



症例報告

高浸透圧高血糖状態を2回発症し totally locked-in state (TLS) を呈した運動ニューロン病を伴う前頭側頭型認知症の剖検例

金子 順¹⁾ 佐藤竜一朗¹⁾ 渡辺 正秀²⁾
小柳 清光³⁾ 木下 通亨^{1)*}

要旨：剖検時75歳の男性。筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断で、侵襲的陽圧呼吸器管理・胃瘻造設状態で在宅療養を継続された。徐々に意思疎通困難が進行した。発症11年目に突如多尿となり、高浸透圧高血糖状態(HHS)と判明した。インスリン治療終了の1年後、発症17年目にも再発し死亡した。全経過18年。運動皮質錐体細胞、脊髄前角細胞は高度脱落、残存神経細胞の細胞質にTDP-43免疫染色陽性。淡蒼球、視床、脳幹被蓋に萎縮、および海馬支脚と黒質の神経細胞脱落を認めた。全身の筋は萎縮し脂肪組織にほぼ置換。糖尿病の発症には骨格筋喪失による糖代謝障害と脂肪組織内外での脂肪細胞の過剰蓄積が関連したと推測した。

(臨床神経 2022;62:595-601)

Key words :筋萎縮性側索硬化症、高浸透圧高血糖状態、糖尿病、運動ニューロン病を伴う前頭側頭型認知症、totally locked-in state (TLS)

はじめに

胃瘻造設を行われ長期療養される筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, 以下ALSと略記)患者では、経腸成分栄養剤が継続されるが、糖尿病等の代謝障害をしばしば合併すると報告されている¹⁾。今回、我々は、経過中に2回の高浸透圧高血糖状態(hyperosmolar hyperglycemic state, 以下HHSと略記)を発症した全経過18年のALS患者を経験した。その進行期には意思疎通困難がみられ、臨床的に、外眼運動系を含めた随意運動のすべてが障害されてコミュニケーションがとれなくなる状態である「totally locked-in state (TLS)」^{2,3)}に至ったと考えられた。また、病理学的には運動ニューロン病を伴う前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia with motor neuron disease, 以下FTD-MNDと略記)の所見も併せて認められた。脳・脊髄、一般臓器および筋組織を病理学的に検討した。

症 例

症例：剖検時75歳、男性

主訴：全身の筋力低下

既往歴：なし。

家族歴：類症なし、糖尿病なし。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：57歳より手足のやせを自覚し、以降、四肢筋力低下・筋萎縮が進行した。60歳までに車椅子利用となり、妻が探して複数の医療機関を受診したが診断がつかなかった。同年に大学病院を受診した。頸部、体幹、前腕に筋萎縮・筋力低下がみられ、同部に線維束攣縮を認めた。深部腱反射は上下肢ともに亢進していた。認知機能に異常はなかった。即日入院した。頭部MRIでは異常を認めなかった。針筋電図では脳神経、頸髄、胸髄、腰髄領域に進行性脱神経所見、頸髄、腰髄領域に慢性脱神経所見を認めた。孤発性ALSと診断された。すでに嚥下筋、呼吸筋の障害が著明で、本人の希望により気管切開下人工呼吸器装着、胃瘻造設を行われた。当院に転医し、妻の介護による在宅療養を開始された。

経腸成分栄養剤を主体とし、好みの飲料やミキサー食などを含めて1,200 kcal/日前後を胃瘻より摂取された。体重55~57 kg、隨時血糖75~93 mg/dl、HbA1c 5.2~5.7%、TG 96~268 mg/dlで推移した。

当初は表情、眼球運動、文字盤による意思疎通が可能だった。妻への思いやりのある人物で、記憶、判断、言語、感情、

*Corresponding author: 諏訪赤十字病院脳神経内科〔〒392-8510 長野県諏訪市湖岸通り5丁目11-50〕

¹⁾諏訪赤十字病院脳神経内科

²⁾諏訪赤十字病院病理診断科

³⁾信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門

(Received September 14, 2021; Accepted April 1, 2022; Published online in J-STAGE on July 22, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001703

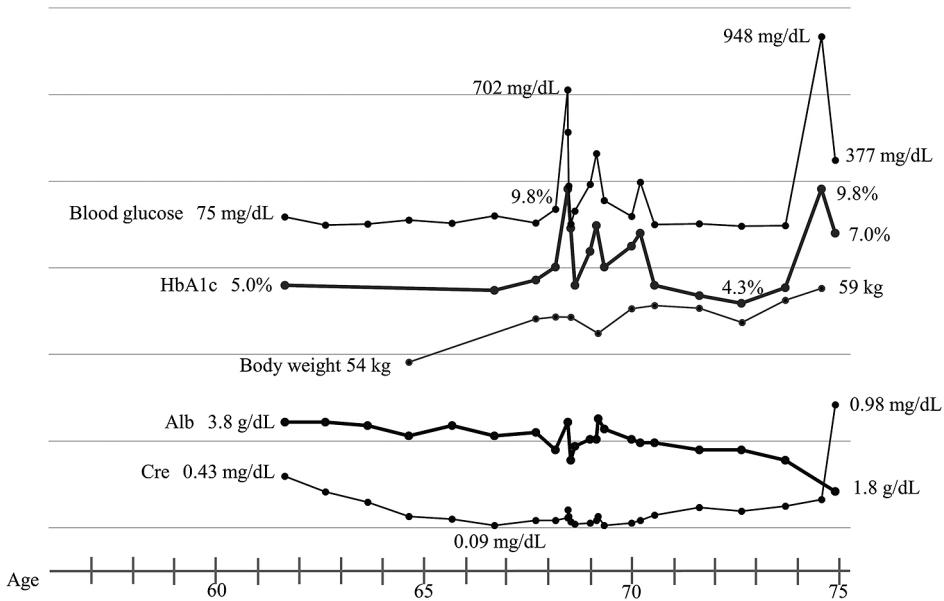


Fig. 1 Body weight and laboratory data.

The hyperosmolar hyperglycemic states (HHS) occurred when the patient was aged 68 and 74 years (11 and 17 years after the onset of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), respectively). At the first episode, his maximum blood glucose level was 702 mg/dL and hemoglobin A1c level was 9.8%; at the second episode, these levels were 948 mg/dL and 9.8%, respectively. His serum creatinine level decreased to a minimum of 0.09 mg/dL before the first episode, increased gradually before the second episode, and then sharply increased to 0.98 mg/dL one year later. The patient's body weight gradually increased concurrently with a decrease in serum albumin levels after the first episode. His serum albumin level was 1.8 g/dL and the body weight was 59 kg immediately prior to the autopsy.

人格、自発性の問題はなかった。しかし、65歳時に肺炎で入院した頃よりしだいに疎通困難がみられはじめた。68歳時の3月に急性胆嚢炎を発症し抗菌薬による治療で軽快した。

同年6月、突如、口渴と多尿が出現、呼びかけに応答が乏しく、血糖702 mg/dLと判明し、入院した(Fig. 1)。

BUN 38.4 mg/dL, Cre 0.17 mg/dL, Na 152 mEq/l, CRP 5.35 mg/dL, HbA1c 9.8%, 血清C-ペプチド1.71 ng/ml(基準値: 0.61~2.09), 尿ケトン体陽性、動脈血液ガス分析ではpH 7.513, pCO₂ 27.5 mmHg, pO₂ 85.2 mmHgであった。胸部単純写真では肺炎像を認めた。インスリン持続静注および抗菌薬での治療を開始し改善、退院した。

経腸栄養は900 kcal/日またはそれ以下程度としインスリン皮下注および経口糖尿病薬により治療を継続した。70歳を過ぎた頃から発熱、喀痰増加、尿混濁などの不調が多く、Alb 2.5 mg/dL前後となり、手足のむくみや経腸栄養剤の胃瘻からの漏れがみられた。また、疎通困難がいっそう悪化し眼球運動によるyes/noの表示があいまいとなった。頭部CTでは前頭・側頭葉の萎縮が進行した。手足が冷えて痛いと訴え電気毛布で温めていた(神経伝導検査は未実施であった)。73歳頃には、随時血糖72~144 mg/dL, HbA1c 4.3~4.6%, 血清C-ペプチド3.31 ng/mlでありインスリン皮下注を終了した。

74歳時の8月、再び応答不良と多尿があり、血糖948 mg/dLであり、入院した。BUN 42.5 mg/dL, Cre 0.25 mg/dL, Na 145 mEq/l, CRP 20.78 mg/dL, HbA1c 9.8%, 尿ケトン体弱陽

性、動脈血液ガス分析ではpH 7.376, pCO₂ 27.1 mmHg, pO₂ 83.4 mmHgであった。胸部CTでは両側胸水と肺炎像を認めた。インスリン持続静注および抗菌薬による治療を開始し改善、退院した。

以降、Alb 1.8 mg/dL前後となり、四肢浮腫、腹部膨隆、経腸栄養剤の吸収不良が進行した。同年(75歳)11月、収縮期血圧は90 mmHg前後となり、SpO₂ 92%前後と低下、尿量減少し、入院した。

最終入院時現症: 身長169 cm、体重59 kg、血圧96/50 mmHg、脈拍数50回/分(整)、体温35.5°C、SpO₂ 95%(酸素0.5 l/min)。頸部には気管切開がされ、人工呼吸器を装着していた。右上肺野で吸気音が減弱していた。四肢と背部に浮腫を認め腹部は膨隆していた。胃瘻造設されていた。腸音は減弱していた。神経学的所見では、自発開眼していたが追視はみられず、眼球は不規則・緩徐に運動していた。対光反射、眼球頭位反射は緩慢だが認められた。四肢体幹の筋は高度に萎縮しており運動は認められなかった。

最終入院時検査所見: Alb 1.8 mg/dL, CK <7 IU/l, AST 20 IU/l, ALT 24 IU/l, AMY 43 U/l, BUN 153.5 mg/dL, Cre 0.98 mg/dL, Na 138 mEq/l, K 6.5 mEq/l, 隨時血糖377 mg/dL, HbA1c 7.0%, BNP 152.7 pg/mL, CRP 1.61 mg/dL, WBC 6,680/μl, RBC 321 × 10⁴/μl, Hb 9.8 g/dL。胸部単純写真: 両側の肺野の透過性低下を認めた。

最終入院後経過: 数日で無尿となり、入院第15日目に血

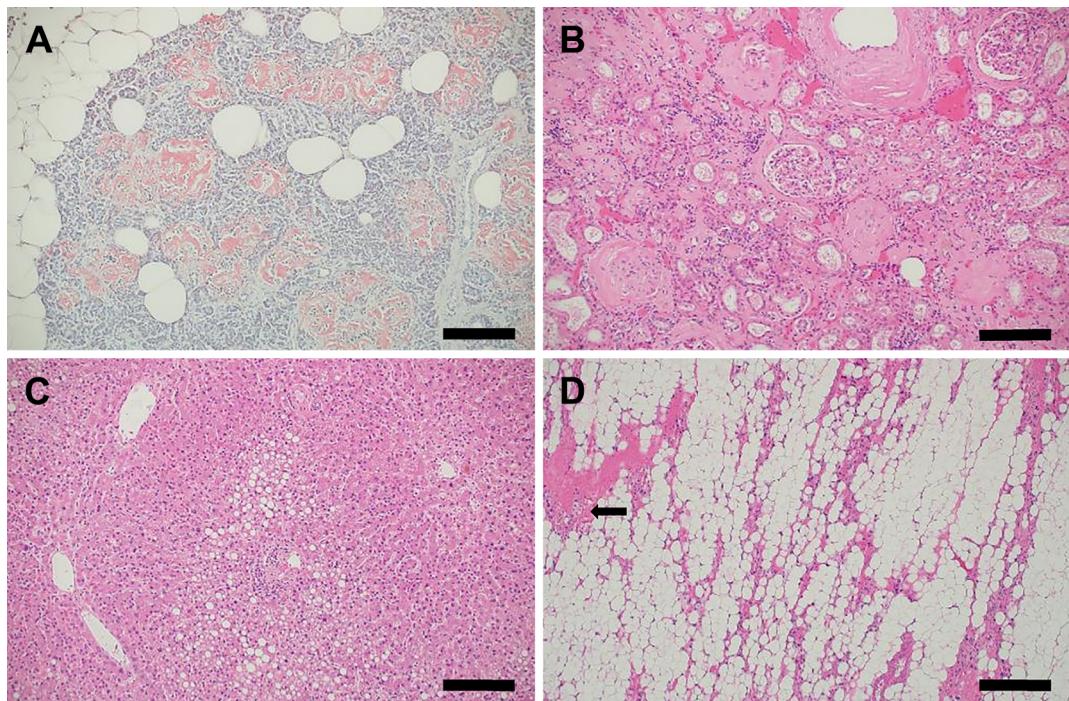


Fig. 2 Pathological findings in the pancreas, kidneys, liver, and muscles.

A: The pancreas was dotted with Hyalinized islets of Langerhans. B: Glomerular sclerosis and interstitial fibrosis were observed in the kidneys. C: The periportal parts of the liver showed steatosis. D: The iliopsoas was almost completely replaced by fat tissue. Multinucleated satellite cells (arrow) were scattered throughout this muscle. (A: Congo red stain. B, C, and D: hematoxylin and eosin stain. Bars: 200 µm in A, B, and C; 500 µm in D.)

圧低下し、徐脈、心静止となった。全経過 18 年、同日解剖を行った。

病理学的所見：右肺上葉は蜂窩状に硬化していた。脾島に硝子化があり Congo red 染色が陽性であった (Fig. 2A)。両腎は萎縮しており糸球体の全節性硬化と間質の著明な線維化を認めた (Fig. 2B)。肝には小葉周辺に脂肪化を認めた (Fig. 2C)。全身には白色調に硬化した脂肪組織が蓄積していた。筋は萎縮し概ね脂肪組織に置換されていた (舌、横隔膜、腸腰筋を検索した)。多核化した衛星細胞が散在していた (Fig. 2D)。消化管に異常はなかった。

神経病理学的所見：固定後の脳重は 985 g であった。前頭葉・側頭葉 (Fig. 3A, 4A)、脳幹、脊髄が萎縮していた。大脳の中心前回に大型錐体細胞が認められず、中脳大脳脚、延髓錐体 (Fig. 4E)、脊髄錐体路 (Fig. 3B) は萎縮し、有髓神経線維の高度脱落がみられ、延髓舌下神経核神経細胞、脊髄前角細胞は高度脱落していた。これらの残存神経細胞 (Fig. 3E) と、大脳皮質全層の残存神経細胞の細胞質 (Fig. 5A, B) にリン酸化 TDP-43 免疫染色が陽性であった。海馬歯状回の神経細胞にも同染色陽性封入体が認められた (Fig. 5C, D)。ブニア小体は確認できなかった。脊髄では側索・前索に加えて前側索にも萎縮と有髓神経線維の脱落がみられた (Fig. 3B)。視床、淡蒼球、脳幹被蓋に萎縮がみられた (Fig. 4A~C, E)。外側膝状体、視索、視床下部 (Fig. 4B) は温存されていた。

海馬支脚に限局性的神経細胞脱落が認められた (Fig. 6A~C)。黒質神経細胞が脱落しフリーメラニンがみられた (Fig. 6D)。頭蓋内主幹動脈に顕著な動脈硬化性変化はなく皮質白質に梗塞巣はみられなかった。海馬、大脳皮質にて検索したリン酸化タウ、アミロイド β 免疫染色はいずれも陰性であった。

考 察

本症例の大脳運動野、舌下神経核、脊髄前角などには神経細胞脱落とリン酸化 TDP-43 陽性の封入体がみられ、これらの封入体の分布は Nishihira らの Type 2⁴⁾、Mackenzie らの Type 3 (harmonized classification system の Type B)⁵⁾⁶⁾、Brettschneider らのリン酸化 TDP-43 病理の Stage 4⁷⁾ に相当した。

発症当初、意思疎通に問題がなかったが、しだいに障害が進行し眼球運動による意思表示も困難となり、臨床的には TLS に至っていたと考えられた。TLS では、前索・側索に加えて前側索にも有髓神経線維の高度脱落がみられ⁸⁾、脳幹被蓋 (脳幹網様体)、視床、淡蒼球の萎縮が認められる一方⁹⁾¹⁰⁾、視索と外側膝状体などの保全が報告されている¹¹⁾¹²⁾。本症例の病理学的所見はこれらに合致した。また、前頭側頭葉の萎縮、海馬歯状回神経細胞への TDP43 陽性、海馬支脚の限局性の神経細胞脱落、黒質神経細胞脱落の所見は、FTD-

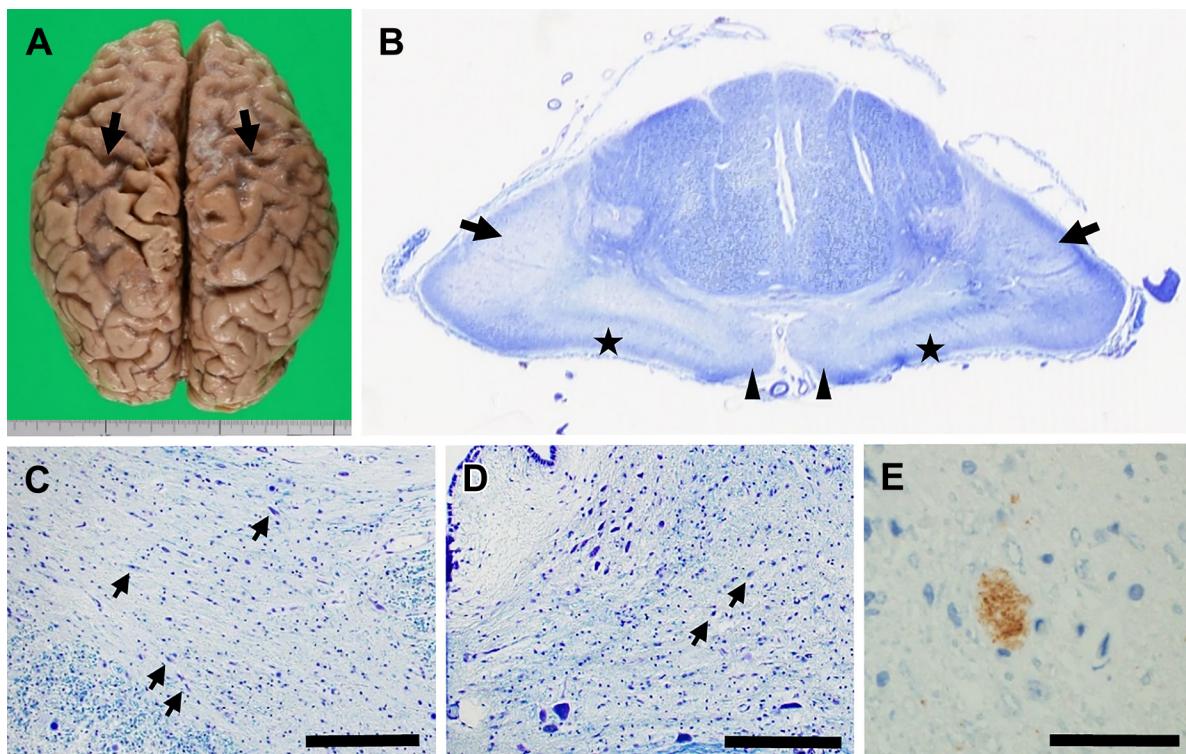


Fig. 3 Neuropathological findings in the brain, spinal cord and hypoglossal nucleus.

A: The formalin-fixed brain weighed 985 g. The widths of the gyri were reduced in the frontal lobe compared with those in the parieto-occipital lobes. Dilatation of the precentral sulci was evident (arrows). B: There was marked atrophy at the anterior (arrowheads), lateral (arrows), and anterolateral funiculi (asterisks) at the C7 level of the spinal cord and reduced number of myelinated fibers. The dorsal funiculi were relatively preserved. C: Large neurons were diminished and a few small-sized neurons remained in the anterior horn (arrows). D: A few remaining small-sized neurons (arrows) were examined in the hypoglossal nucleus. E: The remaining neurons in the hypoglossal nucleus were positive for phosphorylated TDP-43. (B, C, and D: Klüver-Barrera stain. E: phosphorylated TDP-43 immunohistochemistry. Bars: 200 μm in C and D; 50 μm in E.)

MND¹³⁾¹⁴⁾にも合致した。すなわち本症例は、FTD-MNDがTLSを呈した症例と考えられた。

ALSでは、気管切開下人工呼吸器装着後の進行期には、エネルギー消費が減少するため、投与エネルギー過多に注意することが「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013」に述べられている¹⁵⁾。また、Shimizuらは、経腸栄養を継続中にHHSを合併したALSの5症例を報告している¹⁶⁾。

骨格筋はインスリン作用によって血中からグルコースを取りこみグリコーゲンとして蓄積する。また、運動（筋収縮）によって血中からグルコースが取り込まれエネルギーの産生に用いられる¹⁷⁾。しかし、ALSにおいては筋萎縮が進行し骨格筋が著減した進行期には筋収縮がほとんど消失するため、これらのグルコース処理の機構が喪失する。骨格筋で処理しきれずに過剰となったエネルギーは脂肪として脂肪組織に蓄積されるほか肝臓や骨格筋などの脂肪組織以外にも蓄積する¹⁸⁾。また、インスリンは骨格筋に作用してタンパクを合成させるが糖尿病状態では合成は低下し筋量減少が進行する¹⁹⁾。

HHSは2型糖尿病の高齢者に多く、インスリン欠乏は糖尿病性ケトアシドーシスほど著しくはなくケトン体は正常ない

し軽度増加にとどまる²⁰⁾。本症例の2回の高血糖状態ではいずれも相対的インスリン欠乏の病態と考えられ、ともにHHSであったと考えられた。

また、骨格筋量減少、筋力低下、身体機能低下を呈する状態である「サルコペニア」²¹⁾を伴う高齢者糖尿病患者とその病態が類似し、終末期には低栄養状態、低アルブミン血症の進行が顕著となった。感染症による炎症・消耗も低アルブミン血症の原因になったと考えられた。その他、胸腹水の増加には剖検結果から慢性腎臓病（腎硬化症）も関与したと考えられた。ALSでは血清クレアチニン値は腎機能の指標として参考にならないが、最終末期には急上昇した。FTDとTLSの病態に合併して、糖尿病によるこれらの全身状態不良も認知機能低下を修飾した可能性があると考えた。

HHSを発症しTLSを呈したFTD-MNDの剖検例を提示し考察した。糖尿病合併例の経腸栄養による栄養管理では、特にサルコペニアと類似した骨格筋量減少による代謝障害の病態に留意し投与エネルギー過多を避け、高血糖・低血糖状態と感染症の予防に努め、介護者・ケアスタッフの負担も大きいがインスリン療法も適宜実施すべきであると考えた。

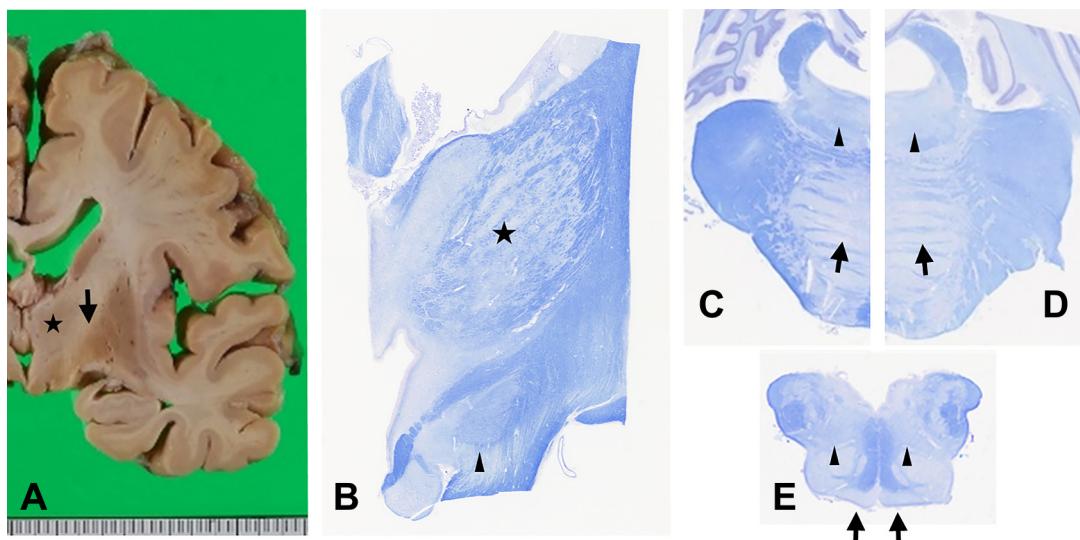


Fig. 4 Neuropathological findings in the thalamus, globus pallidus, and brainstem.

A: Coronal section of the cerebrum at the level of mammillary body. The temporal lobe, thalamus (asterisk), and globus pallidus (arrow) showed atrophy. Putamen and caudate nucleus volume were relatively preserved. B: Coronal section at the level of mammillary body. Myelinated fiber loss and atrophy were observed in the thalamus (asterisk), but the subthalamus (arrowhead) was relatively preserved. C, D, and E: The pons and medulla oblongata. The pons was sagittally divided into left and right portions at the midline (C and D) at the brain dissections. Reduction of myelinated fibers was evident in the transverse pontine fibers (arrows in C and D), and medullary pyramids (arrows in E). Additionally, atrophy and loss of myelinated fibers were observed in the tegmentum of the pons (arrowheads in C and D) and the tegmentum of the medulla (arrowheads in E). (B, C, D, and E: Klüver-Barrera stain.)

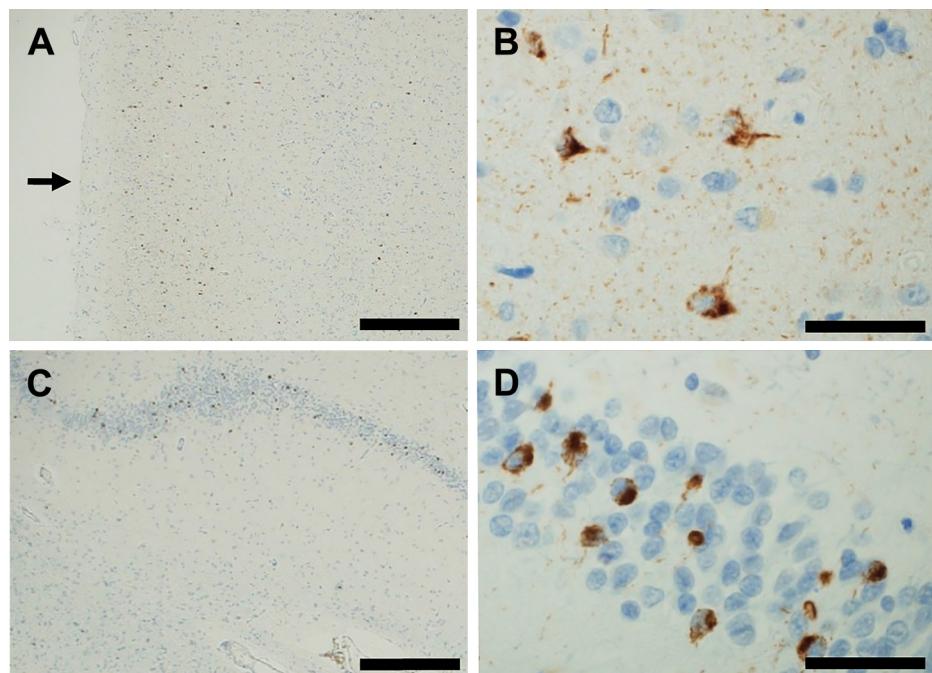


Fig. 5 Immunohistochemical examination of phosphorylated TDP-43 in the cerebral cortex and hippocampal dentate gyrus.

A: The remaining neurons in all layers in the temporal cortex were positive for TDP-43. Cortex surface is indicated by arrow. B: Higher-magnification partial view of part A. C: TDP-43 labeling in the neurons of the hippocampal dentate gyrus. D: Higher-magnification partial view of part C. These findings corresponded to Type 2 in the distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal cytoplasmic inclusions reported by Nishihira, et al.⁴⁾, Type B on harmonized classification system for frontotemporal lobar degeneration (FTLD)-TDP pathology by Mackenzie, et al.⁶⁾ or Stage 4 in pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis by Brettschneider, et al.⁷⁾. (Bars: 500 µm in A and C; 50 µm in B and D.)

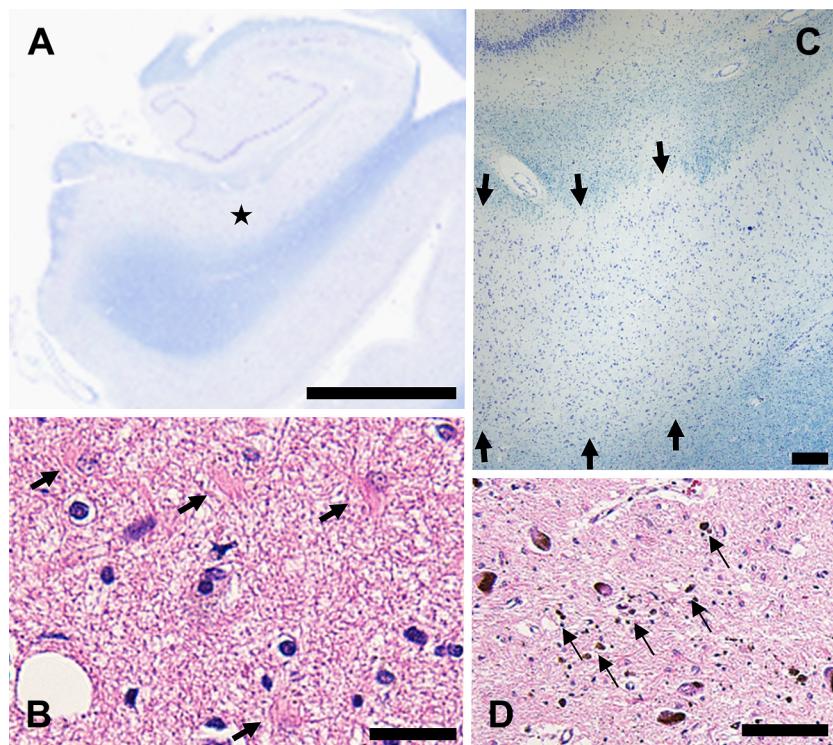


Fig. 6 Neuropathological findings in the hippocampal formation and substantia nigra.

A: The hippocampal formation apparently appeared to be preserved on a lower-magnification view. B: However, neuronal loss was observed at the border of CA-1 and the subiculum area (arrows surrounding part: asterisk in A) on microscopic view. C: Reactive astrocytes (arrows) were also observed in the area (asterisk in A). D: The number of neurons was reduced and many free melanin (arrows) were noted in the midbrain substantia nigra. (A and B: Klüver-Barrera stain. C and D: hematoxylin and eosin stain. Bars: 5 mm in A; 200 µm in B; 50 µm in C; 100 µm in D.)

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Pradat PF, Bruneteau G, Gordon PH, et al. Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:166-171.
- 2) Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989;93:19-35.
- 3) 川田明広, 溝口功一, 林 秀明. Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) を導入したALS患者の totally locked-in state (TLS) の全国実態調査. *臨床神経* 2008;48: 476-480.
- 4) Nishihira Y, Tan C-F, Onodera O, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 2008;116:169-182.
- 5) Mackenzie IRA, Babu A, Pickering-Brown S, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006;112:539-549.
- 6) Mackenzie IRA, Neumann M, Babu A, et al. A harmonized

classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011;122:111-113.

- 7) Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo BJ, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74:20-38.
- 8) Oyanagi K, Makifuchi T, Ikuta F. The anterolateral funiculus in spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1995;90:221-227.
- 9) Mizutani T, Sakamaki S, Tsuchiya N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators. *Acta Neuropathologica* 1992;84:372-377.
- 10) Nishihira Y, Tan C-F, Toyoshima Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology* 2009;29:689-696.
- 11) Oyanagi K, Mochizuki Y, Nakayama Y, et al. Marked preservation of the visual and olfactory pathways in ALS patients in a totally locked in state. *Clin Neuropathol* 2015; 34:267-274.
- 12) Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, et al. Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:107.

- 13) 三山吉夫. 特集 続・日本人の発見した神経疾患 湯浅・三山病. *Brain Nerve* 2011;63:109-118.
- 14) Nakano I. Frontotemporal dementia with motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis with dementia). *Neuropathol* 2000;20:68-75.
- 15) 日本神経学会監修「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会編. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 東京：南江堂；2013. p. 104-115.
- 16) Shimizu T, Honda M, Ohashi T, et al. Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:379-381.
- 17) Röckl KS, Witczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life* 2008;60:145-153.
- 18) Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:8-9.
- 19) 小川 渉, 春日雅人. インスリン作用機構と糖尿病. *生化学* 2003;75:1332-1344
- 20) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改定第8版. 東京：診断と治療社；2020. p. 284-294.
- 21) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010;39:412-423.

Abstract

An autopsy case report of a patient with frontotemporal dementia with motor neuron disease in totally locked-in state showing hyperosmolar hyperosmotic state

Jun Kaneko, M.D.¹⁾, Ryu-ichiro Sato, M.D.¹⁾, Masahide Watanabe, M.D., Ph.D.²⁾,
Kiyomitsu Oyanagi, M.D., Ph.D.³⁾ and Michiaki Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Suwa Red Cross Hospital

²⁾ Department of Pathology, Suwa Red Cross Hospital

³⁾ Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

A 57-year-old man with no family history of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or diabetes was diagnosed with ALS, and placed in long-term care where an artificial respirator with tracheotomy was used. He was fed through a gastric fistula tube. He gradually lost the ability to communicate, and computed tomography revealed advanced atrophy of the frontotemporal lobe. He was abruptly suffered from polyuria 11 years after the onset of ALS, and was diagnosed with hyperosmolar hyperglycemic state (HHS). It recurred six years later with severe ascites and worsening of pleural effusion. He passed away 18 years after the onset of ALS. Pathological examination revealed a reduced numbers of Betz cells in the motor cortex, anterior horn cells in the spinal cord, and hypoglossal neurons. The remaining lower motor neurons and cells in the hippocampal dentate gyrus were positive for phosphorylated TDP-43. These corresponded to Type B on harmonized classification system for frontotemporal lobar degeneration (FTLD)-TDP pathology (Mackenzie, et al. 2011). Furthermore, the lateral, anterior, and anterolateral funiculi of the spinal cord, globus pallidus, thalamus, and brainstem tegmentum showed atrophy. The findings were compatible with ALS pathology in totally locked-in state (TLS). Hyalinized islets of Langerhans were observed scattered throughout the pancreas. The patient's muscles were nearly completely replaced by white, firm fat tissue. We considered that the patient's diabetic conditions contributed to the accumulation of excess fat in internal and external fat tissue as a result of the long-term dependence on enteral nutrition. Moreover, a disturbance in glucose metabolism in skeletal muscles that resulted from severe atrophy could have been another cause.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:595-601)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, hyperosmolar hyperglycemic state, diabetes,

frontotemporal dementia with motor neuron disease, totally locked-in state