

Case22-2018 : 進行性の下肢脱力、繰り返す転倒、貧血を来した 64 歳男性

Dr. Molly E. Wolf (内科医) : 64 歳の男性が、進行性の下肢脱力と繰り返す転倒、貧血のためにこの病院を入院しました。

この患者はこの入院の 8 カ月前に疲労感と下肢の脱力を自覚するまでは健康状態はいつもどおりだった。それまでは彼は長い距離を歩くことができていたが、症状が出現して 3 カ月の間に、疲労感と下肢の脱力のために歩行中に何度も立ち止まって休まなければならなくなり、彼が歩ける距離は次第に短くなった。入院 5 カ月前には、足に断続性の感覚鈍麻と麻痺が出現した。入院 4 か月前には、外傷の既往がないにも関わらず、2 本の下歯が脱落した。

入院 4 か月前に、患者はガレージで倒れ、転倒により地面にあった物体につまずいた。彼は頭を打たなかったが、意識を失い、転倒後は立ったり、歩くときに補助が必要だった。彼はかかりつけ医の診察をうけた。診察時に、3 カ月間でのアルコール摂取量増加(毎晩グラス 6-7 杯)と、食事摂取を自発的に数カ月間制限して体重が減少したことを報告した。身体所見では、バイタルサインは正常だった。身長は 166.6cm で、体重は 128.4 kg (6 ヶ月前、体重は 140.6 kg だった)、BMI 46 だった。膝の上に脱毛があった。2 つの下前歯が欠けており、歯肉出血している部位があった。その他の身体所見は正常であった。患者は不健全なアルコール使用について忠告されたが、外来のアルコール中止プログラムへの紹介を拒否した。

次の 4 ヶ月間に、疲労と脚の衰弱が徐々に進行し、患者は座位から起き上がるために腕を使用する必要があった。彼は、さらに 3 回の転倒を経験し、患者によればそれは歩いている間に「膝が折れるような」現象であった。入院 2 日前に、患者は食料品の袋を運んでいる間に転倒し、地面に顔の左側を打った。いずれの転倒時においても、意識消失や軽度の頭痛、めまい、胸痛、呼吸困難、動悸、吐き気、失禁はなかった。患者は、長距離歩行を避けるために車椅子を借り、かかりつけのクリニックから精査のためにこの病院に紹介された。

クリニックの診察で、患者は左目の上に軽度の疼痛を訴えたが、頭痛や頸部痛、背部痛、尿閉、糞便失禁、発熱、悪寒、朝のこわばり、筋肉痛、筋肉腫脹、黒色便、下血、吐血はなかった。既往歴は、心房細動、高血圧、痛風、変形性膝関節症、胃食道逆流症と、7 年前に生検で診断されたバレット食道であった。この入院の 6 年前に Roux-en-Y 胃バイパスを受けていた。内服薬は、アロプリノール、アムロジピン、フロセミド、インドメタシン、ロサルタン、メトプロロール、オメプラゾール、リバロキサバン、ブプロピオン、シアノコバラミン、エルゴカルシフェロール、チアミンのサプリメントであった。患者は離婚し、一人で暮らし、店長として働いていた。喫煙歴はなかった。彼の父と兄は両方とも食道癌で死亡していた。

診療所で診察では、体温 36.3°C、血圧 139/81 mmHg、脈拍 98 回/分、呼吸数 20 回/分、経皮的酸素飽和度 98% (ルームエアー)であった。体重は 124.3kg だった。

紫斑が顔の左側にあり、右目の周囲に褐色の打撲痕があった。2 つの下前歯が欠けていた (図 1A)。心音は I 音と II 音は正常であり、雑音はなかった。呼吸音は、左右とも正常で、wheeze や rhonchi はなかった。腸蠕動音は聴取され、腹部は軟で、膨満はなく、触診で圧痛はなかった。肝臓は触知できず、脾臓の腫大はなかった。MMT は、股関節屈曲は 3/5、股関節伸長 4/5 であった。患者は、腕を使っても座位から立ち上がれなかった。その他の運動検査は正常であった。触診で、筋肉の萎縮、腫脹、圧痛はなかった。つま先から膝の上までの足のピンプリックで知覚の低下があった。軽い触診の知覚は、足底表面で低下していた。深部間隔は母趾で低下していた。反射は正常で、指鼻指試験も同様に正常だった。Babinski 徴候と Romberg 試験の評価は行われなかった。

毛は薄く、腕ではもろく、脚にはなかった。便は茶色で、潜血は陰性であった。その他の身体所見は正常であった。その患者は精査のために救急部に紹介された。

救急外来で行われた検査では Ca・P・Mg・TP・Alb・トロポニン T・CK・Vit B12・1.25-ジヒドロキシ Vit D・甲状腺刺激ホルモン・糖化ヘモグロビンは正常だった。尿検査では比重が 1.009（基準値：1.001～1.035）、pH が 5（基準値：5～9）、ケトン陽性で、尿中タンパク・尿糖・ビリルビン・血尿は陰性だった。HIV type1 p24 抗原と HIV type1・type2 抗体は陰性だった。その他の検査データを Table.1 に示す。次に画像検査が行われた。

頭部単純 CT では左顔面の軟部組織が腫大していたが、骨折や頭蓋内出血、梗塞、水頭症、腫瘤性病変などは認めなかった。胸部レントゲンでは骨性胸郭の変性変化を認めたが、肺炎や肺水腫の所見は無かった。

患者は入院し、普段の内服薬に加えて高用量のチアミン注射・葉酸サプリメント・マルチビタミン剤が処方された。内服・投与から 1 時間後、座位で患者の血圧は 89/47mmHg、HR は 90bpm となった。立位をとると BP 75/40mmHg、HR 100bpm だった。アムロジピン、フロセミド、ロサルタン、メトプロロールが中止され、静脈ルートから補液が施行された。2 日後、座位で BP 124/72mmHg、HR 91bpm まで改善したが、立位をとると BP 80/50mmHg、HR 89bpm だった。座位から立ち上がる際に、手での補助はほとんど必要なかった。右前腕の末梢ルート刺入部には直径 10cm の痣が生じた。

#### 《鑑別診断》

Dr. Susan E. Bennett：本症例の 64 歳男性では、労作時疲労感と下肢の脱力が進行し、その後に足の感覚鈍麻と麻痺が出現した。かかりつけ医に通院中、自宅での転倒エピソードがあったが意識消失は伴っていなかった。転倒はプライマリ・ケアでよく遭遇するプロブレムで、65 歳以上の高齢者の 30%が少なくとも年 1 回以上転倒している。転倒した患者を評価する場合、それが偶発的なものだったのか、あるいは特定されていない潜在的な原因があったのかを調べるのが重要だ。

#### ・高齢者の転倒

この患者によれば転倒の原因はガレージに置いてあった物につまずいたことらしいが、転倒患者というのは転倒したことにもっともらしい理由を作りたがる傾向がある。例えつまずいたり滑りやすい地面を歩いたりしても、人生の大半の時間を立って過ごす人にとって転倒というのは非日常的な出来事だ。つまずいた直後にバランスを保てるかどうかは股関節の屈筋や臀筋の強さにかかっているが、これは加齢とともに弱まる。転倒した患者が「ただつまずいただけ」と表現しても、私は患者に「10～20 年間に同じようなことがあったとしたら転倒したと思うか」と尋ねるようにしている。体幹の強さを試す「get up and go」テストでは、動的・静的の両方の可動性を評価できるが、これを利用すれば患者にとって筋力トレーニングのような理学療法が有用かどうか分かる。このテストでは椅子から立ち上がって 3m 歩き、U ターンして椅子に座るまでの時間を計測する。またこの患者には変形性膝関節症があったが、高齢者においては荷重のかかる関節の疼痛がさらに転倒のリスクを高める。患者の視覚検査では、加齢に伴う機能低下で姿勢の不安定性が生じる前庭機能や固有感覚の検査が有用だ。

#### ・起立性低血圧

この患者の繰り返す転倒は起立性（体位性）低血圧が原因だろうか。患者は降圧剤や利尿剤を内服しており、副作用としての起立性低血圧も高齢者における転倒の原因として一般的だ。入院後も患者は普段の内服薬と標準的なマルチビタミン剤、葉酸サプリメントを内服し、チアミンの投与を受けた。チアミン投与から 1 時間後、患

者の血圧がかなりの低値となったため降圧剤を中止し、補液が行われた。このときの検査では消化管出血、心筋梗塞、敗血症は否定的だった。その後 48 時間で患者の血圧は回復したが、数日間はかなり重度の起立性低血圧が遷延した。急速なチアミン静注は低血圧を起こしうるが、症状は一時的である。しかしながら、この患者は様々な転倒のリスクファクターを有していたが、最も懸念されたのはアルコール摂取だった。

#### ・アルコール摂取患者の転倒

もしこの患者をクリニックで診察したのが私だったら、最初の転倒エピソードはアルコール摂取が原因でないか強く疑っただろう。患者は 3 ヶ月の間、1 日に最高でグラス 6~7 杯のワインを摂取していた。また患者は Roux-en-Y 法によるバイパス術を受けていたため、アルコール摂取直後から血中アルコール濃度が高くなりやすい状態だったと考えられる。Roux-en-Y 法によるバイパス術を受けた患者では、それまでに過剰な飲酒歴が無くともアルコール使用障害が起こる可能性がある。またアルコール小脳変性症を来せば歩行障害や転倒の可能性もあるが、典型的には 10 年以上のアルコール大量摂取後にしか発症しない。アルコール性の末梢神経障害は足の運動麻痺や感覚鈍麻を起こす可能性があり、急速な体重減少は下肢の脱力を来しうるため、どちらも転倒リスクを高める。

#### ・栄養失調患者の転倒

最初の転倒から 4 ヶ月後のクリニック再受診時までには、患者は複数回転倒して受傷しており、日常生活を安全に過ごすため車椅子をレンタルしていた。かかりつけ医の詳細な神経診察によって股関節の屈曲・伸展力の低下と、感覚・固有感覚（閉眼していても自分の体の位置が分かる感覚）の変化が明らかになり、ビタミン B12 欠乏症のような栄養失調に関連した亜急性の神経変性の可能性が出てきた。患者はアルコール摂取によるビタミン・ミネラル摂取不足と、消化管バイパス術によるビタミン・ミネラル吸収機能低下のため、栄養失調になるリスクが高かった。患者の自己申告では処方されたビタミン B12・ビタミン D のサプリメントは毎日内服しているということで、実際に正常範囲を維持していた。しかしマルチビタミン製剤については毎日内服できていなかったため、その他の栄養失調が存在する可能性はあった。経口摂取された銅は胃酸によって安定化し、胃・近位小腸から吸収される。Roux-en-Y 法によるバイパス術後の銅欠乏症は、ビタミン B12 欠乏症に類似した脊髄神経疾患をきたす原因として認知度が高まってきている。

この患者は全てのビタミン B 欠乏症のリスクがあったが、自己申告ではチアミンのサプリメントはきっちり内服しており、脳症の症状も無かった。例えば車椅子をレンタルするという判断からは高度な遂行機能がうかがわれる。一方で患者は葉酸のサプリメントは内服していなかったため、葉酸単独の欠乏が、緩徐に進行する感覚障害優位の末梢神経障害の原因になっていた可能性はある。

入院時検査では糖尿病、神経梅毒、HIV 感染症、ライム病といった神経障害を引き起こす疾患が除外された。CK は正常値であり純粋な筋原性の疾患も除外された。

この患者で頭を悩ませたのは深部腱反射が正常であった点で、これは末梢神経障害を来す大半の疾患に合わなかった。可能性としては末梢神経障害（アルコール摂取や葉酸欠乏症が原因）に加えて、一般的に反射亢進を示す亜急性の神経変性（銅やビタミン B12 欠乏症が原因）が混在することで、一見正常の反射のように見えている可能性はあった。慢性アルコール中毒患者に対して電気生理学的検査を実施したところ、32%が末梢神経障害、24%が自律神経障害を有していたという報告もある。アルコール使用障害の患者で最も多い栄養失調は葉酸・チアミン・ビタミン B6 だ。

ビタミンの補充開始から2日後、それ以外の治療は全く行っていなかったが、患者は支えなしで立てるようになり、倦怠感と脱力も劇的に改善した。緩徐進行性の労作時疲労感と脱力を症状とし、ビタミン補充に著明に反応する疾患といえば1つしかない。ビタミンC欠乏が原因となる壊血病である。

#### ・壊血病

ビタミンCは多くの果物や野菜に含まれるが、ビタミンCの含有量を損なわないためには適切な調理が必要だ。この患者はいわゆる『独身壊血病』を発症するリスクがあった。つまり、パートナーがおらず自分で食事を用意するため、果物や野菜をほとんど食べず、頻回に外食したり大量に飲酒したりする男性に起こるビタミンC欠乏症だ。第3回米国国民健康栄養調査では男性14%と女性10%でビタミンC欠乏症が認められた。

他の哺乳類と比較して、人間はビタミンCを合成することができない。ビタミンCは多くの酵素反応で電子供与体として働くほか、カテコールアミンの合成にも不可欠な必須栄養素だ。これに加えて、ビタミンCはアドレナリンα受容体に結合し、アドレナリンによる受容体活性化を促進する作用があることが実験で分かっている。ショック状態における血管運動の不安定性は、壊血病患者の突然死の主な原因と考えられている。

この患者では、起立性低血圧、痣、歯の脱落を伴う出血、増悪する疲労感と、マルチビタミン補充開始後の急速な脱力の改善の全てが壊血病に一致していた。さらに、重度のアルコール摂取はビタミンCの吸収量を減少させ、壊血病の進行に拍車をかける。

壊血病は末梢神経障害に関わることはないが、この患者においては葉酸欠乏や末梢神経・自律神経に対するアルコールの毒性など、他の要因で説明することができる。壊血病患者は一般的に大球性貧血を呈するが、この患者では低ナトリウム血症と尿中ナトリウム量低値があり、体液減少があったと推測される。また鉄欠乏症があった可能性も高いため、見かけ上MCVが正常になったのかもしれない。RDW(赤血球容積分布幅)は正常上限と高く、この患者の赤血球サイズがばらついていた可能性が示唆される。鉄吸収はビタミンCによって促進され、Roux-en-Y法によるバイパス術で制限される。この患者では壊血病で有名なコラーゲン合成傷害による皮膚症状は認められなかったが、その他多くの点で壊血病が最も疑わしかった。この患者の症状全てをビタミンC欠乏症で説明することはできないが、ビタミンC欠乏症と同様の理由で他のビタミンの欠乏症が生じているためであろうと推測された。壊血病の診断を確定するため、血中ビタミンC測定を行った。

Dr. Meridale V. Baggett :

Dr. Schmitt、この患者を最初に診察したときの印象はどうだったか。

Dr. William P. Schmitt :

最初の転倒エピソード後に私が初めてこの患者を診たときは、ただ夜中に躓いただけだと思った。それよりも飲酒の方が気になったため、診察時間の大半をアルコール摂取量と健康への影響に関する話に費やした。私は患者にアルコール使用障害の外来治療を勧めたが、患者は拒否した。

前回の受診から4ヶ月後、さらに3回転倒した患者は車椅子に乗って現れた。歩くことはできず、顔の痣は広がっていた。私は患者を救急科に連れて行き、頭部外傷と神経診察で明らかになった下肢の脱力について精査を行った。入院から2日後、ビタミン補充により患者の病状は急速に回復した。ちょうどそのとき私は『Master and Commander』から始まるPatrick O'Brianの著作シリーズを読んでいて、患者の病室を訪れた際、患者のぶくぶくした歯茎・歯の脱落・痣・手や足の脱毛といった症状が、『囚人護送艦、流刑大陸へ』登場するDr. Maturinの壊血病患者の症状に似ていることに気付いた。壊血病なら起立性低血圧や血管緊張の消失も説明がついた。

## 《臨床診断》

ビタミン C 欠乏症（壊血病）

## 《Dr. Susan E. Bennett の診断》

壊血病を原因とした増悪する脱力感と転倒エピソード。微量元素不足による末梢神経障害と貧血。

## 《診断のための検査》

Dr. Jason M. Baron :

検査で多数のビタミンとミネラルの不足が明らかになり、葉酸（2ng : 基準値は>4.7）、ビタミン B6 (<2µg : 基準値 5~50)、ビタミン C (<0.1mg : 基準値 0.4~2.0) と著明に低下していた。亜鉛は中等度の欠乏で、銅とセレンウムは正常下限だった。このときビタミン B1 (チアミン)、ビタミン A、ビタミン E、25-ヒドロキシビタミン D は測定されていない。

血清葉酸レベル低値に加えて、この患者では赤血球葉酸量も低下していた。しかしながら米国臨床検査学会の Choosing Wisely ガイドラインは、赤血球葉酸量の測定を推奨していない。血清葉酸レベルは直近の葉酸摂取量によって大きく変動するため、サプリメントなどで補充を開始した患者では葉酸欠乏を正確に評価することが困難だ。この理論に則ると、赤血球葉酸量は直近の葉酸摂取量に左右されず、長期的な葉酸量を反映する（赤血球の寿命の間を反映）ため血清葉酸レベルより有用であるように見える。しかしながら赤血球葉酸量アッセイは一般的には血清葉酸量より正確性を欠き、臨床現場においてほとんど役に立っていない。

25-ヒドロキシビタミン D は測定されていないが、ビタミン D の活性型である 1,25-ジヒドロキシビタミン D は正常だった。しかし、本来ならビタミン D 欠乏症の評価には 25-ヒドロキシビタミン D の測定が適切だ。なぜなら著明なビタミン D 欠乏状態においても、1,25-ジヒドロキシビタミン D は正常な時があるからだ。内分泌学会の Choosing Wisely ガイドラインでも、高 Ca 血症患者や腎疾患患者など特定の状況を除いて 1,25-ジヒドロキシビタミン D 測定は推奨されていない。これらを総合すると、今回のケースの最終診断はビタミン C 欠乏症（壊血病）、葉酸・ビタミン B6・亜鉛欠乏症となる。

## 《治療マネジメントの検討》

Dr. Fatima C. Stanford :

必須ビタミンと栄養は胃、小腸、大腸から吸収されるため、消化管バイパス術を受けた患者ではビタミン欠乏症のリスクが高まる。肥満手術を受けた患者は、生涯にわたって毎日マルチビタミン・ビタミン B12・クエン酸 Ca・ビタミン D3 といったビタミン剤を内服する。肥満手術後に最も欠乏しやすいのはカルシウム・ビタミン B12・ビタミン D・鉄で、逆に欠乏しにくいのはビタミン B1 (チアミン)・銅・亜鉛と言われている。

この患者が受けた Roux-en-Y 法によるバイパス術はかつて最も行われていた肥満手術だが、今はスリーブ状胃切除術が上回っている。肥満手術を受けた患者を評価するときには、欠乏しやすいビタミンや微量栄養素が変わるため、臨床医は手術の術式に注意する必要がある。例えば Roux-en-Y 法によるバイパス術を受けた患者の 10~20%で銅欠乏症が起こるが、スリーブ状胃切除術を受けた患者では 1 例しか報告されていない。この患者はビタミン D・ビタミン B12 のサプリメントを内服しており、アルコール摂取が判明してからはチアミンのサプリメントとも追加されていた。しかしマルチビタミン剤は毎日内服していなかったため、ビタミン C や葉酸といった他の欠乏症が起こるリスクはあった。今回の症例では医療チームの全メンバーが、肥満術後のビタミン剤内服

の重要性を繰り返し患者に伝えることの必要性が強調された。

**Dr. Schmitt :**

今回の経験で、私はルーチンで患者にアルコール摂取について尋ねることの重要性を感じた。自分が長く診察している患者においては、特に。この患者は数年間は禁酒していたが、離婚のストレスから飲酒を再開してしまった。もし私が AUDIT-C (アルコール使用障害特定テスト) のような有効性が証明されたスクリーニングテストを外来で繰り返し行っていれば、患者が飲酒を再開したことにもっと早く気付けただろう。初診患者は全て AUDIT-C でスクリーニングするようにしているが、長く通院している患者の再診時に毎回スクリーニングは行っていなかった。過去にアルコール使用障害の既往歴があったり、ストレスの大きいライフイベントが生じた場合には、再度スクリーニングを行うことで問題のあるアルコール摂取を拾い上げ、その重症度の評価と適切な治療介入に繋げることができるだろう。専門家による短期間の治療介入で、有害な飲酒習慣は減少させることができるし、カウンセリングや内服治療が必要な重症アルコール使用障害の特定にもつながる。

この患者は退院してから3ヶ月間、毎月私の外来を受診した。3ヶ月の時点で素晴らしい回復を見せ、禁酒を維持していた。杖なしで歩行ができ、フルタイムで働いていた。起立性低血圧と貧血は治癒し、手と足の毛も生えてきていた。不幸なことにこの外来受診から3ヶ月後、患者はアルコール使用障害の治療を行っていたにも関わらず再度飲酒を始めてしまった。このアルコール使用障害の再発中に患者は酔った状態で転倒し、脳出血にて命を落とした。

・最終診断

ビタミン C 欠乏症 (壊血病)、ビタミン B6・葉酸・亜鉛・セレンウム欠乏症、アルコール使用障害