

# ALS診療の現状と課題

---

香川大学医学部神経難病講座  
鎌田正紀

# 今日のお話

- 神経変性疾患とは
- ALSの症状と診断について
- 現在のALSの治療について
- ALSの病態と今後の治療
- ALSと終末期

# 神経変性疾患とは

- 脳や脊髄にある神経細胞のなかで、ある特定の神経細胞群が徐々に障害を受け脱落してしまう病気
- 障害をうける細胞によって症状が異なる

病名	症状
アルツハイマー病	物忘れ
パーキンソン病	手の振え・歩きにくい・動きにくい
筋萎縮性側索硬化症	力が入らない・筋肉がやせる・しゃべりにくい
脊髄小脳変性症	ふらつく・しゃべりにくい

# 神経変性疾患と癌の違い

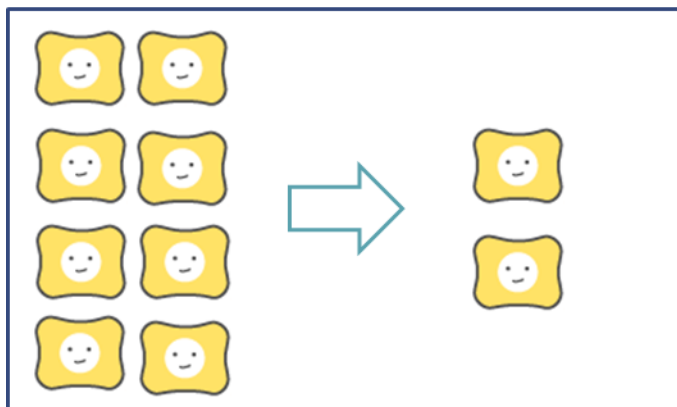
□細胞が段々少なくなってくる

→神経変性疾患

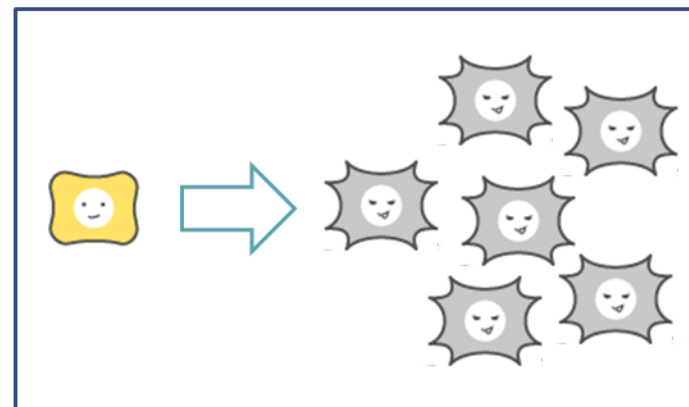
□異常な細胞が段々多くなっていく

→がん

神経変性疾患のイメージ

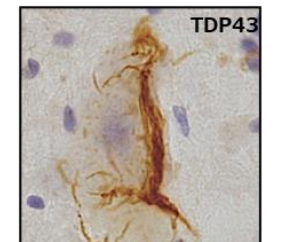
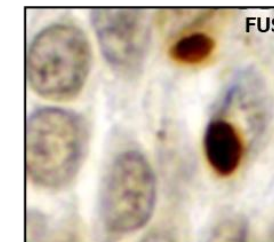
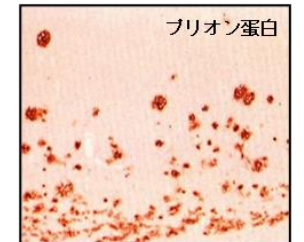
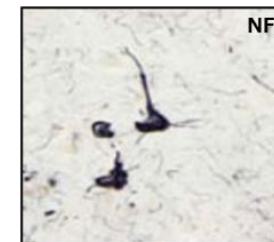
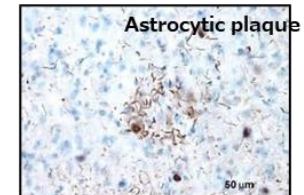
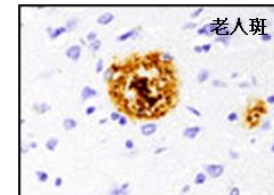
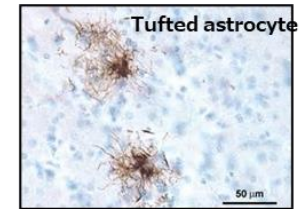
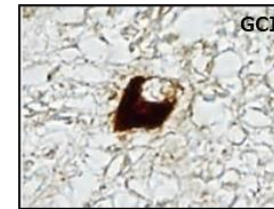


がんのイメージ

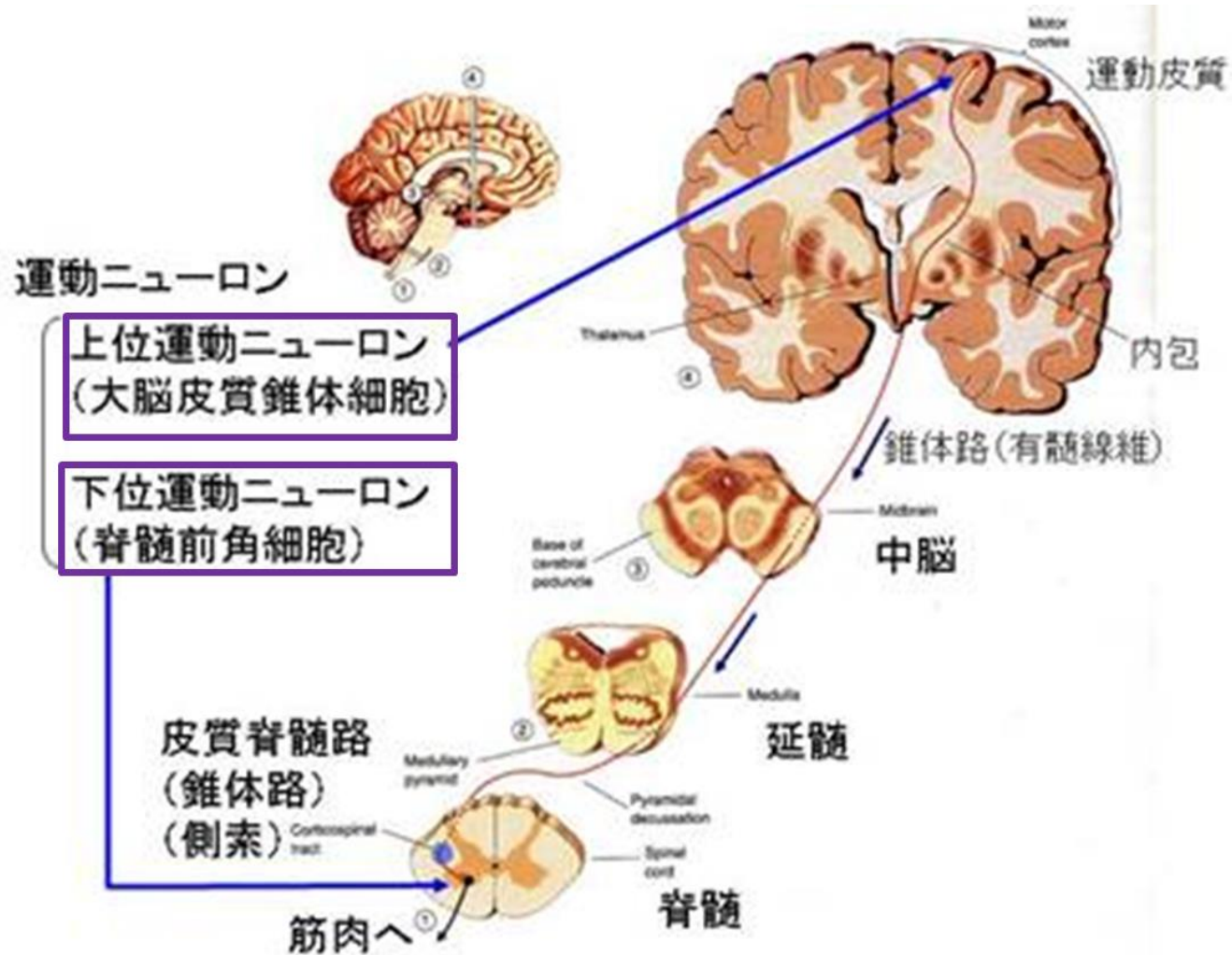


# 神経変性疾患と異常蓄積蛋白

異常蓄積蛋白	疾患例
$\alpha$ -シヌクレイン	レビー小体型認知症 パーキンソン病 多系統萎縮症
アミロイド $\beta$	アルツハイマー病
タウ蛋白	アルツハイマー病 ピック病 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核変性症
プリオン蛋白	クロイツフェルト-ヤコブ病
TDP-43	筋萎縮性側索硬化症 前頭側頭型認知症
FUS	筋萎縮性側索硬化症 前頭側頭型認知症
ポリグルタミン	ハンチントン病



# 随意運動の神経機構



# 筋萎縮性側索硬化症

## Amyotrophic lateral sclerosis:ALS

- 上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが障害
- 1869年に、フランスの脳神経内科医のシャルコー（1825～1893）によって初めて報告

□ヨーロッパ：シャルコー病

□アメリカ：ルー・ゲーリック病

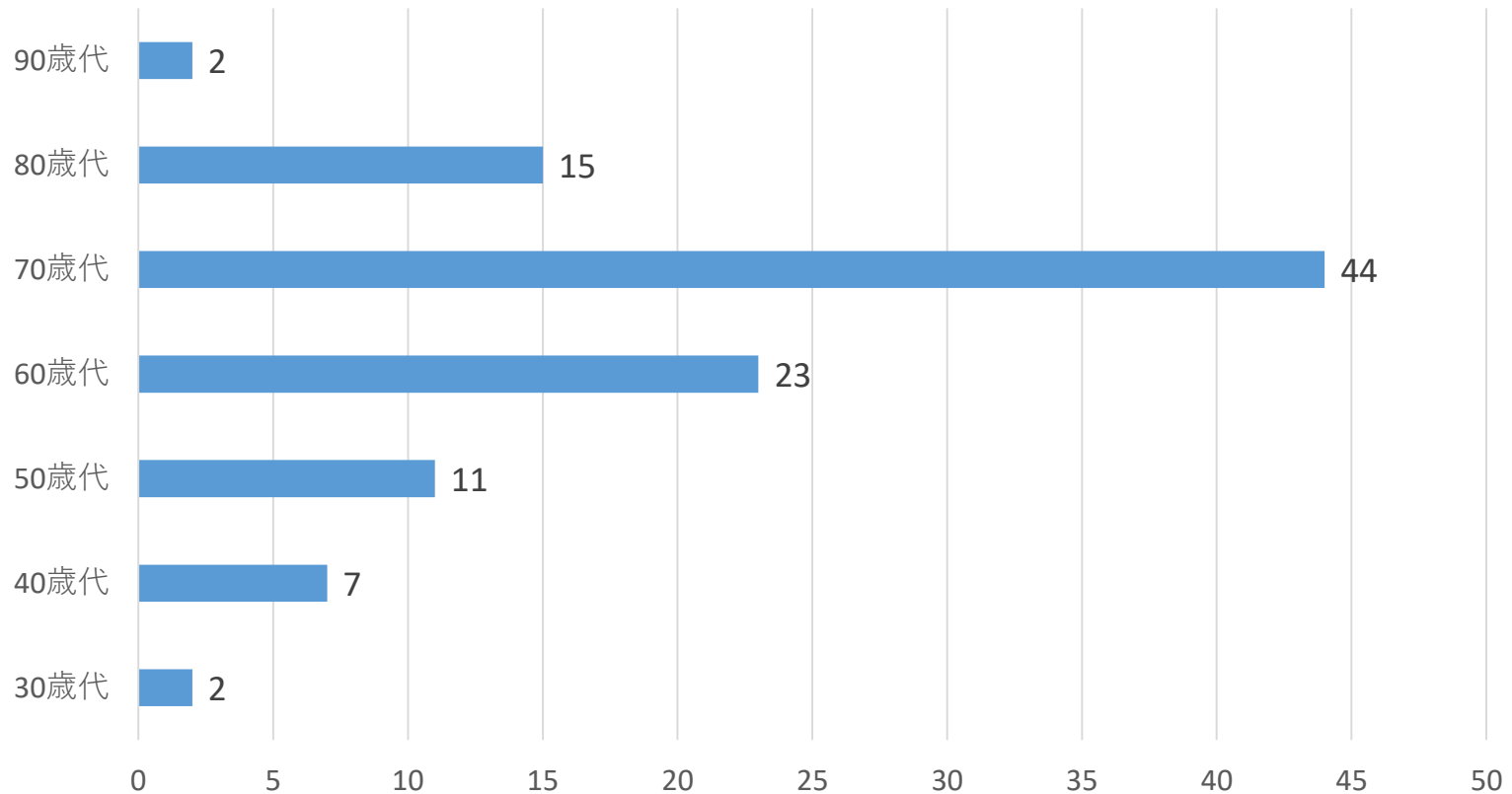


# 疫学

- 発症率：2.2人/10万人/年（男性＞女性）
- 有病率：9.9人/10万人
- 60歳～70歳がピーク
- 家族性の割合：5.1%



# 香川県におけるALS患者 の年齢構成



# ALSの症状

- 進行性の筋力低下・筋萎縮
- 初発症状および進展は多様
- 嚥下障害・呼吸障害
- 非運動症状も注目されている
  - ✓ 認知機能低下（行動障害・意欲低下・言語機能低下）
  - ✓ 情動調節障害
  - ✓ 疼痛
  - ✓ 気分障害
  - ✓ 睡眠障害
  - ✓ 流涎



# ALSの診断の流れ

□病歴が重要：進行性の筋萎縮・筋力低下

## □診察

① 上位運動ニューロン徴候

- ・ 痙縮・腱反射亢進・巧緻運動障害・病的反射陽性

② 下位運動ニューロン徴候

- ・ 筋萎縮・筋力低下・線維束性収縮

## □検査

① 神経生理検査

② 画像検査

# 上位運動ニューロン徴候

病的反射



クローヌス



# 下位運動ニューロン障害

舌の萎縮・線維束性収縮



線維束性収縮



# ALS診断基準の歴史

- 診断の確実度のグレード
  - ✓ Definite (明らか)
  - ✓ Probable (70%くらい)
  - ✓ Possible (30%くらい)
  - ✓ Suspected (疑い)
- El Escorial診断基準 (1994年)
- 改定El Escorial診断基準 (1998年)
- Awaji基準 (2008年)
- Up date Awaji基準 (2016年)

# Gold Coast診断基準（2019年）

## ALSか否か

1. 過去に正常の運動機能でありながら、病歴または複数回の診察により進行性の運動機能障害を認める
2. 脳幹・頸髄・胸髄・腰仙髄領域の少なくとも1領域で上位と下位運動ニューロン徴候（あるいは筋電図での脱神経所見）を認めること、あるいは身体2部位以上に下位運動ニューロン徴候（あるいは筋電図での脱神経所見）を認める
3. 検査により他疾患が除外される

# 重要なこと

- 初診時の症状は多種多様である
- 病歴と診察だけで診断出来るくらい進んでいる人もいれば、診断をつけるのが難しいくらい症状が軽い人もいます
- 進み方も人によって異なる
- 呼吸機能が保たれていれば、今後についてゆっくり決めていくことが可能



# 予後不良因子

- 高齡発症
- 球麻痺・呼吸障害で発症
- 診断基準に十分合致
- 前頭側頭型認知症
- 体重減少

# ALSの薬物療法

リルゾール	<ul style="list-style-type: none"><li>• グルタミン酸の放出を抑制</li><li>• 気管切開をせずに生存する期間のみ延長</li><li>• 運動機能の改善はなし</li><li>• 副作用：肝機能障害・間質性肺炎</li></ul>
エダラボン	<ul style="list-style-type: none"><li>• 抗酸化作用</li><li>• 運動機能低下抑制</li><li>• 副作用：肝機能障害・腎機能障害</li><li>• 経口薬が使用可能になって使用しやすくなった</li></ul>

# 対症療法①

認知機能障害	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 約半数に認知機能障害があるとされる</li><li>・ 遂行機能障害・興味関心の低下・脱抑制など</li><li>・ 有効性・安全性が確立された薬剤はなし</li></ul>
精神症状	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 不安・鬱状態になりやすい</li><li>・ 多職種連携による心理ケア・サポートが重要</li><li>・ 抗不安薬・抗うつ薬の使用</li></ul>
情動調節障害	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 感情と関係なく制御できない突発的な泣き・笑い</li><li>・ 抗うつ薬に使用（保険適応外）</li></ul>
不眠	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 睡眠の質の低下</li><li>・ 原因は様々</li><li>・ 呼吸障害・線維束性収縮・有痛性筋痙攣・痙縮や不動による痛み・嚥下障害・下肢静止不能症候群・気分障害</li></ul>
疲れやすさ	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 労作後に生じる可逆的な筋力低下</li><li>・ 全身の疲労感・倦怠感</li><li>・ 初期の呼吸障害の可能性</li><li>・ 確立された対症療法はなし</li></ul>

## 対症療法②

痛み	<ul style="list-style-type: none"><li>• 15から85%で痛みの経験</li><li>• 非ステロイド性鎮痛薬・オピオイド・抗痙縮薬・神経障害性疼痛</li><li>• リハビリテーション</li></ul>
呼吸苦	<ul style="list-style-type: none"><li>• 呼吸器疾患の鑑別</li><li>• 人工呼吸器導入・少量の酸素吸入・オピオイド導入</li><li>• 心理ケア・サポート</li></ul>
痙縮	<ul style="list-style-type: none"><li>• 理学療法</li><li>• 抗痙縮薬</li><li>• バクロフェン髄注療法（長期的な安全性・有効性は不明）</li><li>• ボツリヌス治療は禁忌</li></ul>
流涎	<ul style="list-style-type: none"><li>• 三環系抗うつ薬の抗コリン作用</li><li>• 低圧持続吸引器</li><li>• 唾液腺に対する放射線治療・ボツリヌス治療</li></ul>
便秘	<ul style="list-style-type: none"><li>• 頻度は多い（ドイツの報告では46%）</li><li>• 運動量の低下・腹圧の低下・食事内容の変化・量の減少・薬剤の影響</li></ul>
褥瘡	<ul style="list-style-type: none"><li>• 積極的な予防が重要（除圧・スキンケア・栄養管理）</li><li>• リスク因子：生活習慣病・虚血性心疾患・喫煙・飲酒</li></ul>

# リハビリテーションの目的

- 心身機能・日常生活活動を可能な限り維持
- 補助具などを用いて能力を発揮できるように改善
- 社会参加を促す
- 最終的に患者と家族の生活の質を維持・向上させる

# 四肢体幹に対する リハビリテーション

- 病期に適したリハビリテーションを行う
- 可動域エクセサイズは全病期に有効
- 過剰な運動負荷は逆効果
- ロボットリハビリテーションの普及に期待

# ALSの病理

## 何が起きているのかがわかる

### ①上位運動ニューロンの障害

- 大脳皮質運動野（中心前回）のベッツ細胞が変性・脱落
- 周辺はマクローファージが集積し、神経貪食現象がみられる
- 病変が強い場合グリア細胞の増殖（グリオーシス）を呈する

### ②下位運動ニューロンの障害

- 脳幹の運動核（迷走神経背側核、顔面神経核）の変性・脱落
- 脊髄前角の運動神経細胞の変性・脱落
- 仙髄オヌフ（Onuf）核は通常保たれる

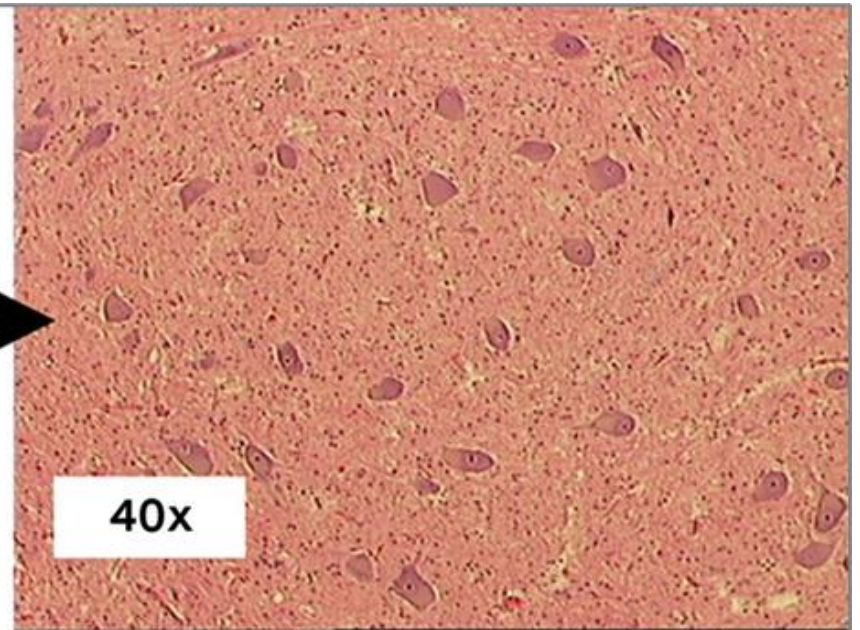
### ③異常構造物

- ブニナ小体 (Bunina body)
- スケイン様封入体 (skein-like inclusion)
- TDP-43封入体



Normal

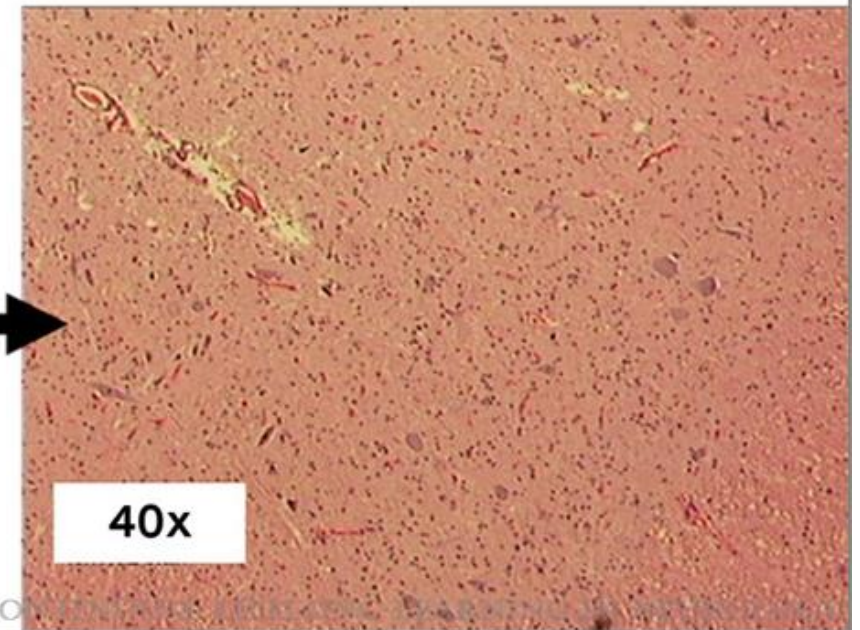
Lumbar spine: 12.5x



40x

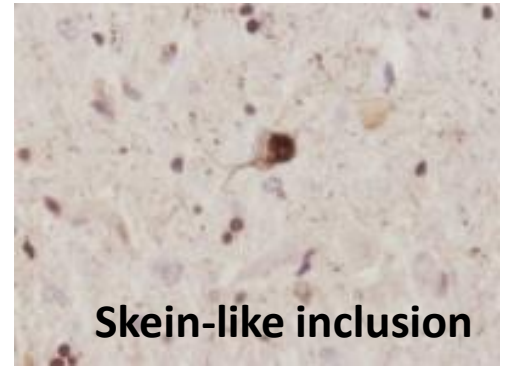
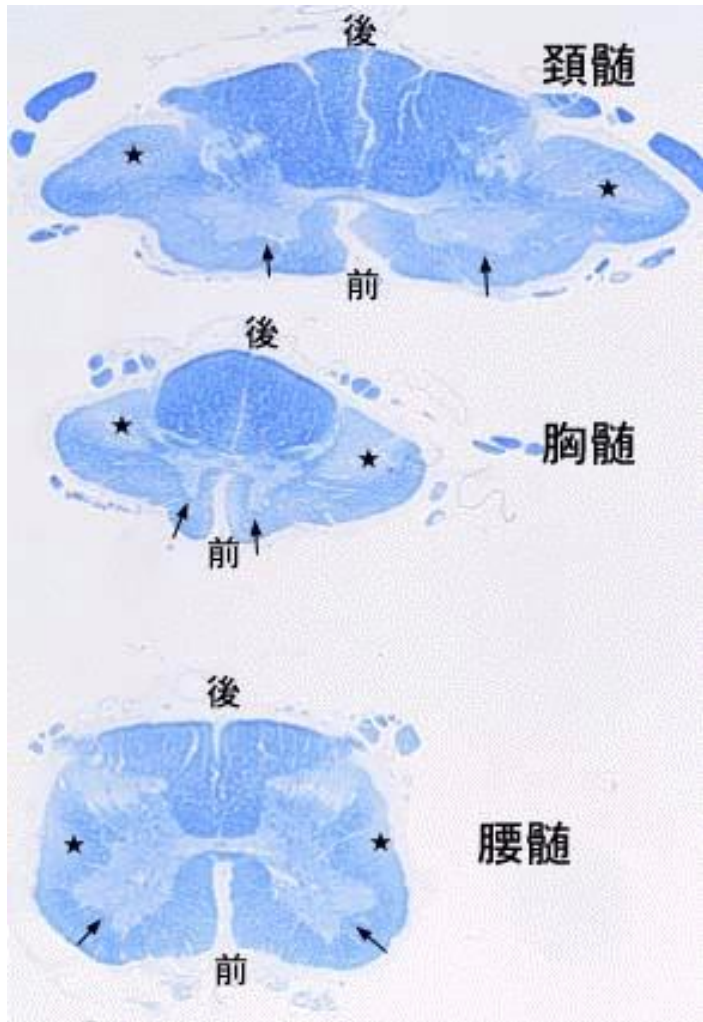
ALS

Lumbar spine: 12.5x

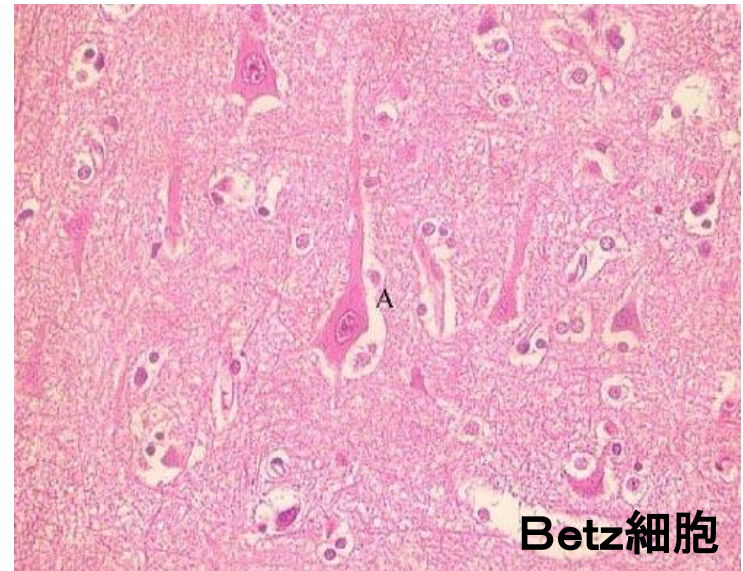
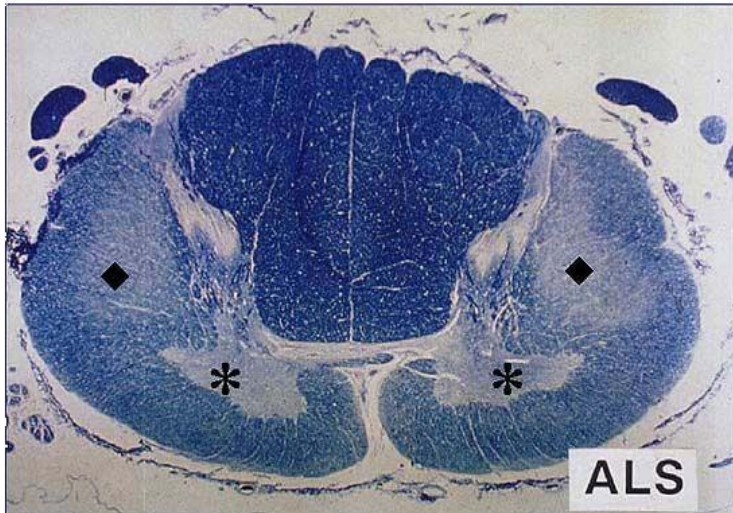
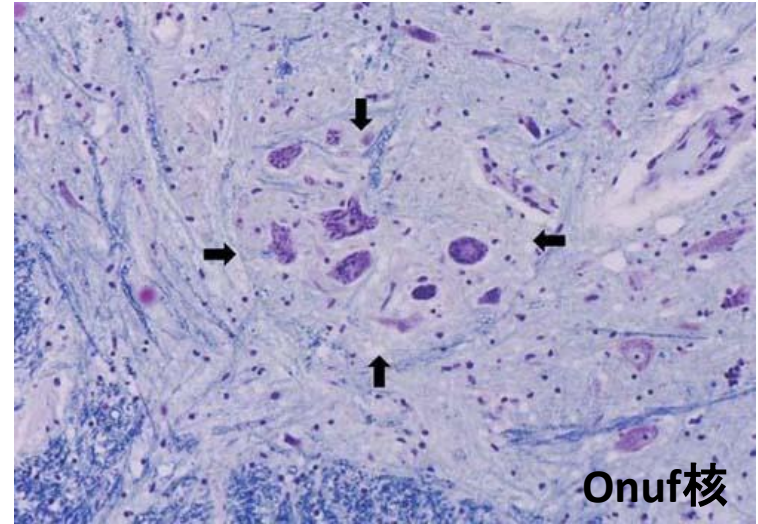
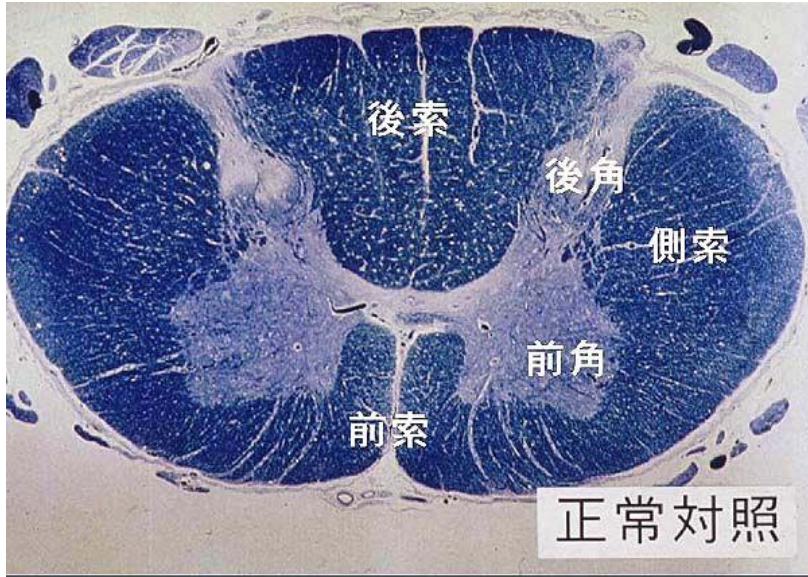


40x

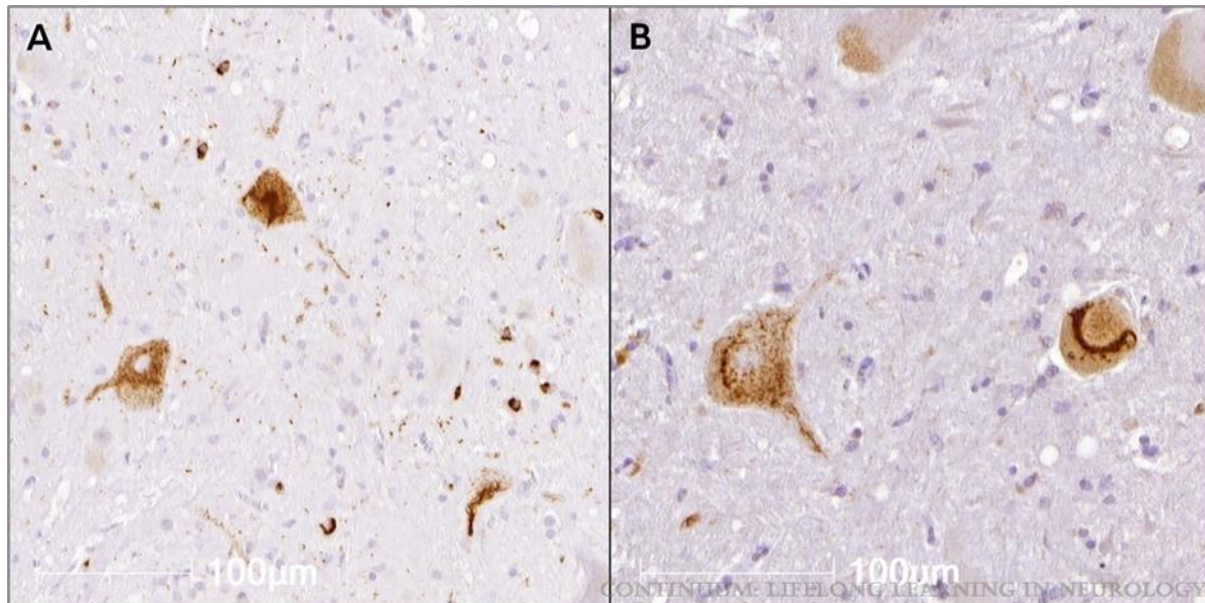








# ALS と TDP-43

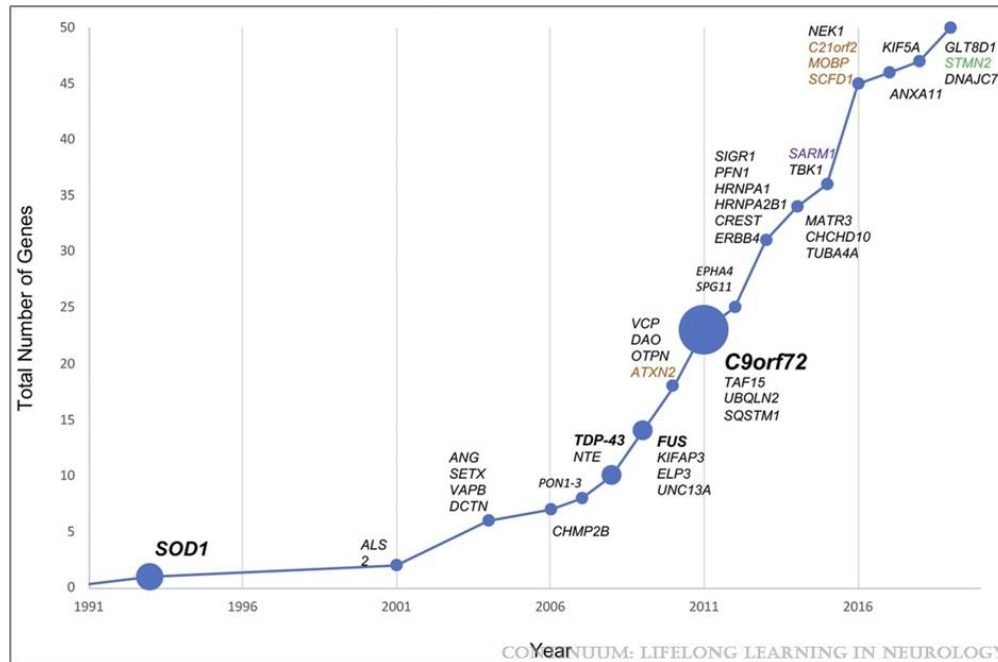


## □ TDP-43 : RNA結合蛋白

- ① 転写の制御
- ② RNAスプライシング
- ③ 安定化



# ALSと遺伝子



- 5 ~ 10% 遺伝性
- 20個異常の原因遺伝子が特定されているが、半分は同定されていない
- 遺伝子を調べる意義
  - ✓ 病態の解明につながる可能性がある

# ALSの発症機序

- 老化
- AMPA型グルタミン酸受容体のRNA編集異常
- 軸索輸送障害
- 酸化ストレス
- 非細胞自律性神経変性
- オートファジー
- その他
  - ミトコンドリア異常・神経栄養因子機能障害
  - 性ホルモン・コレステロール代謝・血管新生障害

# ①老化

- 加齢とともに発症率増加
- 病理学的に加齢により運動ニューロンが脱落
- 加齢による運動ニューロンの脆弱性亢進？

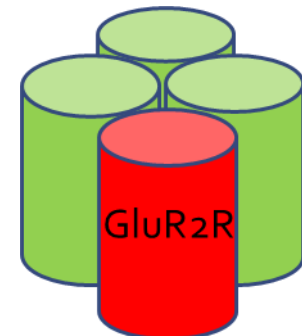
# AMPA型グルタミン酸受容体

- 受容体：生物の体にあつて、外界や体内からの何らかの刺激を受け取り、情報として利用できるよつに変換する仕組みを持った構造

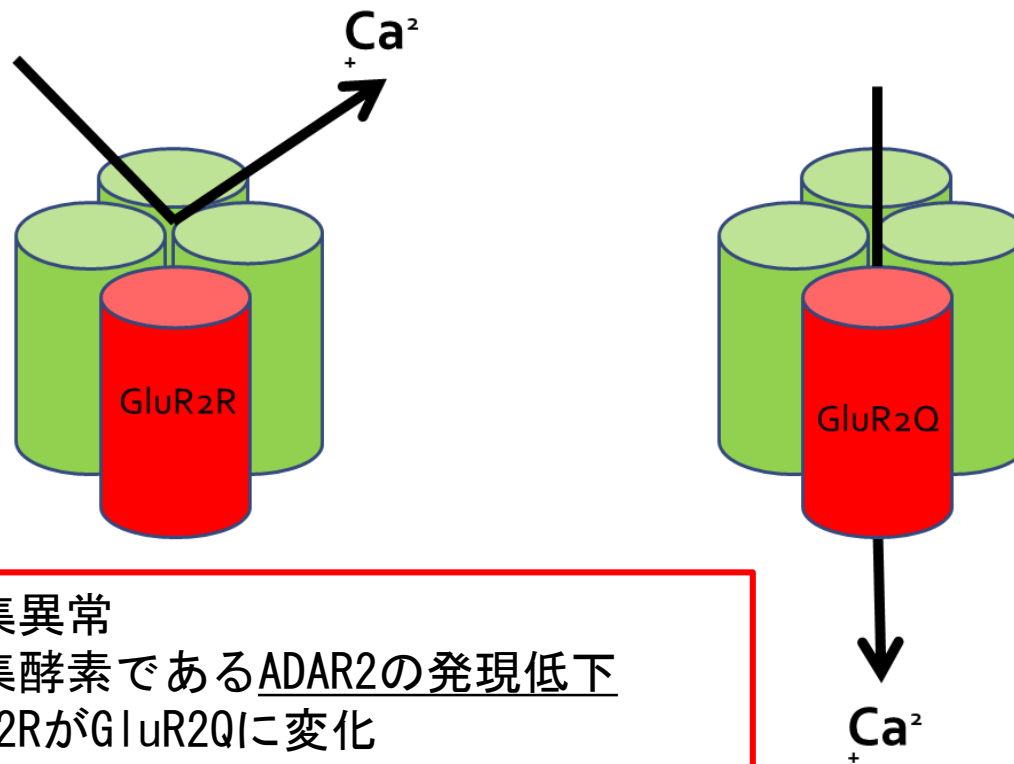


- AMPA型グルタミン酸受容体

- GluR1・GluR2・GluR3・GluR4の4種類からなる
- 中枢神経に広く分布



## ②AMPA型グルタミン酸受容体の RNA編集異常



RNA編集異常

RNA編集酵素であるADAR2の発現低下

→GluR2RがGluR2Qに変化

→ $\text{Ca}^{2+}$ の流入

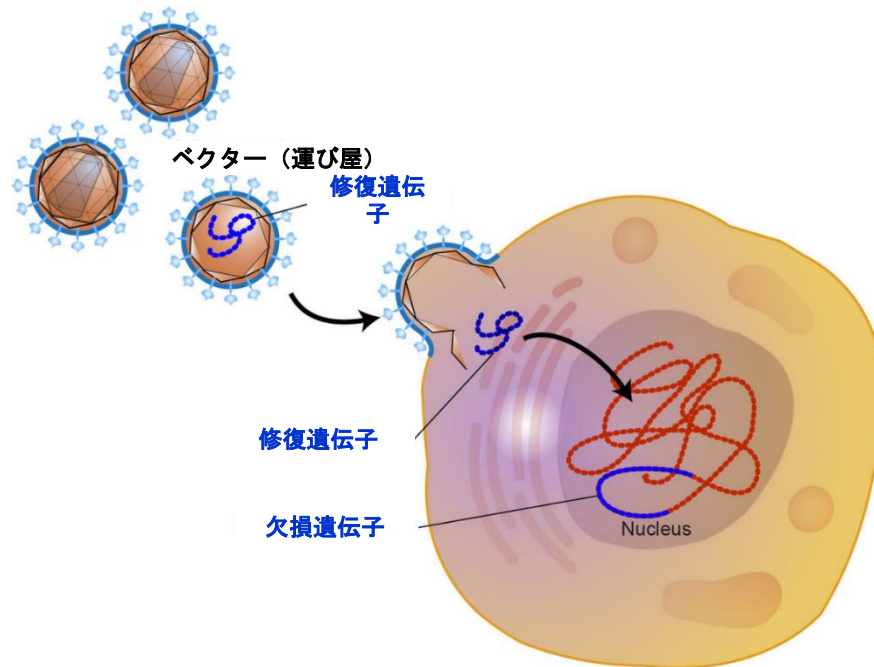
→細胞死

ADAR2 : Adenosine deaminase acting on RNA2



# 遺伝子治療とは

□異常な遺伝子を持っているため機能不全に陥っている細胞の欠陥を修復・修正することで病気を治療する手法



# ALSの遺伝子治療

- 孤発性ALSの患者が対象
- ADAR2遺伝子を含む治療薬を髄腔内に投与
- 6人に対し有効性・安全性を確認予定
- 1例目が施行

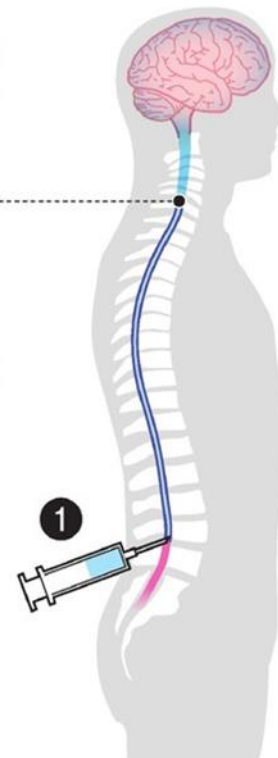
## ALSに対する治験のイメージ

① 遺伝子治療薬を腰から注入

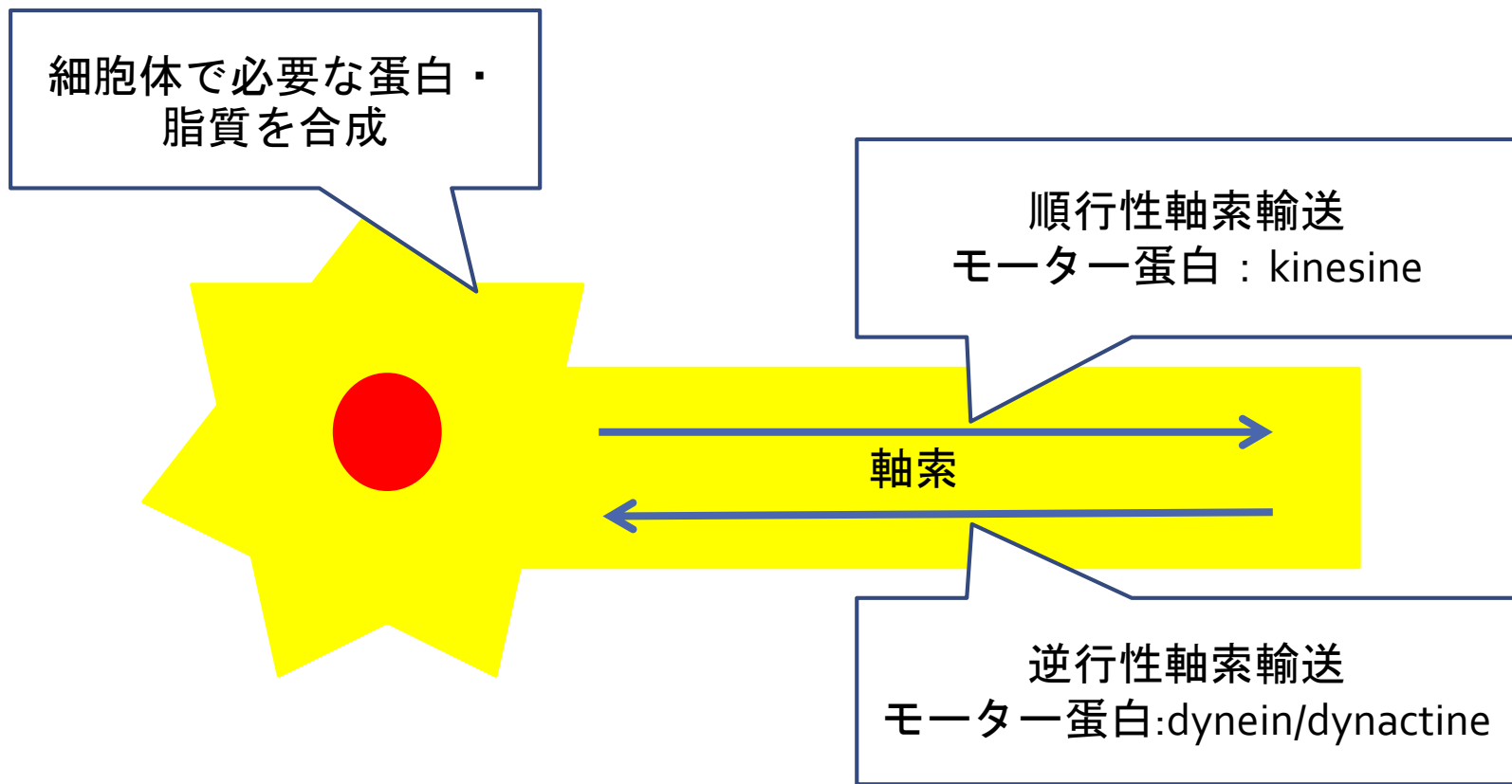
② カテーテルを通じて首のあたりに投与

③ 遺伝子の機能を補う

↓  
症状進行を抑えることをめざす



### ③軸索輸送障害



直接・間接的なモーター蛋白の機能低下→軸索輸送障害→運動ニューロン変性

## ④酸化ストレス

- 活性酸素が産生され障害作用を発現する生体作用と（酸化作用）、生体システムが活性酸素を直接解毒したり、生じた障害を修復したりする生体作用（抗酸化作用）との間で、均衡が崩れた状態
- 脳神経・運動神経は酸素消費量が高く、酸化ストレスに脆弱

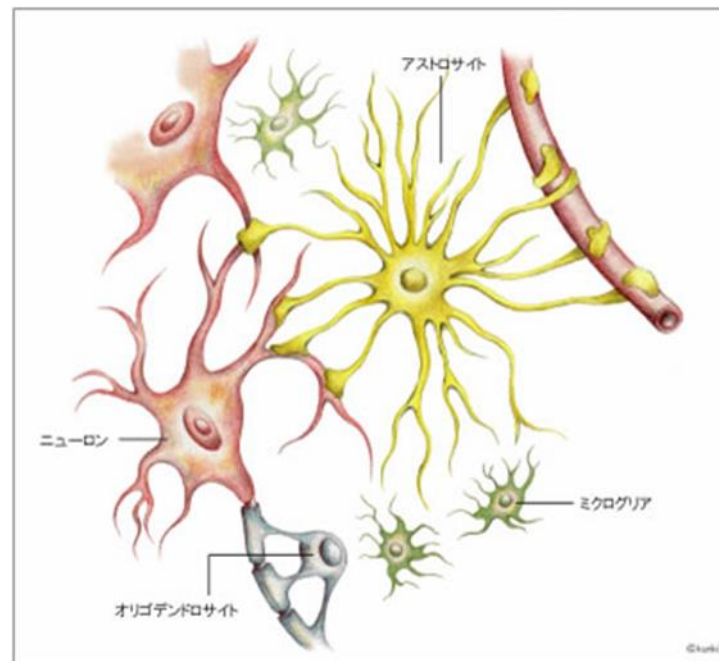


## ⑤非細胞自律性神経変性

□グリア細胞：神経系を構成する神経細胞以外の細胞

活性化

炎症性サイトカイン上昇  
神経保護機能の低下  
自然免疫系  
酸化ストレス





*"For the greatest benefit to mankind"*  
*Alfred Nobel*



Photo: Mari Honda

# 2016

## NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

# Yoshinori Ohsumi

 [Nobelprize.org](http://Nobelprize.org)

The Official Web Site of the Nobel Prize

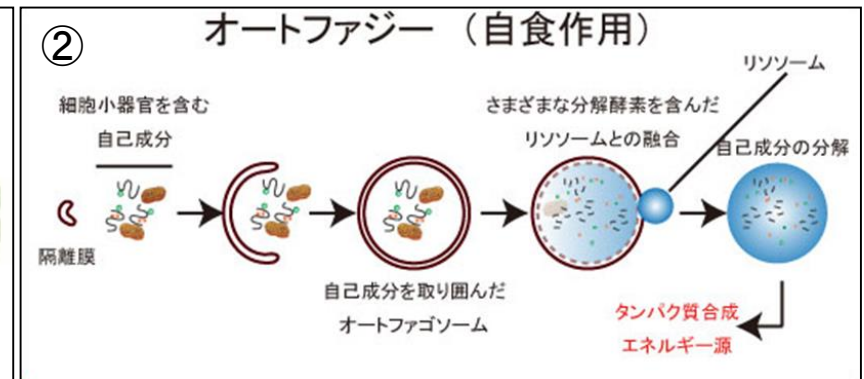
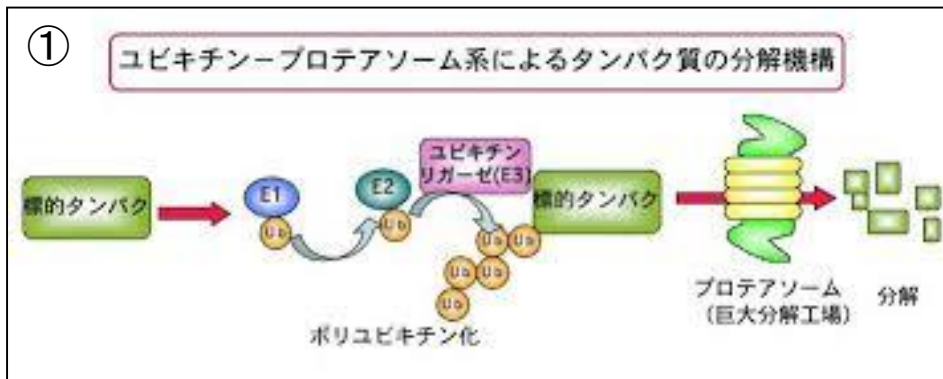
# なぜ異常蛋白の蓄積が起こるか？

□細胞の恒常性維持→蛋白質の品質管理が必要

□蛋白質分解経路の破綻

①ユビキチン—プロテアソーム系

②オートファジー—ライソソーム系



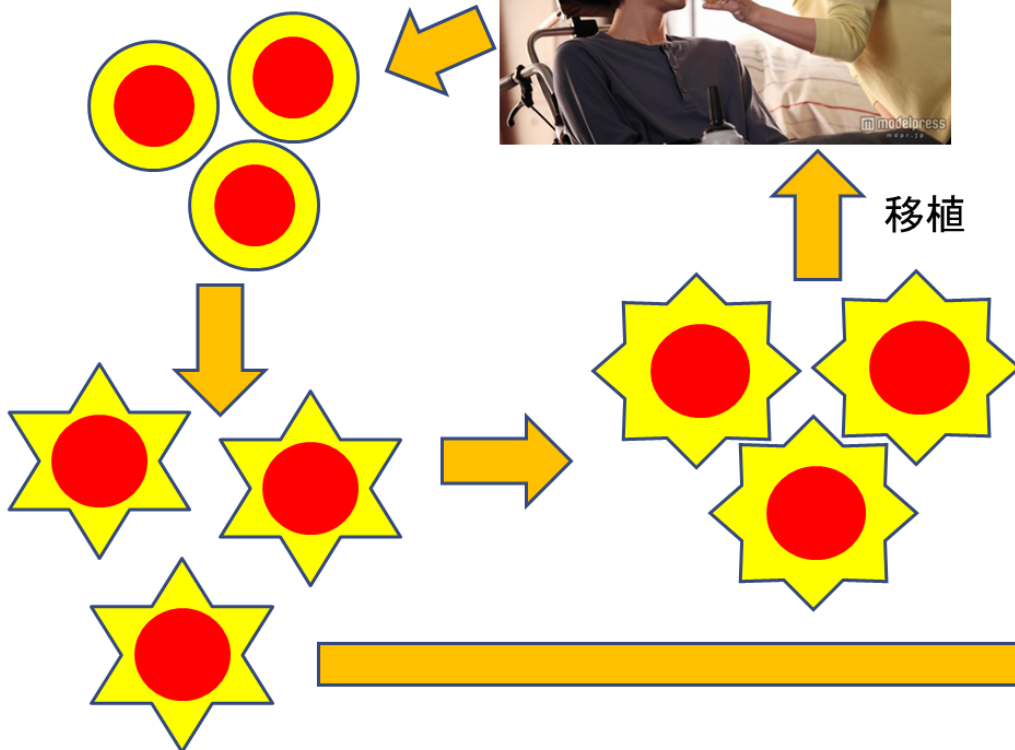
タグをつけて処理場に輸送し分解



生ごみ処理機でゴミを処理

# ALSにおける再生医療の展望

幹細胞（iPS細胞・ES細胞など）



神経幹細胞に分化

移植

病態再現  
病態解明  
治療薬の開発



# 再生医療の現状

□現時点では有効性を示す科学的根拠が乏しく、再生医療は確立していない

□成功する条件

- ① 移植された幹細胞由来の運動神経が十分成長する
- ② 運動神経が障害されるという病態に関わる環境を克服する

# iPS細胞を使った創薬

## ボスチニブ

- 白血病の治療薬
- 5/9人で進行が停止
- Src/c-AbIシグナル伝達の阻害
- オートファジーの促進
- ミトコンドリアの機能障害の改善

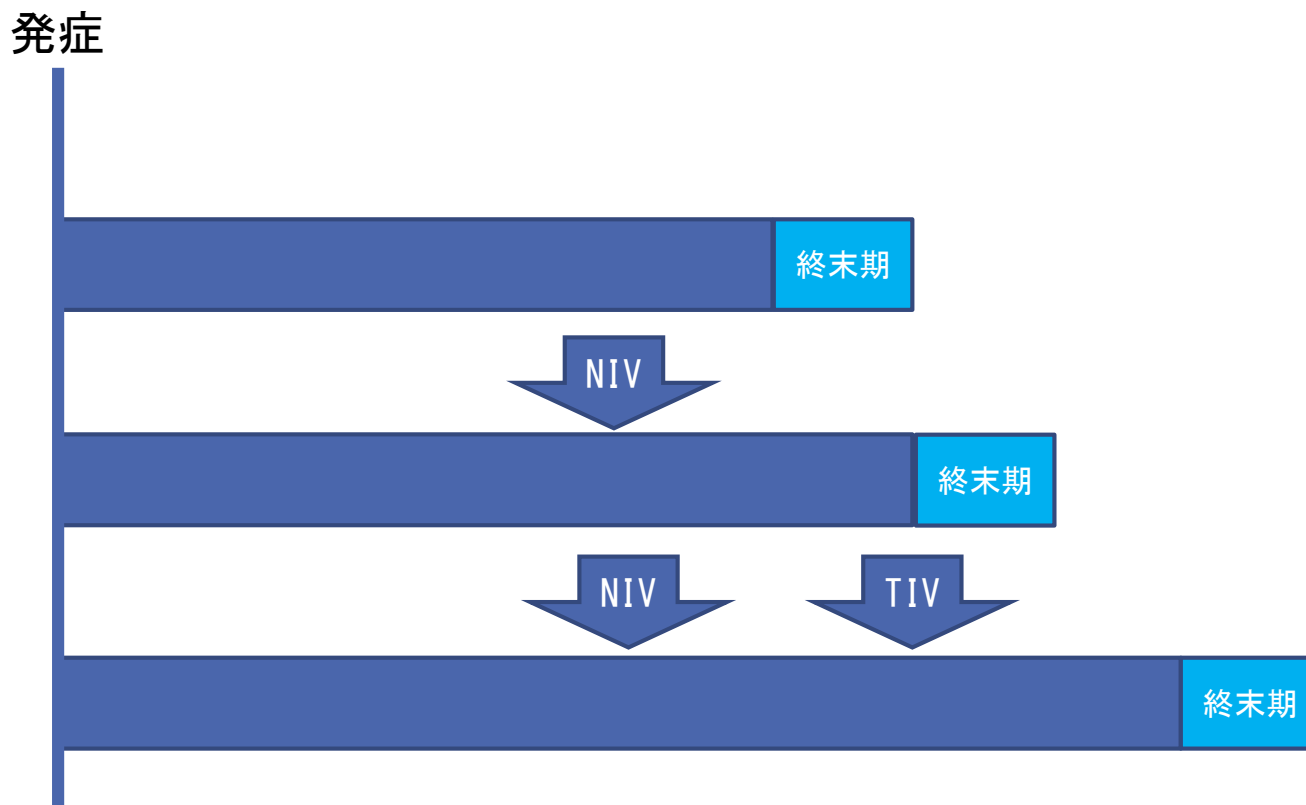
## ロピニロール

- パーキンソン病に対する治療薬
- 195日延長
- ミトコンドリアの機能障害の改善
- 異常蛋白質の凝集抑制
- 酸化ストレスの軽減
- アポトーシスの抑制

# 終末期とは

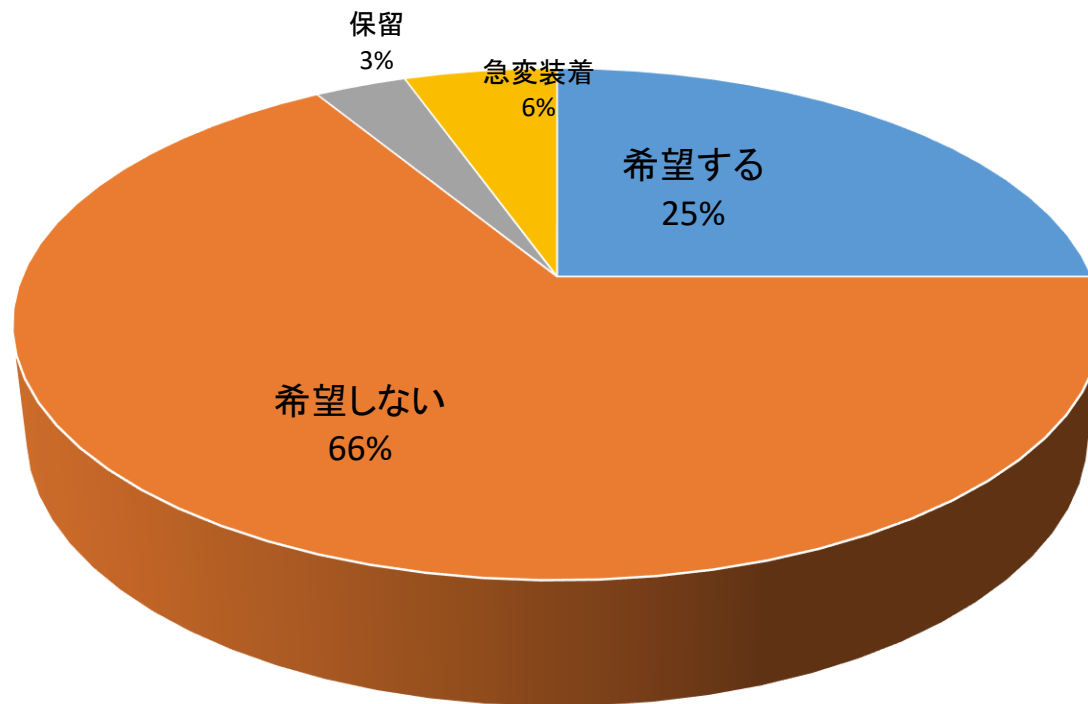
1. 医師が客観的な情報を基に、治療により病気の回復が期待できないと判断すること
2. 患者が意識や判断力を失った場合を除き、患者・家族・医師・看護師等の関係者が納得すること
3. 患者・家族・医師・看護師等の関係者が死を予測し対応を考えること

# ALSの終末期は3パターン



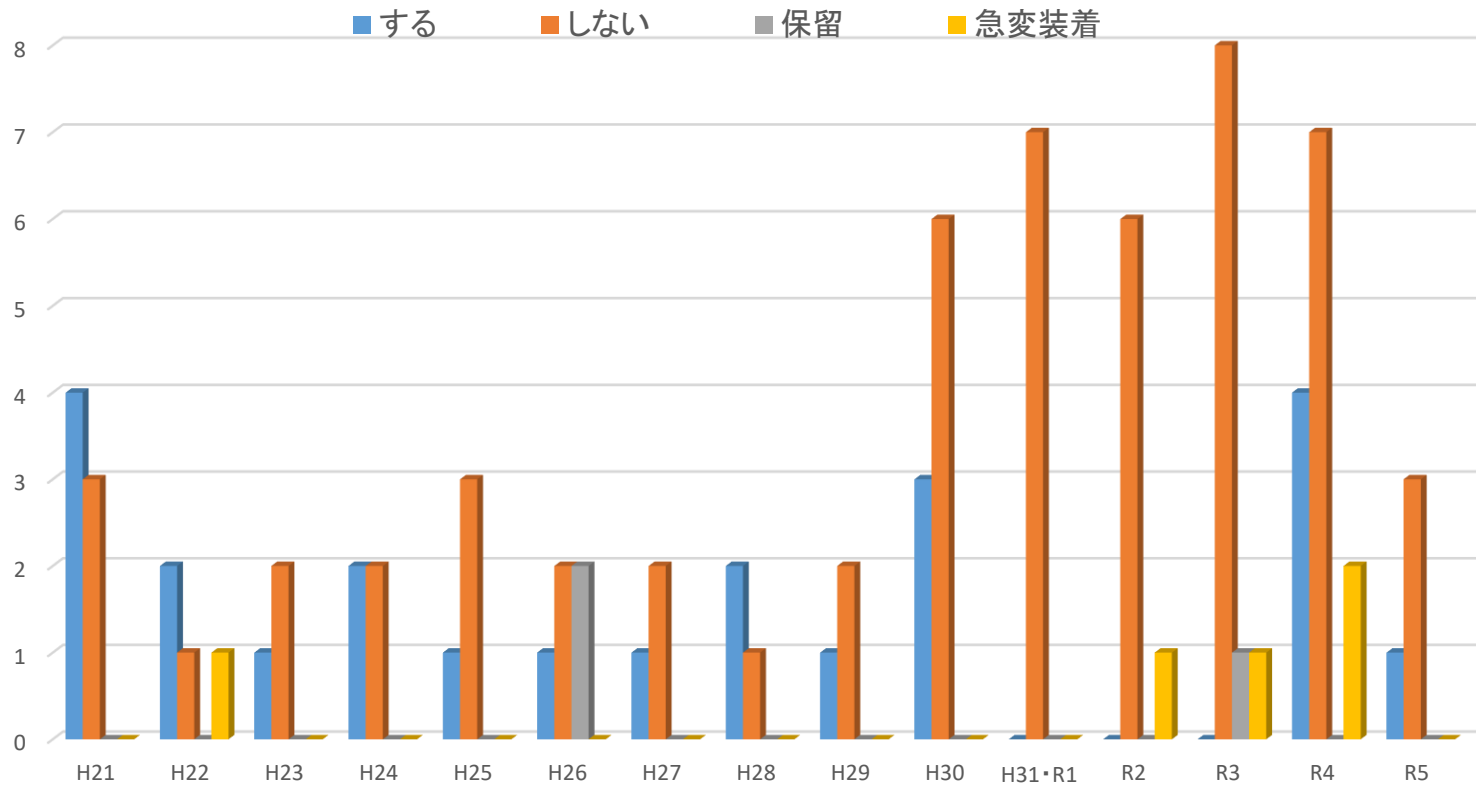
非侵襲的人工換気：NIV  
気管切開下人工換気：TIV

# 高松医療センターにおける 気管切開・人工呼吸器装着希望の有無



n=92

# 年度別



# 繋ぐ

- 香川県はALS患者さんにとって療養環境は比較的整っている
- 診断までに時間を要している場合がある
- ALSを克服するための土壌が育っていない印象（遺伝子・病理）

