

## Case 22-2018

## A 64-Year-Old Man with Progressive Leg Weakness, Recurrent Falls, and Anemia

(N Engl J Med 2018; 379:282-289)

**(1) 転倒から考える DDx の絞り込み**

65 歳以上の人の 30% は少なくとも年に一度は転倒を経験するといわれており、原因を探ることが重要である。躓いた後バランスを保つためには股関節屈筋と臀筋群の筋力が必要で、これは年齢とともに衰え、また本患者では両者の筋力低下が認められる。また、本患者は両膝に変形性関節炎の既往があり、痛みによる転倒リスクが増加する。また患者の視力、前庭機能、深部感覚の状態も評価すべきである。

**起立性低血圧※**

本患者は降圧薬と利尿薬を服用しており、副作用としての起立性低血圧を考慮に入れるべきである。入院時本患者は日常の処方薬に加えマルチビタミンと葉酸、チアミンの投与が行われた。チアミン投与後一時間以内に低血圧症状を呈したため降圧薬中止し輸液が開始された。検査で上部消化管出血、心筋梗塞、敗血症は除外された。その後 48 時間以内に血圧は回復したが起立性低血圧は持続した。チアミンは血管拡張により低血圧を引き起こすが一過性で原因とは考えにくい。

※診断基準：立位後 3 分以内に、収縮期血圧 20mmHg 以上低下または収縮期血圧 90mmHg 未満に低下または拡張期血圧 10mmHg 以上の低下がみられること

**アルコール中毒**

本患者は一晩に 6,7 杯ものワインを摂取しており、アルコール中毒による転倒を考慮すべきである。本患者は Roux-en-Y 胃バイパス手術を受けており、アルコール摂取後すぐに血中濃度が上昇しやすい。アルコール性小脳変性症は歩行障害や転倒を引き起こすが、少なくとも十数年の多量のアルコール摂取ののち発症するのが典型的である。

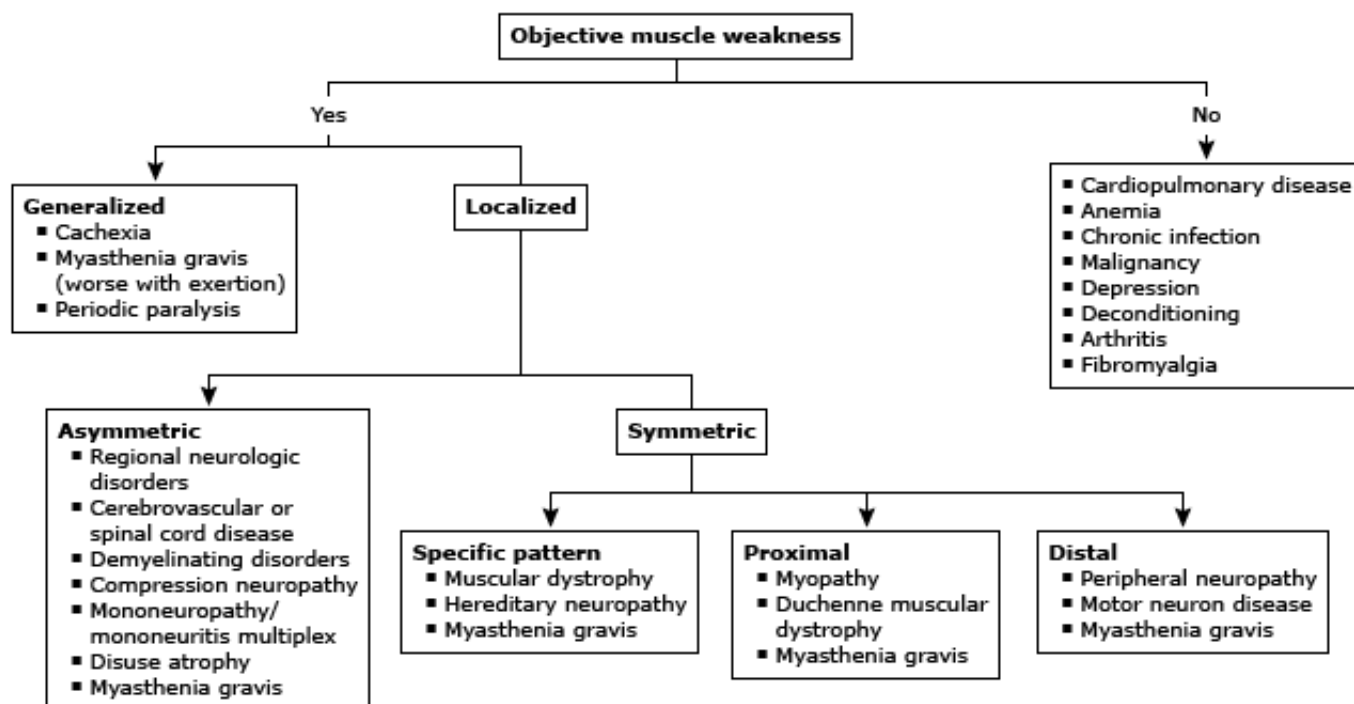
**栄養失調**

本患者はアルコール摂取と胃バイパス術によりビタミンやミネラルの吸収が低下しており、Vit B12 欠乏に関連した亜急性連合性脊髄変性症の可能性も高い。しかし本患者は定期的に Vit D や Vit B12 を含んだビタミンを摂取しており、両者の検査値は正常範囲内であった。一方で胃バイパス後に処方されたマルチビタミン剤を本患者は摂取しておらず、その他のビタミンが欠乏している可能性があった。胃バイパス術により不足しがちな栄養素としては Ca、Vit D、Vit B12 が多く、Vit B1、銅、亜鉛は少ない。アルコール摂取によっては Vit B6、葉酸、Vit B1 が不足する可能性がある。

- ・ Vit B1 欠乏：患者はチアミンを定期的に服用しており、また遂行機能の異常など脳症を疑わせる所見もないことから否定的である
- ・ Vit B6 欠乏：欠乏症はまれだが、欠乏すると皮膚炎や舌炎、小球性貧血、末梢神経障害などを引き起こす。
- ・ 葉酸欠乏：患者は葉酸を定期摂取しておらず、緩徐進行性で感覚優位の末梢神経障害が起こりうる。
- ・ Vit C 欠乏：本患者は入院してマルチビタミンの投与が開始されてから 2 日で、補助なく立ち上がることができるようになった。その後患者の疲労や筋力の低下は劇的に改善した。このようにビタミン投与で急速な反応を示す疾患として Vit C 欠乏による壊血病が考えられる。
- ・ 銅欠乏：摂取された銅は胃酸により安定化され胃と近位小腸で吸収される。胃バイパス後の銅欠乏は Vit B12 欠乏と似た神経症状を引き起こすということが近年認知されつつある。

## 下肢の脱力

脱力を鑑別する際には、まず全身的な疲労感や機能制限（疼痛や関節運動制限によるもの）による筋力低下以外の原因によるものを除外することが大切である。本患者の訴える疲労感や変形性関節炎は脱力の原因となりうる。真の筋力低下による脱力の場合、脱力は全身性か局所性か、局所性なら遠位筋か近位筋かそれ以外かを分類する。それぞれの代表的な疾患は下のアルゴリズムを参照のこと。



脱力の原因となる障害が生じている場所として、上位ニューロン、脊髄前角、下位ニューロン、筋肉そのものが考えられる。また原因となる疾患につき、血管障害性、遺伝性、炎症性、感染性、占拠性、中毒性及び薬剤性、代謝性及び内分泌性などがあげられる。原因疾患につき下表を参照のこと。

本症例では、DM、神経梅毒、HIV、ライム病は検査で除外された。CK値の上昇も認めず、純粋なミオパチーは除外できる。アルコール性末梢神経障害は知覚異常を引き起こし転倒のリスクを上昇させ、慢性アルコール中毒の患者の32%は末梢神経障害を、24%は自律神経障害をもつという研究もある。また本症例では深部腱反射が正常ということが診断を困難にさせているが、上位ニューロン障害（銅やVit B12不足による）と下位ニューロン障害（葉酸欠乏やアルコールによる）が併存すると、見かけ上反射が正常となることがある。

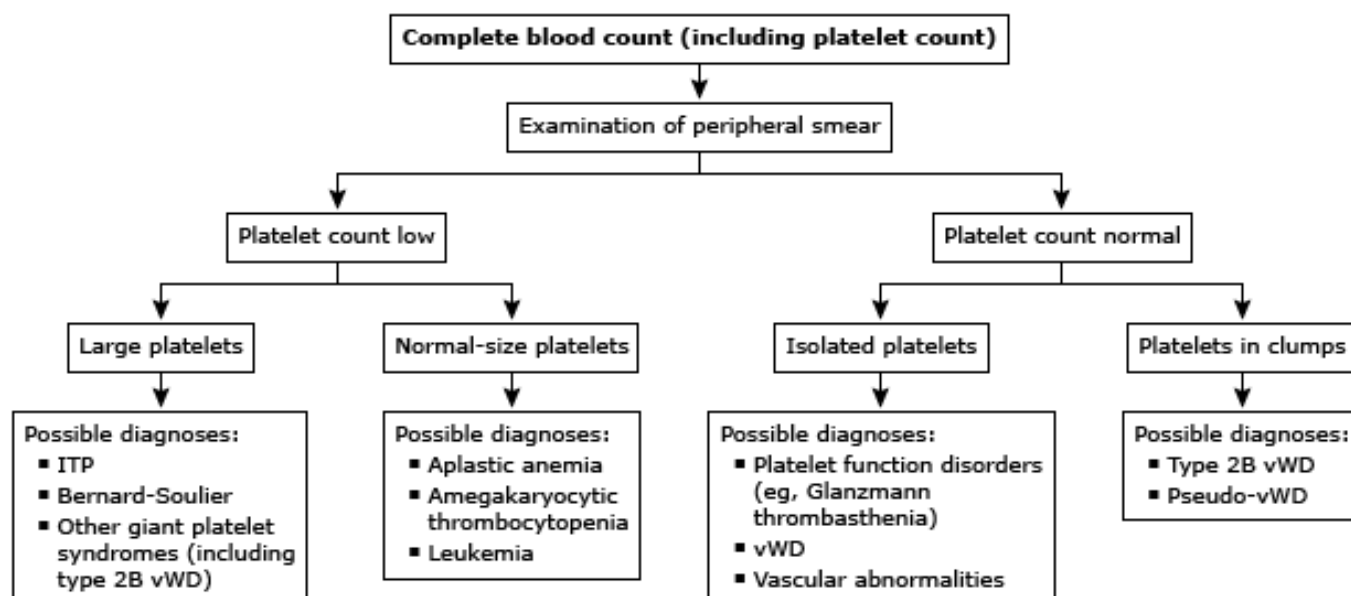
Diagnostic category	Site of lesion				
	Upper motor neuron	Anterior horn cell	Peripheral nerve	NM junction	Muscle
Genetic	Leukodystrophies	Spinal muscular atrophy	Peroneal muscular atrophy	Myasthenia gravis	Muscular dystrophies
Inflammatory	Vasculitis	Amyotrophic lateral sclerosis	Guillain- Barre	Myasthenia gravis	Polymyositis
Infectious	Brain abscess	Poliomyelitis	Leprosy	Botulism	HIV
Neoplastic	Brain tumor	Paraneoplastic syndrome	Myeloma/ amyloid	Eaton-Lambert syndrome	Malignancy-associated myositis
Toxic/drug	Radiation	Lead	Lead	Organophosphate poisoning	Steroid
Metabolic/ endocrine	Vitamin B12 deficiency		Diabetes	---	Hypothyroid Hypoglycemia

上位ニューロン	末梢性多発神経障害	ミオパチー
脳腫瘍	アルコール性神経障害	アルコール性ミオパチー
多発性硬化症	Critical illness polyneuropathy	イオンチャネル病
脳卒中	脱髄性神経障害	ステロイドミオパチー
<b>脊髄症</b>	糖尿病性神経障害	クッシング症候群
脊髄圧迫	薬剤性神経障害	低リン血症
馬尾症候群	(ビンクリスチン, シスプラチン)	甲状腺機能低下性
脊髄虚血または梗塞	遺伝性ニューロパチー	遺伝性筋疾患
自己免疫疾患 (MS, MNO, 血管炎)	多巣性運動ニューロパチー	低カリウム血症
感染症 (HTLV-1, HIV, 梅毒, HHV6, EBV, VZN)	サルコイドーシス	代謝性ミオパチー
脊髄小脳萎縮症	感染性の神経障害 (ジフテリア, HCV, HIV, ライム病, 梅毒)	多発性筋炎、皮膚筋炎
亜急性連合変性症	中毒性神経障害 (重金属など)	横紋筋融解症
横断性脊髄炎	ビタミン欠乏症 (Vit B1, B6, B12)	スタチン誘発性
銅欠乏症	ポツリヌス症	甲状腺中毒性ミオパチー
筋萎縮性側索硬化症	イートン-ランバート症候群	ウイルス性筋炎
遺伝性の運動ニューロン疾患	重症筋無力症	<b>全身の筋萎縮</b>
脊髄症	有機リン中毒	熱傷
ポリオ後症候群	ダニ麻痺症	悪性腫瘍
進行性球麻痺		長期臥床
ウイルス性のポリオ様疾患		敗血症
		飢餓

## (2) 易出血性

本患者では、歯肉出血と点滴挿入部位の皮下出血がみられたことから、易出血傾向があると考えられる。間接内など深部の出血を認めず、PT, APTT の延長も軽度であることから、凝固障害によるものとは考えにくい。粘膜皮膚出血をきたす原因として、血小板に原因のあるものと、血管に異常のあるものが考えられる (下図)。

本症例では血小板数は正常範囲内であった。考えられる検査としては血液塗抹標本で血小板形態の確認と、出血時間、血小板凝集能の検査である (本症例では行われていない)。また、血管壁の異常による粘膜皮膚出血を



呈する疾患として、アレルギー性紫斑病 (Henoch-Schonlein 紫斑病)、Osler-Weber-Rendu 病 (遺伝性出血性毛細血管拡張症)、Ehlers-Danlos 症候群、Vit.C 欠乏症 (壊血病) などが考えられる。ただし、先行感染がなく下肢に紫斑は見られないことからアレルギー性紫斑病と、年齢と既往歴から Osler-Weber-Rendu 病や Ehlers-Danlos 症候群は考えにくい。

### (3)壊血病

Vit C は多くの野菜や果物に含まれるが、適切な食事がないと不足することがあり、本患者のように独身男性で、外食が多く野菜類を摂取しない人や、アルコールにより Vit C の吸収が低下した人は特にハイリスクである。アメリカでは男性の 14%、女性の 10%が Vit C 欠乏であると推定されている。Vit C は体内の多くの反応で還元剤として働き、カテコラミン合成に重要な役割を果たし、また  $\alpha$  アドレナリン受容体に結合しアドレナリン作用の増強にも関わっている。

壊血病の特徴として、コラーゲン合成の阻害と結合組織の障害があげられる。本患者の起立性低血圧、あざ、歯肉出血や歯の欠損、進行性の疲労、貧血、マルチビタミンの摂取開始により急速に脱力症状が回復したことは、壊血病の診断に合致する。その他に毛孔性角化症や巻き毛、シェーグレン症候群、関節炎、浮腫といった全身性血管炎に似た症状を呈することもある。

本症例において、壊血病は末梢神経障害とは関連がないが、葉酸欠乏やアルコールの神経毒性が末梢神経障害や自律神経の障害を説明することができる。また、壊血病ではより高度の大球性貧血を呈することが多いが、本患者の低 Na 血症と尿中 Na 排泄低下は循環血漿量の減少を示唆し見かけ上貧血が軽度に見えている可能性がある。また、Vit C 欠乏と胃バイパス術は鉄の吸収量を低下させるため鉄欠乏に陥っている可能性や、Vit B6 欠乏も合併している可能性もあり、その場合貧血は小球性と大球性の因子が相殺し正球性にみえると説明できる。

### (4)診断とその後の経過

検査により多くのビタミンとミネラルの欠乏が明らかになった。患者は著しく葉酸 (2 ng per milliliter; normal range, >4.7)、Vit B6 (<2  $\mu$ g per liter; normal range, 5 to 50)、Vit C (<0.1 mg per deciliter [ $<6 \mu$  mol per liter]; normal range, 0.4 to 2.0 mg per deciliter [23 to 114  $\mu$  mol per liter])が低下していた。亜鉛も軽度低下、銅とセレンは正常下限であった。Vit B1 (thiamine), Vit A, Vit E, 25-hydroxyvitamin D の値は測定されなかった。1,25-dihydroxyvitamin D の値は Vit D 欠乏時にも正常値を示すことがあり、本来は 25-hydroxyvitamin D の値も測定しておくべきである。以上より、病態的**診断は葉酸、Vit B6、亜鉛の欠乏を伴った壊血病**である。

本患者のように、離婚などのストレス後に飲酒量が増えるケースは多く、定期的に飲酒量のフォローを続けるべきであるとともに、胃切除後は特にビタミン摂取の重要性を認識しなければならない。患者は退院後三か月で著明な回復を遂げ杖なしで歩けるようになり、飲酒を断ちフルタイムで働けるようになった。貧血や起立性低血圧も治癒し、体毛も元通りになった。しかしながらその後飲酒習慣が再開し、再度の転倒時に頭部を受傷、脳出血により死亡した。

### 参考文献

- ・ Sassan Pazirandeh, MD. Overview of water-soluble vitamins. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 30, 2018.)
- ・ Marc L Miller, MD. Approach to the patient with muscle weakness. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 30, 2018.)
- ・ Steven Coutre, MD. Congenital and acquired disorders of platelet function. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 30, 2018.)
- ・ Michael C. Levin, MD. Weakness. MSD Manual. <https://www.msmanual.com/ja-jp> (Accessed on September 30, 2018.)