

第46回山梨医科大学CPC記録

日時：平成13年5月16日(水)午後5時15分～6時45分

場所：臨床講堂大講義室

司会：新藤和雅助教授(神経内科), 加藤良平教授(病理学2)

進行性上肢筋萎縮と呼吸障害を呈した1例

要旨：症例は64歳，女性。1997年7月より右手の筋力低下が出現，その後四肢筋力低下と四肢筋萎縮が徐々に進行し，2000年2月には平地歩行が困難となった。神経学的検査より筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, AML)と診断された。入院後，呼吸状態が悪化し，2001年2月15日死亡した。剖検所見では，延髄から腰髄の側索にわたり神経細胞の萎縮や大径有髄線維の減少，二次性脱髄や反応性アストロサイトの出現などを認めた。下部運動ニューロンの病変は検索した舌下神経核と脊髄前核の神経細胞に虎斑融解性変化や萎縮，数の減少などが認められ，さらにALSに特有のBunina bodyや糸くず様封入体も見出された。直接死因は呼吸筋麻痺による呼吸不全とみなされた。

症例提示

新田清明医員(神経内科)

症例：K.T殿 64歳 女性(ID153-532-4, AN1392)

主訴：四肢筋力低下，四肢筋萎縮

現病歴：1997年7月頃より右手の筋力低下が出現。1999年10月より階段を登る時の脱力が目立つようになった。2000年1月某病院整形外科でC3-4に脊髄の圧迫があると指摘される。2月より右手母指球筋の萎縮が目立ち，平地での歩行も困難になった。2000年9月25日当院整形外科を受診するが画像上の障害部位と症状が一致しないことから当科へ10月25日紹介受診。2000年12月1日当科へ入院。

既往歴：1992年高血圧および耐糖能異常，1994年眼底出血(当院眼科)

家族歴：母親の家系に高血圧

患者背景：アレルギー，Drug(-)，Food(-)；輸血歴なし；46歳にて閉経；出身地，愛知県；喫煙・飲酒歴ともなし

入院時一般所見；血圧，122/70 mmHg；脈拍，70回/分，整；体温，36.5°C；結膜，黄疸なし，貧血なし；口腔・咽頭，発赤，腫脹なし；甲状腺，触知せず；胸部・腹部，呼吸音

が減弱していること以外は正常

神経学的所見：(意識)清明；(大脳高次機能)正常；(脳神経)胸鎖乳突筋4+/4+，舌 fasciculation(+)，咽頭筋麻痺(±)以外の脳神経に異常なし；(腱反射)深部腱反射，四肢で左右差なく亢進，Babinski(+/+)，Chaddock(+ / +)，Ankle clonus(+ / +)；(運動)徒手筋力テスト，上腕二頭筋3/3 上腕三頭筋3/3 大腿四頭筋4+/4+ 大腿屈筋群5-/5- 前脛骨筋4+/4+ 腓腹筋4+/4+ 長母指伸筋3/3；握力，0/3 kg；筋トーヌス，下肢でやや痙性；筋萎縮，遠位筋優位に萎縮あり Mann test(-) Romberg test(-)；片足起立，せいぜい2～3秒；(感覚)正常；(小脳)指鼻試験，膝踵試験，回内回外試験正常(ただし右は筋力低下のため評価不能)；(自律神経系)正常；(髄膜刺激症状)なし。

入院時検査所見：(一般採血)肝・腎・電解質，正常；血算・凝固系，正常；血糖264 mg/dl(食後) HbA_{1c}6.6%；(感染症)梅毒定性(-)，HBs-Ag(-)，HCV-Ab(-)；(髄液)異常所見なし；(血液ガス) pH7.418 pCO₂

49.1 mmHg pO₂ 65.5 mmHg HCO₃⁻ 31.1 mmol/l, room air ; (スパイログラム) FVC60.0% , FEV1% 123.1% ; (胸部CT) 右肺下葉に間質性変化と無気肺の所見。左肺にも一部炎症性変化あり。両側胸水あり。 ; (頭部CT) 側脳室周囲に加齢性変化と思われる低吸収域 ; (上肢SEP) 正常 ; (神経伝導速度検査) 正常 ; (筋電図) 神経原性の変化が認められた ; (筋生検) 施行せず。

入院時経過：進行する筋力低下と筋萎縮，呼吸状態の悪化について原因検索を行った。神経伝導速度検査上は問題なく，筋電図で神経原性変化が認められ，脳に器質的な変化は認められなかったことから ALS と診断。呼吸状態が悪化していき，全身筋力低下から 12/18 ごろ起立も困難になってきたため筋生検による診断確定は見送った。また家族・本人の希望により気管切開，人工呼吸器管理も見送ることとなった。経過中，気道拡張を目的にネオフィリンを使用した，上室性頻拍を併発したため中止した。入院時血液ガスデーターで pCO₂ 49.1 mmHg , pO₂ 65.5 mmHg と呼吸状態不良のため 12 月 5 日酸素 0.5 リットル鼻カヌラで開始し呼吸困難の訴えに応じて 2001 年 1 月 21 日酸素は 1.0 リットルに，2 月 14 日 1.5 リットルに増量した。同日，血液ガスデーターで pCO₂ 80 mmHg , pO₂ 48 mmHg と呼吸状態の改善を認めないため，血中酸素濃度を保つことを優先とし酸素を 3 リットルに増量した。2 月 15 日 14 時 28 分心停止，14 時 29 分呼吸停止，14 時 30 分死亡確認した。

経過を通して会話に関しては 12 月 25 日あたりから長続きしなくなってきたが，1 月 27 日血液ガスデーターで pCO₂ 69.6 mmHg , pO₂ 60.2 mmHg と血中 CO₂ 濃度が O₂ 濃度を上回った頃から徐々に傾眠がちになり，つじつまのあわない話が目立つようになった。

また呼吸筋と比べると全身筋力は最後まで比較的保たれ，2 月 13 日までポータブルトイレにて介助つきで排泄が可能であった。

剖検目的：

- 1) ALS の診断は正しかったかどうか。
- 2) 病状末期の会話内容の不明瞭化は CO₂ ナルコーシスによるものでよいかどうか (頭蓋内病変の可能性はどうか)。
- 3) 進行した CO₂ 貯留は肺の器質的変化によるものである可能性があるか。

病理所見と診断 中村賜樹助手 (病理学 2)

<病理所見>

(剖検番号 1392) 死後 1 時間 45 分で解剖 (開頭と背部より脊椎のみ) した。

<肉眼的所見>

1. 外表所見：身長 150 cm，体重 41.4 kg。両手母指球筋と子指球筋の萎縮と，両手指の軽度拘縮を認めた。
2. 脳：(1,075g) 鉤ヘルニア，扁桃ヘルニアは認めなかった。
3. 脊髄：軽度扁平化を認めた。

<組織的所見>

A. 主要所見

1. 上位運動ニューロン病変：錐体路変性は，延髄の錐体から腰髄の側索に亘る区間で，軽度認めた (図 1 及び 2)。神経細胞の萎縮や大径有髄線維の減少，二次性脱髄，泡沫貪食細胞や反応性アストロサイトの出現を認めた。
2. 下位運動ニューロン病変：舌下神経核と脊



図 1. 腰髄の断面。髄鞘染色 (Kluver-Barrera 染色) を行うと側索の淡明化，前根の軸索密度の減少がみられる。

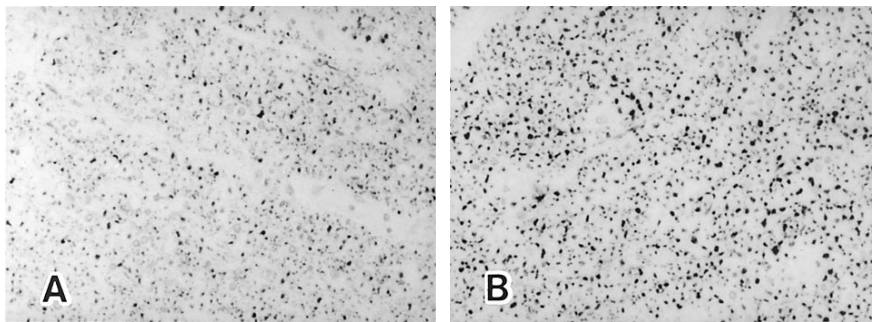


図2. 腰髄の側索 (A) と後索 (B) のニューロフィラメント蛋白の免疫染色。側索の神経原線維の減少がみられる。

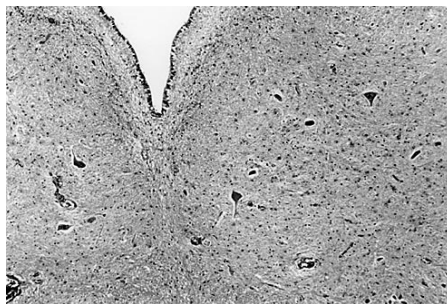


図3. 舌下神経核。神経細胞の数の減少と星細胞の増加が見られる。(HE染色)

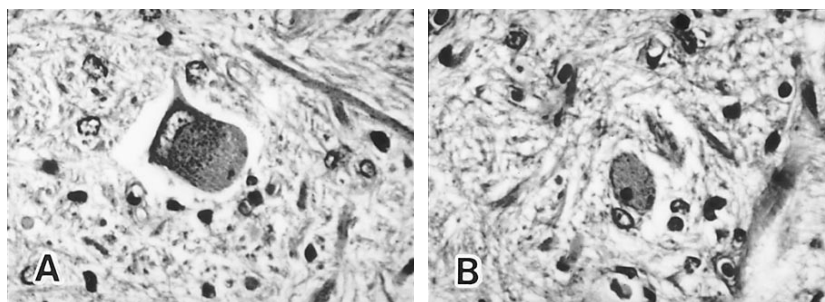


図4. 腰髄前角の神経細胞。細胞質に好酸性の顆粒状 (A) もしくは粒状 (B) の封入体 (Bunina 小体) を認める。(HE染色)

髄前角を調べた。この領域の神経細胞は、虎斑融解性変化 (chromatolytic change) や萎縮性変化、数の減少を示し (図3)、更にリポフスチンや特有構造 { Bunina bodies やコピキチン陽性の糸くず様 (skein-like) 封入体、円形硝子様封入体 } を含んでいた (図4, 5及び6)。また、スフェロイド、腫脹した軸索と反応性星状細胞も認めた。脊髄では、軸

索の密度は前根では減少し、後根では正常に保たれていた。

3. 横紋筋病変: 側頭筋, 上腕三頭筋, ひらめ筋を観察した。これらの筋肉では、運動神経障害に一致する神経原性の変化 (線維の小径角化線維形成や大小の群性萎縮) を認めた (図7)。又、長期の臥床の結果として軽度の筋原性変化 (筋線維の円形化, 大小不同, 中

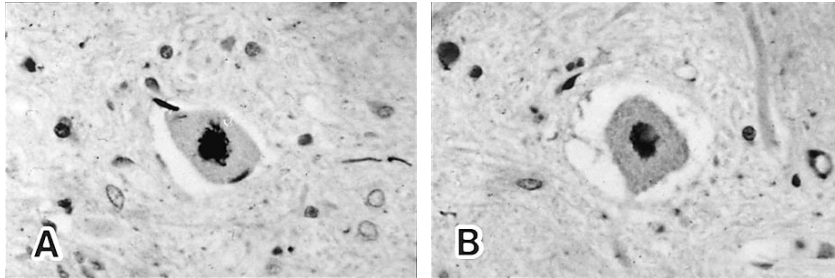


図5. 腰髄前角の神経細胞内のコピキチン陽性糸くず封入体 (Skeine-like inclusion) (A)。写真では核と重なっているが、細胞質内封入体である。Bは正常核。(コピキチン染色)

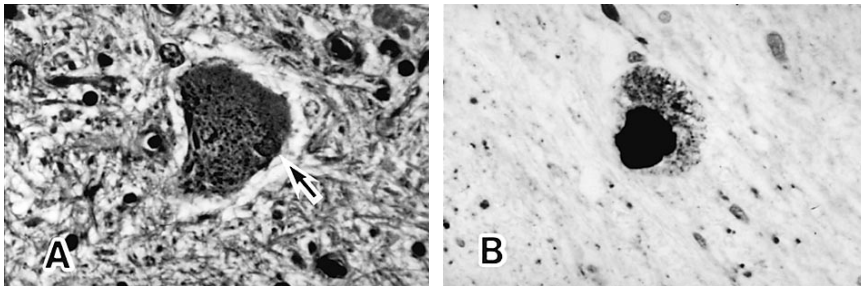


図6. コピキチン陽性円形硝子様封入体。腰髄前角の神経細胞内に好酸性の小体が見られ(矢印)(A, HE染色), コピキチン染色陽性である(B)。

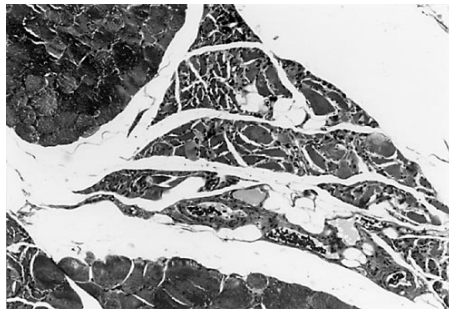


図7. 上腕三頭筋。筋線維に小径角化線維形成と大小の群性萎縮 (group atrophy) がみられる。(HE染色)

心核形成および脂肪細胞の筋肉内浸潤)を認めた。

B. 副所見

1. 加齢変化:

- a) アストロサイトには多数のアミロイド小体を認めた。
- b) 海馬の錐体神経の一部に、顆粒空胞変性や神経原線維変性を認めた。

c) 脊髄灰白質では、血管周囲の花冠状構造 (rosette-like structure) を認めた。

2. 下オリーブ核の神経細胞空胞変性: ニューロンの多くは, Guillain-Mollaret triangle へのダメージを意味する細胞質空胞を伴っていた。しかしながら, 下小脳脚, 小脳皮質, 歯状核, 上小脳脚, 赤核, 中心被蓋路には形態学的異常は認めなかった。

< 病理診断 >

筋萎縮性側索硬化症，孤発性，古典型（Amyotrophic lateral sclerosis, sporadic form, classical type）

< 死 因 >

呼吸筋麻痺による呼吸不全

< 考 察 >

本症例は，中年期以降に発症した上肢末端に始まる運動神経の障害により，進行性に種々の骨格筋の萎縮と筋力低下が生じた。最終的には発症後4年で，呼吸筋障害による呼吸不全で亡くなった。病理組織学的にも筋萎縮性側索硬化症特有の変性所見 { Bunina bodies, 糸くず様 (skein-like) 封入体, 円形硝子様封入体 } を認めた。今回の症例は典型的な孤発性の筋萎縮性側索硬化症であった。

司会者 本症例では当初頸椎症との鑑別が問題となりましたが，ALSの臨床診断についてコメントをお願いします。

新藤和雄講師（神経内科）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の古典型と，頸椎症（CS）の感覚障害が軽度で上肢筋萎縮の目立つ型（いわゆる Keegan type）とは，病初期においては詳細な神経学的診察と電気生理学検査を組み合わせても鑑別が難しい場合がしばしばみられる。また，ALSでは30～50％にCSを合併するとの疫学的調査報告もあり，さらにこの鑑別を難しいものになっている。今回の症例も同様であり，手の筋萎縮と歩行障害で発症しており，画像所見上CSもみられ，脊髄への圧迫も確認されてCSによる根症状と錐体路症状として経過観察されていた。古典型ALSの通常の経過としては，他の四肢筋への筋萎縮の伸展と共に球麻痺症状が出現し，ALSであると確認できることが多い。しかし，この症例のように早期から呼吸障害が出現する場合があることには注意が必要であり，原因の明らかでない突然死に繋がる恐れがある。また，最近ではALSの進行を抑制する治療薬も承認されており，早期の診断確認は大変重要となってきたい

る。ALSの早期診断に有用な方法としては，レベルを詳細にみる針筋電図，微小神経電図法による解析，上肢の感覚神経誘発電位，磁気刺激による運動神経誘発電位などの報告があるが，少数例での臨床研究段階であり，今後の重要な課題と思われる。

司会者 本症例で見られた神経症状は球麻痺あるいは仮性球麻痺で説明できますか。

長坂高村医員（神経内科）

本症例は，呼吸筋力低下が高度であったことから球麻痺型を予想するのが一般的であるが，実際のところ球症状は軽度であり，呼吸障害と球麻痺との解離が認められるのが本症例の特徴と考えられる。しかし，四肢筋力については末期まで比較的保たれていた。したがって，本症例を古典型とするよりはやはり球麻痺型とするのが妥当ではないかと考えられる。広義の球麻痺とは，球部すなわち延髄に核を有する脳神経の機能障害を意味し，具体的には舌咽・迷走神経障害および舌下神経障害による嚥下障害・構音障害を指す。狭義の球麻痺と仮性球麻痺とがあり，前者は核およびそれより末梢のいわゆる下位運動ニューロンの障害であり（ALSにおいては核性障害），後者は同神経にいたる上位運動ニューロンの障害により生じるものである。両者の鑑別点は，球麻痺が舌萎縮を特徴とするのに対して，仮性球麻痺では失語と感情失禁により診断可能である。本症例ではいずれの症状も持ち合わせており，球麻痺および仮性球麻痺が混在していたと考えられる。こういったことはむしろALSもしくは広くmotor neuron disease（MND）をまず考慮に入れる重要な点であると考えられる。

司会者 最後にALSの病因についてコメントをお願いします。

柴田亮行講師（東京女子医科大学第一病理）

本症例は，臨床病理学的に孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の古典型と診断される。古典型は下位運動ニューロンにおけるBunina小体

と糸屑様封入体の出現を特徴とし、脊髄小脳系の変性とLewy小体様硝子様封入体の出現で特徴づけられる後索型や好塩基性封入体出現型などとは区別される。本症はさらに臨床経過から古典型の中の頸髄亜型に相当し、海馬歯状回顆粒細胞ユビキチン含有封入体が検出されないことから痴呆亜型は否定的である。近年の生化学的および免疫組織化学的研究は、孤発性ALSの運動ニューロン系における興奮性アミノ酸毒性の亢進と酸化ストレスの亢進を示唆している。興奮性アミノ酸毒性は、運動ニューロン系シナプスの近傍に存在するアストロサイトがシナプスの過剰なグルタミン酸を除去吸収するためのトランスポーター（GLT-1）の活性低下に基づく。GLT-1活性は、GLT-1蛋白が酸化的に傷害を受けると低下する。ヒドロキシノネナー

ル（HNE）は脂質過酸化カルボニル的一种で、蛋白糖酸化カルボニルとともにGLT-1蛋白を攻撃する物質の候補として注目されており、免疫組織化学的にも孤発性ALS脊髄の運動ニューロンやアストロサイトに局在している。酸化ストレスはまたDNAを損傷し、細胞活動を阻害して、ヒドロキシデオキシグアノシン（OHdG）を形成し、HNEとともにアポトーシスを惹起しうる。孤発性ALS脊髄の運動ニューロンやアストロサイトの核はOHdGを多く含んでいる。以上に述べた知見は、抗酸化剤を治療戦略に組み込む可能性を秘めているが、酸化ストレス亢進の根源は未だに不明であり、これに焦点を絞ることが病態解明に繋がると期待される。