

特集

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

熱田直樹*

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は代表的な神経難病であり、治療法の無い疾患の代名詞となってきた。現在においても根治治療は存在しないが、進行の抑制を期待できる治療開発が活発になっており、2024年には薬剤が2種類承認されるなど創薬が進んでいる。また、栄養、呼吸障害への対応やリハビリテーションの導入、コミュニケーション支援など診療・ケアとして行うべきことは数多くあり、「日本神経学会 ALS 診療ガイドライン 2023」¹⁾としてまとめられている。新規薬剤の紹介を含め、現在の ALS 診療の概要を説明する。

I. ALS はどのような疾患か

ALS は上位および下位運動ニューロンの進行性変性を特徴とする神経変性疾患である。全身の骨格筋の筋力低下、筋萎縮、痙性の進行による運動機能低下・喪失が症状の中心となる。

初発症状およびその後の進展は患者ごとに多様であり、片側の上肢筋力低下で発症する例が最も多いが、下肢筋力低下、構音障害等の球麻痺症状、頸部筋力低下や呼吸筋麻痺症状から始まる例など様々である。症状は一貫して進行性

であり、初発部位から隣接する部位へと筋萎縮、筋力低下が拡大していく。多くの場合、進行性の体重減少を伴う。

進行すると身の回りの動作、整容、移動、摂食動作さらには排泄など日常生活動作の自立が困難となり、球麻痺による嚥下障害から栄養障害や誤嚥性肺炎のリスクが増し、構音障害や書字困難によるコミュニケーション障害も問題となる。やがて呼吸筋麻痺から呼吸苦、呼吸不全が生じ、死因は呼吸不全が多い。症状の進行速度は相当な個人差があるが、週単位や月単位で悪化を自覚することが多い。

進行に伴い、全身の骨格筋が侵されるが心筋は障害されないため、胃瘻などで栄養を維持し、気管切開を伴う人工換気療法 (tracheostomy invasive ventilation: TIV) を導入すると、生存期間をかなり延長できる可能性がある。

発症から死亡もしくは TIV を導入するまでの期間中央値は約 4 年²⁾である。ただし個別患者での予後は相当に多様であり、発症から 1 年以内に呼吸不全に至る患者もいれば、発症から 10 年以上 TIV なしで生存する患者もいる。TIV を実施すると生存期間中央値が 7 年程度延長³⁾することが示されており、10 年以上人工呼吸器を装着して生きる例も珍しくない。ただし、呼吸器装着後も ALS 自体は進行するため、身体のどこも動かすことができない閉じ込め症候群となる可能性がある。ALS において外眼筋は侵されにくく、眼球運動障害を生じにくいことが特徴であるが、長期経過例では眼球も動かなくなることがある。

— Key words —
筋萎縮性側索硬化症, *SOD1* 遺伝子, 高用量メコバラミン

*Naoki Atsuta: 愛知医科大学医学部内科学講座 (神経内科) 教授

以前には ALS 患者では認知機能障害は原則として生じないとされていたが、特に長期の経過に伴って前頭側頭葉機能障害が認められることがある。前頭側頭葉機能障害として、遂行機能障害(目的を持った一連の作業を効果的に成し遂げる能力の障害)、相手の感情や立場などを読み取る情動認知能力の低下、言語機能の低下、興味の喪失、無気力、脱抑制、怒りっぽさ、自己中心的な振る舞いなどが出現することがある。重度の記憶障害や見当識障害をきたすことは稀である。

II. 診療の一般方針

診療においては、進行抑制薬の投与、進行する症状と日常生活動作機能障害に対して多職種共同での支援体制構築、栄養・呼吸の状態把握と対応、適切な対症療法が必要である。これらに加えて侵襲的、非侵襲的処置をどこまでどのように受けていくかというインフォームドコンセントの積み重ねが重要となる。TIV は患者の生存期間を大きく変えうる処置である一方で、我が国において TIV の導入を選択する ALS 患者は 2~3 割であり、TIV 導入を行わずに寿命を迎える患者は多い。TIV 導入を行う場合の生活、支援体制、行わない場合の呼吸苦などへの対症療法のあり方など必要な情報を適宜提供し、意思決定を継続的に支援する必要がある。

III. 進行抑制薬

ALS の進行抑制薬として承認されている薬剤はリルゾール、エダラボン、高用量メコバラミン、トフェルセンの 4 剤ある。

リルゾール 1 回 50 mg 1 日 2 回朝夕食前内服は、ランダム化比較試験で 3 か月程度の生存期間延長効果³⁾が示されている。肝酵素上昇、間質性肺炎、食欲低下などの副作用が生じることがある。

エダラボン(商品名：ラジカット)は、60 mg 1 日 1 回点滴静注を 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与の後 14 日間休薬する。この投与方法での試験で、早期の患者群への 6 か月間の投与により、

プラセボ群に比して運動機能の低下を 2 か月程度遅らせる効果⁵⁾が示されている。連日の点滴投与が患者にとって大きな負担となっていたが、2022 年 12 月に経口懸濁剤が承認され、内服で使えるようになった。副作用を生じることは稀で比較的安全な薬剤であるが、腎機能障害、肝機能障害などの副作用に留意する必要がある。重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。ALS 患者では全身の骨格筋量減少のために、血清クレアチニン値の低下が生じる。そのため、クレアチニン値のみで見ると腎機能障害を見落とす可能性がある。血清シスタチン C による推定糸球体ろ過量の算出を行うことが勧められる。

高用量メコバラミン(商品名：ロゼバラミン)は、メコバラミン 1 回 50mg を週 2 回筋肉内注射する。一回あたり一般的なメコバラミン注射液(500 μ g)の 100 倍量を投与する。発症一年以内の患者を対象とした我が国での医師主導治験で、ALS 患者の身体機能障害の進行抑制における有効性の結果⁶⁾をもとに、2024 年 9 月に承認された。メコバラミンは安全性の高い薬剤であるが、高用量メコバラミンにおいて通常量製剤と異なる特有の副作用は記載されていない。

ALS 患者の大部分は孤発性(家族歴が無い)であるが、5~10% の患者には家族歴がある。家族性 ALS の多くは単一遺伝子の変異が原因と想定されており、既に 30 種類以上の原因遺伝子が同定されている。我が国において最多の ALS 原因遺伝子は *SOD1* であり、家族性 ALS 患者の約 1/3 で *SOD1* 遺伝子変異を認める。孤発性 ALS 患者でも 2% 程度に *SOD1* 遺伝子変異を認め、*de novo* 変異の可能性や、*SOD1* 遺伝子変異の浸透率が低い可能性、何らかの理由で家族歴を把握できていないことなどが要因と想定されている。*SOD1* 遺伝子変異を有する ALS は常染色体顕性(優性)遺伝形式をとり、遺伝子変異により毒性のある機能を獲得した SOD1 タンパク質の蓄積が発症の原因になると考えられている。SOD1 遺伝子の発現を抑制し、SOD1 タンパク質の合成量を減少させるアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)製剤として開発されたのが、トフェルセ

ンである。

SOD1 遺伝子変異を有する ALS 患者に対するトフェルセンの国際共同第Ⅲ相試験⁷⁾の結果、有効性が期待できると判断され、2024 年 12 月に我が国で承認が得られた。トフェルセンは 1 回 100mg を髄腔内投与する。初回、2 週間後、4 週間後に投与し、以後 4 週間おきに投与する。髄腔内投与のための腰椎穿刺に伴う有害事象に加えて、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、腎障害、凝固系異常および血小板数減少などの副作用の可能性に留意する必要がある。

IV. 栄養管理

ALS 患者においては嚥下機能障害が無い段階から体重減少を生じることが多く、体重減少の程度が独立した生命予後因子であることが示されている⁸⁾。体重を維持するために高カロリーの食事を摂取することが生命予後を改善することを示唆する報告⁹⁾があり、積極的な高カロリー食の摂取を勧める。摂食嚥下障害が軽度であっても進行性の体重減少がある場合には早めに胃瘻造設を行い、経口摂取で不十分な栄養を胃瘻から投与するようにする。% FVC が 50% を下回ると胃瘻造設に伴うリスクが増すため、呼吸機能の低下を生じる前に実施する必要がある。体重、呼吸機能、嚥下機能の評価を行い、あらかじめ患者に意義を繰り返し説明しておくことで、導入の適切なタイミングを逃さないようにする。なお、TIV 導入後のような進行期においては低代謝状態となるため、摂取カロリー量を減らす必要があることを留意する。

V. 呼吸管理

呼吸症状が出る前に呼吸機能障害は出現進行するため、定期的な呼吸機能検査で肺活量を確認する。また肺活量が低下する前に夜間睡眠時の低換気が出現することがあり、夜間パルスオキシメーター、ポリソムノグラフィーが有用である。非侵襲的人工換気(non-invasive ventilation: NIV)は呼吸障害に伴う症状を緩和し、QOL の改

善につながりうることを示されている¹⁰⁾。朝の頭痛、夜間の睡眠障害に伴う日中の傾眠傾向、起坐呼吸、呼吸困難感など呼吸障害に伴う症状があれば NIV の導入を検討する。NIV の合併症として、マスクによる皮膚トラブル、吞気症が生じる可能性がある。進行すると唾液の誤嚥、痰量増加による気道クリアランス低下、球麻痺に伴う舌根沈下などにより有効な換気ができなくなることがある。その状況で終末期ケアに難渋する場合もあり、TIV 導入を希望しない場合の NIV 導入においては、進行期にも夜間などの間欠的使用にとどめるか、連続使用を行うか検討が必要である。

気管切開あるいは TIV 導入の意思決定がなされている場合、実施が可能であれば喉頭気管分離術などの誤嚥防止術を検討する。誤嚥防止術により発声機能を喪失するが、誤嚥は防止され喀痰吸引回数を減らし、患者の苦痛軽減、介護者の負担軽減をはかることができる。口腔・咽頭機能の状態によっては経口摂取が可能となる。手術の合併症リスクに加え吞気による鼓腸を生じることがある。TIV 導入のタイミングについて明確なエビデンスはないが、非侵襲的手段で呼吸不全や喀痰のコントロールができない場合に実施する。できれば緊急導入ではなく、待機的に導入することが望ましい。

進行期に呼吸苦が生じる場合にはモルヒネが有効である。2011 年 9 月に厚生労働省保険局より「筋萎縮性側索硬化症の呼吸困難時の除痛に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」との通知が出されており、医療保険で使用可能である。塩酸モルヒネ 2.5mg/回 (PaCO₂ 60mmHg 以上では 1.25mg) で開始し、効果を実感するまで同量ずつ増量する。一回有効量が確認できたら効果が切れてきたところで追加(3~4 時間ごとに投与)することで 1 日必要量を確認する。1 日必要量を見積もったら、その用量で硫酸モルヒネに切り替えて分割定期投与し、苦痛を感じる時には塩酸モルヒネをレスキューとして用いる。レスキューの必要量により硫酸モルヒネ定期投与量を加減する。持続注射に切り替え

るときには1日量として、経口(経管)投与量：
注射量＝2～3：1をめやすとする。

VI. 生活指導とリハビリテーション

診療ケア体制にリハビリテーションを入れることは重要である。軽度から中等度の筋力低下に対しては過負荷にならない程度の筋力増強訓練は有効である可能性がある。関節可動域訓練は全病期を通じて有用である。ALS患者では痙性や筋力低下により関節可動域制限が生じやすく、痛みを伴うことが多い。ストレッチ運動やマッサージは痛みや筋緊張の軽減につながる。HAL®医療用下肢タイプを装着しての歩行訓練は保険適用があり、歩行の改善維持に有効である可能性がある。可能であれば呼吸リハの導入も検討する。

構音障害や上肢の機能障害のために深刻なコミュニケーション障害が出現するため、音声言語機能や運動機能を失う前から、多職種の間でコミュニケーション支援機器の説明と準備を始めるよう留意する。また災害時の避難行動や避難先での生活に支障をきたすおそれがあるため、災害時の移動手段や必要な物品を平時から準備するように支援することが望ましい。

利益相反

日本神経学会運用指針に基づく COI

講演料：田辺三菱製薬株式会社

文 献

- 1) https://neurology-jp.org/guidelinem/pdf/als_2023.pdf?20231212
- 2) Watanabe H, et al. : Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015 ; 16 : 230-236.
- 3) Hayashi N, et al. : Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 ; 91 : 285-290.
- 4) Miller RG, et al. : Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012 : CD001447.
- 5) Writing Group : Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16 : 505-512.
- 6) Oki R, et al. : Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022 ; 79 : 575-583.
- 7) Miller TM, et al. : Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022 ; 387 : 1099-1110.
- 8) Janse van Mantgem MR, et al. : Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 ; 91: 867-875.
- 9) Ludolph AC, et al. : Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2020 ; 87 : 206-216.
- 10) Bourke SC, et al. : Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006 ; 5 : 140-7.