

Case 12-2019 : A 60-Year-Old Man with Weakness and Difficulty Chewing

この病院の神経科クリニックで60歳の男性が衰弱と咀嚼困難のために診察された。このプレゼンテーションの6ヶ月前に、患者の肩や腕の筋肉に脱力が生じ、物を運ぶのが困難であることがわかりました。彼はまた胸や肩の筋肉のけいれんに気づいた。この発表の4か月前に、患者は食べ物を咀嚼するのが困難になり始めました。彼は食事の始めに軽度の咀嚼の困難さを感じました、そして、食事の間に重症度は増しました。衰弱と咀嚼困難は持続し、そしてこの発表の5週間前に、患者は別の病院の神経科クリニックで評価されました。彼は、過剰な唾液分泌、話しにくさ、軽い便秘、3ヵ月かけて3.6 kgの体重減少を報告しました。関連する痛み、しびれ、息切れ、記憶障害、膀胱機能または気分の変化はありませんでした。患者が網膜剥離の矯正のために手術を受けた後、慢性複視は約30年早く発症した。複眼は変化せず、どちらの眼を覆っても改善された。診察時に、患者の話し方は流暢で、構音障害はありませんでした。眼筋麻痺も眼瞼下垂も長期の注視もありませんでした。顔面筋力および顎強度の試験の結果は正常であった。運動テストでは、両外側の肩部外転および肘屈曲の強度以外は、腕と脚に完全で対称的な強度でした。これは4/5以上であった。三角筋の萎縮と攣縮が見られた。深部腱反射は腕の中で3+で対称的であった。腎臓、肝臓、甲状腺機能の検査の結果と同様に、電解質、グルコース、ビタミンB12(コバラミン)、銅、亜鉛、水銀、砒素の血中濃度は正常でした。全血球数、赤血球沈降速度、およびクレアチンキナーゼレベルは正常でした。ライムおよび梅毒抗体のスクリーニング試験は、抗体および筋肉特異的チロシンキナーゼに対する抗体の結合、調節および遮断についての試験と同様に陰性であった。造影剤の静脈内投与後に行われた胸部のコンピュータ断層撮影(CT)は陰性であった。造影剤を投与せずに頭部の磁気共鳴画像法(MRI)を実施した。T2強調画像は、非特異的な、最小限の、両側性白質疾患、慢性の小血管虚血性疾患と一致する所見を示した。頸椎のMRIでは、正常な頸髄と軽度の頸椎症が明らかになった。ピリドスチグミンによる治療が開始され、患者はさらなる評価のためにこの病院に紹介された。当院に提出された患者は、ピリドスチグミンは自分の衰弱や慢性的な複視に何の影響も及ぼさなかったが、咀嚼困難は改善したと報告した。しかしながら、治療開始後5週間で、ピリドスチグミンによる治療を継続したにもかかわらず咀嚼困難性が悪化した。患者は脚の新たな脱力を報告したが、座位からの立ち上がりは困難であった。彼はまた攣縮の頻度の増加および家で1つの転倒を報告した。彼は高血圧、治療されたライム病、乾癬、および胸椎の外傷性圧迫骨折の既往がありました。手術には白内障摘出術および網膜剥離の矯正が含まれた。彼には既知のアレルギーはありませんでした。薬には、ピリドスチグミン、ヒドロクロロチアジド、イルベサルタン、ゾルピデム、マルチビタミン、および局所用カルシポトリエンが含まれていました。彼は毎週2杯のアルコール飲料を飲み、タバコを吸ったり違法薬物を使ったりしなかった。神経疾患の家族歴はありませんでした。

当院での検査では、患者の体温は 36.4℃、血圧は 146 / 82mmHg、脈拍数は毎分 66 回、呼吸数は毎分 16 回、酸素飽和度はルームエアーで 99%でした。BMI (キログラム単位の体重をメートル単位の身長²で割ったもの) は 22.7 であった。患者の精神状態は正常でした。脳神経検査では、両眼に存在していたが右側で最も顕著であった上向きの外斜視が明らかになった。眉毛の上昇がわずかに減少し、そして緩やかになり、そして目の閉鎖および頬の膨張に対して軽度の弱さがあった。舌の動きは速くても頬への反対運動の動きは弱かった。舌側構音障害が観察された。

側頭筋、肩甲骨周囲筋、胸筋、大腿四頭筋、および内因性の手の筋肉の大部分が減少していた。顔面、舌、体幹、大腿四頭筋、および腕にびまん性の攣縮が観察された。いくつかの攣縮は指の動きをもたらすのに十分に強力でした。腕と脚の内在する手の筋肉と近位の筋肉に軽度の衰弱が見られました。深部腱反射は、腕では非対称に、脚では正常に活発でした。足底屈筋の反応はありました。感覚、調整、および歩行は正常でした。女性化乳房を認めた。残りの試験は正常でした。クレアチンキナーゼレベルは 1 リットル当たり 498 U (基準範囲、60~400) であり、そして血清タンパク質電気泳動の結果は正常であった。ヒト免疫不全ウイルス 1 型および 2 型抗体ならびに p24 抗原に関する血清検査は陰性であった。

診断検査を実施した。

鑑別診断

この患者の衰弱の原因を特定するための鑑別診断を作成する際の最初のステップは、神経系の疾患プロセスを特定することです。自発的な運動の制御は、脳の前頭葉の一次運動野にある上部運動ニューロンによって仲介されています。これらの上部運動ニューロンは、皮質脊髄路を通して軸索を下向きに投射し、脳幹および脊髄の前角の下部運動ニューロンに達する。下部運動ニューロンは末梢神経を通して運動軸索を投射し、末梢神経は最終的に神経筋接合部を通して骨格筋線維を制御する。神経系のこれらの部分のいずれかに影響を及ぼす病変は脱力感を生じることがあります。

この患者は、眼球の筋肉 (脳神経によって神経支配される頭頸部の筋肉) および腕および脚の筋肉の全般的な衰弱を示した。脳または脳幹におけるプロセスがこの弱さのパターンを生み出すためには、一次運動野の大部分または両側の下行皮質脊髄路への損傷が存在する必要があるだろう。このような広範囲の病変は他の近くの構造物に損傷を与え、意識障害、感覚喪失、またはこの患者には見られなかった他の障害を引き起こします。原発性脊髄機能障害 (ミエロパチー) も延髄障害を引き起こさないのを除外することができます。全体的に見て、この患者のびまん性の主に近位側の脱力は末梢神経系の障害を示唆していません。さらなる局在化は、患者の他の徴候と症状で考慮されます。

ミオパチー

この患者のクレアチンキナーゼレベルがわずかに上昇しているのは、ミオパチーを示していますか？ クレアチンキナーゼレベルの上昇はミオパチーに特異的ではなく、神経障害性疾患にも見られます。例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の約40%はクレアチンキナーゼレベルが上昇しており、そのレベルは通常正常範囲の上限の1~2倍です。1クレアチンキナーゼレベルのより著しい上昇（>10倍 正常範囲の上限）は、ミオパチーに対してより特異的です。さらに、萎縮の存在はミオパチーと両立しますが、攣縮はそうではありません。全体として、ミオパチーはこの患者には考えにくい診断です。

神経筋接合部障害

患者は咀嚼が困難であることを報告したが、これは食事の過程で悪化し、その結果、疲労感が弱まることを示している可能性がある。疲労性の衰弱は、重症筋無力症、シナプス後神経筋接合部に影響を与える自己免疫疾患の特徴です。重症筋無力症における罹患筋肉の分布は様々であるが、近位および眼球の筋肉の衰弱が一般的である。しかしながら、この患者の症状のいくつかの側面は、重症筋無力症を起こしにくくします。第一に、重症筋無力症患者における最も一般的な徴候である、外眼筋の衰弱の証拠はなかった。彼は眼瞼下垂症がなく、彼の複視は慢性であり、そして検査では目の筋肉の新たな疲労しやすさを示唆するであろう所見はなかった。第二に、重症筋無力症に関連する自己抗体の検査は陰性でした。重症筋無力症患者の中には、孤立性眼重症筋無力症患者の50%を含む、血清陰性の患者もいます。しかし、眼球領域外の筋力低下を引き起こす重症筋無力症患者のわずか10~20%が血清陰性である。最後に、この患者はピリドスチグミンによる治療の前に攣縮がありました。そのような治療は、重症筋無力症患者に攣縮を引き起こす可能性があるが、ピリドスチグミンの非存在下で攣縮の存在は代替診断を示唆する。

ランバート・イートン筋無力症候群は、シナプス前神経筋接合部に影響を及ぼす自己免疫性または腫瘍随伴性の疾患です。それは、外眼筋の相対的な温存とともに衰弱を引き起こします。しかし、攣縮は予想されず、反射は通常、ランバート・イートン筋無力症候群の患者では軽減されます。

この患者の筋肉のけいれん、萎縮、および攣縮は、運動ニューロンの機能不全の徴候であるため、局在化に役立ちます（NEJM.orgのこの記事の全文で利用可能なビデオ1を参照）。そのような徴候は、下部運動ニューロンに影響を与える障害、あるいはそれらから突き出る運動軸索に影響を与える障害（多発性神経障害または神経障害）によって引き起こされ得る。

神経障害

ほとんどの神経障害は主に遠位側の脱力を引き起こしますが、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどの脱髄性神経障害は近位側の脱力を引き起こす可能性があります。しかしながら、この患者に見られる程度の衰弱を引き起こすであろうニューロパチーは、典型的にはこの患者には見られない感覚的徴候または症状もまた引き起こすであろう。1つの重要な例外は、感覚喪失を引き起こさない多巣性運動神経障害である。多巣性運動性ニューロパチーは、腕と脚の潜行性、進行性、非対称性の衰弱を引き起こす免疫媒介性の脱髄性多発ニューロパチーです。神経伝導検査は、一般的に脱髄の特徴的な特徴を明らかにします。多巣性運動神経障害は治療可能な疾患です。免疫グロブリンの静注治療後に症状が改善することがよくあります。しかしながら、この患者では、両腕の衰弱の急速な進行および眼球の関与により、多巣性運動神経障害が起こりにくくなる。

運動神経の病気

この患者の年齢層で発生する最も一般的な運動ニューロン疾患はALSです。これは上と両方の運動ニューロンに影響を与える変性疾患です。ALSの弱さの分布はさまざまです。腕と脚の潜伏的で非対称な弱さが最も一般的です。25~40%の患者が孤立した延髄障害を呈します。患者の10%未満は、この患者で見られた対称的な近位の脱力を呈する。ALSの臨床診断を受けるためには、患者は下部および上部運動ニューロン変性の両方の徴候、体内の領域内および領域間の進行性の広がり、および代替診断を示唆する検査所見、電気診断または画像所見がないことが必要である。患者、下運動ニューロン機能不全の徴候には筋痙攣、萎縮、および攣縮が含まれていた。体の領域内（腕の脱力が新しい筋肉に影響を与える）および体の領域間（腕の脱力後に発生する眼球の脱力を伴う）に衰弱の広がりがあった。

この患者は、上部運動ニューロン機能不全の徴候がありましたか？ 攣縮および反射亢進は、上部運動ニューロン疾患の最も容易に識別可能な徴候である。反射があまりにも活発であると考えられるしきい値は主観的なものになることがあり、それは診断的価値が高いときには不快な状況になることがあります。身体検査で下部運動ニューロン機能障害の兆候の存在についてあいまいさがある場合、電気診断研究は下部運動ニューロン機能障害の検出のための代替マーカーを提供します。上部運動ニューロン機能障害の検出に関して臨床的に検証された代用物は存在しない。しかし、著しい萎縮や攣縮が腕や脚にある場合は、反射亢進が予想されます。これらの知見の存在下での正常な反射の保存は同時発生の上部運動ニューロン機能不全を示すと主張されてきた。したがって、私はこの患者の腕の活発な反射を上部運動ニューロン機能不全の徴候と見なしています。

この患者でALSの診断を確定する前に、他にどのような疾患を考慮しなければならないでしょうか？ 進行したALSに似ている疾患はあるとしてもごくわずかですが、多くの疾患はALSの診断をするために使う徴候の一部を示すことがあります。各精密検査は、個々の患

者に見られる所見に合わせて調整する必要があります。この患者では、頸髄症、ビタミン B 12 欠乏症、銅欠乏症、甲状腺機能亢進症など腱反射亢進を起こす他の原因はラボデータや画像診断で除外されています。ALS が疑われる患者の中で多巣性運動神経障害は、下位運動障害を引き起こす最も考えられる鑑別疾患ですが、今回の症例では考えにくい。

脊髄球性筋萎縮症（ケネディ病）は、この患者における運動ニューロン機能不全の鑑別疾患として考慮に値します。脊髄球性筋萎縮症は X 染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート拡大によって引き起こされるので、男性だけに起こる遺伝性の下位運動ニューロン疾患です。遠位筋より近位筋優位に左右対称な筋力低下が 30 歳から 60 歳の間で起こってきます。球麻痺がよく見られ、舌の萎縮やあごの線維束性収縮がよく見られます。ほとんどの患者にアンドロゲン非感受性の徴候が見られ、この患者にもある女性化乳房が最も一般的な徴候です。ただし、今回の症例での症状の進行速度は脊髄球性筋萎縮症の可能性を下げます。この疾患では数十年の時間をかけて症状が進行し、典型的な患者は 20～30 年後に車椅子を使用する必要が出てくるからです。

最後に、この患者の易疲労感は ALS の診断と一致するでしょうか？反復刺激による易疲労性は神経筋接合部障害に限定されず、ALS 患者にも認められます。実際、ALS や他の疾患でも神経筋接合部の二次性機能障害を引き起こし得ます。ALS によって運動ニューロンが失われるにつれて、生き残っている隣接する軸索が神経支配のない筋繊維を再度支配しようとし、未熟な神経筋接合部の形成をもたらします。反復的な神経刺激に対する異常な減少反応は通常神経筋接合部障害に関連していますが、ALS 患者の 4 分の 1 以上で認められます。

亜急性に拡散する筋力低下ならびに上位と下位の運動ニューロン障害が同時に認められることは ALS の診断と一致しています。私は電気診断検査は下位運動ニューロンの変性を確認し、ALS に似た障害を除外するために行われたと思います。

この患者を評価したときの臨床的印象および診断アプローチは何でしたか？

我々の臨床的印象としてはこの患者が運動ニューロン疾患、特に ALS を患っていたということでした。診断評価の次のステップとして、神経伝導検査を行いました。予想通り、感覚神経活動電位は正常でした。複合筋活動電位は腕では正常な振幅を示し、脚では低振幅を示した。神経伝導速度は正常であり、これによって末梢神経髄鞘形成の障害の可能性はなくなった。神経伝導検査のこれらの結果は、彼の症状の原因としての大線維神経障害と一致していませんでした。

針筋電図検査は、腕、脚、胸郭の傍脊椎領域、および顔の 4 つの領域の筋肉で行われました。小型の記録用針電極を患者の筋肉内に配置し、安静時と自発的収縮を評価しました。安静時には、4 つの領域すべての筋肉が線維束攣縮（下部運動ニューロンの過敏性を示す）や線維自発電位および陽性鋭波（筋線維の神経支配の喪失を示す）を示しました。筋収縮では、記録された運動単位活動電位は異常に高くそして長く見えました（慢性的な再神経

支配を示す)。運動単位活動電位は、未熟神経筋接合部の伝導速度の変動に起因する筋線維活動電位の非同期発火によって多相的に見えました。さらに、異常な運動単位活動電位の Recruitment の減少も認めました。Recruitment (動員) とは筋収縮力を増大させるために、収縮を強めるにつれてより多くの運動単位を規則正しく活性化させるということです。Recruitment の減少は前角細胞の喪失を示唆します。重度の脱神経と再神経支配の変化はすべての領域で見られ、特に咬筋と腕の筋肉で顕著でした。この所見は患者の急速な疾患進行を反映し、咀嚼困難や腕の筋力低下という主な症状を裏付けました。頭蓋筋の関与があることから多発性神経根障害を除外しました。低振幅で持続の短い活動電位ではなかったことからミオパチーを除外しました。

3 Hz の周波数で行われた神経反復刺激試験は、脊髄副神経で 29.2%、顔面神経で 11.9% の振幅減少を伴う異常な所見を明らかにしました。10% を超える振幅減少は、重症筋無力症などの原発性神経筋接合部障害に典型的に関連します。しかしながら、この異常な減少所見はこの患者でみられた、未熟な神経筋接合部の形成を介して神経筋伝達の二次性機能不全を引き起こしているという病態によって説明することができます。

要約すると、電気診断検査は身体のすべての領域（頭蓋、頸部、胸部、および腰仙部）を含む広範な下位運動神経障害を確認した。検査結果は重症かつ急速に進行する病気の可能性を高め、他の鑑別診断を除外しました。頸部および腰仙部における上位運動ニューロン機能障害の徴候からは臨床診断は ALS となりました。

Discussion of management

この患者はこの病院の集学的な ALS クリニックに紹介されました。集学的ケアは ALS 患者の標準的なものであり、複数の専門分野にわたる協調的なケアを可能にします。集学的アプローチは生活の質および健康上の転帰の改善と関連しています。

患者は診断当時に食品医薬品局によって承認された ALS の唯一の治療薬であったリルゾールで治療されました。当初、日常生活の活動を制限する腕の筋力低下によって顕著な機能的限界がありました。彼には嚥下障害はありませんでしたが、堅い食物を嚙むことが困難でした。作業療法士および言語聴覚士にコンサルタントしたところ、補助器具および食事療法の変更について提案されました。携帯型肺活量測定法で測定したところ、彼の呼吸機能は正常範囲内でした。

診断後 6 ヶ月の間に、患者は急速な疾患進行を示しました。彼の腕は完全に麻痺し、日常生活のすべての活動で援助が必要となりました。この病気は脚や呼吸器系を含む体の他の部位にも広がります。脚の脱力は持久力の低下として現れ、複数回転倒しました。理学療法士が彼の歩行を評価し、足首装具が処方されました。これにより転倒の頻度を大きく減らし、機能的な可動性をもたらしました。また、労作時の呼吸困難および弱い咳を含む呼吸器系の問題も発生しました。

診断の 6 ヶ月後、患者の努力肺活量は、年齢、性別、身長の前測値の 69% まで低下してい

ました。咳補助器具が処方され、患者はインフルエンザと肺炎の予防接種を受けました。うつ病はカウンセリングとセルトラリンで治療されました。けいれんはメキシレチンで治療されました。診療所からの彼の家までの距離および彼の進行性の障害のため、訪問診療は遠隔医療によって補完されました。

患者の病気は進行し続けているので、彼は電動車椅子と非侵襲的換気を受けました。彼は家族と在宅医療チームによって世話をされました。会話を制限するほどの呼吸困難の進行や、軽度の構音障害が出現したが彼は会話能力を保持し続けた。彼は診断から約 1 年後にホスピスケアに入所し、ケア開始後 3 ヶ月で死亡した。ALS 患者の間で病気の進行には著しい差があるものの、彼は発症から 23 ヶ月と平均より短い生存期間で死亡しました。彼は ALS という疾患の理解を深める私たちの研究に志願し、死後彼の脳と脊髄は教育と研究の目的で寄付されました。

Pathological discussion

剖検が行われた。直接死因は急性出血性気管支肺炎でした。

脳は正常重量 (1340g) であり、半透明の髄膜と正常な回旋パターンを伴っていました。淡い黒質以外に、大脳、小脳、脳幹、または脳神経に異常は認められませんでした。腹側の脊髄根は著しく萎縮していました (図 1A および 1B)。運動皮質のルクソールファストブルーとヘマトキシリン・エオシンの二重染色では、運動ニューロンのわずかな減少を明らかにしたが、グリア線維性酸性タンパク質の染色では、特により深い皮質層において反応性星状細胞を明らかにした (図 1C および 1D)。TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP-43) の染色は陰性であり、ほんのわずかなニューロンだけがやや異常なユビキチン染色を示しました。中脳、髄質、および脊髄の大脳脚の皮質脊髄路は均一な染色を示し、ミエリン染色での明らかな不染帯は見られませんでした (図 1E および 1F)。

黒質は正常数のニューロンを有していました。橋は目立ちませんでした。5 番および 12 番の脳神経核は反応性神経膠症を有するニューロンが枯渇し、そして時折 TDP-43 ニューロン封入体および神経突起を有していました (図 2A、2B および 2C)。頸髄における前角ニューロンの重度の喪失 (図 2D) ならびに腰髄 (図 2E) および胸髄における前角ニューロンの軽度の喪失がみとめられました。TDP-43 封入体、ならびにユビキチン封入体は、頸部および腰部の両方の領域の前角ニューロンに見られました (図 2D および 2E)。軸索スフェロイドは前角に存在していました。他の所見としては、海馬の CA3 領域にちらほらとタウ陽性神経原線維変化および白質における軽度の動脈硬化症が認められました。小脳は正常でした。

これらの観察結果は、TDP-43 タンパク質症に関連した、主に脳幹および上部脊髄に影響を及ぼす ALS の臨床診断を裏付けます。上位運動ニューロン障害の臨床的徴候にもかかわらず、軽度の神経膠症の存在および皮質脊髄路が保たれていることから判断されるように、上位運動ニューロン損失の程度は比較的軽度であった。TARDBP 遺伝子によってコードさ

れるタンパク質であるニューロンのうち TDP-43 の蓄積は、散発性 ALS、および ALS と前頭側頭葉変性症の組み合わせと関連しています。この患者には前頭側頭葉変性の所見はありませんでした。

Anatomical diagnosis

TAR DNA 結合タンパク質 43 タンパク質症を伴う運動ニューロン疾患

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

急性気管支肺炎