

ALS

慶應義塾大学神経内科教授

中原 仁

(聞き手 山内俊一)

ALSの最近の知見についてご教示ください。

<東京都勤務医>

山内 中原先生、ALSといいますと、どうしても難病のイメージが非常に強いのですが、まず非専門の医師、一般の医師にとって、この病気の方がもし診察室に来た場合、どんな初期徴候に注目したらいいのかといったあたりからうかがいたいのですが。

中原 ALSと一概に言いまして、実はいろいろなタイプがあることがわかっています。

一番多く遭遇するのは手足の力が入らなくなってくる症状で始まるタイプです。この手足というのが、どちらから始まるか、あるいは右手から左手、あるいは右手から右足、いろいろに進行の程度もまちまちなのです。多くの場合は手足の動きが悪くなってきて、なかなか医師の立場で見ている最初は気づかないけれども、キーとなるのはそれが進行するということです。

半年、1年たっても同じような脱力が続くというケースはあまりALSを疑うものではないのですが、前回会ったときよりもちょっと力が落ちたかな、あるいはだんだんそれが広がって反対側に移ってきた、あるいは足から手に、手から足に動いてきた。このような広がりがある場合に、もしかしたら脊髄のレベルで、あるいは脳のレベルで、運動ニューロンと一般に呼ばれている細胞が変性したのではないかと、このように我々は考えてみるのですが、いろいろな例外もあります。

気をつけておかなければいけないものとしては、最初からのどに来るタイプのALSがあります。最近痰の切れが悪いとか、水を飲むとよくむせる。耳鼻咽喉科に行っても何だか原因がよくわからない。内科に来て、「なんだろう、なんだろう」といっているうちに、実

はのどの動きがどんどん悪くなってきていて、ALSだったという症例もあります。

山内 嚥下障害は超高齢社会では多くなっていますが、うっかりALSを見逃してしまうこともあるのですね。

中原 あまり経験がないような進行があった場合には一度神経内科にご相談いただく。それで完全に診断ができるかという、それなりに難しい病気ではあるのですが、ALSの疑いがあるかどうかを見ることは容易だと思いのです。

山内 病変部位はけっこうばらばらと考えてよいのですね。

中原 基本的には運動ニューロンがあるところ、これは脳と脊髄の2カ所です。ただ、そののやられ方がまちまちだということで症状にバリエーションが出るのだらうと思います。

例えば、脊髄と延髄はつながっていますが、延髄のレベルの運動ニューロンがやられれば、我々は球麻痺といいますが、飲み込みとかお話に影響します。脊髄の場合は、上のほうだったら手ですし、下のほうだったら足ということで、病理としては一緒だらうと思いますが、場所によって少し症状の出方が変わる。ただ、いずれにしても進行してくるとすべてやられてくるということだらうと思うのです。

山内 局在性があまりないということで、進行性。これは必ず進行してい

くと考えてよいのでしょうか。

中原 多くの方は典型的に進行していきますし、何もしない場合、特に人工呼吸器などを使わない場合は、3年とか5年の間で命にかかわる状態になるだらうと一般にいわれますが、進行は実はけっこう個人差があることが臨床の現場では理解されています。

非常に早い方は本当に半年、1年で、あっという間に進行する。特にのどから始まったALSはそういう傾向が強いかと思えますし、他方で非常にゆっくり進行するALSがあることも事実ですし、あくまで教科書の記載は平均的なところだと思えます。

山内 なかなか診断が難しそうですが、紛らわしい病気も多いのでしょうか。

中原 ALSというのは本当の意味で確定の診断をしようと思うと、亡くなられた後の顕微鏡でのみ可能だらうと考えられています。ですから、生前診断としては、ご家族にALSがあつてという遺伝性を除けば、基本的には除外診断、鑑別診断になりますから、ALSに似たような病気を全部除外して、最後に残って、ALSではないかと診断するのが今のプロセスです。

山内 遺伝は多いのでしょうか。

中原 遺伝はだいたい全体の5%ぐらいであろうといわれています。ただ、突然発症もありますから、本当は遺伝性だけれども、見つかっていない、ま

だ遺伝性と考えられていない症例もあるのではないかとわれています。全体の中では一部にすぎませんが、そういう方がいらっしゃることは事実です。

山内 ただ、残りの95%の方に関しては、結局亡くなられてからわかると行ったほうがよいのでしょうか。

中原 ほかの病気ではないかという前提で、ALSの疑いで治療をしていくのですが、確定させようと思えば、ご指摘のように、亡くなられた後に顕微鏡で見ないかぎりには病理学的な意味でのALSであったとはいえないのが事実です。

山内 病気の原因として手がかりになりそうなものは何かわかっているのでしょうか。

中原 2008年だったと思いますが、いわゆる遺伝歴のないALSの患者さんのどんどん壊れていく運動ニューロンの中から、TDP-43という名前がついた異常蛋白質が見つかってきて、これが、運動ニューロンが変性し死んでいってしまう原因であろうということがわかっています。その意味では病理学的には原因はわかっている病気になります。

山内 その蛋白がわかっているのですしたら、例えば神経の生検を行えばわかるのではないかとと思われるのですが、いかがでしょう。

中原 神経の生検を行えば原理的にはおそらく確定診断ができますが、な

かなか運動ニューロン、神経領域は一般的にそうですが、とりわけ運動ニューロンはそれを傷つけて取ってしまえば、その分の後遺症が当然起きるわけで、よほどの理由がなければ生検は難しく、実際に行われることはないのではないかと思います。

山内 治療になりますか、現在どうなっているのでしょうか。

中原 現在、日本では2種類の薬が承認されています。1つはのみ薬で、リルゾールという名前の薬ですが、おそらく運動ニューロンが壊れていく中で、グルタミン酸といわれているものが原因なのではないかという仮説に基づいて開発されたものです。もう一つはエダラボンといまして、いわゆる活性酸素といわれているものが、もしかしたらこの病気にかかっているのではないかと調べ、実際に使ってみたらよかったものです。

この2種類ですが、いずれも機能あるいは生命予後が数カ月よくなる。ただか数カ月ともいえますが、されど数カ月ということで、この2種類の薬をいずれか片方か、両方使っている方が多いのではないかと思います。

山内 ほかに最近話題になっているものとしては何かありますか。

中原 幸いにして、2008年に原因の蛋白質がわかって以降、いろいろな研究開発が加速してきていまして、特に日本で多数の治験、患者さんを対象と

した臨床治験が次々に行われています。

その中でも最近注目されているのは、先ほど申し上げたように、原因のわからないALSが95%、遺伝子的には原因がわかっていないわけです。それで何が困るかということ、そういった患者さんのモデル動物が存在しないので、試しに薬を投与することができない。そのために、今、京都大学の山中先生がiPSでよく取り上げられますが、あのiPS技術を用いて、遺伝歴のないALSの患者さんからiPSをつくって、そこに何の薬が効くだろうか。何か考えて薬を使うのではなく、とりあえず日本で使える薬を軒並み試してみた。

その結果、幾つかの薬が見つかってきまして、それが実際に患者さんにも効くだろうかということで、東京や京都で今、治験が始まっています。そういったものがもしかしたら広くALSの患者さんに効くのではないかということです。

あるいは、遺伝子がわかっているALSの患者さんに関しては、その遺伝子を調整する画期的な薬がもはや夢物語ではなくなってきた。今、アメリカを中心にそういう試験がどんどん行われています。ですから、原因がわかるもののほうが、つまり遺伝的なもののほうが早く治療できるかもしれません。遺伝子がわからないものに関しても、今まで以上に画期的な薬が見つかる可能性が広がってきた。それがきよ

うこのごろです。

山内 最後に、どうしてもレスピレーターがつながれている病気というイメージが強いのですが、やはりこうなってしまうのでしょうか。

中原 ALSの患者さんは確かに平均的な進行、典型的な症例ではそのようになることが多いのですが、少し誤解があるのは、よくテレビで取り上げられるような、何もできなくなって、24時間、人工呼吸器に依存している状態、あの状態に至る患者さんがすごく多いかということ、実はそうでもないということもわかっています、多くの患者さんは途中でなにかがしかのかたちで症状の進行が止まってくる、あるいはゆっくりになることをしばしば経験します。

人工呼吸器をつけて10年ぐらいたちますが、つけているのは夜だけで、日中は外して普通に車いすに乗って外出されている患者さんもいらっしゃいます。そういった患者さんを踏まえますと、人工呼吸器をつけてよかったという患者さんも多くいらっしゃることは事実です。

山内 やがてすぐに、というわけでもないのですね。

中原 ALSの患者さんの中には、多少呼吸の補助が必要になっても、途中で症状の進行がおさまってきて、まさに天寿を全うするぐらい穏やかな日々を生活されている方は、特に在宅では

多くいらっしゃいますので、いろいろなバリエーションがある。それをなかなか最初の段階で予見できないことは残念ですが、患者さんに間違ったステレオタイプのイメージが伝わってしま

うと、ちょっと判断が間違った方向にいくかもということを経験家はいつも懸念しているところです。

山内 どうもありがとうございました。