第84回日本内科学会講演会（1987年）

教育講演

内科学の進歩 筋萎縮性側索硬化症*

東京医科歯科大学医学部神経内科 塚越 廣

1. 筋萎縮性側索硬化症の定義と分類

筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）は主として運動ニューロンを侵す進行性変性疾患で、同様な病気に脊髄性進行性筋萎縮症（以下SMA）と進行性球麻痺がある。病理的にALSは錐体路を含む上位運動ニューロンと脊髄・脳幹部運動細胞以下の下位運動ニューロンを侵し、SMAと進行性球麻痺は下位運動ニューロンのみを侵すとされる。しかし臨床的にBabinski徴候陽性、深部反射亢進などの錐体路徴候があっても、病理的に錐体路障害の明らかでない例があり、錐体路徴候がなくとも病理的に錐体路障害を認める例があって、これらの間に明確な区別はなく、現在ではALSはSMA、進行性球麻痺を含むと考えられる。今回は信州大第三内科、東京医科歯科大神経内科の症例を主とし、一部東大第三内科、東大神経内科の経験例を加えた108例について述べる。臨床的に経過の短いALS95例、経過が長く良性のSMA 13例を分け、ALSと同様な経過をとる進行性球麻痺はALS中に含めた。ALS、SMAは家族性のあることがあるが、家族性SMAは極めて多様で、ALSを中心に述べる時はこれを除外することがあり、今回も省略して孤発性ALSとSMA、家族性ALSについて述べる。

2. 筋萎縮の初発部位、分布、脊髄前角

運動神経細胞との関連

筋萎縮の初発部位は上肢筋31例28.7%、下肢筋

38例35.2%、球筋30例27.8%とほぼ同数で、下肢筋が最も多く、その他全身筋、頸筋、呼吸筋初発例が合わせて9例8.3%であった。これらは初発障害部位を示し、上肢は頸髄、下肢は腰髄、球筋は延髄に始まると考えられ、一般には上肢初発例が多いとされている。上肢では遠位筋初発19例、近位筋12例、下肢では遠位筋に始まり早期にアキレス反射消失を示す仮性多発神経炎型が16例、その他の筋に始まるものが22例であった。

筋萎縮の分布は非対称性を示すものが82例76%と多く、その中62例は上肢または下肢の初発例であった。対称性のものは26例24%と少なく、その中19例は球筋またはその他の筋の初発例で、頸髄、腰髄に始まる場合は非対称性、延髄に始まる場合は対称性分布が多いと考えられた。図1は連続切片、Nissl染色による第6頸髄（C₆）の500μmごとの左右の運動神経細胞数を示し、対照がほぼ対称性であるのに、同年令のALSは右側の細胞数が左よりも多く、非対称性で、臨床的な筋萎縮の非対称性に対応した所見であった。

3. その他の神経症候

108例中深部反射亢進は81例75%、ALS 95例では80例84%で、SMAでは非亢進例が13例中12例を占めた。Babinski徴候陽性は67例62%、ALSでは95例中65例68%、SMAでは2例15%に陽性であった。表在覚低下（12例）、疼痛（11例）、異常覚（5例）などの感覚障害を17例16%、眼振（7例）、眼

*本講演は1987年4月2日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。

Educational lecture on amyotrophic lateral sclerosis.

Hiroshi TSUKAGOSHI, Prof., Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

図1. 第6頸髄(C₆)連続切片による500 μ mごとの左右の前角外側核運動神経細胞数の分布。対照は左右ほぼ対称性の分布を示すが、同年令のALSでは右側の運動細胞が左側よりも多く、場所によっては対照とほぼ同じ所もあり、臨床的な筋萎縮の非対称性に対応していた。

球運動障害(5例)、瞳孔異常など(4例)の眼症状を16例15%、排尿困難(7例)、尿閉(2例)、尿失禁(1例)などの膀胱障害を10例9%に認め、ほかに固縮rigidityを7例7%、痴呆を2例2%に認めた。感覚障害、眼球運動障害、膀胱障害はALSの陰性徴候とされるが、小数ではあるが陽性例の存在は確かである。

4. 特異な症例

1) 異常覚と感覚低下を伴う例¹⁾

患者は53才、男。主訴は呼吸困難、筋萎縮と感覚障害。既往歴に26才の胸膜炎がある。現病歴は43才両下肢脱力、45才左大腿部の痛みと異常覚が出現、徐々に上行した。47才東大神経内科入院。両下肢の筋萎縮と深部反射亢進、Babinski徴候陽性のほか臍以下の異常覚と感覚低下があった。入院1カ月後異常覚と感覚低下は乳付近に達し、さらに3カ月後には両上肢の脱力と線維束牽縮、感覚低下も出現。49才両足尖下垂、51才嚥下障害、53才肺炎を起こし信州大第三内科で死亡した。顔面筋、舌・体幹・四肢筋に中等～高度の筋萎縮、左顔面と頸部以下の表在覚低下があり、深部反射

は消失していた。全経過10年。剖検では脊髓錐体路と前根の変性、前角細胞の脱落のほか、後根、後根神経節細胞の変性を認め、後索には著変なく、後角のsubstance Pは同年令の対照と同様によく保たれていた。

2) パーキンソニズムを伴い神経原線維変化を認めた例²⁾

57才、男。主訴は頭部前屈と構語・嚥下障害。既往歴：27才パラオ島に1カ月滞在した。現病歴：50才歩行緩徐、早口。51才仮面様顔貌、四肢固縮からパーキンソニズムと診断された。53才頸筋萎縮、頭部前屈、言語・嚥下障害が出現。54才全身がやせてきたが、固縮は軽快した。56才東大第三内科入院。顔面・舌・頸部・肩甲帯・上腕筋に筋萎縮と線維束牽縮があり、言語は了解不能、嚥下障害も強い。手指の軽度振戦あり、固縮、感覚障害はなく、深部反射正常、Babinski徴候陰性。57才、食事中窒息で急死。剖検で延髄、脊髓の運動神経細胞と黒質の神経細胞脱落があるが、錐体路障害はなく、神経原線維変化をアンモン角、視床下核、黒質、動眼神経核、青斑核、扁桃核、縫

図2. 家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の家系中に脊髄性進行性筋萎縮症 (SMA) が混在している。

線核などに認め、グアム島の parkinsonism-dementia and ALS complex と同様な病理所見を示した。

5. 家族性ALS 4 家系 6 例の臨床と病理

家族性ALS 4 家系 6 例は長野県南部の症例で、臨床的に常染色体優性遺伝を示し、下肢筋初発で仮性多発神経炎型を示さず、呼吸筋障害を起こし易く、経過が比較的短かく、感覚障害はなく、同一家系内罹患者の類似性が強く、一家系では膀胱障害を伴っていた。病理的には上位および下位運動ニューロン障害のほか、脊髄後索と脊髄小脳路障害を全家系に認めた。

図2はこの中の特異な一家系²⁾で矢印の発端者とその母、叔母、従弟にALS、兄と叔父にSMAを認めた。発端者は53才男、51才右足が上がり難く、4ヵ月後階段の昇降が困難となり、信州大第三内科に入院。右下肢に中等度の筋萎縮と脱力、舌・上肢近位筋・肩甲帯筋に線維束萎縮を認め、四肢深部反射は正常～消失、Babinski徴候陰性、筋電図で上肢筋に多相性活動電位、大腿四頭筋生検で angulated atrophic fiber を認めALSと診断された。1年2ヵ月の経過で呼吸不全で死亡。剖検では脊髄錐体路の変性、前角細胞の脱落、脊髄前根の大径有髄線維減少のほか後索middle root zoneと両側脊髄小脳路の変性、クランク柱細胞の脱落を認めた。発端者の兄は56才、小学生の頃から懸垂、腕立て伏せは苦手であった。40才頃から重い物の挙上が困難となり、次第に増強した。両側三角筋、上腕二頭筋・三頭筋に軽度の筋萎縮と脱力を認め、右にやや優位で線維束萎縮もあるが、体幹・下肢筋は正常、錐体路徴候はなく、発症17年

後の現在も労働は可能で、SMAと診断された。発端者の兄もSMAと診断されており、同一家系内にALSとSMAの共存する極めてまれな家系と考えられた。

6. 疫学的所見、検査所見とALSの原因

本症の疫学的所見および検査所見として、孤発例と家族例の比が102:6、男女比は67:49(1.6:1)と孤発例、男が多く、発症年齢は20～29才6例(5.6%)、30～39才9例(8.3%)、40～49才13例(12.0%)、50～59才31例(28.7%)、60～69才39例(36.1%)、70才以上10例(9.3%)で50～69才に多く、外傷または手術歴を65例(60.2%)、ポリオ後の発症を2例(1.9%)、マクログロブリン血症(11例)、免疫グロブリン異常(3例)、マイクログロブリン・サイログロブリン試験陽性(6例)などの免疫異常を12例(11.1%)に、クレアチンカイネーズ(CK)上昇を79例中33例(41.8%)に、髄液蛋白増加を88例中30例(34.1%)に認めた。これらの事実から本症の原因として外因説、内分泌異常説、加齢、外傷、ポリオその他のウイルスとの関連、免疫異常説、膜異常説などがだされ、このほか代謝異常、中毒など各種の原因が疑われているが、確定的なものはなく、原因はなお不明である。

7. 頸髄前角細胞数と断面積

初期変化との関連

原因解明困難な理由の一つに、本症の初期変化が不明な点が挙げられる。我々は頸髄前角細胞の初期変化について検討した。正常対照11例(19～74才)の第6頸髄(C₆)の連続切片にNissl染色を行ない、核小体のみえる前角運動神経細胞を最小径が20μを越えるものと、15～20μとに分けて数えると、表1のように大きい運動細胞は2000～37000、小さい方は600～1600であった。ALS 12例(35～68才)について同様に数えると(表2)、大きい運動細胞は80～2400で、対照に比べ11例は有意に減少し、小さい方の細胞は4例のみ有意に減少してALSでは大きい運動細胞が先に変化すると考えられた³⁾。

C₆およびC₈の前角の顕微鏡写真を200倍に拡大

表 1. 正常対照の第 6 頸髄 (C₆) 前角外側核運動神経細胞数

性と年齢	左右	小径運動細胞 < 15~20μ ≤	大径運動細胞 20μ <
19才 男	左	1523	3114
	右	1339	3759
38才 男	左	1181	3412
	右	1292	3508
42才 男	左	705	2047
42才 男	左	1551	2143
	右	1447	2433
47才 女	左	1631	2387
	右	1641	2904
49才 女	左	640	2224
	右	656	2576
51才 男	左	690	3070
	右	721	2959
52才 男	左	1232	2376
61才 男	左	1321	2238
	右	1230	2321
69才 男	左	858	2279
	右	812	2006
74才 男	左	1112	2184

表 2. 筋萎縮性側索硬化症の C₆ 前角外側核運動神経細胞数

性と年齢	左右	小径運動細胞 < 15~20μ ≤	大径運動細胞 20μ <
60才 男	左	176*	80*
49才 女	左	375*	185*
	右	320*	200*
61才 男	左	338*	190*
	右	466	159*
60才 男	左	328*	176*
	右	408	225*
42才 女	左	888	408*
	右	920	464*
68才 女	左	666	544*
	右	632	544*
65才 男	左	1680	850*
	右	1536	734*
53才 男	左	880	784*
	右	920	1680
53才 男	左	992	856*
	右	1184	688*
35才 女	左	2160	912*
	右	1840	896*
56才 女	左	1490	1039*
63才 男	左	696	2401
	右	768	2271

* : < 正常対照の平均値 - 2 × 標準偏差

して、運動細胞の断面積を測定すると、表 3 のように対照 12 例 (23~74 才) の外側角、内側核細胞の平均値と標準偏差に比べ ALS 20 例 (34~71 才) の断面積は何れも有意の減少を示した。図 3 は C₆ 外側核の運動細胞断面積の頻度分布で、対照 12 例は 900 μm² 付近にピークのある対称性分布を示し、ALS 20 例は 400 μm² 付近にピークがあり、全体的に断面積が小さくなっていた。図中の点柱は発症後 1 年以内の死亡 ALS 3 例の断面積で、早期死亡例でも残存運動細胞は小さいものが多く、日下、平野⁴⁾ のように ALS の運動神経細胞は早期に小さくなると考えられた。

8. 肺機能

ALS はまれに初期から呼吸障害をみることもあり、初期には肺機能正常でも中期以後には呼吸障害がほとんど必発する。本症の換気機能は 32 例中正常 7 例 (21.9%)、拘束性障害 20 例 (62.5%)、混合性障害 5 例 (15.6%) と拘束性障害が多かった。従って肺活量低下例が多かったが、これとその後の生存日数との関連は少なく、動脈血中炭酸ガス分圧が 50 Torr 以上を示すものは 10 日以内に死亡した。

表 3. 頸髄前角運動神経細胞断面積

		外 側 核		内 側 核	
		C ₆	C ₈	C ₆	C ₈
正常対照	12 例 (平均年齢 52.3 才)	939.23 ± 343.75*	1071.59 ± 386.17*	550.18 ± 247.67	634.80 ± 244.61
ALS	20 例 (平均年齢 55.9 才)	642.65 ± 360.75	670.34 ± 363.78	415.42 ± 283.52	348.91 ± 166.38
対照と ALS との有意差		p < 0.001	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.001

神経細胞断面積 : 面積 (μm²) の総和 / 神経細胞数 (mean ± SD)

ALS : 筋萎縮性側索硬化症

* : p < 0.001

9. 予後とレスピレーター

死亡日時の明らかな 46 例中発症後 1 年以内に 9 例 19%、3 年以内に 32 例 67%、5 年以内に 42 例 88% が死亡し、ALS 45 例の死亡までの期間は平均 29.7 月 2.5 年、SMA は 1 例死亡で 18 年であった。初発部位と死亡との関連は表 4 のように、上肢近位筋初発例と仮性多発神経炎型に 1~2 年以内の早期死亡例が多く、球麻痺型は予後が悪いとされている。

図3. 正常対照の前角外側核運動神経細胞断面積は $900\mu\text{m}^2$ 付近にピークのあるほぼ対照性分布を示し、筋萎縮性側索硬化症は $450\mu\text{m}^2$ 付近にピークがあり、全体として運動細胞断面積は小さくなっている。発症後1年以内に死亡した3例の残存運動神経細胞断面積も同様に小さいものが多い。

表4. 初発部位と死亡までの期間

死亡までの 期 間	上 肢		下 肢		球 筋	その他	計
	遠位筋	近位筋	仮性多発 神経炎型	その他 の筋			
1年≤	0	2	4	1	2	0	9
<1~2年≤	3	2	2	4	1	0	12
<2~3年≤	3	0	0	1	4	3	11
<3~5年≤	3	0	1	1	4	1	10
<5~10年≤	0	0	0	2	1	0	3
<10~20年≤	0	1	0	0	0	0	1
不 明	0	0	0	1	1	0	2
計	9	5	7	10	13	4	48

$p < 0.05$

が、我々の例では早期死亡もあるが、3年以上の生存例もまれでなかった。上肢遠位筋初発例は1~5年の死亡が多く、これらの間には有意差を認めた。ALS 45例の死亡までの期間は家族例4例 19.8 ± 13.6 月、孤発例41例 30.7 ± 22.3 月、男29例 27.5 ± 23.7 月、女16例 33.8 ± 17.7 月、CK上昇12例

24.8 ± 13.9 月、CK正常22例 31.7 ± 26.8 月と家族例、男、CK上昇例が短かったが、これらの間に有意差はなく、発症年令と死亡迄の期間との間にも有意差はなかった。

レスピレーターをつけた4例は8~13カ月平均10カ月の生命延長を認めた。これは死亡例についてであり、現在レスピレーターをつけて5年以上生存する例はまれでない。レスピレーター装着にあたっては患者、家族と看護側との十分な話し合いと了解を要する。今後は在宅でのレスピレーター使用を考慮すべきであろう。

10. 進行停止例と治療

本症の予後は不良であるが、まれに進行の停止例をみることがある。最後の症例は51才の男、32才に右下肢脱力、翌年左下肢脱力、34才杖歩行、右手脱力、さらに左手脱力、言語・嚥下障害の出現により1973年(37才)信州大第三内科に入院。上下肢の筋萎縮と線維束萎縮、深部反射亢進、Babinski徴候陽性、筋電図所見からALSと診断、

その後51才の現在までほとんど進行せず、2本杖歩行で日常生活動作は自立、話しは筆談が主であるが、現在写植、ワープロの仕事をしている。

現在本症に有効な薬はなく、対症療法が主となっている。最近TRHの大量投与が有効と言われたが、病気の進行を阻止できないことが明らかになった。しかし進行の自然停止例やALS家系中にSMAをみることは、本症の進行を阻止し得る可能性を考えさせるのであり、難病中の難病とされる本症の原因解明、治療法探求の努力を続ける必要性を痛感する。

文 献

- 1) 馬目太三, 他: 著名な異常感覚と表在感覚鈍麻を示した筋萎縮性側索硬化症の剖検例. 臨床神経学 20: 225, 1980.
- 2) 中野 武, 他: 同一家系内に筋萎縮性側索硬化症と脊髄性筋萎縮症の双方を認めた家族性運動ニューロン疾患の1家系. 臨床神経学 25: 1119, 1986.
- 3) Tsukagoshi H, et al: Morphometric quantification of the cervical limb motor cells in controls and in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 41: 287, 1979.
- 4) 日下博文, 平野朝雄: 筋萎縮性側索硬化症における「正常」残存細胞の検討. 神経内科 22: 359, 1985.