

## 筋萎縮性側索硬化症の診断と治療における pitfall\*

狩野 修\*\*

**Key Words** : amyotrophic lateral sclerosis, Awaji criteria, El Escorial criteria, non-invasive ventilation (NIV), percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)

(神経治療 32 : 161-164, 2015)

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、平均生存期間が約3年と非常に進行が早く、また初発症状出現から診断に至るまでの期間が平均約13ヵ月といわれ、全病期に占める割合も高い<sup>1)</sup>。生存期間の短さを考えた場合病気が十分に完成しない早期に診断し、将来起こりうる嚥下、呼吸障害などへの対策を立てることが重要である。

## I. ALSの多様な臨床表現型

ALS患者の死亡と侵襲的人工呼吸導入を同等のエンドポイントとした場合、発症1年以内に10%の患者が死亡する一方、10年経っても10%の患者が生存しているとの報告が複数の国々からされている<sup>2)</sup>。イギリスの1,188名のALS患者の自然歴をまとめた研究では、球麻痺発症型と四肢麻痺発症型とは別に、12ヵ月以上にわたり上肢あるいは下肢のみに限局した brachial amyotrophic diplegia (frail arm : FA)、pseudopolyneuritic variant (frail leg : FL) さらに progressive muscular atrophy (PMA) を分けて報告しており、FAが11.4%、FLが6.3%、PMAが4.3%と全体の約2割を占めていた。特記すべきはその平均生存期間でFA、FLは6年以上でかつ改訂 El Escorial 診断基準の probable 以上を約半数が満たす結果であった<sup>3)</sup>。ALSの生存期間のばらつきはこうした亜型が混在していることに由来すると推測され、治験を行う上でも治療薬の効果が有意差として出にくい結果になる。

## II. ALSの診断

## 1. ALSの診断基準

世界神経学会が El Escorial 診断基準 (1994年)<sup>4)</sup>、改訂 El Escorial 診断基準 (1998年)<sup>5)</sup> を提唱したが、診断までの期間が短縮されず診断感度の低さが問題視された。これらの課題を踏まえ2008年に Awaji 基準が発表された<sup>6)</sup>。ポイントは、臨床的には筋萎縮と針筋電図異常を同等と判断し Clinically probable laboratory-supported ALSが廃止されたこと、さらに改訂 El Escorial 診断基準では考慮されず、比較的 ALS に特異性の高い線維束性収縮電位を線維自発電位/陽性鋭波と同様、急性脱神経所見として採用したことである。また脱髄性ニューロパチーの新しい診断基準をうけ、ALS を見逃さないという観点から神経伝導検査における軽度の異常所見はALSを除外するものではないとした。

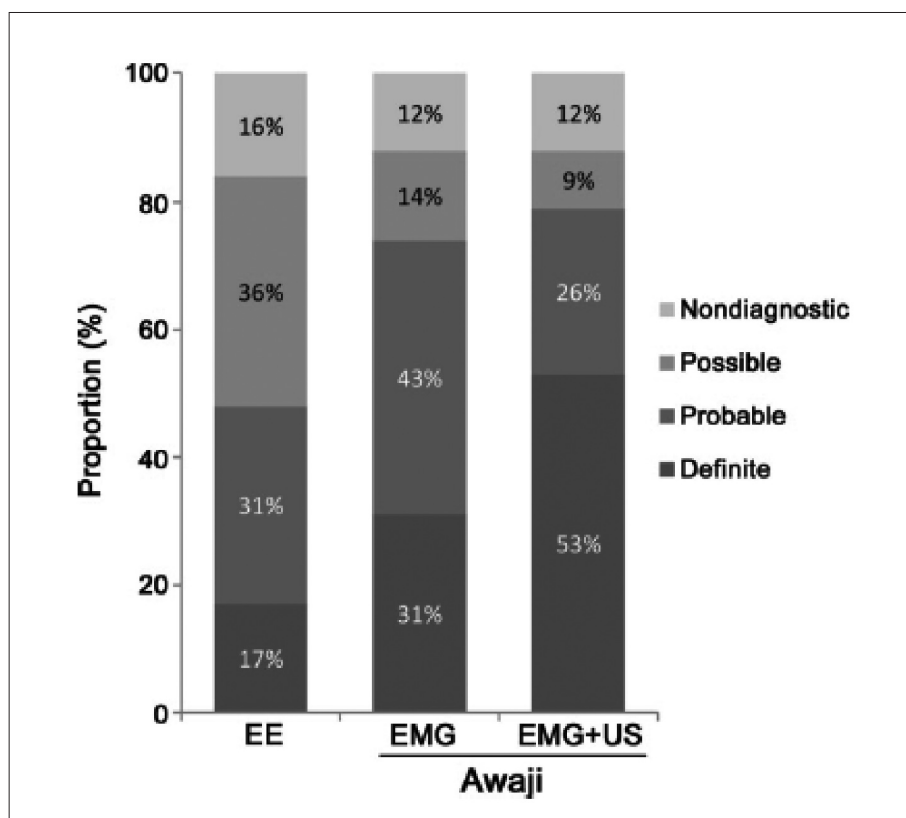
Awaji 基準と改訂 El Escorial 診断基準の診断感度を比較する試みが複数の論文で報告されている。調べた範囲では約8割の研究で Awaji 基準の方が有意に検出感度を上げていた。また Awaji 基準で採用された線維束性収縮電位に注目し、針筋電図のみならず超音波エコーを用いて線維束性収縮を観察し、Awaji 基準単独よりさらに診断感度を上げた興味深い研究結果もある<sup>7)</sup> (Fig. 1)。アイルランドの調査では suspected や possible の段階で死に至るケースも1割ほど認められ<sup>2)</sup>、臨床基準や針筋電図基準に加え信頼できるバイオマーカーの登場が期待される。

## 2. ALSの鑑別診断

ALSと鑑別を要しかつMRIや遺伝子検査を含めた採血な

\* A Diagnostic and Therapeutic Pitfall in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

\*\* 東邦大学医学部内科学講座神経内科学分野 Osamu KANO : Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine



**Fig. 1** Diagnostic category of revised El Escorial criteria (EE) and Awaji criteria using only EMG or a combination of EMG and ultrasound (US)

どで除外できず、迷いやすい疾患として原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis : PLS), FA, FL, PMA, 封入体筋炎 (inclusion body myositis : IBM), 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN), 家族歴が明らかでない遺伝性痙性対麻痺, 脊椎症 (特に頸椎症) さらには糖尿病合併例, 感覚障害合併例が挙げられる。PLS, PMAに関しては, 臨床・病理学的な検討からALSと同一とみなす傾向もあるが, いずれにせよFA, FLも含め病気の経過を観察していくことがメインとなる。IBMに関しては針筋電図が有用で, 時に神経原性の変化が目立つこともあるがearly recruitmentが検出されることが重要である。MMNに関しては神経伝導検査での伝導ブロックやIgM GM1抗体が参考になるが, はっきりしない症例も数多く存在する。ALSに糖尿病を合併しやすいといった報告はないが, 四肢腱反射の亢進が捉えにくくなり, 診断に苦慮する。

#### a. 頸椎症との鑑別

球麻痺症状がないALSと頸椎症を鑑別する際のポイントをTable 1にまとめた。一般の高齢者でも脊椎症は高頻度に合併するといわれ, ALS患者においても6割で合併していたとの報告もある<sup>8)</sup>。アメリカの脊椎手術を受けたALS患者の調査では, 1,131名の患者のうち4.2%にあたる47人が脊椎の減圧術などをうけ, 約9割で改善がみられなかったうえに, 診断に至るまでの期間が手術を受けていない患者の倍にあた

る27ヵ月も要し, さらに生存期間も延長しなかったという結果であった。MRIなどで脊髄や神経根の圧迫がみられ, 整形外科の手術の適応があっても, ALSが疑われた場合は行わないことが重要である。

#### b. ALSの感覚障害

ALSを疑いながらも軽度の感覚障害を認める症例にしばしば遭遇する。ALS患者の32%で何らかの感覚障害がみられ, また27%で腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential : SNAP) の低下を認めたとの報告がある<sup>9)</sup>。運動ニューロンに加え後根神経節の障害などが示唆されているが原因は不明である。いずれにせよ神経伝導速度検査も含め軽度の感覚障害でALSを安易に除外しないよう注意すべきである。

### III. ALSの治療

#### 1. Riluzole

2009年の米国神経学会 (AAN) の報告で, riluzoleが安全でかつALSの進行抑制に対して有効であることが再確認され, 推奨度レベルもA (must) になった<sup>10)</sup>。またAANが1997年に発表したriluzoleに関する推奨時期では発症早期であったが, のちに発症5年目以降の進行したALSでも安全性が確認された。

**Table 1** Differential characteristics of ALS without bulbar symptoms and cervical spondylosis

Sign	Remarks
sensory dysfunction	Observed in 90% of the patients with cervical spondylosis and in more than half of the patients with ALS and comorbid cervical spondylosis.
fasciculation	Rarely observed in patients with cervical spondylosis.
split hand	Hand muscle wasting that preferentially affects the abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseous (FDI) muscles, with relative sparing of the abductor digiti minimi (ADM).
cervical muscle weakness (head drop)	Typically not observed in patients with cervical spondylosis.
(thoracic) paraspinal muscle atrophy	
progressive symptoms	

## 2. 呼吸管理

非侵襲的人工呼吸 (non-invasive ventilation : NIV) の導入時期に関して、AANでは% FVCが50%になれば使用を考慮することを勧めているが、NIV導入時期になる前から、1日1時間でも構わないので実際に試してみることも大事である。呼吸苦が出現してから密着したマスクを装着することは時に恐怖感を伴うためである。また球麻痺症状の軽い患者に対してNIVを導入すると約7ヵ月の生存期間の延長に加え、quality of life (QOL) の改善もみられたとの研究結果が報告された<sup>11)</sup>。

NIVは、気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器を導入する前段階あるいは単なる対症療法として捉えられている場合が未だ見受けられるが、AANの推奨度レベルもB (should) であり特に球麻痺症状の軽い患者にとってはれっきとした「治療法」として捉え、積極的に勧めるべきである。

## 3. 器械的咳補助 (mechanically assisted coughing : MAC)

MACの導入に際し、指標となるのが咳の最大呼気流速 (peak cough flow : PCF) である。PCF<270l/minでは喀痰の粘稠度や量が増した場合喀出困難になり、PCF<160l/min以下では痰の性状に関わらず喀出困難になる。% FVCが正常範囲内であってもPCFの低下が顕著な症例もあり、定期的な呼吸機能検査の際に必ず確認する必要がある。効果に関してもMACを導入することにより30%近くPCFが上昇したと報告され、手作業による咳嚙介助よりも有効であった<sup>12)</sup>。

## 4. 栄養管理

経皮内視鏡的胃瘻 (percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG) に関しては、造設後30日以内に死亡した患者さんの平

均% FVCが34.3%であったとの報告があり<sup>13)</sup>、% FVCが50%以下になる前に行うのが安全面からも推奨されている。しかしALSでは呼吸機能と咳反射の障害の進行程度にしばし乖離がみられることに加え、嚥下障害の程度も様々である。食事を形態に関わらず摂取可能な患者の% FVCが50%程度ということもあり、早急なNIV導入とPEG造設の適応であるといった場面に遭遇することがある。このように% FVCが50%近くまで低下すると、2つの大きな問題が一気に浮上し慌ただしくなる。NIVと経鼻胃管との併用はエアリークの問題から困難であるためNIVとPEGの説明はセットで行い、両者を行う際は嚥下機能が保たれていても、PEGを先に行うことが望ましい。また% FVCが50%以下の患者にPEGを造設する際は、NIVを使用しながら造設することによって30日後の生存率が100%であったとの報告がある<sup>14)</sup>。NIVを内視鏡室から用いることによって呼吸筋の負担や運動ニューロンへのダメージが軽減されるためと推測されている。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

## 文 献

- 1) Kano O, Iwamoto K, Ito H et al : Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. BMC Neurology 13 : 19, 2013
- 2) Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al : Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria : A population-based study. Arch Neurol 57 : 1171-1176, 2000
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A et al : Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 119 : 497-503, 2008
- 7) Misawa S, Noto Y, Shibuya K et al : Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 77 : 1532-1537, 2011
- 8) Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH : Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118 ( Pt 3) : 707-719, 1995
- 9) Hammad M, Silva A, Glass J et al : Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 69 : 2236-2242, 2007
- 10) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ et al : Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis : drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73 : 1218-1226, 2009
- 11) Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL 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* 5 : 140-147, 2006
- 12) Mustfa N, Aiello M, Lyall RA et al : Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 61 : 1285-1287, 2003
- 13) Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R et al : A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. *J Neurol Sci* 169 : 118-125, 1999
- 14) Sancho J, Servera E, Chiner E et al : Noninvasive respiratory muscle aids during PEG placement in ALS patients with severe ventilatory impairment. *J Neurol Sci* 297 : 55-59, 2010

## A Diagnostic and Therapeutic Pitfall in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Osamu KANO

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) comprises several clinical phenotypes. Differentiation of clinical manifestations of spondylosis can be particularly difficult and spinal decompression surgery does not bring any benefit in ALS patients.

American Academy of Neurology published an evidence-based practice parameter in 2009. Riluzole, noninvasive ventilation (NIV) and percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) are particularly important and have the best

evidence. Especially NIV prolonged survival about 7 months and improve QOL in ALS patients with better bulbar function. We should recognize that NIV is not only palliative care but therapeutic tool. PEG replacement is recommended when FVC was higher than 50% of predicted because of safe. However, recent study demonstrated that respiratory support provided by NIV and MAC permits successful PEG placement in most ALS patients with severe ventilatory muscle impairment.