

特集 1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

筋萎縮性側索硬化症

総説 ▶

佐々木彰一

Shoichi Sasaki

要旨 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) における病因, 病態, 臨床徴候の解明はここ 10~20 年で目覚ましい進歩を遂げ, それに伴って診断基準や治療法にも変化が見られる. たとえば, 運動ニューロンの細胞死にかかわる特異的な分子変化の発見, 発症に関与する遺伝子異常の新たな解明, flail arm syndrome などの亜型や臨床早期にみられる解離性小手指筋萎縮 (split hand) などの報告, 改訂 El Escorial 診断基準や Awaji 診断基準などの新たな ALS 診断基準の提唱, ALS の病態機序に基づく既存の薬物あるいは細胞増殖 (成長) 因子による臨床治験, iPS 細胞を用いた研究から治療への応用あるいは再生医療への試みなどである. 本稿では, 最近の ALS 研究の進歩を踏まえて, 主に ALS の病態生理, 診断基準, 臨床経過などについて概説する.

キーワード▶ 筋萎縮性側索硬化症, 病態生理, 神経症候, 診断基準, 臨床経過, 臨床亜型

I. はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) の原因は依然として不明であるが, 原因を究明するための研究は大きな進歩を遂げており, 特に, 細胞死の過程で生ずる特異的な分子変化の発見や, 発症に関連する遺伝子異常の解明など刮目に値する. 本稿は, 最新の知見に基づく ALS の概説である.

II. ALS の概念

ALS は, 随意筋を支配する上位 (一次) (大脳皮質運動野) および下位 (二次) (脊髄前角細胞および脳幹部運動諸核) 運動ニューロンが選択的に侵される進行性の神経変性疾患で, 臨床的には上位運動ニューロンの障害による腱反射亢進ならびに Babinski 徴候と, 下位運動ニューロンの障害による四肢の筋力低下と筋萎縮, 筋線維束性収縮, 球麻痺 (延髄 IX, X, XII 核) による嚥下障害, ディサースリア, 舌の萎縮がみられる. ただ例外的に, 外眼筋や外括約筋は随意筋であるのに侵されない. 一般的には末期になっても感覚障害, 眼球運動障害, 膀胱直腸障害および褥瘡がみられず, 四大陰性徴候として有名である. その他, 小脳症状, パーキンソニズムおよび自律神経障害などもみられない. 一般に他覚的感覚障害を欠くが, 初期には自覚的なしびれや痛みを伴うことが稀ではない. かつては ALS に認知症は伴わないとされてきたが, 最近, 画像検査,

PET および SPECT, あるいは神経心理などの広い分野からのアプローチで, ALS と前頭側頭型認知症 (FTLD) はしばしば併存し [FTLD-MND (motor neuron disease)], ALS 患者の約 50% は経過中に人格変化, 社会的行動異常, 言語障害 (進行性非流暢性失語や意味性失語) などの前頭側頭葉機能障害で特徴づけられる認知機能障害が合併することが報告されている (認知症を伴う ALS あるいは FTLD-MND)¹⁾.

III. 病態生理

運動ニューロンの細胞死のメカニズムに関しては, 本質的な原因究明には至っていないが, その中で ALS の発症に関連するいくつかの有力な仮説を取り上げる.

1. 興奮性細胞死仮説

神経伝達がシナプスを介してなされる時, 前シナプス終末からグルタミン酸が放出され, 後シナプスのグルタミン酸受容体に結合し受容体が活性化されることにより, イオン (ナトリウム, カルシウムなど) が後シナプス側 (細胞体内) に流入し, 神経細胞を興奮させる. 下位運動ニューロン (前角細胞) であれば, その興奮により筋肉が収縮する. ほとんどの興奮性神経伝達はグルタミン酸が司っている. 興奮伝達が過剰になると, グルタミン酸受容体から細胞内にイオンが過剰に流入し, 神経細胞を傷害して神経細胞死を引き起こす (興奮性細胞死). 興奮性細胞死には急激な細胞内流入と慢性緩徐な細胞内流入による場合がある. 急激な細胞内流入がもたらす細胞死としては, グルタミン

あがの市民病院神経内科 / 豊栄病院神経内科

[連絡先] 佐々木彰一: あがの市民病院神経内科 (〒959-2093 新潟県阿賀野市岡山町 13-23)

TEL : 0250-62-2780 FAX : 0250-62-1598 E-mail : sasaki.shoichi@taupe.plala.or.jp

酸受容体からのナトリウムイオンの流入による脳梗塞、てんかんなどの急性脳障害が知られている。

他方、緩徐な細胞内流入による興奮性神経細胞死には、グルタミン酸受容体の中の AMPA 受容体が関与している。AMPA 受容体は、GluR1~GluR4 の 4 個のサブユニットで構成されているが、Ca²⁺透過性を決定するのは GluR2 であり、Ca²⁺の非透過性に関与している。これは、GluR2 遺伝子が転写された後に RNA 編集によりアミノ酸構成が変化することによるもので、GluR2 遺伝子自体には変異がない。運動ニューロンに発現する大多数の AMPA 受容体は GluR2 を含み、全ての GluR2 は RNA 編集されるので Ca²⁺を透過しない。ところが、RNA 編集が未編集のまま GluR2 蛋白が発現すると（未編集型 GluR2 サブユニット）、Ca²⁺透過性になり、Ca²⁺感受性の蛋白分解酵素が活性化される結果、緩徐な経過の運動ニューロン死が引き起こされる。運動ニューロンは他のニューロンに比較して calbindin D-28K や parvalbumin のようなカルシウム結合蛋白に乏しいのが要因と考えられる。近年、ALS の脊髄前角細胞で GluR2 mRNA の編集率が低下していることが報告されたが²⁾、孤発性 ALS に特異的所見とされている。また、ALS ではアストログリア内に存在する EAAT2 (excitatory amino acid transporter 2, 別名 glutamate transporter : GLT-1) の選択的喪失によりグルタミン酸のアストログリア内への取り込みが減少し、その結果、細胞外でのグルタミン酸濃度が上昇し興奮性神経毒が生じるため、運動ニューロンの変性が起こるとの仮説もある³⁾。

2. RNA 調節機構異常仮説

遺伝子情報は DNA から RNA に転写され、さまざまな機能をもつ蛋白質に翻訳され、その後 Golgi 装置、細胞膜あるいはライソゾームなどに輸送される。DNA の各遺伝子はコドン（暗号）として意味をもたないイントロンによって中断されているため、イントロンを含んだまま DNA から転写されたメッセンジャーRNA は、DNA から転写された遺伝情報の中から不要な部分を取り除く分子的な編集作業であるスプライシングを必要とする。細胞には、遺伝子情報をさまざまな方法で増加させるためのメカニズムがあり、RNA の修飾も重要な役割である。すなわち、DNA から RNA への転写活性の調節、スプライシングの制御、DNA からの転写過程で特定のエクソンをとばしてスプライシングを行う選択的スプライシング、mRNA の塩基置換を行う RNA 編集、非翻訳領域の RNA による遺伝子発現調節などである。これらの遺伝子情報システムに支障をきたすと、遺伝子発現の微妙な調節が障害され、年月の経過とともに細胞の機能が傷害されて細胞死に至る。近年、RNA の修飾機能をもつ RNA 結合蛋白質である TARDBP [Transacting response DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43)] や FUS (fused in sarcoma) 別名 TLS (trans-

lated in lyposarcoma) (FUS/TLS) などの異常が ALS の発症に関わる可能性が注目されている^{4,5)}。TDP-43 と FUS/TLS の蛋白質は、その構造 (RNA 結合蛋白) と機能 (転写調節) が酷似しており、未成熟メッセンジャーRNA (pre-mRNA) からイントロンを切り出す mRNA のスプライシングなどに関与していると考えられている。さらに、両者は、ミスセンス変異により ALS を発症させ、神経細胞およびグリア細胞に遺伝子産物の蓄積を起こし、ALS、FTD、および両者の合併の 3 つの表現型を引き起こすなどの共通点がみられる (TDP-43 と FUS/TLS の相違点は、TDP-43 は正常神経細胞では核のみに存在するが、FUS/TLS は核と細胞質に存在することである)。さらに、ALS の発症に関わる分子異常として、これらの遺伝子に変異のみられない ALS でも蛋白の代謝異常がみられ、遺伝子変異や代謝機構の変化を来し、RNA 修飾蛋白が本来の機能を喪失することが指摘されている。

このように、RNA 制御蛋白の異常は ALS の運動ニューロンに選択的に起こり、他の疾患にはみられない分子変化であることから、ALS の病因仮説として有望視されているが、GluR2 の RNA 編集異常を除いては、どの RNA にどのような調節異常が生じているのかは未だ解明されていない。

3. 遺伝子異常仮説

家族性 ALS の家系の検索から、これまでに 20 種類以上の ALS 責任遺伝子が同定され、さらに新たな遺伝子異常が発見され続けている。これらの遺伝子異常はメタアナリシスでは家族性 ALS 患者の約 50%、孤発性 ALS 患者の約 5% に出現する⁶⁾。欧州とアジアでは主たる ALS の遺伝子変異の頻度に差異が認められる。欧州では、C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) 変異 (6 塩基 (GGGGCC) 繰り返し配列の異常伸長) が最多で (家族性 ALS : 33.7%、孤発性 ALS : 5.1%)、次いで SOD1 (家族性 ALS : 14.8%、孤発性 ALS : 1.2%)、TDP43 (家族性 4.2%、孤発性 0.8%) および FUS 変異 (家族性 ALS : 2.8%、孤発性 ALS : 0.3%) がこれに続き、一方、アジアでは SOD1 変異が最多で (家族性 : 30%、孤発性 : 1.5%)、次いで FUS (家族性 : 6.4%、孤発性 : 0.9%)、C9orf72 (家族性 : 2.3%、孤発性 0.3%) および TDP43 変異 (家族性 : 1.5%、孤発性 : 0.3%) となっている⁶⁾。双生児研究から、孤発性 ALS の遺伝率は 60% と見積もられている⁷⁾。いずれの責任遺伝子についても、遺伝子異常がどのようにして運動ニューロン死を引き起こし、ALS を発症するかの分子機構は解明されていない。

最近、ALS や FTLD において、レトロトランスポゾン (retrotransposon : 転移可能な DNA がいったん RNA に転写されたあと、その転写産物が逆転写酵素によって再び DNA 上に転写されることにより、ゲノム上のランダムな

別の位置に DNA 配列の複製が起こる)の賦活が, TDP-43 を介した神経変性に関与していることが指摘されている⁸⁾.

4. その他の仮説

感染 (レトロウイルス) 説, ミトコンドリア障害説, 免疫学的異常説, 中毒説 (シアン, 鉛, アルミニウムなど), 内分泌異常説, 神経栄養因子欠乏説, 軸索輸送障害説, 酸化ストレス説, ユビキチン・プロテアソーム系の機能不全と細胞内での毒性タンパク質の凝集体形成説, アポトーシス説, オートファジー説, 外傷説など多数の因子が指摘されているが, いずれも単独で ALS の症状, 病理, 分子異常を説明するには至っていない.

IV. 病理

ALS の病理像の中核は, 大脳皮質運動野の運動ニューロンの起始細胞である Betz 巨細胞および錐体路を中心とする上位運動ニューロン, 球麻痺と関連する延髄舌下神経を含む脳幹部運動神経諸核および脊髄前角細胞を中心とする下位運動ニューロンの変性脱落である. Bunina 小体 (シスタチン C やフェリチン抗体に陽性) や抗ユビキチン抗体に陽性である Lewy 小体様封入体 (あるいは round body) および skein-like inclusion (糸かせ様封入体) は, ALS に特徴的な細胞質内封入体である. ユビキチンは, リソゾームによって分解されない不要な蛋白質を分解するに際して, その標的蛋白に結合すると考えられている. その他, 中心染色質融解 (central chromatolysis) およびリン酸化された NF の蓄積からなる近位部軸索の腫大である spheroid (球状体) が, ALS の初期変化として注目されている. ALS では膀胱直腸障害がみられないと呼応して, 第 2 仙髄の前角腹側部の Onufrowicz 核 (Onuf 核) の神経細胞はよく保たれている. 人工呼吸器を用いて長期延命した ALS においては, 下位運動ニューロンの障害だけではなく, 病変が運動系を超えて広範囲に及び, 多系統変性 (脊髄後索の middle root zone, 脊髄小脳路, クラーク柱, 橋被蓋, 淡蒼球, 視床および視床下核など) を示す広範囲 ALS の報告と, 長期延命にも拘わらず病変がなお運動系にとどまり, 古典型 ALS の病理像を示す報告の双方がある⁹⁾.

TDP-43 は, 正常神経細胞では非リン酸化の状態でのみ染色されるが, 孤発性・家族性のユビキチン陽性 FTLD (FTLD-U), 孤発性 ALS および C9orf72 (ALS-FTLD) の脳・脊髄の神経細胞やグリア細胞では, TDP-43 の核での局在消失とともに, 細胞質内に異常リン酸化した TDP-43 陽性の凝集体 (かつユビキチンも陽性) がみられる (TDP-43 病理). TDP-43 は一般に変異 SOD1 関連疾患 (家族性 ALS, 変異マウス) では陰性である.

その他の病理学的所見として, 運動ニューロンにおける

シナプスの変化, ゴルジ装置の断片化, 酸化ストレスやオートファジーの関与, ミトコンドリアの異常などが指摘されている.

V. ALS の神経症候

ALS の古典型臨床症候は, 上位運動ニューロン症状, 下位運動ニューロン症状および球麻痺の 3 つの症状からなる.

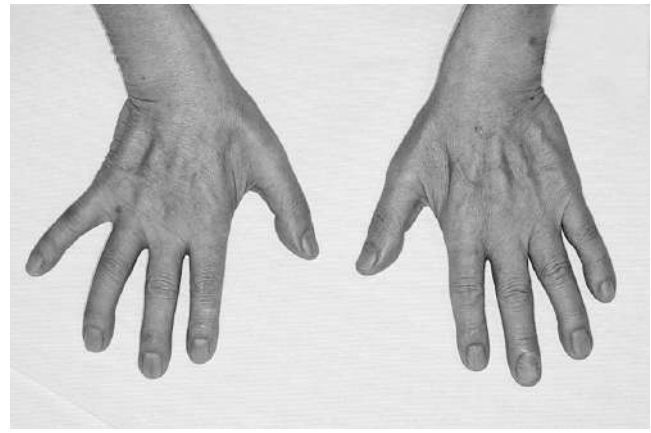
1. 上位運動ニューロン症状^{9, 10)}: 痙性麻痺 (はさみ脚歩行), 腱反射の亢進, 病的反射陽性 (下肢では Babinski 徴候, 上肢では Hoffmann 徴候, 腹壁反射消失, 拳拏筋反射消失など), クロウズス (間代) などがみられる. 両側の皮質核路 (皮質延髄路) の障害で下顎反射や口輪筋反射の亢進, 軟口蓋反射消失, 頭後屈反射出現, 強制泣き・笑い, 偽性球麻痺 (嚥下障害やディサースリアが認められるが, 球麻痺と異なり, 舌の筋萎縮および線維束性収縮は認められない) などがみられる.

2. 下位運動ニューロン症状^{9, 10)}: 筋力低下, 筋萎縮, 筋線維束性収縮, 腱反射の低下・消失などがある. 四肢の筋力低下が初発のことが多く (約 60~70%), 分布は非対称性で, 前角細胞の変性脱落に対応して節性であることが多い. 四肢発症では, 典型的な場合は一側上肢遠位部の手内筋から始まるが, 上肢および下肢の初発頻度はほぼ同等であるとの報告もある. 線維束性収縮は早期に多くみられる (90%), 後期には消失する傾向がある. 筋の cramp (有痛性けいれん, こむら返り) は初発症状としては 10% にみられるが, 経過とともに減少・消失する. 病期が進行すると, 皮膚をつまんで離すと盛り上がった皮膚がすぐにはもとに戻らない “つまみ徴候” がみられる.

・上肢の下位運動ニューロン症状: ALS の初期の段階では, 短母指外転筋 (正中神経支配: Th1>C8) と第一背側骨間筋の筋萎縮がみられても小指球筋は比較的保たれることが多く, 同じ尺骨神経支配でありながら第一背側骨間筋と小指球筋の筋萎縮の程度に解離がみられ (split hand)¹¹⁾ (図 1), ALS に特徴的な所見とされる. また, 最近, 上腕二頭筋に比較して, 上腕三頭筋の筋力が比較的よく保持されていることが指摘されている (split elbow sign)¹²⁾. 筋萎縮が進行すると手掌全体が平坦化し, “Aran-Duchenne の手” あるいは “猿手” を呈する. さらに筋萎縮が進行すると, 手指近位指節間関節 (proximal interphalangeal joint) と遠位指節間関節 (distal interphalangeal joint) の屈曲が強まり, 手指が強く屈曲した “鉤手” あるいは “鷲手” を呈する. 筋萎縮が上行して前腕遠位側に及ぶと, “カフス型の筋萎縮” と呼ばれる. さらに筋萎縮は進行して近位筋にも及び, また, 対側にも同様の症状がみられるようになる. 初期の段階では通常, 伸筋群と屈筋群の間で筋力低下の程



A split hand : 手掌面



B split hand : 手背面

図1 解離性小手指筋萎縮 (split hand)

A : 手掌面. 両側母指球筋の萎縮がみられるが, 小指球筋は特に左側においてよく保たれている.

B : 手背面. 両側の背側骨間筋の筋萎縮 (右側 > 左側) がみられる.

度に相違がみられるが, 後期になると伸筋も屈筋も同様に高度に障害される.

・**体軸性の下位運動ニューロン症状**: 頸部の伸筋群の筋力低下で“首下がり”, 胸部および上部腰部の傍脊柱筋の筋力低下で脊柱後弯, また, 腹筋の筋力低下で仰臥位からの起き上がりや咳嗽が困難などの症状が出現する. 横隔膜の筋力低下による呼吸不全が起こり, しばしば ALS の死因となる. 呼吸不全は典型的には ALS の末期症状としてみられるが, 稀に初発症状のことがある (約 5%).

・**下肢の下位運動ニューロン症状**: 遠位筋特に足背屈筋や足首の回旋筋の筋力低下で足の下垂やつまづきがみられる. 足首の足底屈筋は背屈筋よりも優位に障害されやすい (split leg sign)¹³⁾. 筋力低下は上行して階段の昇降が障害され, 椅子からの起立などが困難となり, 最終的には歩行や起立が不能になる. 下肢筋力低下による合併症として, 転倒と, 下肢から心臓への静脈還流における筋収縮による補助作用の欠如から生ずる浮腫がある.

3. **球麻痺**^{9, 10)}: 嚥下障害やディサースリアがみられる. 球麻痺で初発する症例では鼻声などのディサースリアが多く (ALS の約 25%), 四肢発症例よりも幾分高齢かつ女性であることが多い. 口腔内および顔面で症状がみられるときは, 両側性かつ対称性である. 臨床徴候として, 舌に筋萎縮や筋線維束性収縮がみられ, 咽頭反射が低下・消失する. 球麻痺による誤嚥性肺炎から呼吸不全が生じ, しばしば ALS の死因になる.

VI. 診断基準

1994 年に世界神経学会 (World Congress of Neurology) は, 身体の運動支配領域を脳幹, 頸髄, 胸髄, 腰仙髄の 4 領域に分け, 上位および下位運動ニューロン変性を示す臨

床徴候の領域の分布により, 診断の確かさに基づいて definite, probable, possible, suspected の 4 段階に分類する EI Escorial 診断基準を提唱した¹⁴⁾. 上位および下位運動ニューロン変性を示す臨床徴候が 2 領域以上であれば probable, 3 領域以上あれば definite とされ, probable 以上が臨床治験登録などの基準になった. その後, EI Escorial 診断基準の診断感度の低さが取り上げられ, 電気生理学的検査を取り入れて診断感度の向上を図るべく, 1998 年に改訂 EI Escorial 診断基準 (Airlie House 診断基準)¹⁵⁾が提唱され, 現在では国際的に最も標準的な ALS の診断基準になっている (表 1). この基準では, 上位・下位運動ニューロン徴候が 1 領域に限局する possible のとき針筋電図 (EMG) で 2 領域以上に下位運動ニューロン障害の所見がみられた場合を, 追加した項目である clinically probable-laboratory-supported ALS に分類している. 改訂 EI Escorial 基準では, 障害筋としてカウントするためには同一筋で活動性脱神経と再生所見の両者を満たす必要があり, 診断感度の低さが問題となっている. すなわち, 比較的筋力が保たれている筋で前角細胞死が緩徐に進行する場合, 神経再生が円滑に行われ, 線維自発電位や陽性鋭波の活動性脱神経所見がみられないことがあるからである.

2008 年, 国際臨床神経生理学連合 (International Federation of Clinical Neurophysiology) は, 改訂 EI Escorial 診断基準の電気生理学的診断基準を改訂して診断感度を高める目的で, 下位運動ニューロン症候と EMG での脱神経所見を等価とする Awaji 診断基準¹⁶⁾を作成した. Awaji 基準では, 改訂 EI Escorial 基準で電気診断に取り入れられていなかった線維束性収縮電位を重要視し, EMG で神経再生変化を伴うときに限り, 活動性脱神経の指標とした. さらに, 同一肢で 1 筋は臨床的に, もう 1 筋は EMG で下位運動ニューロン障害所見がみられれば 2 筋の障害とカウ

表 1 改訂 El Escorial 診断基準 (抜粋)

ALS 診断における必須事項
A. 以下が必要
(A : 1) 下位運動ニューロン症候が臨床所見, 電気生理学的検査, 神経病理学的検査で示される
(A : 2) 上位運動ニューロン症候が臨床所見で示される
(A : 3) 症状, 症候が一領域内あるいは他の領域に進行性に広がること, 病歴あるいは所見から示される
B. 以下が存在しない
(B : 1) 上位・下位運動ニューロン症候を説明する他疾患を示す電気生理学的あるいは病理学的所見
(B : 2) 臨床所見, 電気生理学的所見を説明する他疾患を示す神経画像所見
診断グレード
身体を脳幹(脳神経)領域, 頸髄領域, 胸髄領域, 腰仙髄領域の4領域に分ける
Clinically definite ALS
臨床所見で, 3領域以上に上位および下位運動ニューロン症候を認める
Clinically probable ALS
臨床所見で, 2領域以上に上位および下位運動ニューロン症候を認め, 上位運動ニューロン症候のある部位の一部が, 下位運動ニューロン症候のある部位よりも頭側にある
Clinically probable-laboratory-supported ALS
臨床所見で, 上位および下位運動ニューロン症候が1領域のみ, もしくは上位運動ニューロン症候のみが1領域にあり, かつ針筋電図で示された下位運動ニューロン障害の所見を2領域以上で認める
Clinically possible ALS
臨床所見で, 上位および下位運動ニューロン症候が同一の1領域のみにある, もしくは上位運動ニューロン症候のみを2領域以上に認める. 下位運動ニューロン症候を上位運動ニューロン症候の頭側にのみ認め, clinically probable-laboratory-supported ALS の基準を満たさないものも含む. 十分な除外診断を必要とする

ントすることにより, 改訂 El Escorial 基準よりも診断感度が高くなった (特異度は同等). ただ, Awaji 基準では, 改訂 El Escorial 基準で “clinically probable ALS” と “clinically probable-laboratory-supported ALS” に分けられていたカテゴリーの後者を廃止したために, “clinically probable-laboratory-supported ALS” カテゴリーでは脳神経・頸髄・胸髄・腰仙髄部の4領域のうち1領域で満たせばよかつた上位運動ニューロン障害を示す臨床所見が, “clinically probable ALS” カテゴリーでは2領域必要となり, 検査感度が低下する問題点も指摘されている.

2015年にEl Escorial診断基準の“possible”カテゴリーの改訂が行われ, ALSと診断する最低限の所見として, 1) 進行性の上位および下位運動ニューロン症候を少なくとも1肢あるいは1領域に認めること (改訂 El Escorial 診断基準の clinically possible ALS に合致), あるいは 2) 下位運動ニューロン症候を1領域で認めること, および/あるいは筋電図で2領域に神経原性電位や線維自発電位および/あるいは陽性鋭波を認めること, のいずれか1項目を満たすことが提唱された¹⁷⁾.

本邦においては, 1995年の厚生省特定疾患調査研究班によるALSの診断基準があるが, 2003年に改訂 El Escorial 診断基準をもとに改訂され, 厚生労働省の特定疾患治療研究事業における認定基準として用いられている (表

2).

Ⅶ. 臨床経過

症状の進行は, 典型的には一側の頸髄から対側の頸髄のように, 水平性かつ連続性に進行することが多く, 脊髄内での上下方向への進行や頸髄から脳幹部への進行などの垂直性進行よりも早い時期に起こる¹⁸⁾. 脊髄内での尾側から吻側への進行, あるいは脊髄から脳幹部への進行は, 吻側から尾側への進行よりも速く, また手から発症した場合は下肢で発症した場合よりも脳幹部への波及がより速い¹⁸⁾. 上肢の筋力低下の進行は下肢よりも速く, また球麻痺の進行は四肢の筋力低下や呼吸障害よりも緩徐である. 球麻痺発症の症例の四肢への進行度合いは, 四肢発症の症例の球麻痺への進行度合いよりも速いと報告されている. 近年, 神経変性疾患の病態仮説として, プリオン様の進展様式が注目されている^{16, 19)}. すなわち, 球麻痺発症例では球麻痺から上肢へ, 下肢発症例では下肢から上肢へ, 上肢発症例では上肢から球麻痺あるいは下肢へと, ALSの病変は初発部位を起点として連続性の進展形式を示す (約80%). 他方, 球麻痺発症例で上肢をスキップして下肢に症状が出現する症例, 逆に下肢発症例で上肢をスキップして球麻痺症状が出現する症例など, 中間の髄節を不連続にスキップす

表2 厚生労働省特定疾患治療研究事業における ALS 診断基準

1 主要項目				
(1)以下の①-④のすべてを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。				
①成人発症である。				
②経過は進行性である。				
③神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。				
身体を、a. 脳神経領域、b. 頸部・上肢領域、c. 体幹領域(胸髄領域)、d. 腰部・下肢領域の4領域に分ける(領域の分け方は、2参考事項を参照)。下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見(①または②)でも代用できる。				
1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめ、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。				
2. SOD1 遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に関連する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。				
④鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。				
(2)針筋電図所見				
①進行性脱神経所見：線維性収縮電位、陽性鋭波など。				
②慢性脱神経所見：長持続時間、多相性電位、高振幅の大運動単位電位など。				
(3)鑑別診断				
①脳幹・脊髄疾患：腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など。				
②末梢神経疾患：多単性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。				
③筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎など。				
④下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：脊髄性進行性筋萎縮症など。				
⑤上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：原発性側索硬化症など。				
2 参考事項				
(1)SOD1 遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。				
(2)稀に初期から認知症を伴うことがある。				
(3)感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。ただし一部の例でこれらが認められることがある。				
(4)下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。				
(5)身体の領域の分け方と上位・下位ニューロン徴候は以下のようである。				
	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域(胸髄領域)	d. 腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	下顎反射亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い	上肢腱反射亢進 ホフマン反射亢進 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存	腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進	下肢腱反射亢進 下肢痙縮 バビンスキー徴候 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候 右記の部位に筋萎縮、 筋力低下、線維束性収縮	顎、顔面、舌、 咽・喉頭	頸部、上肢帯、上腕、 前腕、手、横隔膜	胸腹部、背部	腰帯、大腿、下腿、 足

る症例も少なからずみられる。さらに稀ではあるが、長期間にわたって四肢の片側のみに症状がみられる症例(片麻痺型 ALS)も存在する。以上のことから、ALS の病変進展は近接する細胞間での進展様式だけでは説明できず、今後さらなる検討が必要である。一般に、原発性側索硬化症は古典型 ALS よりも進行が緩徐で、平均生存期間が10年以上の症例も多い。進行性筋萎縮症も古典型 ALS に比較して発症年齢は低く、平均生存期間が長い。古典型特に痙性の強い症例は、筋萎縮の強い症例や球麻痺型よりも経過が長い。

ALS は臨床病理学的に均一でなく、不均一(heterogeneous)な疾患単位から成ることから、進行は個々の症例

によって異なり、初期の段階で予後を推定することは困難である。通常、発症後3~5年で呼吸不全、肺炎、窒息などで死亡することが多いが、稀には、10年以上長期生存する症例が見られる。

VIII. 臨床亜型

上位および下位運動ニューロン症状がみられる典型的なタイプである古典型 ALS 以外に、下位運動ニューロン症状のみが発現する進行性筋萎縮症、球麻痺のみを呈する進行性球麻痺、上位運動ニューロン症状のみがみられる原発性側索硬化症、両上肢近位部および肩甲帯に筋力低下・筋

萎縮が限局する flail arm syndrome²⁰、片側の下肢遠位部特に下腿前外側の筋力低下・筋萎縮から始まる flail leg syndrome²¹などの臨床亜型が存在する。これらの亜型の多くは ALS と同一の病的過程が異なった表現をとるものと理解されている。典型的 ALS の診断は神経学的診察により比較的容易であるが、亜型を含めた約 20% の症例は鑑別が困難である。従来、ALS には dementia はみられないとされてきたが、近年、ALS に前頭側頭型認知症 (FTD) が合併する ALS-FTD (ALS with dementia) (10~15%)、あるいは FTD に ALS が合併する FTD-ALS (約 15%) の臨床亜型が報告されている¹⁾。

文 献

- 1) Raaphorst J, de Visser M, Linssen WH, et al : The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis : a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler*, 11 : 27-37, 2010.
- 2) Kwak S, Kawahara Y : Deficient RNA editing of GluR2 and neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Mol Med (Berl)*, 83 : 110-120, 2005.
- 3) Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW : Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 326 : 1464-1468, 1992.
- 4) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al : Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 64 : 60-70, 2008.
- 5) Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al : Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 323 : 1205-1208, 2009.
- 6) Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, et al : Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88 : 540-549, 2017.
- 7) Al-Chalabi A, Fang F, Hanby MF, et al : An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 : 1324-1326, 2010.
- 8) Savage AL, Schumann GG, Breen G, et al : Retrotransposons in the development and progression of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90 : 284-293, 2019.
- 9) 佐々木彰一 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床像と診断. ALS の神経症候と鑑別診断. シリーズ〈アクチュアル脳・神経疾患の臨床〉すべてがわかる筋萎縮性側索硬化症・運動ニューロン疾患, 辻省次, 祖父江元 (編). 中山書店, 東京, 14-22 頁, 2013.
- 10) Cwik VA : ALS clinical motor signs and symptoms. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Mitsumoto H, Przedborski S, Gordon PH (eds). Taylor & Francis Group, New York, P99-115, 2006.
- 11) Wilbourn AJ : The "split hand syndrome." *Muscle Nerve*, 23 : 138, 2000.
- 12) Khalaf R, Martin S, Ellis C, et al : Relative preservation of triceps over biceps strength in upper limb-onset ALS : the 'split elbow'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90 : 730-733, 2019.
- 13) Simon NG, Lee M, Bae JS, et al : Dissociated lower limb muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 262 : 1424-1432, 2015.
- 14) Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*, 124 (Suppl) : 96-107, 1994.
- 15) Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al : El Escorial revisited : revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1 : 293-299, 2000.
- 16) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al : Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, 119 : 497-503, 2008.
- 17) Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al : WFN Research Group On ALS/MND : A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 16 : 291-292, 2015.
- 18) Brooks BR. Natural history of ALS : symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology*, 47 (4 Suppl 2) : S71-81, 1996.
- 19) Kanouchi T, Ohkubo T, Yokota T : Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 : 739-745, 2012.
- 20) Sasaki S, Iwata M : Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66 : 581-585, 1999
- 21) Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al : Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, 72 : 1087-1094, 2009