

人工呼吸器装着にて長期間生存し得た

筋萎縮性側索硬化症の一剖検例

村山 晴喜, 小川 達次*, 長沼 廣
北本 哲之**, 樋口 じゅん**, 遠藤 実***
湯田 浩司, 佐藤 真一

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (以下 ALS) は、主に中年期以降の成人を侵す運動神経疾患で、2~5年の経過で呼吸筋麻痺による呼吸不全をきたし死亡することが多い。近年、人工呼吸器装着により長期にわたり生存し得た ALS の病理報告例が散見されるが、一部の症例においては錐体路のみならず神経系に広範な病理学的異常所見を認めることが知られてきた¹⁻⁶⁾。今回我々は、発症後 10 年の経過で死亡した、長期人工呼吸器装着 ALS 症例を剖検する機会を得たので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 65 歳, 男性。

家族歴: 血族結婚はなく、類症もみられない。

既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1985 年 3 月頃に右上腕部の痛みを自覚した。9 月頃から右上肢の脱力と筋萎縮に気付く、同時に両側肩甲骨間付近の背部痛も出現してきた。翌年には左上肢にも脱力、筋萎縮が進展し、書字やボタンかけも困難になったため、1987 年東北大学神経内科に入院となった。神経学的には、両上肢・上肢帯・舌の筋萎縮と筋力低下、両上下肢・舌の fasciculation、両下肢の深部腱反射の亢進と Chaddock 反射陽性が認められた。筋電図にて四肢筋群に脱神経所見、左上腕二頭筋生検にて神経

原性筋萎縮の所見が確認され、ALS と確定診断された。同年 7 月急性心筋梗塞にてバイパス手術を受けたが、術後に C 型肝炎を併発した。1988 年 10 月リハビリテーションを目的に東北厚生年金病院神経内科に転院となった。この時点で両上肢および呼吸筋の萎縮と脱力、舌萎縮、軽度の嚥下困難がみられたが、歩行は可能で膀胱直腸障害は認められなかった。同年 12 月には呼吸不全状態に陥り、人工呼吸器が装着された。1993 年 3 月、コミュニケーションを円滑に行えるように眼球運動を利用したワープロ入力を導入した。1995 年に側方への眼球運動制限が出現した。眼球運動障害は次第に進行し、全方向への眼球運動が不可能となり、ワープロを用いたコミュニケーションにも支障をきたすようになった。この時点までは中性脂肪の軽度上昇は認められたものの、糖尿病を示唆する検査所見はみられなかった。9 月から在宅療養を開始し順調に経過していたが、1997 年 4 月に糖尿病の合併が明らかとなった。同年 10 月に入って、尿量低下、発熱、全身浮腫が出現し、11 月 24 日には血圧が低下し無尿となったため、当院神経内科に緊急入院となった。

入院時現症と検査所見: 血圧 50/30 mmHg, 脈拍 120/分, 体温 37.5 度で、人工呼吸器が装着されていた。四肢末梢にはチアノーゼを認めた。意識レベルは 300, 対光反射はなく、両側顔面を含む弛緩性四肢麻痺がみられ、全身の筋萎縮と浮腫が著明であった。

検査所見では、白血球 15,100/ μ l, 赤血球 397 万/ μ l, Hb 14.4 g/dl, 血小板 7.3 万/ μ l, GOT 63 IU/l, GPT 38 IU/l, BUN 126 mg/dl, クレアチニン 1.2 mg/dl, 総蛋白 4.7 g/dl, アルブミン 2.2g/dl, アン

仙台市立病院病理科

*仙台市立院神経内科

**東北大学医学部病態神経学

***東北厚生年金病院神経内科

モニア 215 $\mu\text{g}/\text{dl}$, CK 35 IU/l, 血糖 >1,000 mg/dl, Na 145 mEq/l, K 7.3 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, CRP (+) と炎症所見, 高血糖, 高カリウム血症, 肝腎機能障害が認められた。人工呼吸器装着下 (酸素濃度 70%) での血液ガスは, PaO₂ 114.1 mmHg, PaCO₂ 34.0 mmHg, BE -23.3 と強度の代謝性アシドーシスを認めた。

入院後の経過: 昇圧剤, 利尿剤, インシュリン持続点滴などを施行するも効果なく, 11月25日午前9時12分死亡した。死後1時間後に剖検を施行した。

本症例の全経過中に, 小脳失調, 眼振の記載はみられなかった。

病理所見

1) 一般病理所見: 身長 170 cm, 体重 65 Kg。肺重量は左 230 g, 右 280 g で, 気管支肺炎, 肺気腫, 無気肺がみられた。心臓は重量 440 g で陳旧性心筋梗塞が認められた。腎臓の重量は左 130 g, 右 120 g で, KimmelstielWilson 変性を呈していた。舌筋, 前頸筋, 胸鎖乳突筋, 腰筋, 横隔膜などの骨格筋は大部分が脂肪変性に陥り, わずかに横隔膜で筋線維の残存を認めるにすぎなかった (図 1: A~D)。

2) 神経病理学的所見: 脳の重量は 1,150 g で, 肉眼的には大脳・脳幹・小脳に明らかな変化はみられなかった。脊髄は全長にわたって萎縮が著明で, 頸髄および腰髄膨大部は同定が不可能で

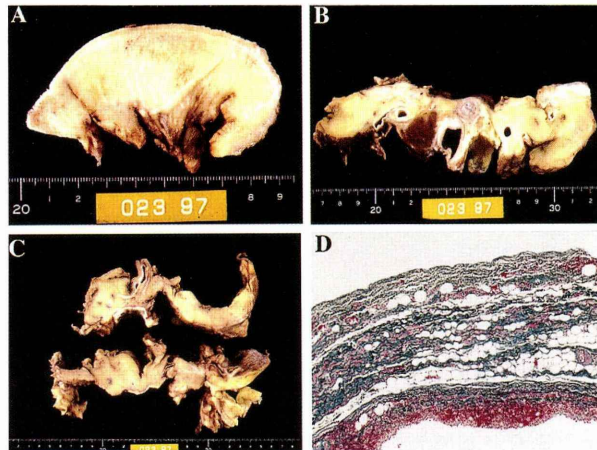


図 1. A: 舌筋, B: 前頸筋・胸鎖乳突筋, C: 腰筋の肉眼的所見。筋肉は脂肪変性に陥り, 筋線維は観察できない。
D: 横隔膜の光顕所見。わずかに筋線維の残存を認める (Elastica-Masson 染色, 弱拡大)。

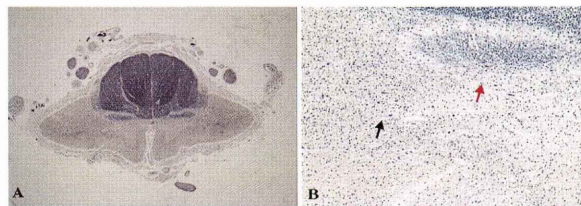


図 2. A: 第 4 胸髄レベルの横断面: ルーベ像。後索は保たれているが, 前索・側索は両者とも淡明化しており, 萎縮が認められる (KB 染色)。
B: 組織像: 中間質外側核 (黒矢印) は保たれているが, Clarke 核 (赤矢印) は神経細胞の脱落がみられる (KB 染色, 弱拡大)。

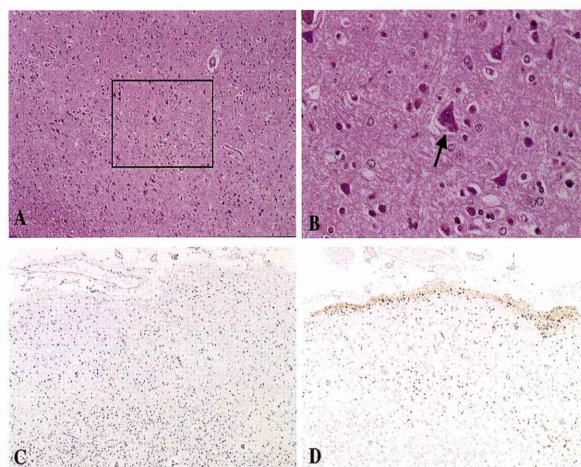


図3. 大脳皮質運動野組織像。
 A・B (HE 染色) : B は A の強拡大である。
 Betz 巨細胞 (矢印) は脱落し、ひとつしか認められない。
 C (KB 染色) : 神経細胞の脱落が明らかである。
 D (GFAP 染色) : グリア細胞の増殖を認める。

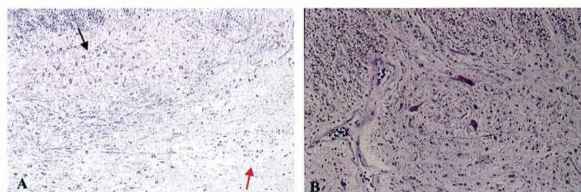


図4. A: 動眼神経核組織像
 動眼神経体性運動神経核 (黒矢印) および副交感神経核 (赤矢印) の神経細胞はともに保たれている (KB 染色)。
 B: 仙髄 Onufrowicz 核組織像。
 神経細胞は保たれており、異常所見はみられない (KB 染色)。

あった。脊髄前根は著しく萎縮していたが、脊髄後根は保たれていた。胸髄横断面 (図2-A) では、前索と側索は両者とも染色性が低下し萎縮が認められたが、後索は染色性は正常で萎縮もみられなかった。

組織学的には、大脳運動野の Betz 巨細胞は脱落しており (図3-A, B), GFAP 染色ではグリア細胞の増殖が認められた (図3-D)。中脳に存在する動眼神経核群では、体性運動神経核および副交感神経核 (Edinger-Westphal 核) の神経細胞はともに保たれており (図4-A)、滑車神経核にも異常所見は認められなかった。一方、舌下神経核には大脳皮質運動野と同様の神経細胞の強い脱落がみられ (図5-A, B), グリア細胞の増殖が認められ

た (図5-C, D)。胸髄では前角細胞の脱落に加えて、後脊髄小脳路の起始細胞が存在する Clarke 核にも神経細胞の脱落が強くみられたが、交感神経系に属する中間質外側核の神経細胞は保たれていた (図2-B)。仙髄の副交感神経核である Onufrowicz 核には異常所見を認めなかった (図4-B)。Central chromatolysis, spheroid, Bunina 小体は、検索した上記の部位では認められなかった。

考 察

本症例は、東北大学神経内科入院時点での神経学的所見、筋電図、筋生検および経過より、臨床的に定型な ALS と考えられる。神経病理学的

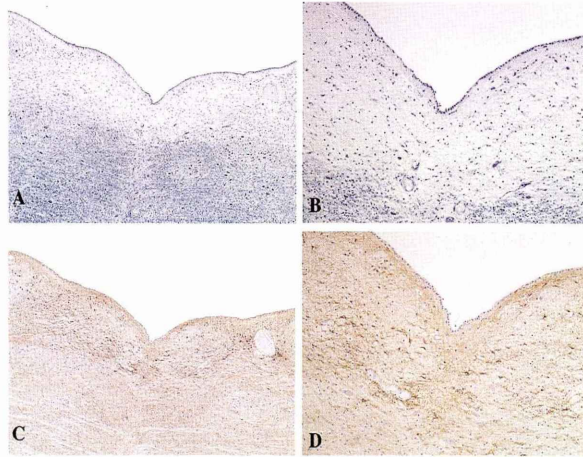


図5. 舌下神経核組織像。
A・B (KB 染色) : B は A の強拡大である。
神経細胞の脱落を認める。
C・D (GFAP 染色) : B は A の強拡大である。
グリア細胞の増殖を認める。

にも、大脳皮質運動野、舌下神経核、脊髄前角の運動神経細胞の脱落が著明で、ALS に特徴的な病理所見と一致していた⁷⁾。脊髄側索と前索には淡明化が認められたが、ALS では程度の差はあるものの、側索から前索にかけて変性の広がりを示す症例があることが知られており⁸⁾、ALS として矛盾しない所見と考えられる。

本例の特徴のひとつは、ALS の陰性徴候である眼球運動障害が、死亡する3年前から出現してきたことである。死亡する半年前には糖尿病の合併が明らかになったが、外眼筋麻痺が出現してきた当時は血糖値の異常はなく、外眼筋麻痺が糖尿病性神経障害に起因するとは考えにくく、ALS との関連が推測される。実際、長期間生存し得た ALS 症例で外眼筋麻痺が認められたという報告は以前から散見されている^{1-4,6)}。松原³⁾ は臨床的に核上性の眼球運動障害が示唆された2症例で、動眼神経核には明らかな異常がなかったこと、うち1例では外眼筋に硝子滴変性がみられたことを報告しているが、動眼神経核に神経細胞脱落を認めた症例⁴⁾、動眼神経核に加えて滑車神経核や外転神経核にも神経細胞脱落を認めた症例^{1,2,6)} も報告されており、その責任病巣は一定ではなく、ALS の多様性が注目されている。本例では、動眼神経体性

運動核には異常を認めず、滑車神経核にも明らかな神経細胞脱落を認めなかった。松原の報告した症例に類似した核上性機序による外眼筋麻痺が考えられるが、外眼筋自体の障害も否定はできない。今後、長期生存し得た ALS 症例の外眼筋組織所見も重要な検討課題と思われる。

自律神経系は一般的に ALS では侵されにくい。特に仙髄 Onufrowicz 核は正常に保たれることはよく知られており⁹⁾、臨床的には排尿障害がみられないことと関連している。人工呼吸器を装着した長期生存 ALS では、定型例と同じく Onufrowicz 核は正常であった症例¹⁰⁾、異常所見を認めた症例^{2,5)} と両者の報告があるが、異常をみた症例においても、罹病期間を考慮すると、その程度は比較的軽いと思われる。本例では、副交感神経系に属する Onufrowicz 核と動眼神経副交感神経核、交感神経系に属する胸髄中間質外側核において神経細胞の脱落はみられず、検索した範囲では自律神経系には病変の広がり認められなかった。

一方、後脊髄小脳路の起始細胞が存在する Clarke 核には明らかな神経細胞の脱落が認められた。外眼筋麻痺に対応する神経核には異常がなかったのとは対照的に、Clarke 核の変性に対応

する臨床所見は明らかでなかった。脊髓小脳路が障害される前に筋力低下が進行し、小脳失調がおおい隠された可能性もあるが、上肢の麻痺が強くみられた時点でも失調歩行は呈していなかった。Averback¹¹⁾はALSでClarke核の変性がみられることを既に報告しているが、臨床的に小脳症状が顕在化しない理由について今後の検討が待たれる。

最後に、本例ではcentral chromatolysis, spheroid, Bunina小体などALSでみられることが多い病理所見に乏しかった。井上¹²⁾は, spheroidとcentral chromatolysisがALSの初期病変であることを推測している。本例の病理所見もそれを支持するものであり、その成因を考察する上で興味ある点と思われた。

ま と め

- 1) 人工呼吸器装着にて長期間生存し得たALSの剖検例を報告した。
- 2) 大脳皮質運動野, 舌下神経核, 脊髓前角に神経細胞の著明な脱落を認めた。
- 3) ALSの陰性徴候として知られている外眼筋麻痺を呈したが, 動眼神経体性運動核および滑車神経核には神経細胞の脱落はみられなかった。
- 4) 仙髄Onufrowicz核, 動眼神経副交感神経核, 胸髄中間質外側核の神経細胞は保たれていた。
- 5) 後脊髓小脳路の起始細胞の存在する胸髄Clarke核において神経細胞の脱落が認められた。

文 献

- 1) 田淵保則 他: 家族性筋萎縮性側索硬化症の2剖検例—特に眼球運動障害の合併について—, 臨床神経 23: 279-287, 1983
- 2) 秋山克徳 他: 感覚障害および眼球運動障害を伴った非家族性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例—長期生存例における多系統神経変性続発に関する病理学的考察—病理と臨床 5: 921-927, 1987
- 3) 松原悦朗 他: 末期に眼球運動制限を認めた筋萎縮性側索硬化症の二剖検例, 群馬医学 48: 137-142, 1988
- 4) Hayashi H et al: Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in the totally locked-in state. J Neurol Sci 93: 19-35, 1989
- 5) Sasaki S et al: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with extensive neurological involvement. Acta Neuropathol 84: 211-215, 1992
- 6) Mizutani T et al: Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators Acta Neuropathol 84: 372-377, 1992
- 7) 高橋和郎 他: 筋萎縮性側索硬化症の病理. 神経内科 2: 25-32, 1975
- 8) 岩田 誠 他: 筋萎縮性側索硬化症の神経病理学的研究. 神経内科 11: 569-594, 1979
- 9) Mannen T et al: The Onuf's nucleus and the external anal sphincter muscles in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome. Acta Neuropathol (Berl) 58: 255-260, 1982
- 10) 吉田真理 他: 人工呼吸器装着により長期生存した筋萎縮性側索硬化症2例の臨床病理学的検討. 臨床神経 32: 259-265, 1992
- 11) Averback P et al: Regular involvement of Clarke's nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 39: 155-156, 1982
- 12) 井上聖啓 他: 筋萎縮性側索硬化症の初期病変—全経過10カ月の1剖検例—, 神経内科 11: 448-455, 1979