

【筋萎縮性側索硬化症・Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)】

2年間の治療記録

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS) の原因はいまだ不明な部分が多いが、発症に関連する要因がすこしずつ明らかになってきている。なかでも家族性 ALS からみつかった活性酸素の解毒に関連する SOD1 遺伝子の突然変異説、グルタミン酸過剰説は有力とされている。

ただしこれらはいずれも有力な仮説にすぎず発病の真の原因やそのメカニズムは不明である。したがって ALS に対する有効な治療法はない。

この病気は主に中年以降に発症し、上位および下位運動ニューロンに選択的かつ系統的な障害を来す神経変性疾患である。経過は症例により異なるが、片側上肢の筋萎縮に始まり、反対側上肢、両下肢へ筋萎縮が進行し、その間に言語障害、嚥下困難などの球麻痺症状および呼吸筋麻痺が加わる経過をとる。人工呼吸器による呼吸管理を行わないと、発症後 2～5 年で呼吸不全のため死亡に至ることが多く、ALS は神経疾患の中で最も過酷な疾患とされる。ALS は国の指定難病のひとつで 2018 年に特定医療費支給認定をうけた患者は 9805 人となっている。患者のおよそ 9 割は原因不明の「孤発性」、残りの 1 割弱が遺伝の関与が考えられる「家族性」に分類されている。病気は進行性でいったん発症すると止めることはできない。国内で発症する人は 10 万人当たり 1～2.5 人と多くないが、著名人が罹患を公表し亡くなる報道などで ALS に対する社会的な認知がすすんだ。

ALS に対するこれまでの取り組み

ALS に対する治療は、薬物療法では、現在、ALS の治療薬として認可されているのはリルテック®(グルタミン酸拮抗薬) 内服およびラジカット®注 (フリーラジカル消去薬) の点滴のみである。これらは冒頭に述べた、活性酸素やグルタミン酸の過剰説に基づいて創薬されたものだがいずれも ALS の進行を止めることはできない。

現在開発中の薬剤として、

国内では肝細胞増殖因子 (HGF) (東北大学)、抗がん剤・「ボスニチブ」(京大)

ドパミン作動薬・「ロピニロール」・(慶応大)

海外では「tofersen」(米バイオジェン)、「AMX0035」(米 Amylyx 社)、

抗炎症剤「MN-166」(メデイシノバ社)、HIV 治療薬「OBP-601」(オリコス・バイオフィーマ社)がある。

いずれもエンド・ポイントは ALS の病気の進行を遅らせることに置かれている。

また ALS に対する幹細胞治療の報告は、

造血幹細胞 (Deda, H. et al: Cytotherapy, 2009)

骨髄由来間葉系幹細胞「NeuroNata-R」(韓国で承認 2015)

骨髄由来間葉系幹細胞 (札医大)

脂肪由来間葉系幹細胞 (Shigematu,K.et al : Eur.Rev.Pharmacol.2021)

ミューズ細胞 (LSII 社、2021)

神経栄養因子分泌間葉系幹細胞「NurOwn」(BrainStrom 社 /2021)がある。

ALS に対する幹細胞治療は有効あるいは無効とする論文が混在し、評価が定まらない状態であったが、2020 年英国の調査会社 Cochrane Library は ALS に対して行われた 151 件の幹細胞治療を有効性、安全性、実現可能性などの観点から分析し、「ALS の治療法として骨髄由来間葉系幹細胞の使用を支持しない」とした (C.M.Gabriella,NeuroRehabilitation,2020)。

このように ALS に対する幹細胞治療に逆風の吹くなか、幹細胞が分泌するさまざまな生理活性物質 (セクレトーム: secretome) に注目が集まっている。セクレトームとは幹細胞の分泌する生理活性をもつ分子の総称であるが、具体的にはサイトカイン、成長因子、ケモカイン、細胞外小胞 (エクソソーム)、細胞外基質 (ECM) などをさす。これらすべては幹細胞の培養液から細胞成分、代謝沈殿物をのぞいた培養上清中に存在する。セクレトームのなかのどの成分が ALS に特効性を有するかまだ不明だが、BDNF,GDNF,IGF-1,VEGF,HGF、Siglec-9, miRNA などいくつかの生理活性物質が有効成分として同定されている。これら特定の生理活性物質だけでよいのか、培養上清中のすべての生理活性物質が必要なのか不明である。しかし共通する作用としては以下のものが考えられる。

- ・神経保護作用
- ・アポトーシスの抑制作用
- ・グリア細胞からの神経栄養因子の分泌促進作用
- ・酸化ストレスの中和作用
- ・マクロファージの M2 極性転換作用 (抗炎症物質の遊離)

培養上清中のセクレトームは上記の作用を惹起する成分をすべて包含していることから、われわれは、2021 年 1 月より ALS に対して乳歯幹細胞由来の培養上清 (Conditioned Medium) を用いて、2021 年 1 月より乳歯幹細胞由来の培養上清 (SHEDCM) を用いてセル・フリー・セラピー (Stem - Cell - Free Therapy) を実施している。以下にわれわれが行った ALS に対する培養上清の臨床的研究の概略を述べる (表 1)。

表 1. 患者および治療経過

症例	年齢	性別	重症度	ALSRS-R スコア		経過
				前	後	
1	42	M	3	22	16	悪化
2	48	M	3	36	32	悪化
3	65	M	2	44	41	悪化
4	81	M	4	32	32	不変
5	46	F	3	18	24	改善
6	68	M	5	11	12	改善
平均	58.3		3.3	27.2	26.2	

「適応基準」

通院が可能であること（要介護でも可）

主治医（大学病院／基幹病院）の協力がえられること（データの提供・後方支援ベッド）

標準治療（エダラボン、ラジカット）との同時併用は原則不可

理学療法士・訪問看護師の協力がえられること

重症度1か2がのぞましい（重症例を排除するものではない）

60歳未満が望ましい

患者本人と随伴者（配偶者・二親等以内の成人・任意後見人）の同意が得られること

「対象」

症例数：5、年齢：42歳～81歳、性別：女性1名、男性5名

重症度：2～5、ALSRS-Rスコア：11～43、

「治療」

培養上清投与量は120ml～240ml/週、投与期間：8～12週（3～9か月）

MABEL法で安全係数10～20として算出した。

「結果」

ALS症状の変化はALSFRS-Rスコアをもとに評価した。

表1に追跡調査が可能であった6例の結果を示す。

その結果、改善：2例、進行停止：1例、増悪：3例であった。

なお有害事象による点滴投与の中止はなかった。

「ケース・レポート」

症例5；中等症例

「患者」

46歳女性、左手の脱力と歩行時のふらつきを指摘され、1年後にALSと診断された。診断後、リルゾール®とエダラボン®を開始したが効果が乏しく、15ヵ月後にSHED-CM治療を目的に当院に入院した。眼球運動異常はなかったが、嚥下障害、舌萎縮、筋弛緩を認めた。上腕二頭筋、上腕三頭筋、上腕筋の腱反射が亢進し、足底筋、小指筋の萎縮がみられた。感覚障害や膀胱・直腸障害は認められなかった。ALSの改訂版機能評価尺度（ALSFRS-R）は18/48点であった。

「治療と予後」

SHED-CMの150mlを週1回点滴投与した。初診時の総合得点は18点、月次得点は23点、24点、24点と改善傾向にある。治療前は上肢を持ち上げるのがやっとであったが、初回治療後、上肢の近位筋と遠位筋の筋力が向上し、手関節と肘関節の自動関節可動域が拡大した。膝の上に置いた洗い桶に自分で手を入れることができるようになった。3回目の治療の翌日、37℃の微熱が出たが、症状が軽かったので経過観察していると、熱は自然に回復した。座位時間も改善された。治療前は寄りかかるように座っていたが、治療後は椅子の端に20分程度座れるようになった。治療前は立ち上がるのに他者に頼ることが多かったが、治療後は筋力が向上し、他者に頼ることが少なくなった。治療前は寝返りが打てなかったが、5回目

の治療で自立できるようになった。8回目の治療後、37.5℃の微熱が出たが、これも自然に回復した。治療期間中、大きな副作用は認められませんでした。3ヶ月間、計12回の治療を受け、現在も治療を継続しています。

症例6；重症例

「患者」

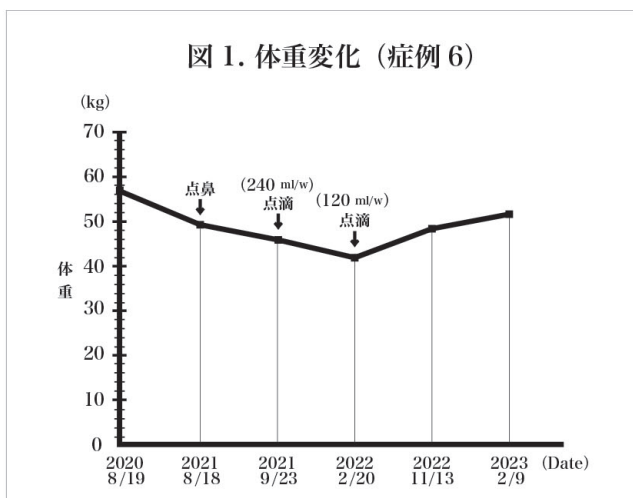
68歳、男性、テニス中にラケットをしばしば落とし握力の低下などを契機に専門病院を受診、ALSと診断された。その後、患者は専門病院に転院し、経過が観察されていたが症状の進行は止まらなかった。

患者がSHEDCMによる治療を希望したため、当院を紹介された。

患者にはALSの特徴的の症状がみられた。とくに呼吸機能の低下は深刻で、2か月間に%肺活量・66.5%から46.1%となり、また四肢痙縮が著しく、病状が急速に悪化していることを確認した。

「治療および経過」

治療開始時の重症度は5であった。はじめにSHEDCMの点鼻投与(2.5%/週)を8か月間行った。この間、症状に変化はなく、呼吸機能が低下し(室内気、SpO₂<90%、四肢痙縮が進行した。そこでSHEDCMの点滴投与(240ml/週)を開始した。SHEDCMの点滴治療開始後1週で、四肢と手指(とくに親指と小指)に痙縮の緩和および自動的な関節可動域の急速な拡大がみられ、その後も自動運動と呼吸機能の改善が続いている。約2年間のSHEDCM投与期間中、局所的、全身的な副作用は認められず呼吸機能、血液データともに正常域を保っていた。この間の体重変化を図1に示す。SHEDCMの点滴投与後、月ごとに回復している。



治療開始前とSHEDCMの点滴投与を3ヶ月行った後に運動可動域を測定した。

表2にこの患者の治療前とSHEDCMの3ヶ月投与後の運動可動域を示す。

表 2

受動的関節可動域					
部 位			治療後		
			治療前	2021.12.3	2022.6.24
上 肢	1. 前方拳上	(右)	30	50	50
		(左)	40	60	65
	2. 側方拳上	(右)	25	35	40
		(左)	25	30	45
	3. 肘屈曲	(右)	50	90	95
(左)		40	70	95	
4. 前腕回外	(右)	-35	-5	5	
	(左)	-45	-5	5	
5. 手伸展	(右)	0	10	20	
	(左)	-45	10	15	
下 肢	6. 殿屈曲	(右)	40	50	60
		(左)	35	60	70
	7. 殿外転	(右)	10	25	40
		(左)	15	25	30
	8. 殿外旋	(右)	10	20	40
(左)		10	20	30	
9. 膝屈曲	(右)	70	80	80	
	(左)	70	85	90	

自動的関節可動域				
部 位			治療後	
			治療前	2021.12.3
首外旋	(右)	0	30	40
足背屈	(右)	0	0	10

他動的可動域とは他人が手をそえて動かすことが可能な範囲を意味し、自動的可動域とは患者の意思で動かすことが可能な範囲(随意運動)を意味する。可動域の測定法は関節を軸として回転する、あるいは手指を角度として評価する。計測のため関節角度計(角度計(神中氏)松吉医科器械)を用いた。

表2の数字は角度を示す。「前」の数字は治療前に上記の方法で計測した関節可動域、「後」はSHEDCMを3ヶ月投与後の関節可動域を示す。

例として「肩の屈曲・伸展」の場合、垂線の位置を0度として前方向が正、後ろ方向が負の数字になる。患者の右腕は、治療前は前方向に30度の位置で強直していた。SHEDCMの3ヶ月投与後は手を添えれば50度の位置まで動くようになった。

腕の回外・回内については上腕が垂直になった位置(体側に平行)が0度、内方向に回転していれば負の数字で、外方向に曲がっていれば正の数字とする。治療前、患者の右腕は垂直の位置(0度)から内方向に35度回転した位置で強直していた(-35度)。SHEDCMの3ヶ月投与後は手を添えれば30度外方向に動かすことができた(-5度)。測定した全ての項目において、患者の可動域は、SHEDCMの3ヶ月投与後は治療前に比べ大きくなった。

患者の呼吸機能は室内気、SpO₂>97%であり、改善が認められた。なおこの患者は現在もSHEDCMの点滴投与を継続しており運動可動域はさらに改善し、長座位が可能になった。

「考察」

本臨床研究の結果より、培養上清(SHEDCM)の静脈内投与が安全に行えることが確認された。また短い観察期間(約3か月から18か月)であったが、重症例1例で症状の進行停止および改善が、中等症1例で症状の著明な改善がみられ、2例で疾患の進行が停止した。最も重要なことは、全症例で、治療終了後でも患者が生活の質の改善を自覚していたことである。今回の結果はALSに対するSHEDCMによる培養上清治療が有効であることを強く示唆している。

過去のALSに対する薬物療法では、病気の進行スピードを抑制するにとどまり、症状進行の停止や改善につながる結果はえられていない。幹細胞治療においても同様でほとんどの試験の結果は満足すべきものではない。症例報告の中には幹細胞治療によって長期の延命効果を果たしたケースもあった。しかし幹細胞治療では効果を高めるために細胞数を無制限に増量するわけにはいかない。血栓や癌化のリスクも増大するからである。この点が幹細胞治療の泣き所である。一方、幹細胞を含まないステム・セル・フリー・セラピーでは、癌化、血栓のリスクはなく投与量を増やすことが可能になる。事実われわれわれの行った重症例に対する臨床研究においては、点滴投与による1回投与量が240mlをこえて有効性が確認でき、しかも有害事象はみられなかった。ALSに対してSHEDCMの投与によって症状の改善や進行の停止という前例のない治療効果がえられたことは、ステム・セル・フリー・セラピーの特筆すべき長所といえるだろう。

ステム・セル・フリー・セラピーでは培養上清をそのまま使用する方法(crude:未精製品)と、培養上清からエクソソームや特定のサイトカインを抽出し(refined:精製)精製品として投与する戦略が検討されている。Shimajimaらは培養上清中に存在するED-Siglec-9のみで培養上清原液と同等の抗炎症・神経保護効果があることをみいだした。またBonafedeらグループはエクソソームのみでも強力な抗酸化作用があり、ALSに対する治療効果が期待できると報告している。有効成分だけを分離濃縮し大量投与すれば、もっと高い効果がえられる可能性は高い。ただし、こうしたキー・ファクターのみの大量投与と戦略は副作用のリスクが高まる危険性を排除できない。

骨再生のために開発されたBMP(Bone-Morphogenic-Protein)がその一例である。BMPは1965年Uristによって骨基質中から発見され、CrudeのBMP中には20種のサブタイプがあることが分かった。それらのうちBMP-2の活性が最も高いことが判明し、遺伝子操作技術をもとに大量生産され、2002年には「Amplify」という商品名で医療現場に投入された。骨移植をしなくても骨が再生ができると臨床医は歓迎したが、「Amplify」には「ミリグラム」単位のBMP-2が含まれていた。

血中の BMP-2 の量は「ナノグラム」単位である。つまり臨床で期待される結果を出すためには、生理量の 100 万倍の BMP-2 の投与が必要であることを意味している。ほどなく BMP-2 の大量投与をうけた患者に平均の 4~5 倍のがんリスクがあるとの統計が公表され、BMP-2 は臨床現場から消えた。

同じことがステム・セル・フリー・セラピーでもいえる。その実現には、培養上清をそのまま未精製品として使用するか、キー・ファクターのみを大量使用するか、治療効果と副作用という観点から慎重に検討すべきである。

つぎにステム・セル・フリー・セラピーの費用対効果について述べる。幹細胞治療が広く普及しなかった理由のひとつに費用対効果の問題があったといわれる。つまりリスクと費用のわりに期待した結果がえられないという事実である。ステム・セル・フリー・セラピーにおいても費用対効果の検討が必要である。培養上清の製造工程は幹細胞のそれとほとんど変わらないので培養上清の製造にも費用がかかる。さらに特定のサイトカインやエクソソームを分離・濃縮するには、原材料である幹細胞と培養上清を大量に必要とし、それらの回収作業には高度な技術、時間（8~30 時間）と費用（超遠心機）がかかる。費用のかかる治療はそれのみあう治療効果がだせるかを慎重に見極めなくてはならない。しかし ALS のように希少疾患で、他に治療法がなく、一定の効果が見込める場合にはこの理屈は適応されない。ALS の治療法の開発は、費用対効果の問題を度外視してでも進めなくてはならない。いいかえれば効果さえあればいくら費用がかかってもよい。それほどこの疾患は深刻である。

ただし費用負担は一義的には国が保障するべきだが、私的なサポートシステムとしては 2014 年に米国で始まり世界的な反響を呼んだ「アイス・パケット・チャレンジ」などがある。

この運動は参加者が氷水を頭からかぶり、撮影した動画を公開していくものでオバマ大統領やビルゲイツ氏（マイクロソフト元社長）など有名人が参加し閲覧した人による寄付が集まった。2014 年から 2018 年までの 5 年間に、世界で 9000 万ドル、日本円でおおよそ 100 億円の研究助成が実施された。

現在ステム・セル・フリー・セラピーには世界的にも規制がなく、安全性の確保に向けた活発な議論が進められている。日本においても、厚労省が「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療製剤に関する専門部会」、医薬品機構は「エクソソーム関連医薬品の開発状況等について」検討をすすめており、どちらも議事録をネット上で見るできるので一読をすすめたい。

その一方で、コストダウンのための新しい技術開発もはじまっている。Deng(30)らは超音波刺激によってヒト星状細胞からのエクソソーム放出量が約 5 倍に増加することを示した。同様にわれわれも乳歯髄幹細胞に対する超音波刺激によって、幹細胞培養上清中の MCP-1, Siglec-9, HGF などのサイトカインや miRNA 量が増加することを明らかにしている。

安全性の確保は新規治療法の開発で最優先である。さらにすべての ALS 患者に治療を実施するには費用対効果の観点は避けて通れないだろう。