

Seminar: Amyotrophic Lateral Sclerosis,

The Lancet, June 16-22, 2007

西伊豆早朝カンファランス 2007.11 仲田

ALS はアルツハイマー、パーキンソンと並ぶ神経変性疾患である。全 Motor system の変性による。死後の剖検では神経系以外の病変も見られるが生存中は motor system の障害が臨床症状を起す。時に frontotemporal dementia を起す。

1 . 臨床症状

ALS の症状は運動神経の全レベルでの neuron の減少による。知覚神経の症状は ALS の診断と相容れない。症状は容赦なく進行性であり 3 年以内に 50% は死亡する。臨床症状は病変が球部、頸椎、腰椎どこに起こるかに依る。第 4 胸椎レベルの病変では傍脊椎 EMG 以外、臨床的に問題にならない。

球部で始まると構音障害、嚥下障害が起こる。食道がん、重症筋無力症など治療可能な疾患の否定が重要である。球部の障害は、下位 motor neuron(bulbar palsy)の場合と上位 motor neuron(pseudobulbar palsy)の場合がある。Bulbar palsy の場合は顔面の上、下部の weakness、口蓋運動の低下、舌の萎縮、fasciculation、weakness を起す。

Pseudobulbar palsy の場合は感情失禁 (emotional lability)、下顎反射亢進、構音障害が起こる。

頸部発症の ALS では上肢 (片側または両側) の症状で始まる。上肢近位の weakness なら肩外転 (洗髪、整髪) の障害、上肢遠位の weakness ならつまみ動作の障害が起こる。

上肢の症状は upper motor neuron のこともあれば lower motor neuron、或いはその両者のこともある。上肢は fasciculation がひどく反射は亢進する。

腰部発症の ALS では腰髄膨大部の前角細胞の変性が起こり lower motor neuron の症状、例えば foot drop(trip : 遠位筋萎縮)、階段歩行困難 (近位筋萎縮) を呈する。

2 . Variant syndrome, Mimic syndrome

Progressive muscle atrophy は下位 motor neuron の疾患であり上位 motor neuron はやられない。

Primary lateral sclerosis は純粋な upper motor neuron の疾患である。

進行が遅かったり upper motor neuron sign がない場合は mimic syndrome が考えられる。Bulbospinal muscular atrophy(Kennedy's syndrome)は X 染色体劣性遺伝の下位 motor neuron disease であるが ALS と混同される。舌萎縮、fasciculation、gynecomastia、睾丸

萎縮、不妊が特徴である。

Multifocal motor neuropathy は治療可能であり鑑別に重要である。個々の神経支配領域の前腕筋群が障害され免疫グロブリンで治療できる。

3 . 疫学

散発性 (sporadic) の ALS は 10 万人あたり年間 1.5 から 2.0 人の発症で有病率は 6 人/10 万人である。男対女は 1.6 対 1 である。環太平洋地域のグアム島で多い。ソテツ (cycad) の種の methylaminoalanine が食物連鎖で蓄積されると思われる。

グアム島のチャモロ族は fruit bat(果物を主食とするコウモリ)を伝統的に食するがこれにより methylaminoalanine が蓄積されると思われる。

予後不良因子は、高齢、FVC 低下、初発症状からの急速な進行、球症状の初発などがある。イタリアのプロサッカー選手、軍人で発症が多い。5 から 10%に家族歴があり常染色体優性遺伝が多い。

4 . 病因

病因ははっきりしないが、現在の研究は excitotoxicity と oxidant stress に焦点が当てられている。Excitotoxicity とは glutamate のような aminoacid neuromodulator が高濃度であると毒性となるプロセスをいう。 Glutamate 以外には AMPA(-amino-hydroxy-5methylisoxasole-4 propionic acid)や kainate がある。これらは運動ニューロン細胞でカルシウムの流入を引き起こしてニューロンの死を起す。 ALS の治療に最初に認可された薬として riluzole (リルテック : glutamate-release inhibitor) がある。

Antioxidant 薬の開発はうまくいってない。家族性 ALS で Rosen が報告した 21 番染色体の SOD1 gene 変異があるが、報告から 10 年が経過したがこの遺伝子変異と ALS との関係はよく分かっていない。この SOD1gene 変異の患者は正常寿命の 60%以上を健常人として生きそして突然破局が始まるのであるが、なぜなのか分かっていない。

5 . 治療

現在までに承認された薬は riluzole(リルテック)のみである。Na チャンネルに働く glutamate release inhibitor である。ALS 患者の寿命を平均 3 ヶ月延長する。四肢症状初発の患者より球症状初発の患者の方が効くと言われるが追試では確認されていない。

ALS の診断を患者に伝えるのは医師の重要な役割である。冷淡に診断を下すのは患者との関係に有害でありまた死の準備の妨害となる。呼吸困難、夜間の低換気、FVC の 50%以下低下が見られたら末期の備えが必要である。

患者は窒息死を恐れるものであるが、最終的に CO2 ナルコーシスとなり睡眠中に安楽死で
きることを伝えれば恐怖は和らぐ。 また最後の呼吸不全時の希望について尋ねておく。

気管切開は、いわゆる locked-in syndrome となり ICU での死となるので大抵の患者は拒否
する。 しかし患者の希望は時とともに変化することもあり、時折、意志を再確認する。
嚥下困難に対しては食事内容を工夫する。経口摂取が窒息を起こしかねないときは PEG と
する。 FVC が 50% 以下になった時は、呼吸不全を起す可能性があり non-invasive
ventilation 下に胃ろうを設置する。

構音障害でコミュニケーション不能となることがある。初期なら speech therapy が役立つ。
コンピューター技術の進歩により四肢麻痺であっても会話は可能となった。コンピューター
制御に脳電流を利用する技術が有望である。

呼吸困難は患者に大きな不安を与える。 Short acting benzodiazepine の Lorazepam(ワイ
パックス)0.5 から 1 mg などが良い。特に慢性呼吸不全での息切れ感にはモルフィン(経口
で 2.5 から 5.0mg から始め 1 から 2mg4 時間毎、皮下あるいは静注)を用いる。モルフィ
ン滴定で死に至るような重篤な呼吸抑制を起すことはない。

最終的に呼吸不全を起す数ヶ月から数年前から始まる夜間の低換気は不眠や日中の疲労を
起す。これには non-invasive ventilation が有用である。一日 4 時間、夜間から開始する。
もし患者が中止を希望すれば医師は、それを尊重する法的、倫理的な義務があり、モルフ
インや benzodiazepine を処方して呼吸困難を軽減し「安らかな死」を保障する。

水分摂取の減少、咳をする腹圧の減少による粘調な喀痰は治療が難しい。
N-acetylcysteine(ムコフィリン、アセテイン)が有用なことがある。吸痰は気管切開しないと
難しいことが多い。徒手的受動呼吸や、機械的通気・脱気 (mechanical
insufflation/exsufflation) が有用である。

ALS の患者は診断後 reactive depression を起すことが多いが真の major depression は少
ない(10%位)。全病期で depression に注意し、あれば SSRI(デプロメール、ルボックス、
パキシル)が最もよく使われる。ALS では流涎 (drooling)、情動不安、睡眠障害も起すの
で amitriptyline(トリプタノール)も有効である。介護者のストレスも高く、介護者の精神
衛生も患者ストレス軽減に重要である。

感情失禁 (泣いたり笑ったり) は 50%位にまで見られ、社会対応で問題になるが薬剤 (ト
リプタノール、デプロメール、ルボックス、リーマス、ドパストン) によく反応する。

感情失禁にはメジコン(dextromethorphan)とキニジンの組み合わせも randomised study で有効だった。

ALS での筋線維攣縮 (fasciculation) や筋痙攣(muscle cramp)には軽度ならマグネシウムやビタミン E、重症なら硫酸キニーネ、テグレートール、アレピアチンを使用。

筋痙直 (spasticity) にはリオレサル、ギャバロン (baclofen)、テルネリン(tizanidine)、memantine, tetrazepam が使われる。

流涎にはトリプタノール、経皮 hyoscine パッチ、glycopyrrolate、アトロピン、benzatropine などが使用される。

ALS では 73%位までに痛みも訴える。晩期に筋萎縮や関節周囲の筋トーンの変化によると思われる。関節拘縮、筋拘縮も痛い。理学療法、NSAID、opioid で対応する。

ALS では自殺は比較的稀であるがオランダでは 20%は積極的安楽死、physician-assisted suicide を行っている。患者の 100%は QOL を尋ねられて家族との関係を挙げる。家族介護の重荷は予想以上である。

171 例の ALS 患者の retrospective study では、90%は大抵睡眠中に安らかな死を迎えており窒息死は皆無であった。睡眠中に CO2 ナルコーシスで昏睡となり死亡する。

呼吸困難に対してはモルフィン (2.5 から 5.0mg 経口で開始し、1 から 2 mg を 4 時間毎、皮下あるいは静注で) を投与する。

酸素は低酸素の症状がある時のみ投与する。不安感が強ければ lorazepam (ワイパックス) 舌下か midazolam(ドルミカム)経口または皮下 (1 から 2 mg 位から) で。

6 . 将来の展望

病期の指標に spirometry が使われるが球麻痺がひどいとあてにならない。

鼻の吸入圧 (sniff nasal pressure) が替わりに使われる。

運動ニューロンの治療に、マウス (G39A SOD 1 transgenic mice) で IGF-1 を表出する アデノウイルスを呼吸筋や四肢筋に注入して症状の改善が見られた。

Vascular endothelia growth factor を表出する lentiviral vector の注入によっても改善が見られた。

中胚葉 stem cell を脊髄に注入する実験では副作用はないが効果はみられなかった。

今後、ALS の治療は viral vector や、硬膜内注入が有効であろう。

ALS は今後当分の間、致命的であり、患者とその家族の緩和ケアの研究が重要であろう。

過去 25 年間で ALS はかなり解明が進んだものの、Oscar Wilde を引用すれば「真実はめっ

たに純粹、単純ではない」のであり、チャーチルが言うように「これで終わりではない。終わりの始まりでもない。たぶん、序章の終わりなのである。」

まとめ

- 1 . ALS は全レベルでの運動ニューロンの減少。知覚症状はない。
- 2 . 容赦なく進行性であり死亡率は3年で50%。
- 3 . 球部、頸部、腰部のいずれかで症状が始まる。
- 4 . 球部初発なら球麻痺か仮性球麻痺（感情失禁起こる）。
- 5 . 頸部発症なら肩が挙がらない、つまみ動作ができず、筋攣縮、反射亢進。

- 6 . 腰部発症なら下垂足（遠位筋麻痺） 階段歩行困難（近位筋麻痺）
- 7 . コウモリを食べるグアム島で多くソテツの種の methylaminoalanine が原因か？
- 8 . 予後不良因子は高齢、FVC 低下、急速進行、球症状初発である。
- 9 . 高濃度 glutamate が関与？ glutamate 放出阻害剤のリルテックが唯一の認可薬。
- 10 . リルテックは ALS 患者の寿命を3ヶ月延長させる。

- 11 . 呼吸困難、夜間低換気、FVC50%以上低下見られたら要注意。
- 12 . 最期は CO₂ナルコーシスとなり睡眠中安楽死するので苦しくはない。
- 13 . 呼吸困難にはワイパックス、モルフィンを。
- 14 . 夜間低換気には non-invasive ventilation を夜間4時間位から。
- 15 . 喀出困難にムコフィリン、アセテイン、徒手的受動呼吸。

- 16 . うつ状態に SSRI（デプロメール、ルボックス）
- 17 . 感情失禁にトリプタノール、デプロメール、ルボックス、リーマス、ドパストン。
- 18 . 筋線維攣縮や筋痙攣は軽度ならマグネシウム、ビタミン E。重症は硫酸キニーネ、テグレトール、アレピアチン。
- 19 . 筋痙直にはリオレサール、ギャバロン、テルネリン。

- 20 . 流涎にはトリプタノール、アトロピン。
- 21 . 筋痛には理学療法、NSAID、opioid。
- 22 . 治療は viral vector の注入などの実験が行われている。