

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(柴田 真) 印

(学位論文のタイトル)

Neurogenic calf amyotrophy with CK elevation by entrapment radiculopathy; Clinical, radiological, and pathological analyses of 18 cases

(絞扼性腰神経根症による高CK血症を伴う神経原性下腿筋萎縮症; 18例の臨床的、放射線学的、病理学的検討)

(学位論文の要旨)

【目的】 腰椎症性神経根症は、椎間板膨隆や椎骨変形などにより脊柱管や椎間孔が狭窄することで腰神経根を圧迫して神経症状が生じている状態を指す。臨床場面では、高creatinine kinase (CK) 血症を伴う下腿筋萎縮症に遭遇することがあり、遺伝性の遠位型ミオパチーなどが鑑別になるが、中高齢者に多く認められることからその病態に関しては不明な点も多い。本研究では、腰椎症性変化を認め、高CK血症を伴った下腿筋萎縮を来した患者を後方視的に検討することにより、その臨床的、画像的特徴などを明らかにし、改めて独立した疾患単位として診断基準を提唱することで今後の診療に役立てることを目的とした。

【方法】 2004年1月1日から2019年10月15日までに当科に受診歴のある患者で、(1) 血清CKの高値が2回以上連続して1ヶ月以上の間隔をあけて確認されている、かつ (2) 片側ないし両側性に骨格筋CT (下腿水平断) や骨格筋MRI (下腿水平断) で腓腹筋変性が確認されている、かつ (3) 腰椎MRIでL5ないしS1神経根の圧迫を認める症例を対象とした。腓腹筋変性を呈し得る遠位型ミオパチーなどの筋疾患、末梢神経障害および、運動負荷、筋挫傷、薬剤性由来の高CK血症例は除外した。また疾患対照として同じ期間内に受診歴のある、腰椎MRIで腰部脊柱管狭窄症所見を認めない同数例の筋萎縮性側索硬化症患者を無作為に抽出した。診療記録を用いて後方視的に神経学的所見、血液検査所見、電気生理学的所見(神経伝導検査所見、針筋電図所見)、画像所見(骨格筋CT、骨格筋MRI、腰椎MRI)などを抽出した。加えて、4例の腓腹筋からの筋生検標本を病理学的に評価した。これらの所見から、共通した臨床像を呈する疾患群をneurogenic calf amyotrophy with CK elevation by entrapment radiculopathy (NCKEER) と命名し、laboratory features、imaging features、clinical featuresの3つの観点から新たな診断基準を作成した。また診断のカテゴリーをdefinite、probable、possibleに分類して、診断の確からしさを評価した。

【結果】 診断カテゴリーのpossible以上に該当するNCKEERは18例認めた。平均発症年齢は65.6歳と高齢で、72%の症例は男性であった。平均body mass indexは25.1 kg/m²と高値であった。筋力低下や筋萎縮は主に腓腹筋を中心とした下腿に限局しており、アキレス腱反射は全ての症例で消失していた。下腿の筋腫脹は17%、感覚障害は44%の症例に認めた。血清CK上昇の程度は237~2294 IU/Lの幅があった。針筋電図検査を評価された15例全てにおいて、罹患筋に神経原性変化が認められた。腰椎MRIでは矢状断画像で脊柱管狭窄所見、または水平断画像でL4/5間とL5/S1間で椎間孔狭窄所見が認められた。加えて腰椎MRI矢状断画像の解析では、疾患対照群と比較して腰椎と仙椎のアライメントは有意に直線化していた。全ての採取された筋生検標本では炎症細胞浸

潤を伴わない神経原性筋変性の所見を示した。血清CKがより高値の症例では病理学的に腓腹筋の筋線維壊死所見が高度であった。

【考察】腰椎症性神経根症に伴う下肢の運動感覚障害はしばしば認められるが、血清CK上昇を伴うことは稀である。既報告ではL5ないしS1神経根症により筋腫脹を伴う腓腹筋変性と血清CK上昇を来した報告や、病理学的に炎症細胞浸潤を伴い、血清CK上昇を来した腓腹筋変性例が報告されており、NCACKKEERと同様の病態と想定されるが、本研究のように多数例を解析した論文はない。NCACKKEERにおいてなぜ腓腹筋が罹患しやすいのか、血清CK上昇を呈するのかといった議論については本疾患の病態を解明するために重要である。まず、腓腹筋は主にS1>L5神経根で支配され全体重を支える強力な骨格筋であり、起立や歩行による負荷がかかりやすいことが想定される。腰椎神経根症に伴い下腿筋変性が生じた際には残存した筋線維への負荷が増大する。運動負荷への代償として筋線維の肥大が起こるが、この代償機構が破綻すると筋の壊死が生じ、その結果高CK血症を生じることがNCACKKEERの病態機序として想定された。実際に4例の腓腹筋からの筋生検による病理学的評価からは、全ての症例で肥大線維、壊死線維を認めており、これを支持するものであった。腰椎MRI所見としては、矢状断画像による脊柱管狭窄症所見、水平断画像による椎間孔狭窄症所見の両者の評価が重要であった。脊柱管狭窄ないし椎間孔狭窄のどちらがNCACKKEERの発症機序として重要かについては、1例の手術施行例において、手術による脊柱管狭窄所見の改善により血清CK値の低下が認められたことより、椎間孔狭窄所見よりも脊柱管狭窄所見がよりNCACKKEERの発症機序として重要である可能性が示唆されたが、今後の症例の蓄積が重要と考えられる。また、NCACKKEER例では腰椎、仙椎の有意な直線化を認めたが、この所見は椎間板変性や腰椎症性神経根症の増悪を招くことが報告されており、NCACKKEERの診断において重要な画像所見の一つと考えられた。以上の結果から、NCACKKEER診断のスクリーニングには血清CK、骨格筋CT撮影が有用であり、確定診断には腰椎MRI、針筋電図、腓腹筋からの筋生検が有用であると考えられた。