

筋萎縮性側索硬化症

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

国立病院機構 千葉東病院 脳神経内科
武田 貴裕

COI開示

演者 武田貴裕

開示すべきCOI関係にある企業はありません

本日の話題

- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の歴史
- ALSの疫学
- ALSの臨床像
- ALSの症例提示
- ALS患者さんの決断
- ALSの治療
- コミュニケーションツールについて

ALSの歴史



サルペトリエール病院

- 1860年台、パリのサルペトリエール病院の神経内科医師Jean-Martin Charcotによって疾患概念が提唱
- 1870年台になり「Sclérose latérale amyotrophique」との呼称を提唱
- 日本では渡邊榮吉が1892年「筋萎縮性側索硬変症」、川原汎が1897年に「筋萎縮性側索硬結」と記載
- Charcotのもとに留学（1890～1892年）した三浦勤之助によって1902年「筋萎縮性側索硬化症」と記載
- 欧州では「Charcot' disease」、北米では「Lou Gehrig's disease」と呼ばれることも多い



Jean-Martin Charcot
(1825-1893)



三浦勤之助
(1825-1893)

ALSの疫学

- 60~70歳台で発症
- 有病率は人口10万人あたり5~10人
- 発症率は人口10万人あたり1.6~2.8人/年
- 家族性は約5%
- 多くは上位運動ニューロン徴候および下位運動ニューロン徴候の両方を呈する
- 男性が女性より1.3~1.4倍多い
- 球麻痺型は高齢者に多い
- Flail arm syndromeは男性が女性より約2倍ほど多い

運動ニューロン系～構造と機能～

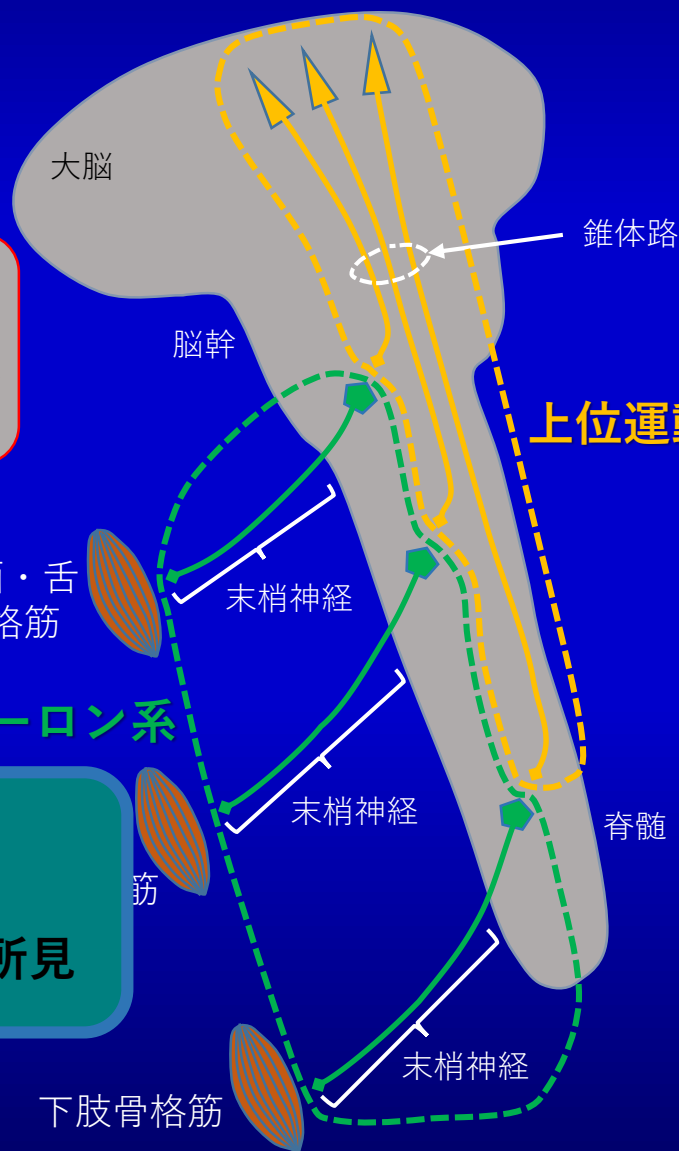
運動ニューロンとは？
骨格筋を駆動する神経細胞のこと

- ・ 痙性
- ・ 腱反射の亢進

下位運動ニューロン系

- ・ 筋萎縮
- ・ 筋線維束収縮
- ・ 針筋電図での脱神経所見

上位運動ニューロン系



▲ 大脳皮質錐体細胞

● 脳幹運動神経核細胞
脊髄前角細胞

ALSの臨床像

運動ニューロン疾患

ALSには多様な
臨床表現型が存在
する

古典型ALS

(筋萎縮性側索硬化症)

原発性側索硬化症
(PLS)

進行性球麻痺
(PBP)
(球麻痺型)

進行性
筋萎縮症
(PMA)

前頭側頭型
認知症 (FTD)
を伴うALS

約半数)

片麻痺性
ALS

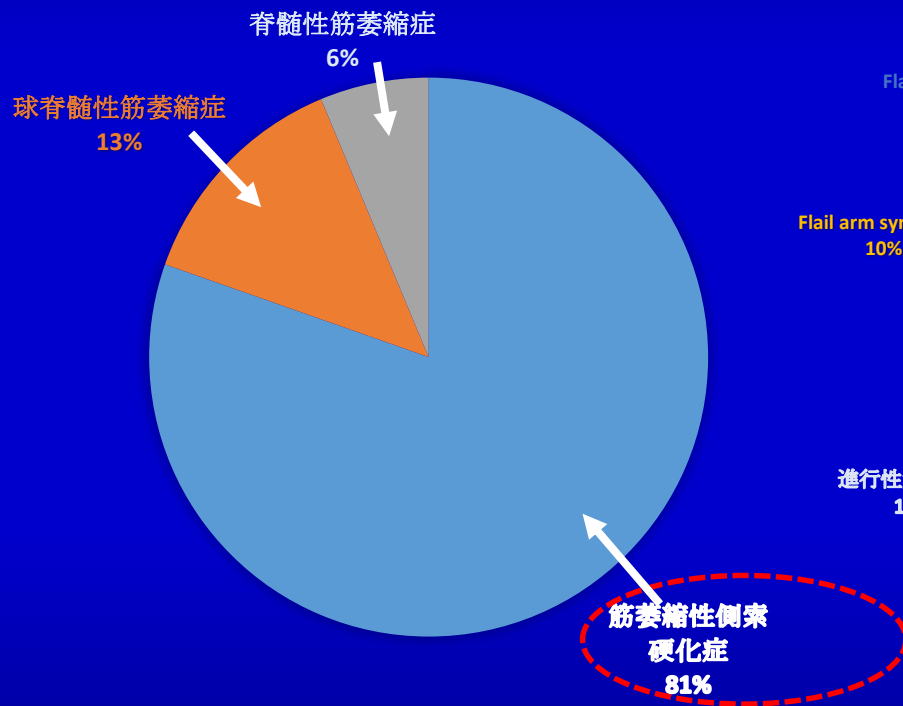
家族性
ALS

脊髄性筋萎縮 (SMA)

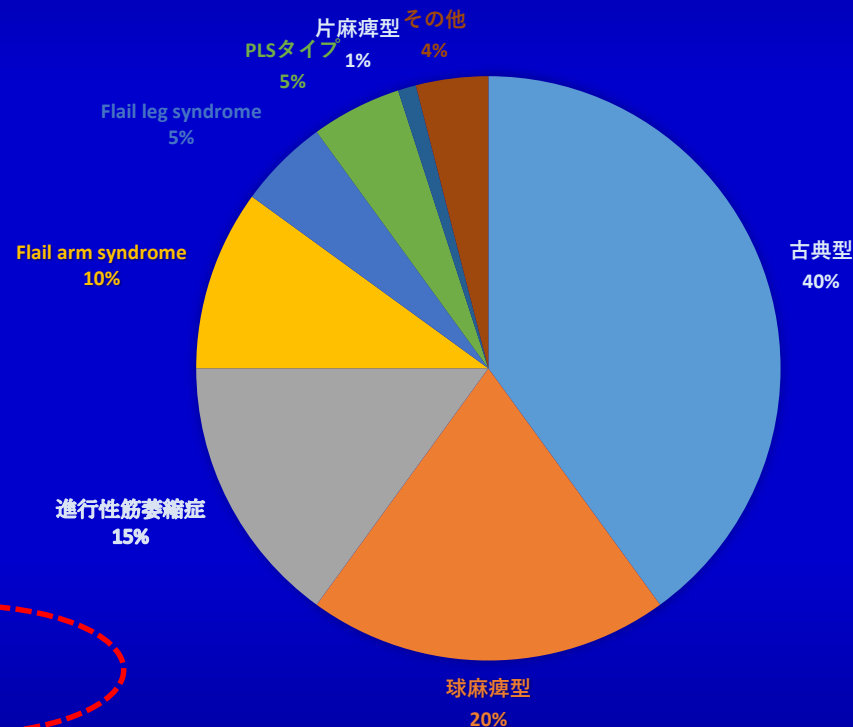
- ・ Werdnig-Hoffmann病
- ・ Kugelberg-Welander病

ALSの臨床像

運動ニューロン疾患分類



筋萎縮性側索硬化症の臨床亜型

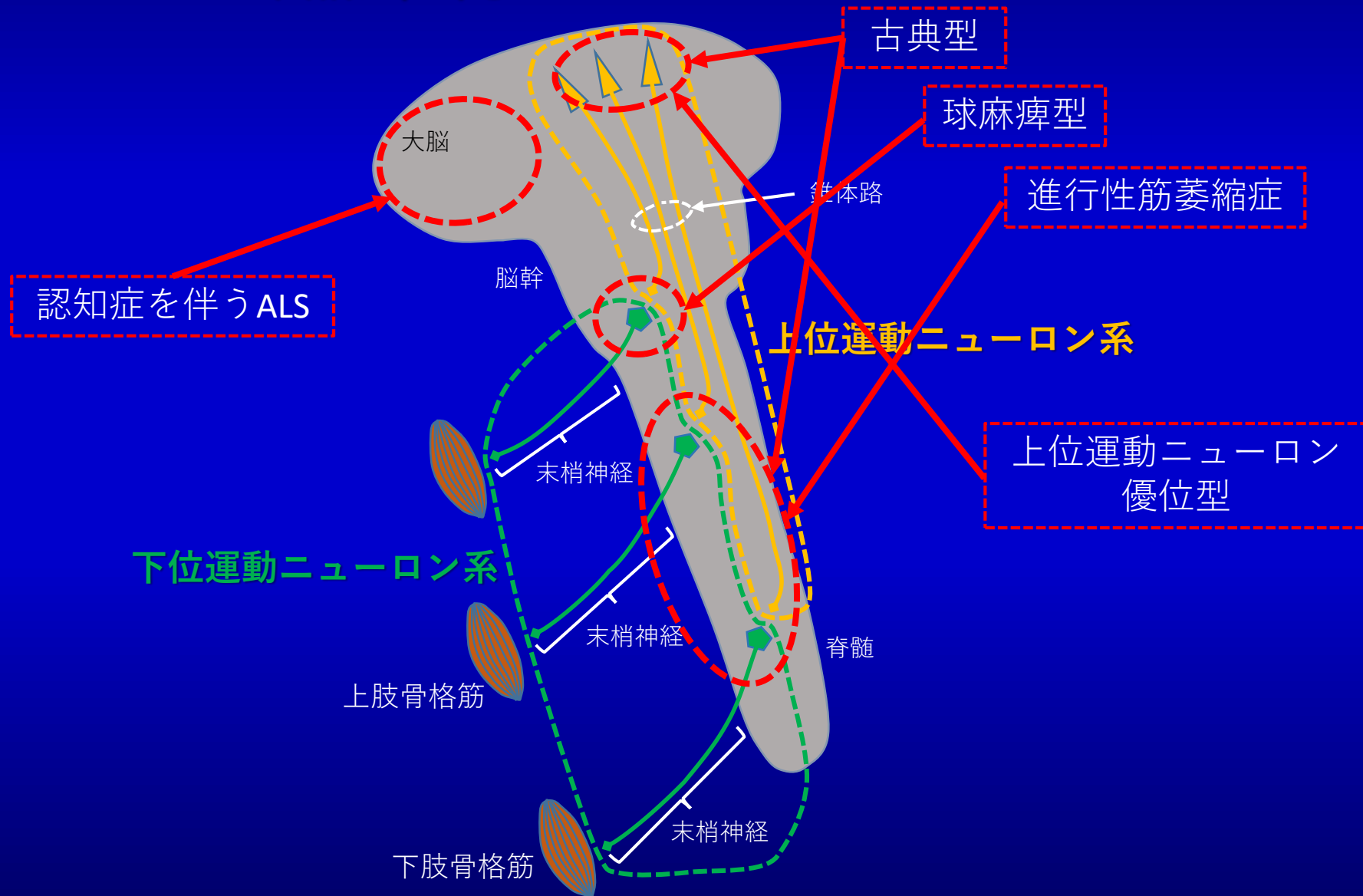


Chiò et al JNNP 2011
Swinnen et al Nat Rev Neurol 2014

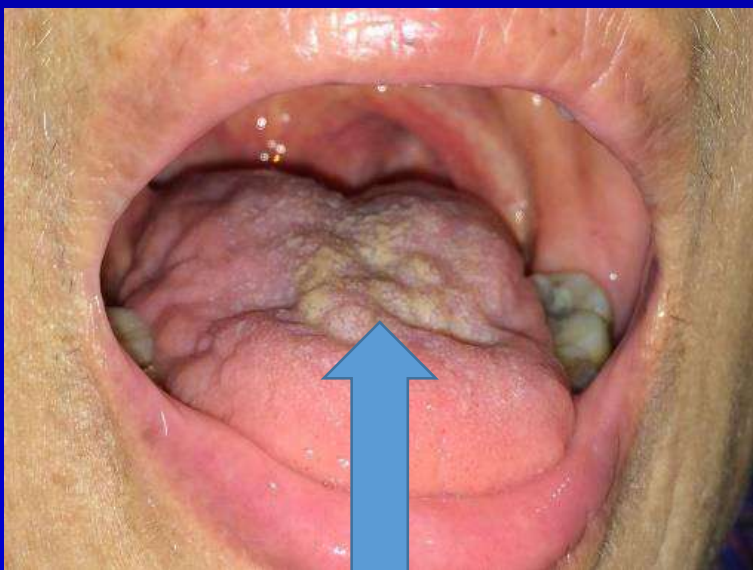
ALSの臨床像

- 古典型（Charcot型）四肢筋力低下+腱反射亢進
- 球麻痺型 構音障害で発症
- 進行性筋萎縮症 四肢筋萎縮で発症
- 上位運動ニューロン優位型 痙性、腱反射亢進
- 片麻痺型 片側の上位運動ニューロン優位型
- 認知症を伴うタイプ 前頭側頭型認知症

ALSの臨床像



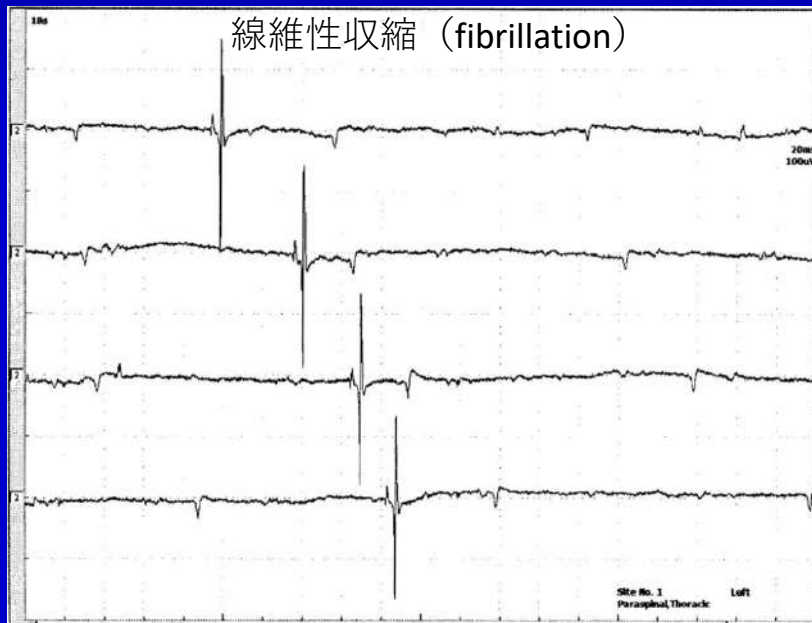
ALSの臨床像



舌の萎縮

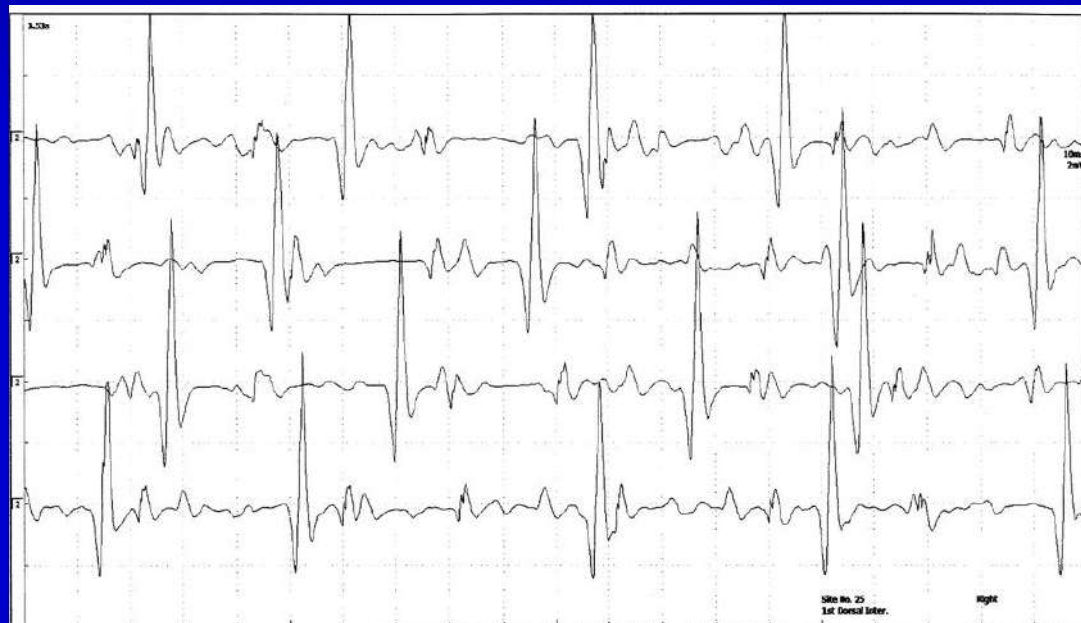


ALSの臨床像（針筋電図）



安静時

線維束性収縮 (fasciculation)
線維性収縮 (fibrillation)
陽性棘波 (Positive sharp wave)



随意収縮時

高振幅運動単位電位 (High amplitude MUP)
多相性運動単位電位 (Polyphasic MUP)
運動単位減少

症例提示

ALS症例1 64歳女性 古典型ALS

- 59歳 両下肢の筋力低下を自覚
- 60歳 両手の脱力を自覚
起き上がりにくい感じを自覚
杖歩行となった
- 61歳 大学病院にて精査されALSと診断
リルゾール内服、エダラボン点滴
嚥下障害・構音障害出現し徐々に悪化
- 62歳 当院受診
努力性肺活量81%、嚥下障害強く胃瘻造設
- 63歳 COVID-19罹患するも軽症で回復
- 64歳 在宅酸素・コミュニケーションツール導入

ALS症例2 66歳女性 球麻痺型ALS

- 56歳 呂律の回らない感じを自覚
精査にてALSと診断
- 57歳 嚥下障害が出現
- 58歳 胃瘻造設
- 59歳 呼吸不全→気管内挿管・人工呼吸器装着
- 60歳 頑固さ、無配慮さなど出現
- 63歳 副鼻腔炎、中耳炎
- 65歳 上腸間膜動脈症候群をきたし入院
- 66歳 虚血性腸炎→腸管穿孔をきたし死亡

ALS患者さんの決断

ALSと診断

治療

リルゾールは朝夕食前1錠ずつ内服

エダラボンは初回は14日間
2クール目以降は14日あけて14日間の
うち10日間 点滴治療

処置

胃瘻

メリット：誤嚥性肺炎の可能性軽減
経鼻胃管を回避可→在宅や施設入所も選択可

デメリット：周術期疼痛、周術期合併症

気管切開・人工呼吸器

メリット：生存期間を延長できる

デメリット：生存期間を延長したゆえの苦痛が続く
自発呼吸が皆無となってしまったら
外したくても外せない

ALSの治療

ALSの治療

- 薬物療法
 - リルゾール
 - ラジカット
- 栄養管理
 - 経管栄養法
- 呼吸サポート
 - 気管切開陽圧人工換気（TPPV）
 - 非侵襲的陽圧人工換気（NIPPV）
- リハビリテーション
- コミュニケーションツール支援

ALSの治療～薬物療法～

- グルタミン酸ストレス → **リルゾール** NEJM1994
- スーパーオキシドの過剰産生による（周辺細胞を含む）細胞死 → **エダラボン**
Amyotroph Lateral Scler 2014
- 蛋白（ex. TDP-43）の機能異常・異常凝集
- 異常蛋白の分解系の異常
- ミトコンドリアの異常
など

リルゾール

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

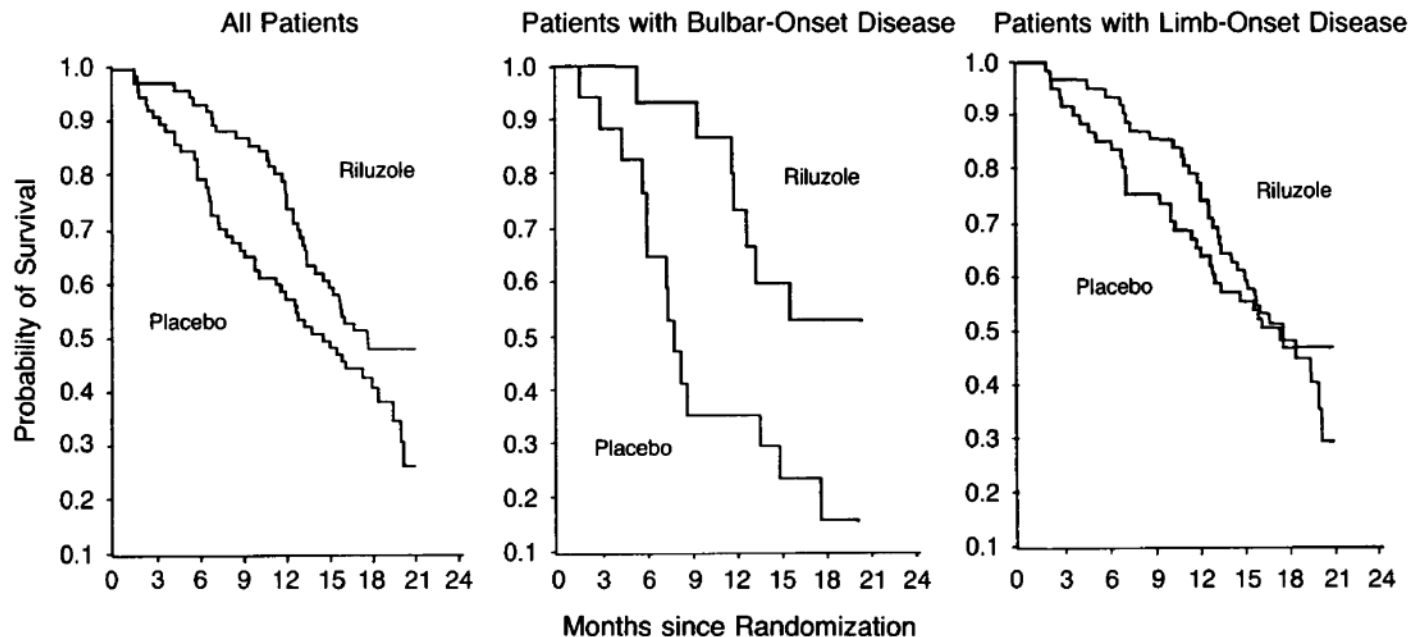
Volume 330

MARCH 3, 1994

Number 9

A CONTROLLED TRIAL OF RILUZOLE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

G. BENSIMON, L. LACOMBLEZ, V. MEININGER, AND THE ALS/RILUZOLE STUDY GROUP*



エダラボン

Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2014; 15: 610–617

KOJI ABE¹, YASUTO ITOYAMA², GEN SOBUE³, SHOJI TSUJI⁴, MASASHI AOKI²,
MANABU DOYU⁵, CHIKUMA HAMADA⁶, KAZUOKI KONDO⁷, TAKATOMO YONEOKA⁷,
MAKOTO AKIMOTO⁷ & HIIDE YOSHINO⁸; ON BEHALF OF THE EDARAVONE ALS
STUDY GROUP

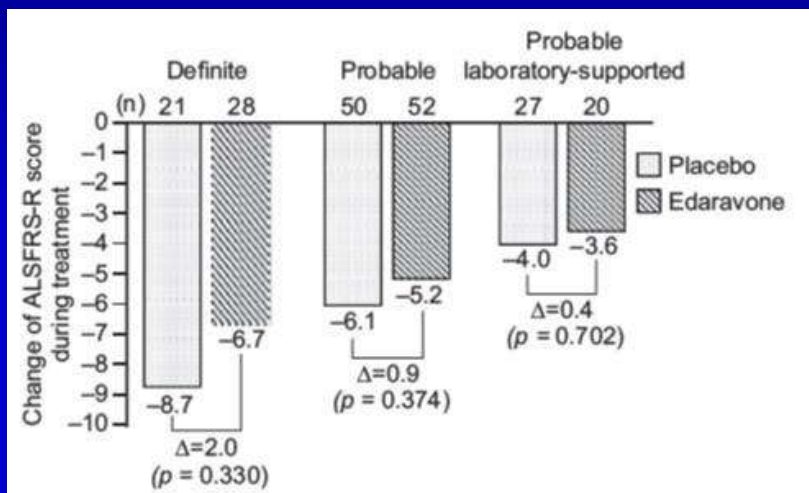
プラセボ対象二重盲検比較試験（検証的試験1回目）

対象：ALS患者名（ラジカット群101名、プラセボ群104名）

選択基準

El Escorial改訂 Airlie House 診断基準	ALS 重症度分類	努力性 肺活量	罹病期間	ALSFRS-R スコア	年齢
「Definite」 「Probable」 「Probable-laboratory-supported」	1、2度	70%以上	3年以内	・前観察期スコアの変化 -1～-4点	満20歳以上 75歳以下

エダラボン



ALSFRS-R値に有意差なし

Table II. Change in endpoints during treatment.

	Change in endpoints during treatment (ANCOVA)				Repeated-measures analysis			
	Adjusted mean change LS Mean $\pm$ S.E.		Inter-group difference in adjusted mean change		Adjusted mean LS Mean $\pm$ S.E.		Inter-group difference in adjusted mean LS	
	Placebo	Edaravone	LS Mean $\pm$ S.E. (95% C.I.)	p value	Placebo	Edaravone	Mean $\pm$ S.E. (95% C.I.)	p value
Primary endpoint ALSFRS-R	-6.35 $\pm$ 0.84 (99)	-5.70 $\pm$ 0.85 (100)	0.65 $\pm$ 0.78 (-0.90 - 2.19)	0.411	37.43 $\pm$ 0.46	38.08 $\pm$ 0.47	0.65 $\pm$ 0.44 (-0.22 - 1.52)	0.141
Secondary endpoint %FVC	-17.49 $\pm$ 2.39 (99)	-14.57 $\pm$ 2.41 (100)	2.92 $\pm$ 2.24 (-1.49, 7.33)	0.193	87.30 $\pm$ 1.56	88.56 $\pm$ 1.59	1.26 $\pm$ 1.46 (-1.63, 4.15)	0.390
Grip strength	-5.71 $\pm$ 0.69 (99)	-4.81 $\pm$ 0.69 (100)	0.89 $\pm$ 0.64 (-0.37, 2.16)	0.165	13.22 $\pm$ 0.42	13.83 $\pm$ 0.43	0.60 $\pm$ 0.40 (-0.18, 1.38)	0.130
Pinch strength	-1.03 $\pm$ 0.15 (99)	-0.83 $\pm$ 0.15 (100)	0.20 $\pm$ 0.14 (-0.08, 0.48)	0.165	2.62 $\pm$ 0.11	2.83 $\pm$ 0.11	0.21 $\pm$ 0.10 (0.01, 0.41)	0.038

サブ解析で「つまむ力」で有意差あり

エ达拉ボン

プラセボ対象二重盲検比較試験（検証的試験 2 回目）

対象：ALS患者137名（ラジカット群69名、プラセボ群68名）

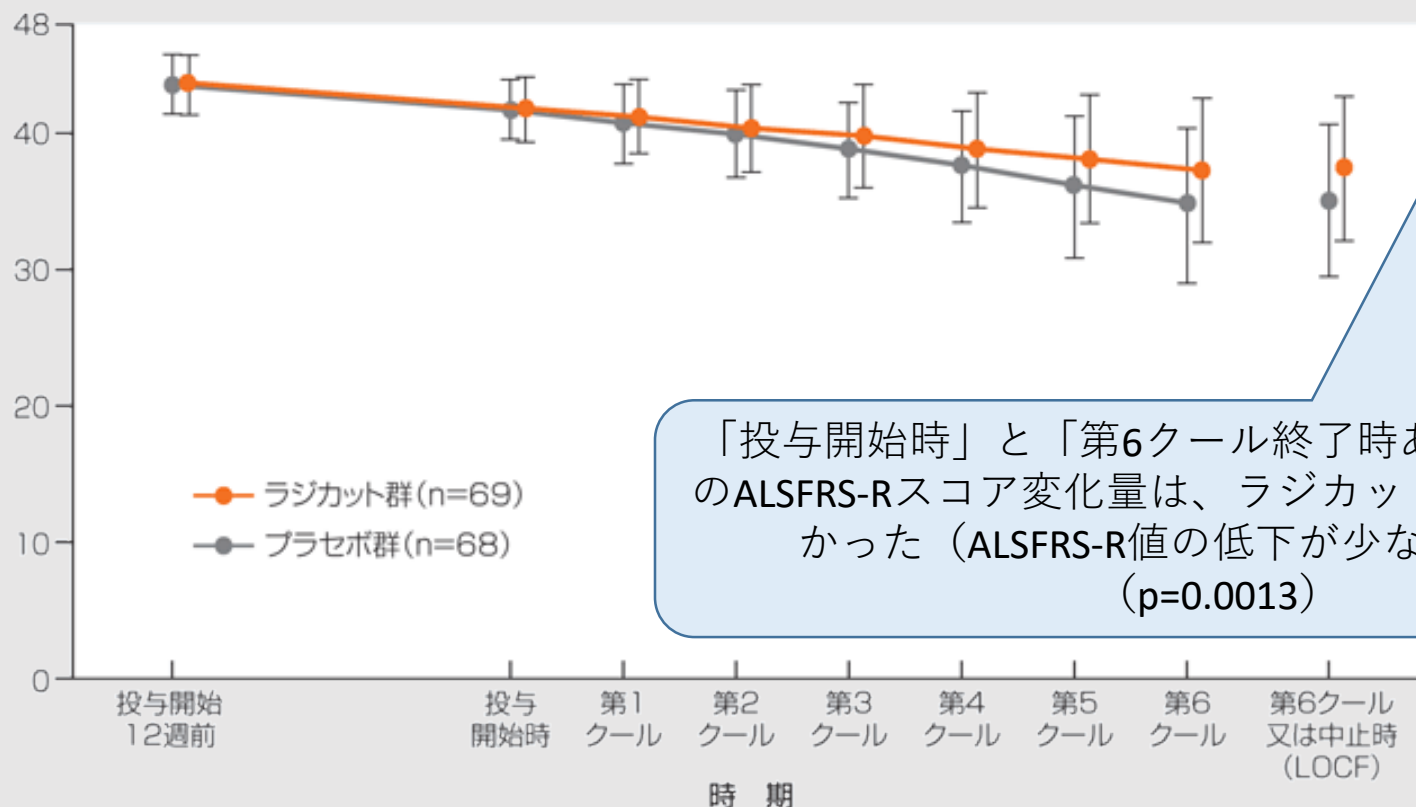
選択基準

El Escorial改訂 Airlie House 診断基準	ALS 重症度分類	努力性 肺活量	罹病期間	ALSFRS-R スコア	年齢
「Definite」 「Probable」	1、2度	80%以上	2年以内	•前観察期スコアの変化 -1~-4点 •全項目2点以上	満20歳以上 75歳以下

エ达拉ボン

ALSFRS-Rスコアの推移

ラジカット群はプラセボ群に比べて、ALSFRS-Rスコアの低下が緩やかであった。



「投与開始時」と「第6クール終了時あるいは中止時」のALSFRS-Rスコア変化量は、ラジカット群で優位に小さかった（ALSFRS-R値の低下が少なかった）。
($p=0.0013$)

ALSの治療～ALSの栄養管理～

- 病初期の体重減少や体重減少の進行度合いが強いことが予後悪化因子
- 日本人のALS患者では考えられていた以上に消費エネルギー量が多い
- 米国神経学会におけるPEG施行基準
 - 病状の進行
 - 持続的な体重減少（病前の10%以上の減少）
 - BMI<18.5
 - 努力性肺活量>50%
- できるだけ体重を落とさないことが重要
- 経口摂取にこだわりすぎず、早めの胃瘻造設を進める

ALSの治療～ALSの栄養管理～

	胃瘻	経鼻胃管
共通の 目的 メリット	嚥下障害があっても 投薬や栄養の注入ができ、 誤嚥のリスクを軽減できる	
メリット	自宅や施設でも管理ができる	手術は不要
デメリット	・手術が必要 ・1週間程度の痛み	・鼻・喉にかけて違和感が続く ・自宅や施設での管理が困難 (入院した状態での管理)

ALSの治療～呼吸サポート～

気管切開陽圧人工換気（TPPV）

（TPPV：Tracheostomy Positive Pressure Ventilation）

メリット

- 気管から直接痰を吸引できる
呼吸機能が低下し、痰の喀出が困難な場合に有効。
→呼吸苦の軽減、窒息肺炎の予防。
- 唾液などの誤嚥の予防
→誤嚥性肺炎を予防。
- 場合によって経口摂取の継続が可能。

デメリット

- 多くの場合、発語が困難になる。
→コミュニケーションツールの検討。
- 気管からの吸引が必要。
→24時間にわたり吸引が可能な体制を整備。
- 気管カニューレの交換。
→往診による2週間に1度の交換

ALSの治療～呼吸サポート～

非侵襲的陽圧人工換気（NIPPV）

（NIPPV：Non-invasive Positive Pressure Ventilation）

メリット

- 呼吸筋の過活動の低下と休息
→呼吸筋力低下の進行を遅らせる
(TPPVと比べ)
- 開始や離脱が簡便
- 食事や会話が可能

デメリット

- 嚥下障害が強いと、唾液などの誤嚥の危険が高い
→この場合、使用は困難。
- 機械的排痰補助を必要とすることがある
- マスク圧迫による周囲の発赤、潰瘍

コミュニケーションツール

- 伝の心

最も古くから普及、LINEにダイレクト

- OriHime eye

文字盤形式、遠隔カメラ人形あり

- Miyasuku EyeConSW

カスタマイズで出来ることを増やせる

- eeyes

最も新しい、カスタマイズもできる

新たな治療薬・治験

- **メチルコバラミン**

日本で2023年の承認申請の予定

- **AMX0035** (フェニル酪酸と タウロウルソデオキシコール酸の合剤)

カナダ、USAで承認

- **エダラボン** (経口薬・第3相) 現在進行中

- **ボスチニブ** (第2相) 現在進行中

- **ロピニロール** (第2相) 現在進行中

- **トフェルセン** SOD1合成を阻害 USAで承認

メチルコバラミン

JAMA Neurology | Original Investigation

Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis A Randomized Clinical Trial

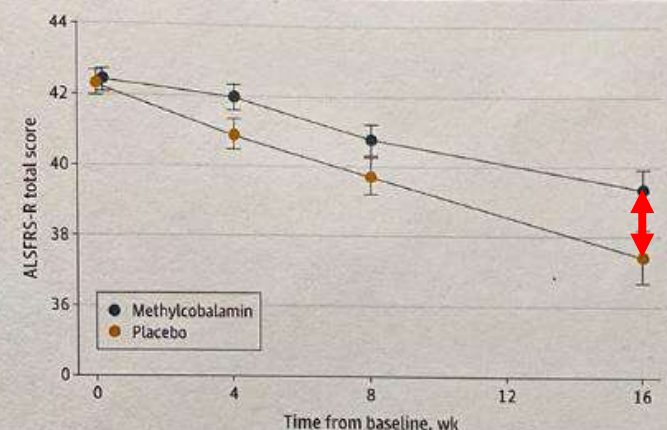
Oki R et al 2022

メチルコバラミン50mg/2ml溶液の筋注投与

12週の観察期ののち16週の治験薬投与→効果判定

124例で最終的に解析

Figure 2. Primary Efficacy Outcomes



The mean and slope of the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) total score in the full analysis set are shown. Data are shown as mean (SE). Error bars indicate 95% CIs.

Δ1.97
point

AMX0035

Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Paganoni S et al N Engl J Med 2020 Sep 03; 383 (10)

小胞体ストレスやミトコンドリア障害を軽減させるフェニル酪酸ナトリウムおよびタウロウルソデオキシコール酸の合剤の経口投与試験

計97名（実薬群60名、偽薬群37名）で治験完遂

ALSFRS-Rの変化は実薬群で-1.24/月、偽薬群で-1.66/月と-0.42ポイントの差（ $p=0.03$ ）あり

Ropinirole, Retigabine, Bosutinib

Empty Cell	Known drug target	Potential mechanism	Targeted ALS subtype
ROPI	Dopamine receptor agonist	1. Suppressing oxidative stress 2. Inhibiting TDP-43 and FUS aggregation 3. Improving mitochondrial function 4. Suppressing neurite retraction and cell death (sporadic, <i>TDP-43</i>, <i>FUS</i> mutation)	Most of sporadic <i>TDP-43</i> mutation <i>FUS</i> mutation NOT <i>SOD1</i> mutation
Retigabine	Kv7 or KCNQ voltage-gated potassium channel activator	1. Inhibiting motor neuronal excitability 2. Decreasing activation of endoplasmic reticulum (ER) stress pathway 3. Suppressing cell death (<i>SOD1</i> mutation)	<i>SOD1</i> mutation <i>C9orf72</i> mutation <i>FUS</i> mutation
Bosutinib	Src/c-Abl inhibitor	1. Inducing autophagy 2. Inhibiting misfolded <i>SOD1</i> aggregation 3. Suppressing cell death (<i>SOD1</i>, <i>TDP-43</i>, <i>C9orf72</i> mutation, a part of sporadic)	<i>SOD1</i> mutation <i>TDP-43</i> mutation <i>C9orf72</i> mutation A part of sporadic

Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. Okano H et al. Trends Pharmacol Sci. 2020

最後に

ALS

を

谷川彰英
Tanikawa Akihide

生きる

——いつでも夢を追いかけていた

東京書籍

『ALSを宣告されて、一瞬絶望感に陥ったことがあった。これから先自分は社会に出ることもできず、社会的活動など望むべくもないと思ったこともある。』

『あと残された命がどれだけ続くかわからないが、これまでの人生は思う存分生きてきた。これ以上やれと言われてもとてもできない、というのが率直の思いだった』

ALS

を

谷川彰英
Tanikawa Akihide

生きる

——いつでも夢を追いかけていた

東京書籍

『来世の夢に賭けるのではなく、
現世の目の前に直面する課題に
取り組むこと、それしかないと
考えている』

『ALSが「そう」言うなら、
私は「こう」生きてやろうと
言ってみたくなる』



ご清聴ありがとうございました