

表1 ALSにおける横隔膜 MEP 所見一覧

			正常値	ALS
M 波潜時		(ms)	7.2±0.9	7.6±1.6
M 波振幅		(mV)	** 1.14±0.51	0.65±0.32
MEP 潜時	安静時	(ms)	13.7±2.1	15.2±2.4
	収縮時	(ms)	13.3±1.8	13.6±1.9
MEP 振幅	安静時	(mV)	0.16±0.10	0.12±0.19
	収縮時	(mV)	** 0.81±0.60	0.45±0.45
MEP 閾値	安静時	(%)	89±9	90±15
	収縮時	(%)	** 61±7	79±20
中枢運動伝導時間 (便宜的) *		(ms)	5.9±1.0	7.0±3.8

* : 本文参照

** : p < 0.05

査、呼吸筋の機能的指標としての筋力と同意義の最大吸気圧を指標として採用した。呼吸不全の進行を臨床的にカテゴリー化するときには、その本態である呼吸筋麻痺を純粹に評価することが大切と考えられる。NPPVは球麻痺がないか軽度であって呼吸筋麻痺が進行した場合に利用可能であるという特徴を持つ。そこで、呼吸不全に陥り人工呼吸器を装着する場合の呼吸筋麻痺の程度を純粹に知るために、呼吸不全後のカテゴリーとしてNPPV装着患者を対象とした。

結果をみると、MIPや% FVCは臨床的呼吸不全の進行に沿った変化を示さず、限定的NPPV群で自覚症状があるがとくに医療処置をしていない群より改善を示した。この変化は、NPPVを実施したことによる呼吸筋疲労の改善が一因と考えられた。また、この2つの検査値には、検査時の患者の状態や協力性に規定される因子が含まれ、指標としての客観性を低下させた可能性もある。一方、avCMAPは臨床カテゴリーに沿った変化を示し、呼吸不全が進行するに連れて低値を示した。つまり、avCMAPが呼吸不全の進行を捉え、経過をみるのによい指標であることを示している。われわれの同一症例における経時的観察でも、臨床カテゴリーに沿ってavCMAPが低下していることを確認した。

avCMAPを呼吸不全によって補助呼吸が必要となる時期を予測する指標として捉え、仮に0.2mVを境界値として設定すると、統計学的な有意差をもって、呼吸不全によって補助呼吸を必要となる場合はavCMAPが0.2mV以下になり、それに至らない場合は0.2mVを越える場合が多かった。したがって、avCMAPを指標として経時的に観察し、0.2mVに近似してくると、補助呼吸が必要となる呼吸筋機能しか残存していない可能性が高いと判断することができると考えた。実際には、呼吸筋障害に球麻痺の要素が加わって、この指標と補助呼吸開始時期がずれる場合もあるとは思われるが、これまでALSで補助呼吸が必要となる時点を経時的に観察して予測する客観的な指標はないことを考えると、今回の結果の持つ意味は大きいと考えている。

針筋電図検査は、avCMAPが正常値である時点から、3分の2の症例で異常を感知できることから、初期の二次ニューロンの異常を捕捉することができると思われる。この検査は、手技的な困難さが横隔神経伝導検査より高度であることから、経過観察よりは呼吸筋障害についての診断的意義が大きい。したがって、ALSの呼吸筋障害を評価し予後推定を行うためには、病初期に針筋電図検査と横隔神経伝導検査を併用し、針筋電図で異常

が確認された後は avCMAP を指標として呼吸筋障害を経時的に評価することが、ほかの指標を用いるより確実であると考えた。

MEP の無反応は、大脳運動野一次運動ニューロンの興奮性の変化や変性など、いくつかの場合が考えられる⁸⁾。この現象が、横隔神経を刺激して M 波が十分記録できる早期から観察されることは、MEP の検索が、障害初期の診断的価値を有することを示していると思われる。一方、

MEP 振幅と各種の臨床検査値には相関がなく、二次運動ニューロン機能が残存し avCMAP が 0.2mV 以上に保たれていれば、一次運動ニューロン機能に関わらず、延髄呼吸中枢の自律性機能により呼吸不全には至らないことを示唆している。

ALS における横隔膜機能の評価は、MEP と針筋電図で早期診断するよう努め、経過観察と予後推定は avCMAP を用いることが推奨される。

文 献

- 1) Bolton CF: Clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 16: 809-813, 1993.
- 2) 小森哲夫, 三明裕知: 呼吸障害とその対策. *Brain Medical* 14: 78-84, 2002.
- 3) 小森哲夫, 三明裕知, 道山典功ほか: 筋萎縮性側索硬化症の呼吸障害に関する研究—生理学的検査の予後予測への寄与—. 厚生省特定疾患調査研究班, 社会医学研究部門, 特定疾患に関する QOL 研究班, 平成 9 年度研究報告書. pp60-68, 1998.
- 4) Magnus T, Beck M, Giess R et al: Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 25: 709-714, 2002.
- 5) 近藤清彦, 新改拓郎, 石崎公郁子: 呼吸器装着 ALS 患者の四肢・球筋機能の予後の検討. 厚生省特定疾患調査研究班, 社会医学研究部門, 特定疾患に関する QOL 研究班, 平成 10 年度研究報告書. pp211-217, 1999.
- 6) Cedarbaum JM, Stambler N: Disease status and use of ventilatory support by ALS patients. BDNF study group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2: 19-22, 2001.
- 7) 向井栄一郎, 室賀辰夫, 村上信之ほか: 筋萎縮性側索硬化症の呼吸不全—経時的な血液ガス分析—. *臨床神経* 23: 599-604, 1983.
- 8) 清水俊夫, 小森哲夫: 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜機能の電気生理学的評価. *臨床神経生理学* 31: 134, 2002.

Masseter inhibitory reflex in amyotrophic lateral sclerosis

Toshio Shimizu, Tetsuo Komori, Shuichi Kato, Akihiro Kawata, Hideaki Hayashi and Shunsaku Hirai

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

Correspondence:

Dr. Toshio Shimizu

Department of Neurology

Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

2-6-1 Musashidai

Fuchu

Tokyo 183-0042

Japan.

Tel: +81-42-323-5110

Fax: +81-42-322-6219

E-mail: Tjshimizu@aol.com

Received 4 October 2001

Revised 18 January 2002

Accepted 1 February 2002

OBJECTIVES: To elucidate underlying abnormalities of the masseter motor system in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

METHODS: We recorded biphasic EMG suppressions of the masseter muscle (silent or inhibitory periods 1 and 2) after electrical stimulation of the mental nerve during maximum clenching of the teeth in 16 ALS patients and 15 healthy control subjects. We also examined the recovery cycle of the silent periods by delivering paired stimuli with an interstimulus interval of 250 ms.

RESULTS: Silent period 1 in the patients was not significantly different from that in

control subjects, whereas silent period 2 (as measured by its area on the graph) was increased in the patients, especially with exaggerated jaw jerk. Only two patients showed absence of silent period 2. The recovery cycle of silent period 2 in the subgroup of patients with exaggerated jaw jerk was significantly lower than the control value.

CONCLUSIONS: The abnormalities of the masseter inhibitory reflex in ALS could be ascribable to involvement of the corticobulbar or corticoreticular tract projecting to the inhibitory interneurons mediating silent period 2. (ALS 2001; 2: 189–195)

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis — masseter inhibitory reflex — jaw jerk

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease affecting not only the limb and trunk muscles but also the muscles innervated by the brainstem motor neurons. It affects both upper and lower motor neurons, but involvement of the interneurons in the brainstem motor system is undocumented at present apart from clinical reports on the blink reflex or stapedial reflex in ALS.^{1,2} Compared with these excitatory brainstem reflexes, the masseter inhibitory reflex, or the exteroceptive suppression of the masseter muscle, is the only test system providing clinical information on the inhibitory interneurons of the brainstem. This reflex is evoked by electrical stimulation of the mental nerve during contraction of the masseter muscle, and consists of an early and a late phase of inhibition, or silent period 1 (SP1) and silent period 2 (SP2), which interrupt the voluntary EMG activity of the masseter muscle bilaterally.^{3,4} The afferent pathway of the reflex belongs to the intermediate-fast conducting fiber (A-beta) group,⁵ and both silent periods are mediated by independent central circuits, oligosynaptic for SP1 and polysynaptic for SP2.⁶ Furthermore, according to the results of a study in patients with cerebrovascular disease, SP2 is more affected by lesions of the supranuclear descending pathway than SP1.⁷

We studied the masseter inhibitory reflex and its recovery cycle to paired stimuli in patients with ALS in order to elucidate possible abnormalities of the masseter motor system in this disease, especially in relation to exaggeration of jaw jerk.

Materials and methods

Subjects

In total, 16 patients with sporadic ALS (five women and 11 men) aged 46–70 years (mean age, 59.1) and 15 control subjects with no neurological signs (six women and six men) aged 42–73 years (mean age 54.1) participated in the experiments. Sex and age were matched between the two groups. The diagnosis of ALS was based on the Escorial criteria of the World Federation of Neurology.⁸ All ALS patients showed selective involvement of voluntary motor neuron systems with no abnormal signs in the sensory, cerebellar, or extrapyramidal systems. Needle EMG revealed systemic lower motor neuron loss and active denervation in all patients. Nerve conduction studies showed no demyelinative changes.

Table 1 shows the clinical details of the investigated patients. According to the conventional classification of

Original Research

Patient	Sex	Age	Subtype	Disease duration (years)	Initial symptom	Tongue atrophy	Dysarthria	Dysphagia	DTR* U/E	DTR* U/E	Muscle atrophy U/E	Babinski's sign
<i>Diminished jaw jerk group</i>												
1	M	46	Classical	2.8	U/E	-	-	-	-	+	+	-
2	M	60	Classical	1.7	U/E	-	-	-	-	+	+	-
3	M	62	Bulbar	3.0	U/E	+	+	+	++	+	+	-
4	M	65	Classical	1.2	L/E	-	-	-	++	+	+	+
5	M	67	PMA	4.2	L/E	-	-	-	-	+	+	-
6	F	70	PMA	1.5	L/E	+	+	+	-	-	+	-
<i>Exaggerated jaw jerk group</i>												
7	M	49	Classical	12.4	U/E	+	+	+	++	++	+	-
8	M	53	Classical	3.3	L/E	+	+	+	++	++	+	-
9	F	54	Bulbar	1.4	Bulbar	+	+	+	++	++	+	-
10	M	55	Classical	2.5	U/E	+	+	-	++	++	+	-
11	M	55	Classical	0.4	U/E	-	-	-	++	++	+	-
12	F	57	Bulbar	0.6	Bulbar	+	+	+	++	++	+	-
13	F	58	Classical	2.3	L/E	+	+	+	++	++	+	-
14	F	60	Bulbar	1.9	Bulbar	+	+	+	++	++	+	+
15	M	63	Classical	0.5	L/E	+	-	+	++	++	+	+
16	M	67	Classical	0.9	L/E	-	-	-	++	++	+	-

DTR = deep tendon reflex; U/E = upper extremity; L/E = lower extremity; PMA = primary muscular atrophy
 *, + and ++ in 'DTR' indicate 'diminished', 'normal' and 'exaggerated', respectively.
 -, + and ++ in other than 'Reflex' indicate 'absent (negative)' and 'present (positive)', respectively.

Table 1
 Patients investigated

ALS based on predominant signs in the early stage,^{9,10} the cases of 10 patients were classified as 'classical type', showing predominant signs of amyotrophy and upper motor neuron involvement; those of four patients as 'bulbar type', showing predominant signs of corticobulbar and bulbar involvement, with mild upper and lower corticospinal impairment; and those of two patients as 'progressive muscular (PMA) type', showing predominant signs of lower motor neuron involvement in the extremities (Table 1). No patients were placed on ventilators.

According to the degree of jaw jerk, the patients were classified into two subgroups: six with diminished jaw jerk ('diminished jaw jerk group': one woman and five men; mean age, 62.2 years) and 10 with exaggerated jaw jerk ('exaggerated jaw jerk group': four women and six men; mean age, 57.3 years). The degree of jaw jerk was judged from the results of bedside physical examinations by at least two neurologists, including the authors. We excluded patients whose jaw jerk was judged as normal by the two neurologists, and included only patients showing obviously brisk or obviously diminished jaw jerk. Although we did not quantitatively measure the jaw reflex, the amplitudes of the conventional masseter reflex induced by a mechanical tap over the mandible are reported to be very variable, making the quantitative assessment of the jaw reflex difficult.¹⁰ We carefully selected only patients who could clench their teeth to eat meals and showed sufficient EMG activity of the masseter muscle. All control subjects and patients gave their informed consent to the experimental procedure before commencement of the study.

The procedure had the approval of the local ethics committee.

Masseter inhibitory reflex

Subjects were seated on a comfortable reclining chair, and EMG activity was recorded from bilateral masseter muscles through surface electrodes placed 2–3 cm apart over the muscle bellies. Responses were amplified and filtered through a Dantec Couterpoint 2 electromyograph (Dantec Co. Ltd., Denmark) with the bandpass ranging from 20 Hz to 2 kHz, sweep time 500 ms and sampling rate at 5 kHz, and stored on MO disks for off-line analysis.

Subjects were instructed to clench their teeth as hard as possible, for periods of 2–3 s, with the aid of auditory feedback. Ten consecutive full-wave rectified EMG signals of maximum clenching of the teeth prior to application of stimuli were averaged, and the averaged signals provided the background EMG activity. The background EMG activity ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$) was first measured for a 40 ms period prior to stimuli and then corrected to the value for 1 ms (μV). Electrical stimuli (0.2 ms, 15–30 mA) were delivered to the mental nerve through surface electrodes during maximum contraction of the bilateral masseter muscles. The stimulus intensity was adjusted to be 8–10 times the sensory threshold and was maintained at this intensity throughout the recording session. This intensity yielded the best evidence of SP1 and SP2. Each subject repeated 10 trials of clenching the teeth with 15–20 s rest intervals between two successive stimuli of the mental nerve. EMG signals were

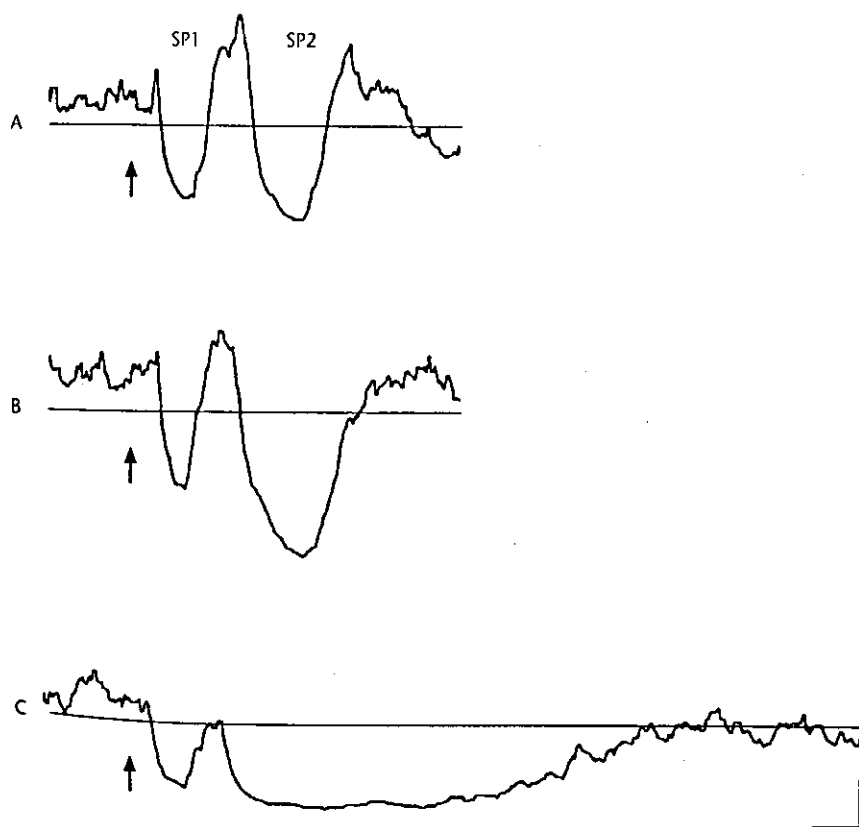


Figure 1

(A) An example of the rectified and averaged waveform of the masseter inhibitory reflex in a control subject. Arrows indicate electrical stimulation. SP1 and SP2 represent silent periods 1 and 2, respectively. A horizontal line indicates 80% level of the background EMG activity of the masseter muscle. (B) Masseter inhibitory reflex in a 55-year-old ALS patient with exaggerated jaw jerk. The area of SP2 was increased compared with that in the control subjects. (C) Masseter inhibitory reflex in a 49-year-old ALS patient with a markedly exaggerated jaw jerk and jaw clonus. The area of SP2 was markedly increased. Vertical and horizontal calibration bars represent 50 μV and 20 ms, respectively.

Original Research

recorded from the masseter muscle contralateral to each mental nerve stimulation. The latencies and durations of SP1 and SP2 were measured at the intersection of the rectified and averaged signal with a line indicating 80% of the background EMG level according to the method reported elsewhere.^{6,7,12} The areas of the SPs under this line were automatically computed (mV.ms) (Figure 1A), and then corrected using the background EMG activity (i.e. SP area / background EMG activity).

Recovery cycle of SP

We also studied the recovery cycle of the SP1 and SP2 using a double shock technique. Paired electrical stimuli of equal intensity were delivered to the mental nerve at inter-stimulus intervals of 250 ms. This interstimulus interval has been previously reported to be the most demonstrative and useful for clinical purposes.^{12,13} For each subject, 10 trials of paired electrical stimuli of the mental nerve were performed, with the same alternation of 'clench' and 'rest' phases as described for the single stimulation test. The recovery cycle was then calculated by expressing the area of SPs after the second stimulation (test) as a percentage of the area of SPs after the first stimulation (conditioning).

Statistical analysis

We used the unpaired Student's *t*-test for statistical analysis to compare the patients' data with the controls' for the latency, duration, area and recovery cycle of SPs. The *P*-values for all data were two-sided, and the level of significance was set at 5%.

Results

Background EMG activity

The mean (\pm SD) background EMG activity of the masseter muscle was 123 ± 48 μ V in the control subjects and 141 ± 74 μ V in the ALS patients. That for the subgroups of ALS patients was 155 ± 67 μ V in the diminished jaw jerk group and 125 ± 69 μ V in the exaggerated jaw jerk group. There were no significant differences in the mean background EMG activity between the control subjects and ALS patients.

Results of masseter inhibitory reflex

SP1 was present in all control subjects and patients, and SP2 was present in all control subjects. In two ALS patients in the exaggerated jaw jerk group, SP2 was very small or absent, and its area was not measurable. The remaining 14 patients showed both SP1 and SP2. One patient (49-year-old man; patient 7 in Table 1) showed an extremely large SP2, which was markedly prominent compared with the findings from the other patients, as described in the following case report. Table 2 summarizes the findings of the control subjects and ALS patients. There was no signifi-

cant difference in the area of SP1 between the control subjects and ALS patients, but the area of SP2 in the patients was significantly larger than that in the control subjects ($P < 0.05$). Standard deviations of the data of SP2 area were large since we included the data of the two patients showing absence of SP2 (SP2 area = 0) and also that of the patient with the extremely large SP2. Figure 1B represents the masseter inhibitory reflex of a 55-year-old patient (patient 10) showing an increased SP2 area. The latencies of both SPs and the duration of SP1 showed no significant differences between the two groups. The duration of SP2 showed a non-significant increase. Regarding the results in each subgroup of ALS patients, the respective mean area of SP1 in both subgroups showed no significant difference compared with that in the control subjects. The area of SP2 in the diminished jaw jerk group tended to be larger than that in the control subjects, though it was not significantly different ($P = 0.096$), and the area of SP2 in the exaggerated jaw jerk group was significantly larger than that in the control subjects ($P < 0.05$). The duration of SP2 also tended to be longer in the exaggerated jaw jerk group, though not significantly. When the data of the three patients showing the extreme values (absent or extremely large SP2) were excluded from the statistical analysis, the area of SP2 was 15.57 ± 9.12 for all the ALS patients ($n = 13$) and 17.49 ± 9.03 for the exaggerated jaw jerk group of patients ($n = 7$), both of which were also significantly increased ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively).

Recovery cycle of SP

For this experiment, the data of the patient showing the extremely large SP2, as described in the following case report, were not included, because the end of his SP2 was later than 250 ms after the first mental nerve stimulation. We also excluded the data of the two patients in whom SP2 was absent. There was no significant difference between the recovery cycle of the SP1 or SP2 area in the control subjects and in the ALS patients (Table 2). The recovery cycles of SP1 in both subgroups of the patients did not differ significantly from with the control values (Table 2). The recovery cycle of SP2 in the diminished jaw jerk group also showed no difference from the control values, whereas that in the exaggerated jaw jerk group was significantly lower than the control data (Table 2; $P < 0.05$).

Case report

Figure 1C shows a characteristic waveform of the masseter inhibitory reflex in one ALS patient (patient 7). He was a 49-year-old man with a classical type of ALS that had had a long disease course of 12 years. He exhibited upper and lower motor neuron signs and bulbar features. His jaw jerk was markedly exaggerated and accompanied by jaw clonus, but his ability to clench his teeth was preserved and he could still eat orally. The background EMG activity of the maximum voluntary contraction of the masseter muscle was within normal range (134 μ V). The masseter

Original Research

	Area†	Latency (ms)	Duration (ms)	Recovery cycle (%)§
<i>Silent period 1</i>				
Control	7.11 ± 2.69	15.2 ± 2.4	20.6 ± 4.5	92.0 ± 23.5
ALS	7.88 ± 4.52	15.7 ± 2.1	22.9 ± 8.5	101.1 ± 39.8
Diminished jaw jerk group	9.61 ± 5.85	14.2 ± 1.3	26.8 ± 8.8*	98.2 ± 49.0
Exaggerated jaw jerk group	6.99 ± 4.45	16.2 ± 2.1	20.5 ± 8.0	103.7 ± 31.8
<i>Silent period 2</i>				
Control	8.61 ± 6.75	55.1 ± 12.4	34.7 ± 12.4	95.1 ± 42.0
ALS	19.08 ± 24.09*	56.0 ± 9.9	50.5 ± 51.7	81.6 ± 49.4
Diminished jaw jerk group	14.14 ± 9.78	55.1 ± 11.5	35.6 ± 15.5	91.7 ± 59.3
Exaggerated jaw jerk group	22.42 ± 29.26*	55.7 ± 8.3	58.7 ± 63.4	73.6 ± 40.6*

†Area was corrected by the background EMG activity.

§The data of one patient showing extremely large SP2 and of two patients showing absence of SP2 were not included.

* $P < 0.05$.

Table 2
Reflex variables in control subjects and patients with ALS

inhibitory reflex study showed a normal SP1, with the area, latency and duration being 10.40, 15.0 and 28.3 ms, respectively. The interrupting EMG activity between SP1 and SP2 was also normally elicited. However, after the appearance of SP2, with the latency of 47.2 ms, the patient could not maintain the power of voluntary clenching in spite of encouragement, and, therefore, SP2 was markedly enlarged. The area and duration of SP2 were 111.42 and 205.0 ms, respectively. About 150–200 ms after the electrical stimulation, the voluntary EMG activity gradually returned to prestimulation level. These findings were the same for both masseter muscles and reproducibly obtained.

Discussion

ALS usually affects the trigeminal motor nucleus as well as the facial nucleus, and the masseter muscle shows various degrees of atrophy. SP1 and SP2 are known to be influenced by the power of the masseter muscles,^{11,14} and precise evaluation of the masseter inhibitory reflex is difficult in patients with severe masseter muscle involvement. In the present study, therefore, we selected patients in the relatively early stages of ALS who were still capable of clenching their teeth, as shown by the background masseter EMG activity.

The masseter inhibitory reflexes, SP1 and SP2, were present in most of the ALS patients. This indicates that the central reflex circuit was preserved and the inhibitory interneurons in the brainstem were intact, at least in the early stage of ALS. The main finding in the ALS patients was the increased area of SP2 in the single stimulation test. This abnormality was more distinct in the exaggerated jaw jerk group than in the diminished jaw jerk group, although the SP2 area in the latter group showed a similar trend. Judging from the representative case with marked

increase of SP2 area, shown in Figure 1C, it might be reasonable to suggest that the increased SP2 area is related to exaggeration of the jaw jerk. The other finding in our study was the reduced recovery cycle of SP2, which was observed in the exaggerated jaw jerk group.

The masseter inhibitory reflex has been reported to be abnormal in various central nervous system disorders.^{7,12,13,15–17} Extrapyramidal disorders such as Parkinson's disease and generalized or focal dystonia result in an enhanced recovery cycle of SP2, that might be due to the loss of inhibitory control on the interneurons mediating the reflex.^{12,13} There have been few reports on the effect of upper motor neuron involvement on the masseter inhibitory reflex. Cruccu and colleagues⁷ demonstrated a reduced size of SP2 and an increased habituation of SP2 on repetitive stimulation in patients with hemiplegia, and suggested involvement of corticoreticular facilitatory projections to the inhibitory interneurons mediating SP2.

Our observation of increased SP2 area in ALS is unique. This abnormality indicates hyperexcitability of inhibitory interneurons mediating SP2, and might be attributed to the involvement of the corticoreticular inhibitory projection to the brainstem inhibitory interneurons. SP2 duration usually increases when the masseter contraction force decreases, but this was not the case in our study because we selected patients with normal contraction force as judged by the background EMG activity. Moreover, the representative patient in Figure 1C had good masticatory function as seen in the background EMG activity, and did not have dental malocclusion.

The precise underlying mechanisms relating the increased SP2 area to the exaggeration of the jaw jerk remain unknown. Exaggeration of the jaw jerk is caused by involvement of the corticobulbar tract, leading to decreased presynaptic Ia inhibition, decreased facilitatory drive to premotor inhibitory interneurons, or to decreased inhibitory drive monosynaptically projecting to the

Original Research

masseter motor neurons. The corticoreticular inhibitory pathway responsible for the increased SP2 area might have an anatomical distribution in common with that of the descending pathway for the brisk jaw jerk. In experimental studies, chronic spinal transection in animals increases the size of both mono- and polysynaptic reflexes or of both facilitatory and inhibitory reflexes at segments caudal to the transection.^{18,19} These findings might explain the concomitant increased SP2 size with the exaggeration of jaw jerk in ALS, which would indicate degeneration of corticofugal fibers in ALS. The reduced recovery cycle of SP2 in the exaggerated jaw jerk group might be also explained by involvement of the corticobulbar or corticoreticular facilitatory descending projections to the inhibitory interneurons. The cause of the discrepancy between the attitudes of SP1 and SP2 in our patients is unknown. The oligosynaptic inhibition of the masseter motor neurons responsible for SP1 is probably less affected by the supranuclear tract involvement than the polysynaptic inhibition responsible for SP2. This idea is also supported by the report that in hemiplegic patients with stroke, SP1 was normal and SP2 was reduced in size.⁷

SP2 was absent in two ALS patients. This suggests a lesion involving the interneurons in the brainstem reticular formation that mediate SP2. The brainstem tegmentum or the reticular formation is known to be vulnerable in ALS,²⁰⁻²⁴ and the disappearance of SP2 might reflect propriobulbar neuron degeneration in the brainstem. Since the frequency of this type of abnormality is rather low, further investigation on a larger number of ALS patients is necessary.

Other brainstem reflexes and their recovery cycles have not been fully investigated in ALS. Shimoda and colleagues² reported a diminished R2 component of the blink reflex in ALS, although the R1 component was preserved, and attributed it to supranuclear dysregulation. In a study of the stapedial reflex in ALS,¹ a similar mechanism was considered for the reflex abnormalities. Involvement of the corticobulbar or corticoreticular tract in ALS would induce brainstem reflex changes even when the brainstem motoneurons are not degenerate.

Transcranial magnetic stimulation studies in ALS have shown reduced motor cortex excitability threshold, shortened cortical silent period, and motor cortical disinhibition in paired-pulse studies.²⁵⁻³⁰ These findings suggest dysfunction of intracortical inhibitory interneurons. Our work suggests enhanced inhibition within the brainstem. The increased size of SP2 we have observed could be attributed not to imbalance between GABAergic and glutamatergic transmission caused by local neurodegeneration, but to a remote effect caused by supranuclear descending pathway degeneration.

The corticospinal and corticobulbar tracts are primary targets of the disease process in ALS. As Holstege³¹ indicated, the corticofugal descending projections to the lower brainstem motor nuclei (corticobulbar tract) belong to the lateral descending system and terminate in the lateral tegmental field of the caudal pons and medulla, where propriobulbar neurons exist with projections to the facial,

trigeminal motor and hypoglossal nuclei.³²⁻³⁴ The inhibitory interneurons mediating SP2 lie in the medial propriobulbar system of the lateral tegmental field and give rise to bilateral collaterals ascending along the medial propriobulbar systems to the trigeminal motoneurons.^{15,31-33} The degenerative lesions in ALS are distributed not only in the corticospinal tract but also in the brainstem tegmentum and the reticular formation.^{20-24,35} The increase in SP2 area in the masseter inhibitory reflex presented in this study is consistent with the neuropathological findings in ALS.

References

1. Shimizu T, Hayashida T, Hayashi H, Kato S, Tanabe H. Stapedial reflex in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 544-548.
2. Shimoda M, Yokoyama Y, Nakashima K, Takahashi K. Electrically induced blink reflex in patients with amyotrophic lateral sclerosis (in Japanese with English abstract). *Jpn J EEG EMG (Tokyo)* 1993; 21: 337-341.
3. Godaux E, Desmedt JE. Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man. *Brain Res* 1975; 85: 447-458.
4. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Cutaneous silent periods in masseter muscles: electrophysiological and anatomical data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 674-679.
5. Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, Manfredi M, Ongerboer de Visser BW. The masseter inhibitory reflex is evoked by innocuous stimuli and mediated by A beta afferent fibers. *Exp Brain Res* 1989; 77: 447-450.
6. Cruccu G, Agostino R, Fornarelli M, Inghilleri M, Manfredi M. Recovery cycle of the masseter inhibitory reflex in man. *Neurosci Lett* 1984; 49: 63-68.
7. Cruccu G, Fornarelli M, Manfredi M. Impairment of masticatory function in hemiplegia. *Neurology* 1988; 38: 301-306.
8. Brooks BR. Escorial World Federation of Neurology Criteria for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Suppl): 96-107.
9. Norris FH. Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, de Jong JMBV, editors. *Handbook of Clinical Neurology: Diseases of the motor system*. Vol. 59. Amsterdam: Elsevier, 1991: 13-34.
10. Mitsumoto H. Classification and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis. In: Mitsumoto H, Norris FH, editors. *Amyotrophic Lateral Sclerosis. A comprehensive guide to management*. New York: Demos Publications, 1994: 1-19.
11. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and practice*. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2001: 474-477.
12. Cruccu G, Pauletti G, Agostino R, Berardelli A, Manfredi M. Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 24-30.
13. Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, Agostino R, Manfredi M. Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Mov Disord* 1993; 8: 495-500.
14. Fung DT, Ilwains JC, Poon WF. Effect of bite force on the electromyographic silent period in man. *Arch Oral Biol* 1982; 27: 577-580.

15. Ongerboer de Visser BW, Cruccu G, Manfredi M, Koelman JHThM. Effects of brainstem lesions of the masseter inhibitory reflex. *Brain* 1989; 113: 781-792.
16. Nakashima K, Takahashi K, Azumi T, Ishida G. Exteroceptive suppression of the masseter and temporalis muscles produced by electrical stimulation of the mental nerve in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 407-410.
17. Alfonsi E, Nappi G, Pacchetti C et al. Changes in motoneuron excitability of masseter muscle following exteroceptive stimuli in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 29-34.
18. Hultborn H, Malmsten J. Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. I. Increased monosynaptic and polysynaptic ventral root discharges. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 405-422.
19. Hultborn H, Malmsten J. Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. II. Conditioned monosynaptic test reflexes. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 423-433.
20. Smith MC. Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 269-282.
21. Hughes JT. Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1982; 36: 61-74.
22. Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989; 93: 19-35.
23. Kato S, Oda M, Hayashi H. Neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis patients on respirators: uniformity and diversity in 13 cases. *Neuropathol* 1993; 13: 229-236.
24. Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y, Mizutani T. Bunina bodies in neurons of the medullary reticular formation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1993; 85: 471-474.
25. Prout AJ, Eisen AA. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 217-223.
26. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1137-1141.
27. Desiato MT, Caramia MD. Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 1-7.
28. Yokota T, Yoshino A, Inaba A, Satio Y. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 596-600.
29. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 49: 1292-1298.
30. Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT et al. Pharmacologic reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS. *Neurology* 2000; 54: 58-64.
31. Holstege G. Somatic motoneurons and descending motor pathways. Limbic and non-limbic components. In: Leigh PN, Swash M, editors. *Motor Neuron Disease. Biology and Management*. London: Springer-Verlag, 1995: 259-330.
32. Holstege G, Kuypers HGJM. Propriobulbar fibre connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei. I. An anterograde degeneration study in the cat. *Brain* 1977; 100: 239-264.
33. Holstege G, Kuypers HGJM, Dekker JJ. The organization of the bulbar fibre connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei. II. An autoradiographic tracing study in cat. *Brain* 1977; 100: 265-286.
34. Yasui Y, Itoh K, Mitani A, Takada M, Mizuno N. Cerebral cortical projections to the reticular regions around the trigeminal motor nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1985; 241: 348-356.
35. Kato S, Hayashi H, Oda M et al. Neuropathology in sporadic ALS patients on respirators. In: Nakano I, Hirano A, editors. *Amyotrophic Lateral Sclerosis. Progress and perspectives in basic research and clinical application*. Amsterdam: Elsevier, 1996: 66-77.

神経難病病棟におけるMRSA対策

国立病院機構南岡山医療センター神経内科

のぶくに けいこ
信國 圭吾

現在、療養型病棟や精神科病棟、特別養護老人ホームなどのように患者（入所者）の感染防御機能が比較的良好で、侵襲的な医療処置が行われる頻度が少なく、感染リスクが高くないところではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して特別な処置をとる必要はなく、標準予防策で対応すればよいと考えられるようになってきています。

一方、神経難病患者では侵襲的な医療行為がなされている者も多く、感染症もしばしば問題となります。しかし、長期療養施設の性格も持ち合わせている神経難病病棟で激しいMRSA対策を行うことは患者さんのQOLを大きく損なうこととなり、実際的ではありません。神経難病病棟における現実的なMRSA対策について述べたいと思います。

MRSAの歴史と現状

ペニシリンは1941年に実用化され、細菌感染症の治療に大きな力を発揮しましたが、1944年にはペニシリンを分解する酵素（ペニシリナーゼ）を持ったペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が出現し、これによる院内感染が問題となりました。メチシリンはペニシリナーゼに分解されないペニシリンとして1980年に開発されましたが、翌1981年にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の存在が確認され、欧米では1970年代に入り、ICUや熱傷治療室でMRSA院内感染が報告されるようになりました。

日本では1980年代に入りMRSA院内感染が経験されるようになり、1990年代には社会的にも大きな問題となりました。このことを契機として、わが国でも院内感染対策の重要性が認識されるようになり、多くの医療施設で院内感染対策委員会が設置され、



感染防止マニュアルが作られました。しかしMRSAの蔓延を阻止することは出来ず、現在、MRSA ratio（分離された黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合）は多くの医療機関で65%前後となっています。

神経難病病棟では MRSA感染者が多い

神経難病病棟ではMRSAに感染されている方が多いことが知られています。神経難病患者さんでよく行われている経鼻カテーテル挿入や、尿道カテーテル留置がMRSA感染の危険因子となることが知られています。定床85床の当院神経難病病棟には常に20人前後のMRSA感染患者さんが入院しています（ただし、多くの患者さんは単に感染しているだけで、MRSA感染症を実際に発症するわけではありません¹⁾）。当院神経難病病棟でのMRSA ratioは1992年の時点で既に47.1%でしたが、2003年には76.7%にまで上昇しています。

鼻腔前庭における黄色ブドウ球菌の保菌率は一般内科病棟入院患者では10~20%と健常人と変わりありませんが、神経難病病棟入院患者では30~50%と大きく異なります（図1）。神経難病病棟入院患者にMRSA保菌者が多いのは、黄色ブドウ球菌を保菌する患者が高いことが要因になっています。嚥下困難とそれに伴う経鼻カテーテルの挿入が黄色ブドウ球菌の上気道定着の原因となり、長期入院や抗

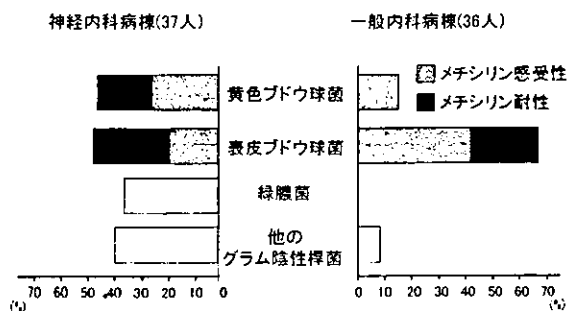


図1 入院患者の鼻腔における各種細菌の分離頻度

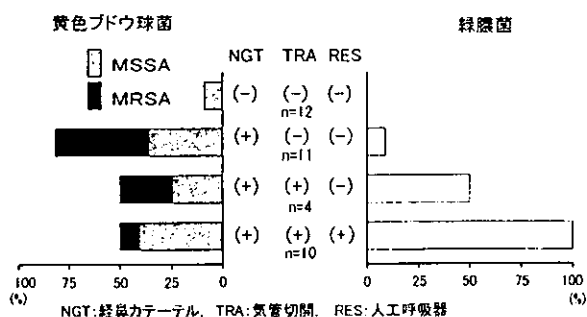


図2 神経内科入院患者の鼻腔における黄色ブドウ球菌と緑膿菌の検出率

生物質の投与などの要因が加わって、神経難病患者にMRSAが定着するものと考えられます。なお、気管切開や人工呼吸器装着はMRSA定着の危険因子とはなっていませんでした(図2)。

神経難病患者におけるMRSA感染症

一般に内科系の患者さんでは、MRSAに感染していても実際にMRSA感染症を発症することは少ないことが分かっています。また、慢性疾患患者さんではMRSAは緑膿菌などのグラム陰性桿菌に比べて感

表1 神経内科入院患者におけるMRSA検出検体・部位 (90~94年、検出患者数72人)

喀痰	57
鼻腔	50
尿	28
褥瘡・皮膚潰瘍	11
皮膚炎・湿疹	7
血液	4
その他	10

表3 神経内科入院患者におけるMRSA深部感染症 (90~94年、神経内科病棟)

肺炎	6
菌血症	4
褥創・皮膚潰瘍	2
中心静脈カテテ汚染	1
尿路感染	1
発症患者総数	10例

表4 MRSA感染患者14例の死亡原因 (90~94年、神経内科病棟)

原疾患	5
感染症(MRSA肺炎)	2
脳内出血	2
心筋梗塞	1
腹部大動脈瘤破裂	1
慢性心不全	1
消化管出血	1
肺癌	1

表2 喀痰からMRSAが検出された患者の血清アルブミン濃度 (g/dl)

非感染症群	3.6±0.5 (2.6-4.5)
感染症群: 起炎菌非MRSA	3.2±0.6 (1.8-4.1)
MRSA感染症群	2.0±0.4 (1.4-2.5)

*: P<0.01. **: P<0.001

染症の原因とはなりにくいことも知られるようになりました。

1990年から1994年の5年間に当院の神経内科病棟では72人の患者さんでMRSAが検出されています。そのうち57人では喀痰からMRSAが検出されました(表1)。57人のうち20人では明らかな呼吸器感染症は認められず(非感染症群)、31人では呼吸器感染症を発症していたものの、起炎菌は同時に検出された他の細菌だと考えられました(感染症群: 起炎菌非MRSA)。実際にMRSAが起炎菌となっているのは6人のみでした(MRSA感染症群)。MRSA肺炎の危険因子に低アルブミン血症があることはよく知られています。当院の成績でも血清アルブミン濃度にはこれら3群において明らかな差が認められ、特にMRSA感染症群では全ての患者さんが2.5g/dl以下でした(表2)。

72人のMRSA感染患者さんのうち深部感染症を発症したのは肺炎を発症した方6人を含めて10人でしたが(表3)、8人は抗生剤による治療で軽快しています。また、この間に14人のMRSA感染患者さんが亡くなっていますが、MRSA肺炎を生じた2人を除くと原疾患や感染症以外の合併症が死因となっていました(表4)。

神経難病患者さんはMRSAに感染するリスクは高いものの、実際にMRSA感染症を発症することは少

表5 リスクの分類：改訂版
MRSA院内対策感染ガイドライン

高リスク	: ICU, CCU, NICU, 心臓血管外科, 移植外科, 整形外科など
中間リスク	: 一般外科, 泌尿器科, 新生児室, 産科, 婦人科, 皮膚科
低リスク	: 一般内科病棟, 小児科, 高齢者急性期医療
最低リスク	: 高齢者の長期介護施設, 精神病院, 老人病院

J Hosp Infect 39:253-290,1998より改変

なく、その予後はあまり影響されないということが言えます。

神経難病病棟でのMRSA対策

MRSA院内感染が問題にされ始めた当初、ICUなどで術後患者さんを中心に少なからぬ犠牲者がたつこともあって、先進国ではかなり厳重な対策がとられました。英国で病棟閉鎖やMRSAを保菌した医療従事者の勤務停止が行われたことが日本でも報道され、大きな話題となったことをご記憶の方も多いと思います。しかし、MRSA感染症の実態が明らかになるにつれ、慢性期病棟とICUで同じ対策をとるといった一律的な対応に疑問が持たれ、また、長期にわたる隔離が患者さんにとって大きな苦痛となることも問題とされるようになりました。加えて、MRSAが蔓延してくると、厳重な対策をとることは医療機関やスタッフにとって大きな負担となり、感染対策上も隔離は非効率的なものとなりました（感染源隔離の対象が10%を越えると感染対策上の効果が薄れてくると言われています）。

以上のような経緯を踏まえ、1998年に世界のMRSA対策の手本となっていた英国のMRSA対策のためガイドラインが改訂されました。改訂されたガイドラインでは病棟のリスクに応じてMRSAへの対

表6 具体的な対応：改訂版
MRSA院内対策感染ガイドライン

	高リスク	中間リスク	低リスク	最小リスク
感染源隔離	yes	yes	可能なら	no
スクリーニング				
入院時	yes	*	*	no
職員皮膚病変	yes	no	no	no
キャリア職員の勤務	no	no	陽性部位を覆う	
患者・職員の除菌	yes	yes	yes	no

*:リスクの高い患者のみ

J Hosp Infect 39:253-290,1998より改変

応を4種類に分けています。移植を行っている病棟やICUでは厳重な対策をとることを勧告していますが、一般内科病棟では隔離を必ずしも必要としないとするなど、柔軟な対応をとるよう勧めています（表5,6）。

神経難病病棟は決してMRSA感染症発症のリスクが低い病棟であり、英国以上にMRSAが蔓延しているわが国の現状も考えると、厳格なMRSA感染対策をとることは賢明ではありません。神経難病病棟は長期入院の患者さんが多く、隔離がQOLに及ぼす影響は無視できません。感染症の合併は神経難病患者さんにとって大きな問題であり、感染予防は大切ですが、MRSAにこだわるのではなく、全ての患者さんに標準予防策¹²⁾を徹底することが重要です。当院の神経内科病棟では2000年5月からMRSA感染者の隔離を完全に廃止していますが、MRSA感染者さんは増加していません（図3）。

MRSA感染症の発症を防ぐために

神経難病患者さんの場合、病気が進行してきますと、経口摂取が出来なくなって経管栄養が開始されたり、尿道カテーテルが留置されたりということでMRSAに感染してしまうリスクが高くなってきます。特に、長期に入院される場合にはMRSA感染を防ぐことが困難かも知れません。だからといって、悲観してしまう必要はありません。MRSAに感染しても、実際にMRSAが悪さをして肺炎や腎盂腎炎などの感染症を発症するのは一部の方だけで、感染症を生じたとしても、その原因となっている菌はMRSA以外の細菌であることがほとんどです。また、たとえMRSA感染症を発症してしまっても、現在はMRSAに有効な薬が使用できるようになっています

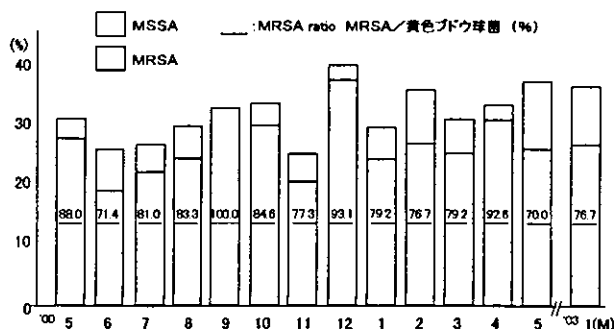


図3 黄色ブドウ球菌検出率の推移

表7 MRSA感染症の治療に用いられる薬剤

一般名	商品名
塩酸バンコマイシン(VCM)	塩酸バンコマイシン, バンコマイシンなど
テイコプラニン(TEIC)	タゴシッド
硫酸アルベカシン(ABK)	ハベカシン, ブルバトシン
ST合剤(ST)	バクタ, バクトラミン

():略称

(表7)。近年、当院ではMRSA感染症で患者さんが犠牲になることは稀になっています。ここではMRSA感染症の発症を防ぐためのポイントについて少し触れたいと思います。

MRSA肺炎を発症するのは血清のアルブミン値が低い、低栄養状態の人に圧倒的に多いことについては先ほど述べました。このことは栄養状態を保っていればMRSA肺炎には罹りにくいことを意味しています。低栄養の原因には食事の量と内容に問題がある場合もありますが、感染症を繰り返すことが低栄養状態の原因となっていることもしばしばあります。また、感染症を繰り返し、長期に渡って抗生物質が投与されることはMRSA感染症発症の大きな要因となります。

したがって、一般的な感染対策を実行することが、MRSA感染症の発症を予防することにつながります。手指の衛生(手洗い)、口腔内や皮膚などのケアに気を配るなど、日常の感染症対策を怠らないことが大切です。口腔内を清潔に保つことは歯周病の予防だけでなく、呼吸器感染症の予防にもつながります。

また、神経難病患者さんでは尿道カテーテルの留置を余儀なくされている方も大勢おられます。長期のカテーテル留置では慢性尿路感染は必発ですが、抗生剤の投与が必要となるような急性増悪は尿路操作時や回路の閉塞時にほぼ限られます。カテーテルを暴力的に挿入することは避けなくてはなりません。カテーテルの閉塞を防ぐためには尿量を十分に保つことが大切で、状況に応じ、膀胱洗浄や早めのカテーテル入れ替えで対応するのがよいでしょう。蓄尿バッグはランニングチューブが堅くて太いものを選択すべきです。間歇的導尿への変更を検討すべきでしょう。

発熱などで感染症の発症が考えられる時には早期

に医師の診断を受けて、適切な治療を開始することが重要です(感染症は治療開始が遅れると短期間での治療が難しくなり、結果として抗生剤の長期投与につながるものがしばしばあります)。

おわりに

入院経験のない患者さんや学童でMRSAが見つかることも稀ではなくなっており、「MRSAは市民権を得てしまった」と言われています。MRSAを排除するのではなく、MRSAと共存していくという姿勢が求められているのかも知れません。神経難病を患われている患者さんのMRSA対策としては日常の感染症対策に気を配ること、栄養状態に留意すること、感染症を早期に診断して適切な治療をすることが重要です。

注1) 感染と発症: 病原体が宿主に侵入し増殖する状態を感染・定着といいます。感染のうち、実際に発熱などの臨床症状が出現した場合を発症といい、その疾患を感染症と呼びます。

注2) 標準予防策: 全ての患者さんの血液、体液、排泄物、粘膜、創部は感染性があるものとして扱うことがその基本概念です。具体的には手洗いの徹底と、必要に応じて手袋等の防御用具を使用することを求めています。ユニバーサルプレコーションと呼ばれていましたが、1996年にCDCがスタンダードプレコーションという用語を用いました。日本では標準予防策という呼び方がされるようになってきています。

参考文献

- 1) 信國圭吾ほか: 神経難病病棟入院患者の鼻腔前庭細菌叢—経鼻カテーテル挿入および人工呼吸器装着の影響—, 感染症誌 1994;68:21-26
- 2) Ayliffe GAJ et al: Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals. J Hosp Infect 1988;39:253-290
- 3) ICHG研究会編: 在宅ケア感染予防対策マニュアル, 日本ブラッシングセンター, 2001

Creutzfeldt-Jakob 病類似の症状を呈し髄液 14-3-3
蛋白陽性であったステロイド反応性脳症の 1 例

宇津宮香苗 荒川 竜樹 藤本 伸 上山 秀嗣 熊本 俊秀

臨床神経学 第44巻 第9号 別刷

(2004年9月1日発行)

症例報告

Creutzfeldt-Jakob 病類似の症状を呈し髄液 14-3-3 蛋白陽性であったステロイド反応性脳症の 1 例

宇津宮香苗¹⁾ 荒川 竜樹¹⁾ 藤本 伸^{1,2)} 上山 秀嗣¹⁾ 熊本 俊秀¹⁾

要旨：症例は 69 歳男性である。亜急性に痴呆，傾眠傾向，歩行障害が出現し，入院時，はためき様眼球動揺，上肢のミオクローヌスをみとめた。髄液中の蛋白上昇，14-3-3 蛋白陽性，脳波では高振幅徐波，頭部 MRI FLAIR 法および拡散強調画像で深部白質や左視床に高信号域をみとめた。Creutzfeldt-Jakob 病がうたがわれたが，症状の進行や脳波上周期性同期性放電はみられなかった。自己免疫性脳症も考えられたためステロイド治療をおこなったところ，症状の改善をみとめ，はためき様眼球動揺やミオクローヌスは消失し，髄液蛋白は正常化し，脳波所見も改善傾向を示した。本症例はステロイド療法が有効であり，自己免疫機序の関与が考えられた。

(臨床神経，44:618—622, 2004)

Key words：ステロイド反応性脳症，14-3-3 蛋白，Creutzfeldt-Jakob 病，はためき様眼球動揺

はじめに

髄液 14-3-3 蛋白は，Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) に特異的とされ確定診断にもちいられてきたが，近年，CJD 以外の疾患でも陽性となることが報告されている^{1)~4)}。今回われわれは，亜急性に発症し，痴呆，傾眠傾向，歩行障害を呈し，髄液 14-3-3 蛋白が陽性で，CJD と鑑別を要したステロイド反応性脳症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：69 歳，男性。

主訴：ものわすれ，傾眠傾向。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001 年 12 月初旬よりものわすれが出現し，徐々に動作緩慢，傾眠傾向がみられるようになった。2002 年 1 月中旬より入浴や食事に介助が必要となり，その後も症状は徐々に進行し，1 月下旬にはほぼ寝たきり状態となった。3 月 6 日，精査加療目的で当科へ入院した。

入院時現症：一般身体所見では血圧 116/70mmHg，脈拍 84 回/分，整，体温 37.5℃ で，結膜に貧血・黄疸なく，胸腹部に異常はなかった。神経学的所見では，傾眠傾向，見当識障害，記銘力低下をみとめ，改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は 1/30 であった。また，自発語はなく返答は不完全で，表情はやや多幸的であった。脳神経では，瞳孔，眼球運動に異常はなかったが，開眼固視時にすばやい水平性の眼球の

動きを示す，はためき様眼球動揺がみとめられた。両上肢にミオクローヌス，四肢に筋固縮，gegenhalten をみとめ，両上肢屈曲位，下肢伸展位をとっていることが多かった。四肢の深部反射は亢進し，Wartenberg 反射，Babinski 徴候，Chaddock 反射が両側陽性で，口尖らし反射，把握反射，吸引反射もみられた。起立歩行では姿勢反射障害が著明で，支えがあるとどうにか立つことができたが，歩行は不能だった。また，尿失禁，便秘がみとめられた。

検査所見：赤沈は 1 時間値が 32mm と亢進していたが CRP 0.14mg/dl と正常であり，その他血算，凝固，血液生化学，免疫血清 (抗核抗体，RA，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体) に異常をみとめなかった。血中アンモニア値に異常なくアミノ酸分析はすべて正常で，甲状腺・下垂体・副腎の機能は異常なく，抗サイログロブリン抗体，マイクログロブリン抗体は陰性であった。髄液検査では，初圧 45mmH₂O，細胞数 8.3/μl (単核球 8/μl，好中球 0.3/μl)，総蛋白 73.2mg/dl，IgG 12.5mg/dl (IgG% は 17%) で，14-3-3 蛋白 (ウエスタンブロット法) が陽性であった。血清，髄液のウイルス抗体価はいずれも有意な上昇はなかった。また，ウサギ脳を抗原とし，200 倍希釈した血清を 1 時間反応させたウエスタンブロット検査では，抗 Hu 抗体をふくめ抗神経抗体はすべて陰性であった。

眼電図では開眼固視時にははためき様眼球動揺の所見をみとめ (Fig. 1)，脳波は全般性の高振幅徐波 (2~3Hz，80μV) を示した (Fig. 2A)。

画像所見：頭部 MRI FLAIR 法と拡散強調画像で，側脳室周囲深部白質，左視床に高信号域をみとめ (Fig. 3A~C)，HMA-PAO 脳血流シンチグラムでは平均脳血流量

¹⁾大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (内科第三) (〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1)

²⁾現 上尾記念病院神経内科 (〒870-0106 大分県大分市東鶴崎 2-3-30)

(受付日：2004 年 2 月 14 日)

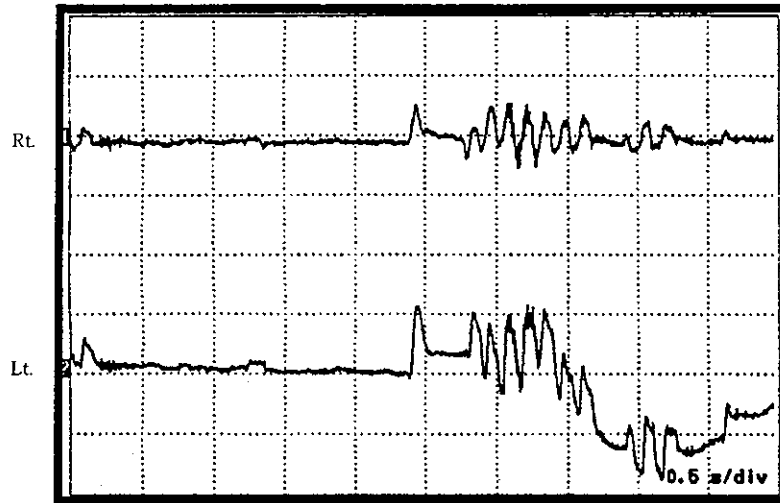


Fig. 1 Electro-oculogram shows flutter-like oscillation at eye opening. Rt.: right eye. Lt.: left eye.

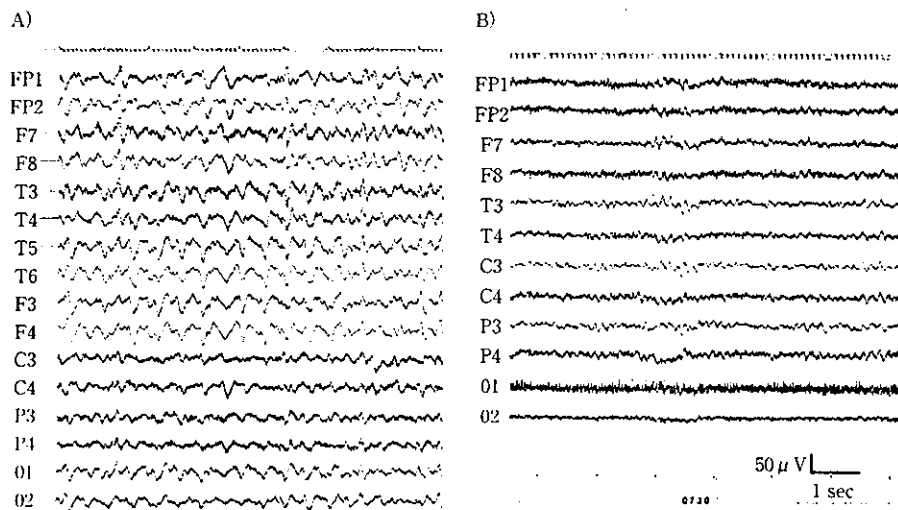


Fig. 2 A: The electroencephalogram (EEG) shows continuous diffuse slow waves before steroid treatment. B: After the treatment, slow waves on EEG were remarkably decreased.

(mCBF) 31.7ml/100g/min であり全体的な脳血流低下を示した。

入院後経過：亜急性進行性に痴呆がみられ、入院時、神経学的に異常眼球運動、ミオクローヌス、錐体路徴候、錐体外路徴候をみとめ、脳波では周期的ではないものの高振幅徐波を呈し、髄液 14-3-3 蛋白が陽性であったことから、診断として孤発性 CJD を考えた。しかし、その後の経過で症状の悪化や周期性同期性放電 (PSD) はみられず、孤発性 CJD としても典型的ではないと思われた。

そこで髄液蛋白高値より自己免疫性脳症の可能性も考え、プレドニゾロン 60mg/日より投与開始したところ、神経症状は徐々に改善し、HDS-R は 27/30 となり、はためき様眼球動揺、ミオクローヌスは消失、髄液蛋白も正常化した。また、治

療後の脳波は高振幅徐波の頻度が減少し (Fig. 2B)、頭部 MRI では治療前にみとめられていた左視床の病変は消失した (Fig. 3B)。一方、大脳白質病変はむしろ増強した (Fig. 3D~F)。ステロイドを漸減中止し近医に転院したが、その後ふたたび意欲低下および記憶力低下が出現し、髄液蛋白の上昇がみとめられた。プレドニゾロン 40mg/日より治療を再開したところ症状は改善し、髄液蛋白も正常化した。ステロイドの減量にともない髄液蛋白の再上昇がみられ、症状も再発する傾向がみとめられたため、再度ステロイドの増量をおこなったところ、症状の改善をみとめた (Fig. 4)。

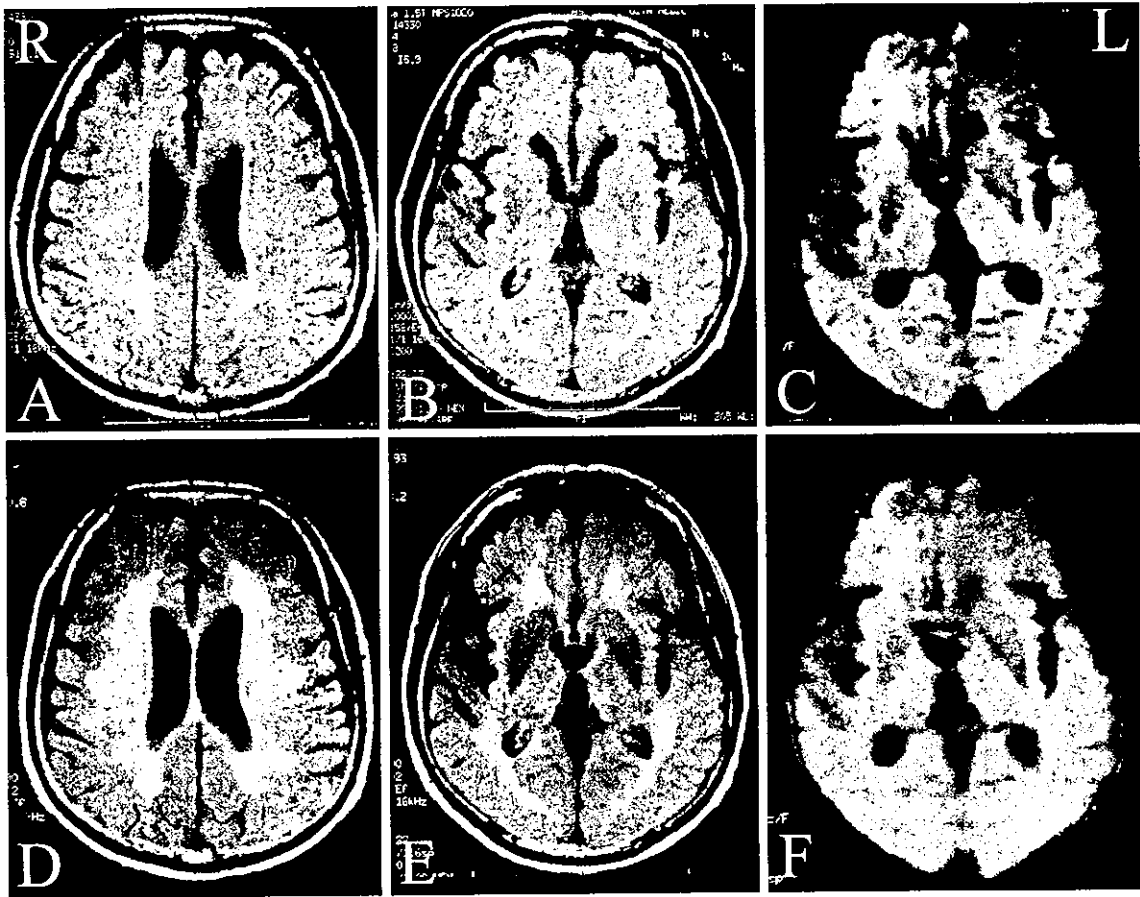


Fig. 3 Axial FLAIR (TR 10,002, TE 158/Ef) weighted (A, B, D, E) and diffusion (TR 5,000, TE 108, Ef) weighted (C, F) brain MRI before (A-C) and after the steroid treatment (D-F). Less high intensity lesions in the white matter and the left thalamus are present (A-C). After the treatment, high intensity lesion in the left thalamus decreased, while that in the white matter increased (D-F).

考 察

自験例は亜急性、進行性に痴呆が出現し、異常眼球運動、ミオクローヌス、錐体路徴候、錐体外路徴候を呈し、経過中髄液 14-3-3 蛋白陽性をみとめるなどの特徴を示した。当初 CJD がうたがわれたが、ステロイド治療により、神経症状の改善をみとめたことから、CJD は否定的で、CJD 類似の臨床症状を呈し、髄液 14-3-3 蛋白が陽性のステロイド反応性脳症と考えられた。

CJD 類似の症状を呈しうる疾患には、単純ヘルペスウイルスをはじめとした種々のウイルス性脳炎、傍腫瘍性症候群²⁷⁾、橋本脳症^{18)~19)}、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群¹⁶⁾などの膠原病に随伴する脳症などの自己免疫性疾患にともなうステロイド反応性脳症がある。自験例は亜急性性に発症し遷延性の経過をとったが、ウイルス抗原および抗体価の有意な上昇はなく、既知のウイルス脳炎は否定的で、また、検査上も膠原病を示唆する所見は何らみとめられなかった。

髄液 14-3-3 蛋白は CJD の診断において感度 92~97%、特異度 87~98% と高く^{17)~21)}、1998 年に拡大された WHO の診断基準でも脳液上 PSD がなくても髄液で 14-3-3 蛋白が検出されれば「ほぼ確実例」とされている¹⁾。しかし、14-3-3 蛋白は急性あるいは亜急性に神経細胞が障害される病態では非特異的に上昇しうるといわれており、近年、アルツハイマー病、びまん性レビー小体病、脳血管性痴呆、前頭側頭型痴呆、低酸素脳症、橋本脳症¹⁸⁾、アミロイドアングリオパチー、傍腫瘍性症候群²⁾、髄膜脳炎¹⁾、多発性硬化症²⁾、脳腫瘍、脳血管障害、脳血管炎、高カルシウム血症などの様々な疾患で髄液 14-3-3 蛋白陽性例の報告がある^{17)~21)}。なかでも、傍腫瘍性症候群では 14-3-3 蛋白の陽性率が高く、Albert らは 12.5% と報告している²⁾。また、和田ら²⁾は PSD を呈し CJD ときわめて鑑別困難であった胃小細胞癌に合併した脳症の 1 例を報告している。自験例でも傍腫瘍性症候群との関連を強くうたがったが、臨床経過が進行性でなく抗神経抗体は陰性で、画像所見をふくめて明らかな悪性所見はみとめられなかったことより、その可能性は低いと考えた。また、Hernandez ら¹⁾は髄液 14-3-3 蛋白陽性を示した橋本脳症の 1 例を報告している。この症例

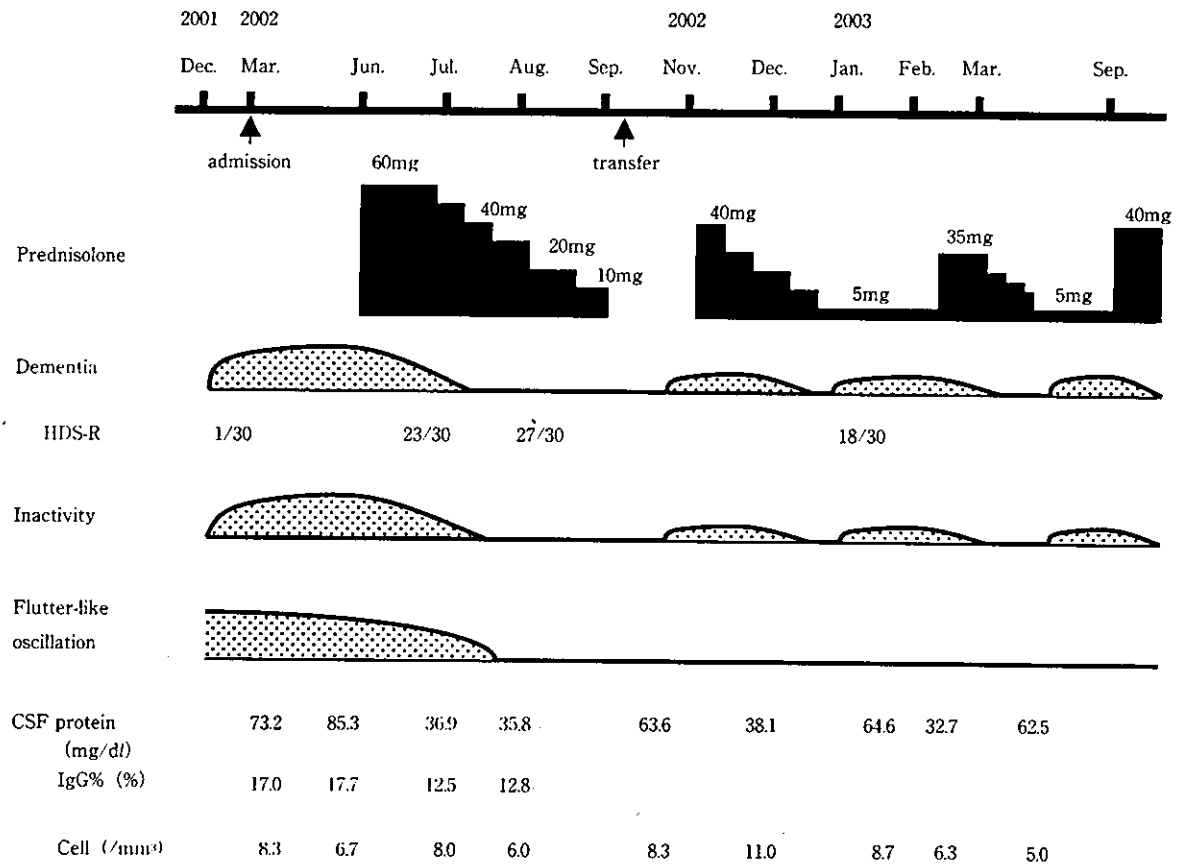


Fig. 4 Clinical course of the patient. After the steroid therapy, his mental status improved. Protein level of the cerebrospinal fluid was reduced. HDS-R : revised version of Hasegawa's dementia scale.

はCJD)に類似し、亜急性に記憶力低下や歩行障害が進行し、四肢のミオクロヌスとともに異常眼球運動であるオプソクロヌスをみとめており、臨床症状は自験例にきわめて類似していた。橋本脳症ではステロイド治療に反応がみとめられた症例が多数報告されているが^{15,16)}、いずれも甲状腺機能低下もしくは抗甲状腺抗体陽性を呈している。自験例は亜急性進行性に痴呆様症状を呈し、ステロイドにきわめて良好に反応した点で橋本脳症に類似していたが、甲状腺機能は正常で、抗甲状腺抗体は陰性であることから否定的であった。また、ACTH欠損症やアジソン病でも同様の症状やステロイドの効果がみとめられるが、自験例ではACTHやコルチゾール等の副腎関連のホルモンはすべて正常であった。

自験例では特徴的な異常眼球運動である、はためき様眼球動揺がみとめられたが、これは主に小脳炎、脳幹脳炎、ミオクロヌスてんかんなどの疾患で観察されている²⁰⁾。責任病巣の主座を中脳あるいは小脳皮質や歯状核とする報告などがあり、不明確な点が多い。橋のomnipause neuronに投射している上丘や中脳網様体ニューロンが障害されたことにより発火ニューロンの抑制がとれ、異常眼球運動が出現したと推測される。

自験例の原因については現在のところ不明だが、ステロイ

ドに反応し諸症状が改善した点から、何らかの免疫学的機序に関連した病態が考えられた。

髄液 14-3-3 蛋白はCJD以外の痴呆を呈する疾患でも陽性になることがあり、亜急性進行性に痴呆様症状を呈し、髄液 14-3-3 蛋白が陽性となる症例の中には、自験例のようにステロイド治療に反応する疾患もあるため、CJDとの鑑別には注意を要すると思われる。

本論文の要旨は第8回日本神経感染症学会(山口)にて発表した。

謝辞：髄液 14-3-3 蛋白を測定していただいた、九州大学大学院医学研究附属脳神経病研究施設病理部門、現東北大学プリオン蛋白分子解析分野 堂浦克美先生に深謝します。

文 献

- 1) 山田正仁：ヒトのプリオン病の診断。神経進歩 2003; 47:59-67
- 2) Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, et al: CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. Neurology 2001; 56: 1528-1533
- 3) Huang N, Marie SK, Livramento JA, et al: 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia.

- Neurology 2003; 61 : 354—357
- 4) Echebarria LEH, Saiz A, Graus F, et al : Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54 : 1539
 - 5) Saiz A, Graus F, Dalmau J, et al : Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999; 46 : 774—777
 - 6) Satoh JI, Yukitake M, Kurohara K, et al : Detection of the 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of Japanese multiple sclerosis patients presenting with severe myelitis. *J Neurol Sci* 2003; 212 : 11—20
 - 7) 和田裕子, 山本 徹, 喜多也寸志ら : 周期性同期性放電 (PSD) を伴い, Creutzfeldt-Jakob 病と鑑別困難であった nonconvulsive status epilepticus を呈し, 胃小細胞癌に合併した脳症の 1 剖検例. *脳神経* 2003; 55 : 423—428
 - 8) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al : Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1991; 41 : 228—233
 - 9) Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC : Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia : Global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49 : 623—626
 - 10) Henchey R, Cibula J, Helveston W, et al : Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995; 45 : 977—981
 - 11) Bohnen NINJ, Parnell KJ, Harper CM : Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997; 49 : 246—247
 - 12) J.H. McCabe D, Burke T, Connolly S, et al : Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54 : 737—739
 - 13) Sellal F, Berton C, Andriantseho M, et al : Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2002; 59 : 1633—1635
 - 14) Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al : Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 : 172—176
 - 15) 波田野靖子, 森 秀生, 角坂 薫ら : 軽度の意識障害による認知機能低下を主症状とした橋本脳症の 1 例. *臨床神経* 2003; 43 : 360—362
 - 16) Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, et al : The treatable dementia of Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30 : 98—101
 - 17) Lemstra AW, van Meeegen MT, Vrcyling JP, et al : 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55 : 514—516
 - 18) Kenney K, Brechtel C, Takahashi H, et al : An enzyme-linked immunosorbent assay to quantify 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of suspected Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* 2000; 48 : 395—398
 - 19) Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al : Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55 : 811—815
 - 20) Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, et al : Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease : identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000; 48 : 323—329
 - 21) Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al : Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58 : 192—197
 - 22) 渡辺 良, 立川 浩, 林竜一郎ら : 精神症状, 異常眼球運動及び小脳症状を主徴とし, ステロイドで軽快した慢性脳幹脳炎の 1 例. *脳神経* 1997; 49 : 650—653

Abstract

A case of steroid-responsive encephalopathy with positive 14-3-3 protein of the cerebrospinal fluid clinically resembling Creutzfeldt-Jakob disease

Kanae Utsumiya, M.D.¹⁾, Ryuki Arakawa, M.D.¹⁾, Shin Fujimoto, M.D.^{1,2)},
Hidetsugu Ueyama, M.D.¹⁾ and Toshihide Kumamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Brain and Nerve Science (Third Department of Internal Medicine),
Oita University Faculty of Medicine

²⁾Ueo Memorial Hospital

A 69-year old man developed subacutely progressive dementia, inactivity, and gait disturbance. On admission, he showed flutter-like oscillation of the bilateral eyes and myoclonus with upper extremities. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed elevation of protein (73.2mg/dl) and the positive 14-3-3 protein. An electroencephalogram (EEG) revealed diffuse slowing (2-3Hz, 80µV). Brain MRI showed high intensity lesions in the white matter and left thalamus on FLAIR and diffusion imaging. We first suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but his symptoms didn't progress and showed no PSD on EEG. Oral corticosteroid therapy (prednisolone 60mg/day) brought him remarkable recovery corresponding with improvement of CSF and EEG findings. Despite of etiology unknown, we made a diagnosis of steroid-responsive encephalopathy.

(*Clinica Neurol* 44 : 618—622, 2004)

Key words : steroid-responsive encephalopathy, 14-3-3 protein, Creutzfeldt-Jakob disease, flutter-like oscillation

原 著

訪問看護実践に必要とされる フィジカルアセスメントについての現状調査

山内 豊明*¹, 三笥 里香*², 志賀たずよ*³

Survey of Physical Assessment Skills and Knowledge Essential for Home Visiting Nursing Activities

Toyoaki YAMAUCHI*¹, Rika MITOMA*², Tazuyo SHIGA*³

*¹Nagoya University School of Health Sciences

*²Nagoya University Graduate School of Medicine, Master Course of Nursing

*³Oita Medical College*³

Key Words : フィジカルアセスメント, アセスメント, 訪問看護
physical assessment, assessment, home visiting nursing

Abstract

Nurses always do home visiting nursing care alone. Precise judgment in the visit scene is needed constantly. It cannot be yet systematized enough what kind of physical assessment skills are necessary for physical information collection of that purpose. Therefore 283 nurses who currently engage in visiting care practice were investigated by using an original self-administered questionnaire. As a result, it became clear that necessity about assessment skills for "vital signs" "skin lesions" "pitting edema" "consciousness level" and "breath sounds" were high. The differences by the nursing years of experiences were not recognized about recognition of these necessities. Differences by the visiting care years of experience were reviewed, but the item different clearly could not be found since home visiting nursing care in Japan has not had a long history yet.

抄 録

訪問看護は常に看護師が単独で訪問して看護を提供する。その訪問場面での的確な判断力も常に必要とされるものである。そのための身体的情報収集のためにはどのようなフィジカルアセスメント技能が必要となるかについてはまだ十分には体系化できていない。そこで本研究では実際に訪問看護実践に従事している看護職者283名を対象とし、自記式アンケート調査を行った。その結果、「バイタルサイン」「皮膚病変」「浮腫の有無」「意識レベル」「呼吸音聴取」のアセスメント技能の必要性が高いことが明らかになった。これらの必要性の認識については看護経験年数による差は認められなかった。訪問看護経験年数による差異を検討したが、明らかに違いがある項目は見いだせなかった。これには我が国において訪問看護活動が広まってからまだ歴史が浅いことも影響しているものと推察された。

*¹名古屋大学医学部保健学科 *²名古屋大学大学院医学系研究科修士課程 *³大分医科大学