

論 文 内 容 要 旨

題目 The value of serum uric acid as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from a meta-analysis (筋萎縮性側索硬化症の予後バイオマーカーとしての血清尿酸値の有用性：メタアナリシスからのエビデンス)

著者 Shotaro Haji, Wataru Sako, Nagahisa Murakami, Yusuke Osaki, Takahiro Furukawa, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji  
令和3年4月発行 Clinical Neurology and Neurosurgery 誌  
第203巻 106566 に発表済

内容要旨

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は発症後 3-5 年で死に至る重篤な神経疾患であるが、一方で約 10% の患者は 10 年以上生存することが知られている (Sorenson et al., 2002)。既存の治療法はリルゾールとエダラボンの 2 種類があるものの、効果は限定的であり、より効果の高い薬剤の開発が望まれている。これまでに数多くの臨床試験が行われてきたが、大部分が失敗に終わってきた。その理由の一つに ALS の予後が患者によって大きく異なることが挙げられる。このように、ALS 患者は多彩な臨床経過を呈するため、臨床試験において ALS 患者を予後毎に分類することは非常に重要である。ALS 患者における予後予測因子として、尿酸、アルブミン、クレアチニン、脂質、Neurofilament light chain、体重などがこれまでに報告されてきた。

高尿酸血症は腎障害や高血圧の原因となることが報告されており、しばしば治療対象となる。一方、尿酸 (uric acid: UA) は抗酸化作用を持っており、神経疾患においては神経保護的に働くことが報告されてきた。実際、ALS 患者は健常者に比べ有意に血清 UA が低いことが報告されている (Zoccolella et al., 2011; Keizman et al., 2009)。ALS の予後予測因子としての血清 UA の有用性については既にメタアナリシスが報告されていたが、これはオッズ比とハザード比 (HR) をリスク比と同じものと仮定し、解析したものであった。生存解析において、オッズ比は時間を無視しており、HR は時間を解析に組み込んでいるため、HR の方が生存解析においてはより有用とされる。そこで本研究では、HR を用いた ALS の予後予測における UA の有用性について、メタアナリシスを用いて解析した。

徳島大学で収集した 47 名の ALS 患者に加え、Pubmed、Scopus を対象に系統

## 様式(8)

的探索を行って同定した3件の報告より計1835名のALS患者を対象とした過去の研究を組み込み、総計1882名のALS患者を本メタアナリシスに組み入れた。本メタアナリシスでは、コックス比例ハザードモデルを用いて死亡もしくは気管切開のHRを計算し、ランダム効果モデルを用いて結果を統一した。異質性はCochraneのQ検定及び $p$ 値 $<0.1$ の場合に有意と判断し、感度分析も行った。出版バイアスはファンネルプロットの視覚的評価と Egger's test で評価し、Trim-and-fill法を用いて補正を行った。

本メタアナリシスにより、ALSの予後予測に血清UAが有用であることが示された(全体:  $HR=0.87$ ,  $p<0.001$ ; 男性:  $HR=0.83$ ,  $p<0.001$ ; 女性:  $HR=0.76$ ,  $p<0.001$ )。異質性は認められず(全体:  $p=0.43$ ; 男性:  $p=0.90$ ; 女性:  $p=0.49$ )、感度分析からも本結果の頑強性が示された。出版バイアスの存在が示唆されたため trim-and-fill法で補正を行ったが、ALSの予後予測に血清UAが有用であるという結果に変化はなかった(全体:  $HR=0.88$ ,  $p=0.002$ ; 男性:  $HR=0.83$ ,  $p<0.001$ ; 女性:  $HR=0.77$ ,  $p<0.001$ )。

以上の結果から、血清UAの濃度はALS患者の予後予測に有用であることが示された。メタアナリシスの有用な点の一つに、現在までに一定していない複数の研究結果に対して、最適な意思決定をするためのエビデンスを提示できるという点がある。本研究で組み入れた4件の研究のうち3件は有意でない結果であったが、それらを統合することで血清UAがALSの予後予測に有用であることを示した。また、メタアナリシスにおいては異質性や種々のバイアスの評価が重要であるが、本研究では異質性は同定されず、感度分析及び Trim-and-fill法により出版バイアスを補正しても同様の結果が得られた。以上の結果から、血清尿酸値がALSの予後予測に有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1517</b> 号	氏名	土師 正太郎
審査委員	主査 有澤 孝吉 副査 安倍 正博 副査 森野 豊之		

題目 The value of serum uric acid as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from a meta-analysis

(筋萎縮性側索硬化症の予後バイオマーカーとしての血清尿酸値の有用性：メタアナリシスからのエビデンス)

著者 Shotaro Haji, Wataru Sako, Nagahisa Murakami, Yusuke Osaki, Takahiro Furukawa, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji  
 令和3年4月発行 Clinical Neurology and Neurosurgery 誌  
 第203巻 106566 に発表済  
 (主任教授 和泉 唯信)

要旨 筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は発症後3-5年で死に至る重篤な疾患であるが、一方で約10%の患者は10年以上生存することが知られている。そのため、臨床試験においてALS患者を予後毎に分類することは重要である。

尿酸(uric acid: UA)は抗酸化作用を持っており、神経疾患においては神経保護的に働くことが報告されてきたが、ALS患者の予後予測能においても議論がなされていた。そのため、申請者らはハザード比を用いたALSの予後予測における血清UAの有用性について、メタアナリシスを用いて解析した。

徳島大学で収集した47名のALS患者に加え、PubMed、Scopusを対象に系統的探索を行って同定した3件の報告より計1835名のALS患者を対象とした過去の研究を組み込み、総計1882名のALS

患者を本メタアナリシスに組み入れた。コックス比例ハザードモデルを用いて死亡もしくは気管切開までの期間に対する血清 UA の影響をハザード比 (HR) で計算し、ランダム効果モデルを用いて結果を統合した。異質性は Cochrane の Q 検定で  $p$  値  $< 0.1$  の場合に有意と判断し、感度分析も行った。出版バイアスはファンネルプロットの視覚的評価で検討し、trim-and-fill 法を用いて補正を行った。

得られた結果は以下のとおりである。

- 1) 血清 UA が高い方が ALS の予後は良かった (全体 : HR = 0.87 (95%CI 0.80-0.94)、 $p < 0.001$ )。
- 2) 性別毎に分けて解析を行ったが、同様に血清 UA が高い方が ALS の予後は良かった (男性 : HR = 0.83 (0.75-0.91)、 $p < 0.001$  ; 女性 : HR = 0.76 (0.66-0.86)、 $p < 0.001$ )。
- 3) 上記 1), 2) において異質性は認められず (全体 :  $p = 0.43$  ; 男性 :  $p = 0.90$  ; 女性 :  $p = 0.49$ )、感度分析からも本結果の頑強性が示された。ファンネルプロットから出版バイアスの存在が示唆されたため、trim-and-fill 法で補正を行ったが、結果に変化はなかった (全体 : HR = 0.88 (0.82-0.96)、 $p = 0.002$  ; 男性 : HR = 0.83 (0.76-0.91)、 $p < 0.001$  ; 女性 : HR = 0.77 (0.68-0.89)、 $p < 0.001$ )。

以上の結果から、血清 UA が ALS 患者の予後良好の指標であることが示された。本研究は ALS の予後予測において血清 UA が有用であることを明らかにしたものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判断した。