

解答作成者註：基本的に Harrison's internal medicine(15th ed.)を参照しましたので、知覚異常を示す用語については、本文の記載どおりとし、日本語訳は使いませんでした。

欧米型表記をしていますので、"paresthesia"が「異常感覚」すなわち、自発的にビリビリと電気が走るような感じ、自覚的な感覚、を示すのに対して、"dysesthesia"は「錯感覚」つまり、外界からの刺激に対して、例えば羽毛で触られているだけに疼痛を感じる、他覚的な異常、にそれぞれ対応していると考えてよろしいかと思えます。神経学用語集改訂第二版においては「dysesthesia, paresthesia に対し異常感覚、錯感覚のいずれかを対応させることはしない。日本語の論文には dysesthesia, paresthesia の使用を差し控える。」としています。

なお東京大学神経内科においては、"dysesthesia"が「異常感覚」、"paresthesia"が「錯感覚」と対応していますが、記述問題において危ないと思ったら、「異常感覚」もしくは「錯感覚」と記載すればよろしいかと思えます。これらは知覚異常を示す正式の用語ですので。

1. 以下の設問に答えなさい。正解は1つとは限りません。

1) 髄膜刺激徴候として正しいものは？

- (1) Kernig 徴候
- (2) Brudzinski 徴候
- (3) Lhermitte 徴候
- (4) Tinel 徴候
- (5) Trousseau 徴候

解説：

- (1) ○ Kernig sign は、仰臥位で股関節と膝関節を各々直角に屈曲した状態から膝関節を進展すると、髄膜炎がある場合に進展不能になるものであり、これは痛みによるものではなく、meningeal irritation に由来する反射性のものである。似た試験として Lasègue test (整形外科で言うところの SLR test:straight leg raising test) もあるが、こちらは坐骨神経の圧迫などにより生ずるものであり、髄膜刺激徴候とはされない。
- (2) ○ Brudzinski sign には二種類あり、ひとつは仰臥位で首を屈曲すると膝関節や股関節が不随意屈曲するもの (neck sign)。もうひとつは片側の下腿を屈曲すると対側下腿も屈曲するもの (contralateral sign/reflex) がある、いずれも

meningitis で認められる。

- (3) × Lhermitte sign は首の屈曲時に脊髄を上から下へ走る突然の電撃痛。Multiple sclerosis など脱髄性疾患で認められる。
- (4) × Tinel sign は病変の末梢側を tap すると、むずむずした感覚 (tingling) が生じるもの。有名なのは手根管症候群や甲状腺機能低下症での mucopolysaccharidosis で、正中神経が圧迫されて生じるものや、傷害後に再生した末梢神経の先端が電気的に不安定なために起こるもの。
- (5) × Trousseau sign は潜在的な tetany 状態 (低 Ca 血症) で、上腕を圧迫すると出現するもの。「産科医の手」とも称される。

正解：(1)(2)

Meningeal sign としては以上2つの他に、羞明、眼痛、項部硬直の計5つがあります。

- | | |
|-----|-----------------|
| 2) | 外眼筋麻痺を来たしうる疾患は？ |
| (1) | Fisher 症候群 |
| (2) | アルツハイマー病 |
| (3) | 前大脳動脈閉塞 |
| (4) | 糖尿病性末梢神経障害 |
| (5) | 甲状腺機能亢進症 |

解説：

- (1) ○ Fisher syndrome は polyneuroradiculitis の一系であり (つまり Guillain-Barré syndrome と同系列の疾患)、腱反射消失、失調、眼筋麻痺を伴う。
- (2) × Alzheimer disease は最も頻度の高い脳変性疾患で、高次機能障害が特徴的。
- (3) × Anterior cerebral artery は内頸動脈から分枝後、脳梁溝に沿って走行しており、後頭葉を除く大脳の内側面を灌流する。眼球運動に関わる動眼神経核、滑車神経核、外転神経核は後大脳動脈 P1 segment および脳底動脈の傍正中枝で灌流され、上方注視中枢のある上丘は P1 から分枝した四丘体動脈で灌流されるなどいずれも posterior circulation で養われる。
- (4) ○ Diabetic neuropathy は長期 DM の約半数に合併し、遠位部対称性 polyneuropathy の形が最も多い。症状は末梢の振動覚低下が最も popular だが、hyperesthesia, paresthesia などの感覚異常を伴うこともある。その他に腱反射減弱、深部覚低下などが認められる。Polyneuropathy 以外には polyradiculopathy, mononeuropathy, autonomic neuropathy などを示すこともある。

一般には半年から一年で自然に回復する。
Mononeuropathy では、第三脳神経である動眼神経の障害が最も多く、眼球運動障害や眼瞼下垂をきたす。Autonomic neuropathy は自律神経障害を起こし得る。

- (5) ○ Hyperthyroidism に伴う神経症状は姿勢時振戦、腱反射亢進、近位部優位の筋力低下（しかしCK上昇は認められず、生検でも筋萎縮のみ。）、不眠、注意力低下がある。筋力低下では呼吸筋や延髄支配筋、時には食道も障害される。周期性四肢麻痺は四肢近位筋の一過性脱力を呈するが、時に外眼筋、延髄支配筋、呼吸筋にも麻痺症状を呈する。

正解：(1)(4)(5)

- 3) 脳圧亢進の特徴的な症状・徴候は？
(1) 頻脈
(2) うっ血乳頭
(3) 外転神経麻痺
(4) 嘔吐
(5) 振戦

解説：

- (1) × 脳圧亢進時には脳幹障害によって血圧上昇と徐脈をきたす。
(2) ○ 静脈圧迫によって灌流障害からうっ血乳頭をきたす。
(3) ○ Abducens nerve は頭蓋内走行が最も長い為、容易に圧迫されて麻痺を起こす。
(4) ○ 第四脳室底にある嘔吐中枢 (chemical trigger zone:CTZ) が刺激されて vomit.
(5) × 急激な脳圧上昇によって痙攣をきたすが、振戦とは別物。

正解：(2)(3)(4)

- 4) 「パーキンソニズム」が意味する神経所見として適切なものを選べ
(1) 姿勢反射障害
(2) 無動
(3) 痙縮
(4) 項部硬直
(5) 振戦

解説：

- (1)(2)(5) ○ Parkinsonism とは、特発性のいわゆる Parkinson's disease と anti-dopaminergic agent や CVD(Cerebrovascular disease) による続発性のものを合わせた総称である。本症では姿勢反射障害 (突進現象)、歩行障害、無動、固縮 (鉛管様、歯車様) が特徴的であり、特に

4-6Hz の安静時振戦 (丸薬丸め) は本症特異的。

- (3) × 痙縮は上位運動 neuron 障害による錐体路徴候であり、錐体外路徴候の固縮とは異なる。
(4) × 項部硬直 (nuchal rigidity) は髄膜刺激症状であり、首の前後屈はかなり制限されるが、左右方向への回旋運動は自由度が高い。Rigidity では全ての方向への運動が制限される。

正解：(1)(2)(5)

- 5) 錐体路徴候と筋萎縮が同時に存在しうるのはどれか
(1) 脊髓空洞症
(2) ポリオ
(3) 変形性頸椎症
(4) 筋萎縮性側索硬化症
(5) 脊髓性筋萎縮症

解説：錐体路徴候=上位ニューロンが障害

- (1) ○ 脊髓空洞症はその半数以上が Chiari 奇形に伴うもので、ハンガー型 (脊髓の中心部から障害されていくため、C3, C4 成分が主に障害されることによって生じる首から両肩にかけての分布がハンガーの形に似ている。) の感覚障害および腱反射減弱性の weakness を示すが、空洞の拡大に伴って痙性麻痺や膀胱直腸障害を呈するようになる。
(2) × Poliomyelitis は脊髓前角や脳幹運動神経核などの下位運動 neuron が選択的に障害される疾患であり、腱反射減弱や fasciculation を伴う weakness を呈する。
(3) ○ Cervical spondylosis(CS) では、圧迫部位では下位運動 neuron 症状を示し、圧迫部位より下方においては上位運動 neuron 症状を呈する。
(4) ○ Amyotrophic lateral sclerosis(ALS) は motor neuron disease(MND) の中で最も多い疾患であり、上位、下位両運動 neuron が選択的に変性、脱落する
(5) × spinal muscular atrophy(SMA) は家族集積性のある若年発症の選択的下位運動 neuron 障害であり、3つの亜型に分けられる。新生児型の Werdnig-Hoffman disease(SMA I) は floppy infant を呈する代表疾患であり、他に慢性小児型の SMA II, 若年型の Kugelberg-Welander disease(SMA III) がある。

正解：(1)(3)(4)

- 6) 右後下小脳動脈の閉塞による症状は？
(1) 右 Horner 徴候
(2) 左錐体路徴候

- (3) 左半身温痛覚低下
- (4) 右小脳性運動失調
- (5) 右軟口蓋麻痺

解説：Right PICA (posterior inferior cerebellar artery) は vertebral artery が頭蓋内に入って最初に出す分枝であり、延髄外側を灌流する。PICA が閉塞するといわゆる Wallenberg syndrome (= 延髄外側症候群) を生じる。

症状は、病側顔面と健側四肢体幹の温痛覚低下 (= 解離性温痛覚障害)、病側へ転倒する小脳性失調、病側性球麻痺 (咽頭や口蓋など CN IX, X 支配筋の障害)、病側性 (Bernard-)Horner syndrome (視床下部から脊髄へ下降する線維の障害によって、眼瞼下垂、縮瞳、発汗低下をきたす。)などを示す。延髄レベルでの錐体路は交叉のために内側を走行しているため、障害されない。

正解：(1)(3)(4)(5)

- | | |
|-----|----------------|
| 6) | ミオトニアが見られる疾患は？ |
| (1) | 筋強直性ジストロフィー |
| (2) | 低カリウム血性周期性四肢麻痺 |
| (3) | 重症筋無力症 |
| (4) | Thomsen 病 |
| (5) | 多発性筋炎 |

解説：Myotonia (筋強直) / Myotony (筋強直症) とは、筋が最大収縮した後、すぐには弛緩できないことを言う。

- (1) ○ Myotonic dystrophy は成人型の muscular dystrophy で最も多く、常染色体優性遺伝。側頭筋、咬筋、表情筋などの萎縮による "hatchet-faced appearance" (斧様顔貌) が特徴的であり、筋原性疾患にも関わらず近位筋はよく保たれる。通常は 5 歳までに myotonia を生じる。
- (2) × Hypokalemic periodic paralysis (HOKPP) は四肢近位筋の発作性脱力を示し、稀に眼筋、延髄支配筋、呼吸筋障害をきたすこともある。多くの症例で VDCC (voltage-gated calcium channel) の異常が報告されているが詳細は不明。逆に hyperkalemic periodic paralysis (HYPP) は Na channel の異常が原因で myotonia を呈する。
- (3) × Myasthenia gravis (MG) は acetylcholine receptor (AChR) に対する自己抗体を生じて、neuromuscular junction (NMJ) における伝達 block されるために生じる疾患であり、筋力低下と易疲労性を呈し、一般的には外眼筋麻痺が先駆症状になる。
- (4) ○ Thomsen's disease とは myotonia congenita の

別名であり、小児期に発症し、成長に伴って症状が緩和する遺伝性疾患 (優性遺伝のものと劣性遺伝のもの 2 種が存在) である。本症は chloride channel の異常があり、筋肥大と寒冷時に悪化する筋緊張を呈する。

- (5) × Polymyositis は炎症性筋疾患の一型であり、近位部優位の筋力低下をきたす。眼筋や表情筋は保たれる。

正解：(1) (4)

- | | |
|-----|--------------------|
| 7) | 遠位筋優位に筋萎縮を来す疾患はどれか |
| (1) | Werdnig-Hoffmann 病 |
| (2) | Duchenne 型筋ジストロフィー |
| (3) | 筋強直性ジストロフィー |
| (4) | 福山型先天性筋ジストロフィー |
| (5) | 三好型筋ジストロフィー |

解説：筋原性筋萎縮 (筋肉が主病変) では近位筋が主に障害されるが、神経原性筋萎縮 (支配している神経が主病変) では遠位筋が主に障害される、というのが大原則。

- (1) × 問題 5) の選択肢 (5) を参照。新生児期発症の SMA I で下位運動 neuron 選択的な障害。
- (2) × Duchenne muscular dystrophy (DMD) は X 連鎖劣性遺伝で、出生男児 10 万中 30 人。近位筋障害。出生時から既に発症しているが、顕性化するのは 4 歳前後で、起立時には大腿に手をつかないと立てなくなる (Gowers' maneuver)。
- (3) ○ 問題 7) の選択肢 (1) を参照。筋原性疾患にも関わらず遠位筋優位に障害をきたす。
- (4) ○ Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) は本邦特異的に多い疾患であり、国内では DMD に次いで 2 番目に多い MD である。常染色体劣性遺伝をし、生下時から筋緊張低下、脱力をきたすため、歩行獲得には至らず、早期から関節拘縮が生じる。小多脳回 (polymicrogyria) を呈し、高度な知能障害が認められる。上肢では肩甲帯や上腕など近位筋優位に障害されるが、下肢では腓骨周辺の遠位筋が優位である。
- (5) ○ Miyoshi myopathy (MM) は 15 ~ 20 歳の若年成人に発症し遠位筋優位の筋萎縮をきたす。とりわけ下腿三頭筋の萎縮は特徴的であり、足の底屈障害をきたす。血清 CK は 10 ~ 150 倍と著明な上昇が認められる。

正解：(3,4,5)

- 8) 変異型 Creutzfeldt-Jacob 病の特徴はどれか
- (1) 40 歳以下の若年者に発症する
 - (2) 脳波上周期性同期放電が見られる
 - (3) 牛海綿状脳症と関連がある
 - (4) 多くは数ヶ月以内に死亡する
 - (5) MRI では、視床枕に対称性の特徴的な T2 高信号域を認める

解説：Creutzfeldt-Jacob disease(CJD) は prion disease の代表疾患であり、急速に進行する痴呆と myoclonus を示し、発症から 1 年以内に死亡する。病因論的に Sporadic(sCJD), familial(fCJD), iatrogenic(iCJD), new variant(nvCJD) の 4 つに分類される。欧州において teenager から若年成人に発症している nvCJD は BSE (bovine spongiform encephalopathy) 感染牛への暴露の結果と考えられる。変異型 CJD では幻視などの精神症状や失調が前景に立ち、痴呆は晩期に出現する。

- (1) ○ 1996 年のイギリスで 16 ~ 39 歳の nvCJD が 10 例報告された。
 - (2) × Myoclonus を認める例が多いものの、PSD (periodic synchronous discharge) を欠く。
 - (4) × 経過は 1 年程度と他の CJD subtype よりも長い。
 - (5) × Pulvinar sign の特異度はかなり高い。
- 正解：(1,3,5)

- 9) 多発性硬化症患者で見られることが多い髄液所見は次のうちどれか
- (1) 糖が、血糖の 20% 以下になる
 - (2) 総蛋白濃度が増加する
 - (3) 単核球優位の細胞増多
 - (4) IgG index が上昇する
 - (5) オリゴクローナルバンドが検出される

解説：Multiple sclerosis(MS) は代表的な中枢神経脱髄疾患であり、自己免疫疾患であると考えられている。病勢の進展形式から 4 つの病型に分けられる。

- (1) × 感染などで激しい炎症を起こさないと、髄液中の糖は減少しない。なお、髄液中の糖は血糖値の 1/2 から 2/3 くらいが正常であり、二時間前の血糖値をよく反映するとされる。
- (2) × 髄腔内で IgG 合成が行われるものの、総蛋白濃度は増加しない (< 100mg/dL)。もし増加した場合は、むしろ感染や腫瘍を考える。
- (3) ○ 単核球優位に 5 ~ 20 cells/μL の軽度細胞増多が認められる。75 cells/μL を超えるようであれば、感染など他の疾患を考える。
- (4) ○ 髄腔内での IgG 合成が行われる結果として、IgG

index = [髄液中の IgG ÷ albumin] ÷ [血清中の IgG ÷ albumin] が上昇する。

- (5) ○ 2 つ以上の band が 75% 以上の症例で認められる。
- 正解：(3,4,5)

- 10) 45 歳、女性、主婦。最近テニスを始めた。この頃、炊事後や夜間などに、右手母指から第二指、中指のしびれが出現し、痛むことがある。手関節で手首を押すとしびれが指先に放散する。考えられる疾患はなにか。
- (1) Thoracic outlet syndrome
 - (2) Cubital tunnel syndrome
 - (3) Carpal tunnel syndrome
 - (4) Radial nerve palsy
 - (5) Tarsal tunnel syndrome

解説：Problem list.

- #1. 中年主婦が最近になってテニスを始めた ⇒ 中年の人は一般的に運動不足。慣れない運動を始めると、筋肉や関節といった運動器の酷使につながりやすい。
- #2. 右手母指から第二指、中指のしびれ ⇒ 患部は C6 支配域遠位部に対応する。末梢神経 level の場合だと、一般的には正中神経支配域に対応しているが、variation として橈骨神経支配や筋皮神経支配の場合もある。「しびれ」の是非は割愛。
- #3. 手関節で手首を押すとしびれが指先に放散 ⇒ Tinel' s sign positive.

- (1) × 胸郭出口症候群 (TOS) は、頸部肋骨、前斜角筋肥大 (scalenus anticus syndrome), 鎖骨と第一肋骨の近接、小胸筋停止部などの異常に伴って、鎖骨下動静脈や腕神経叢が圧迫されることで生じる。症状は肩や腕の疼痛、weakness, paresthesia, Raynaud' s phenomenon, 跛行などを示し、重症時には虚血性壊疽を起こすことも。
- (2) × Cubital tunnel は、尺側手根屈筋が肘頭および内側上顆から起始する部分の間に張っている筋膜によって構成される隙間のことで、この間を尺骨神経が通過する。尺骨神経は手内筋を支配するため、これが麻痺すると鷲手 (clawhand) をきたす。
- (3) ○ 手根管症候群 (CTS) は甲状腺機能低下症、糖尿病、rheumatoid arthritis(RA) といった全身疾患に伴う場合もあるが、その大半は手首の酷使や腱鞘炎など結合織の肥厚による。上記症例は経過、症状とも本症の典型例そのものであるが、重症化すると短母指内転筋 (拇指球) の萎縮が認められる。他の重要な理学所見として Phalen' s sign もお忘れなく。
- (4) × 橈骨神経は前腕伸側筋群を支配しているため、こ

の麻痺は下垂手をきたす。

- (5) × 脛骨神経と後脛骨動脈は脛骨内果のすぐ後ろを走行しており（大伏在静脈は脛骨内果のすぐ前を上行）、足首の捻挫や関節炎、腱鞘炎などで容易に圧迫される。結果として、足首の疼痛や足底の paresthesia を生じる。

正解：(3)

11) 重症筋無力症について正しいのはどれか

- (1) 抗コリンエステラーゼ薬の投与で症状が改善する
 (2) 腱反射は低下することが多い
 (3) 副腎皮質ホルモン療法の際に、初期に症状の増悪が見られることがある
 (4) 急性増悪（クリーゼ）に対しては、抗コリンエステラーゼ薬の増量を行う
 (5) 反復刺激試験では、waxing を観察。

解説：Myasthenia gravis(MG) は neuromuscular junction(NMJ) に密集している nicotinic acetylcholine receptor(AChR) に対する自己抗体を生じて、伝達が block されるために生じる疾患であり、筋力低下と易疲労性を呈し、一般的には外眼筋麻痺が先駆症状になる。

- (1) ○ NMJ での ACh 濃度が高まり、症状が改善する。なお、ACh esterase inhibitor は NMJ のみならず muscarinic AChR にも作用するため、嘔吐、流涎、悪心といった二次性副交感神経緊張状態に陥るため、atropin を頓服で処方することも必要。
 (2) × 筋力低下にも関わらず、腱反射は保たれる。
 (3) ○ Glucocorticoid 投与の際には、初期から高容量投与を行うと 1/3 の症例で初期増悪が認められるため、低容量の 15-25mg/day から開始し、症状の改善が認められるまで、あるいは 50mg/day に達するまで、2～3 日経過するごとに 5mg/day の割合で増量する。
 (4) × Myasthenic crisis は感染・ストレス・薬物（アミノ配糖体・チアゼパムなど）で誘発されうる。MG で follow されていた人が「息が苦しい」と言って救急外来に来た時に、何も考えずに AChE inhibitor を増量すると却って増悪する事がある。
 (5) × 反復刺激試験では振幅が減衰する waning が認められる。

正解：(1,3)

12) 次の症例で最も妥当な診断はどれか

65 歳の女性。家系内に類症なし。2 年前頃から立ちくらみを自覚し、最近では失神することもある。また、尿失禁が時々あり気になっていたが、最近では動作が緩慢に

なり、歩行も不安定になってきたため、家族に勧められて受診した。診察すると著明な起立性低血圧があり、四肢に軽度の筋固縮を認める。歩行は不安定で片足立ちができなかった。一般検血、生化学、甲状腺機能、免疫機能、髄液検査で異常はなかったが、脳 MRI では脳幹・小脳の軽度の萎縮を認めた。

- (1) Machado-Joseph 病
 (2) Parkinson 病
 (3) Shy-Drager 症候群
 (4) オリーブ・橋・小脳萎縮症(OPCA)
 (5) 進行性核上性麻痺(PSP)

解説：Problem list

- #1. 60 代高齢者が 2 年前くらいから発症 ⇒ 変性疾患もしくは（低悪性度の）腫瘍
 #2. 立ちくらみ、失神、尿失禁に始まり、最近では歩行も不安定 ⇒ 純粋な自律神経障害に始まって、最近では下肢と体幹の筋力低下もしくは失調が出現した。
 #3. 著明な起立性低血圧と四肢の軽度筋固縮 ⇒ 自律神経障害と mild hypertonus。
 #4. MRI にて脳幹と小脳の軽度萎縮 ⇒ 責任病巣の可能性が裏付けられる。

本症例はその経過から多系統萎縮症(MSA: multiple system atrophy) であることはほぼ間違いない。MSA には SDS(Shy-Drager Syndrome), OPCA(OlivoPontoCerebellar Atrophy), SND(StriatoNigral Degeneration) の 3 病型があるが、自律神経障害が前景に立っていることから SDS の可能性が極めて高いと考えられる。

- (1) × Machado-Joseph Disease(MJD) は脊髄小脳変性症(spino-cerebellar degeneration:SCD) の一亜型である。本症は常染色体優性遺伝する SND（線条体黒質変性症）であり、30 ないし 40 歳台に発症する。小脳歯状核障害に加えて SND も呈するが、parkinsonism はあまり判然とせず、むしろ neuropathy, spasticity, 腱反射亢進、足底進展反射陽性(Babinski, Chaddock etc.), 小脳症状、外眼筋麻痺、などが前景に立つ。
 (2) × Parkinson's disease(PD) は中脳黒質の緻密帯にある dopaminergic neuron の変性脱落によって生じる。症状は無動、固縮(“lead-pipe phenomenon”), 姿勢反射障害、5Hz 前後の安静時振戦(“pill-rolling tremor”)などが代表的。
 (3) ○ SDS は自律神経障害が前景に立つ MSA で初発症状は起立性低血圧であることが多い。
 (4) × OPCA も SCD の一亜型で、現在の一般名称は SCA1 である。若年から中年の成人が小脳失調で

発症し、やがて錐体外路症状や膀胱直腸障害をきたしてくる。本症はその名の通り、小脳と橋の萎縮が著明である（橋の萎縮は頭側半分が弱く、尾側半分で著明な非対称性萎縮が OPCA を強く疑わせる MRI 所見）。

- (5) × PSP(progressive supranuclear palsy) は Steele-Richardson-Olszewski syndrome とも称され、中脳、橋、大脳基底核群、小脳歯状核の neuron 脱落、神経原線維変化、gliosis を特徴とする孤発性疾患である。Parkinsonism を呈するが L-DOPA には反応しない。

正解：(3)

13) 次の先天性代謝異常の中で、若年性の脳梗塞の原因として考えられるのはどれか

- (1) Fabry 病
- (2) 異染性白質ジストロフィー (MLD)
- (3) Gaucher 病
- (4) アミロイドーシス
- (5) homocystinuria

解説：

- (1) ○ Fabry disease は X 染色体長腕上にある α -galactosidase gene の異常によって、血管内皮細胞の lysosome 内に globotriaosylceramide が蓄積する劣性遺伝疾患である。症状は、臍から膝の間に分布する angiokeratoma、発汗減少、角膜や水晶体の混濁、腎心脳の小血管病変 (Glycolipid thrombosis) が特徴的である。
- (2) × Metachromatic leukodystrophy は arylsulfatase A の欠損によって galactosylceramide sulfate が lysosome 内に蓄積する劣性遺伝疾患であり、中枢神経の白質や末梢有髄神経が主に障害され、失調、歩行障害、精神退行、neuropathy など呈する。
- (3) × Gaucher disease は acid β -glucosidase の活性低下によって glucosylceramide が macrophage の lysosome 内に蓄積する ("Gaucher cell") 疾患であり、残存酵素活性の程度によって臨床症状が異なるため、3つの亜型に分類されている。Type 2 は最も激烈で 2 歳までに死亡する。Type 3 は中枢神経系と内臓を冒し、痴呆、myoclonic 痙攣、側方注視障害などを呈する。Type 1 は非神経障害性疾患であり、type 3 よりも軽症型の内臓病変 (肝脾腫と続発性汎血球減少) をきたす。
- (4) × Amyloidosis による神経症状は、neuropathy、起立性低血圧、嘔声、膀胱直腸括約筋不全、Adie's pupil などであり、Finland の遺伝性

amyloidosis を除いて cranial nerves はよく保たれる。

- (5) ○ Homocystinuria(Hyperhomocysteinemia) は欠損酵素によって 7つの亜型があるが、そのうち最も多いのは cystathionine β -synthase(CBS) の欠損によって homocysteine から cystathionine への変換が障害されることによる。CBS 欠損の臨床症状は内側下方への水晶体偏位、精神遅滞、marfanoid 体型、骨粗鬆症、血栓塞栓症など。

正解：(1、5)

14) ギラン・バレー症候群の症状について正しいものを選び

- ① 下痢が先行することがある
- ② 四肢の痙性麻痺を呈する
- ③ 腱反射は亢進する
- ④ 感覚障害は広範囲で重度であることが多い
- ⑤ 急性の呼吸不全をきたすことがある

解説：Guillain-Barré syndrome(GBS) は一般に上気道感染や Campylobacter jejuni の感染後、1-3 週間で下肢に始まる上行性の weakness をきたす neuropathy で、自律神経障害によって血圧が不安定になり、起立性低血圧や不整脈を示すこともあり、30% の例では呼吸管理が必要となる。髄液所見は蛋白増加 (100-1,000 mg/dL) と細胞数正常の蛋白細胞乖離。

- (1) ○ Campylobacter jejuni の先行感染は重要だが、weakness 出現時でもなお発熱などの感染徴候が認められる場合、GBS は疑わしい。交叉抗原の候補は GM1 ganglioside。
- (2) × Neuropathy(= lower motor neuron dysfunction) なので spasticity は示さない。下肢から上行する弛緩性麻痺である。
- (3) × 腱反射は低下する。
- (4) × 感覚障害は軽度で、四肢末端の glove&stocking type。
- (5) ○ 急激に weakness が悪化するため、ventilator の準備は必須。

正解：(1,5)

15) 次の症例から、まず最も疑われる疾患を選び
症例は 68 歳、男性ひとり暮らし。飲酒歴数十年。数年前に外科にて胃全摘術を受けている。数ヶ月前より、両下肢のしびれと歩きづらさを自覚して、外来受診。両下肢の軽度筋力低下、膝蓋腱反射亢進、触覚、振動覚の低下、歩行時のふらつき、Romberg 徴候陽性を認めた。頸椎 MRI にて異常なし。

- 1) 多発性硬化症
- 2) 急性連合性脊髄変性症
- 3) 脊髄腫瘍
- 4) 前脊髄動脈症候群
- 5) 脊髄動静脈奇形

解説：Problem list.

- #1. 一人暮らしの男性で長期の飲酒 ⇒ 栄養が偏りがち。特に vitamin B1 欠乏注意。
- #2. 数年前に胃全摘術施行 ⇒ Castle 内因子の産生不能で vitamin B12 の吸収不全、もしくは、Fe の酸化障害で鉄吸収不全をきたしやすい状態。
- #3. 数ヶ月前から両下肢のしびれと歩きづらさ ⇒ 亜急性の経過で感覚障害と失調。
- #4. 両下肢軽度筋力低下、膝蓋腱反射亢進 ⇒ 軽度の上位運動 neuron 障害。
- #5. 触覚、振動覚低下、歩行時動揺、Romberg sign positive ⇒ 脊髄後索障害。
- #6. 頸椎 MRI で異常なし ⇒ 撮像範囲内において頸椎症、脱髄、腫瘍、出血は否定的。

脊髄後索障害が前景に立っていることから、選択肢 (4) 以外は全て鑑別診断たりうる。MRI は頸椎しか撮像していないので、下位胸髄 (Th7 くらい) 以下に MS, tumor, AVF 病変が存在する可能性は否定できない (特に AVF は中位胸髄以下の背側に多い) が、疼痛に関する記載が無いことと胃全摘の既往があることから、SCD が最も考えられる。

- (1) × Multiple sclerosis (MS) は時間的、空間的に多発する中枢神経の脱髄性疾患であるため、あらゆる症状を起こし得るが、好発部位は脳脊髄液に接する脳室周囲と脊髄である。
- (2) ○ Subacute combined degeneration (SCD) は vitamin B12 欠乏による脊髄後索および末梢有髄線維の障害であり、典型的には胃切除後数年で内因子欠乏のため、肝や腎に貯蔵された VB12 が枯渇し、下肢に始まる上行性の dysesthesia と深部覚障害を示す。MRI では下位頸髄～上位胸髄の後索に T2 強調画像での high lesion を認め、それが上下方向に伸長するとともに、前側索方向へも拡大して錐体路障害を生じてくる。
- (3) × Spinal tumor は、硬膜外、硬膜内髄外、髄内の 3 種類に分類され、最も多いのは転移性硬膜外腫瘍である。硬膜内髄外腫瘍では、髄膜腫と神経線維腫がその大半を占めており、いずれも良性で成長が遅く、胸髄や大後頭孔の後方に生じる事が多い。

- (4) × 脊髄の頭尾軸に沿って縦走する血管は、前方 2/3 を栄養する前脊髄動脈が 1 本と後方 1/3 を栄養する後脊髄動脈が 2 本あり、前脊髄動脈の梗塞は前側索の虚血をもたらすため、錐体路障害や痛覚減弱をきたす。
- (5) × Spinal arteriovenous fistula/malformation (spinal AVF/AVM) は、その大半が中位胸髄以下の脊髄後方に発生し、典型例では中年男性が間歇性跛行と上下位運動 neuron の混合性障害をきたす

正解：(2)

16) 心原性脳塞栓症の予防のために最も強力な効果を持つ薬剤は次のどれか

- 1) ACE 阻害薬
- 2) Ca 拮抗薬
- 3) ワーファリン
- 4) 低分子デキストラン
- 5) チクロピジン

解説：脳塞栓症予防の strategy は atheromatous thrombotic & lacunar と cardiogenic で異なり、前者では動脈血栓の飛散が原因となるので抗血小板療法 (aspirin or ticlopidine) を用いるのに対して、後者では血流鬱滞に伴う凝固能亢進が原因となるため、抗血栓療法 (warfarin) を用いる。

- (1) × ACE 阻害薬の perindopril と利尿薬を併用したところ、脳卒中 (くも膜下出血以外のあらゆる脳出血と脳梗塞) の再発予防効果が得られた、という報告がある。
- (2) × Calcium competitor は SAH 後の脳血管攣縮を防止する目的で試みられている。
- (3) ○ Warfarin は凝固系亢進による血流鬱滞性血栓の形成を防止する。NVAf (非弁膜症性心房細動) による脳梗塞予防には aspirin より有効である。
- (4) × Low-molecular weight dextran は急性大量出血の際に代替血漿として用いられる。
- (5) × Ticlopidine (Panaldine ○ R) はアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞の予防を目的とした第二選択の抗血小板剤 (第一選択は aspirin) であるが、抗原交叉性に基づくと推定される血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や無顆粒球症などにより死亡する例もあったことから、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週間に一度採血を行って f/u する必要がある。

正解：(3)

17) 片頭痛に関して正しいものはどれか

- ① 頭痛発作は通常1時間ほどである
- ② 拍動性の痛みである
- ③ 閃輝性暗点などの前兆を伴うことがある
- ④ 悪心、嘔吐を伴うことがある
- ⑤ 後頭部の痛みが主である

解説：Migraineは血管性頭痛のうち最も多い疾患であり、有病率は男性で6%、女性で15%と極めて頻度が高い。症状は反復性の拍動性片側性頭痛で発作一回あたりの持続時間は4～72時間、悪心嘔吐、光線過敏、音声過敏などであり、誘因としてalcohol、空腹、睡眠不足、抑鬱、estrogenなどが知られている。病因は明らかではないが、serotonin receptor 1Bの関与が推定。

- (3) ○ 10%の症例で視野の中心からC字型の閃輝性暗点が拡大し、30分程度で消失する。
- (4) ○ 悪心嘔吐、光線過敏、音声過敏、めまい、耳鳴、複視、構音障害などをきたす。
- (5) × 多くの例では側頭部や眼球の奥の痛みとして認識される。Bickerstaff's migraineでは、30分ほどの脳幹症状の後に、急激な後頭部痛をきたす。

正解：(2,3,4)

18) 副腎白質ジストロフィー (ALD) について正しいものは次のどれか

- (1) 学童期の男児に、視力低下、学力の低下などで発症することが多い
- (2) 女性の発症はみとめられない
- (3) 種類の臨床病型があるがALDP遺伝子変異の種類と臨床病型の対応がある
- (4) 思春期頃の発症者では、痙性対麻痺で発症する病型がある
- (5) 小児期発症の症例には造血幹細胞移植が行われる場合がある

解説：Adrenoleukodystrophy(ALD)は重度の脱髄をきたして小児早期に死亡する予後不良疾患であり、ALDの亜型であるadrenomyeloneuropathy(AMN)は青年期に進行性の痙性対麻痺をきたす。両者ともX染色体長腕上に存在するALDP(ALD protein)geneの異常によって、VLCFA(very long-chain fatty acid)-CoA synthetaseのperoxysomeへの移送が障害される結果としてβ酸化ができず、VLCFAの貯留が起こる。また、多くの場合に小児期の副腎皮質不全(Addison's disease)が認められる。稀ながらもheterozygous femaleの半数が成人期にmyelopathyを発症したという報告がある。

- (1) ○ 4-8歳の男児が視力や知能の低下で発症する。
- (2) × Heterozygous femaleは稀だが、うち半数は発症
- (3) × ALDP gene mutationは現在までに400種類以上が同定されているが、臨床像との相関関係は認められない。同一家族内でも臨床病型が異なったり、一卵性双生児ですら病型が異なる場合もあって、遺伝子異常のみならず環境因子の関与は間違いないと推定される。
- (4) ○ Adrenomyeloneuropathyでは青年期の進行性痙性対麻痺が発症する。
- (5) ○ 実験的に試みられている。

正解：(1、4、5)

19) ミトコンドリア異常症を疑わせる所見として正しいものを選び

- ① 高血圧
- ② 外眼筋麻痺
- ③ 低身長
- ④ 難聴
- ⑤ 糖尿病

解説：Mitochondrion異常の症状は、感音性難聴、易疲労性、neuropathy, myelopathy, myoclonus, 失調、痙痛発作、痴呆、血管性頭痛などの神経所見に加えて、心伝導障害、心筋症、糖尿、偽性副甲状腺機能低下症、低身長、乳酸acidosis、糸球体障害、肝障害、脂肪腫、汎血球減少、抑鬱などの精神症状などの全身所見がある。

正解：(3,4,5)

20) 高カロリー輸液で栄養管理されていた患者が、原因不明の意識障害と全方向性の眼球運動障害を呈した。直ちに行うべき処置は何か。

- (1) ブドウ糖の投与
- (2) 抗生物質の投与
- (3) 血漿交換
- (4) ビタミンB1の大量投与
- (5) ビタミンB12の大量投与

解説：Problem list.

- #1. IVH(intravenous hyperalimentation) 管理 ⇒ 三大栄養素(糖、蛋白、脂肪)の不足は起こりえないが、微量元素やvitaminの欠乏がよく見られた。
- #2. 原因不明の意識障害 ⇒ 程度や時間経過に関する記載が無いので、鑑別困難。
- #3. 全方向性の眼球運動障害 ⇒ MG crisis, Tolosa-Hunt syndrome, Fisher syndrome (GBSの一亜型) な

どに加えて、脳の広範な障害の可能性も。そもそも、なぜ IVH 管理が必要になったのか、その原疾患が不明なので、一概に論ずることはできませんが、国試のように key word のみで考えるなら IVH 管理で意識障害 = VB1 欠乏 = Wernicke' s encephalopathy で終わりでしょう。特に glucose 投与は禁忌肢ということで構わないでしょう。

正解：(4)

2 1) 35 歳男性。3 日前から 40℃ の発熱、昨日 1 分間の意識消失発作があり、頭痛が出現。本日家族のことが理解できなくなり入院した。診察では発熱、項部硬直、多弁傾向を認めた。髄液検査では細胞数は単核球 88/μl、多核球 10/μl、糖 80mg/dl(同時血糖 120mg/dl)、髄液のグラム染色、墨汁染色、Ziehl-Neelsen 染色はすべて陰性であった。この時点で開始すべき治療は？

- ① アシクロビル
- ② 副腎皮質ステロイドホルモン大量療法
- ③ 血漿交換療法
- ④ 抗生物質

解説：Problem list.

- #1. 3 日前から 40℃ の発熱、項部硬直 ⇒ 項部硬直を伴う急激な熱発なので髄膜炎 s/o.
- #2. 家族の言葉が理解できない、多弁傾向 ⇒ 感覚性失語 (Wernicke' s aphasia)
- #3. 髄液糖は正常で、単核球優位の pleocytosis ⇒ 無菌性髄膜炎
- #4. Gram, India ink, Ziehl-Neelsen all null ⇒ Bacteria, fungi, acid-fast bacilli r/o.

急激発症で熱発と側頭葉を中心とした巣症状を認めることから典型的な HSV(herpes simplex virus) encephalitis. 確定診断は髄液 PCR を行って HSV DNA を証明することだが、そのような時間的余裕は無いので、疑ったら即座に acyclovir 静注を行う。

正解：(1)

2 2) 遺伝子の三塩基反復配列の異常な伸長が病因と考えられる疾患はどれか

- (1) 家族性性性対麻痺
- (2) Machado-Joseph 病
- (3) Huntington 病
- (4) 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)
- (5) 家族性アルツハイマー病

解説：

- (1) × Familial spastic paraplegia(FSP)/Hereditary

SP(HSP) は責任遺伝子の座位によって 9 つの病型があり、遺伝形式は 4 つが AD, 3 つが AR, 2 つが XL である。まだ全貌は明らかになっていないが、現在までのところ triplet repeat type は同定されていない。

- (2) ○ 問題 13) の選択肢 (1) 参照。MJD is the older name of SCA3, in which CAG repeat expands in open reading frame(ORF) of MJD1 gene on 14q32-24.3.
- (3) ○ HD は huntintin を code する 4 番染色体短腕上の IT15 遺伝子の CAG repeat expansion によって尾状核の変性をきたし、chorea と痴呆が見られる。
- (4) ○ DRPLA(DentatoRubroPallidoLuisian Atrophy) は日本に集積し、本邦で発見された疾患であり、脊髄小脳変性症の一つである。12p12.3-13.1 にある DRPLA 蛋白 (atrophin) を code している遺伝子の ORF で CAG repeat expansion が認められ、失調、痴呆、痙攣発作、choreoathetosis, myoclonus, dystonia を示す。
- (5) × Familial Alzheimer' s disease は APP(amyloid precursor protein), apoE, presenilin 1, 2 の異常によって起こる 4 つの病型があるが、triplet repeat expansion はない。

正解：(2,3,4)

2 3) 次の抗てんかん薬とその副作用の組み合わせのうち正しいものはどれか

- (1) フェニトイン——歯肉増殖
- (2) トリメタジオン——催奇形性
- (3) バルプロ酸——高アンモニア血症
- (4) カルバマゼピン——骨髄抑制

解説：

- (1) ○ Phenytoin(Aleviatin) は大発作 (grand mal) に用いられ、浮遊感、複視、失調、協調運動障害および歯肉増生、リンパ腫、骨軟化症、多毛、皮膚紅斑などをきたす。
- (2) ○ Trimethadione(Mino-aleviatin) は欠伸発作に用いられ、眩暈、失調、頭痛、不眠に加えて筋無力症、再生不良性貧血、視神経障害、催奇形性など示す。
- (3) ○ Valproic acid (Depakene) は強直間代発作、欠伸発作 (定型、非定型とも)、ミオクローヌス痙攣など幅広く用いられ、失調、沈静、振戦とともに肝毒性、消化管刺激症状、体重増加、一過性脱毛、血小板減少、hyperammonemia を起こす。
- (4) ○ Carbamazepine (Tegretol) は強直間代発作あるいは三叉・顔面・舌咽神経痛に用いられ、失調、

浮遊感、複視、回転性眩暈ならびに消化管刺激症状、肝毒性、再生不良性貧血、白血球減少、hyponatremiaを引き起こす。

正解：(1,2,3,4)

24) 皮膚筋炎について正しいものはどれか

- (1) 病理学的には血管周囲への細胞浸潤と筋束周辺の筋萎縮がみられる
- (2) 眼瞼下垂がよくみられる
- (3) 間質性肺炎を合併することがある
- (4) 筋力低下の改善は血清CKの低下より遅れることが多い
- (5) 筋電図では持続の長い高振幅の活動電位が捉えられる

解説：Dermatomyositis(DM)はPMやIBMとともに炎症性筋疾患に分類され、いずれも近位筋優位のweaknessを示し、遠位筋、殊に眼筋は極めて末期まで保たれる。随伴する皮疹としてheliotrope rash, Gottron rash, V neck sign, shawl signは重要。PM, IBMと悪性腫瘍の合併は有意ではないが、DMではかなり高率になる。Jo-1(histidyl-tRNA)抗体の陽性率はDM全体の10%以下とあまり高くないが、陽性者の80%に間質性肺炎が合併する。

DMとRA, SLE, Sjögrenとの合併はまずあり得ないが、強皮症ないし混合性結合織病(MCTD)を合併することはある。DMの筋生検標本では、血管周囲や筋周膜での著明な炎症所見が得られるが、これら炎症所見を欠く場合でも、筋束周辺の筋萎縮はDMに特徴的であり診断的価値が高い。針筋電図(nEMG)は典型的な筋原性patternを示す。すなわち安静時電位ではfibrillation, repetitive discharge, positive sharp waveが認められ、活動時電位ではshort duration, low-amplitude polyphasic unitsが見られる。筋力改善とCK低下は同時に並行して起こるが、筋力低下とCK上昇は必ずしも対応しない。

(5) × Long duration, high amplitude potentialは神経原性疾患でrenewation完成時の所見。

正解：(1, 3)

II. 以下の症例について、A-Dの設問に答えなさい

【症例】 56才男性

【主訴】 言葉が理解できない。右手足の脱力。

【現病歴】

午後3時ころ急に意味不明のことをいうようになったということで救急車で来院

【現症】

血圧170/96, 脈拍:72不整。心雑音なし。

開眼しており、自発語は、流ちょうであるが意味のとれないような言葉話す。口頭命令には従うことができない。痛覚刺激などには左手で払いのけようとする。

眼位は正中。眼球運動制限なし。眼振なし。

右顔面、右上下肢に軽度筋力低下認める(MMT4程度)。腱反射異常なし、Babinski徴候なし、Chaddock徴候なし。感覚系については、詳細な検査はできないがはっきりした異常なし。髄膜刺激症状なし。血管雑音聴取せず

- A. 本症例の病歴と神経学的所見から、解剖学的診断、病因論的診断につき考察してください。
- B. 本症例の診断名としてもっとも可能性の高い診断名は何か？その根拠は何か？
- C. 本症例の診断、治療方針を決定する上で必要な検査は何か？
- D. 本症例の治療方針について述べてください。

A. 責任病巣については、流暢ながらも意味不明の言葉を発すること、口頭従命不能であることから(左)側頭葉Wernicke領域の障害が疑われる。その他に、右顔面と右上下肢という非交代性筋力低下が見られることから、錐体交叉以下の部分についてはintactであると考えられ、眼球前庭系の異常や錐体路徴候も認められないことから、中脳以下は障害されていないと考える。

また、痛覚刺激などには払いのけようとすることから、感覚系の異常は仮にあつたとしても軽度のものにとどまる。以上の事項とWernicke領域障害を併せて考えると、左の中心前回障害によって右の非交代性筋力低下が生じ、左の側頭葉障害によって感覚性失語が生じたものと推定される。病因としては、急に意味不明のことを言うようになったという発症形式より、脳血管障害以外の可能性は否定的。

B. 脳血管障害として、出血と梗塞があり、前者は皮質下出血とくも膜下出血(SAH)の2つがあり、後者にはアテローム血栓性梗塞、心原性梗塞、ラクナ梗塞の3つがそれぞれある。発症時の時間経過からアテローム血栓性梗塞は否定的であり、髄膜刺激症状が認められないことから、SAHは除外される。

またWernicke's aphasiaを認めることからラクナ梗塞も除外される。高血圧があることから、皮質下出血の可能性を完全に否定することは難しいが、脈拍70台の心拍不整があつて、心雑音を聴取しないことから、NVAf(nonvalvular atrial fibrillation: 非弁膜症性心房細動)を基礎疾患として有すると考えられるので、心原性塞栓の可能性がかなり強い。血管雑音を聴取しないこと、共同偏視が認められないことなどと併せると、臨床診断

は「左中大脳動脈領域の心原性脳塞栓症」が妥当。

C. 急性期の heparin による抗凝固療法開始に先立って、脳出血の除外は必須なので、CT は撮像しておきたい。また、塞栓源を含めた背景心疾患の検索に加えて心機能評価を行うため心エコー（できれば経食道で）を行う。さらに、設備と時間的余裕があれば、臨床的に診断を確定するため拡散強調画像を含めた MRI を撮像する。

D. 脳血管障害であり、脳浮腫対策は必須なので glycerol(Glyceol ○ R) 静注を行い、肝機能障害が中等度以下であれば edaravone(Radicut ○ R) も併せて静注する。CT（および MRI）にて出血巣が無ければ急性期抗凝固療法として heparin の持続静注を行うが、出血が認められれば heparin 投与は一週間経過後から開始する。

もし現時点が発症から 6 時間以内で、CT にて低吸収域が認められなければ、t-PA の局所動注を試みてもよい。発症後 2 週間以上経過した時点でおおよそ急性期を脱するので、数日間は heparin を併用しながら徐々に warfarin に切り替えていく。

III. パーキンソン病の治療方針について述べよ

Parkinson's disease(PD) は中脳黒質から線条体へ投射する dopaminergic neuron の脱落によって無動、固縮、姿勢反射障害、安静時振戦などをきたす変性疾患である。低下した dopamine を補うのが最も理に適った治療であるので、dopamine 前駆体で BBB 通過性のよい L-DOPA を投与する。

L-DOPA は PD の予後を改善させる最も有効な薬剤であるが、長期使用による dyskinesia、効果の日内変動 (motor fluctuation)、服薬後数時間で急に薬効が消失する wearing-off、といった問題点があるので、病初期から L-DOPA は使用せず、他の薬剤での control が困難になった段階で初めて導入すべきである。

現在のガイドラインでは、DR を直接刺激する dopamine agonist(bromocriptine) もしくは dopamine 代謝を阻害する MAO-B(MonoAmine Oxydase-B) inhibitor(selegiline) を第一選択薬とし、症状悪化に伴って L-DOPA を併用、増量していく方法が推奨されている。しかし dopamine agonist は L-DOPA よりも精神症状が出現しやすいので、注意を要する。振戦が強い例や dopamine 補充療法が不十分な場合には、相対的に亢進している choline 作用を抑制するために、BBB を通過できる中枢性の anticholinergic agents (trihexyphenidyl: Artane ○ R) を用いるが、隅角が狭い症例では禁忌である。

歩行障害や無動が強い例では、dopamine 放出促進作用のある amantadine (Symmetrel ○ R) を用いるが、その作用はあまり強くはない。

病勢の悪化に伴って L-DOPA の使用を開始した場合、中枢へ到達する DOPA の割合を増やすとともに副作用の低減をはかる目的で、末梢性 DOPA 脱炭酸酵素阻害剤と L-DOPA の合剤 (Madopar ○ R, Neodopaston ○ R) を用いる。

PD では以上のような薬物療法が第一選択になるが、それでも control 不良の場合は外科的治療として定位脳手術が行われる。古典的には、視床破壊術や淡蒼球内節破壊術などが行われるが、組織破壊が少ないことから視床下核刺激術が主流になりつつある。