# ALSの早期診断

福島県立医科大学 神経内科
金井 数明

# ALSの早期診断上の問題点

- ALSの患者さんが脳神経内科へ紹介されるまでの時間
  - 症状が出てから最初の医療機関まで
  - 最初の医療機関から脳神経内科まで
- ALSの患者さんを脳神経内科で確定診断するまでの時間

# 淡路診断基準のポイント

- 改正エル-エスコリアル基準（1998年提唱）でもなお不十分な感度の向上を目指し、
  線維束れん縮電位（FP）を診断基準に
  ⇒特徴的なFP（多相性/不安定）が神経再支配を示す慢性脱神経所見と共存する場合には急性脱神経所見と等価とみなす
- 「臨床的に可能性大で検査所見で裏付けられるもの（laboratory-supported probable）」を撤廃
- 後に微修正され「更新版淡路基準」に

# 淡路診断基準がもたらした効果のメタ解析

- 淡路基準導入がALS診断にもたらした効果について2010年～2014年に8報の報告をまとめて解析（「更新版淡路基準」も併せて評価）
- 全患者数　881名
- 感度（「可能性大」以上）

全体：

| | |
|---|---|
| 改正エル・エスコリアル基準 | 58% |
| 淡路基準 | 70% |
| 改定淡路基準 | 73% |

<Geevasinga et al. Clin Neurophysiol 2016>

# 淡路診断基準が早期診断にもたらす効果

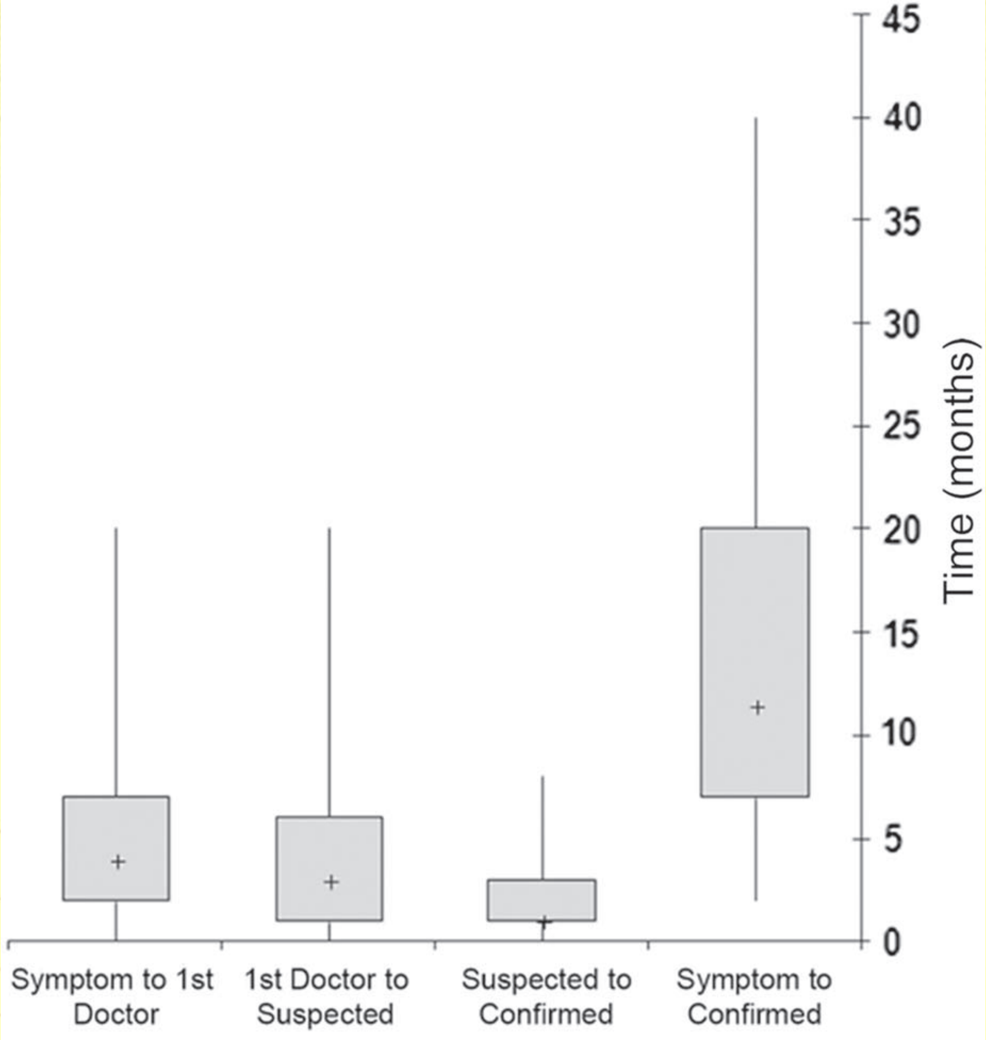
- 発症からの時間(ヵ月)ごとの感度

| 時間 | rEEC | 淡路 | U-淡路 |
|---|---|---|---|
| ＜6 | 49% | 63% | 67% |
| 6-11 | 61% | 76% | 78% |
| 12-35 | 51% | 69% | 72% |
| 36以上 | 51% | 61% | 61% |

<Geevasinga et al. Clin Neurophysiol 2016>

- 感度の高い診断が早期から可能に

# 新しい診断基準の
# 診断までの時間に与える効果




- 症状出現から診断まで中央値11.5ヵ月
- 神経内科：1か月
- 症状が出てから最初に病院へ行く：4か月
- 最初の病院から神経内科へ紹介：3ヵ月
- ⇒神経内科へ至る時間に課題が残る

＜Paganoni et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014>

# ALSの早期診断：まとめ

- ALSの治療では病早期からの治療がより効果的である可能性があり、早期診断の重要性が高まっている
- 診断基準の改良により、ALSが疑われてから診断に至るまでのプロセスは時間が短縮されている
- しかし発症から最初に医療機関を受診するまでの時間、医療機関から脳神経内科へ紹介される時間にはまだ課題が残されている
- 脳神経内科の社会的認知度の向上も重要と考えられる

知っておこう
～早期診断と最新の治験～

# 本邦で進行中のALS治験

徳島大学神経内科

和泉唯信、梶　龍兒

２０１８年９月３０日
ALS市民セミナー東京
JA共済ビル　カンファレンスホール

# 海外も含めてこれまで100種類以上の薬剤がALSに対して治験

リルゾールとエダラボンを除いてすべて失敗

# 保険適用薬

・リルゾール：生存期間を90日延長
経過中の症状改善なし

・エダラボン：経過中の症状改善
生存期間は検証中

# 薬の開発

・病気のメカニズムを推測し開発するもの

・iPS創薬

・経験的に効果が感じられるもの

# 薬の開発

・新規の薬剤

・既存薬の活用

# 薬の開発

・病気のメカニズムを推測し開発するもの

・iPS創薬

・経験的に効果が感じられるもの

# なぜビタミン剤が有効か？

亀山正邦先生(1924～2013)

‘高用量のメチルコバラミンは
ALSのfasciculationを減少させる’

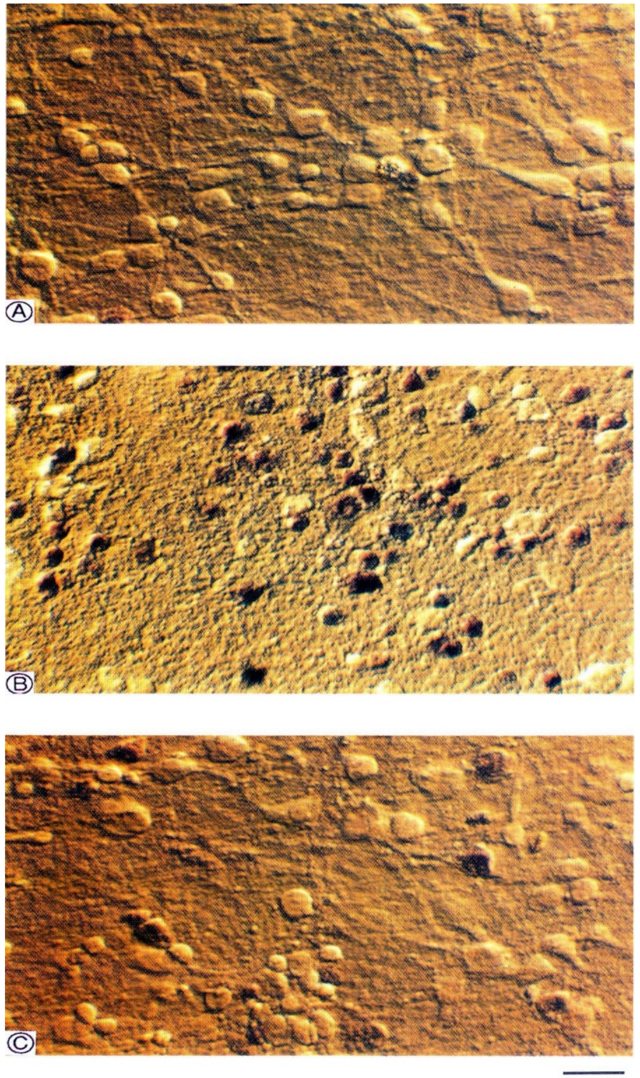
徳島大学
TOKUSHIMA UNIVERSITY

# 大量メチルコバラミンはグルタミン酸神経毒性を抑制します

Control

Glutamate
(1mM for 10 min)
Trypan blue stain

Glutamate
+
Methylcobalamin
(10 μM)




Akaike et al. Eur J Pharmacol. 1993 241:1–6.

私たちはパイロット(Proof-of-concept)試験を行い
早期に投与すれば症状の進行を抑える可能性を報告しました

onstrated a significant increase at 4 weeks. This method may provide a

98

EFFEC
METHY
MUSCL
IN AMY
SCLER
CONTR


RYUJI KAJI,
THORU HASH
KENNICHI IN

Departments c
Shogoin, Saky



Accepted 10 Ap

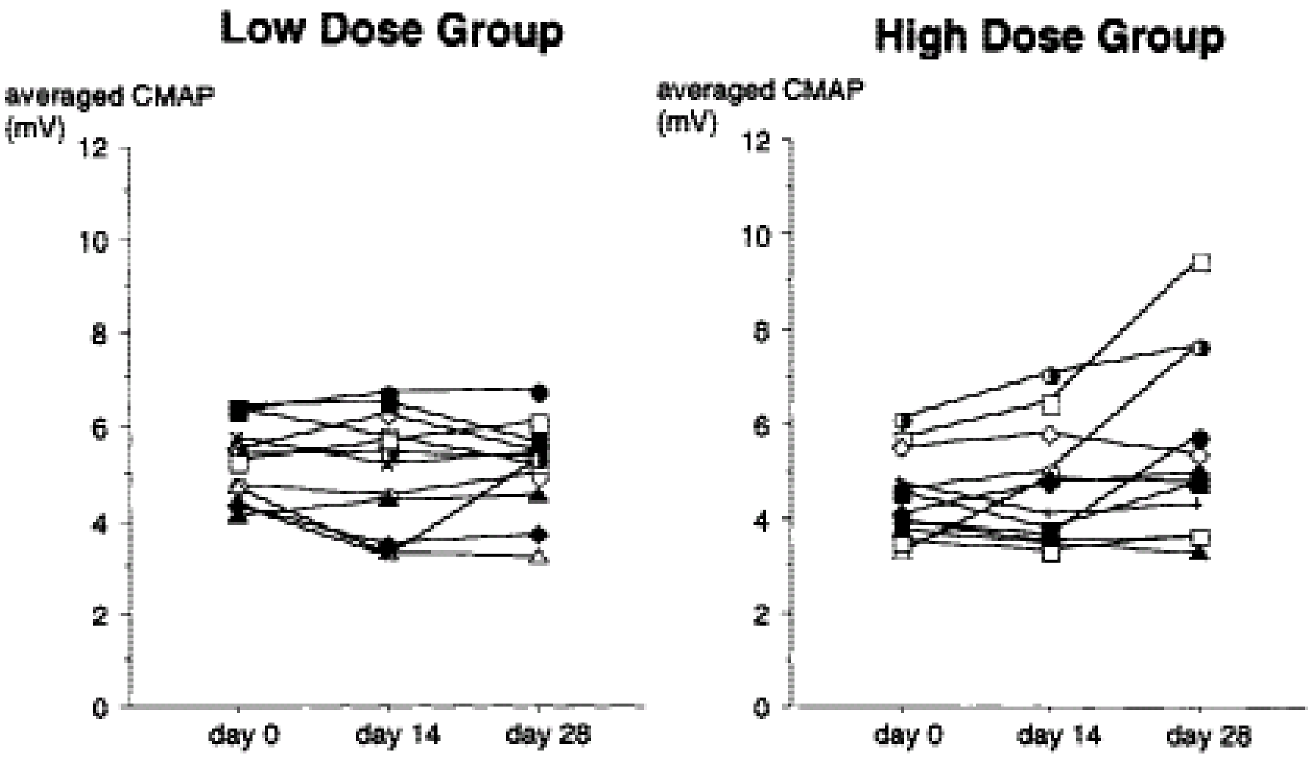
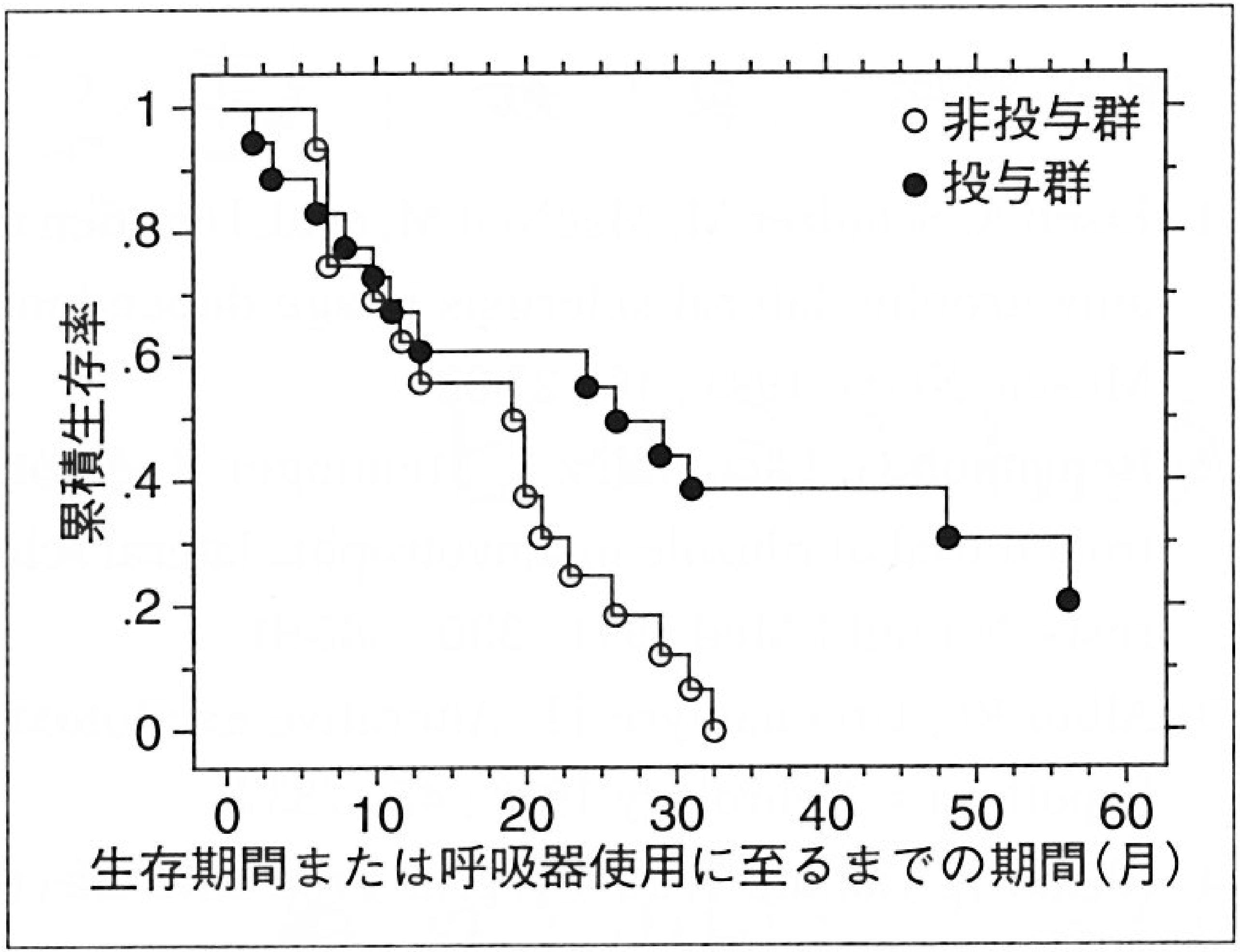




FIGURE 1. Time course of averaged CMAP amplitudes in each patient.

高用量(25mg/day i.m.)で筋の電気活動が改善



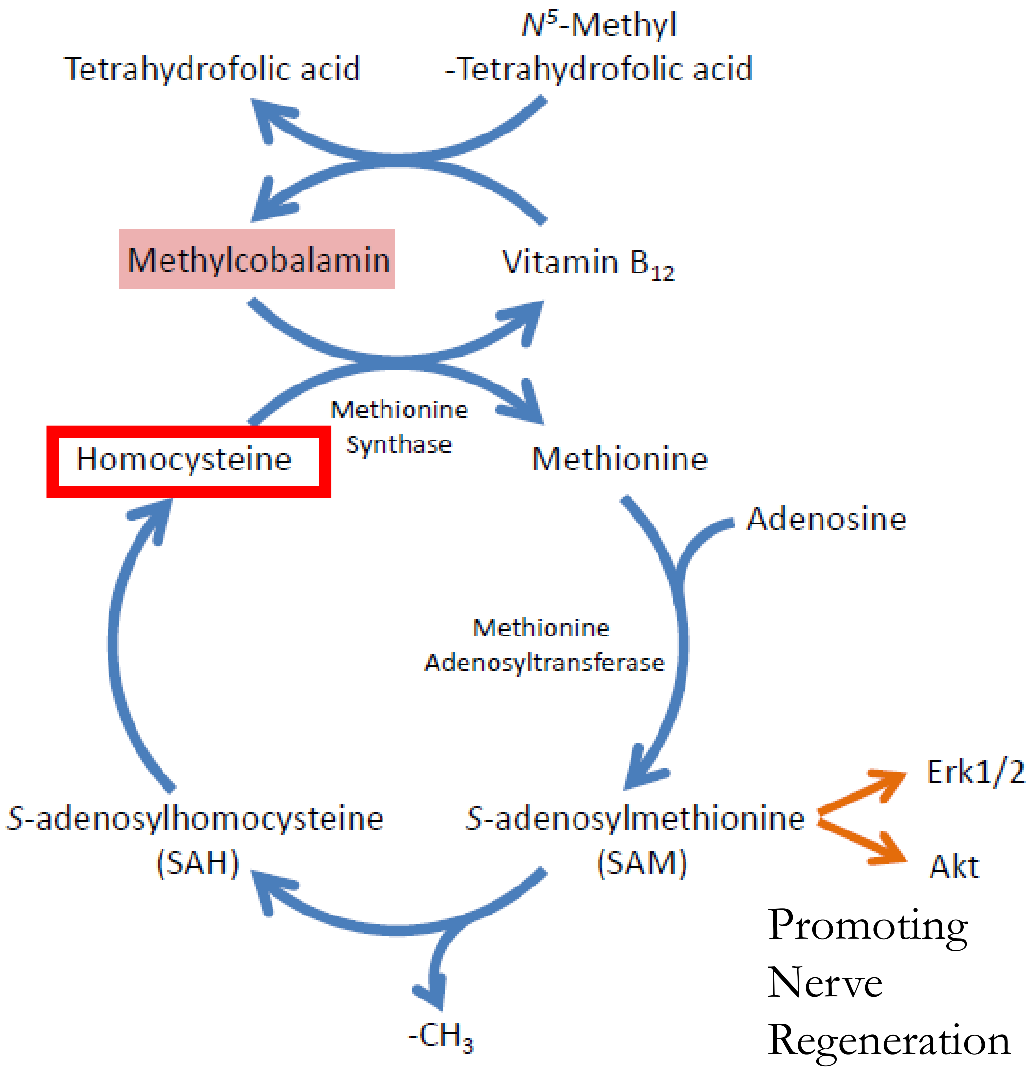

オープン非ランダム化対照試験で，メチルコバラミン大量投与と無投与による比較

投与群18名、非投与群16名　$p$ = 0.023
（和泉、梶：神経内科2004）

# 大量メチルコバラミン（メコバラミン）

- **ビタミンB12の活性型**
  - メチオニン合成酵素のコエンザイム
  - 商品名　メチコバール®
  - 末梢神経障害、貧血の治療薬
  - 0.5mg（内服、注射）

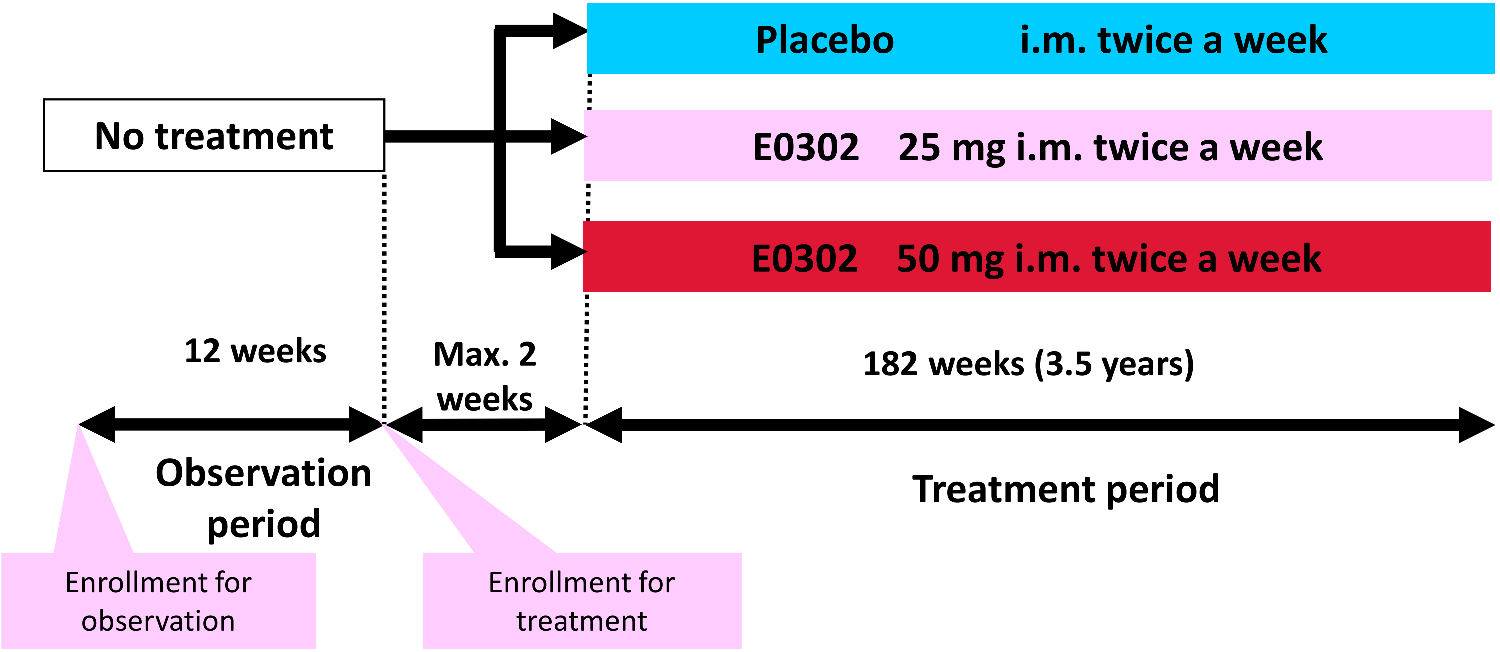
  **本治験で用いる注射薬**
  - **25 mg/vialx2　50mg**
  - **通常のメチコバール®注の100倍**
  - **週2回筋肉注射**
- **単にビタミン欠乏を補う作用とは異なる**
  - 有害物質ホモシステインの解毒作用？



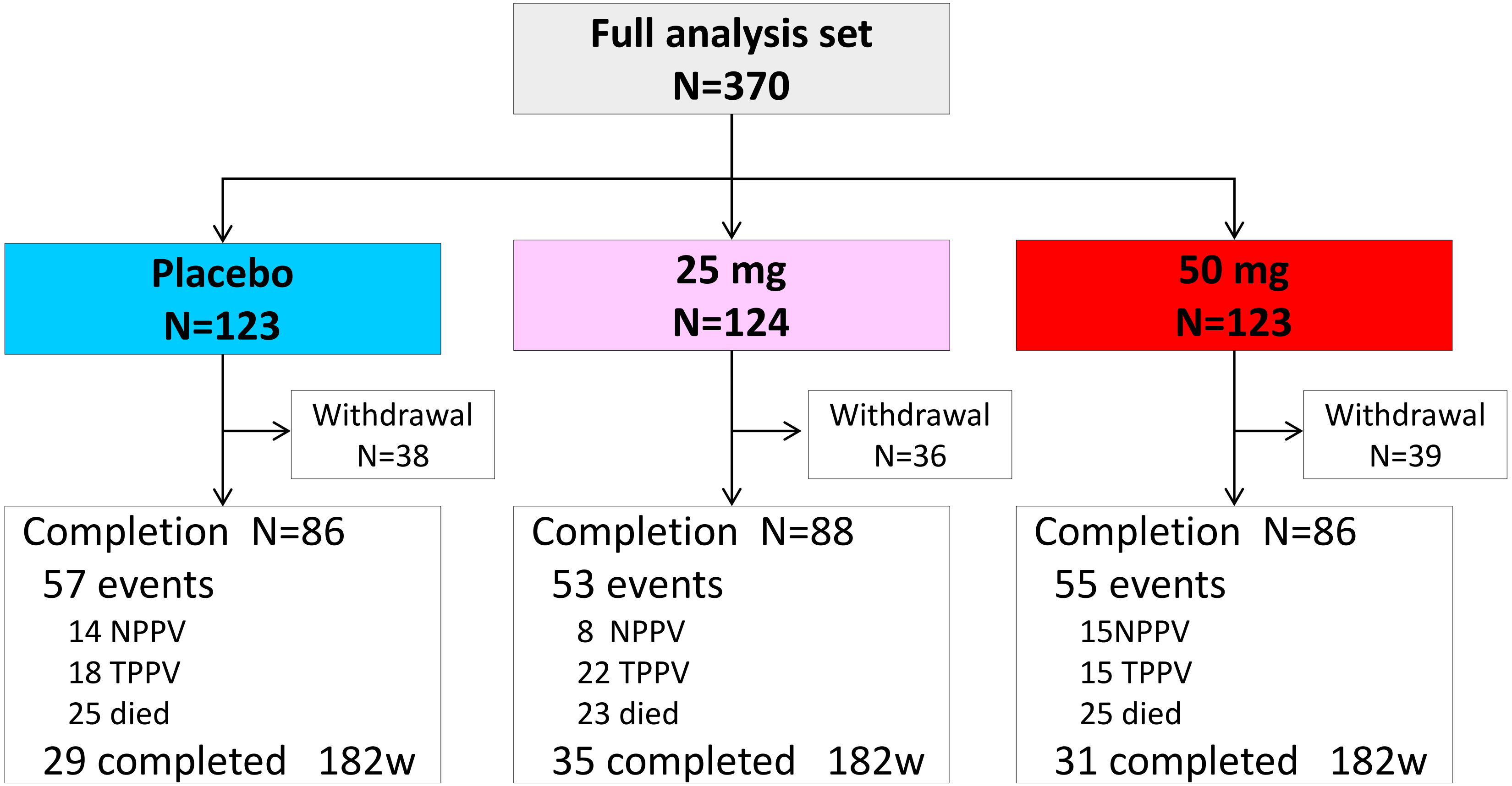

Metabolic pathway involving Methylcobalamin

# 第2相試験（761 試験）企業治験（知財は徳島大学）

- エントリー基準
  - 観察期3ヶ月間でALSFRS-Rの変化が1-3点
  - 発症後3年以内
- 1次評価項目
  - 生存期間または呼吸器につながるまでの期間
  - 症状スコア（ALSFRS-R）の変化量

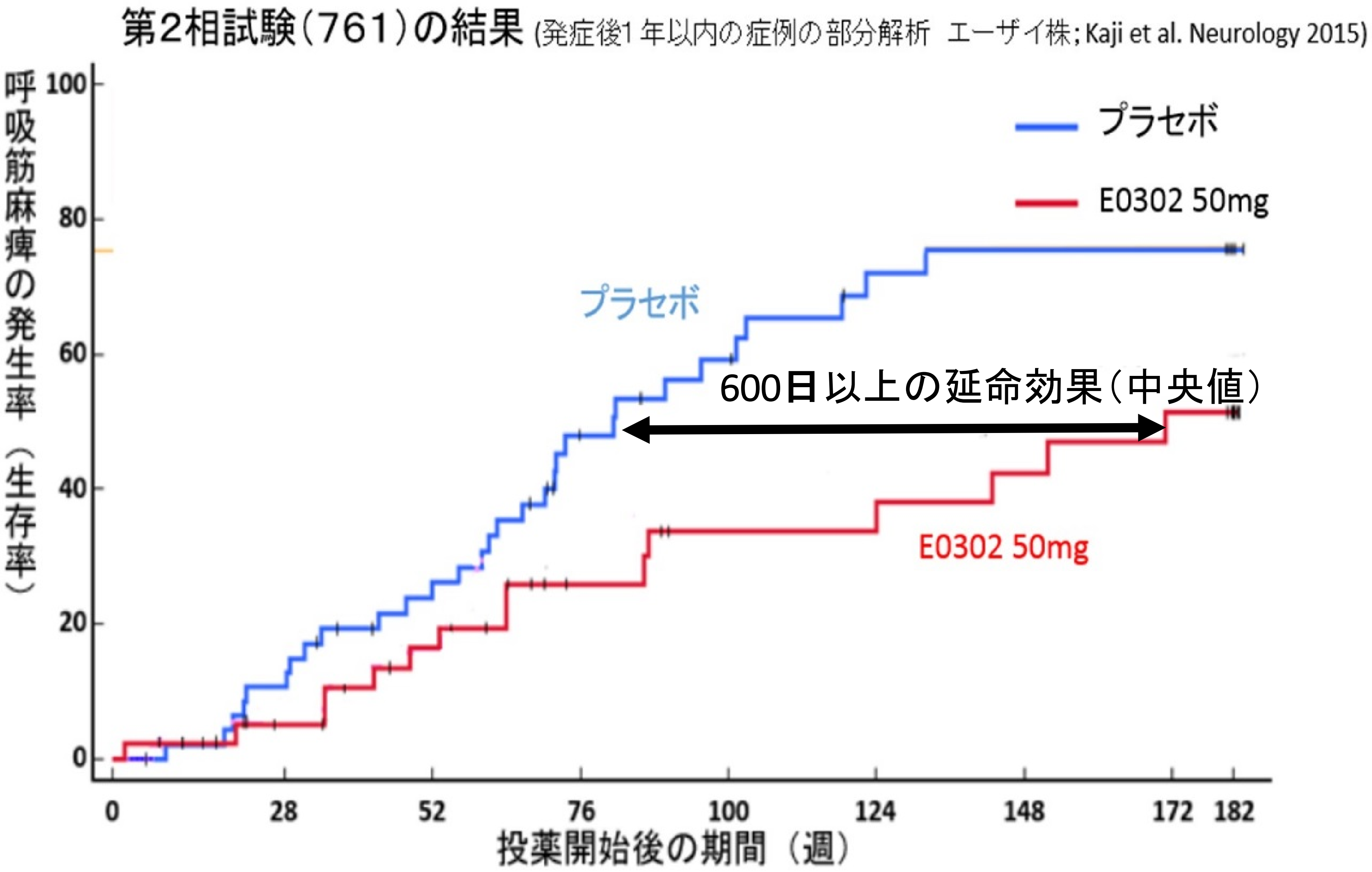


# 結果: Patients for Analysis

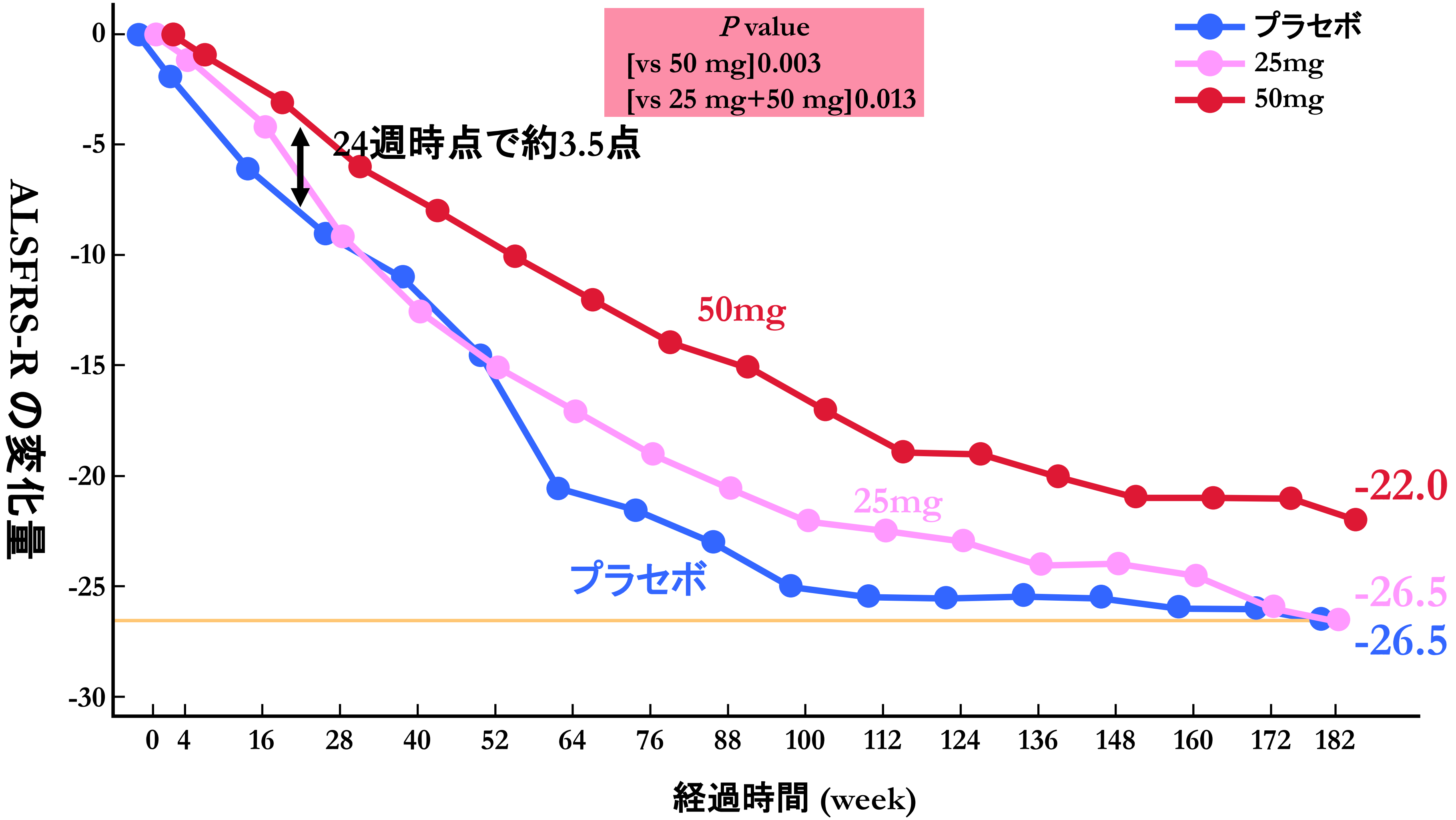



副作用は重篤なものはまったくみられませんでしたが、
残念ながら、全体では各群間に有意差は見られませんでした

# しかし、発症後1年以内にエントリーした143例では著明な延命効果がみられました



# 発症後１年以内にエントリーした１４３例での解析では ALSFRS−R スコアも著明に改善しました。



なぜ？
運動神経細胞の数は発症後1年で正常の30%に低下

早期発見・早期治療が重要

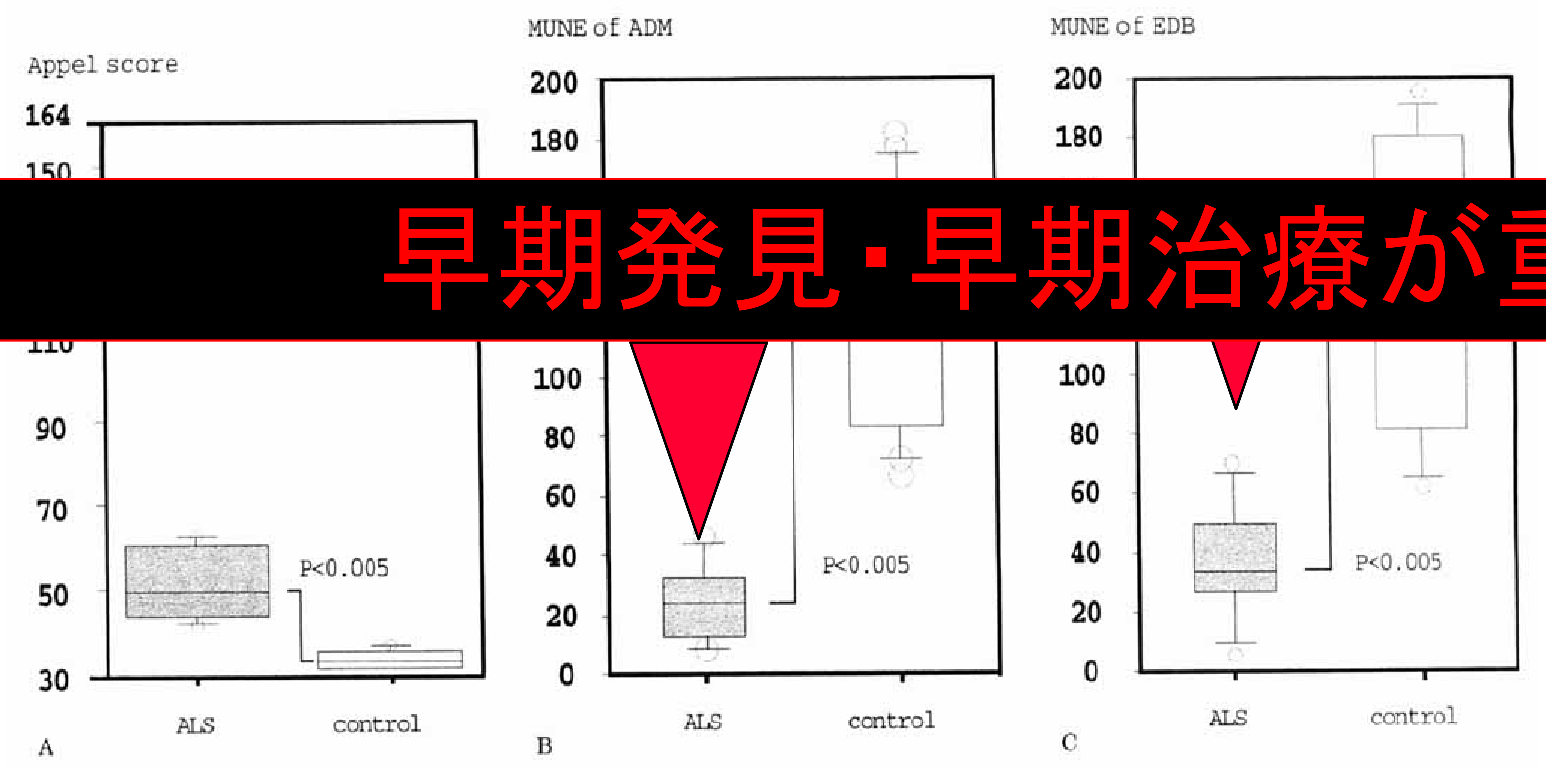



*Figure 2. Appel scores (A) and MUNEs of ADM (B) and EDB (C) muscles in the ALS and control groups. Each box with upper and lower bars indicates 10%, 25%, 50%, 75%, and 90% of the data obtained. Shadowed and open boxes indicate data from the ALS and control patients, respectively. Nonparametric comparison disclosed a significant difference between the means of these two groups (Mann-Whitney U test, p < 0.005).*

Arasaki et al. 1998 Neurology

motor units. It is possible that a number of compen-

**References**

# そこで私たちはAwaji 基準(2008; IFCN)を作りました

ELSEVIER

Clinical Neurophysiology 119 (2008) 497–503

www.elsevier.com/locate/clinph

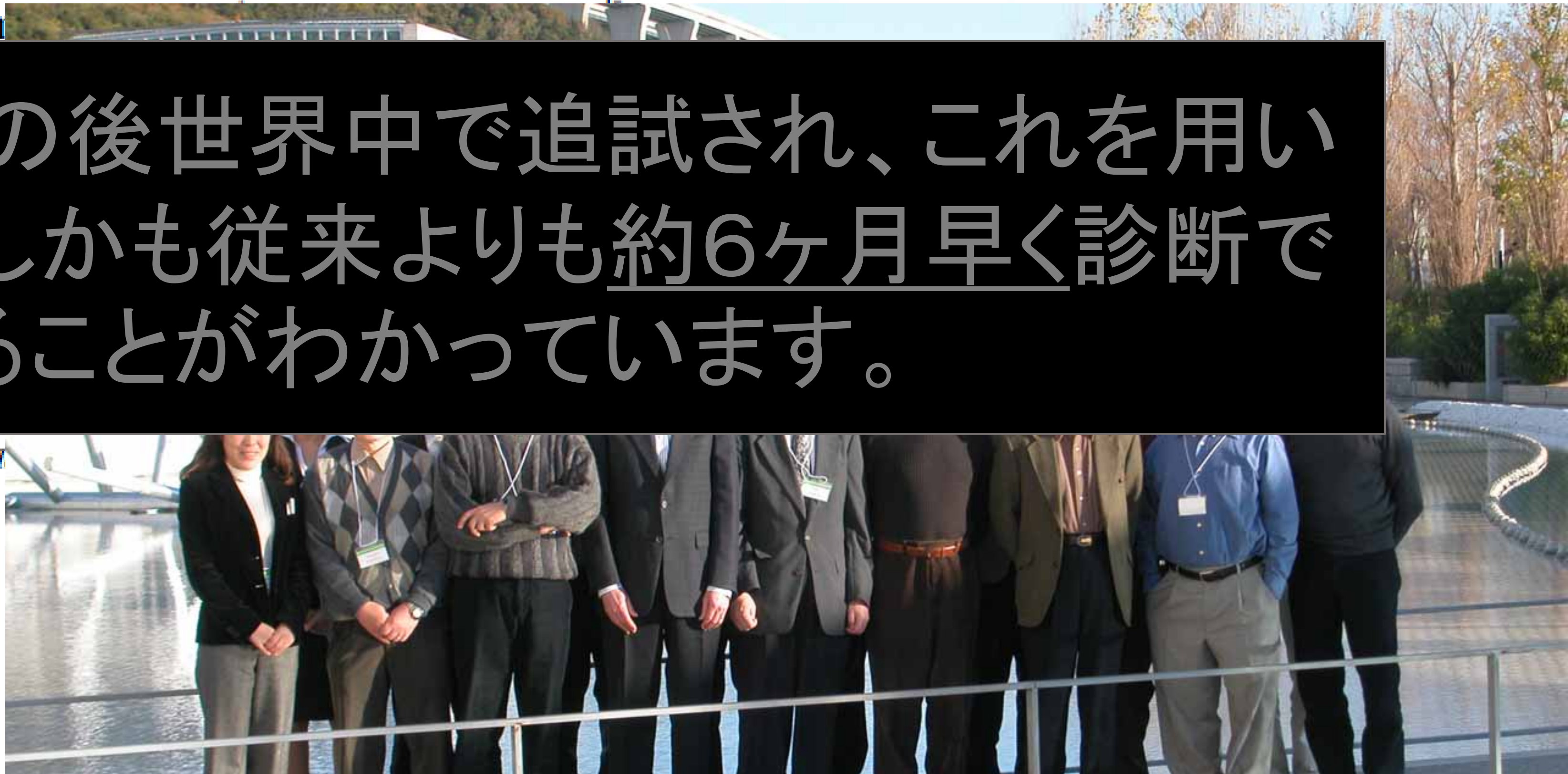
Review

## Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS ☆

Mamede de Carvalho [a], Reinhard Dengler [b], Andrew Eisen [c], John D. England [d],
Ryuji Kaji [e], Jun Kimura [f], Kerry Mills [g], Hiroshi Mitsumoto [h],
Hiroyuki Nodera [i], Jeren

[g] D

[k] *Department of Neurology, Royal London H*



この基準はその後世界中で追試され、これを用いれば、精確にしかも従来よりも約6ヶ月早く診断できることがわかっています。

徳島大学
TOKUSHIMA UNIVERSITY

# 高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験（医師主導治験）

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

# 選択基準

(1) 本治験への参加について、本人より文書同意が得られた患者

(2) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者

(3) Updated Awaji基準のdefinite、probable又はprobable−laboratory supportedに該当する孤発性又は家族性ALSと診断された患者

(4) 観察期開始時において発症後1年以内の患者

※ (5) 観察期間（12週間）中に、ALSFRS−Rの合計点数が1～2点低下した患者

(6) ALSの重症度基準で重症度1度又は2度の患者

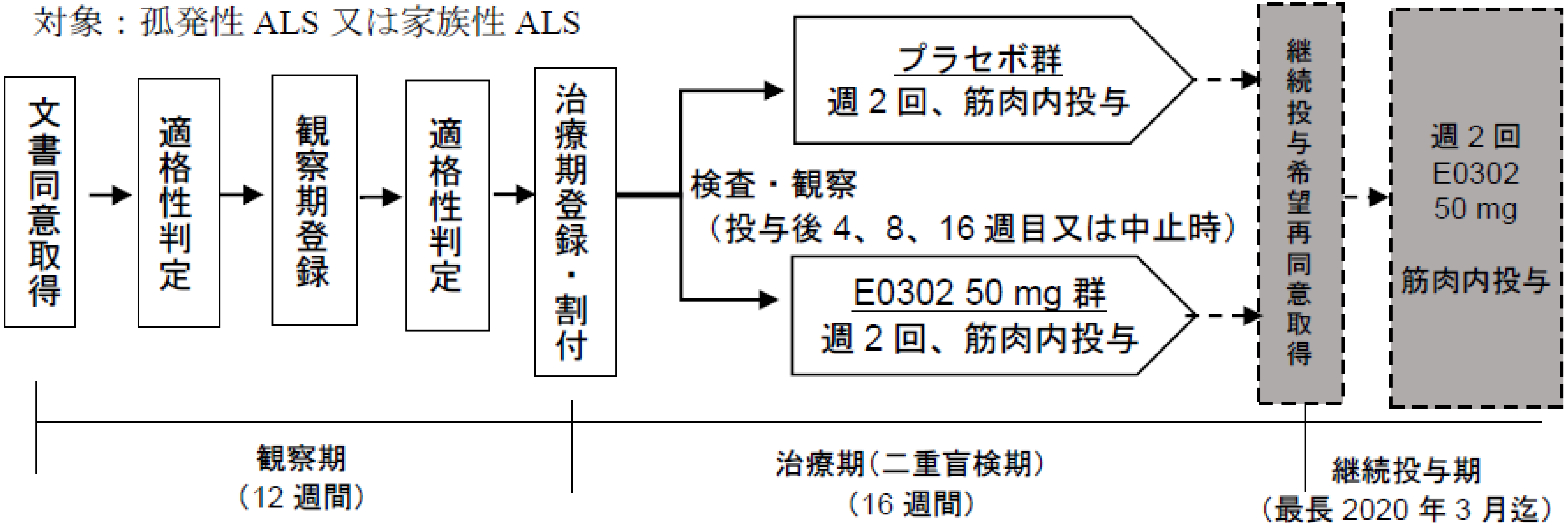
(7) 外来通院が可能な患者

※観察期終了時に評価

# 治験スケジュール

徳島大学
TOKUSHIMA UNIVERSITY

対象：孤発性 ALS 又は家族性 ALS




**目標被験者数：128例（各群64例）**
治験実施予定期間：2017年9月～2020年3月
症例登録予定期間：2017年9月～2019年9月

# エントリー計画



**《治療期目標数：128例》**

- 必要症例数 ： 120例（761試験：治療期16週の群間差2.6、標準偏差5.0をもとに算出）
- 組み入れ後脱落率：1%（761試験：3/373例）

**《観察期期目標数：384例（観察期脱落率 66%に設定）》**

- カルテスクリーニング脱落率：76%（参加施設アンケート：318/416例）
- 観察期脱落率※：49%（761試験：241/487例）

－ 761試験との違いを考慮－

Negative effect：参加施設数が少ない（51⇒20施設）、負担軽減費なし、訪問施注なし

Positive effect：Updated Awaji 基準

※観察期12週のうちにALSFRS-Rが3点以上低下

# 本試験(763試験)の特色

✓世界で始めてUpdated Awaji診断基準が使われる

✓最長7ヶ月たてば必ず実薬が投与され、継続される

✓継続期には自己注射(本人、家族)が可能

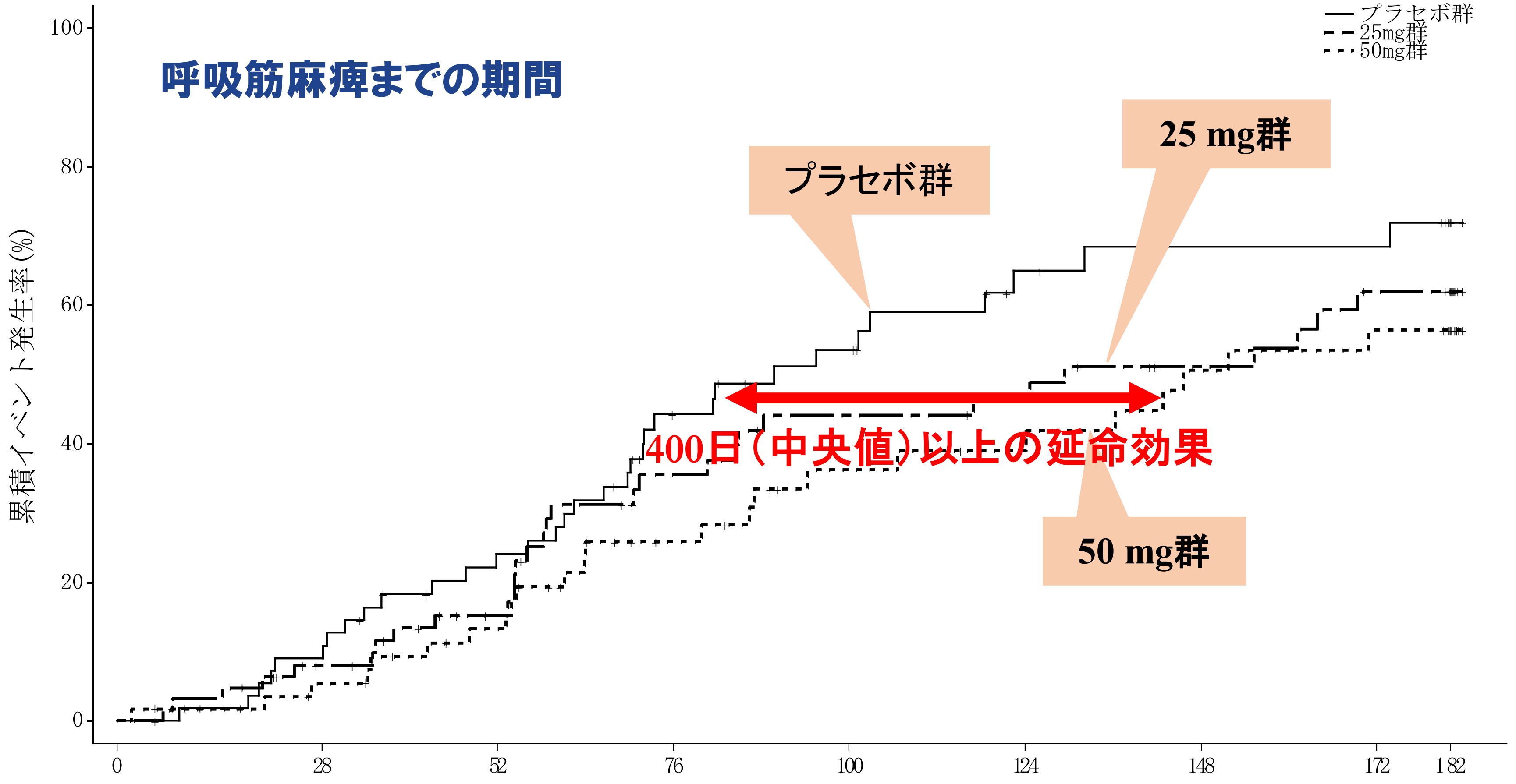
✓リルゾールは併用可能。エダラボンを用いた人でも1ヶ月たてばエントリー可能

✓患者負担軽減費(通院費)が支給される

✓生存期間の延長と症状の進行を抑える、世界で最初の治療薬として期待される

# 本治験でプラセボ群（発症後最大19ヶ月）に当たっても
# 継続期には実薬があたり延命効果が期待できる （エーザイ761試験）

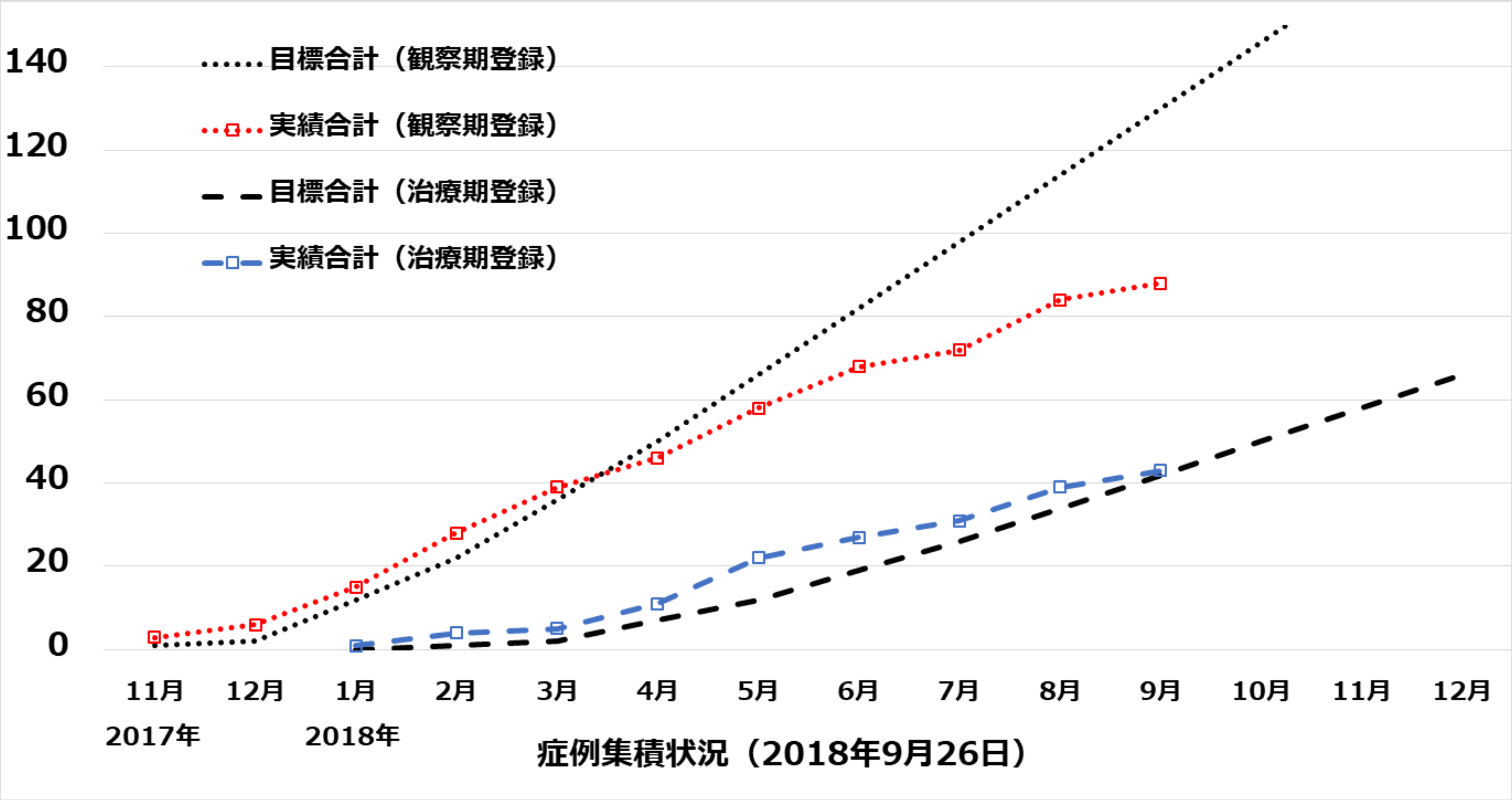
## 発症から治療期登録までの期間が18ヶ月までの部分集団解析：




| at risk | 0 | 28 | 52 | 76 | 100 | 124 | 148 | 172 | 182 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 57 | 50 | 39 | 25 | 19 | 11 | 9 | 9 | 5 |
| 25mg群 | 63 | 53 | 43 | 30 | 25 | 23 | 18 | 13 | 10 |
| 50mg群 | 59 | 50 | 43 | 30 | 23 | 21 | 17 | 15 | 10 |

イベント発生までの期間(週)

# 症例登録状況(2018年9月)




観察期登録:88例

治療期登録:43例

# Updated Awaji基準採用による効果

徳島大学 TOKUSHIMA UNIVERSITY

## 徳島大学病院における観察期登録症例

| | 初発から観察期開始までの期間(月) | 観察期登録時の Updated Awaji基準 | 観察期登録時の 改訂El Escorial基準 |
|---|---|---|---|
| 001-01 | 11ヶ月 | Definite | Definite |
| 001-02 | 10ヶ月 | Probable | Probable |
| 001-03 | 12ヶ月 | Probable-laboratory supported | Possible(登録基準満たさず) |
| 001-04 | 12ヶ月 | Definite | Definite |
| 001-05 | 12ヶ月 | Probable-laboratory supported | Possible(登録基準満たさず) |
| 001-06 | 12ヶ月 | Probable | Probable |
| 001-07 | 12ヶ月 | Probable-laboratory supported | Possible(登録基準満たさず) |
| 001-08 | 10ヶ月 | Definite | Possible(登録基準満たさず) |
| 001-09 | 11ヶ月 | Definite | Probable |
| 001-10 | 11ヶ月 | Probable | Possible(登録基準満たさず) |
| 001-11 | 5ヶ月 | Probable-laboratory supported | Possible(登録基準満たさず) |

**⇒Updated Awaji基準を用いることにより、従来より早期に診断可能であり、**
**ADL低下が顕著になる前の早期の段階でエントリーできている。**

# JETALS

（全国20施設）

（全国24施設）

# 薬の開発

・病気のメカニズムを推測し開発するもの

リルゾール（リルテック）

エダラボン（ラジカット）

HGF（治験中：東北大学、大阪大学）

ペランパネル（治験中：全国）

遺伝子治療（治験予定：自治医科大学）

TDP-43ワクチン

・経験的に効果が感じられるもの

メチルコバラミン（治験中：全国）

・iPS創薬

ボスチニブ（治験予定：京都大学）

Drug-6（治験予定：慶応大学）

| 薬　剤 | HGF | ペランパネル | メコバラミン | Drug-6 |
|---|---|---|---|---|
| 実施施設 | 東北大学、大阪大学 | 東京医大他１１施設 | 徳島大学他２３施設 | 慶應義塾大学 |
| 相 | 第Ⅱ相 | 第Ⅱ相 | 第Ⅲ相 | 第Ⅰ/Ⅱa相 |
| 罹病期間 | 2.5年以内 | 2年以内 | 1年以内 | 5年以内 |
| 投与法 | 脊髄腔内 | 経口 | 筋注 | 経口 |
| 機器埋込み術 | あり | なし | なし | なし |
| プラセボ対照 | あり | あり | あり | あり |
| 年齢 | 20～70歳 | 40～78歳 | 20歳以上 | 20歳～80歳 |
| %FVC | ≧70% | ＞80% | ＞60% | ≧70% |
| 病型 | 制限なし | 球麻痺型のぞく | 制限なし | 制限なし |
| △ALSFRS-R/12週 | -1～-3点 | -2～-5点 | -1～－2点 | -2～-5点 |
| エダラボン併用 | 禁止 | 開始前に導入可 | 禁止 | 禁止 |

京都大学（iPS細胞）、自治医大（遺伝子治療）の治験を準備中

# 謝　辞

貴重な情報をご提供いただきました

東北大学神経内科　青木正志教授、割田　仁先生
東京医科大学神経学分野　相澤仁志教授
慶応義塾大学生理学教室　岡野栄之教授

に深謝いたします。

# 遺伝性ジストニア

・おなじ遺伝子異常でも、大きく症状が異なる場合がある
（無症状～軽症～重症）

・遺伝性ジストニアも、他のジストニアと同様に、治療により
症状を緩和することもできる

・遺伝子異常が分かれば、治療法の選択に役立てることが
できる

・将来的に、原因に基づく治療法の開発につながる可能性がある

# 遺伝性ジストニアは指定難病に認定されました

**難病情報センター**
Japan Intractable Diseases Information Center

サイトマップ

文字サイズの変更 標準 大 特大

サイト内検索

› お知らせ › 国の難病対策 › 指定難病一覧 › 患者会情報 › 医療費助成制度

HOME >> 国の難病対策 >> 「2015年から始まった新たな難病対策」

## 「2015年から始まった新たな難病対策」

お問い合わせ
› 詳しくはこちら

病気の解説・診断基準・臨床調査個人票の一覧

（いでんせいじすとにあ）
**遺伝性ジストニア**

| 病気の解説 | 概要・診断基準等 | 臨床調査個人票 |
| --- | --- | --- |

【 関係学会 】
120 日本リハビリテーション医学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本神経学会、小児神経学会

【 研究班 】
神経変性疾患領域における基盤的調査研究班　名簿

関連する疾患群
神経・筋疾患

# 治療ーさまざまな治療法を、タイプに応じて

・<u>どのようなタイプのジストニアか？</u>

部位：眼（眼瞼痙攣）、頸部（痙性斜頸）、上肢（書痙）、下肢
喉頭（痙攣性発声障害）、口・顎・舌

症状の範囲：症状が局所にとどまるもの（局所性ジストニア）、
全身に及ぶもの（全身性ジストニア）

年齢（小児）、発作性かどうか

・<u>治療法</u>

内服治療
ボツリヌス注射
MAB（Muscle afferent block）
脳深部刺激術（DBS）
バクロフェン髄注