告知，その他 VIII

病型，病態，病因，経過（予後） I

診断，遺伝学的検査 II

検査，機能評価 III

治療，治験，将来的治療 IV

リハビリテーション・代替コミュニケーション V

栄養管理，経管栄養 VI

呼吸管理，緩和ケア VII

CQ1 ALSの自然歴，予後予測因子はどのようにわかっていますか？

1. ALS患者の予後

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の生命予後は侵襲的人工換気（気管切開を伴う人工呼吸）を行うか否かによって大きく異なる．世界各国のコホートスタディにより，ALS患者の生命予後が報告されているが，多くは死亡と侵襲的人工換気導入を同等のエンドポイントにしている．死亡のみをエンドポイントにした報告は，侵襲的人工換気導入をほとんど行っていないコホートであることが多い．侵襲的人工換気を行った場合にALS患者の生命予後がどうなるかという点は，十分に確立していない．

世界的にはヨーロッパや北米のコホート研究によってALS患者の予後を示した報告が多数あり，ALS患者の発症してからの生存期間中央値が2〜4年程度であることが報告されている．日本においては厚生省研究班による死亡例調査[1]の報告があり，1985年以降10年間のALS患者死亡例698例に対して行われた調査で，発症から死亡までの全経過は全体で平均40.6±33.1カ月，中央値は31.0カ月，気管切開や人工呼吸器装着を行った群では平均49.1±37.2カ月，行わなかった群では35.8±31.1カ月であった．図1 にわが国の多施設共同大規模ALS患者コホートであるJaCALSからの報告で示された生存曲線[2]を示す．2006年から2012年までに登録された451例の孤発性ALS患者のデータで，発症から死亡もしくは侵襲的人工換気導入までの期間の中央値は48カ月である．

これらの報告は調査手法が異なるため，単純に比較できないが，北米からの報告[3]で，1984〜1999年に診断された患者と1999〜2004年に診断された患者を比較したところ，生存期間中央値が3.22年から4.32年に有意に延長したことが示されている．また，1990年以降の治験のプラセボ群の比較から，生存期間が延長傾向にあることも示されている．リルゾールや積極的な栄養補助療法，非侵襲的換気補助などの治療の進歩やケアの改善により，20〜30年前と比較して，ALS患者の生存期間が延長してきている可能性がある．

中国のALSセンターのデータから1,624例を解析した報告[4]で，気管切開または死亡をエンドポイントとした解析で，ALS患者の生存期間中央値が71カ月であることが報告された．一方で，ヨーロッパからの報告ではALS患者の生存期間

JCOPY 498-22888

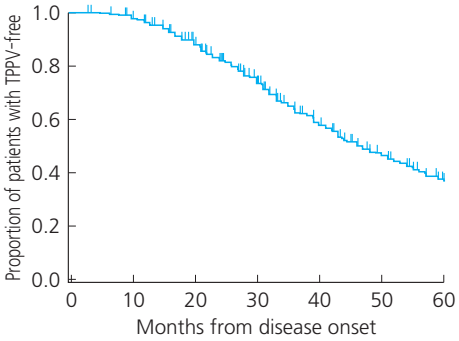

図 1　死亡もしくは侵襲的人工換気導入までの生存曲線（JaCALS）

わが国の多施設共同 ALS 患者コホートである JaCALS の報告から生存曲線を示す．発症から死亡もしくは侵襲的人工換気導入までの期間の中央値は 48 カ月である．

（Watanabe H, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015; 16: 230-6.[2] より改変）

中央値は 3 年弱であることが多い．近年，欧米の ALS 患者では孤発性の場合も C9orf 72 遺伝子異常が影響している割合が高いことが示されているが，日本をはじめアジアではきわめてまれであることが報告されている．ALS の遺伝学的背景を含めた疫学が，地域や民族である程度異なる可能性があることがわかってきており，ALS 患者の自然歴，予後も地域差，民族差が存在する可能性が認識されている．

2. ALS 患者の経過，予後は個別の患者では多様である

ALS 患者の生命予後は個別の患者ではさまざまであり，一部の患者は 1 年足らずで生命が危うくなる一方で，10%以上の患者が，発症 10 年を経ても人工換気なしで生存できている．図 2 に JaCALS の報告[5]から，個別の ALS 患者における発症後の改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）スコアの変化を示す．ALSFRS-R は代表的な ALS 患者機能評価スケールであり，多くの治験や臨床研究における評価指標として使用されており，日常生活活動度の変化を反映する．この図から，ALS の経過は個別の患者できわめて多様であることが示され

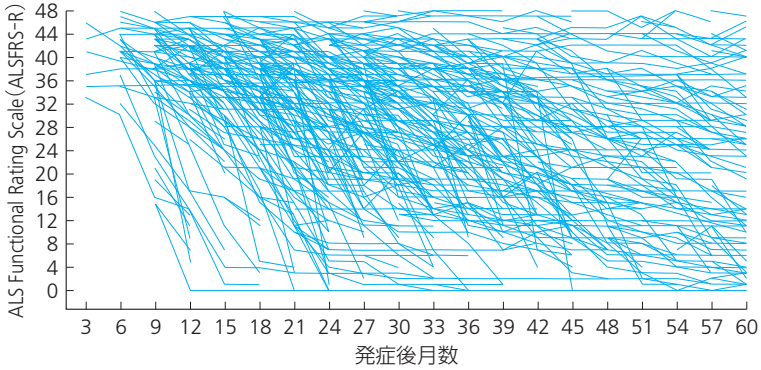

図 2　発症後の重症度スケール（ALSFRS-R）変化

JaCALS の報告から，個別の ALS 患者における発症後の ALSFRS-R スコアの変化を示す．ALSFRS-R は ALS の代表的な重症度スケールで日常生活活動度の変化を反映する．ALS の経過は個別の患者で極めて多様であることがわかる．
（Watanabe H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87: 851-8.[5]より改変）

る．世界的に多数行われている治験で収集されたデータでも，非常によく似た経過のばらつきが示されている．

ALS の患者および御家族は，インターネットなどで集めた情報から，一律に 3 年で亡くなってしまうなどと思いがちであるが，最初の診断告知の段階から，個別の患者における経過，予後の多様性を説明しておくことは重要である．

3. ALS 患者の経過予後に影響する因子

ALS の進行は個別の患者において多彩である．進行の速さや，予後に影響する因子がいくつか知られており，診療において念頭に置く必要がある．

発症部位に規定される病型が経過，予後に影響することは数多くのコホートスタディによって示されている．代表的な報告の一つとしてイタリアの PARALS というレジストリにおける 1,332 例の解析[6]から示される病型別の予後を紹介する．このコホートでは古典型とされる四肢筋力低下で始まる典型的な ALS 患者の生存期間中央値が 2.6 年であり，球麻痺型では 2.0 年，flail arm 型では 4.0 年，flail leg 型では 3.0 年，上位運動ニューロン優位型では 6.3 年，呼吸筋麻痺型では 1.4 年，純粋下位運動ニューロン型では 7.3 年，純粋上位運動ニューロン型では 13.1 年だった．ここで flail arm 型とは上肢に 1 年以上症状が限局するタイプ，

JCOPY 498-22888

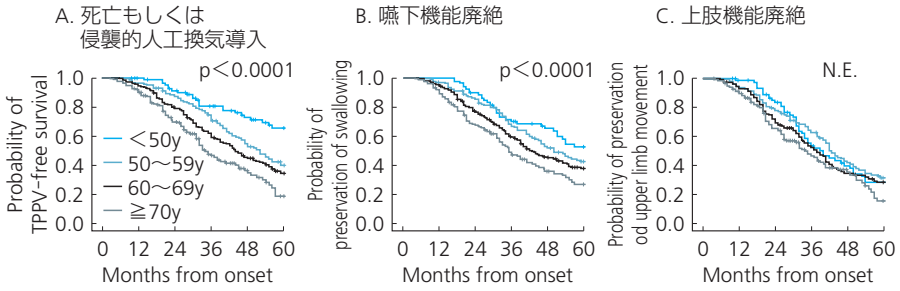

図 3　発症年齢と経過，予後

JaCALS の報告から発症年齢と経過，予後の関連を示す．発症年齢が高齢になるほど，生命予後が悪化する．また，嚥下機能廃絶など球麻痺が出現するまでの期間が短い．一方で，上肢機能の経過には年齢は有意な影響を及ぼさない．

(Yokoi D, et al. J Neurol. 2016; 263: 1129-36.[7]より改変)

flail leg 型とは下肢遠位筋の進行性筋萎縮で始まるタイプ，上位運動ニューロン優位型とは下位運動ニューロン症候も認めるが痙性が前景にたち，上位運動ニューロン症候優位のタイプを指す．病型ごとの経過，予後の違いは報告ごとにややばらつきがあるが，おおむね球麻痺型や呼吸筋麻痺型は生命予後が悪く，flail arm 型や上位運動ニューロン優位型は生命予後が比較的良い結果が示されている．ただし，わが国の JaCALS のデータを用いた解析[2]では球麻痺発症は生命予後と関連しない結果が示されている．現代の ALS 診療において，胃瘻などを用いた積極的な栄養療法を行う場合，必ずしも球麻痺が生命予後悪化につながらない可能性がある．

発症年齢は進行・予後を左右する因子であり，高齢になるほど発症からの生存期間が短くなることが数多くのコホート研究で報告されている．図 3 に JaCALS のデータからみた発症年齢と経過の関連[7]を示す．ALS の発症が高齢になるほど生命予後が悪化し，嚥下機能廃絶など球麻痺が出現するまでの期間も有意に短くなる．一方で，上肢機能低下の進行には発症年齢は有意な関連を示さず，むしろ若年群で上肢機能低下が速い群があることが示唆されている．

日本の施設コホートの解析[8]から，球筋，上肢筋，下肢筋の各領域について，症候が発症早期に複数領域に進展する例は予後不良であることが示されている．また，イングランドの施設コホートの解析[9]から，下肢発症例において，発症後に症状が対側下肢もしくは同側上肢に進展するまでの期間が短いほど予後不良であると報告されている．複数のコホート研究が改訂 El Escorial 診断基準で defi-