

図 9-96 筋萎縮性側索硬化症の針筋電図

下位運動ニューロン A, B が初めはそれぞれ 4 本の筋線維を支配している (a) が, B が死ぬとそれに支配されていた筋線維はほかの残存ニューロンからの発芽線維 (赤) で支配されるようになる (b)。ただし, いったん脱神経状態になった筋線維は, 再支配の完了までに種々の程度に萎縮すると思われる。ここでは A から 3 本の軸索が伸びているが, その支配筋線維数は 4 本から 7 本に増えている。このような状況では A が興奮したときの電位は振幅が高くなり, 7 本の筋線維すべてに刺激が伝わるのもばらつくので, 多乗性, 長期持続型となる。

血液生化学的検査 CK 値が軽度から中等度上昇しているのが認められることがまれでない。

脳脊髄液検査 細胞増多はないが, 総蛋白の上昇がみられることがある。

■診断

ALS の診断は, UMN 障害と LMN 障害の症候の存在 (表 9-58), 陰性 4 徴候の存在, 進行性の経過, および針筋電図の神経原性変化から診断する。ただし, UMN 症候がみられない例はまれでなく, Babinski (バビンスキー) 徴候や Chaddock (チャドック) 徴候がみられる頻度は高くない。

■鑑別診断

変形性頸椎症 頸椎症で感覚障害を伴わずに上肢の筋萎縮と筋力低下, および下肢の UMN 症候を呈する場合があります。ALS との鑑別に迷うことが少なくない。頸椎症では球症状や下肢の LMN 症候がみられないこと, および頸筋の筋力低下がみられないことから鑑別する。

球脊髄性筋萎縮症 四肢と球部の筋萎縮と筋力低下を示し, 感覚障害がみられないことから ALS と誤診されることがある。球脊髄性筋萎縮症は, 女性化乳房, 姿勢・動作時振戦, 発話時の顔面筋のびくつきなどから鑑別できる。診断確定にはアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート伸張を証明する。

多乗性運動ニューロパチー 上肢主体に緩徐進行性の筋萎縮と筋力低下をきたし, 線維束性収縮が出現し,

腱反射が保たれることもある脱髄性疾患である。神経伝導検査で伝導ブロックが証明されることから ALS と鑑別できる。

家族性 ALS 特に後述する SOD1 変異を有する家族性 ALS (SOD1-FALS) では孤発性発症があるので, 30~40 歳代発症で 1 年以内に呼吸不全に陥るような症例では SOD1-FALS を鑑別する必要がある。

糖尿病性筋萎縮 糖尿病患者は, 特に下肢近位部に急速な筋萎縮と筋力低下を呈することがある。この場合は, 通常障害部位の痛みを伴うことから鑑別できる。

若年性一側上肢筋萎縮症 (平山病) 若年男子の一側上肢遠位部尺側主体に筋萎縮と筋力低下を呈する疾患である。特徴的な筋萎縮分布と進行の停止, 頸部前屈時に頸髄が前方に移動する画像所見から診断できる。

脊髓空洞症 筋萎縮と筋力低下が初期には一側の手に現れ, 前腕へと進む。運動症候のみの場合があるので, ALS との鑑別を要する。頸椎 MRI で診断可能である。

■経過・予後

ALS 症状は常時進行性である。球部, 上肢, 下肢いずれの部位から初発しても筋萎縮と筋力低下は全身に及んで最終的には寝たきりとなる。死因の多くは, 拘束性呼吸不全を背景にして併発する肺炎や球麻痺に伴う嚥下性肺炎である。罹病期間は大多数の患者では 3~5 年であるが, まれには 1 年と短い例や, 10~20 年の長期例もある。

■治療

根治療法はない。抗グルタミン酸作用を示すリゾールが承認されている唯一の薬物である。

筋力低下, 嚥下障害, 呼吸不全に対する対症的な療法が ALS 治療の主体である。

11 家族性筋萎縮性側索硬化症

familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS)

■概念

家族性に発症する ALS のことであり, 雑多な原因によるものが含まれるが, 多くは遺伝性である。筋萎縮性側索硬化症の 5~10% は家族性 ALS である。1993 年, 後索や脊髄小脳路がおかされる後索型家族性 ALS において, 第 21 染色体に位置する SOD1 (superoxide dismutase 1) 遺伝子の変異が見いだされた (SOD1-FALS)。

現在, 遺伝子あるいは遺伝子座が判明した家族性 ALS には番号が付けられ, ALS1~8 がある。SOD1-FALS は ALS1 と命名され, 家族性 ALS のうち約 20% を占め, 常染色体性優性遺伝形式を呈する。SOD1 の遺伝子変異は現在 100 以上報告されており, 大多数は点変異である。

SOD1-FALS 以外の家族性 ALS はごくまれである

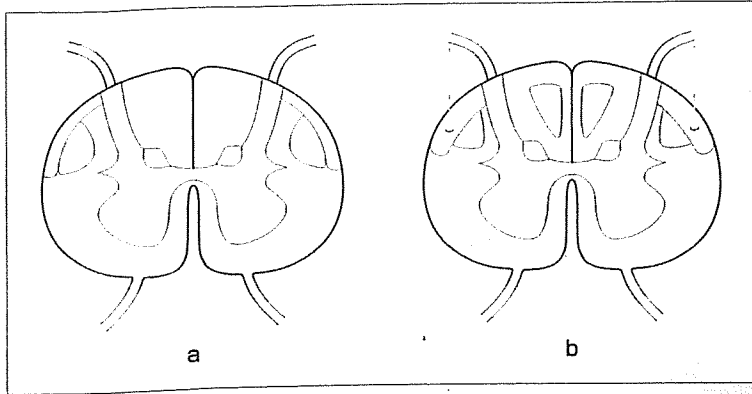


図9-97 古典型筋萎縮性側索硬化症(a)とSOD1-FALS(b)の脊髄病変の模式図

SOD1-FALS においては ALS 病変部位に加えて、Clarke 柱，後脊髄小脳路および後索中間根帯に変性がみられる。

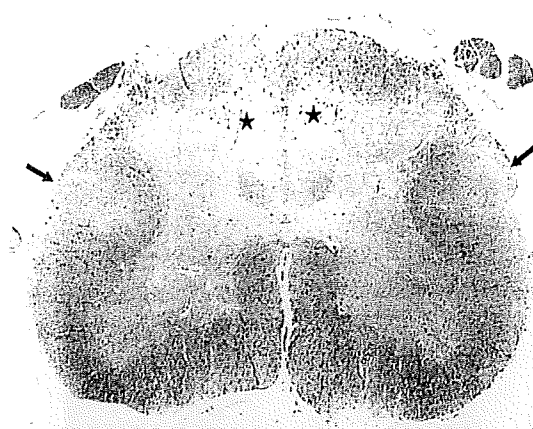


図9-98 SOD1-FALS の腰髄
後索中間根帯(星印)と錐体側索路(矢印)の淡明化がみられる。(KB 染色)

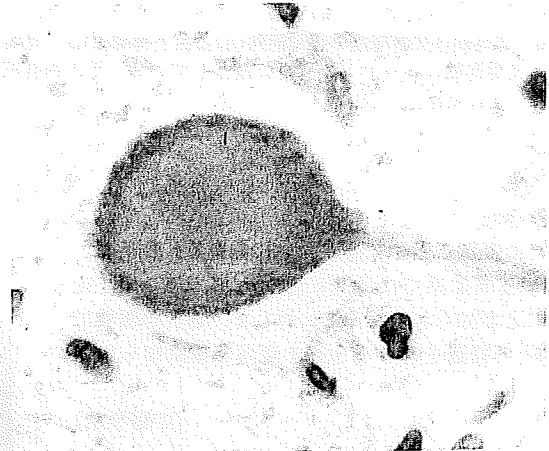


図9-99 SOD1-FALS の前角細胞内の Lewy body-like hyaline inclusion (HE 染色, ×400)

ので、ここでは SOD1-FALS について述べる。

図病理・病態生理

SOD1-FALS の神経病理は SOD1 遺伝子の変異部位によって差異がみられるが、半数を占めるとされる Arg4Val (SOD1 の4番目に位置するアルギニンがバリンに置換した) 変異例では、UMN と LMN の変性に加えて、後索中間根帯、Clarke (クラーク) 柱、後脊髄小脳路の変性が認められる (図9-97, 98)。残存する運動ニューロンには抗ユビキチン抗体で陽性に染まる Lewy body-like hyaline inclusion (レヴィ小体様硝子封入体) が観察される (図9-99)。また、LMN の軸索はしばしばコード様に腫大し、その一部は抗ユビキチン抗体で染色される。Bunina 小体は認められず、ユビキチン陽性の封入体も形態や分布において古典型 ALS とは異なっている。

SOD1 は生体内で産生されたフリーラジカルを処理するのに重要な酵素であるが、このノックアウトマウスでは症状が出ないことから変異 SOD1 が毒性作用を有するのではないかと (gain of toxic function) と推測

されている。

図臨床所見

孤発性 ALS よりも若年発症が多いが、発症年齢は 15~81 歳と大きくばらつく。発症部位は四肢、体幹、あるいは球部である。一般に LMN 症候が前景にたち、これにさまざまな程度の UMN 症候が加わる。家系間での症候のばらつきに加えて、Asp90Ala 変異のように同一家系においても症候の不均一性がみられる。

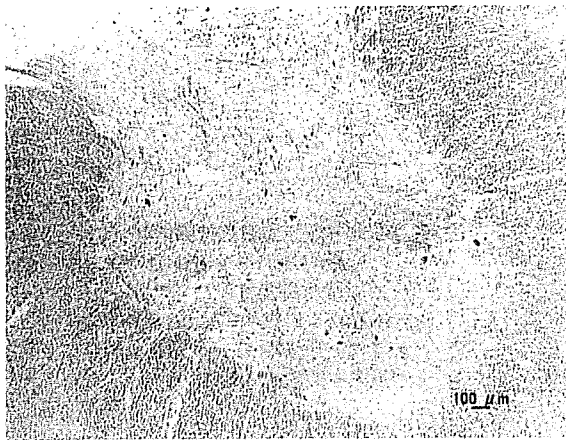
図検査所見

電気生理学的には、古典型 ALS と同様である。SOD1 遺伝子の変異がみられる。

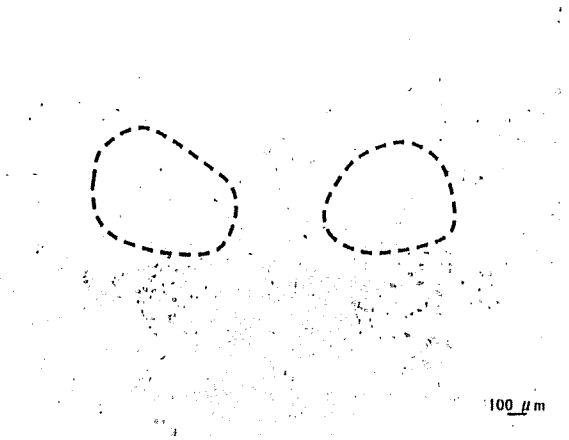
図診断・鑑別診断

臨床像からは古典型 ALS と区別できない。常染色体性優性遺伝形式を示す家族歴がある場合には、本症が強く考えられる。SOD1 遺伝子変異を見いだせば診断は確定する。孤発性発症例があるので、30~40 歳代発症で1年以内に呼吸不全に陥るような症例では SOD1-FALS を除外する必要がある。

鑑別診断には、孤発性 ALS の項で挙げたような症



a



b

図9-100 球脊髄性筋萎縮症の腰髄前角(a)と舌下神経核(b. 破線内)いずれも大型運動ニューロンが高度に脱落している。舌下神経核腹側(bの下方)に見える細胞群はRoller 核。(KB染色, ×40)

患が学がる。

■経過・予後

SOD1の変異ごとに経過が大いに異なる。例えば、Arg1Val変異家系では急速に進行してほぼ1年で死亡することが知られているのに対して、進行が緩徐で10年以上の経過を有するSOD1変異も複数知られている。

(中野今治)

2 球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Altler-Sung(ケネディ-アルター-ソン)病)

bulbospinal muscular atrophy

■概念

X染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピートの異常伸長により生じる伴性劣性の下位運動ニューロン疾患である。**(男性K)**

■病理・病態生理

基本的な病理像は脊髄前角と脳神経運動核のLMNの脱落消失である(図9-100)。UMNはおかされない。残存するLMNの核は抗ポリグルタミン抗体で均質に染色され、その一部は核内封入体を形成する。骨格筋でも同様の現象が認められる。

アンドロゲン受容体蛋白は細胞質内で合成され、テストステロンが結合すると核内に移行する。この受容体の遺伝子中のCAG(グルタミンをコードする)リピートが異常伸長するとアンドロゲン受容体蛋白は異常に伸長したポリグルタミン鎖をもつようになる。これにテストステロンが結合すると核内に移行して凝集し、この凝集体が核機能を障害して細胞死を引き起こすと考えられている。実際、異常伸長したCAGをもつアンドロゲン受容体を導入したマウスでは、テストステ



神経疾患

図9-101 球脊髄性筋萎縮症の舌
高度の萎縮にもかかわらず挺舌は十分可能である。

ロンを大量に産生する雄のみが発症し、去勢すると症状が軽快する。逆に発症しない雌にテストステロンを投与すると発症する。ただし、運動ニューロンに限局して細胞死が生じる機序は解明されていない。

■臨床所見

男性のみが罹患する。通常40~60歳で発症し、初発症状は易疲労性、筋けいれん、四肢筋力低下である。球麻痺症状(構音障害)で初発することもある。筋力低下は近位筋優位の分布を示すが、逆の場合もある。筋萎縮と線維束性収縮がみられる。軽度の等尺性収縮に伴って粗大な線維束性収縮様の収縮(収縮時線維束性収縮 contraction fasciculation)が観察される。これは特に口周囲筋で目立ち、発話などの際にこの部の不規

表 9-59 脊髄性筋萎縮症(SMA)の分類

タイプ	発症年齢 (歳)	SMN1変異率	運動機能	生命予後
SMA I型(重症型) (Werdnig-Hoffmann(ウェル ドニッヒ-ホフマン)病)	0~0.5	95%以上	座位保持不能	2年未満
SMA II型(中間型)	0.5~1.5	同上	座位可, 立位保持 不能	2年以上
SMA III型(軽症型) (Kugelberg-Welander(クー ゲルベルク-ヴェランダー)病)	>1.5	同上	独立立位保持可能	成人まで生存
SMA IV型(成人型)	成人	不明	下位運動ニューロ ン症候(発症前は 正常機能)	長期

則な攣縮様の動きとして観察される。

球麻痺症状は構音障害が特徴で、軟口蓋麻痺に伴う開鼻声が認められる。進行すると咀嚼障害と嚥下障害が出現し、上気道炎に併発する声帯麻痺による窒息がみられる。この場合には緊急挿管、さらには気管切開が必要となる。

本症に特徴的な所見の1つは、舌の著明な萎縮とそれによる深い溝がみられる(図9-101)ことだが、萎縮に不釣り合いに舌の動きがよい(挺舌は十分可能)のも特徴である。

下肢遠位部に軽度から中等度の感覚障害がみられることがある。

神経症候以外の所見としては、女性化乳房、精巢(睾丸)萎縮、インポテンスが認められる。

検査所見

針筋電図では、活動運動単位の減少を認め、運動単位電位は振幅が大きき(giant spike)、多相性で持続が長い。干渉波は不十分となる。

血清CK値はほぼ全例で正常の数倍に達する。肝機能障害を反映して血清ASTとALTの軽度の上昇がみられる。脳脊髄液では総蛋白が軽度に上昇することがある。

診断

診断は、四肢の筋力低下、口周囲筋のびくつき、手指の姿勢時振戦、女性化乳房などから本症を疑うことに始まる。確定診断はアンドロゲン受容体遺伝子のCAG伸長を証明することである。

鑑別診断

筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、肢帯型筋ジストロフィー、多発性筋炎などが主要な鑑別疾患である。特に筋萎縮性側索硬化症と誤診されることが多いので注意を要する。

経過・予後

症状の進行はきわめて緩徐で、筋力低下の自覚から

10数年は就労可能である。進行期の転倒や誤嚥など合併症対策をしっかり施せば生命予後は良好である。また、CAGリピート数が多いほど発症年齢が若くなる傾向がある。

治療

前述したような本症の動物モデルでは、異常アンドロゲンの核内集積を阻止することで治療できる。この所見に基づいて、現在リユプロレリンを用いた臨床試験が実施されており、その有効性が期待されている。

(中野今治)

3 脊髄性筋萎縮症

spinal muscular atrophy (SMA)

概念

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄のLMNと脳神経運動核の一部(V, VII, X, XII)の変性・脱落により筋力低下と筋萎縮を呈する、複数の原因で生じる疾患群である。発症年齢と重症度により4型に分類される(表9-59)。SMAの多くは、第5染色体長腕(5q13)に位置するsurvival of motor neuron (SMN) 遺伝子(SMN)に変異を有する常染色体性劣性遺伝性疾患である。

病理・病態生理

本質はLMNの萎縮、消失であり、LMNのニッセル小体中心崩壊がみられる。封入体や炎症反応は認められない。錐体路はおかされない。SMA I型では、生検筋で胎児期の筋肉の像がみられ、発達障害の可能性が推測されている。

SMNは塩基配列にほとんど差のみられない2つのコピー(テロメア側に位置するSMN1とセントロメア側に位置するSMN2)を含んでいる。SMN1の変異で発症が決定され、SMN2のコピー数でタイプが決まると考えられている。ただし、何故LMNにのみ障害が生じるのかは解明されていない。

著明な自律神経症状を呈した末梢神経障害の59歳男性例*

藤原雅代¹⁾ 森田陽子²⁾ 松坂恵介³⁾ 中野今治⁴⁾
 (演者) (演者) (演者) (コメンテーター)
 福田隆浩⁵⁾
 (司会)

第11回 Neuro CPC 第2題 2008年10月24日 於：東京都済生会中央病院
 世話人：横地正之⁶⁾ 河村 満⁷⁾ 織茂智之⁷⁾ 福田隆浩⁸⁾ 藤ヶ崎純子⁸⁾ 後藤 淳⁹⁾ 鈴木正彦¹⁰⁾

司会 2例目をご発表いただきます。東京医療センターの森田先生、よろしく願いいたします。

症例呈示

森田 患者は、当院初診時(X年)に57歳の男性です。主訴は両下肢のしびれと筋力低下です。

経過の概要ですが、52歳と55歳時に立ちくらみがして倒れて頭部を打撲し、医療機関にかかったというエピソードがありました。54歳時(X-3年)に左足先、次いで右足先にしびれ感が出現して、徐々に下腿へ広がったということで内科を受診し、血液検査やMRIを施行したそうですが、原因は不明と言われたそうです。翌年(X-2年)、他院整形外科でMRIを施行し、椎間板ヘルニアによるものではないかと言われたそうです。さらに次の年(X-1年)の6月頃に足がもつれ、12月末から両手がしびれるような感覚と残尿感もするというこで、別の病院で筋電図検査を施行したところ、末梢神経障害の疑いがあるのではないかとわれ、年明け(X年)1月に当院神経内科を受診されました。初診時の所見は後ほどお示しします。2週間ほど検査入院していただきましたが、原因確定せず、外来で経過観察としました。翌年(X+1年)2月に転倒し右大腿骨頸部骨折で他院にて入院治療を行い、歩行器で全荷重可能となり、4月に当科に2回目の入院となりました。

既往歴は、56歳時に慢性胃炎でピロリ菌の除菌をしています。職業は事務職でしたが、同年に体調不良が原因で退職されています。家族歴としては、祖母と妹が関節リウマチ、両親が椎間板ヘルニアです。

初診時の一般身体所見は、身長163cm、体重50kgと多少痩せ型で、坐位で血圧が80/52mmHg、そのほかは胸部・腹部、一般身体上特記することはありません。かなり神経質そうな方だったのですが、雰囲気としては正常だろうと判断しました。

いちばん目立った所見としては、臀部から大腿の背面にかけての筋萎縮でした。例えば、うつぶせにすると膝が曲げられず、hamstringsがかなり落ちていました。それに対して大腿の前面は意外にしっかりしていて、かなり奇異な状況でした。上肢には特に筋力低下を認めませんでした。

膝蓋腱反射はむしろ高めのように思いましたが、アキレス腱反射は消失しており、足底反射は反応がなく、Babinski徴候やChaddock徴候も陰性でした。肛門のtonusは低下していました。この時点で立つことはでき、1本杖を使って受診していました。ただ、立ち上がるときには支えが必要でした。

感覚系は、やはり臀部と大腿の背面から下腿のほうにかけて触覚低下としびれ感を訴え、振動覚は下肢から尾部まで低下しており、遠位に優位に思われました。、尿意・便意は保たれていました。

* An Autopsy Case of Peripheral Neuropathy, Presenting with Severe Autonomic Failure

1) 虎の門病院神経内科, 2) 東京医療センター神経内科, 3) 東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野, 4) 自治医科大学神経内科, 5) 東京慈恵会医科大学神経病理, 6) 在原病院神経内科, 7) 昭和大学医学部神経内科, 8) 関東中央病院神経内科, 9) 東京都済生会中央病院神経内科, 10) 東京慈恵会医科大学青戸病院神経内科

[連絡先] 藤原(待井)雅代: 福島県立医科大学附属病院神経内科 [〒960-1295 福島市光が丘1番地]

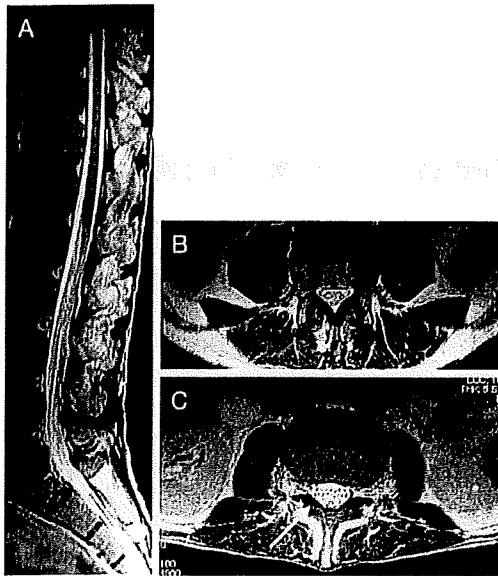


Fig. 1 腰髄・仙髄 MRI 画像
A, B: 第1回入院時(57歳時), C: 転院後(59歳時)。著明な馬尾の肥厚(矢印)がみられる。

起立試験を試みましたが、臥位で血圧 94/51 mmHg, 脈拍 77, 立位で血圧 58/38 mmHg, 脈拍 100 となり、気分が悪いという訴えがあり、直ちに中止しました。泌尿器科に膀胱機能検査を依頼したところ、flaccid type の神経因性膀胱の疑いで、残尿 8 mL と特に緊急的な治療の必要はないのではないかとのことでした。

入院後の一般検査では、血液生化学、膠原病、腫瘍関連に明らかな異常を認めませんでした。一方、心電図 CV-RR (coefficient of variation of R-R intervals) は 0.78% と、明らかな低下がみられました。

髄液所見では、総蛋白が 253 mg/dL, IgG 31.9 mg/dL と、どちらも上がっていました。

ガリウムシンチでは異常集積なく、心エコーでは、心筋には問題はなかったのですが、心嚢液の貯留が少量あるという所見でした。

神経伝導速度検査で、左腓骨神経は導出できませんでした。右はかなり振幅は小さかったのですが測定すると 44 m/sec で、振幅が小さいわりにはそれほど落ちていないという印象でした。

針筋電図では、筋萎縮がみられたところで positive sharp wave が見受けられ、neuropathic units が目立ったので筋疾患ではないと考えました。腰・仙髄病変を疑い MRI を撮りましたが、特に目立った所見はみられませんでした。馬尾は普通より多少密にみえますが、放射線科医は病的なものとは言えないのではないかと意見でした (Fig. 1 A, B)。悪性腫瘍など全身を検索する目

的で胸・腹部の造影 CT を撮りましたが、異常は認められませんでした。あえて挙げるとすれば、大腿部の背側と臀部の筋肉がかなり選択的に萎縮していることがみてとれました。

以上のように、自律神経障害があり胸・腰髄から仙髄レベルの障害が認められて、髄液蛋白が高いという陽性所見はありましたが原因は確定せず、積極的な治療にも踏み切れない状況でしたので、外来で経過観察となりました。退院 6 カ月後には両手のしびれの訴えが目立つようになり、感覚障害も明らかになってきました。血圧は、坐位で 100~110/60~75 mmHg でしたが、立ちくらみがしばしばありました。

その後骨折で他院に入院し、次に当院へ来院されたのは外来最終受診から 5 カ月後でした。このとき第 2 回目入院となりましたが、左眼が外転位をとっており、本人にうかがったのですが複視の訴えははっきりせず、眼の異常にも気づいていない状況でした。そのほか、最初にあった症状が多少進んでおり、例えば膝蓋腱反射が低下し、下肢の感覚障害の範囲が広がり、上肢の末梢の感覚障害と筋力低下も明らかに認められました。CV_{R-R} もさらに低下していました。MIBG 心筋シンチも施行しましたが、極端に落ちているという状況はありませんでした。

残尿が増え膀胱障害が進んだと考えられました。腰椎穿刺は前よりも総蛋白は上がっていますが、性質が変わっているというものではありませんでした。今回は、血清の免疫電気泳動を調べたところ、IgG の λ 型の M 蛋白が検出されました。尿では M 蛋白は認められませんでした。

骨シンチを行い、肋骨に点状に集積が認められましたが、外傷性のものであろうと思われます。ガリウムシンチでは、骨盤の正中部に若干集積がありました。消化管の内容物だろうと思われました。念のために腹部の CT を撮りましたが、はっきりした異常はみられませんでした。

入院後、やはり立ちくらみがあり、徐々に排尿障害が進んで導尿が必要になり、腹部膨満があつて食事摂取量も減少しました。このころ、精神不安がみられ、訴えが多く、医療関係者の言葉でいうと、「ワガママな患者さん」になってしまったという印象でした。

なかなか診断確定に至らず、ご本人、ご家族の希望もあつて、虎の門病院へ転院されました。

司会 ありがとうございます。2 回目の入院までの臨床経過で、ご質問などありますか。

中瀬 この方は、最初入院されたときには、性格の面ではごく普通の感じで、全体の経過のなかで出てきた

というふうに考えていいですか。

森田 はい。1回目の入院のときには、検査などにも協力的でした。ただ、経過も長いですし、診断もつかないこともあって、ストレスから心因反応を起こしてもおかしくはないと思います。私自身、病的なものというよりも、反応性のものかなというふうに思っていました。

長谷川 神経伝導検査では、下肢のCMAP (compound muscle action potential) 振幅が非常に小さかったようですが、感覚神経の振幅もかなり下がっているんですか。

森田 それほどではありません。何回か行っておりました、1回目の入院後の検査で sensory の波形は確認できました。

長谷川 普通、あれだけしびれがあって、CMAP が peroneal だけでなく tibial も 2.5 mV まで下がっていると、下肢の腓腹神経はほとんどとれなくなることが多いのですが。上肢は正常の半分ぐらいの振幅がとれていて、少し motor の分布が変だということ、axonal neuropathy のようですが、画像上の proximal が太いことと髄液蛋白が上がっていることは、なんとなく結びつきそうだという感じですか。

森田 最初に患者さんを診察したときには、症状が下位腰髄・仙髄レベルに限局し、脱神経がかなりはっきり出ていて、伝導速度がはっきり落ちていなかったのので、局所診断でいうと、最初は脊髄の印象を持ちました。

長谷川 CMAP の振幅が落ちていきますから、私は axonal neuropathy でおかしくはないと思います。

司会 ありがとうございます。それでは次に、虎の門病院神経内科の藤原先生、よろしくお願いたします。

藤原 当院に転院後の身体所見からご説明します。血圧は、臥位の状態では 88/60 mmHg です。頭部、頸部、胸腹部に特記事項はありません。るいそうが著明であり、下肢優位の筋萎縮を認めました。神経学的所見としては、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) で 30 点中 15 点、エピソード記憶の障害と抑制の低下を認めました。

深部腱反射低下と、筋萎縮を伴う下肢優位で遠位優位の筋力低下、MMT (manual muscle test) では、下肢が 0~3-, 上肢では 4+~5 と上肢は比較的保たれ、下肢の末梢にかなり強い所見でした。感覚も下肢優位、末梢優位の表在覚・深部覚低下で、こちらもやはり下肢の末梢で優位であり、末梢では全感覚消失という状況です。

眼球運動障害として、左の内転・下転・上転障害、眼位は、左で外斜位。輻輳反射の消失、対光反射右遅鈍・左消失、瞳孔は楕円形であり、右が 5 mm、左が 6 mm、

また後ほど説明いたしますが自律神経障害を認めました。血液検査所見では、軽度の貧血と食欲低下によると思われる低栄養の所見を認めました。肝・腎機能は正常で、各種のビタミンやリゾチーム、ACE にも異常はありません。

内分泌系でも、低栄養によるものと思われる low T₃、症候群以外は異常な所見は認めませんでした。免疫グロブリンや各種の自己抗体にも異常はありません。可溶性 IL-2 レセプター、赤沈の亢進を認めますが、繰り返す尿路感染があったようで、慢性炎症の影響が疑われます。血清の免疫電気泳動では、IgG- λ 型 M 蛋白が認められました。

髄液検査所見では、当院の結果でも蛋白が 302 mg/dL と著明に上昇しています。IgG index は 0.63、髄液でも免疫電気泳動で IgG- λ 型の M 蛋白を認めています。一方尿所見では、尿細管障害を疑わせる所見はありましたが、M 蛋白は認められませんでした。

次に画像所見です。心電図では、左軸偏位で肢誘導にて低電位を認め、心エコーでは少量の心嚢水を認めました。X線、ガリウムシンチに関しては、前医での結果から特に変化はありません。骨格筋の CT では両側の大腿と下腿筋で著明な筋萎縮を認め、脊髄の MRI では著明な馬尾の肥厚を認めました (Fig. 1 C)。頭部 MRI では、側頭葉と前頭葉に萎縮を認めましたが、明らかな左右差はありませんでした。脳血流 SPECT は、両側の前頭葉から側頭葉、後頭葉にかけて血流低下があり、左優位な所見でした (Fig. 2)。

自律神経機能検査ですが、初回入院時、第 2 回入院時、当院転院時と比較すると、いずれにおいても、体位変換での血圧の変動が明らかです。当院転院時には、30° ベッドアップで血圧の変動は認めませんでした。60° にしたときに収縮期血圧が 50 mmHg 台となり、気分不快を認めたため検査中止となりました。心拍数の上昇は認めませんでした。

ピロカルピン点眼試験では、明らかな縮瞳は認めませんでした。

膀胱直腸障害に関してですが、膀胱が弛緩しており、MRI で膀胱が臍の位置まで拡張していました。肛門括約筋反射は消失していました。このほか、インポテンツがあり、発汗の状態は低下、皮膚は乾燥気味でした。

神経生理の所見ですけれども、ABR (auditory brainstem response) では、右 stim で、I~V 波の IPL (interpeak latency) が落ちていました。これは、III~V での延長です。各波ともに振幅低下がみられます。パターン VEP (pattern-visual evoked potential: P-VEP) では、

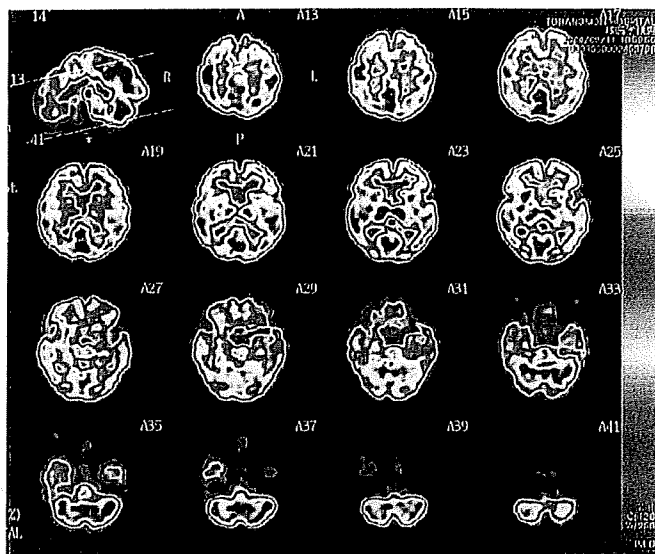


Fig. 2 脳血流 SPECT

両側前頭葉，側頭葉，後頭葉の血流低下が認められる。全体に左優位の低下傾向にある。

両側で潜時の遅延がみられました。ABR, VEP いずれも臨床的にこの検査結果に合致するような症状は認めておりません。

脳波では，awake の状態で θ 波と δ 波が中頻度に混在し，SEP (somatosensory evoked potential) では上肢が正常，下肢は P15 以降検出されておられません。

NCS (nerve conduction studies) では，CMAP 振幅の低下，SNAP (sensory nerve action potential) 振幅の低下が著明です。速度の低下を認めますが，振幅の低下と比較すると程度が軽く，やはり axonal neuropathy が疑われました。上肢は，median が CMAP 5.60 mV と軽度低下しているのみで F 波も保たれており，下肢に強い所見でした。

筋電図では，経時的にみると，下肢筋に関しては polyphasic unit や positive sharp wave の出現が増加し，unit が減少しています。当院転院時の 58 歳時点では，exhausted neurogenic の所見でした。上腕二頭筋や尺側手根屈筋などの上肢筋に関しては，経過を追って inactive neurogenic の所見です。

入院後の経過です。先ほどのような経過からアミロイドーシスも疑い，腹壁脂肪生検や直腸粘膜下生検も行いましたが，確定診断には至りませんでした。脊髄 MRI で著明な馬尾肥厚もあり，IV IgG (intravenous immunoglobulin) を診断的治療目的で施行しましたが，症状の改善は認めておりません。

当院転院時に 15 点だった HDS-R が 8 点まで低下しました。翌年 (X+2 年) 1 月，夕方に原因不明の心肺

停止状態で発見され，一時蘇生に成功しましたが，その後，感染コントロール不良および血圧の維持が困難となり，6 日後に永眠されました。診断確定目的に剖検をしています。

司会 死亡時 59 歳の男性です。全経過 6 年弱で，慢性的に進行し，初めに自律神経障害，そして下肢の筋力低下。感覚異常が上肢に広がる経過をとり，神経生理学的には axon の障害を示唆する所見という症例です。

大矢 この方は，こんなに髄液の蛋白が高くて，正常圧水頭症をきたし得るため，そのためなのか，精神症状なのか，脳血流が低下しているのか，脳室の拡大が出てきているのでしょうか。先ほどの MRI では側角の拡大はみられなかったのです。

藤原 脳室の拡大は，MRI 上は認めておりません。

大矢 そうしますと，これは麻痺の結果なんですか。それから，はたして高次機能が落ちていくことをどう考えるのかが疑問なのですが。

藤原 ご指摘の点がまさに問題になっているところですが，結論から言うと，原因は明らかではありませんが，血圧低下が頻回に起こっていて，ベッドサイドで普通に話しているときでも，血圧 50 mmHg という状態もありました。慢性的な虚血状態というか，脳循環障害がかなり繰り返されていたと思われるので，その影響が可能性としてはあるかなと考えています。

司会 剖検に進む前に，臨床として鑑別診断はどういったものを考えていらっしゃったのでしょうか。

藤原 これだというのは，あまりつかめなかったというのが正直なところですが，自律神経障害がかなり強く，monoclonal gammopathy があるという点からは，組織はとれませんでした，1 つアミロイドーシスが鑑別に挙がりました。

それから，馬尾の肥厚がかなり強く，蛋白の上昇もあって，脱髄が関与していることも考えました。神経根で脱髄が起こって，そこに障害が起きて末梢に影響が出た可能性も考えて，treatable なものを見逃さないために IV IgG を行いました。

長谷川 Amyloid polyneuropathy を考える必要があると思います。これは，典型的には集積地で起こってくるような若年発症の自律神経系に非常に強く出る FAP (familial amyloid polyneuropathy) と，散発的に起こって家族歴のはっきりしない，高齢男性に発症してくる自律神経障害のあまりはっきりしない，だけれども確実に進行して，数年でどんどん悪くなっていくものがありま

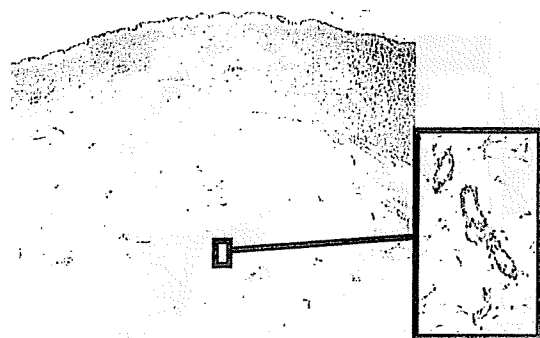


Fig. 3 皮膚生検 (DFS 染色)

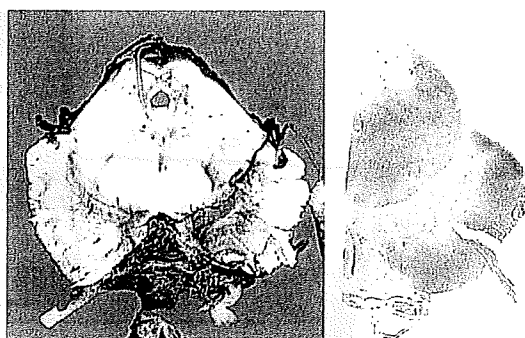


Fig. 4 中脳

すが、この症例は年齢的にはまったく中間型なんですわね。

FAP と考えたときに矛盾することは、心臓があまり involve されていないことと、基本的に axonal polyneuropathy のはずなのに、なぜ馬尾が肥厚するのか、なぜ髄液蛋白があんなに上がるのかということで、普通の FAP には合わないところですよ。これだけ確実に進行していく中年発症の polyneuropathy — 概念としては矛盾があるんだけども —、「さて何だろう？」という感じです。

司会 ほかにご意見はありますか。

では、松坂先生、病理をよろしくお願いたします。

病理所見

松坂 解剖の所見からタイトルをつけるならば、「脊髄根に高度のアミロイド沈着をきたした孤発性 AL 型 amyloid polyneuropathy の 1 解剖例」が妥当かと思いました。

全身性アミロイドーシスは、アミロイドがさまざまなアミロイド前駆体から産生され、全身の細胞外に沈着することで臓器障害をきたす疾患ですが、本症例では、免疫グロブリンの light chain の λ を前駆体とした AL 型のアミロイドでした。

まず、生検の所見からお示します。エポン包埋による腓腹神経の標本では有髄線維の中等度の減少を認め、特に小径の有髄線維に減少が目立ちます。また、無髄線維の減少は極めて高度に認められました。

神経の電子顕微鏡（電顕）写真でも同様に有髄線維の減少を認め、denervated Schwann cell cluster を形成しています。血管壁は肥厚していますが、アミロイドの沈着は認めませんでした。無髄線維の減少に伴って膠原線維の増加が目立ちました。

直腸生検では、粘膜下層の中・小動脈レベルの血管壁には沈着を認めますが、通常の生検では粘膜筋板より浅

い部分が採取されますので、このレベルでの組織にはアミロイドの沈着を認めることはできませんでした。

皮下脂肪組織ではまったくアミロイドの沈着は認めません。一方、血管壁には DFS (direct fast scarlet) 染色で陽性所見を認めたものの、偏光顕微鏡下でアップルグリーンを呈する屈折像が確認できなかったために、「アミロイド沈着が疑われるが、確定診断はできない」という一步引いた診断になってしまいました (Fig. 3)。

骨髄は normocellular bone marrow で、異型形質細胞の有意な増加は認めませんでした。

以上から、生検の段階では、アミロイドの存在を確定することはできませんでした。

続いて解剖所見です。大脳重量は 1,660 g と、脳の腫大を認めます。これは、心肺停止から 1 週間程度経過していますので、心肺蘇生後の変化によると考えます。大脳の断面は、第三脳室の辺縁にある視床や乳頭体、扁桃核が色調の変化を呈し、また非常に軟化しており、組織学的にも新鮮な虚血の所見を認めました。中脳では、中脳水道の周囲に加えて、血流の中核側である黒質にも新鮮な虚血の変化を認めました。これは血流の需要が神経核に多いことで説明できるのではないかと考えております (Fig. 4)。海馬の神経核はよく保たれており、神経原線維変化や gliosis なども認めませんでした。ほかの大脳の所見からも、高次機能障害を説明し得る所見は残念ながら認められませんでした。脊髄については、薄束に二次性の変化が目立ちました。そのほか perivascular lymphocytic cuffings を認めています。

続いて末梢神経です。脊髄直近の神経根に対しては、アミロイドの沈着は認めませんでした。一方、脊髄根でも、より末梢側でアミロイドの沈着が目立ち、特に馬尾に非常に高度な沈着を認めました。また、馬尾のなかでも末梢側に肥厚が目立ちました。脊髄レベルでは、頸神経や胸神経といった頭側の神経よりも、腰神経や仙骨神経といった尾側の神経に沈着が目立ちました。それが、

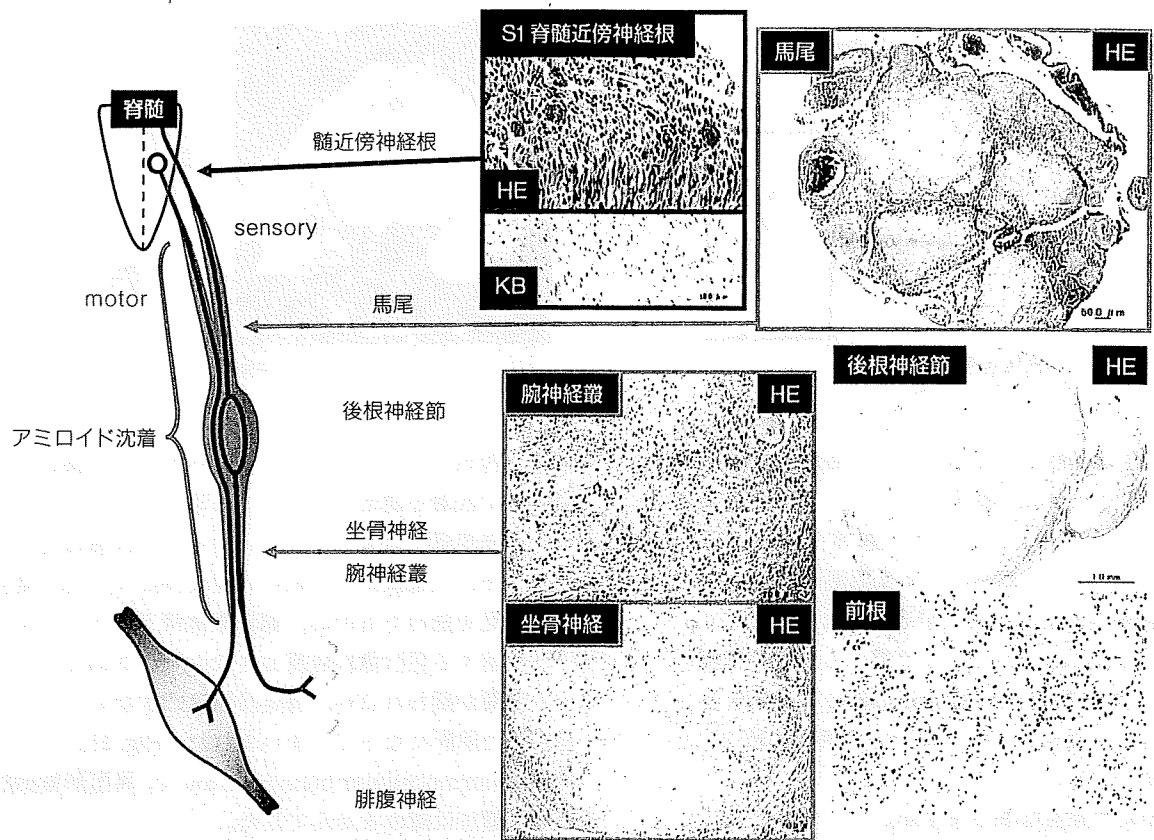


Fig. 5 末梢神経系のアミロイド沈着部位

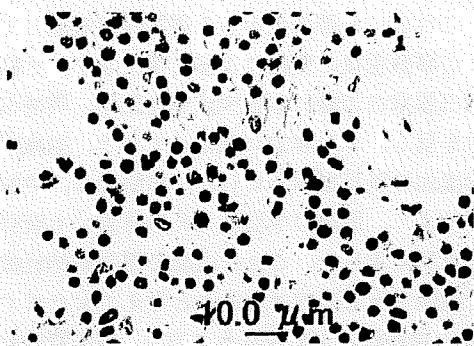


Fig. 6 単核球の集簇

馬尾の肥厚を反映していると思われます。後根神経節に高度な沈着を認め、末梢神経でも坐骨神経や腕神経叢といった、より中枢側の末梢神経には極めて高度なアミロイドの沈着を認めました。一方、腓腹神経まで末梢になると、アミロイドの沈着は確認できませんでした。

拡大を上げて見ていきます。前根の脊髄の直近部では、アミロイドの沈着はまったく認めず、軸索も保たれています。脊髄に入る直前部分では、後根神経節の傷害を反映して軸索の脱落が目立ちますが、こちらもアミロイド

の沈着は認めません (Fig. 5)。

腰髄後根の電顕写真では、血管壁が内皮細胞の直下まで、約 10 nm 程度のストレートの線維集束を認めます。アミロイドの沈着として矛盾しないという所見です。

免疫組織学的な所見は、IgG-λ 型に特異的な抗体で強い陽性像を認めました。一方、Pre-albumin や amyloid A に対する陽性像は認めず、AL-λ 型のアミロイドーシスと判断しました。

気になるのは、アミロイドの沈着部位に一致して、単核球の集簇が強く認められたことです (Fig. 6)。異型のない、免疫組織学的には B cell maker が陽性のリンパ球でしたが、悪性リンパ腫のような腫瘍性の病変ではありません。この集簇の意義に関しては、なかなか判断の難しいところです。

後根神経節ならびに腕神経叢、坐骨神経にも、極めて高度なアミロイドの沈着を認めました。

次に自律神経系です。交感神経幹ならびに交感神経節に高度なアミロイドの沈着を認めました。さらに拡大しますと、アミロイドの沈着により星状神経節組織が置換されています。また、この周囲の脂肪組織ならびに血管壁にもアミロイドの沈着を認めます (Fig. 7)。

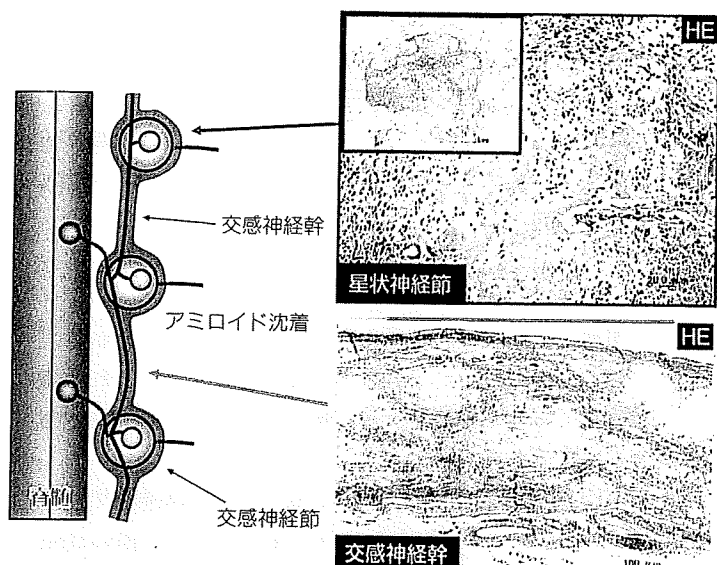


Fig. 7 自律神経系のアミロイド沈着部位

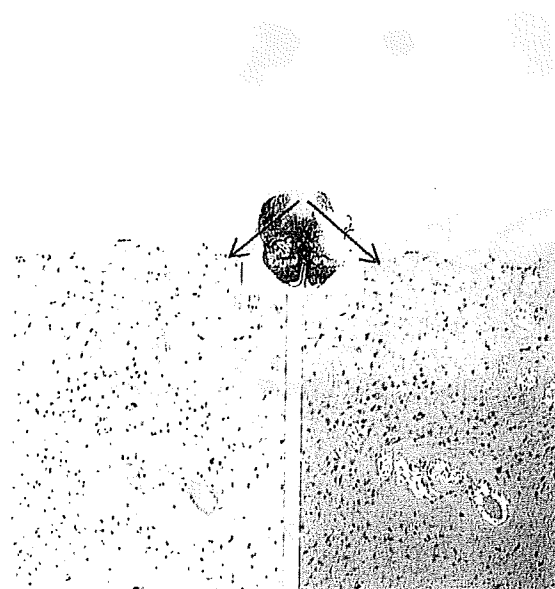


Fig. 8 最後野 (右: コングレッド染色, 左: 偏光)

このほか、消化管で、粘膜下層にある中・小動脈の血管壁にアミロイドの沈着を認めましたが、電顕レベルでアミロイドの存在を確認するのは難しかったと思います。肉眼的に心臓の断面をみると、心筋は保たれていますが、心外膜下の脂肪組織が線維質な、ゴワゴワした質感でした。また、脂肪組織と心筋の境界が不明瞭な部分を分散的に認めます。DFS染色でアミロイドを染めてみると、心筋は保たれている一方、心外膜下の脂肪組織ならびに血管壁には、脂肪組織を置換するような極めて高度なアミロイド沈着を認めました。心筋の辺縁では、一部アミロイドの沈着を認めますが、心筋細胞自体はまったく保たれていました。また、洞房結節も、血管壁には沈着を認めますが、洞房結節の細胞は保たれていました。

腎臓はアミロイドで障害されることがよくありますが、肉眼的にはうっ血以外の所見は認められません。ただし、腎門部の脂肪組織がアミロイドに置換されていました。しかし、糸球体は保たれていました。

このように非常に特徴的な分布を示した全身性アミロイドーシスでした。以上になります。

司会 ありがとうございます。それではまず、中野先生のコメントをいただいてから、この症例に関してディスカッションしたいと思います。中野先生、よろしくお願いたします。

コメント

中野 今回提示するものは、この症例とはじかには関係のないものですが、この症例のアミロイド沈着について1つの示唆を与えるのではないと思われる所見をお示しします。

Systemic amyloidosisでは、血液のなかをアミロイドのもとになる蛋白が流れていて、それが血管の外に出て溜まります。このsystemic amyloidosisにはいくつかの蛋白が関わっていますが、immunoglobulin light chainsが先ほどの症例です。私がおみせするのは、二次的なamyloidosis, inflammation-associated amyloidosis (AA amyloidosis)で、これがBBB (blood-brain barrier)との関係でどう沈着するかということをお示しします。

BBBは、脳血管の、特に内皮細胞が担っていると言われていまして、脳の血管にはtight junctionがあり、poresがない、pinocytotic vesicleが少ないということで、血管内の物質が外に出ないことが背景にあると考えられています。一般の血管は孔があったり、tight junctionがなくて、血液内のものが外に出やすいと考えられているわけです。脳の中では、BBBの薄いところが脳室に沿ってありまして、いちばん有名なのは脈絡叢です。それからヒトでは松果体、最後野、正中隆起、神経下垂体といったものがあります。

今からおみせする症例は、22年前からクローン病を

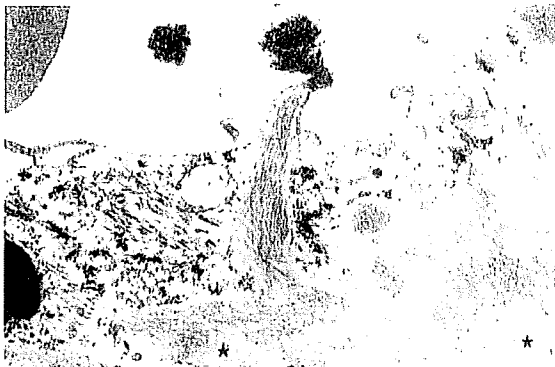


Fig. 9 側脳室脈絡叢 (★: 基底核)

患った患者さんですが、その方が全身のアミロイドーシスを起こして亡くなって、脳はどうかということのみたわけです。

Fig. 8 は、BBB のない最後野なのですが、コンゴレッド染色で赤く染まって、偏光でアップルグリーンを呈しています。これは、おそらく BBB がいないために溜まってきたと考えられます。松果体も同じです。いちばん多いのは側脳室の脈絡叢で、真っ赤に染まっていて、アップルグリーンのきれいな偏光を呈しています。これを電顕でみますと、先ほどの症例と同じぐらい、内膜の直下までアミロイド線維が溜まっているわけです。ただ、この場合はこれだけではなく、内膜直下に溜まったアミロイドの線維が束をなして、血管腔の中に再び突き出ているようにみえます。ここに孔が開いているかどうか、これではわかりませんが、下からアミロイド線維が押し上げてきている様子はわかります (Fig. 9)。

では、実際に露出しているものがあるかということですが、基底膜を越えて内膜の直下までアミロイド線維が溜まっています。この部分を拡大しますと、アミロイド線維があって、外側には内皮細胞の細胞質がありますが、ちぎれています。この像だけみると、人工的なものと考えられるかもしれませんが、露出したアミロイド線維がみえますので人工産物とは考え難くなります。

それから、この溜まったアミロイドは、内皮細胞の細胞質だけでなく、核のなかにも陥入してみえます。指状に入り込む性質を持っている可能性がある。ただし、これは細胞間の接着は保たれていました。

私の呈示した症例では内皮細胞の直下まで溜まったアミロイド線維が外に出ているという像がみられています。今回の虎の門の症例は、細胞直下まで溜まっていますが、ここに突き出していくような像はみられませんでした。細胞接着の部分はよく残っていました。

ポイントは、この虎の門の症例のアミロイドはあまり

方向性がなく、AA amyloidosis に比べると束のようなものがないので、線維配列の差から出てきたものかなと。そういうふうはこの症例をみておりました。

問題は、なぜ BBB のあるところに血管内の物質が出てきたか、ということではないかと思えます。以上です。

ディスカッション

司会 それでは、病理を含めていかがでしょうか。

村山 生検における診断での疑問点が1点、それと病態所見における中枢の所見に関する疑問を1点、述べさせていただきます。

DFS 染色で陽性の場合には、私たちも末梢神経でアミロイドを疑うときに、AA とか、ApoE とか、associated protein を染めて、それが強く染まってくる場合には示唆する所見であると考えています。あの時点で診断が出ても、この方の臨床所見、臨床診断で治療がどう変わったかというのは問題にはなると思うんですけど、あの所見はもっと大事にしなければならないんじゃないのかなというのが、私の最初の生検に対する疑問です。

松坂 ご指摘のとおり、われわれが施行した IgG λ 型の抗体は、アミロイドに対する特異的な抗体ではなく、いわゆる正常の IgG λ に対する抗体です。ですから、アミロイドに変化した時点で、そのエピトープも変化している可能性がありますので、より詳細に診断するためには、そういう特異的な抗体で診断を下す必要があったと考えております。

司会 この方は低血圧などが何度もあったということですか。例えば watershed などに古い病変があったかどうか。あるいは、層状壊死のような所見は、捉えられなかったということでもよろしいでしょうか。

松坂 はい。確認できたのは新鮮な、非常に新しい虚血性変化だけでした。

村山 私たちは心肺停止後で6日経っている場合に、その背景病理を細かく調べる際には、非常に慎重にやっていますけれども、いろいろな所見が飛んでしまうということがあるのです。ですから、「なかった」というふうに表示されるのは適当でなくて、「superimpose しているからわからない」と表現されるほうが適切ではないかと思えます。

中野 1点伺いたいのですが、tangle も消えますか。

村山 しっかりした tangle とか、ghost tangle は残るかもしれませんが、例えば pre-tangle の類は全部飛んでしまいますし、tau の免疫染色も染まらなくなります。 α シヌクレインの病理も飛んでしまいます。

ですから、虚血が加わったときには、かなり慎重に評価しなければならないと、私たちは考えています。

司会 中野先生にぜひ伺いたいのですが、この症例は、後根神経節を中心に、その遠位の神経根、そして近位の神経根にかなり強くアミロイドが沈着しています。最近読んだ本のなかに、後根神経節には blood nerve barrier がないと書いてあったのですが、それと今回の所見が、もしかしたらとても関連があるのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

中野 末梢神経には、溜まってきてもいいかなと思うんです。Barrier があるはずの馬尾、要するにくも膜下腔の中に、あれだけ溜まってきているというのは、本当に血管内のものが出て溜まったのか、あるいは別の機序で溜まったのか、わからないのです。全身性アミロイドーシスでは、barrier のある脳には溜まりませんので。

村山 後根神経節に関しては、多くの実験において BBB が存在しないということは報告されています。それが生理学的にどういう意味をもつかが問題なのですが、全身性アミロイドーシスのときにターゲットになる1つの理由とされています。

馬尾が傷害されることに関してはよくわかっていますが、髄液に浸かっているところは、どういうわけか非常に溜まりやすいということはあります。

それからいま、髄液の産生や吸収において、脈絡叢とくも膜顆粒、その2つの病理というのが、わりと注目されていますが、この症例ではおそらく両方ともアミロイドが溜まっているんじゃないかなと思うんです。それを見てもいただけるとありがたいです。

松坂 くも膜顆粒は評価していませんが、脈絡叢には、非常にわずかにしか沈着を認めませんでした。

司会 生前に診断が困難であったが、剖検で amyloid neuropathy と証明された症例です。

皮膚や大腸の粘膜、末梢神経の生検で、それぞれアミロイドーシスの存在を9割前後は確認できるということが知られていますから、そのいずれもが陰性ということになると、確率としてはそうとう低くなるわけで、臨床の先生方がご苦労なされたというのがよくわかる、貴重な症例だと思います。

どうもありがとうございました。

(了)

発言者一覧

大矢 寧	国立精神・神経センター病院神経内科
中瀬 浩史	虎の門病院神経内科
長谷川 修	横浜市立大学附属市民総合医療センター総合診療科
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター

症例報告

左中前頭回後部限局性梗塞により不全型 Gerstmann 症候群・
超皮質性感覚失語を呈した 65 歳男性例安藤 喜仁¹⁾ 澤田 幹雄¹⁾ 森田 光哉¹⁾ 河村 満²⁾ 中野 今治^{1)*}

要旨：左中前頭回後部限局性梗塞により、高度の失算と失書（不全型 Gerstmann 症候群）および超皮質性感覚失語を呈した 65 歳男性、右きき症例を報告した。症例は右手のしびれ感・脱力・呼称障害で発症。高度の失算・失書および病初期に超皮質性感覚失語をみとめ、頭部 MRI で左中前頭回後部の限局性梗塞と診断された。発症 23 日目の ¹²³I-IMP SPECT (Single photon emission computed tomography) で MRI 病変を中心にその前方の前頭葉広範領域、さらに同側下頭頂小葉（縁上回、角回）周囲、大脳病変の反対側小脳に血流低下をみとめた。これらの病巣が不全型 Gerstmann 症候群および超皮質性感覚失語発現に関連していると考えた。

(臨床神経, 49: 560—565, 2009)

Key words: 左中前頭回後部梗塞, 不全型 Gerstmann 症候群, 超皮質性感覚失語, 遠隔機能障害

はじめに

失算・失書・左右失認・手指失認の 4 つの症候を同時に呈する現象は Gerstmann 症候群と称され、その原因病巣は優位半球下頭頂小葉（縁上回、角回）と考えられている。しかし、左前頭葉病変でも Gerstmann 症候群をきたした症例が報告されている^{1)~3)}。また、超皮質性感覚失語は優位半球頭頂後頭葉または頭頂側頭葉で生じるとされているが、まれながら前頭葉病変でおこるばあいがある¹⁾。

われわれは、左中前頭回の限局性梗塞により、通常、頭頂葉症状とされている Gerstmann 症候群（不全型）および超皮質性感覚失語を呈した右きき男性症例を経験した。

症 例

患者：65 歳、右きき男性。

主訴：右手のしびれ感、ものの名前が出てこない、計算障害。

現病歴：2004 年 8 月某日起床時に右手にしびれ感が出現し、急須と茶わんの呼称ができなかった。使用法は理解しており、実使用可能であった。徐々に右手の脱力が出現したため近医を受診し、頭部 CT を施行されたが、陳旧性脳梗塞のみで新規の病変は指摘されなかった。

翌日には右手の脱力は改善したが、違和感が持続していたため当院を受診した。

家族歴：母に脳梗塞、父に心筋梗塞、弟に脳出血がみられた。

既往歴：60 歳より高血圧に対し塩酸プラソジン 1mg/日、無症候性ラクナ梗塞に対しアスピリン 100mg/日を内服中であった。

生活歴：最終学歴は通信専門学校。60 歳まで船舶の通信士として勤務し日常的に 4 桁以上の数字を扱っていた。飲酒、喫煙習慣はなかった。

入院時現症：意識状態は良好で血圧 162/92mmHg、心拍数 72/min 整。右手の違和感を訴えていたが、他覚的には感覚障害も筋力低下もみられなかった。8+5、100-7 などの簡単な計算ができず、重度の失算が明らかであった。本人はこれを頭から数が消えてしまうと表現した。自発書字にて文字の変形はなかったが、日付、AM/PM の書きまちがいや、語順の入れ替え、不必要な文字のくりかえしがある文章であった (Fig. 1, 上段)。後日、本人自身が読み返しても「意味が解らない」と述べた。

日付や曜日のいいまちがいもみられ、本人は「なかなか言葉が出てこない」と訴えていたが、物品呼称にはあきらかな障害はなく、「遠くの青い海に白いヨットが浮かんでいます。」という比較的長い文章の復唱は可能であった。開眼指示に対して開口してしまうなど、単純な言語命令にしたがえず、言語理解は明らかに障害され、失語症のタイプは超皮質性感覚性失語と診断した。

入院時の頭部 MRI (Fig. 2)：拡散強調画像、T2 強調画像にて左中前頭回後部に限局した高信号域がみられた。MRA で

*Corresponding author: 自治医科大学内科学講座神経内科部門 [〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1]

¹⁾自治医科大学内科学講座神経内科部門

²⁾昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

(受付日：2008 年 2 月 19 日)

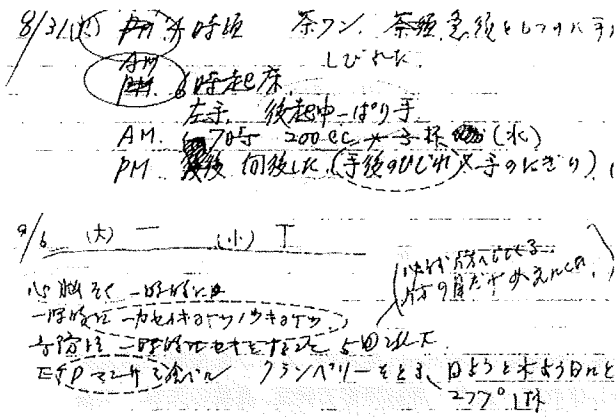


Fig. 1 Patient's memo (diary).

There are many errors in the spelling (dysgraphia) such as substitution of PM for AM (circles), errors of spelling order (large dotted circles), and non-understandable phases (small dotted circles).

は左中大脳動脈は右よりも壁不整が強めであったが描出は末梢まで良好であった。

入院後経過 (Fig. 3) : 起床時発症であり、塞栓症の原因となる心房細動などの基礎疾患がないことと画像所見よりアテローム血栓性脳梗塞と診断し、アルガトロバンの持続点滴 (60 mg/day) を開始した。

発症 7 日後でも、100-7, 8+5 という簡単な計算ができず、「一カセイキョケツノウキョケツ」といった不必要な文字のくりかえしや「サンマ」と書くべきところを「マンサ」と書いてしまう錯書がみられた (Fig. 1, 下段)。本人に自分の左右の手をそれぞれ指示させると正確に示せるが、本人および検者の親指を指示させると示すことができず、手指失認が示唆された。

発症 14 日後、九九をいえるようになり、3+5 などの一桁の足し算はできるが、8+5 といった繰り上がりのある足し算、93-7 などの繰り下がりのある引き算、および割り算はでき

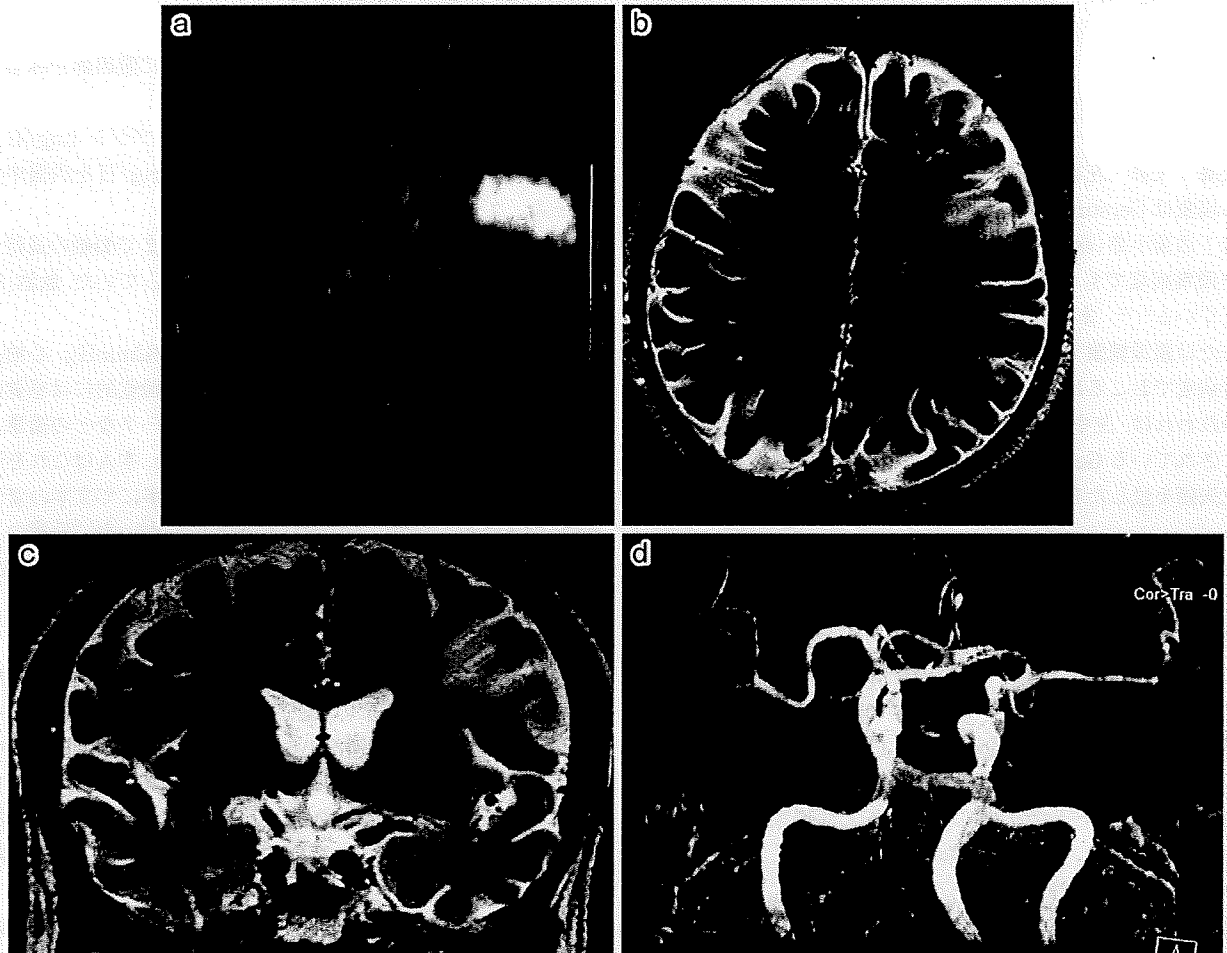


Fig. 2 Brain MRI on the 1st hospital day.

(a) Diffusion weighted image, axial (TR 5,200, TE 177), (b-c) T2 weighted images (b) axial (TR 5,380, TE 118), (c) coronal (TR 4,530, TE 101), (d) MR angiography (TR 42.0, TE 5.6).

There is a high intensity lesion in the posterior area of the middle frontal gyrus.

MR angiography showed that the left middle cerebral artery (MCA) wall is more irregular than the right one. But both vessels are equally visible until the peripheral branch.

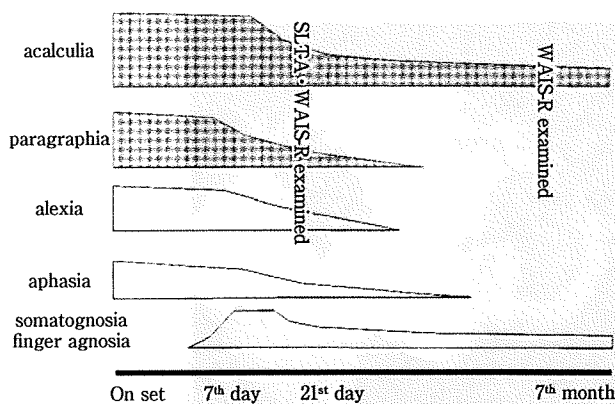


Fig. 3 Clinical course.

なかった。「青い空」「海にヨットがうかんでいます」といった簡単な文章の書きとりについては、漢字・ひらがな・カタカナをもちいて可能であった。文章の読みでは、内容が理解できず何度も読み返す必要があり、とくにひらがなでその傾向が強かった。また、この時点においても手の親指を指示させても示すことができなかった。

発症21日後、 $18+3$ などの繰り上がりのある足し算、 4×3 程度のかけ算、 $9 \div 3$ 、 $8 \div 4$ など一桁の割り算はできるようになったが、 $12-7$ という引き算はできなかった。

発症22日にSLTA (Standard Language Test of Aphasia) を施行した。障害は計算と書字に強く、計算では正答が9/20、書字命令にしたがう項目で6/10と高度に低下がみられ、口頭命令にしたがう項目で9/10、単文以上の読解で8/10、語の列挙で9/10、仮名单語の書字の項目で4/5と軽度の低下がみとめられた。

発症23日にWAIS-R (Wechsler adult intelligence scales-revise) を施行し、verbal IQ 91, performance IQ 85, total IQ 87であった (Fig. 4)。知識や語彙力に問題は無いが、抽象化、時間的順序因果関係の予測が困難であった。象や手指の形を完成させるパズル問題にて本人は完成像がわかっているにもかかわらず完成できないという症状がみられた。

同日施行した ^{123}I -IMP SPECTでは、左中前頭回中心にその前方の前頭葉広範領域、さらに同側の下頭頂小葉(角回、縁上回)周囲と反対側小脳に血流低下がみられた (Fig. 5)。

発症7カ月後にWAIS-Rを再施行したところ全体的に改善をみとめ (Fig. 4)、とくに言語性検査での語彙に関する項目においては平均以上に改善しており、この時点で失語は消失しているものと判断した。しかし、 $53-7$ 、 $13+12$ 、 16×3 、 $84 \div 4$ などの四則演算についてはかなりできるようになっていたが、 $42 \div 7$ ができないなど失計算は依然残存していた。

考 察

本症例は左前頭葉梗塞により高度の失算、失書を呈し、手指失認がうたがわれた不全型 Gerstmann 症候群および超皮質性感覚失語を呈した症例である。これら症状の組み合わせは

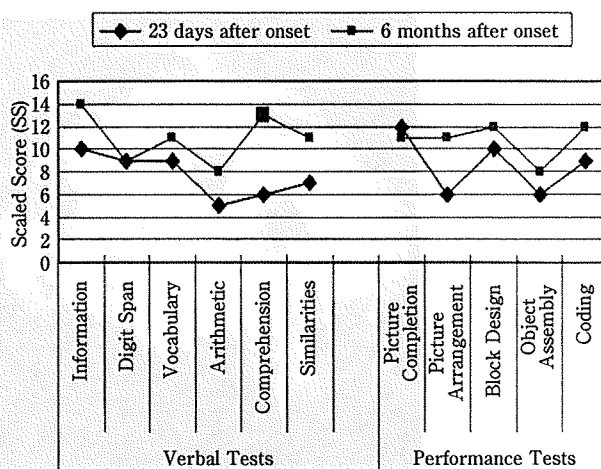


Fig. 4 Results of WAIS-R examination.

The first examination was performed on 23 days after onset, the total IQ being 87, verbal IQ 91 and performance IQ 85, and the second one on 6 months after onset, the total IQ being 107, verbal IQ 105 and performance IQ 106.

The second examination revealed prominent improvement in comparison with the first, especially in comprehension, similarities and picture arrangement. But obvious improvement could not be seen in arithmetic and object assembly.

通常優位側頭頂葉の病変を示唆するものである。本例においてMRIで確認された梗塞巣は左中前頭回後部に限局していたが、脳血流シンチグラム (^{123}I -IMP SPECT) ではMRI病変を中心にその前方の前頭葉広範領域、さらに反対側小脳にも血流低下がみとめられていた。MRAでは梗塞巣の領域以外に血流低下をきたすような狭窄病変は確認されなかった。これらの結果は左中前頭回後部の梗塞により、同部位と神経結合を有する下頭頂小葉(縁上回、角回)へいたる経路の機能障害をきたした(遠隔機能障害(diaschisis))可能性を示唆するものである。

失算、失書の個別の検討では優位半球中前頭回後部領域の障害でそれぞれが単独に発症しうることが報告されているが、本症例のように失算と失書の両方を呈し、Gerstmann症候群類似の症状をみとめた症例報告はまれである^{1)~4)}。本症例をふくめて報告された症例すべてに超皮質性の運動性もしくは感覚性の失語がみとめられている。また、これらの症例のうち脳血流をシンチグラムにて評価したのは2例である³⁾⁴⁾が、いずれの症例でも本症例にみられた遠隔機能障害を示唆する所見は指摘されていない (Table 1)。

これまで報告されている Gerstmann 症候群とされる症例の多くは経過中に失語が合併しており、Gerstmann 症候群における失算・失書と失語との独立性についてはかなり以前より議論がなされている⁵⁾。近年失語をみとめないいわゆる「pure Gerstmann's syndrome」が報告されるようになってきているが^{6)~9)}、その中には角回周辺に病巣がない症例もふくまれる⁶⁾。

本症例についても急性期に超皮質性感覚失語を呈した。

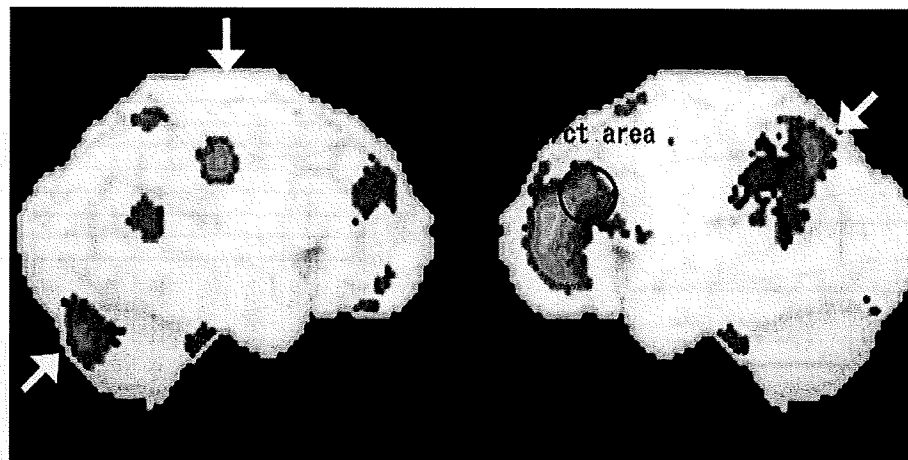


Fig. 5 ¹²³I-IMP SPECT (3D-SSP) on the 23rd hospital day.

Cerebral blood flow decreased in not only the infarction lesion but also the ipsilateral inferior parietal lobe, cerebellar cortex and contralateral premotor area (arrows).

Table 1 Reported cases of acalculia and aphasia due to left frontal lobe injury (including Gerstmann syndrome).

	Patient (age/sex) (all: right handed)	Injury portion and origin	Acalculia	Agraphia	Aphasia	Duration of impairment
Mabuchi Y, et al (1995)	55/M	left frontal lobe-insula /infarction	+	+ + /kana >= kanji	+ + /transcortical sensory	over 16 months
Miyake Y, et al (1997)	31/F	left middle frontal gyrus /brain tumor operation	+ +	+ /kana < kanji	—	2 months
Okazaki T, et al (1997)	77/M	left frontal lobe, partial parietal lobe/infarction	+	+ +	+ /transcortical motor	over 13 months
Tohgi H, et al (1995)	59/M	left middle frontal gyrus/infarction	+	+ + /kana >> kanji	+ /transcortical motor	over 7 weeks
This case	65/M	left psoterior area of middle frontal gyrus/infarction	+ +	+ /kana = kanji	+ /transcortical sensory	over 7 months

超皮質性感覚性失語は通常、頭頂葉と側頭葉の境界領域の障害で生じるといわれているが、中・下前頭回後部や中心前回下部などの前頭葉病変でもおこるとの報告もあり¹⁰⁾、この点は本症例に合致する。

本症例の失算は発症当初には失語の影響を受けている可能性が否定できないが、失語がみとめられなくなった後も持続しており、改善はあるものの発症後7カ月の長期にわたり障害がみとめられていたので、失語とは独立した症候であったものと考えられる。

演算操作が障害される失演算の責任病巣として優位半球の角回、頭頂間溝周辺の皮質・皮質下白質、大脳基底核などが知られ、左頭頂葉病変で失算のみを呈する症例の報告もあり¹¹⁾、計算機能の責任部位として優位側頭頂葉の果たす役割は大きいと思われる。一方、最近の脳機能画像研究では両側大脳皮質のさらに広い領域が計算に関与していることが示されており、より複雑な計算をおこなうばあいには左頭頂葉だけではなく左下前頭回を中心とした前頭葉後部領域も活動すると考えられている^{12)~14)}。また計算のプロセスでは、視覚や聴覚情報からの入力をもとに演算処理をおこなうが、その間その情

報を保持し続ける必要がある。この際に主に前頭連合野の機能であるワーキングメモリーの関与が大きくとくに中前頭回の重要性が報告されている¹⁵⁾。われわれの症例は「計算しようとする数字が頭の中から消えてしまう。」と表現しており、ワーキングメモリーの障害の結果として失算が生じた可能性も否定はできない。本症例でみられた失計算が下頭頂小葉(縁上回、角回)、または前頭葉後部領域のいずれか、あるいは両者の障害によるのかを判断するのは難しいが、失算の責任病巣として両領域いずれの可能性も否定できない。

発症初期には錯書が明らかで、文字そのものの形態異常はほとんどもなわずに書きまちがいや語順の入れ替え、不必要な文字のくりかえしなどがみられた。また、読書をしていても内容が理解できないという失読症状もみられ、発症22日のSLTAでは書字命令にしたがう項目で高度の低下が、単文以上の読解、仮名单語の書字でも障害がみとめられた。

本症例にみられた失書や失読は、左中前頭回後部の梗塞により同部位と神経結合を有する下頭頂小葉にいたる経路の機能障害をきたしたために生じた可能性が考えられる。しかし通常、角回病変による失読失書では仮名一文字レベルでの障

害が生じることが多い¹⁶⁾が、本例ではそれが明らかでなく頭頂葉病変による失読失書とはややことなる特徴を有していた。

前頭葉機能とされているワーキングメモリーに関するfunctional MRIによる検討では、言語に関する保持と操作課題において左前頭葉前野と頭頂葉連合野の活動が上昇することが報告されており¹⁷⁾、読書しても内容が理解できない、SLTAでも文章の理解が悪いといった症状は、失算の機序でも述べたワーキングメモリーの障害でも説明できる可能性がある。

左右識別障害については障害自体が軽度で持続が短かったことと発症当初に失語の合併がみられたことから、詳細に検討することができなかった。また、自分自身および検者の親指がどれか解らず、手指失認が示唆されたが、左右障害同様に詳細な検討ができなかった。しかし、WAIS-Rにおける手指パズルが完成できなかったことも手指失認症状であった可能性がある。

頭頂葉に病変をもつ「pure Gerstman's syndrome」症例の報告⁷⁹⁾において、症候の発現機序をイメージの認知・保持・操作などの障害を中心に考察している。本症例では左前頭葉の梗塞部位以外にもSPECTで左下頭頂葉に血流低下をみとめており、前頭葉より頭頂葉にいたる経路が障害されたことによりこのイメージの障害がおこったために、不全型Gerstmann症候群および超皮質性感覚失語を呈した可能性も示唆される。

しかし、それらの報告は本例に比して明らかに手指失認・左右障害を強く呈しており、もともとの病変部位もことなっていることから、本例でとくに強かった失算や失書は前頭葉機能であるワーキングメモリー障害の関与が強いのかも知れない。

この遠隔機能障害をみとめた報告は本例以外にはなく、それらのいずれの障害を表したものであるかを決することはできない。もしくは両者の合併を表したものであり、そのために多彩な高次機能障害を呈した可能性もあると思われる。

文 献

- 馬淵淑子, 村上信行ら: 左前頭葉病変により, 超皮質性感覚失語と Gerstmann 症候群を呈した 1 例. 医療 1995; 49: 1050—1055
- 三宅裕子, 川村純一郎ら: 左前頭葉脳腫瘍摘出術後に Gerstmann 症候群を呈した 1 例. 失語症研究 1997; 17: 233—240
- 岡崎哲也, 佐伯 覚ら: 左前頭葉後側にて優位半球頭頂—後頭葉の症状を認めた一例. 神経心理学 2007; 23: 299 (会議録)
- Tohgi H, Saitoh K, Takahashi S, et al: Agraphia and acalculia after a left prefrontal (F1, F2) infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 629—632
- Benton AL: The fiction of the 'Gerstmann syndrome'. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1961; 24: 176—181
- 猪野正志, 高山吉弘ら: 失語を伴わない Gerstmann 症候群を呈した左視床出血の 1 例. 臨床神経 1985; 25: 728—732
- Carota A, Di Pietro M, Ptak P, et al: Defective Spatial Imagery with Pure Gerstmann's Syndrome. Eur Neurol 2004; 52: 1—6
- Tucha O, Steup A, Smely C, et al: Toe agnosia in Gerstmann syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 399—403
- Mayer E, Martory M, Pegna AJ, et al: A pure case of Gerstmann Syndrome with a subangular lesion. Brain 1999; 122: 1107—1120
- 大槻美佳, 相馬芳明ら: 左前頭葉病変による超皮質性感覚失語の 1 例. 脳神経 1994; 46: 866—871
- Takayama Y, Sugishita M, Akiguchi I, et al: Isolated acalculia due to left parietal lesion. Arch Neurol 1994; 51: 286—291
- Sasaki K, Tsujimoto T, Nambu A, et al: Dynamic activities of the frontal association cortex in calculating and thinking. Neuroscience Research 1994; 19: 229—233
- Delazer M, Domahs F, Bartha L, et al: Learning complex arithmetic—an fMRI study. Brain Res Cogn Brain Res 2003; 18: 76—88
- Gruber O, Indefrey P, Steinmetz H, et al: Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation. Cereb Cortex 2001; 11: 350—359
- McCarthy G, Puce A, Constable RT, et al: Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. Cereb Cortex 1996; 6: 600—611
- 河村 満, 毛東真知子: 書字の脳内メカニズム. 神経進歩 2003; 47: 755—762
- 藤井俊勝: Working Memory の神経機構. 神経進歩 2002; 46: 897—905

Abstract

Incomplete Gerstmann syndrome with a cerebral infarct in the left middle frontal gyrus

Yoshihito Ando, M.D.¹⁾, Mikio Sawada, M.D.¹⁾, Mitsuya Morita, M.D.¹⁾,
Mitsuru Kawamura, M.D.²⁾ and Imaharu Nakano, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

²⁾Division of Neurology, Department of Medicine, Showa Medical University

A 65-year-old right-handed man noted a sudden onset of numbness and weakness of the right hand. On the initial visit to our hospital, he showed severe acalculia, and transient agraphia (so called incomplete Gerstmann syndrome) and transcortical sensory aphasia.

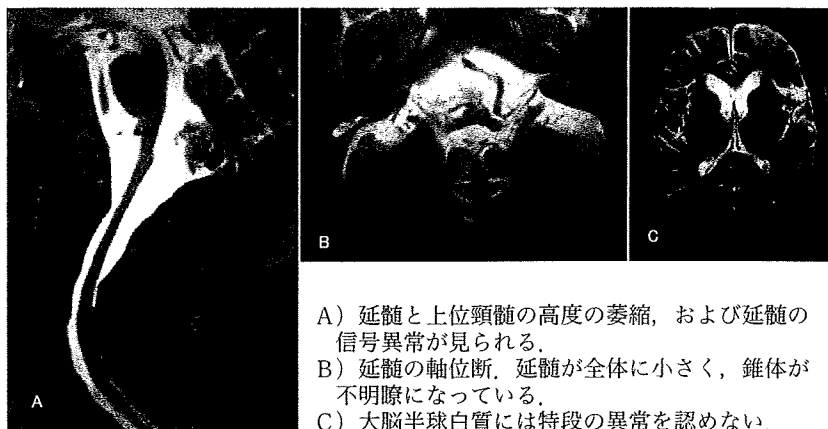
Brain MRI revealed a fresh infarct in the left middle frontal gyrus. The paraphasia and aphasia improved within 14 days after onset, but the acalculia persisted even at seven months after onset. In an ¹²³I-IMP SPECT study, the cerebral blood flow (CBF) was found to be decreased in the infarction lesion and its adjacent wide area, the ipsilateral angular and supramarginal gyri, and contralateral cerebellar hemisphere. We speculate that inactivation in the infarction lesion caused the CBF decrease in the non-infarcted areas due to diaschisis. This case indicates that Gerstmann syndrome can be caused by not only dysfunction of the angular gyrus but also of the left middle frontal gyrus in the dominant hemisphere.

(Clin Neurol, 49: 560—565, 2009)

Key words: a cerebral infarct in the left middle frontal gyrus, incomplete Gerstmann syndrome, transcortical sensory aphasia, diaschisis

Alexander 病

中野 今治 自治医科大学教授
なかの いまはる 神経内科



A) 延髄と上位頸髄の高度の萎縮、および延髄の信号異常が見られる。
B) 延髄の軸位断、延髄が全体に小さく、錐体が不明瞭になっている。
C) 大脳半球白質には特段の異常を認めない。

図 1 成人型 Alexander 病 51 歳例の MRI T2 強調画像

Alexander 病 (AD) は、神経膠線維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein: GFAP) の遺伝子変異を有し、星状膠細胞の細胞質内に Rosenthal 線維 (RF) が出現する白質ジストロフィーである^{1)*}。RF は好酸性封入体で、GFAP、 α -B-crystallin、熱ショックタンパク 27 を含んでいて、ユビキチン化されている。

AD には、乳児型 AD (乳児型)、若年型 AD (若年型)、成人型 AD (成人型) の三型がある。最初に報告されたのは乳児型に属する²⁾。乳児型は生下時~2 歳以下で発症し、臨床的には大頭症 (macrocephaly)、精神運動退行、痙縮、運動失調、痙攣を呈し、数年で死亡する³⁾。病理学的には前頭葉白質の高度な変性と無数の RF の出現で特徴づけられる。若年型は 2~12 歳で発症して、進行は乳児型よりは緩徐で、協調運動障害、構音障害、嚥下障害を呈する。成人型は 10 歳台から中年、更には老年期に発症し、症候は多岐にわたるが、主として球 (あるいは仮性球) 麻痺症候 (開鼻声を含む構音障害、嚥下障害、声帯麻痺、口蓋ミオクローヌス)、錐体路症候 (下肢の痙縮、痙性歩行)、小脳性運動失調を呈する¹⁾。認知症は呈さない。MRI では橋のボリュームが保たれているのに対して、延髄から頸髄の高度の萎縮と MRI T2 で髄内の高信号を呈する (図 1) (tadpole appearance)⁴⁾。これは無症候の成人型でも見られる所見¹⁾であり、MRI は成人型の診断に非常に有力である。

遺伝子診断された成人型の詳細な剖検報告はごく限られている^{4,5)}。本稿では、われわれが経験した例⁴⁾を中心に成人型の病理所見を述べる。

成人型で最も顕著な病理所見は、延髄から頸髄 (特に延髄) が全体として非常に小さく、延髄錐体が高度に侵されていることである (図 2)。錐体は強い粗造化を呈し、多数の小空胞がそれぞれ独立に、あるいは癒合して認められる。不思議なことにその中を貫通している舌下神経の髄内根は保持されている (図 3) (本例では舌萎縮は見られなかった)。また、延髄錐体では、組織荒廃が強いものに対して RF の数は驚くほど少ない (図 4)。

* 典型的な成人型 AD で GFAP 遺伝子変異を伴わない症例が少数報告されており、本症は遺伝的に不均一であり、GFAP 以外の遺伝子異常が存在する可能性がある (<http://www.waisman.wisc.edu/alexander/> を参照されたい)。また、重篤な内科疾患を有する成人患者で脳に多数の RF が出現する症例⁶⁾が知られているが、これは成人型 AD には含めないことにする。

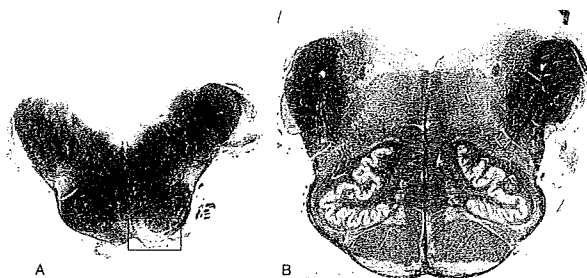


図 2 成人型 Alexander 病 51 歳例

成人型 AD (A) の延髄は対照 (B) に比べて著明に小さく、錐体が変性・萎縮している。成人型 AD では下オリーブ核、延髄網様体も明らかに小さく、延髄外側部にも変性が見られる。KB. A, B はほぼ当拡大で、スケールは最小メモリが 1 mm.

延髄は変性箇所のみでなく全体に作りが小さく、グリオシスも明らかではない。下オリーブ核は対照に比べてその幅が狭く、また、ニューロンの密度も高い (図 5 A, B)。そのニューロニルは良く保たれ、明らかなグリオシスは見られず、変性により萎縮したとは考えにくい。神経核内のニューロン間の距離を決めるのはその突起、特に樹状突起の発達状態であることと、変性所見が見られないことを考えると、下オリーブ核には発達障害の存在が推測される。延髄全体が小さいのも形成不全の可能性もある。

頸髄も全体に小さいが、最も目立つのは延髄錐体の変性・壊死に符合する錐体側索路の変性である (図 6)。

橋以上の脳幹、大脳には特段の変性像は見られない (図 7)。RF は脳室に接した白質 (脳梁下層 stratum subcallosum、半輪状条 stria semicircularis、海馬采 fimbria hippocampi) に少数見られるのみ (図 7) であり、大脳脳溝深部の軟膜下組織に中等数認められる (図 8)。

AD に関して MRI 所見と剖検所見を併せて考えると、① 病巣は、乳児型では大脳の広範な領域に及ぶのに対して、若年型では脳幹に移動する傾向を示し、成人型ではさらに下がって延髄と頸髄に限局する、② RF は乳児型、若年型、成人型と発症年齢が高くなるにつれて少なくなる傾向が見られる、とまとめることができる。

文 献

- 1) Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain*. 2008; 131: 2321.
- 2) Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain*. 1949; 72: 373.
- 3) Li R, Johnson AB, Salomons G, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol*. 2005; 57: 310.
- 4) Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y, et al. Identification of GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease. *Ann Neurol*. 2002; 52: 779.
- 5) Stumpf E, Mason E, Duquette A, et al. Adult Alexander disease with autosomal dominant transmission. A distinct entity caused by mutation in the glial fibrillary acid protein gene. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1307.
- 6) Riggs JE, Schochet SS Jr, Nelson J. Asymptomatic adult Alexander's disease: entity or nosological misconception? *Neurology*. 1988; 38: 152.

0289-0585/09/ ¥ 500/論文/JCOPY