

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

筋萎縮性側索硬化症

すべてがわかる **ALS・**
運動ニューロン疾患

総編集◎辻 省次
専門編集◎祖父江元

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

シリーズ刊行にあたって

近年、さまざまな診療ガイドラインが提供されるようになり、診断の進め方、治療法の選択などにおいて大変参考になるようになってきました。このようなガイドラインの作成にあたっては、Evidence-based medicine (EBM) という考え方が積極的に取り入れられ、それがどの程度の根拠に基づくものか、という点が十分に吟味された上で診療ガイドラインに反映されています。このような資料は非常に有用であり、日々の診療に欠かせないものとなっていますが、一方で、一定のマニュアル的な位置づけになりやすく、診断の組み立て、疾患の成り立ち、治療法の機序などについて深く理解するという、本来、プロフェッショナルリズムの観点から求められることが、十分には達成しにくいという面もあります。

同じ疾患であっても、患者さん一人一人は、その症状一つを取っていても多様であるように、必ず特徴 (variance) があり、それは、病態に関連する背景因子の個人差などを反映していると考えられます。すなわち、それぞれの患者さんが持っている病態の本質と、その特徴をよく把握して診療にあたるのが求められるのです。EBM が group-oriented medicine と言われることもあるように、患者集団の平均的なところを把握して診療を進めるような考え方となっているのに対して、実際の診療の場では、患者さん個人の持つ variance をよく把握して最適な診療を進めることが望まれることとなります (individual-oriented medicine)。このような考え方は、医師の裁量部分に適切に反映されるため、われわれは、疾患の症候、病態、診断、治療についての深い理解と、それぞれの患者さんの持つ特徴をよく把握した上で、診療を進めることが必要になります。

シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、このような考え方に立って、神経内科医ならびに神経内科専門医を目指す方々、さらには神経内科専門医取得後の生涯教育に役立つシリーズとして企画したのですが、他の診療科の方々でも神経内科疾患の診療に際して参考となるような内容となっています。各巻でテーマを絞り、その“take-home-message”が何であるかを読者にわかりやすいものとして発信するように努め、巻ごとに編集担当者を決めて専門編集体制をとるとともに、随時編集委員会を開催してその企画内容などを十分に吟味検討し、充実した内容を目指しています。各テーマの“focus”としては、できるだけ最新の動向を反映したものとするようにし、特に、“神経内科医としてのプロフェッショナルリズムを究める”，という立場を重視して、そのような視点に立つ記述を少しでも多く盛り込むようにしました。

構成にあたっては、最新の進歩・知識の全体をバランスよく理解できること、実地診療に役立つように検査、診断、治療などの診療上のノウハウをできるだけ盛り込むことに留意し、さらに必要に応じてその科学的根拠について簡潔に記述するようにしました。冒頭に述べましたように、同じ疾患であっても、患者ごとの病態の特徴をどのようにして把握・理解するか、という視点を記述に含めるようにし、さらに、本文での記載に加えて、「Column」「Case Study」「Lecture」「Memo」「Key words」などの項目の活用やフローチャートやイラストを積極的に取り入れることで、読者が理解を深めやすいように工夫しています。

本シリーズが、神経内科医のプロフェッショナリズムを目指す方々に座右の書として活用されるものとなることを編集委員一同祈念しています。

2011年10月吉日

東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教授
辻 省次

序

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)・運動ニューロン疾患は、神経変性疾患の中でも治療や QOL という点で最も厳しい疾患群であると考えられる。ALS を中心に多くの治験が行われてきているが、まだ有効な治療には至っていない。しかし一方では、非侵襲型人工呼吸療法や人工呼吸器の進歩、また新しい介護ケアの考え方は患者の QOL の改善に役立っている。さらに病因遺伝子や病態分子の発見やそれに基づく病態理解は急速な進展を見せており、近い将来には運動ニューロンの変性そのものを抑止する disease-modifying therapy が実現できるのではないかとこの予感も出てきている。

本書では ALS・運動ニューロン疾患を基礎、臨床を問わず、できるだけ多面的にとらえ、その現状の全体像と将来への展望を見据える企画に心がけた。この領域のわが国のリーダーで、かつ世界の動向を見通せる研究者にそれぞれ最も得意な分野をご執筆いただいた。これだけ網羅的に ALS と運動ニューロン疾患を論じた書は初めてではないかと考える。読者は、本書によって ALS と運動ニューロン疾患の現状を把握するとともに、将来何を目指すべきかを是非考えていただきたいと思う。その意味で提言の書でもあると考えている。

ALS・運動ニューロン疾患研究には大きなエポック的な流れが見られる。病因遺伝子発見の流れは、最近の次世代シーケンサーの導入によってその速度をさらに増そうとしている。ALS と前頭側頭葉変性症 (FTLD) との関連が明らかになってきて、従来は別の疾患と思われていたものが同一の病態の中で考えられ始めている。iPS 細胞などを利用した病態解明や治療法開発への進展が見られる。さらに球脊髄性筋萎縮症や脊髄性筋萎縮症についても病態理解とそれに基づく治療への試みは、大きな進歩である。一方では、緩和医療、災害医療、呼吸・栄養管理など新しい考え方に基づく進展が見られる。本書では、これらの問題につきその重要性や発展の流れが理解できるように記述が進められている。また付随して知っておいてもらいたい点などは適宜 Column として取り上げ解説を加えていただいた。是非利用していただきたい。

一方で、*C9ORF72* 遺伝子、変異蛋白質のプロパゲーション説 (これは Column で取り上げられている)、治験の新たなストラテジー、HGF (肝細胞由来成長因子) 治療、ブレインマシンインターフェースによる治療開発など、いくつかの重要な項目が今回は積み残しになった。急速な進展を示す領域ではやむを得ない面もあるが、今後の改訂などの折にできれば加えていきたいと考える。

本書が、ALS・運動ニューロン疾患に関心を持つ多くの人にとって日常診療、研究、介護ケアを实践するうえで、また現状理解と将来の展望を描くうえで役立つことを期待するものである。

2013 年 5 月

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授
祖父江 元

Contents

I. 運動系の構造と機能

運動ニューロンの構造と機能	松井利康, 小林 靖	2
---------------	------------	---

II. ALS の臨床像と診断

ALS の神経症候と鑑別診断	佐々木彰一	14
Column ALS と頸椎症との鑑別のポイント		20
ALS の診断基準と疫学, 自然歴	熱田直樹	23
Column ALS の診断基準をめぐる問題点		28
ALS の電気生理学的検査	野寺裕之, 梶 龍兒	31
ALS における運動ニューロン軸索興奮性の変化	桑原 聡	41
ALS の画像所見	岩田信恵, 宇川義一	49
Column 拡散テンソルのパラメータ		53
ALS における高次脳機能障害	市川博雄, 河村 満	57
Column 病識の欠如・無関心		60
Column 本邦初の失語症症例報告		61
ディベート ALS / MND と書字障害		62

III. ALS と関連運動ニューロン疾患

孤発性 ALS	中野今治	66
ディベート 蓄積蛋白の prionoid 仮説		73
ALS と FTLD	豊島靖子, 高橋 均	75
Column FTLD と PLS		76
Column ポリグルタミン病 (SCA 2) と ALS の関係		78
Column 球麻痺? 偽性球麻痺? それとも失語?		81
広汎性 ALS の病理	村山繁雄, 高尾昌樹, 今福一郎, 齊藤祐子	83
ディベート プリオノパチー仮説について		92
Column c9ALS / FTD		92
家族性 ALS	渡辺保裕, 中島健二	94
原発性側索硬化症	岡本幸市, 藤田行雄	100

ディベート 原発性側索硬化症 (PLS) は独立した疾患か, ALS の亜型か	102
下位運動ニューロン障害型運動ニューロン疾患	熱田直樹 105
球脊髄性筋萎縮症	坂野晴彦, 勝野雅央, 祖父江元 109
Column SBMA と BSMA —さまざまな呼称	110
脊髄性筋萎縮症	斎藤加代子, 久保祐二 116
紀伊・グアムの ALS	葛原茂樹 125
平山病 (若年性一側上肢筋萎縮症)	得丸幸夫 135
Asidan の臨床的特徴	阿部康二 140

IV. ALS の病態関連遺伝子と遺伝子変異

SOD1	森田光哉 150
ディベート 変異 SOD1 トランスジェニックマウスは ALS の動物モデルといえるか	154
ALS2 / Alsin	大友麻子, 白川健太郎, 宮嶋裕明, 秦野伸二 157
TDP-43	横関明男, 西澤正豊, 小野寺理 166
Column ALS10 変異は TDP-43 の機能や量に関与しているか	170
ディベート ALS 発症は, TDP-43 の gain of toxic function か? それとも loss of normal function か?	171
FUS / TLS	青木正志, 鈴木直輝, 割田 仁 173
Optineurin	丸山博文, 川上秀史 181
Column 劣性遺伝性疾患の原因遺伝子の同定	182
ALS の関連遺伝子解析—ゲノムワイド関連解析の 発展と現状を中心に	曾根 淳, 田中章景, 祖父江元 188
ALS の分子疫学と遺伝子解析の展望	高橋祐二 194

V. ALS の病態

グルタミン酸受容体の RNA 編集異常	郭 伸 204
Column 加齢と ALS	209
軸索輸送障害	池中建介, 田中章景 214
ALS と酸化ストレス	阿部康二 224

Contents

グリア関連病態	山中宏二, 小峯 起	233
RNA 結合蛋白質 (TDP-43, FUS)	山下万貴子, 長谷川成人	239
Column 神経変性疾患の propagation theory		240
Column 異常 TDP-43 の生化学的特徴		242
オートファジー	佐々木彰一	245
ALS の動物モデル	横田隆徳, 阿部圭輔	252
Column TDP-43 の霊長類モデル		257
ディベート ALS 動物モデルの今後		258
ALS のバイオマーカー	立石貴久, 吉良潤一	260

VI. ALS および関連運動ニューロン疾患の治療と介護

運動ニューロン疾患に対する再生医療の展望	江川斉宏, 井上治久	268
Column 人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPSCs (iPS 細胞))		269
ALS におけるワクチン・抗体療法の開発	漆谷 真	275
ディベート 孤発性 ALS における SOD1 の関与は?		279
グリアを標的とした運動ニューロン疾患の治療戦略	錫村明生	282
ディベート ミクログリアのサブタイプは存在するか		286
球脊髄性筋萎縮症に対する分子標的治療法の開発	勝野雅央, 足立弘明, 祖父江元	288
Column SBMA における非細胞自律性神経変性		292
ALS の治療の現状と展望—臨床治験のレビューを含めて: 米国を中心に	三本 博	295
ALS に対する緩和医療	宮川沙織, 荻野美恵子	306
Column その他オピオイドについて		308
Column terminal sedation について		312
ALS の介護・呼吸器装着・栄養管理	成田有吾	314
Column 制度の問題点と対応—介護職員等によるたんの吸引等		316
ALS に対するリハビリテーション	佐藤裕康, 加藤丈夫	323
Column ALS と運動負荷		325
災害医療における難病対策	和田千鶴, 豊島 至, 青木正志	329

Case Study

- CASE 1** 緩徐進行性の舌萎縮と四肢の運動・感覚障害,
起立性低血圧を呈する 68 歳男性……………中村勝哉, 吉田邦広, 池田修一 336
- CASE 2** 進行性の構音・嚥下障害, 失語および書字障害を呈する
70 歳女性……………大久保卓哉, 水澤英洋 341
- CASE 3** 2 か月前から飲み込みにくさ, 呂律困難が出現した 35 歳男性……………吉田眞理 346
- CASE 4** 頸椎症と ALS の鑑別診断が問題の両上肢筋力低下の 69 歳女性……………安藤哲朗, 稲垣智則 351
- CASE 5** 幼少時から凹足があり, その後, 四肢筋力低下, 感覚障害,
排尿障害が出現し, 緩徐進行性の経過を示した 41 歳男性……………雑賀 徹, 吉良潤一 356

付録

- ALS 関連 Web サイト…………… 362
- 索引…………… 364

【読者への注意】

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

執筆者一覧（執筆順）

松井利康	防衛医科大学校解剖学講座	岡本幸市	公益財団法人老年病研究所所長
小林 靖	防衛医科大学校解剖学講座	藤田行雄	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
佐々木彰一	東京女子医科大学神経内科	坂野晴彦	名古屋大学 PhD 登龍門推進室 / 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
熱田直樹	名古屋大学医学部附属病院神経内科	勝野雅央	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
野寺裕之	徳島大学病院神経内科	祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
梶 龍児	徳島大学病院神経内科	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター / 同大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	久保祐二	東京女子医科大学大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野
岩田信恵	国際医療福祉大学三田病院神経内科	葛原茂樹	鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療福祉学科
宇川義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座	得丸幸夫	得丸医院院長
市川博雄	昭和大学藤が丘病院脳神経内科	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
河村 満	昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門	森田光哉	自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門
中野今治	東京都立神経病院院長	大友麻子	東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学
豊島靖子	新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	白川健太郎	浜松医科大学内科学第一（消化器・腎臓・神経内科学分野）講座
高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	宮嶋裕明	浜松医科大学内科学第一（消化器・腎臓・神経内科学分野）講座
村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター（高齢者ブレインバンク）	秦野伸二	東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学
高尾昌樹	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学（高齢者ブレインバンク）	横関明男	新潟大学コア・ステーション医歯学系附置臓器連関研究センター
今福一郎	横浜労災病院神経内科	西澤正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野
齊藤祐子	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部	小野寺理	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野
渡辺保裕	鳥取大学医学部脳神経内科学分野	青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学 / 東北大学病院 ALS 治療開発センター
中島健二	鳥取大学医学部脳神経内科学分野	鈴木直輝	東北大学大学院医学系研究科神経内科学

割田 仁	東北大学大学院医学系研究科神経内科学 / 東北大学病院 ALS 治療開発センター	錫村明生	名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
丸山博文	広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学	足立弘明	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
川上秀史	広島大学原爆放射線医学研究所分子疫学研究分野	三本 博	コロンビア大学神経内科 / ALS 研究センター
曾根 淳	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	宮川沙織	北里大学医学部神経内科学
田中章景	横浜市立大学大学院医学系研究科神経内科学・脳卒中医学	荻野美恵子	北里大学医学部神経内科学
高橋祐二	国立精神・神経医療研究センター神経内科	成田有吾	三重大学医学部看護学科
郭 伸	東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 / 国際医療福祉大学臨床医学研究センター	佐藤裕康	山形大学医学部内科学第三講座（神経内科）
池中建介	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	加藤丈夫	山形大学医学部内科学第三講座（神経内科）
山中宏二	名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野	和田千鶴	国立病院機構あきた病院神経内科
小峯 起	理化学研究所脳科学総合研究センター運動ニューロン変性研究チーム	豊島 至	国立病院機構あきた病院副院長
山下万貴子	東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能分野	中村勝哉	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
長谷川成人	東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能分野	吉田邦広	信州大学医学部神経難病学講座分子遺伝学部門
横田隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野	池田修一	信州大学医学部内科学第三講座（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
阿部圭輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野	大久保卓哉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野
立石貴久	飯塚病院神経内科	水澤英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野
吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学	吉田眞理	愛知医科大学加齢医学研究所
江川斉宏	京都大学 iPS 細胞研究所	安藤哲朗	安城更生病院神経内科
井上治久	京都大学 iPS 細胞研究所	稲垣智則	安城更生病院神経内科
漆谷 真	滋賀医科大学分子神経科学研究センター神経難病治療学分野	雑賀 徹	済生会福岡総合病院神経内科・脳血管内科

ALS の神経症候と鑑別診断

Point

- 古典型 ALS の臨床症候は、下位運動ニューロン症状、球麻痺症状および上位運動ニューロン症状の3つの症状から成る。
- 脊髄性進行性筋萎縮症、進行性球麻痺、原発性側索硬化症の多くは、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、運動ニューロン疾患と総称される。
- 症状の進行は、一側の脊髄の局所的部位から他側へ、解剖学的に連続性をもって節性に水平性に進行することが多く、その後さらに脊髄内での垂直性進行が生じる。
- 最近、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。すなわち、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ことが多い。
- ALS の亜型には、ヴルピアン型 (flail arm syndrome)、偽多発神経炎型 (flail leg syndrome)、片麻痺型、多系統病変型 (広範型) などがある。
- 鑑別すべき疾患として、頸椎症性筋萎縮症 (キーガン型)、封入体筋炎、多巣性運動性ニューロパチー、キアリI型奇形、球脊髄性筋萎縮症などがある。

ALS の概念

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : 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ある。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バビンスキー徴候と、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、線維束性収縮、および球麻痺症状 (延髄 IX・X・XII 核) による嚥下障害、構音障害、舌の筋萎縮がみられる。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まれではない。かつては ALS に認知症は伴わないとされてきたが、前頭葉機能障害で特徴づけられる認知機能障害を併発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 (frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease)) *1。ALS の多くは孤発性であるが、最近、孤発性 ALS と思われた症例でも、従来から知られている *SOD1* のほか、*TDP-43*、*FUS / TLS* などの新しい遺伝子異常が続々と発見されている *2。

* 1
本巻 III. 「ALS と FTLD」
(p.75) 参照。

* 2
本巻 IV. 「*SOD1*」(p.150)、
「*TDP-43*」(p.166)、「*FUS /*
TLS」(p.173) 参照。

ALSの神経症候

古典型 ALS の臨床症候は、下位運動ニューロン症状、球麻痺症状および上位運動ニューロン症状の3つの症状から成る。下位運動ニューロン症状のみがみられる場合は脊髄性進行性筋萎縮症（progressive muscular atrophy：PMA あるいは spinal muscular atrophy IV：SMA IV 型）、球麻痺症状のみの場合は進行性球麻痺（progressive bulbar palsy：PBP）、上位運動ニューロン症状のみの場合は原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis：PLS）と呼ばれる。PMA、PBP、PLS 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、運動ニューロン疾患と総称される。一般に、PMA と PBP は 2 年以内に上位運動ニューロン徴候が現れて ALS に移行することが多い。

下位運動ニューロン症状

筋力低下、筋萎縮、線維束性収縮、腱反射の低下あるいは消失などがある。四肢の筋力低下が初発になることが多く（約 60～70%）、その分布は左右非対称性で、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、最も典型的な場合、一側上肢遠位部の手首より遠位に起始と終始をもつ小指筋（手内筋）から始まるが、下肢遠位部の筋力低下および筋萎縮で始まる場合もあり、上・下肢の初発頻度はほぼ同等であるとの報告もある¹⁻³⁾。線維束性収縮は早期に多くみられ、後期には消失する傾向があるが¹²⁾、全経過でみると ALS の 90% に認められる。線維束性収縮は随意筋の至るところで見られるが、多いのは上肢と、顔面では眼輪筋や口の周囲、特に下顎の頤筋である。筋の cramp は初発症状としては 10% に認められ²⁾、経過とともに減少あるいは消失する。病期が進行すると、つまみ徴候^{*3}がみられるようになる。

■上肢の下位運動ニューロン症状

初期には短母指外転筋と第一背側骨間筋の萎縮が認められるが、小指球筋は保たれる解離性小指筋萎縮（split hand）が認められる⁴⁾。進行期では小指球筋も萎縮して手掌全体が平坦化し、アラン・デュシェンヌの手あるいは“猿手”（**1**）を呈する。さらに筋萎縮が進行すると、PIP 関節と DIP 関節の屈曲が強まり、手指が強く屈曲した鉤手あるいは“鷲手”を呈するようになる。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。筋萎縮はさらに進行して対側にも及び、また近位筋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、関節の拘縮などの合併症が認められる。特に手関節や肩関節によくみられ、手指の屈曲性拘縮や肩関節の疼痛性の“frozen shoulder（五十肩）”が生ずる。

■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が、胸部および上部腰部の傍脊柱筋の筋力低下で脊柱後彎がみられ、また、腹筋の筋力低下で仰臥位からの起き上

* 3

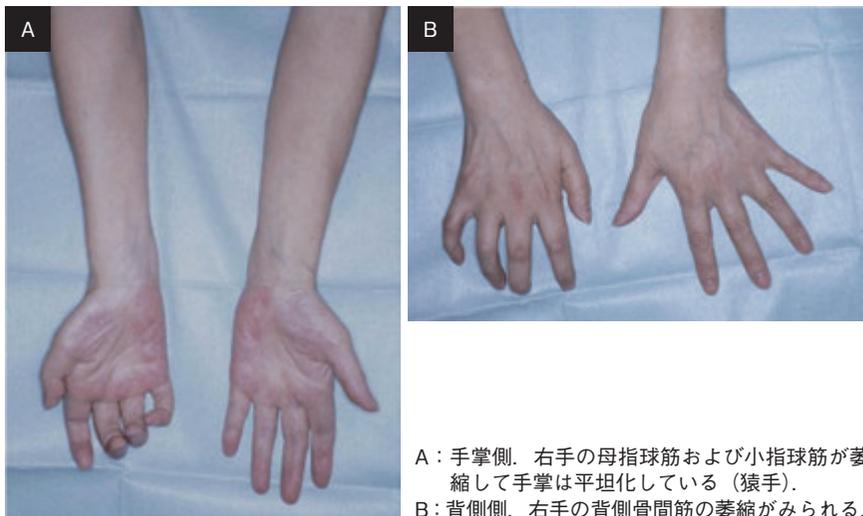
皮膚をつまんで離すと皮膚の盛り上がりやすくには元に戻らない。

Memo

解離性小指筋萎縮（split hand）

頸椎症などで尺骨神経が障害されると、尺骨神経支配（C8 > Th1）である小指球筋と第一背側骨間筋は、通常、一緒に障害される。他方、ALS では、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る（split hand）⁴⁾。一般に、頸椎症性筋萎縮症では、短母指外転筋は保たれることが多い。

1 アラン・デュシェンヌの手



A: 手掌側. 右手の母指球筋および小指球筋が萎縮して手掌は平坦化している (猿手).

B: 背側側. 右手の背側骨間筋の萎縮がみられる.

Memo

腹壁反射

ゆっくり腹式呼吸をさせながら、吸気相から呼気相に移行した直後に腹部の外側から内側に向かって刺激を与える。錐体路病変があると腹壁反射はその側で消失するが、肥満者、高齢者、経産婦、腹部手術の経験者、末梢神経障害で腹部の感覚障害を伴う場合には、両側の腹壁反射が消失していることが多い。腹壁反射が消失しているにもかかわらず、腹直筋反射、肋骨弓反射（肋骨弓をハンマーで叩き、その側の腹斜筋の収縮をみる）、恥骨反射などの腹筋反射が亢進しているときは、錐体路障害の可能性が高い。また、腹壁反射は脊髄病変のレベルの決定にも意義がある。すなわち、腹壁の下方から上方に向かって調べていき、反射を誘発できる部位の直下に、脊髄レベルの錐体路病変が存在すると推定できる。

Memo

軟口蓋反射

片側の口蓋帆を外側から正中に向けて軽く擦過すると、両側性に口蓋帆が収縮して軟口蓋全体が挙上する。両側性の上位運動ニューロン障害である偽性球麻痺では、軟口蓋反射は消失する。一側性の舌咽神経障害で軟口蓋の感覚が障害されると、擦過しても軟口蓋反射は出現しない。両側性の下位運動ニューロン障害である球麻痺では、通常、軟口蓋反射は消失しない。

* 4

嚥下障害や構音障害がみられるが、球麻痺と異なり、舌の筋萎縮および線維束性収縮はみられない。

がりや咳嗽が困難となる。横隔膜の筋力低下による呼吸不全が起こり、しばしば ALS の死因に関与する。呼吸不全は典型的には ALS の末期症状としてみられるが、まれに初発症状のことがある（呼吸筋麻痺型、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、足の下垂やつまずきが見られることが多い。筋力低下は上行し、階段の昇降や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。

球麻痺症状

嚥下障害や構音障害がみられる。球麻痺症状で初発する症例では、鼻声などの構音障害が多く、ALS の約 25% の症例で見られ、四肢発症例よりも幾分高齢かつ女性であることが多い¹⁻³⁾。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 (2) や線維束性収縮がみられ、咽頭反射は低下ないし消失する。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 の死因に関与する。

上位運動ニューロン症状

痙性麻痺、四肢腱反射の亢進、病的反射（ホフマン徴候陽性、バビンスキー徴候陽性、腹壁反射消失、拳拏筋反射消失など）、クロヌス（間代）などがみられる。両側の皮質核路の障害で下顎反射の亢進、軟口蓋反射消失（咽頭反射はむしろ亢進することが多い）、頭後屈反射出現、強制笑い、強制泣き、偽性球麻痺*⁴などがみられる。歩行は痙性麻痺を呈し、緩徐で努力性である。

2 舌の筋萎縮



認知機能障害

最近、MRIなどの画像所見、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と前頭側頭葉変性症（FTLD）はしばしば併存し、ALS患者の約50%は経過中に人格変化、行動障害（異常）、言語障害、遂行機能障害などの前頭葉機能障害で特徴づけられる認知機能障害を併発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）⁵⁾。

ALSの陰性徴候

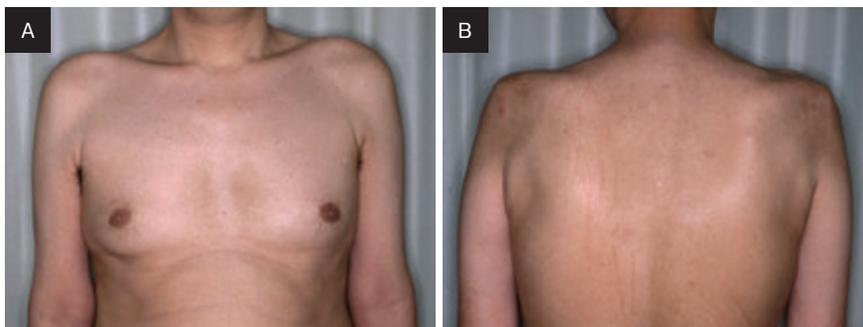
感覚障害、眼球運動障害、膀胱直腸障害、褥瘡の四大陰性徴候が有名である。その他、小脳症状、錐体外路症状、自律神経症状なども認められない。陰性徴候は、ALSの発症早期ではみられないが、末期では眼球運動障害を伴う症例がある。特に、臨床経過が速く、発症から比較的早期（約1.5年以内）に人工呼吸器の装着に至る症例の中には、早期から眼球運動障害をはじめ感覚障害や自律神経障害を伴い、運動系を超えて広範囲の病変を呈する一群がある（広範型ALS）。

臨床経過

症状の進行は、典型的には一側の局所的部位から他側へ、たとえば一側の頸髄から対側の頸髄へというように、解剖学的に連続性をもって節性に水平性の進行をすることが多く、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、より早期に起こるのが通常である^{6,7)}。

上肢の筋力低下の進行は下肢よりも速く、球麻痺の進行は四肢の筋力低下や呼吸障害よりもより緩徐である。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⁸⁾。すなわち、球麻痺発症例では球麻痺から上肢さらに下肢へ進展、下肢発症例では下肢から上肢さらに球麻痺へ進展、上肢発症例では上肢から球麻痺あるいは下肢へと両方向へ進展し、

3 flail arm syndrome



A：正面像。両側の上腕二頭筋，上腕三角筋，腕橈骨筋などに萎縮が認められる。
B：背面像。両側の三角筋，上腕三頭筋，棘上筋および棘下筋などに萎縮が認められる。

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と報告されている。一方、球麻痺発症例でも上肢をスキップして下肢に症状が出現した症例、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した症例など、中間の髄節を不連続にスキップする症例も少なからずみられる（10～20%）^{7,8)}。

以上のことから、ALS の髄節を越えた病変進展は、近接する細胞間での進展様式だけでは説明できず、ALS の病変の進展様式に関しては multiple hits などの発症機序の可能性も含め、今後さらに検討を要する。一般に、PLS は古典型 ALS よりも進行がより緩徐で、平均生存期間が 10 年以上の症例も多い。PMA も古典型 ALS に比較して発症年齢は低く、男性にやや多く、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 の亜型

ヴェルピアン型 (flail arm syndrome, brachial amyotrophic diplegia)

両上肢近位部および肩甲帯（特に棘上筋，棘下筋，三角筋）に筋力低下，筋萎縮が限局する特異な筋萎縮の分布を示す（**3**）⁹⁾。両下肢は正常なことが多く、しばしば末期まで異常がみられない。お辞儀をしたときに両手がだらりと下がり、オランウータンの仕草によく似ているため、オランウータン徴候ともいわれる。古くは Vulpian が指摘した肩甲上腕型脊髄性進行性筋萎縮症 (formescapulo-humérale) (ヴェルピアン型) に一致するが、最近では flail arm syndrome¹⁰⁾、brachial amyotrophic diplegia¹¹⁾、dangling arm sign、man-in-the-barrel syndrome などと呼称される。

運動ニューロン疾患の約 2.5～11% にみられ¹⁰⁻¹³⁾、発症平均年齢は 53.3～62.6 歳で、古典型 ALS と差異はない。一般的には、四肢に線維束性収縮がみられる症例が多いが、経過とともに筋力低下や筋萎縮は上肢遠位部にも及び、球麻痺症状や胸鎖乳突筋の障害がみられる症例もある。長期経過症例では、上肢の下垂によって生ずる肩関節の亜脱臼が必発所見である。腱反射は上肢

Memo

man-in-the-barrel syndrome

前大脳動脈と中大脳動脈の watershed infarction (分水嶺梗塞) で生じる両上肢麻痺に対して名づけられた名称であるが、橋底部病変でも同様の症状を呈することができる。

では低下あるいは消失し、下肢では正常のことが多い。通常、初期の段階ではバビンスキー徴候などの病的反射はみられないが、経過とともにバビンスキー徴候が時にみられることもある。女性に比較して男性に多い（男女比6:4から9:1, ALSでは3:2）のが特徴である¹⁰⁻¹³。予後に関しては、古典型ALSに比較して臨床経過がより長く（平均57か月, ALSは平均39か月）、10年を超える症例もあり、一般的に古典型ALSより良好との報告が多いが¹¹⁻¹³、必ずしも良好とはいえないとの報告もある¹⁰。頸椎症性筋萎縮症（キーガン〈Keegan〉型）や球脊髄性筋萎縮症（ケネディ・オルター・スン症候群）などとの鑑別が必要である。

偽多発神経炎型 (flail leg syndrome)

片側の下肢遠位から筋力低下と筋萎縮が始まり、古典型ALSや球麻痺型に比較してきわめて緩徐に進行し¹⁴、やがて両側に及ぶ下位運動ニューロン障害が優位なタイプであるが、初めから弛緩性対麻痺を呈することもある。症状は総腓骨神経支配領域の障害で始まる。すなわち、下肢遠位部とくに下腿前外側の筋萎縮のため垂れ足を呈し、鶏歩と呼ばれる歩行障害を伴う。筋萎縮はさらに下腿後面から大腿部に進行して、やがて反対側にも及ぶ。下肢遠位部の腱反射は減弱あるいは消失し、足底反応は無反応型を呈するが、症状の進行に伴い、下肢近位部あるいは上肢に腱反射の亢進や病的反射などの錐体路徴候がみられることも多い。初期には線維束性収縮は目立たないが、最盛期にはみられることが多い。

pseudoneuritic variant¹⁵、Marie-Patrikios form（マリー-パトリキオス型）、peroneal form of ALS、偽多発神経炎型などと呼ばれていたが、最近ではflail leg syndromeと呼称されることが多い。平均発症年齢は55.0～65.0歳で、古典型ALSと有意差がない。頻度はALS症例の3.0～13.0%とばらつきがみられ、ほとんど男女差はみられない^{12,13}。平均生存期間は、古典型ALS、進行性筋萎縮症（四肢型）、球麻痺型、flail arm syndromeのいずれと比較しても、有意に長いとの報告が多いが、古典型ALSと比較して差を認めなかったとの報告や、比較的急速な臨床経過をとる症例の報告もみられるなど、生存期間や予後に関しては一致をみない^{12,13}。

片麻痺型

長期間にわたって四肢の筋力低下および筋萎縮の左右差が著明で、病変が片側に優位なきわめてまれなタイプである。臨床経過は古典型ALSと大きな変わりはない。病理像は、脊髓レベルで前角細胞の変性脱落の程度に左右差がみられるほかは、ALSと同様である。

多系統病変型（広範型）

発症後比較的急速に進行し、臨床的症状および病理学的所見が運動系を超えて広範な部位にみられる。臨床的には、①発症年齢は若年から高齢者まで

ALSと頸椎症との鑑別のポイント

- ①感覚障害：ALSでは他覚的感覚障害はみられないが、頸椎症では病変レベルに一致した自覚的および他覚的感覚障害が症例の90%でみられる。
- ②線維束性収縮（fasciculation）：ALSでは顔面や四肢で約90%の頻度でみられるが、頸椎症で線維束性収縮がみられることはほとんどない。
- ③解離性小手指筋萎縮（split hand）：ALSで特徴的にみられる。
- ④上位運動ニューロン症状（錐体路徴候）：下顎反射の中枢は橋の三叉神経核であることから、亢進しているときは、橋の三叉神経運動核より上位の運動ニューロン（皮質球路）障害を示唆する。また、頭後屈反射の中枢は上位頸髄に存在するため、その出現は頸髄上部より中枢の錐体路病変を示している。ALSでは一般にこれらの病的反射がみられるが、通常、頸椎症ではみられない。
- ⑤頸部筋の筋力低下：頸椎症性筋萎縮症では上位頸髄レベルは障害されないため頸部筋の筋力は保たれるが、ALSでは障害されるために頸部筋の筋力低下をきたす。
- ⑥短期間での体重減少：ALS患者ではしばしば短期間で急激な体重減少を伴うことが多い。体重減少は筋萎縮に伴う筋量の減少のみでなく、代謝の亢進も原因として考えられている。

みられる、②男性が圧倒的に多い、③一般に経過が速く、気管切開までの期間が1.5年以内である、④人工呼吸器装着後、眼球運動障害がみられる、⑤感覚障害や自律神経症状がみられる、などの特徴がある。

鑑別診断

鑑別すべき疾患には、変形性頸椎症（キーガン型）、封入体筋炎、多巣性運動性ニューロパチー、キアリI型奇形、球脊髄性筋萎縮症、クーゲルベルク・ウェランダー病、重症筋無力症、多発筋炎、平山病、脊髓空洞症などがある。

変形性頸椎症

変形性頸椎症では、感覚障害（約90%）や筋力低下、筋萎縮などの症状が緩徐に進行し、以後停止性になることが多いが、しばしば比較的急速（数か月以内）に筋萎縮が出現する。また、症状の発現が体位や姿勢と関連しており、頸部の伸展や屈曲などの運動で上肢あるいは手指にしびれや疼痛が出現することが多い。さらに、変形性頸椎症では、臥上安静で症状の軽快をみることが多いが、ALSでは安静による症状の改善はみられない。ALSと異なり、変形性頸椎症では、球麻痺症状がみられることはない。キーガン型の頸椎症性筋萎縮症は、硬膜下でC4、C5、C6、特にC5とC6の前根のみが障害される^{*5}頸椎症の特殊なタイプで、棘上筋、棘下筋、三角筋、上腕二頭筋、腕橈骨筋などの上肢近位部や肩甲帯（上肢帯）の筋力低下や筋萎縮など、下位運動ニューロン症状のみを呈する¹⁶⁾。腱反射の亢進やバビンスキー徴候などの上位運動ニューロン症状（錐体路徴候）がみられず、下位運動ニューロン症状と上位運動ニューロン症状との間に解離がみられるため、dissociated motor loss（解離性運動障害）と呼ばれる。キーガン型の頸椎症性筋萎縮症では、ヴェルピアン型脊髄性進行性筋萎縮症との鑑別が困難なこと

*5
ヒト頸髄では後根付着部が前根付着部より半髄節ほど上方にずれて存在し、椎間孔入口部でも前根と後根の間に上下のずれがある。

もあるが、ALS では経過とともに運動障害が下肢にも及び、球麻痺症状や上位運動ニューロン症状が認められる点が異なる。

封入体筋炎

50歳以降の男性の発症が多く、緩徐進行性の非対称性の筋力低下（近位筋および遠位筋）および球麻痺症状（嚥下障害）（30～60%）がみられる。ALS では上肢で初期に解離性小手指筋萎縮（split hand）がみられ、下肢では遠位筋の筋力低下がみられるのに対して、封入体筋炎では上肢で手指および手首の屈筋優位の筋力低下、特に長母指屈筋の筋力低下がみられ、下肢では大腿屈筋よりも大腿四頭筋優位に筋力低下がみられるのが特徴である。

多巣性運動性ニューロパチー（multifocal motor neuropathy）

multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block あるいは motor neuropathy with multiple conduction block などとも呼ばれ、運動性末梢神経障害を起こす緩徐進行性の自己免疫疾患である。好発年齢は平均40歳（20～50歳）で、末梢性の運動神経に神経伝導ブロックが多発性に起こるために、非対称性、多巣性の筋力低下が末梢神経領域、特に上肢の遠位筋に起り、また、cramp や線維束性収縮がみられる。感覚神経は障害されず、ALS に類似するが、ALS（軸索障害）と異なり、筋力低下の割には筋萎縮が目立たない（脱髄性）特徴がある。

キアリ I 型奇形

小脳扁桃が大後頭孔に嵌頓して延髄を背側から圧迫することで、嚥下障害や構音障害などの球麻痺症状が出現するが（舌の萎縮はみられない¹⁷⁾、さらに延髄が背側から強く圧迫されると舌萎縮を伴うことがあり、進行性球麻痺と酷似し鑑別が困難となることがある。キアリ I 型奇形は手術で症状が改善するので、球麻痺症例では脳幹部の矢状断での MRI 検査をして鑑別する必要がある。

球脊髄性筋萎縮症（ケネディ・オルター・スン症候群）

20～40歳代の男性に発症し、伴性劣性遺伝形式をとり緩徐進行性である。四肢近位筋優位および顔面筋の筋力低下・筋萎縮・線維束性収縮などの下位運動ニューロン症状、球麻痺症状、女性化乳房、手指振戦などがみられるが、ALS と異なって上位運動ニューロン徴候はみられない。ALS と比較して進行はきわめて緩徐で、予後は良い。

（佐々木彰一）

文献

- 1) Gubbay SS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 1985 ; 232 : 295-300.
- 2) Caroscio JT, et al. Amyotrophic lateral sclerosis : Its natural history. *Neurol Clin* 1987 ; 5 : 1-8.
- 3) Traynor BJ, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the EI Escorial and Airlie House diagnostic criteria : A population-based study. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1171-1176.
- 4) Wilbourn AJ. The "split hand syndrome". *Muscle Nerve* 2000 ; 23 : 138.
- 5) Ringholz GM, et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005 ; 65 : 586-590.
- 6) Turner MR, et al. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010 ; 11 : 369-373.
- 7) Gargiulo-Monachelli GM, et al. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012 ; 19 : 834-841.
- 8) Polymenidou M, Cleveland DW. The seeds of neurodegeneration : Prion-like spreading in ALS. *Cell* 2011 ; 147 : 498-508.
- 9) Sasaki S, Iwata M. An atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 581-585.
- 10) Hu MT, et al. Flail arm syndrome : A distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 950-951.
- 11) Katz JS, et al. Brachial amyotrophic diplegia : A slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999 ; 53 : 1071-1076.
- 12) Chiò A, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis : A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 740-746.
- 13) Wijsekera LC, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009 ; 72 : 1087-1094.
- 14) Patrikios JS. Contribution à l'Étude des Formes Cliniques et de l'Anatomie Pathologique de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Paris : Paris University : 1918.
- 15) Alemà G, et al. On 3 cases of the pseudopolyneuritic form of amyotrophic lateral sclerosis. Anatomic and electromyographic study. *J Neurol Sci* 1967 ; 4 : 241-257.
- 16) Keegan JJ. The cause of dissociated motor loss in the upper extremity with cervical spondylosis. *J Neurosurg* 1965 ; 23 : 528-536.
- 17) Ikusaka M, et al. Progressive dysphagia due to adult Chiari I malformation mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 357-358.

アクチュアル ^{のう しんけいしつかん りんしょう} 脳・神経疾患の臨床

すべてがわかる ^{きん いしゆくせいそくさくこう かしょう} ALS (筋萎縮性側索硬化症) ・
^{うんどう しつかん} 運動ニューロン疾患

2013年6月10日 初版第1刷発行 © [検印省略]

シリーズ総編集 …… ^{つじ しょうじ} 辻 省次

専門編集 …… ^{そぶ えげん} 祖父江元

発行者 …… 平田 直

発行所 …… 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン …… 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

編集協力 …… 株式会社学樹書院

DTP作成 …… 有限会社ブルーインク

装丁 …… 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 …… 図書印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd. Printed in Japan
ISBN 978-4-521-73443-9
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

・ **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。