

令和3年10月16日
第2回在宅医療従事者向け研修

筋萎縮性側索硬化症の概要

脳神経内科 竹内 啓喜

目次

1. 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の病態、症状、診断について
2. ALSの治療(薬物、呼吸管理、栄養管理)について
3. ALSにおける緩和ケア

目次

1. 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の病態、
症状、診断について
2. ALSの治療(薬物、呼吸管理、栄養管理)について
3. ALSにおける緩和ケア

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)

- **上位下位両方**の運動ニューロンが変性
- 有病率 1.1-2.5/10万人 男性:女性=2:1 50-60代に発症のピーク
- 孤発性(家族歴がない)約90% 家族性 5-10%
- 今なお原因不明(RNA代謝の問題か?)
- 環境リスク因子として挙げられているもの
喫煙(唯一確実視)
 スポーツ、外傷(否定的意見もあり)
- リスク低下因子としてあげられているもの
 紅茶、果物、野菜
 アルコール?

Abhinab K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78: 450-453, 2007
 Chen H, et al. Am J Epidemiol 166: 810-816, 2007
 Armon C. Neuroepidemiology 22: 217-228, 2003

+のものがリスク因子

因子	ワシントン州 (米国)	ネブラスカ州 (米国)	スコットランド (英国)	Mayo Clinic (米国)	イタリア
身体活動	- (II)				
化学物質	+ (III)		+ (IV)		Armon, 2003
スポーツ	+ (II)				
ALS配偶者	- (III)			- (III)	
外傷	- (II)		+/- (V)	- (III)	
電撃傷害	- (II)		- (?)		
農村部居住	- (II)			- (III)	
喫煙	+ (II)	+ (II)	- (IV)		
アルコール	- (II)	- (III)			
ダイエット	+ (V)	+/- (V)			
金属	- (?)	+ (III)	+ (IV)	+ (III)	- (III)
手仕事			+ (III)	- (III)	
ポリオ	- (?)		- (IV)		

I~V: エビデンス(信頼性)レベル

家族性ALSと原因遺伝子

全体の5-10%だが孤発性ALSの原因を考える上で重要

表. ALS関連遺伝子と家族性ALS

※緑字: 次回以降主題予定疾患

疾患	遺伝子	遺伝形式	主たる変異	遺伝子産物	蛋白機能・発症メカニズム	ALSにおける頻度
ALS1	SOD1	AD, AR(D90A)	MS, NS	Cu/Zn superoxide dismutase	抗酸化・GOF	家族性ALSの12~23%
ALS2	ALS2	AR	MS	alsin	蛋白輸送・LOF	アラブ
ALS3	未同定 18q21	AD	—	—	—	フランスの1家系
ALS4	SETX	AD	MS	senataxin	DNA障害応答	イングランド
ALS5	SPG11	AR	MS	spatacsin	—	10家系
ALS6	FUS/TLS	AD, AR	MS, FS, del	fused in sarcoma/translocated in liposarcoma	RNA代謝調節・GOF/LOF	家族性ALSの4~5%、孤発性ALSの0.5~0.7%
ALS7	未同定 20p13	AD	—	—	—	1家系
ALS8	VAPB	AD	MS	vesicular associated membrane protein associated protein B	小胞輸送・LOF/GOF	ブラジルの7家系
ALS9	ANG	AD, sporadic	MS	angiogenin	血管新生・神経保護	アイルランド・スコットランド
ALS10	TARDBP	AD	MS, NS	TAR DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43)	RNA代謝調節・LOF/GOF	家族性ALSの3~6%、孤発性ALSの0.5% (8患者での報告)
ALS11	FIG4	AD	MS	phosphoinositide 5-phosphate	小胞輸送	10患者
ALS12	OPTN	AD, AR	MS, FS	optineurin	NFkB制御	家族性ALSの1~4%、家族性線内障の責任遺伝子でもある(合併はなく、異なった部位の変異による)
ALS13	ATXN2	AD	RE (CAGの中等度伸長 27~33)	ataxin2	遺伝子制御・GOF	孤発性ALSの危険因子(~5%)、高度な伸長≥34ではSCA2を発症する

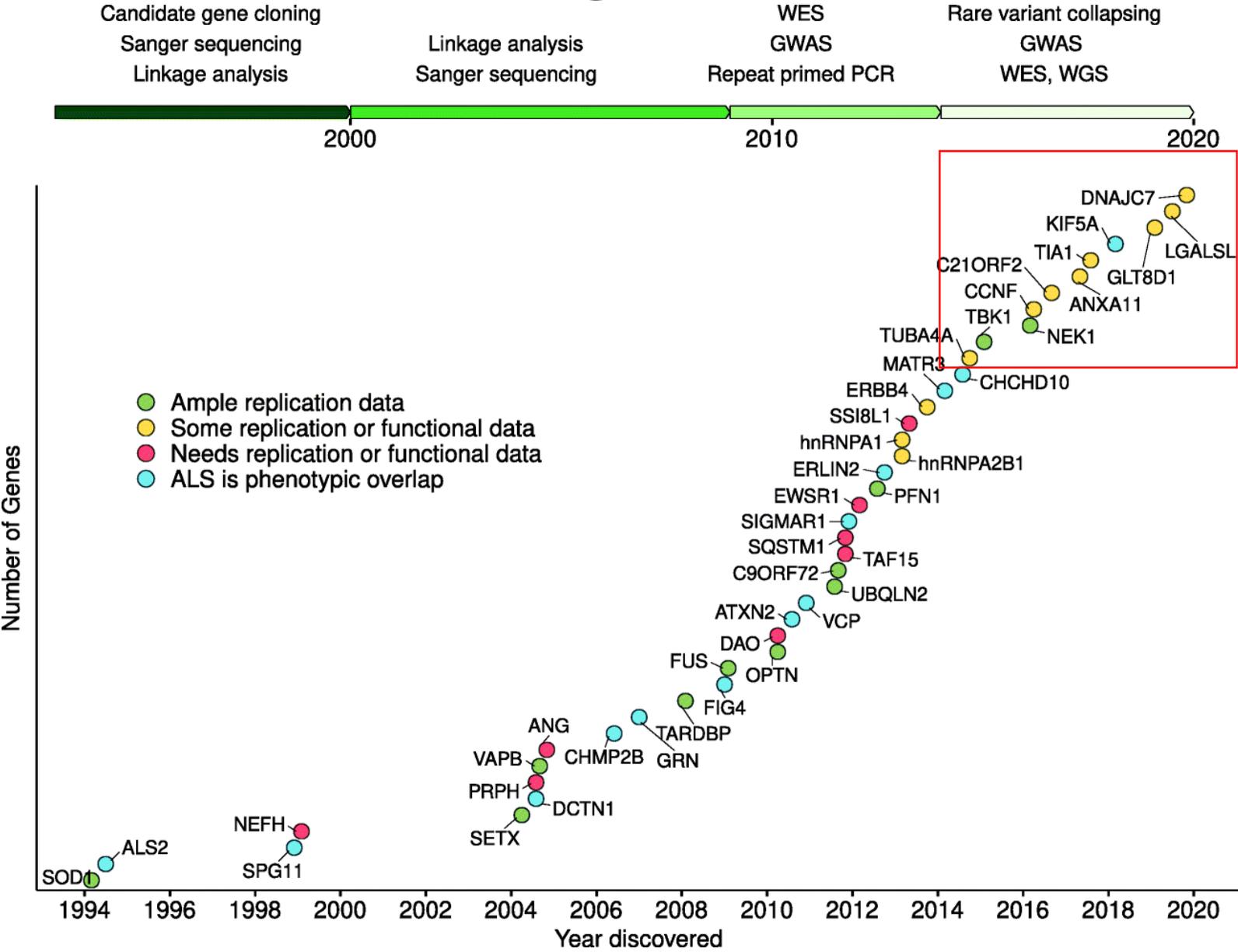
ALS14	VCP	AD	MS	valosin-containing protein (p97)	蛋白分解	MSP
ALS15 (ALS-FTD)	UBQLIN2	XD	MS	ubiquilin2	蛋白分解	5家系
ALS16	SIGMAR1	AR	MS	sigma non-opioid intranuclear receptor 1	シャペロン	サウジアラビア
ALS17 (ALS-FTD3)	CHMP2B	sALS +/- FTD	MS	charged multivesicular protein 2B	蛋白輸送・分解	ALSの1%、脊髄性筋萎縮症の10%、ALS-FTD
ALS18	PFN1	AD	MS	profilin 1	細胞骨格	まれ
ALS-FTD	C9orf72	AD, sporadic	RE (G4C2)	chromosome 9 open reading frame 72	GOF	ALS-FTDの20~60%、家族性ALSの25~40%、孤発性ALSの0~20%、家族性FTLDの20%、孤発性FTLDの7~10%、全ALSの5~14% 北欧・欧米で高頻度、アジアにはまれ
ALS19	ErbB4	AD	MS	v-erb-B2 Avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4	—	—
ALS20	hnRNPA1	—	—	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	遺伝子制御	MSP
ALS番号未設定	TAF15	sporadic	MS	TATA box-binding protein-associated factor (TAF15)	RNA調節	まれ
	GRN	AD	—	progranulin	—	FTD
	SQSTM1	AD	—	p62	オートファジー	骨パジェット病
	SS18L1 (CREST)	—	—	chromatin regulators, including the neuronal chromatin remodeling complex (nBAF) component	神経突起伸長	—

AD: 常染色体優性遺伝形式, AR: 常染色体劣性遺伝形式, sporadic: 孤発性, XD: X染色体優性遺伝形式, MS: ミスセンス変異, NS: ノンセンス変異, del: 欠失, RE: 繰り返し配列伸長, FS: フレームシフト, GOF: gain of function; (毒性) 機能獲得, LOF: loss of function; (毒性) 機能喪失, MSP: multisystem proteinopathy, FTD: frontotemporal dementia; 前頭側頭型認知症, FTLD: frontotemporal lobar degeneration; 前頭側頭葉変性症, SCA2: spinocerebellar ataxia 2; 脊髄小脳失調症2型

(提供: 郭 仲先生)

(表は2016年の時点)

関連遺伝子は技術の進歩で次々見つかったている (特にgenome-wide associated study, GWAS)



WES: whole-exon sequencing
WGS: whole-genome sequencing

本日(2021/10/16)時点でALS26まで同定

遺伝子の頻度は出身地域により異なる:

ヨーロッパでは

C9ORF72 >> SOD1 >> TARDBP > FUS

アジアでは

SOD1 >>> FUS > TARDBP > C9ORF72

Curr Gen Med Rep 2020 8 121-131
(図は2020年10-11月の時点)

孤発性ALSの原因論

- かつては毒物説(シアン化合物、重金属など)
- 興奮毒性(神経細胞の過剰な興奮、**グルタミン酸**)

リルゾールはグルタミン酸の働きを抑える

- 家族性ALSからの知見

SOD1変異→**酸化ストレス**での神経細胞死(エダラボンはフリーラジカル除去)

FUS変異→**RNA編集(代謝)異常**

TDP-43変異→ALS患者の運動神経に蓄積、**RNA編集(代謝)異常**

C9orf72変異→**RNA編集(代謝)異常**

(他に神経炎症やオートファジー、軸索輸送の関連するものもあり)

主にはRNA編集の異常が原因?

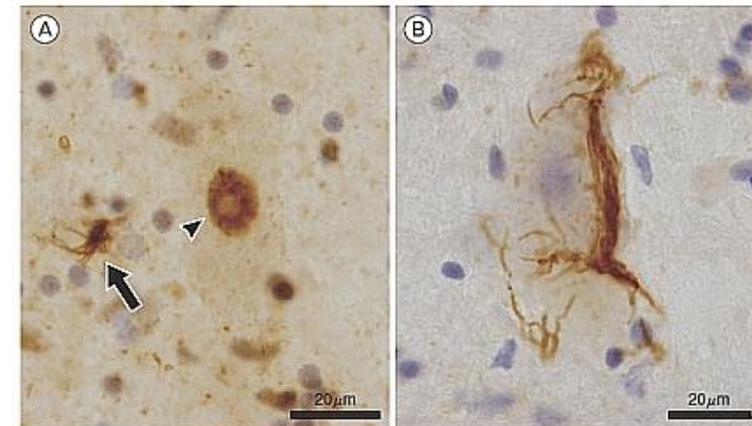
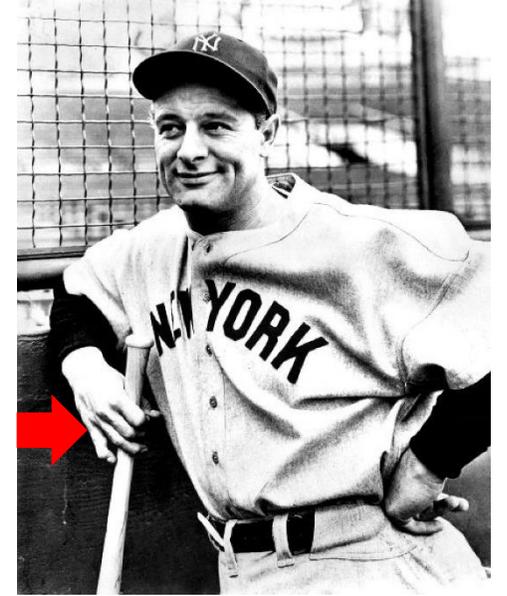


図 2 ALS脊髄前核のTDP43免疫組織化学染色の比較

ALSの症状

ルー・ゲーリック(1903-1941)



右手の筋萎縮(写真右はベーブ・ルース)

一般的に

- ・どちらか片方の手の筋力低下・筋萎縮で発症
- ・進行につれて一肢全体・他の四肢も筋力低下・筋萎縮
- ・四肢筋トーンス、腱反射はじめ亢進、筋萎縮が進むと低下
- ・更に進行すると構音障害(ろれつが回らない)・嚥下障害(食事でむせる)

- ・呼吸筋力も低下し、換気障害
 - ・人工呼吸器を装着しない場合2-5年で死亡
- (注意点)

線維束性収縮＝下位運動ニューロンの活動性亢進

ALSでもみられるが、線維束性収縮≠ALS



ALSの実際の経過

最初に筋力低下がみられるのは手とは限らない

- 下肢から始まる場合もある
- 下位運動ニューロン障害主体 (偽多発神経炎型)
- 構音障害、嚥下障害 (進行性球麻痺)、稀に呼吸筋麻痺

「陰性症状」 感覚障害・膀胱直腸障害・眼球運動障害・褥瘡

→人工呼吸器を装着した長期生存例では当てはまらない

全随意筋麻痺 (Totally locked-in state: TLS)



認知症を伴うALS

ALS-D (FTLD/ALS)

- ・認知症を合併する場合は**前頭側頭型認知症 (FTLD)**の症状を示す
意欲低下、**礼節の欠如、反社会的行動、抑えが効かない**
約20%でみられ**ケアや治療、その方針決定で大きな支障を来す**
(記銘力の低下は認知症が進行してから出現)
- ・認知症のないALSとくらべて**進行が早い**

ALS-パーキンソニズム-認知症複合

(ALS-parkinsonism-dementia complex: ALS/PDC)

- ・地域集積(紀伊半島南部・グアム島・ニューギニアなど)
- ・原因不明(明確な遺伝子変異や環境因子は見つかっていない)
- ・タウタンパク質の蓄積(ALS-DではTDP-43)

ALSの診断

- **進行性**であること
- **上位運動ニューロン徴候** (筋トーン上昇 (痙縮)、腱反射亢進など)
- **下位運動ニューロン徴候** (筋萎縮、線維束性攣縮など) の**両方**あり
- **他の疾患が否定**できること
- 血液検査、髄液検査の異常なし
- 臨床では運動神経の電気生理学的検査で診断

経頭蓋磁気刺激：中枢伝導時間延長

神経伝導検査：誘発電位低下

針筋電図：脱神経電位を伴う神経原性変化

一度で診断がつかないことが多い

筋電計 (Nicolet Viking)



磁気刺激装置 (Magstim)



目次

1. 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の病態、
症状、診断について
2. ALSの治療(薬物、呼吸管理、栄養管理)について
3. ALSにおける緩和ケア

ALSの治療法

進行は止められない 対症療法的なものに限られる

現在使える薬: リルゾール(リルテック)、エダラボン(ラジカット)



病初期における進行抑制

治験:

VB12大量投与、ペランパネル、HGF(肝細胞増殖因子)、幹細胞移植

iPS細胞からの創薬→ロピニロール、ボスチニブ(安全性確認の初期段階が終わったところで**効果**については**未知数**)

筋力低下に対するリハビリ

構音障害→コミュニケーションツール 嚥下障害→嚥下訓練、胃瘻造設

呼吸筋麻痺→人工呼吸器(NPPV, TPPV)

呼吸不全を早期診断するためには

日本神経学会ガイドライン2013

- 呼吸筋麻痺による換気不全と咽頭喉頭筋力低下による上気道狭窄
- 初期に軽労作で呼吸苦、声を出しにくい、頻呼吸、不眠、注意力低下（呼吸筋麻痺だけでなく睡眠時無呼吸も起こしている）
- 大抵は球症状（構音障害、嚥下障害）を伴う
- 必ず呼吸機能検査を行う 診断がついたあとは定期的にFollow
臥位努力性肺活量（FVC）が感度特異度とも良好
最大吸気圧（MIP）も早期呼吸不全から低下
- 夜間酸素飽和度の低下（90%未満が1分間以上続く）は%FVCよりも鋭敏に呼吸不全を検出（PULSOX[®]300-i）



呼吸筋リハビリ

日本神経学会ガイドライン2013

- ・リハビリによる長期予後を評価した対照研究はない
- ・呼吸不全症状出現前からリハビリは行うべき (2007年度厚労省研究班)

- ①呼吸筋訓練 ②胸郭や呼吸補助筋の可動域維持訓練
- ③徒手呼吸介助④肺の弾性維持訓練(息溜めや舌咽頭呼吸)

(<http://www.nanbyou.or.jp/pdf/2008als.pdf>)

病初期における在宅呼吸筋リハ

ポイント:

- ・患者の胸郭の動きに合わせて介助
- ・苦痛のない姿勢を選ぶ
- 一般には仰臥位
- ・球麻痺がある方は唾液垂れ込み上気道閉塞に注意
- 患者本人が姿勢を知っていることがあるので確認
- ・やりすぎに注意
- かえって筋力低下を悪化させる

①リラクゼーション(10回くりかえす)



肩を持ち上げて
5秒数える



すばやく力を抜く
同時に口から息を吐く

②頸部筋ストレッチ



前方



横(左右)



回旋(左右)

痛みのない範囲でストレッチ

③腹式呼吸・口すぼめ呼吸



鼻から吸って
腹部が動いているか



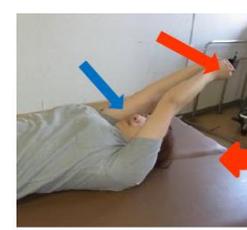
口をすぼめはく
手を当てて確認

④ハッフィング

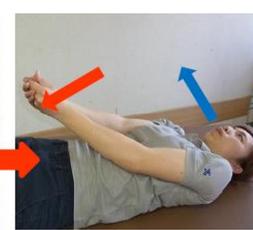


ハアッ

⑤胸部分のストレッチ(ゆっくり10回くりかえす)



息を吸いながら
両腕を上げる

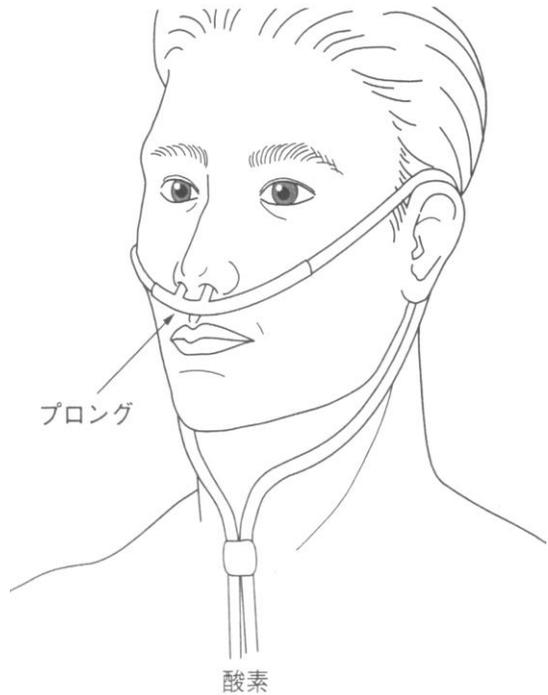


息を吐きながら
両腕を下ろす

酸素投与方法

- ・ 単独（人工呼吸器使用しない場合）では常に高CO2血症に警戒

鼻カニューレ



ベンチュリーマスク



ネーザルハイフロー

ネーザルハイフロー供給システム

F&P 850TM システム

流量源
酸素ブレンダー

加湿器
MR850

加湿チャンバー
MR290

呼吸回路
RT202*

インターフェース
F&P OptiflowTM

* RT202キットにはMR290加湿チャンバーが含まれています。

Image showing a patient lying in bed using a nasal high flow system. The patient is wearing a nasal cannula connected to a supply system on a stand.

人工呼吸器

日本神経学会ガイドライン2013(一部改変)

- ・NIV(非侵襲的人工呼吸)一般には **NPPV**(陽圧呼吸)施行 BCV(陽・陰圧体外式人工呼吸(RTX®)保険適用なし)
- ・**TPPV**(気管切開下での陽圧人工呼吸)
- ・一般にNPPV→TPPV 行わないことも含め本人の **意思確認を頻回に**

	適応	利点	欠点
NPPV	<ul style="list-style-type: none"> ・球麻痺が軽い(咳ができる、痰少ない) ・呼吸障害軽度 	<ul style="list-style-type: none"> ・すぐ導入可 ・食事や会話可能 ・感染リスク低いとされる 	<ul style="list-style-type: none"> ・本人の協力必要 ・吸痰時マスク外す必要 ・マスク当たる部位の潰瘍
TPPV	<ul style="list-style-type: none"> ・%VC<40で呼吸困難感などをみて検討 ・NPPVが限界 	<ul style="list-style-type: none"> ・換気効率良い ・吸痰容易 	<ul style="list-style-type: none"> ・気管切開に関するトラブル ・NPPVと比べると大掛かり ・(陽圧呼吸共通)痰を押し込む、気胸

- ・とくにNPPVの導入(**練習**)は早めから開始(昔からの%FVC<50では遅い!! PCO2 ≥ 45Torrで)

RTX®



NIP-V®



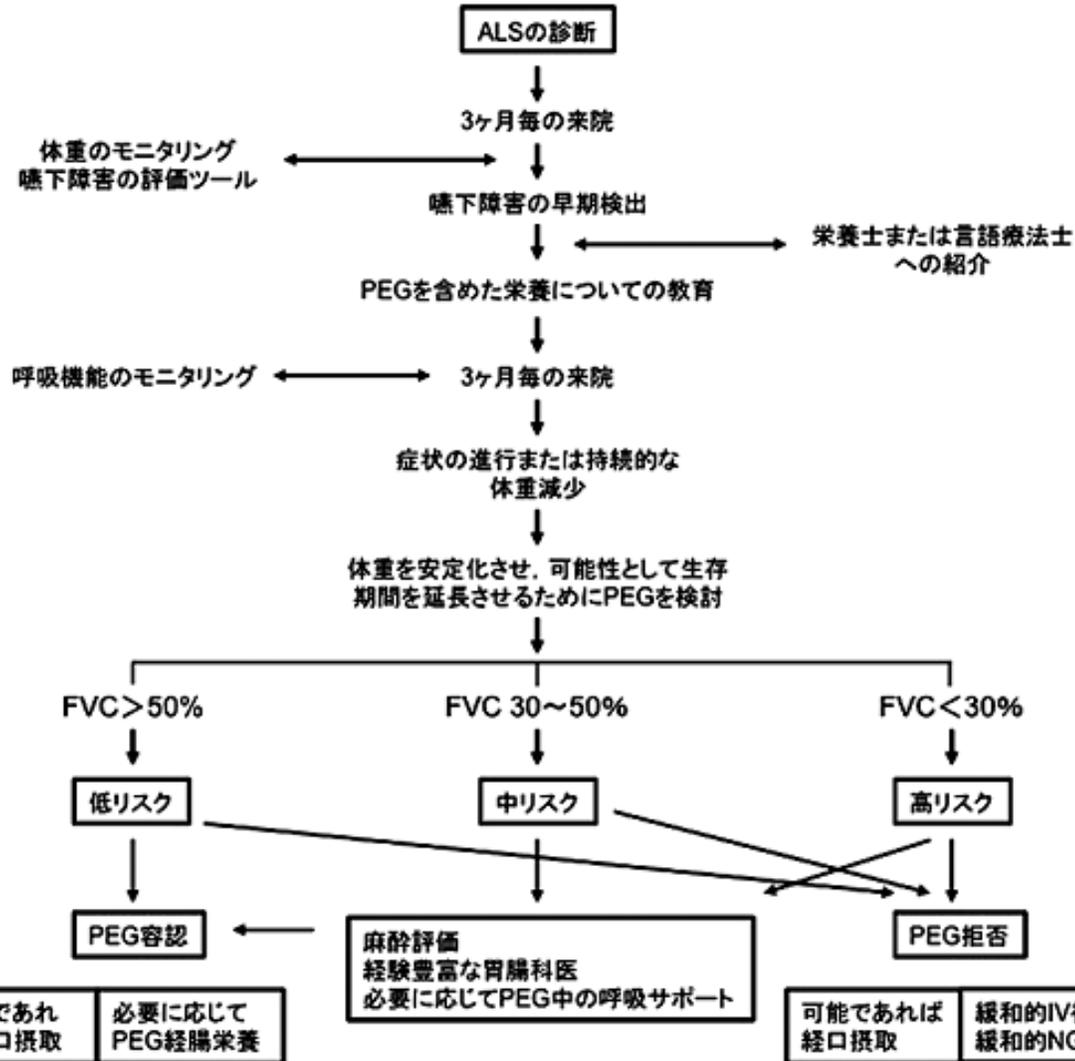
Trilogy®



栄養管理・嚥下評価

臨床神経 2013 53 1292-1294より
米国神経学会ガイドライン訳

日本神経学会ガイドライン2013より



・ADLの保たれている病初期から著明な体重減少など代謝亢進が見られ、定期的な栄養評価が必要

・BMIや体重の減少速度が早い場合や、病前に比して10%以上の体重減少がある場合は生命予後が短縮するため、早期より積極的な栄養管理が必要

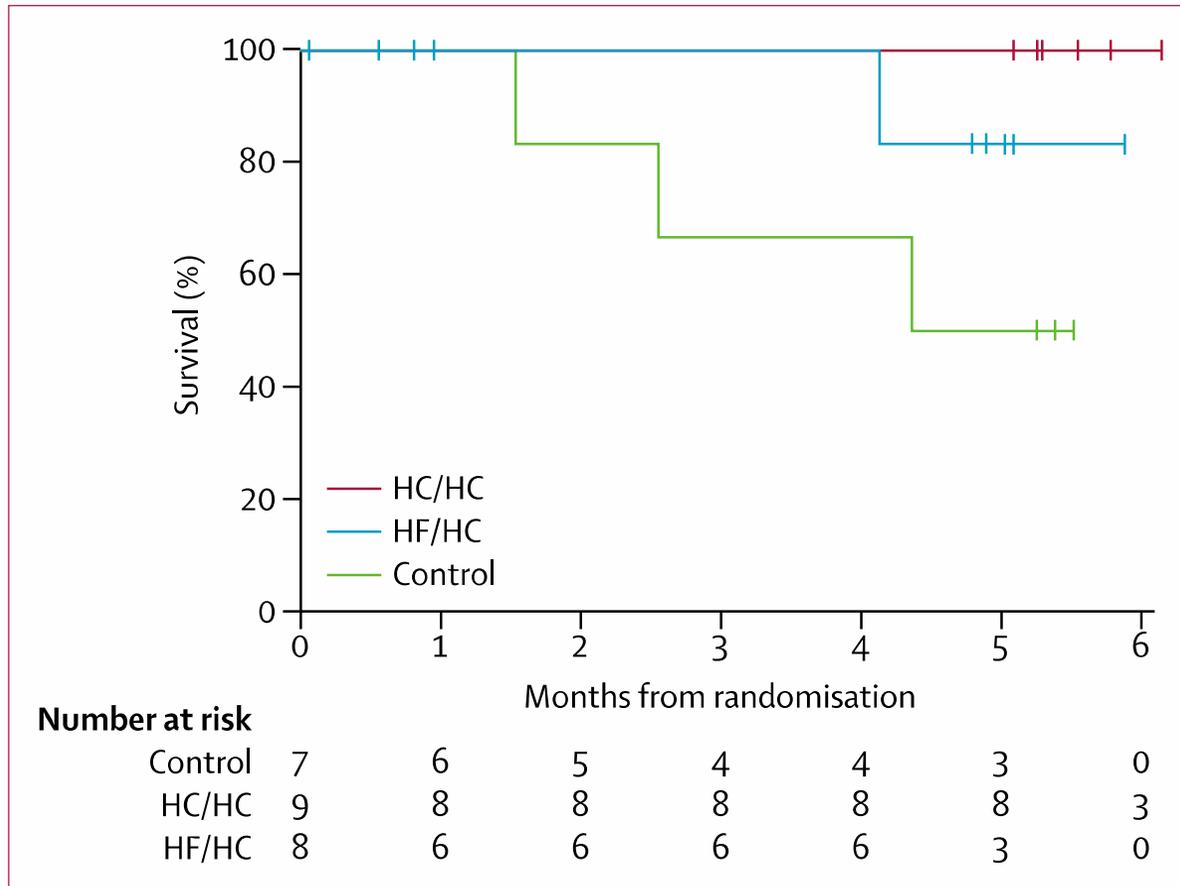
・進行期にはエネルギー消費は徐々に減少していくため、投与エネルギーが過剰にならないように注意する

目安としてTPPVの状態では900kcal/day
(Amyotroph Lateral Scler 2012 6 544-549)

・経口摂取困難となっても食の楽しみを支える努力が必要

NPPV導入間もないうちは高カロリーが生命予後改善？

MDA Clinical Research Network, 383;2865–2872. Lancet



経管栄養中、1日辺りNPPV10時間未満
必要カロリーの25%増し
必要カロリー摂取群と比べ生命予後改善

特に炭水化物主体にカロリー増やした群
で効果が顕著

※少数例での報告 糖尿病合併例は除く
(進行期には耐糖能異常を起こしやすい:
日本神経学会ガイドライン2013)

HC/HC 炭水化物主体の高カロリー一群
HF/HC 脂質主体の高カロリー一群

嚥下訓練

- ALSのリハビリは早期介入の重要性が言われて久しい

(特に嚥下: 医療 2007 61 2 92-98)

- Hyodo-Komagane scoreは簡便に嚥下内視鏡所見をスコア化

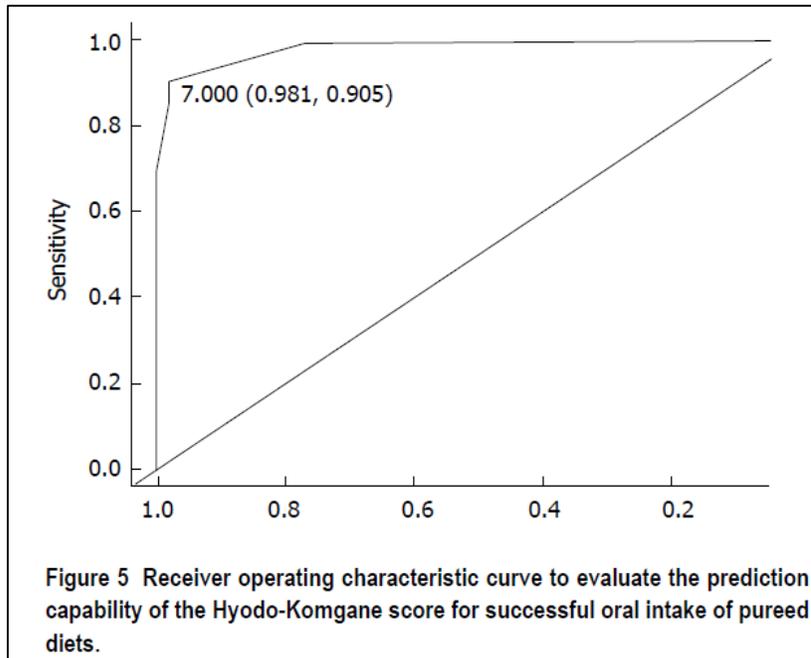
ペースト食が食べられるかを判定

Cut off 7点で感度98%、特異度91%

(World J Gastrointest Endosc 2016 8 6288-294)

- 丸呑みは代償嚥下法の1つ (Jpn J Rehabil Med 2017 54 986-992)

初期は本人が食べやすい食べ方も取り入れていく



高齢者のための嚥下内視鏡検査評価表 Hyodo・Komagane score

ID _____ Name _____ M/F 年齢 _____ 診断名 _____ 検査実施日 ____/____/____

- ① 唾液貯留
- 0: 【唾液貯留無し】 唾液貯留がない。
 - 1: 【喉頭蓋谷唾液貯留】 喉頭蓋谷のみ唾液貯留あり。
 - 2: 【梨状陥凹唾液貯留喉頭腔流入無し】 梨状陥凹に唾液貯留があるが喉頭腔への流入はない。
 - 3: 【梨状陥凹唾液貯留 喉頭腔流入有り】 梨状陥凹に唾液貯留があり喉頭腔へ流入する。
- ② 咳嗽反射の惹起性と声門閉鎖 (喉頭蓋先端部に触れる)
- 0: 【即反射】 1回の刺激で著明に反射が惹起される。
 - 1: 【反射は起こるが弱い】 1回の刺激で反射は惹起されるが弱い。
 - 2: 【反射が起きないことがある】 2~3回の刺激でようやく反射が惹起される。
 - 3: 【反射が起きない】 3回の刺激でも反射が惹起されない。
- ③ 水分ゼリー¹⁾ (3 ml) 嚥下反射の惹起性
- 0: 【咽頭時反射】 水分ゼリーの咽頭流入が観察できる。
 - 1: 【喉頭蓋谷時反射】 水分ゼリーが喉頭蓋谷に達するのが観察できる。
 - 2: 【梨状陥凹時反射】 水分ゼリーが梨状陥凹に達するのが観察できる。
 - 3: 【梨状陥凹反射遅延】 水分ゼリーが梨状陥凹に達してもすぐには嚥下反射が起きない。
- ④ 水分ゼリー¹⁾ (3 ml) 嚥下後の咽頭クリアランス
- 0: 【残留無し】 嚥下後に梨状陥凹および喉頭蓋谷に水分ゼリーの残留なし。
 - 1: 【残留あるが処理可】 水分ゼリー残留が軽度あるが、2~3回の空嚥下で wash out される。
 - 2: 【残留あり】 水分ゼリー残留があり、複数回嚥下を行っても wash out されない。
 - 3: 【残留物の流入あり】 水分ゼリー残留が高度で、披裂部を越えて喉頭腔へ流入する。

*経口可と判定した場合は、実際の開始食 (嚥下調整食) の経口評価を推奨する。

1) 【評価用ゼリー】・【交互嚥下用ゼリー】 ISOTONIC GREEN JELLY (株) ニュートリー
: 硬さ 5,000N/m² 付着性 89j/m² 凝集性 0.43 (温度 10℃時測定値)

①+②+③+④

合計

コメント

- 判定基準 (4項目スコア合計)
- 7点以下:
経口摂取可 (ペースト食)
 - 8点:
リハビリ等にて経口摂取の可能性検討
 - 9点以上:
経口摂取困難

目次

1. 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の病態、
症状、診断について
2. ALSの治療(薬物、呼吸管理、栄養管理)について
3. ALSにおける緩和ケア

緩和ケアの定義

WHO 2002

緩和ケアとは、生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族のQOLを、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである(=がんに限らず慢性心不全、慢性肺疾患、神経難病、AIDSなど)。

緩和ケアは痛みやその他のつらい症状を和らげる

- 生命を肯定し、死にゆくことを自然な過程と捉える
- 死を早めようとしたり遅らせようとしたりするものではない
- 心理的およびスピリチュアルなケアを含む
- 患者が最期までできる限り能動的に生きられるように支援する体制を提供する
- 患者の病の間も死別後も、家族が対処していけるように支援する体制を提供する
- 患者と家族のニーズに応えるためにチームアプローチを活用し、必要に応じて死別後のカウンセリングも行う
- QOLを高める。さらに、病の経過にも良い影響を及ぼす可能性がある
- 病の早い時期から化学療法や放射線療法などの生存期間の延長を意図して行われる治療と組み合わせて適応でき、つらい合併症をよりよく理解し対処するための精査も含む(=延命治療を排除しない)

緩和ケアガイドライン

日本神経学会ガイドライン2013

- ・ALSは治療開始時より延命治療と緩和ケアの両方の要素を含む
(=終末期の定義が難しい 人工呼吸器不可欠になったとき? Totally Locked-in State?)
- ・病初期より多職種連携診療チームの形成
本例では神経内科医、呼吸器科医、消化器科医、担当看護師、PT, OT, MSW
在宅医、ケアマネージャー、保健所保健師、訪問看護師、訪問ヘルパー
- ・認知症がない限り本人の意志(自己決定)を最優先
可能であれば認知症発症前に本人の意志を確認する
- ・疼痛苦痛緩和はWHOの3段階ラダーに準じる
(I. NSAIDs II. 弱オピオイド III. 強オピオイド) 2011年9月よりモルヒネ保険適応

問題点

日本緩和医療薬学雑誌 2014 7: 23-28

- 本邦での認知が薄い
- 前提として患者とのコミュニケーションの問題
(コミュニケーションツールの導入により積極的意思疎通を図る必要あり)
- 終末期において約7割が痛みを訴える(筋萎縮による皮膚や骨への圧迫、関節の拘縮など)
- 呼吸苦の訴えへの対応
- 医療従事者がモルヒネ使用に不慣れ
(オピオイドは最小限の呼吸抑制で疼痛苦痛を緩和できるが)
- こまめな治療方針の確認が必要
(例: 当初TPPV希望せず緩和ケア→NPPVでの対応困難になってTPPVを希望)

最近の意思決定プロセス

Advance Directives



Advance Care Planning

患者・家族・医療者の事前の相談

アドバンス・ケア・プランニングの定義は「将来の意思決定能力の低下に備えて、患者さんや家族とケア全体の目標や具体的な治療・療養について話し合う過程（プロセス）」

患者(とその家族)の自己決定権は無制限か？

様々な無理難題の要求や理不尽なクレームに悩まれていると思います...

患者の権利に関する世界医師会リスボン宣言より

3. 自己決定の権利

- a. 患者は、自分自身に関わる自由な決定を行うための自己決定の権利を有する。医師は、患者に対してその決定のもたらす結果を知らせるものとする。
- b. 精神的に判断能力のある成人患者は、いかなる診断上の手続きないし治療に対しても、同意を与えるかまたは差し控える権利を有する。患者は自分自身の決定を行ううえで必要とされる情報を得る権利を有する。患者は、検査ないし治療の目的、その結果が意味すること、そして同意を差し控えることの意味について明確に理解するべきである。
- c. 患者は医学研究あるいは医学教育に参加することを拒絶する権利を有する。

Take home message

- ALSは原因に迫る研究が進歩しており、対症療法も進歩して長期生存が可能になってきている。とくに近年の研究で根本治療開発へのみちのりが見えかけてきている。
- 中でも呼吸管理は生命予後に直結する重要な治療法である。
- どこまで治療を行うかは多職種が連携し、患者本人や家族と進行に合わせてその都度十二分な話し合いを行うことが大切である。