ALS の臨床, 病態と治療

Clinical Features, Pathogenesis, and Therapy for ALS

阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

Key words :
ALS
oxidative stress
autophagy
free radical scavenger
flow-metabolism uncoupling

Spinal Surgery 26 (3) 270-277, 2012

ALS を含めた運動ニューロン疾患全般について

運動ニューロン疾患を系統的におかす疾患はさまざまあるが、通常は脂質代謝異常症としての hexosaminidase 欠損症や、ポリオなどの感染症、免疫グロブリン異常や金属中毒などによる運動ニューロン障害を除外したうえで、神経組織の中でも錐体路系を構成する上位および下位運動ニューロンがともに障害されるいわゆる筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) と、主として上位運動ニューロンを障害する原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis : PLS), 主として下位運動ニューロンを障害する脊髄性進行性筋萎縮症 (spinal progressive muscular atrophy : SPMA) が代表例としてよく知られている。また、主として上位運動ニューロンを障害する遺伝性痙性対麻痺 (familial spastic paraparesis : FSP) があるが、これは痙性麻痺に加えて構音障害や四肢協調運動障害などの小脳症状を伴うこともあるため、通常は脊髄小脳変性症に分類される。本稿では、以下にまず ALS を含めた運動ニューロン疾患全般について述べて、脊髄外科医の鑑別診断上の参考にしていただき、次いで ALS に絞って病態と治療について述べたい。

ALS 一般

ALS は通常中年以降に発症し、上位・下位運動ニューロンを選択的かつ系統的に障害し、進行性の筋萎縮および筋力低下を呈する神経変性疾患である。一般に孤発性であり、発病率は 10 万人あたり 0.4~1.9 で、有病率は同じく 2~7、男女比は約 2:1 でやや男性に多い。発病率は年齢とともに増大し、高齢化社会の進行に伴って、発症ピークは往時の 50~60 歳代から 60~70 歳代になってきている。ALS の 5~10% は遺伝性である (familial ALS : FALS)。

臨床的には通常、一側上肢の筋力低下で初発し、次第

に他肢の筋力低下、球麻痺、呼吸筋麻痺と症状が拡大進行していく。しかし 70~80 歳代の老年者では、球麻痺から発症する場合も多い (原発性球麻痺, primary bulbar palsy : PBP)。下位運動ニューロン障害のため、全身の筋萎縮、筋力低下が出現し、線維束性収縮 (fasciculation) が認められる。舌は萎縮して線維束性収縮がみられ、舌咽喉筋力低下のため構音障害が出現する。また、咀嚼・嚥下機能が障害され、誤嚥性肺炎や気道閉塞を生じやすい。上位運動ニューロン徴候として四肢の痙縮、深部腱反射亢進がみられるが、Babinski 徴候は 10~20% で認められるのみである。一般に眼球運動障害や、膀胱直腸障害、感覚障害、褥創はみられず、陰性 4 徴候と呼ばれて、本症の診断上重要である。下位運動ニューロン障害が前面に出ている場合は、上位運動ニューロン徴候がマスクされて診察上検出できないことがある。病初期に、麻痺肢の一部に異常感覚が一過性に認められることがあるが、継続した所見ではないので脊髄外科医はいわゆる Keegan type の脊髄麻痺との鑑別に注意を要する。

ALS は針筋電図で広範に神経原性変化がみられ、筋病理上神経原性筋萎縮が証明されれば診断は確定する。髄液中の特異的診断マーカーは確立していないが、筆者らが見出した炎症マーカー MCP-1 と血管新生などに関わる神経栄養因子 VEGF の比 (MCP-1/VEGF) が診断に有用である (Fig. 1)¹⁾。鑑別すべき重要な疾患としては、多巣性運動性ニューロパチー (multifocal motor neuropathy, Lewis-Summer 症候群)、変形性頸椎症、HAM (HTLV-I associated myelopathy)、頭頸移行部の異常 (腫瘍、Arnold-Chiari 奇形など)、頸髄腫瘍、脊髄空洞症、hexosaminidase A 欠損症などがある。したがって、脊髄外科医はこの点に特に留意する必要がある。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 / 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 [連絡先: 阿部康二]

Address reprint requests to : Koji Abe, M. D., Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8558, Japan

Fig. 1 ALS 患者の脳脊髄液所見

脳脊髄液中の MCP-1/VEGF 比の比較. ALS 患者は Parkinson 病患者 (PD), 脊髄小脳変性症 (SCA), コントロールと比較して有意に高い.

脊髄性進行性筋萎縮症 (spinal progressive muscular atrophy : SPMA)

本症は 30~50 歳の男性にやや多く発症し, 進行性の四肢筋萎縮・脱力を呈するが, 上位運動ニューロン徴候を欠き, 症状経過が緩徐であるのが特徴である. SPMA の臨床分類的位置づけについては議論もあり, ALS の 1 つのタイプと考えられているが, 通常の ALS と比較して明らかに良性の経過を示す予後良好な症例が確かに存在する. 腱反射は低下あるいは消失し, 病的反射もみられない. 後述する KAS (Kennedy-Alter-Sung) 病や変形性頸椎症との鑑別が重要となる.

球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung 病, bulbospinal muscular atrophy : BSMA)

球脊髄性筋萎縮症 (KAS) は成人期に発症する伴性劣性遺伝性疾患であり, 緩徐進行性の四肢筋力低下と球麻痺を主症状とする. その他に女性化乳房や, 性腺機能不全, 睪丸萎縮などアンドロゲンに対する感受性低下の症候がしばしばみられる. KAS の臨床診断は, 特徴的な臨床症候や家族歴から難しくはないが, 伴性劣性遺伝のため家族歴の聴取を徹底する必要がある. 確定診断には, アンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート延長を証明する. 鑑別疾患は, SPMA, ALS, Kugelberg-Welander 病, Charcot-Marie-Tooth 病, 筋ジストロフィー症などがあ

Kugelberg-Welander (K-W) 病

小児の遺伝性下位運動ニューロン疾患は 3 型に分けられ, いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる. Kugelberg-Welander 病は, 初発年齢は 2~10 歳が多いが, 中年以降の発症例もある. 通常, 下肢帯の筋力低下から始まり, 動揺歩行, 登はん性起立 (Gowers 徴候陽性) が認められ, 次第に上肢近位筋にも筋力低下が波及する. 検査成績では, 半数で血清 CK の軽度・中等度の上昇がみられる. 筋電図では神経原性変化がみられ, 筋生検では神経原性変化と筋原性変化が混在している. 骨格筋 CT で筋萎縮の程度, 分布が観察できる. 鑑別診断としては肢帯型, Becker 型などの筋ジストロフィーや先天性ミオパチーなどが挙げられる.

若年性一側上肢筋萎縮症 (平山病)

若年男子の一側上肢遠位部をおかす, 非進行性の筋萎縮と脱力を呈する疾患である. 頸部前屈時に頸部硬膜管が前方移動して頸髄が圧迫されてその前角が壊死に陥り, その支配領域に筋萎縮が生じる. 日本に多く, 発症は 15~25 歳の若年男性に多い. 患者は一側の手・前腕の筋力低下, 筋萎縮から発症に気づく. 感覚障害, 錐体路徴候はみられない. 病変は非対称性で, 前腕尺側から手首にかけて萎縮し (oblique atrophy), 半数以上は完全に一側性である. 最初の 1~3 年は進行性であるが, それ以降は停止性になる.

髄液は正常である. 針筋電図では罹患部に神経原性変

Fig. 2
ALS モデルマウス脊髄の 8-OHdG 染色
(過酸化 DNA) で, 正常 (a, b) および
変異 SOD1 遺伝子導入 (c~e) マウス,
生後 25 週 (a, c~e) および 35 週 (b).

Fig. 3
ALS モデルマウスにみられる血流と
glucose 代謝の Flow-metabolism
uncoupling. 正常マウス (左端) と比
較して, ALS では発病前の生後 12 週
から既に病的血流低下と病的代謝亢
進が始まっており, 発症早期 (16 週)
と末期 (19 週) ではどちらも低下し
ていることに注目.
WT : wild type
Tg : transgenic mice
SBF : spinal blood flow (脊髄血流)
LSGU : local spinal glucose utilization
(局所グルコース代謝率)

Fig. 4 ALS の病態と治療戦略

化がみられ、脊髓造影・ミエロ CT で頸部を前屈位にすると下部頸髄の圧迫所見が得られる。また、頸部前屈位の T2 強調 MRI で背側の硬膜外腔に高信号域が出現する。鑑別疾患としては、脊髓空洞症、ALS、頸椎症、頸髄腫瘍、頸肋などがある。治療として、ネックカラーの着用が試みられているが、脊髓外科による開放術の適応になることもある。

ALS の病態

脳や神経は酸素消費率の高い臓器で脂質を多く含むことから、もともと活性酸素による酸化ストレスにさらされやすく、また脆弱であると考えられている。ALS における運動神経障害のメカニズムは、孤発性・遺伝性にかかわらず基本的には興奮性神経伝達に関連して、ミトコンドリアの酸化ストレス (Fig. 2) によるエネルギー代謝障害が、生存シグナル活性低下と軸索輸送障害、滑面小胞体 (ER) ストレスを長期間にわたって惹き起こし、その結果脱力や筋萎縮を生じて臨床症状を発現し、ついには運動ニューロン死に至ると考えられている^{2,3)}。筆者らの最近の研究では、ALS では発病前から脊髓運動神経の病的代謝亢進とそれに見合った血流の増加がみられず、むしろ病的に低下しているという、いわゆる flow-metabolism uncoupling が起きていることが見出され、注

目されている (Fig. 3)⁴⁾。

また、変異 SOD1 の一部が chromogranin の作用で運動神経細胞外に分泌され、アストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞の活性化を惹起し、進行性の運動神経細胞死に積極的に関与しているという報告もある⁵⁻⁸⁾。したがって、病態メカニズムから考えられる ALS 治療方針としては、興奮性神経伝達障害療法や神経栄養因子療法、酸化ストレス軽減薬、ER ストレス軽減薬、免疫療法、遺伝子治療、そして内在性神経幹細胞活性化・外来性神経幹細胞移植療法などである (Fig. 4)。

オートファジーは細胞内の蛋白処理機構としてユビキチン・プロテアソーム系と並んで重要な役割を演じているが、リン脂質 phosphatidyl ethanolamine と蛋白 LC3 を介してライソソーム内への移送と消化を行う macroautophagy (MaAP) と、ライソソーム内のみでの消化に関与する microautophagy (MiAP)、細胞質のシャペロン蛋白 (HSC73) と共同してライソソーム内への移送と消化を行う chaperon-mediated autophagy (CMA) の 3 つの経路の中では、MaAP と CMA が重要とされている。筆者らの最近の研究により ALS モデルマウスの脊髓前角細胞において MaAP が亢進していることが解明され (Fig. 5)⁹⁾、さらにオートファジーについて ALS モデルマウスを生きたままの状態でも *in vivo* optical imaging にも成功し、脊

Fig. 5 オートファジーの3つの経路

Fig. 6 正常マウス (a, c) とオートファジーマウス+ALS モデルマウスの二重遺伝子導入マウス (b, d) における GFP 発光 (a, b) とその疑似カラーイメージ (c, d). 二重遺伝子導入マウスの脊髄灰白質において顕著な *ex vivo* 発光が観察される.

髄切片上でも明らかに脊髄灰白質での MaAP 光シグナルの増強を *ex vivo* で確認できた (Fig. 6)¹⁰⁾. この ALS モデルマウスでの発症早期から MaAP が亢進して次第に増強していく事実は、ALS の脊髄において次第に処理すべき不溶性蛋白の蓄積が進行していることを裏づけているものと考えられる.

ALS 治療の現状

これまであるいは現在臨床現場で行われている薬物療法の概略を Table 1 にまとめているが、興奮性神経伝達物質グルタミン酸拮抗剤リルゾールにより軽度の延命効果が知られており、リルゾール (50 mg) 2錠/分2で投与されている. また、筆者らが国内の岡山大学のみで行った神経栄養因子療法として、IGF-1 (insulin-like growth factor) の持続髄腔内投与療法がある. Fig. 7 に示すように、ALS 患者に局所麻酔下に薬液リザーバー (Fig. 7a) を側腹部皮下に埋め込み (Fig. 7b), ここからカテーテルを腰部脊髄腔内に留置し、リザーバーから IGF-1 溶液を2週間に1度 3 mg/kg 体重を全 40 週にわたって注入

することで、Fig. 7c 黒丸に示すように症状進行の遅延化が認められた^{11,12)}. この手法は、異なる神経栄養因子 HGF (hepatocyte growth factor) を用いて、2011 年から東北大学神経内科で臨床試験が始まっており、今後の成果が期待される. また Fig. 8 に示すように、日本で開発された酸化ストレス軽減薬エダラボンを用いた第 3 相臨床試験第 1 回目が 2006 年 5 月から日本全国で始まり、ALS に対する治療効果が一部確認された^{13,14)}. このエダラボン治療では、吉野らによる予備的な臨床第 2 相試験において薬物投与により臨床スコアの増悪抑制と髄液中酸化ストレスマーカーである 3-nitrotyrosine 濃度の減少が観察されている (Fig. 9)¹⁴⁾.

ALS 治療の新展開と進行期の対応

筆者らは早くから ALS モデルマウスを用いた神経栄養因子 EGF (epidermal growth factor) + FGF2 (fibroblast growth factor 2) の持続髄腔内投与によって脊髄内神経幹細胞活性化を認めており、これも将来的な臨床応用が期待されている¹⁵⁾. 一方、外来性幹細胞の移植療法につい

Table 1 ALS の治療法の現状について

薬剤作用	薬剤名	投与方法	日本での状況	欧米での状況
グルタミン酸作用の抑制	riluzole	経口	承認 (やや延命効果あり)	承認
	gabapentin	経口	(-)	第3相試験終了, 有効性なし
	LY300164	経口	(-)	第2相試験から開発中止
	NAALADase	経口	(-)	臨床試験前段階
	topiramate	経口	(-)	14施設で第3相試験終了, 無効
神経栄養因子補充	xaliproden	経口	第2相試験登録終了	第3相試験終了, 肺活量有効傾向
	r-metHuBDNF	髄注	(-)	開発中止
	r-metHuBDNF	皮下注射	(-)	開発中止
	r-metHuGDNF	髄注	(-)	試験中止
	IGF-1	皮下注射	第3相試験終了	第3相試験終了, 有効性なし
	IGF-1	髄腔内持続注入療法	症状進行遅延効果あり 岡山大学で実施終了	(-)
神経栄養因子調整	neuroimmunophilins	経口	(-)	第1相試験検討中
	AT-082	経口	(-)	臨床試験前段階
抗酸化作用	エダラボン	静注	第3相試験中 (2006.5 より)	(-)
	Co-Q10 enzyme	経口	(-)	オープン試験中
	N-acetyl cystein	皮下注射		第3相試験終了, 有効性なし
	α -tocopherol	経口		第3相終了, riluzol 併用で効果?
筋代謝改善	creatine monohydrate	経口	小規模試験	二重盲験試験中
神経毒素阻害	methylcobalamine	筋注 (大量)	第2/3相中 (2006.11 より)	(-)
抗免疫・抗ウイルス療法	全リンパ節照射	放射線照射	(-)	第3相試験終了, 有効性なし
	シクロスポリン	経口	(-)	第3相, 発症早期男性に有効傾向
	改良ヘビ毒	筋注	(-)	第3相試験終了, 有効性なし
	インターフェロン β	皮下注射	(-)	第3相試験終了, 有効性なし
	大量ガンマグロブリン	静注	小規模試験	(-)
その他	pentoxifyllin	経口	第3相試験終了, 400人	効果なし

ては, 2006 年頃から報告が急増しており, MSC 細胞 (mesenchymal stromal cells) の ALS 患者脊髄への注入療法はイタリアで行われ, 9 名中 4 名で症状進行が軽度抑制されたとされるが, これはもう少し症例数を増やした客観的なデータが待たれる^{16,17)}. ALS モデルマウスに対する幹細胞移植はさまざまな細胞を用いた脊髄注入や大槽注入, 静脈投与などあり, 今後の展開が期待されている^{18~22)}.

ALS の症状は進行性で, 通常は四肢の脱力・萎縮に始まり次第に構音障害や嚥下障害, 呼吸筋麻痺と進んでいく. 症状出現とともに病院受診から診断に至り, その結果の告知と受容過程を経て, 次第に重症化していくとともにさまざまに解決しなければならない問題に直面してくる. まず球麻痺による構音障害のためにコミュニケーションがとりづらくなってくるので, コミュニケーションエイドやパソコンを用いて意思伝達を円滑にすることが重要である. 最近では携帯電話を活用して良好なコミュニケーションを確保しているケースもある. 同じ球麻痺による摂食・嚥下障害については, 栄養補給と誤嚥性肺炎防止の目的で胃瘻を造設するケースが増えてお

Fig. 7
神経栄養因子 IGF-1 の持続髄腔内投与療法.

2006年4月～2008年6月(検証的試験)

～2009年4月(継続投与試験)

検証的試験		継続試験	
前観察期12W (仮登録)	治療期24W (本登録)	24W	12W
	MCI-186(100例)	MCI-186	MCI-186
	1回60mg, 1日1回, 60分間i.v.	プラセボ	
	プラセボ(100例)	MCI-186

Fig. 8
ALS に対するエダラボンの第3相試験概要.

Fig. 9
ALS に対するエダラボンの第2相試験における臨床重症度(左)と髄液 3-nitrotyrosine 濃度の変化.
(文献 14 より引用)

り、経鼻チューブによる栄養に比べて格段に管理がしやすくなっている。人工呼吸器を装着しつつ、胃瘻による栄養管理を在宅で行っている患者数は増加している。

リハビリテーションは、急速に進行する筋萎縮と脱力に対して筋力アップや恒常的維持には直結しづらいが、それでも軽運動は ADL 保持上有効と考えられている。ALS は変形性頸椎症や変形性腰椎症を合併していることが多く、脊髄外科医は手術適応判定前に鑑別診断も含めて是非一度は神経内科専門医への受診を患者に勧めてみるように要望しておきたい。

文 献

- 1) Nagata T, Nagano I, Shiote M, et al : Elevation of MCP-1 and MCP-1/VEGF ratio in cerebrospinal fluid of ALS patients. *Neurol Res* 29 : 772-776, 2007
- 2) Nagata T, Ilieva H, Murakami T, et al : Increased ER stress during motor neuron degeneration in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 29 : 767-771, 2007
- 3) Urushitani M, Ezzi SA, Matsuo A, et al : The endoplasmic reticulum-Golgi pathway is a target for translocation

and aggregation of mutant superoxide dismutase linked to ALS. *FASEB J* 22 : 2476-2487, 2008

- 4) Miyazaki K, Masamoto K, Morimoto N, et al : Early and progressive impairment of spinal blood flow-glucose metabolism coupling in motor neuron degeneration of ALS model mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 32 : 456-467, 2012
- 5) Urushitani M, Sik A, Sakurai T, et al : Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 9 : 108-118, 2006
- 6) Nagai M, Re DB, Nagata T, et al : Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat Neurosci* 10 : 615-622, 2007
- 7) Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, et al : Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 11 : 251-253, 2008
- 8) Yamanaka K, Boillee S, Roberts EA, et al : Mutant SOD1 in cell types other than motor neurons and oligodendrocytes accelerates onset of disease in ALS mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 7594-7599, 2008
- 9) Morimoto N, Nagai M, Ohta Y, et al : Increased auto-

- phagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res* **1167** : 112-117, 2007
- 10) Tian F, Morimoto N, Liu W, et al : In vivo optical imaging of motor neuron autophagy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy* **7** : 985-992, 2011
 - 11) Nagano I, Ilieva H, Shiote M, et al : Therapeutic benefit of intrathecal injection of insulin-like growth factor-1 in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* **235** : 61-68, 2005
 - 12) Nagano I, Shiote M, Murakami T, et al : Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* **27** : 768-772, 2005
 - 13) Abe K, Yuki S, Kogure K : Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema by a novel free radical scavenger. *Stroke* **19** : 480-485, 1988
 - 14) Yoshino H, Kimura A : Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *ALS* **7** : 241-245, 2006
 - 15) Ohta Y, Nagai M, Nagata T, et al : Intrathecal injection of EGF and FGF2 promotes proliferation of neural precursor cells in the spinal cords of mice with mutant human SOD1 gene. *J Neurosci Res* **84** : 980-982, 2006
 - 16) Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al : Autologous mesenchymal stem cells : clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* **28** : 523-526, 2006
 - 17) Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al : Stem cell treatment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* **265** : 78-83, 2008
 - 18) Yan J, Xu L, Welsh AM, et al : Combined immunosuppressive agents or CD4 antibodies prolong survival of human neural stem cell grafts and improve disease outcomes in amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. *Stem Cells* **24** : 1976-1985, 2006
 - 19) Zhao CP, Zhang C, Zhou SN, et al : Human mesenchymal stromal cells ameliorate the phenotype of SOD1-G93A ALS mice. *Cytotherapy* **9** : 414-426, 2007
 - 20) Suzuki M, McHugh J, Tork C, et al : GDNF secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *PLoS ONE* **2** : e689, 2007
 - 21) Habisch HJ, Janowski M, Binder D, et al : Intrathecal application of neuroectodermally converted stem cells into a mouse model of ALS : limited intraparenchymal migration and survival narrows therapeutic effects. *J Neural Transm* **114** : 1395-1406, 2007
 - 22) Suzuki M, Svendsen CN : Combining growth factor and stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Trends Neurosci* **31** : 192-198, 2008