

CPC

平成15年第5回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成15年11月18日 於 埼玉医科大学第三講堂

嚥下・構音障害で発症し、四肢麻痺を伴い3年半の経過で死亡した1例

出題 症例呈示担当：三井 隆男(神経内科)

病理担当：石澤 圭介(病理学教室)

指定発言：金 浩澤(神経内科)

司 会：野村 恭一(神経内科)

症例呈示

症例：初診時57歳男性

主訴：嚥下・構音障害，四肢麻痺

現病歴：56歳の秋頃から，嚥下困難，構音障害を自覚した。その後，右上肢の脱力や唾液が口腔内に溜まるなどの症状も徐々に加わった。発症4ヶ月で近医を受診し，東京の某大学神経内科を紹介された。筋電図検査などを受けたが，確定診断には至らなかった。その後，四肢の脱力が徐々に進行し，両上肢と右下肢にびくびくを自覚するようになった。症状が進行するため発症14ヶ月で当科を紹介受診し，入院した。

既往歴：特記事項なし，家族歴：特記事項なし

身体所見：異常所見を認めず

神経学的所見：Mentation:consciousness alert. general information normal, disorientation (-), loss of memory (-), dysarthria (+), Meningeal sign : (-), Cranial nerves : 2. visual acuity normal, visual field normal, papilledema (-), optic atrophy (-), 3.4.6. ocular position normal, ptosis (-), EOM full and smooth, diplopia (-), pupil 4 mm, light reflex prompt, 5. facial sensation normal, jaw jerk hyper, mastication normal, 7. wrinkling forehead, closure of the eyes normal, mouth corner symmetrical, 8. hearing normal, Weber midline, nystagmus (-), 9. 10. gag reflex (+), movement of the soft palate bilateral poor, hoarseness (+). 11. sternomastoid and trapezius normal. 12. tongue straight. protrusion poor. atrophy (+). fasciculation (+), Motor weakness (+), grip power. Rt 1 kg. Lt 4 kg

MMT	Rt	Lt		Rt	Lt
Deltoid	3	3	Iliopsoas	5-	5
Biceps	4-	4	Quadriceps	5-	5
Triceps	5-	5	Hamstrings	5	5
Wrist Flex	4	4	Gastro	5	5

muscle atrophy 拇指球筋 (+), fasciculation 顎・舌・四肢筋 (+), muscle tone normal, involuntary movement (-), Coordination : diadochokinesis (-), finger-nose-test normal, hand tapping normal, knee tapping normal, heel-shin test normal, Sensory touch, pain, vibration and position normal, Reflex tendon reflex jaw jerk (+). biceps (+~2+). triceps (3+). radial (+), knee (3+). Achilles (2+). Pathologic reflex : plantar respons bilateral Neutral. Chaddock bilateral (-). Hoffmann and Trö mner bilateral (+). Sphincter disturbance (-)

入院時検査所見

血算：WBC 6160 (Neut 56.0, Lymp 32.0, Mono 6.7, Eos 4.5, Baso 0.8%), RBC 487万, Hb13.2, Ht 40.8, Plt 25.5万.

生化学：GOT 19, GPT 16, LDH 141, ALP 143, γ -GTP 19, chE 3787, CK 88, T-Bil 0.7, D-Bil 0.3, Na 144, K 3.9, Cl 107, BS 89, BUN 15, Cr 0.73, UA 5.5, TP 7.0, Alb 3.9, Ca 9.4, IP 3.9, T-chol 167, TG 94

出血・凝固：PT-INR 1.06. α PTT 35.3

免疫：血沈12 mm /1時間. CRP 0.1以下, 抗Ach-R 0.2>, TSH 0.220. FT3 3.07. FT4 1.08. RPR (-). TPHA (-). HBs Ag (-). HCVab (-)

検尿：正常範囲, **便潜血**：陰性

心電図：正常範囲, **胸部X線**：正常範囲

誘発筋電図：正中神経と尺骨神経で複合筋活動電位の低下とF波の出現頻度の低下を認めるのみ。明らかな伝導ブロックは認めず。

針筋電図：三角筋, 上腕二頭筋, 上腕三頭筋, 僧帽筋, 腕橈骨筋, 拇指球筋, 小指球筋, 大腿四頭筋, 前頸骨筋でfibrillation potentials, positive sharp wave, 高振幅・多相性・長持続時間波を認める。

その後の経過：臨床症候は球症状, 上位と下位運動ニューロン徴候のみで, 誘発筋電図でmulti focal motoer neuropathyを示唆する伝導ブロックを認めず, 針筋電図で神経原性変化を認め, 筋萎縮性側索硬化症と診断した。外来でriluzole 100 mg/日を開始したが, その後症状は徐々に進行した。発症24ヶ月から夜間や食事時の呼吸苦, 25ヶ月目から首たれが出現した。発症27ヶ月から日中の呼吸苦も自覚し, 症状は徐々に悪化した。発症42ヶ月に入り, 13時に訪問看護婦が訪れた際には呼吸が不安定であった。同日17時30分に妻が帰宅した際に, 心肺停止状態であったため当院救急部へ搬送された。処置により一時自発呼吸は回復したが翌日16時37分永眠された。

病 理

剖検所見であるが, 身長170 cm, 体重42.2 kg. 肉眼では, 全身性に筋萎縮を認めたが, 特に頸部・上肢筋や呼吸筋(横隔膜, 肋間筋)に著明であった。脳重量は, 1460 g. 前頭葉, 特に運動領野が萎縮していた。脊髄では, 前根の萎縮が著明であったが, 後根はよく保たれていた(図1)。脊髄の断面では, 前側索が萎縮していたが, 後索はよく保たれていた。

組織学的には, 脊髄前角神経細胞の著明な萎縮・脱落とグリオシスを認め(図2), 神経原性筋萎縮および錐体路の変性を伴っていた。免疫染色にて, 前角神経細胞にユビキチン陽性の細胞質内封入体を認めた。錐体路の選択的変性は, 大脳皮質にまでおよび, 運動領野では, ベッツ細胞の脱落が著明であった。臨床情報(臨床経過, 神経学的所見, ALSの家族歴がないこと, 痴呆症状がないこと)ならびに以上の病理所見から, 孤発性の筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)と診断された。

本例では, 錐体路系に選択的な病変分布を認める一方, 感覚系(後根神経節, 後索など), 錐体外路系(大脳基底核), 自律神経系(脊髄中間外側核), 眼球運動関連諸核(動眼神経核など)には著変を認めず, 孤発性ALSの典型的な病変分布を示していた。臨床的に, 頸部・上肢筋優位の筋力低下・筋萎縮と呼吸器症状が優位であったが。これに対応するように, 筋萎縮は頸部・上肢や呼吸筋(横隔膜)で高度であり, 脊髄前角神経細胞の脱落は頸髄, 胸髄レベルで高度であった。

なお, 中枢神経系全般にわたり, 神経細胞はほぼびまん性に虚血性変化を来していたが, これは, 経過中に見られた呼吸不全が原因と考えられる。諸臓器所見では, 肺(左245:右320 g)には気管支肺炎の像を認めた。また, 腎(左155:右118 g)には急性尿細管壊死, 肝(1150 g)には小葉中心性壊死をみとめ, ショック状態が示唆された。

死因は, 臨床経過も加味し, ALSによる呼吸筋萎縮・不全に気管支肺炎が加わったための呼吸不全と考えられた。

剖検診断

1. 筋萎縮性側索硬化症
2. 気管支肺炎(左245:右320 g)
3. [ショック]: 1) 肝小葉中心性壊死(1150 g), 2) 腎急性尿細管壊死(左155:右118 g), 3) 脾うっ血(55 g)
4. その他の所見 1) 慢性腎盂腎炎 2) 左腎重複尿管

指定発言

本例は筋萎縮性側索硬化症(ALS)と考えられたが, ここではALSについて概説したい。ALSは1874年



図1. 脊髄前面の肉眼像。後根がよく保たれているのに比べて(矢印), 前根は萎縮し, 髄鞘の色調(白色)も減弱している(矢頭)。

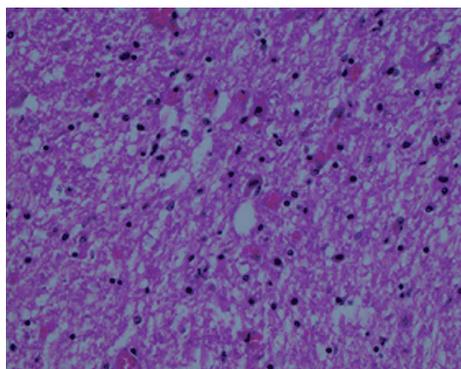


図2. 頸髄前角組織像。前角神経細胞の著明な萎縮・脱落とグリオシスを認める。

にシャルコーにより、初めて単一疾患として命名された。壮年期以降に発症し、有病率は2-6/10万人である。通常、一側手指の筋力低下と筋萎縮で始まり、他側上肢、さらに両下肢に及ぶ。その間に球麻痺、呼吸筋麻痺が加わり、数ヶ月-数年の経過で死亡する。

神経症状として、1) 球症状(嚙下障害、構音障害)、2) 上位ニューロン徴候(痙性麻痺)、3) 下位ニューロン徴候(弛緩性麻痺、筋萎縮、線維束攣縮、呼吸困難)を来す。亜型として、1)のみを進行性球麻痺(progressive bulbar palsy)、2)のみを原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis)、3)のみを脊髄性進行性筋萎縮症(spinal progressive muscular atrophy, SPMA)と呼び、以上の全てを総称して、運動ニューロン疾患(motor neuron disease, MND)という。

ALSの陰性徴候として、1) 感覚障害がない(ただし、家族性の中には後索症状をきたすタイプがある)、2) 膀胱直腸障害がない、3) 褥創ができない、4) 眼球運動障害がない、の4項目がある。

筋萎縮性側索硬化症の病型としては、1. 古典型ALS、2. 痴呆を伴うALS、3. 家族性ALS (FALS)、4. 若年型ALSの4型がある。このうち、Familial ALS (FALS)

はALS全体の10-15%を占め、原因遺伝子がCu/Zn superoxide dismutase (SOD1)であることが明らかにされている。古典的ALSの発症機序としては、FALSのようなSOD1の変異もないことから、酸化ストレスとグルタミン酸毒性が関与していると考えられている。すなわち、酸化ストレスによりミトコンドリアDNAの損傷がおこり、神経細胞死に至る。また、ALSではグルタミン酸トランスポーター (glutamate transporter, GLT1)の脳脊髄における発現が低下していることや、GLT1-mRNAの異常プロセッシングを認めていることから、グルタミン酸濃度の上昇が生じ、その結果、神経細胞内へのカルシウム流入の増加がおこり、神経細胞死に至ると考えられている。この知見をもとに、1) グルタミン酸の遊離を阻害し、2) NMDA受容体を非競合的に遮断し、3) 神経伝達のイオンチャンネルや、G蛋白依存性のシグナル伝達に作用して神経細胞保護的に働く作用を有するベンゾチアゾール系化合物であるリルゾール(商品名;リルテック)が開発され、臨床試験でも、リルゾール使用群患者群はプラセボ群に比し、生存確率の改善が認められている。