

60歳の男性が、労作性呼吸困難の悪化と非喀痰の咳の生産性の2日間の歴史を緊急治療部に提示しました。先月、彼は固形物と液体の両方に進行性の嚥下障害を起こし、4.5kgの体重減少を示しました。この発表前の10年間で、彼の体重は84kgから48.5kgに減少しました。

主な問題は、急性呼吸困難および咳、亜急性嚥下障害および体重減少、ならびに実質的な慢性的な体重減少である。嚥下障害は、口腔咽頭または食道疾患によって引き起こされる可能性があります。患者が固形物と液体の両方を飲み込むのが困難であるということは、食道内腔への侵入（食道癌や狭窄など）というよりは食道運動障害（例えばアカラシア）を示唆している。彼の最近の体重減少は、嚥下障害の原因からの栄養摂取制限の結果である可能性があり、または基礎となる閉塞性癌の異化作用を反映する可能性があります。

嚥下障害と呼吸困難は複数の方法で関連している可能性があります。嚥下障害は誤嚥の素因を与える可能性があります、それは急性の化学的または感染性肺炎または慢性間質性肺疾患を引き起こす可能性があります。強皮症などの全身性疾患は、肺と食道に同時に影響を与える可能性があります。びらん性食道癌または気管支癌または感染症は、隣接する内腔に侵入し、気管食道または気管支食道瘻を引き起こす可能性があります。

おそらく嚥下障害に対応するために彼の無意識のうちに彼のカロリー摂取量を制限したため、患者は10年間で体重の半分近くを失いました。吸収不良や食物へのアクセスの低下、あるいは食物への関心の低下は、癌や結核などの異化過程よりも10年以上検出されない可能性があります。この発表の前の2日間の呼吸困難と咳と1ヶ月の嚥下障害が体重減少の彼の10年に関連しているかどうかは不明である。

患者の病歴には、白内障摘出術、眼内レンズ移植術、ステント留置を伴う冠動脈血管形成術などがあり、どちらも入院の14年前に行われました。彼は薬物の使用、新しい環境への曝露、および最近の旅行はないと報告した。彼は養育施設で育ち、彼と彼の兄は子供の頃は健康でした。彼は現在性的に活動的ではなく、子供もいませんでした。彼は犬と一緒にミシガン州で一人暮らしをしており、アメリカ合衆国の外へ旅行したことは一度もありませんでした。彼はこの入院の14年前に喫煙をやめる前に40パック年の喫煙歴を持ち、アルコールを乱用したり違法薬物を使用したことはなかった。彼は整備士として雇われた。

主観的な発熱と疲労を訴えました。彼は悪寒、寝汗、腹痛、早期満腹感、または拒食症を認めなかった。

患者は腸の狭心症を避けるために食事を調節することを学ぶので、慢性腸管虚血は食物摂取量の減少として現れることがあります。以前のタバコへの曝露は食道扁平上皮癌の可能性を高めます。Histoplasma capsulatum が流行している中西部での彼の居住は、無症候性肺炎およびヒストプラズマ症によるリンパ節炎につながった可能性があり、それは感染から数年後に線維性縦隔炎を胸部臓器の浸潤または包み込みで引き起こす。整備工としての仕事で、彼は肺や食道に有毒な化学物質、溶剤、そして煙霧にさらされたかもしれません。

身体検査では、患者は警戒していました。彼の体温は 37.6°C、心拍数は毎分 104 拍、血圧は 101/72 mm Hg でした。彼の酸素飽和度は、周囲の空気を吸っている間 85% であり、鼻カニューレを通して毎分 4 リットルの速度で酸素を吸っている間 94% であった。検査では、バイテンポラルな衰弱、頻繁な咳と分泌物の除去、および鼻音超共鳴を伴う arse 声、低音の声が明らかになりました。肺検査では、両肺の根元に菱形があり、適度な音量のほとんど正常な肺音が明らかになった。心血管検査は正常であり、彼の腹部は非緊張性で舟状骨でした。神経学的検査では、顔の両側のわずかな筋力低下（額を控える）、口蓋の上昇が最小限で、両側に上腕三頭筋、膝蓋骨、およびアキレス反射がないことが明らかになりました。腕および脚の近位および遠位筋肉の強度は無傷であった。彼の筋肉は柔らかくなく、そして皮膚検査は正常でした。

嚥下障害、発声障害、および顔面衰弱は、ともに、眼球運動ニューロン、神経筋接合部、または筋肉に影響を与える障害から生じることがある眼球衰弱を示します。顔の衰弱は、それが顔の両側を含むとき（通常の比較器がないため）に検出することが困難である可能性があり、脳神経 VII 機能不全を示唆する。彼の口蓋衰弱、顔面衰弱、および分泌物の管理の困難さは、嚥下障害の中咽頭原因を示しています。

呼吸困難および低酸素血症は、神経筋呼吸不全よりも肺炎（誤嚥または感染性）に関連している可能性が高い、なぜなら彼の吸気努力は正常であり、彼は肺胞病を示唆しているからである。びまん性対称性失反射は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどの脱髄性疾患と一致していますが、軸索運動性ニューロパチーや運動ニューロン疾患でも発生する可能性があります。しかし、腕や脚に感覚障害や衰弱がない場合、びまん性反射神経症の臨床的意義は不明です。

重症筋無力症は、末梢性衰弱が認められる前の数カ月から数年にわたって眼咽頭障害として持続することがあるが、ほとんどの神経筋疾患は末梢性衰弱を引き起こす。筋萎縮性側索硬化症は潜行性であり、呼吸機能に影響を及ぼし、そして体重減少を引き起こす

ことがあるが、それは典型的には筋肉消耗、束縛、および上部運動ニューロン徴候を特徴とする。全身症状および体重減少を伴う多巣性神経学的徴候は、腫瘍随伴症候群の検討を促すはずである。X連鎖脊髄球性筋萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、および封入体筋炎などの多くの遺伝性または後天性ミオパチーは、眼球衰弱を伴うが、通常は四肢の衰弱を伴うことがある。

患者の白血球数は11,800/立方ミリメートル、ヘモグロビンは12.9 g/デシリットル、平均血球体積は97.1 fl、血小板数は289,000/立方ミリメートルでした。血清ナトリウムレベルは1リットル当たり143ミリモル、1リットル当たりカリウム4.1ミリモル、1リットル当たり塩化物104ミリモル、1リットル当たり重炭酸塩28ミリモル、1デシリットル当たり20 mgの血中尿素窒素、1ミリリットル当たり0.7 mg (62ミリモル)のクレアチニンであった。1リットル当たりカルシウム8.8 mg (リットル当たり2.2 mmol)、1リットル当たりマグネシウム2.1 mg (リットル当たり0.9 mmol)、および1リットル当たりリン3.3 mg (リットル当たり1.1 mmol)。総血清タンパク質レベルは1デシリットル当たり6.7 g (正常範囲、6.4~8.3)であり、そしてアルブミンレベルは1デシリットル当たり3.6 g (正常範囲、3.4~4.8)であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼとアラニンアミノトランスフェラーゼの両方のレベルは1リットル当たり36 Uであった (正常範囲、それぞれ0~40および7~40)。総ビリルビンレベルは1デシリットル当たり1.0 mg (1リットル当たり17  $\mu$ mol; デシリットル当たり0.3~1.2 mg [1リットル当たり5.1~20.5  $\mu$ mol])であり、そして直接ビリルビンレベルは1デシリットル当たり0.3 mg (正常範囲、0.1~20.5  $\mu$ mol)であった。1デシリットル当たり0.2 mg [1リットル当たり1.7~3.4  $\mu$ mol]。アルカリホスファターゼレベルは1リットル当たり270 Uであった (正常範囲、30から130)。プロトロンビン時間は15.5秒であり、国際標準化比は1.2であった。乳酸レベルは1リットル当たり1.6ミリモル (正常範囲、0.5から2.2)であった。

患者の胸部と腹部のコンピューター断層撮影 (CT) は、軽度の近位食道拡張を伴う、両側二重層浸潤とすりガラス混濁を明らかにしました (図 1A)。リンパ節腫脹または腫瘍は検出されなかった。

タンパク質ギャップ (総タンパク質レベルとアルブミンレベルの差) は正常です。これは、脱髄性ニューロパチーに関連する可能性があるモノクローナルガンマグロブリン血症の可能性を減らす所見です。アルカリホスファターゼレベルの上昇は、骨疾患または肝胆疾患に関連している可能性があります。CTは食道を完全に評価するには不十分で

すが、軽度の近位食道拡張は遠位狭窄、癌、食道炎、アカラシア、または偽性アカラシアと互換性があります。CTでの肺所見は感染性または炎症性疾患または悪性状態を反映している可能性があります。患者の嚥下障害を考えると、所見は誤嚥性肺炎を表す可能性が高いです。眼球の脱力、アルカリホスファターゼ値の上昇、遠位食道機能障害または閉塞、肺所見の組み合わせも、肉芽腫性疾患または腫瘍性疾患などの複数の臓器が関与する浸潤プロセスの可能性を示唆しています。

●患者は入院し、5日間投与されたピペラシリンとタゾバクタムの併用で肺炎の治療を受けた。入院9日後に胸部CTを再施行したところ、浸潤影の減少が示された(図1B)。経鼻胃管を栄養補給のために留置し、患者を三次医療センターに移した。身体検査では呼吸音が改善されたことを示した。Rhonchiの所見はあったが、病院外での理学的検査のときよりも改善傾向ではあった。彼の酸素飽和度はroom airで96%であった。

三次医療入院時の患者の白血球数は1立方ミリメートルあたり7350(77%好中球、14%リンパ球、7%単球、1%好塩基球、1%未満の好塩基球と未熟顆粒球)、ヘモグロビン11.9g/dL、平均血球体積は95 $\mu$ L、血小板数は1立方ミリメートル当たり291,000であった。血清アルブミンおよび肝臓酵素の検査結果は低アルブミン血症(1デシリットル当たり3.2g)を除いて正常でした。赤血球沈降速度は1時間当たり77mm(正常範囲、0~15)であり、そしてCRPは1デシリットル当たり0.94mg(正常範囲、0~0.75)であった。ヒト免疫不全ウイルス1および2ならびにBおよびC型肝炎についての試験結果は陰性であった。クレアチンキナーゼ、補体、および定量的免疫グロブリンは正常範囲内であった。また、抗内膜抗体および抗核抗体についての試験は陰性であった。

患者の肺炎は、抗生物質の投与後改善傾向を示していたが、唯一の神経学的所見が存在し、びまん性の反射神経障害と顔面および眼瞼の脱力があり、それは脳神経障害を示唆する所見であった。神経筋接合部の障害であるランバート・イートン症候群は腱反射減弱と四肢脱力を引き起こすことがあるが、孤立性の眼瞼の脱力を示すことはめったになく、ほとんどの場合肺癌の存在下で発生することが知られている。

上部内視鏡検査により、正常な食道および軽度のびまん性の慢性胃炎が認められました。胃と十二指腸の生検標本は慢性的な炎症性変化と腸過生を示し、食道の遠位側は炎症を起こしているように見えたが組織学的異常はなかった。また下部内視鏡検査では、固着性の4mm腺腫S状結腸ポリープを認めた。

気管支鏡検査により気道は正常であり、左下葉には極少量の白色分泌物が確認されるも、

他の分泌物に明らかに異常なものはなかった。気管支肺胞洗浄液では、好中球（83%）、単球（12%）、リンパ球（4%）、好酸球（1%）を含むものであった。グラム染色の結果は陰性で、培養ではメチシリン感受性黄色ブドウ球菌と *Candida albicans* が培養されていた。また、気管支肺胞洗浄液の抗酸菌の染色結果は陰性であった。その他には *Pneumocystis jiroveci* DNA のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）も陰性であり、経気管支生検標本ではリポイド肺炎の所見を示していた。

器質的食道疾患がない場合、食道運動障害（誤嚥の一因となる可能性）は造影 X 線撮影および食道内圧検査で除外する必要がある、何か原因がある時は少量のブドウ球菌およびカンジダの存在が気管支肺胞洗浄で頻繁に発見されることもある。この時の病原体の存在は上気道または下気道のコロニー形成を反映することが多い。

脂質性肺炎は、外因性の油脂の吸入または吸引によって起こされるとされており、この予想外の発見は、店頭に入っている下剤または呼吸用軟膏の使用に関し注意喚起されるべきである。これは吸引することにより外因性リポイド肺炎を引き起こすためである。内因性リポイド肺炎に関しては、気管支閉塞（例えば閉塞性肺がん）が存在する場合に発症する可能性があるがこの患者では画像上に明らかな腫瘍は見られなかった。

## 図 2

### ベッドサイド喉頭鏡嚥下機能検査

ベッドサイドの喉頭鏡による嚥下機能検査は、分泌物の貯留（図 2A）と重度の口腔咽頭の脱力を明らかにしました。青色の液体を使用し観察したところ、喉頭蓋の動きは減弱しており、咳による喀痰排出も減弱していて、吸引された内容物のクリアランスも低下しており、これらの嚥下機能検査から誤嚥が引き起こされていることが判明した（図 2B）。その時の頭部、脳幹、および頸部の磁気共鳴画像法（MRI）の結果は正常であった。

通常 MRI では、嚥下障害に関連する脳神経障害の原因として肉芽腫や感染性髄膜炎可能性は低く、明らかな脳神経疾患がない場合、口腔咽頭筋の筋力低下が考えられるだろう。このとき口腔・咽頭にも影響を及ぼす筋ジストロフィーは、最も可能性の高い診断になりえる。この患者でも初期の白内障（患者が 46 歳のとき）や顔の両側の脱力は、筋強直性ジストロフィーの所見と一致していたが、筋電図検査（EMG）、遺伝学的研究（トリヌクレオチドリピートなど）、そして筋生検を施行しておらず、筋強直性ジストロフィーの有意な所見は明らかにされていなかった。

腫瘍とともに増殖する抗体の結果は陰性であった。EMG を施行したところ、右上腕三頭筋、上腕二頭筋、および前脛骨筋の筋緊張性放電を伴うびまん性の自発的活動が明らかになった。また右中枢神経および尺骨神経ならびに左顔面神経について行われた神経伝導検査は、正常範囲内であった。筋緊張性ジストロフィーの典型的な所見に注意を払いながら、再度身体検査を繰り返し行ったところ、前頭禿頭症の所見が見受けられたが、年齢によって生じていると考えられることもできた。筋力面では握力は保たれていて、離握手に遅れはなかった。そして、筋ジストロフィー1 タンパク質キナーゼ (DMPK) 遺伝子の3'非翻訳領域のPCR およびサザンブロット分析は130のシトシン-チミン-グアニン (CTG) タンデムリピートを明らかにし、このことは遅発性1型筋緊張性ジストロフィーの診断を裏付けた。

米国の成人の調査によると、毎年成人の4%近くが嚥下障害の症状があり、気管支鏡検査による嚥下機能検査によって分析された結果、その嚥下障害の原因として、中枢神経系疾患 (脳卒中、パーキンソン病、認知症、外傷性脳損傷など)、頭頸部癌ということが最近判明された。しかし、口腔咽頭嚥下障害の一般的な先行症状がない患者の約5%で、筋原性が原因であるとされている。これらの結果から原因不明の口腔咽頭嚥下障害の患者では、神経筋の病理学的状態に対するEMG評価を検討すべきであると考えた。

筋強直性ジストロフィーは、弛緩障害 (筋緊張) を伴う過剰興奮を特徴とする1群のヌクレオチド反復疾患である。常染色体優性型は2つあり、1つはDMPKの3'非翻訳領域におけるCTGトリヌクレオチド反復によって引き起こされる1型筋緊張性ジストロフィー、2つ目は4-6、およびイントロン1におけるCCTGテトラヌクレオチド反復によって引き起こされる2型筋緊張性ジストロフィーである。CCHC型ジンクフィンガー、核酸結合タンパク質遺伝子 (CNBP、ジンクフィンガータンパク質9をコードする[ZNF9]) 7両方の疾患において、ヌクレオチド反復配列を持つRNA分子は正常なmRNA スプライシングプロセスを混乱させるとされている<sup>8</sup>。民族性を考慮した有病率は全体的に8000人に1人と推測されていて、最も一般的な遺伝性の神経筋疾患であるとも考えられている。その中でも1型は2型より一般的であると考えられている。ただし、発生率と有病率は不完全に定義されたままでありその有意差についてはいまだに確定的なものはない。

1型筋強直性ジストロフィーに関連する症状は、CTG リピートの反復数と相関しており、例えば典型的に1000回以上のCTG リピートとされている表現型では乳児期において眼瞼の脱力および生殖機能の低下があると言われていて、50~100回のCTG リピートである遅発型では早発性の白内障、前頭禿頭症、および軽度の筋緊張症が見受けら

れ程度である。また CTG リポートが 50 回未満の人は、明らかな症状は出ない事となっている 8。このことから遅発性 1 型筋強直性ジストロフィーの患者の約 20%は、発表時に筋力低下を呈していないことが判明しており他の症状としては内分泌障害 (40%)、および心伝導障害 (30%) がある。

筋強直性ジストロフィーは、EMG 上の筋緊張時の放電によって疑われ、PCR およびサザンブロット分析において、DMPK 中の CTG 反復または CNBP 中の CCTG 反復の存在によって診断される。1 型筋強直性ジストロフィーおよび 2 型の診断時の患者の平均年齢は、それぞれ 26 歳および 34 歳となっていて、成人時になって気付かれることが多く、平均して症状の発症から診断までの期間は、1 型筋強直性ジストロフィーの患者で 7.3 年、2 型の患者で 14.4 年である。また無症候性の筋強直性ジストロフィーの患者の遺伝的初発時の遺伝子検査に関するガイドラインは現在確立されていなく、この時の検査は医学遺伝学者と深く話し合っ取り組むべきである。

1 型筋強直性ジストロフィーに対する治療の推奨事項では、多臓器症状に対する治療を重視しており 13、これらの根拠は臨床的に関連性のあるアウトカム指標を用いた無作為比較試験によって決められている 14。筋力と技能訓練は、機能を維持するための最も支持されなければならない介入事項である。遅発型 1 型筋強直性ジストロフィーの患者は平均寿命をまっとうすることは少なくない。それに比べ古典的で先天的な筋強直性ジストロフィーでは心肺合併症があることから、平均余命は短い。治療には、突然の心臓死を防ぐための植込み型除細動器と、日中の疲労を軽減するための非侵襲的な人工呼吸器の考慮が推奨されている。

嚥下障害を引き起こす疾患では、異化作用、栄養失調、またはその両方から体重が減少する可能性があるにもかかわらず、進行性の嚥下障害では、認知機能障害のある患者や社会的に孤立している患者が多く、その患者背景から認識が遅れ、報告されないままになることが問題となっている 3。そして顔面脱力については中枢神経系障害、脳神経障害、または神経筋接合部疾患がない場合の孤立した眼瞼の筋力低下は、筋原性として考えた方がよい。

臨床医はしばしば筋力低下を伴う若年患者について遺伝的素因を考慮するが、特に腕や脚の遠位部脱力や筋強直性のミオトニアのような典型的な症状が見られない場合、高齢の患者では必ずしも当てはまらないことを知っておかなければならない。しかし、早発性白内障などの病歴は、根本的な診断の手がかりになる可能性があり、この場合には筋強直性ジストロフィーを考慮した診察を繰り返して行っても良いといっても過言ではない所見とされている。他の多くの遺伝性疾患と同様に、筋強直性ジストロフィーにおい

でも潜在的で部分的に表現されることがある遅発型に似たものがあることを知っておくことは重要である。