

症例報告

開眼失行を呈した筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症の1例

矢島 隆二¹⁾ 春日 健作^{1)*} 佐藤 朋江¹⁾ 池内 健²⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：症例は76歳の男性である。両眼の開眼失行で発症し、脳幹、頸髄、腰仙髄の各レベルで上位・下位運動ニューロン障害を呈し、針筋電図検査では神経原性変化をみとめた。さらに前頭葉機能低下が前景に立つ認知機能低下と、特徴的な失語症をともなっていた。頭部MRIで両側前頭側頭葉の萎縮をみとめ、^{99m}Tc ECD SPECTでも同部の血流が低下していた。筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症に開眼失行をともなう比較的均一な病像を呈する一群がまれながら存在すると考えられた。

(臨床神経 2010;50:645-650)

Key words：筋萎縮性側索硬化症，前頭側頭葉変性症，開眼失行，進行性非流暢性失語，選択的セロトニン再取り込み阻害薬

はじめに

運動ニューロンの選択的変性症と考えられた筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) の一部に認知症をともなうことが認識されるようになり、現在 ALS with dementia (ALS-D) とよばれている。一方、変性性認知症である前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) の一部に運動ニューロン症状をともなう一群が存在し、これらは FTLD-MND とよばれる¹⁾²⁾。近年の分子生物学的知見より、FTLD-MNDにおけるユビキチン陽性タウ陰性封入体の主要構成蛋白が TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが明らかとなり³⁾⁴⁾、FTLD-TDP と位置づけられるようになった⁵⁾。また、ALS に出現する skein-like inclusion も TDP-43 が構成蛋白であることがわかり³⁾⁴⁾、ALS と FTLD の分子病態機序の相同性が注目されている²⁾。そこで本論文では、運動症状と認知症の両者を示すことを明らかにするために、ALS-D/FTLD-MND と両者を併記する。

開眼という行為を了解しているが、閉眼した状態から随意的に開眼することが困難である一方、転倒しそうになると眼が開き、自動運動との乖離がみられる状態を開眼失行とよぶ⁶⁾。今回われわれは、開眼失行で発症し、特徴的な認知機能低下をともない、両側前頭側頭葉の萎縮と同部の血流低下をみとめた ALS-D/FTLD-MND の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

76歳 男性

主訴：開眼困難，言葉が出にくい

既往歴：高血圧，気管支喘息にて近医通院中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009年3月頃より、両眼の開眼が困難な様子を家人に指摘されるようになった。同年4月下旬頃より発語が聞き取りづらくなったことを家人に指摘され、同年7月、当科に入院した。

一般理学所見：身長155.4cm，体重57.4kg(2カ月間で約6kgの減少)，体温36.8度，血圧110/60mmHg，脈拍75/分整，SpO2 93%，聴診上両肺で wheezing を聴取した。

神経学的所見：意識は清明であるが、病識は欠如し、多幸的であった。HDS-Rは16/30、MMSEは17/30であり、とくに計算、数字の逆唱、語想起、遅延再生での減点がめだつた。本例は失語をともない、誤答はその要因によらず減点とした。Frontal Assessment Batteryは4/18であった。新しい質問に対し、以前の質問の返答をくりかえす滞続言語をみとめた。努力性で失構音をともなう電文体の非流暢性発話や自発語の減少をみとめ、喚語困難をともなっていた。一方、二語文の理解と日常会話の聴理解は概ね保たれていた。以上より Broca 失語と判断した⁷⁾。また、書字は助詞が乏しく、電文調であり、“リハビリ”を“リハサル”と書くなどの字性錯書をめだつ一方で、“小豆”を“こまめ”と読むなどの類音的錯読をみとめた。強制把握、強制泣き笑いなど前頭葉徴候をみとめた。瞳孔は左右同大、対光反射は正常で、眼球運動制限はみとめなかった。

*Corresponding author: 新潟大学病院脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野〔〒951-8585 新潟市中央区旭町通1番町757〕

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科²⁾同 分子神経疾患リソース解析学

(受付日：2010年3月3日)

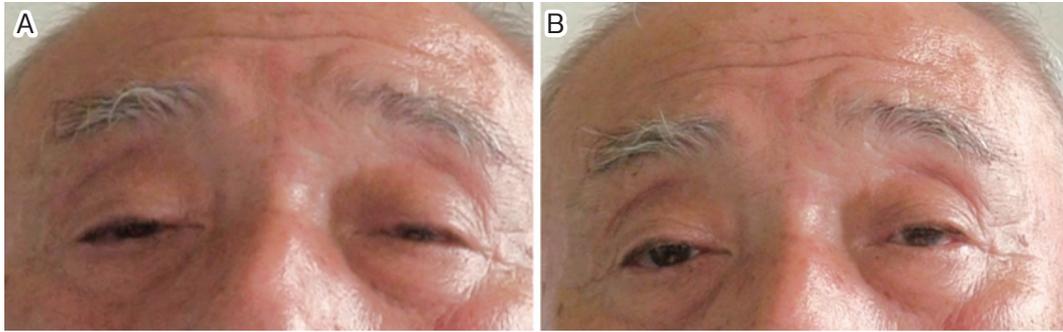


Fig. 1 Apraxia of eyelid opening with impaired voluntary but preserved involuntary eyelid movements.

A: The patient opened his eyes about 4-5 mm when we ordered him to open his eyes.

B: The patient opened his eyes about 9-10 mm when we surprised him suddenly.

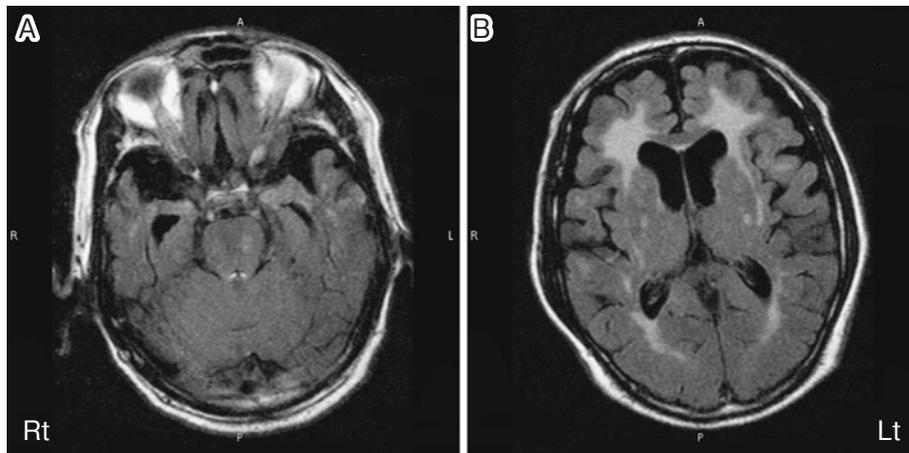


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI).

A, B: Axial Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (1.5T, TR = 6,000 ms, TE = 110 ms) images reveal severe cerebral atrophy and leukoaraiosis in the bilateral frontal lobes and anterior part of the bilateral temporal lobes.

開眼を命ずると、眼裂は両側で数十秒かけてゆっくりと4~5 mmまで開き、呼びかけや驚きにより、9~10mmまでの開眼を確認できた(Fig. 1)。自動・随意運動乖離をみとめることから、開眼失行と診断した。随意的な開眼は困難であり、手もちいて眼瞼を挙上することが習慣となっていた。閉眼は敏速であった。開眼に先行して皺眉筋や眼輪筋の収縮はみられなかった。両側軟口蓋の挙上不良、催吐反射陰性、構音障害、嚥下障害をみとめた。挺舌は可能で、舌の軽度萎縮をみとめたが、線維束性収縮はみとめなかった。全身に軽度の筋萎縮がみられ、四肢で線維束性収縮をみとめたが、筋力低下はみとめなかった。口尖らし反射は陽性で、下顎反射をふくめ、四肢腱反射は亢進し、病的反射も四肢で陽性であった。感覚系、自律神経系は異常をみとめなかった。

検査所見：一般血液検査ではCKが339IU/lと軽度高値である以外は異常所見なく、抗アセチルコリンレセプター(ACh-R)抗体、および抗筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)抗体は陰性で、甲状腺機能は正常であった。吸気/呼気位で比

較した胸部レントゲンで横隔膜の動きが乏しく、血液ガス分析はpH 7.437, PCO₂ 38.9mmHg, PO₂ 75.2mmHg, HCO₃ 25.6mmol/lと軽度の低酸素血症をみとめ、呼吸機能検査は%VCが71.3%と低下していた。FEV_{1.0}%は指示理解が困難のため評価不能であった。嚥下造影検査(VF)では明らかな誤嚥はみとめなかった。頭部MRIでは、とくに前頭葉穹隆部を中心に両側前頭葉優位で両側側頭葉におよぶ脳萎縮と、T₂強調画像およびFLAIR画像で両側前頭葉優位に大脳半球深部白質の広範な高信号変化をみとめた(Fig. 2A, B)。^{99m}Tc ECD SPECTでは、両側前頭葉前部、側頭葉前部、海馬傍回前部に左右対称性のいちじるしい血流低下をみとめた(Fig. 3 A, B)。針筋電図は舌と右上腕二頭筋でおこない、いずれも神経原性変化をみとめた。エドロフォニウム試験は陰性で、低頻度反復刺激誘発筋電図でもwaningはみとめなかった。

入院後経過：自発性の低下がより顕在化した一方で、排便前に必ず病棟を周回するなど常同行動もみられるようになった。常同行動に対し、選択的セロトニン再取り込み阻害薬

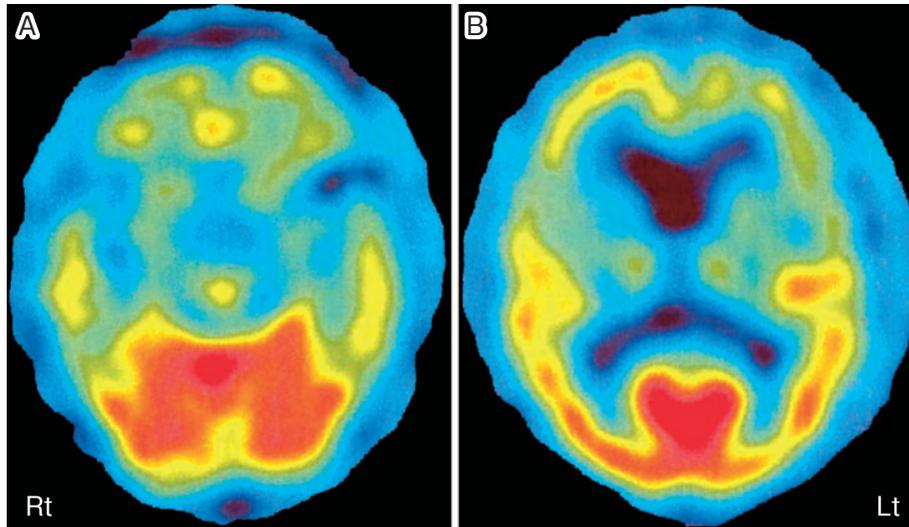


Fig. 3 Brain ^{99m}Tc ECD SPECT.

A, B: Axial ^{99m}Tc ECD SPECT images show hypoperfusion in the bilateral frontal lobes, anterior part of the bilateral temporal lobes, and anterior part of the parahippocampal gyrus.

(selective-serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) のフルボキサミンマレイン酸塩を 25mg/日から開始し、50mg/日まで漸増したところ、常同行動の改善のみならず、開眼失行にも軽度改善がみられた。しかし Broca 失語の進行をみとめ、入院時には日記をつけていたが、1 カ月間で筆談もできなくなった。一方で四肢筋力の低下はみとめなかった。入院初期の VF では明らかな誤嚥はみとめなかったものの、その後嚥下障害が顕在化したため、入院約 2 カ月後に胃瘻を造設し、療養型病院へ転院した。

考 察

本症例は、脳幹、頸髄、腰仙髄の各レベルで上位および下位運動ニューロン障害をみとめたことから、改訂 El Escorial 分類⁸⁾にて clinically definite ALS と診断した。従来、ALS に認知症をともなうことはまれとされていたが、1964 年に湯浅が「痴呆をともなう ALS」の症例を報告し⁹⁾、三山が一連の症例の蓄積をもって単一疾患であることを提唱して以降¹⁰⁾¹¹⁾、湯浅—三山型 ALS としての疾患概念が確立した。湯浅—三山型 ALS の臨床的特徴として、運動ニューロン症候は球麻痺・上肢の症状が先行することが多く、精神症候としては初期より自発語の減少がめだち、滞延言語をみとめる点などは Pick 病に類似していることが当初より指摘されていた¹¹⁾。ここでいう Pick 病は、FTLD 全体を指している。本症例は前頭葉機能障害を主体とした認知機能障害をともない、球症状がより強い ALS という病像から、湯浅—三山型 ALS と考えられた。

一方、本例では特徴的な失語症をみとめた。FTLD は臨床的に行動障害が主体である前頭側頭型認知症 (FTD)、言語障害と行動障害の両者がめだち意味性認知症、言語障害が主体である進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PA) の 3 型に分類されている¹²⁾。本例の失語は努力性で、失

構音をともなう電文体の非流暢性発話や自発語の減少、音韻性の錯書・錯読がめだち点から臨床的には PA と判断した。MNDをともなう FTLD は従来 FTD-MND とされていたが¹²⁾¹³⁾、本例と同様 PA に MND を合併した症例が報告されるようになり¹⁴⁾¹⁵⁾、現在では MND を合併する FTLD の病型は FTD に限らないと考えられている。主訴である言葉の出にくさは、球麻痺による構音障害に加えて重度の失語が存在したためと考えられた。

このように、本例は運動障害に着目すると ALS-D、なかでも湯浅—三山型 ALS と考えられ、失語症に着目すると FTLD、なかでも PA と考えられる。近年の分子生物学の進展により、ALS と FTLD の分子病態機序の相同性が注目されるようになり、現在では TDP-43 proteinopathy と位置づけられるようになった²⁾。本例の病理学的背景は TDP-43 proteinopathy であると予想される。近年孤発性 ALS でも TDP-43 遺伝子の変異が報告され、本例でも遺伝子解析を検討したが、家族の同意がえられずおこなわなかった。

本例の特徴は、開眼困難が初発症状であった点である。眼瞼下垂をともなう ALS 症例が 3 例報告されているが¹⁶⁾¹⁷⁾、本例ではエドロフォニウム試験陰性、抗 ACh-R 抗体および抗 MuSK 抗体陰性、低頻度反復刺激誘発筋電図で waning をみとめなかったことから、重症筋無力症の合併は否定的であった。また、開眼に関し、自動・随意運動乖離がみられた他、指で軽く上眼瞼を挙上すると開眼が促進されたことから開眼失行と判断した。これまでに、発症早期に開眼失行を呈した ALS 症例が 3 例報告されている^{18)~20)}。これらの内 2 例は開眼失行で発症し、他 1 例も発症後約 1 年で開眼失行をともなっている。これらはいずれも球症状がめだち、認知機能障害や前頭葉徴候をともなっている点が特徴である。また画像所見では、頭部 MRI での前頭側頭葉萎縮や SPECT での同部の血流低下をみとめており、本例をふくめて比較的均一な病像を呈

Table 1 Clinical characteristics of ALS-D/FTLD-MND patients with apraxia of eyelid opening.

Reference (published year)	Onset age/Sex	First symptom	Clinical symptom	Dementia & Frontal sign	Other symptom	Brain MRI & SPECT
Abe K (1995), Terakawa H (1996)	64/F	Dysarthria Right arm weakness	B = U > L*	+	AEO** Euphoria	Frontotemporal lobe atrophy & hypoperfusion (+)
	68/F	AEO	B > U > L	+	Forced laughing Dysarthria Dysphagia Left arm weakness	Frontotemporal lobe atrophy & hypoperfusion (+)
Nagasawa M (2000)	72/F	AEO Dysarthria Dysphagia	B > U = L	Not described	-	Frontotemporal lobe atrophy (+), Hypoperfusion is not described
This case	76/M	AEO	B > U = L	+	Progressive non-fluent aphasia Forced laughing Dysarthria Dysphagia	Frontotemporal lobe atrophy & hypoperfusion (+)

*B: Bulbar; U: Upper extremity; L: Lower extremity. **AEO: Apraxia of eyelid opening.

している (Table 1). 本例は通常の ALS-D/FTLD-MND に比して、症状の進行が早かった。既報告例では、1 例は発症 3 年後に肺炎で死亡し¹⁹⁾、1 例は発症 1 年半後に本症と診断された後の記載がなく¹⁹⁾²⁰⁾、1 例は詳細な経過が不明であった¹⁸⁾。また本例は、既報告例に比し高齢発症であった点がことになっており、それが進行の早さに影響した可能性がある。

開眼失行を生じる病態機序と解剖学的な病変部位に関してはまだ不明な点が多く、視床と線条体を中心とする大脳基底核が責任病巣とする報告がある一方⁶⁾²¹⁾、基底核領域をふくまない非優位半球側の中大脳動脈領域の広範な脳梗塞により開眼失行を呈した報告があることから²²⁾²³⁾、前頭側頭葉が関与している可能性がある。また、閉眼失行を呈した ALS 9 例をまとめた報告では²⁴⁾、頭部 MRI にて 9 例中 7 例に前頭葉をふくむ脳萎縮を、頭部 SPECT では 9 例中 5 例に前頭葉をふくむ血流低下をみとめており、本例をふくむ開眼失行を呈した ALS4 症例と共通の病態が示唆される^{18)~20)}。

近年、FTD の常同行為に対する SSRI の有用性が指摘されており²⁵⁾²⁶⁾、本例の常同行動および開眼失行に対しても若干の改善がみとめられた。FTD では前頭側頭葉皮質においてセロトニン受容体 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}) の著明な減少がみられ、セロトニン機能の低下が FTD 症状の発現に関連することが示唆されている²⁷⁾²⁸⁾。われわれが検索しえた範囲では、SSRI が開眼失行におよぼす影響に関して言及した報告はなかったが、セロトニン 1A (5-HT_{1A}) 受容体作動薬であるタンドスピロンクエン酸塩の投与により開眼失行の改善をみとめた進行性核上性麻痺症例の報告からは²⁹⁾、セロトニン機能の低下が開眼失行の病態機序の一部に関連している可能性がある。本例でもフルボキサミンマレイン酸塩によるセロトニン機能の改善が、常同行動のみならず開眼失行の軽減に関与したと推察した。

開眼失行で発症し、著明な前頭葉機能低下を特徴とする ALS-D/FTLD-MND の一群が存在すると考えられ、文献的考察をふくめて報告した。本病態には前頭側頭葉におけるセロ

トニン機能低下の関与が示唆された。

文 献

- 1) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;114:5-22.
- 2) Geser F, Martinez-Lage M, Kwong LK, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol* 2009;256:1205-1214.
- 3) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
- 4) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.
- 5) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117:15-18.
- 6) 平山恵造. 神経症候学. 改訂第 2 版. 東京: 文光堂; 2006. p. 535-536.
- 7) 大槻美佳. 失語・失行・失認・記憶障害—古典分類の問題点と現在の考え方—失語. *神経内科* 2006;65:249-258.
- 8) Brooks BR. El Escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases/amyotrophic lateral sclerosis of the world federation of neurology research group on neuromuscular diseases and the El Escorial "clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124 Suppl:96-107.

- 9) 湯浅亮一. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. 臨床神経 1964;4:529-534.
- 10) Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? Arch Neurol 1979;36:592-593.
- 11) Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:953-959.
- 12) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-1554.
- 13) The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418.
- 14) 松田正之, 三木 淳, 服部 健ら. 運動性失語で発症した痴呆をともなう運動ニューロン疾患の1例. 臨床神経 2000;40:160-165.
- 15) Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH, et al. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neuron disease-dementia-aphasia syndrome. Brain 2001;124:103-120.
- 16) Restivo DA, Bianconi C, Ravenni R, et al. ALS and myasthenia: an unusual association in a patient treated with riluzole. Muscle Nerve 2000;23:294-295.
- 17) Pinto S, de Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis patients and ocular ptosis. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:168-170.
- 18) 永沢 光, 和田 学, 栗村正之ら. 開眼失行を伴った筋萎縮性側索硬化症の一例 (会). 臨床神経 2000;40:513.
- 19) Abe K, Fujimura H, Tatsumi C, et al. Eyelid "apraxia" in patients with motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:629-632.
- 20) 寺川晴彦, 阿部和夫, 服部憲明ら. "開眼失行" を呈した amyotrophic lateral sclerosis の1例. 日内会誌 1996;85:757-758.
- 21) 三村 治. 開眼失行症 (apraxia of lid opening). 三村 治, 編. 新臨床神経眼科学. 第1版. 東京: メディカル葵出版; 2001. p. 223.
- 22) 坂尻顕一, 松原奈絵, 中島 孝ら. 右中大脳動脈領域の出血性脳梗塞急性期にいわゆる "開眼失行" を呈した1例—眼球眼瞼の随伴症状を含めた考察—. 臨床神経 1995;35:164-168.
- 23) 藁谷正明, 篠遠 仁, 金子 克ら. 左中大脳動脈領域梗塞に伴う開眼困難—眼瞼・眼球運動異常の病態と責任病巣の検討—. 臨床神経 1996;36:577-583.
- 24) 福島隆男, 長谷川有香, 松原奈絵ら. いわゆる閉眼失行を呈し前頭葉萎縮を認めた筋萎縮性側索硬化症の1例. 臨床神経 2007;47:226-230.
- 25) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:117-121.
- 26) Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. Eur Neurol 2003;49:13-19.
- 27) Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10(Suppl 1):80-84.
- 28) Franceschi M, Anchisi D, Pelati O, et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. Ann Neurol 2005;57:216-225.
- 29) 藤野泰祐, 中島雅士, 坪井義夫ら. 進行性核上性麻痺 (PSP) に対する Tandospirone citrate (5-HT1A agonist) の効果. 臨床神経 2002;42:42-44.

Abstract**A case of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration with apraxia of eyelid opening**

Ryuji Yajima, M.D.¹⁾, Kensaku Kasuga, M.D.¹⁾, Tomoe Sato, M.D.¹⁾,
Takeshi Ikeuchi, M.D.²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Department of Molecular Biology, Brain Research Institute, Niigata University

We report the case of a 76-year-old man with apraxia of eyelid opening (AEO) and amyotrophic lateral sclerosis with dementia (ALS-D)/frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD-MND). The initial symptom was AEO. Neurological examination revealed mainly bulbar symptoms with a neurogenic pattern on needle electromyograms of the tongue muscles and the biceps muscles. Furthermore, he developed severe dementia with frontal lobe dysfunction and progressive non-fluent aphasia. Brain magnetic resonance imaging revealed severe cerebral atrophy and leukoaraiosis in the bilateral frontal lobes and the anterior part of the bilateral temporal lobes; brain ^{99m}Tc ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography (ECD SPECT) showed hypoperfusion in the same areas.

The patient showed improvement in stereotyped behavior and AEO after treatment with 50 mg/day of fluvoxamine maleate (the initial dose was 25 mg/day). Because serotonin receptors are markedly reduced in the frontal and temporal cortexes of patients with FTLD, we considered that dysfunction of the serotonergic system in the frontotemporal lobe caused AEO.

Considering the findings of this case along with those of previous reports, we propose that there is a relatively homogeneous development of ALS-D/FTLD-MND with AEO.

(Clin Neurol 2010;50:645-650)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal lobar degeneration, apraxia of eyelid opening, progressive non-fluent aphasia, selective-serotonin reuptake inhibitor
