時であった (データ未発表)。

### 進展速度と予後

ALSF<sub>R</sub>S-R 総合点から求めた ALS 診断時点の進行度 ( $\Delta$ FRS = 48 - [診断時 ALSFRS-R / 発症から診断までの期間 (月)]) が診断後からエンドポイントまでの期間と有意に相関した<sup>8)</sup>。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 カ月以内の群 (混合型) で 18 カ月、2~3 カ月の群で 19 カ月と、3 カ月以上の群の 36 カ月に比べ有意に短かった。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 (Fig. 2 (D))。また、初発病変から第 2 病変出現までの期間が 3 カ月未満の群では、5 年以上生存例はなかった。非連続性進展を示した症例群と連続性進展を

示した症例群の予後を比較したが、有意な差はみとめなかった。

## 考 案

ALSの進展様式に関して、ALSは局所から始まり、全身の運動神経に広がる病態である。症状が出現するには、一つの病的プロセスが周囲の神経細胞へ拡大し、一定集団の運動神経細胞障害をきたす必要があり、まさに“cell to cell propagation”の機序が推測される。本研究における進展様式の検討から、球麻痺初発型では『球→上肢→下肢』へ、下肢初発型では、『下肢→上肢→球』への進展がみとめられた。上肢では『球←上肢→下肢』両方向へ進展した。

ALSの予後に関して、初発病変から第2病変出現までの期間が速いほど予後が不良であったことは、神経回路網における伝播速度が速い病態と考えられる。混合型は第2病変の出現が非常に早い病態であると同時に、病変が単一ではなく、多発(multi focal lesions)しているとも解釈される。

近年、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ポリグルタミン病など、多くの神経変性疾患において、ミスフォールディング蛋白が凝集塊を形成し神経細胞死をきたすとの仮説が提唱されている。しかも、これら異常蛋白はまるでプリオン病のごとく近隣の細胞へ、アストロサイトやマイクログリアを介して伝播していくことが推測されている<sup>9)10)</sup>。

本研究の結果から、ALSの病変は初発部位を起点に隣接した部位に進展し、神経細胞の変性が拡大伝播し、その進展速度は神経回路網における伝播速度を反映し予後に関連する可能性が示唆される。しかし、一部の症例では非連続性進展を示し、病変がスキップする症例がmulti focal lesionsを示すかについて、今後は電気生理学的検査をふくめた前向き調査による症例集積が必要である。

ALSの運動神経細胞病変が解剖学的に隣接細胞、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なデータになると考えられる。また治療の観点から、異常蛋白の伝播を阻止し、その拡大を抑制する事が治療戦略の一つとなるかもしれない。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) 木村文治, 篠田恵一, 藤原真也ら. 筋萎縮性側索硬化症 100例の変遷. 臨床神経 2003;43:385-391.
- 2) 木村文治, 藤村智恵子, 石田志門ら. 筋萎縮性側索硬化症の進展様式 —呼吸症状出現時正常に保持された四肢・球機能の検討—. 臨床神経学 2007;47:140-146.
- 3) Mateen FJ, Carone M, Sorenson EJ. Patients who survive 5 years or more with ALS in Olmsted County, 1925-2004. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:1144-1146.
- 4) Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. Trends Neurosci 2010;33:317-325.
- 5) Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. Neurology 2007;68:1571-1575.
- 6) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study. J Neurol Sci 1999;169:13-21.
- 7) Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:1244-1249.
- 8) Kimura F, Fujimura C, Ishida S, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 2006;66:265-267.
- 9) Münch C, O'Brien J, Bertolotti A. Prion-like propagation of mutant superoxide dismutase-1 misfolding in neuronal cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:3548-3553.
- 10) Kanouchi T, Ohkubo T, Yokota T. Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:739-745.

**Abstract****The spread pattern and survival in sporadic ALS**

Fumiharu Kimura, M.D., Ph.D.

Division of Neurology, The First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

A misfolding pathology has been suggested to spread from onset site to neighbouring areas in a prion-like manner. We examined the pattern of spread and direction of clinical lower motor neuron involvement over time until the appearance of respiratory symptom. A total of 150 patients with sporadic ALS underwent follow-up until respiratory symptoms. Symptom appearances were determined using ALSFRS-R. The interval from onset to involvement of the second region correlated significantly with survival, independent of particular combinations. No patient with a rapid spread pattern (two regions within 3 months from onset) survived >5 years. Time from onset to spread to the second site, suggesting propagation speed, is a strong predictor for survival. In terms of cumulative occurrence, symptoms spread longitudinally to adjacent regions. In most of ALS patients, the spread appears to have a contiguous pattern rather than a random pattern of progression, although the spread to non-contiguous regions was observed in 13%. This finding supports the notion that the ALS pathology gradually spreads to adjacent regions in a longitudinal manner. Although precise mechanism of symptom spread in ALS is not understood, knowledge about the pattern of onset and the anatomical direction of spread may provide valuable prognostic insights.

(Clin Neurol 2012;52:1062-1065)

**Key words:** ALS functional rating scale revised version (ALSFRS-R), Prion-like propagation, contiguous propagation, pattern of spread, lower motor neuron

---