

症例報告

孤立性失書を呈した球麻痺型筋萎縮性側索硬化症

市川 博雄* 高橋 伸佳 稗田宗太郎 河村 満

要旨：失語症・認知症をともなわず孤立性失書を合併した球麻痺型 ALS の 2 例を報告した。書字障害の内容は仮名の脱字がもっともめだち、仮名・漢字の錯書がみられた。さらに、文法障害を示唆する助詞の脱落や誤りもみとめられた。MRI での脳萎縮は軽微であったが、SPECT では左優位に両側前頭側頭葉の取り込み低下をみとめた。失書は ALS にともなう認知症の初期症状として重要と考えられ、責任病巣として左前頭葉が推定された。

(臨床神経 2010;50:81-86)

Key words：筋萎縮性側索硬化症，球麻痺型，孤立性失書，前頭側頭型認知症，前頭葉病変

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) に認知症を合併することがあり (ALS with dementia : ALS-D)，本邦では湯浅・三山型運動ニューロン疾患として知られている^{1)~3)}。一方，前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)^{4)~7)} の概念が提唱され，その中の一つのタイプとして運動ニューロン疾患 (motor neuron disease : MND) を合併する MND-FTD がある。また，種々の病理学的知見の集積により ALS-D と MND-FTD が同一病態であることが明らかにされつつある²⁾³⁾⁸⁾。さらに，FTD の亜型とされる進行性非流暢性失語や意味性認知症といった緩徐進行性失語を前景とする ALS 合併例の報告もみられる^{9)~19)}。

これらに合併する ALS 病型の大半は球麻痺型であり^{9)~19)}，球麻痺型 ALS が先行するばあいには構音障害のため，認知症や失語症の合併の評価が難しい。そこで，言語機能の一側面である書字の評価が重要と思われる。しかし，書字障害については失語症や認知症の部分症状としての記載にとどまるものが多く，この点を強調する報告は稀少である^{20)~23)}。

今回，われわれは，失語症，認知症をともなわず孤立性失書を呈した球麻痺型 ALS の 2 症例を経験したので，その病態，臨床的意義について報告する。

症 例

患者 1：69 歳，男性，右きき

主訴：構音障害，嚥下障害

現病歴：2006 年 12 月から構音障害が出現し，しだいに増悪した。2007 年 8 月には嚥下障害が加わり，2007 年 10 月当科に入院した。

学歴・職業歴：高校卒業，自営業 (プラスチック製品加工)，既往歴：狭心症 (68 歳時)。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 162cm，体重 54Kg，その他，一般身体所見に異常はなかった。神経学的には意識は清明で，脳神経では軽度の構音・嚥下障害をみとめ，軟口蓋・咽頭反射は低下しており，舌の前方挺出は不良で，萎縮と線維束性収縮をみとめた。下顎反射は亢進しているが，口とがらし反射，吸引反射は陰性であった。聴力に問題はなかった。四肢遠位筋優位に筋萎縮，線維束性収縮をみとめたが，書字，歩行などの日常動作に支障はなかった。腱反射は四肢で亢進しており，Babinski 徴候は両側陽性であった。感覚障害，協調運動障害，膀胱直腸障害はみられなかった。

神経心理学的所見：病識は保たれ，礼儀正しく，診察には協力的であった。明らかな記憶障害はなく，日常生活に支障をきたすような認知障害，異常言動もみられなかった。構音障害のためまれに聞き取りにくいことがあるものの，日常会話に支障はない。自発話，呼称，復唱は正常で，言語理解にも異常はない。順唱は 7 桁まで可能であり，WAIS-R は全 IQ 92，言語性 IQ 93，動作性 IQ 92，MMSE は 30 点，Frontal Assessment Battery (FAB) は 16 点であった。

書字障害：自発書字および書き取り検査では拗長音を主体とする脱字がもっともめだち，さらに頻度は少ないが仮名や漢字の錯書もみられた (Fig. 1-A, B)。写字に異常はなく，単音節の書取り検査は良好であった (Fig. 1-C)。なお，左手による書字検査や文字のポインティングにおいても同様の障害がみとめられた。

生理学的検査：神経伝導検査に異常はなく，筋電図検査では上下肢，胸鎖乳突筋に脱神経所見および神経再支配所見をみとめた。呼吸機能検査では %VC 61.2%，FEV_{1.0%} 88.4% であった。

*Corresponding author: 昭和大学神経内科 [〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8]
昭和大学医学部神経内科
(受付日：2009 年 2 月 27 日)

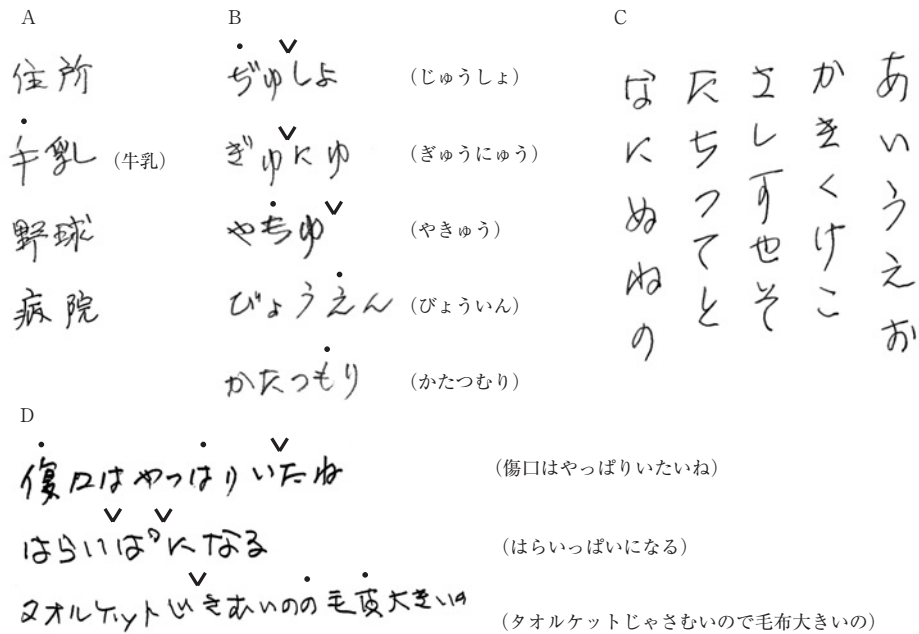


Fig. 1 Writing samples of patient 1 after 9 months (A, B, C) and 13 months (D) from the onset of ALS. The patient's writing is shown with the corresponding typed correction if errors are present: dictation of kanji words (A), kana words (B) and kana letters (C), and spontaneous writing (D). Incorrect letters and omissions are indicated by dots and V symbols, respectively. The errors included substitutions of kanji and kana letters, omissions of kana letters, and misuse of a postposition in the last sentence suggesting dysgrammatism or perseveration of the previous letter. One mirror letter is present, but otherwise structure and orientation of the letters are well preserved.

画像検査：頭部 CT, MRI では軽度の前頭葉萎縮がみとめられ、SPECT では左優位に両側の側頭葉下部および前頭葉円蓋部に取り込み低下をみとめた (Fig. 2)。

臨床経過：ALS 症状は徐々に進行し、発症から 12 カ月後に呼吸筋麻痺のため、気管切開を施行し人工呼吸器を装着した。この時点の神経学的所見では顔面、舌、四肢体幹筋の萎縮、筋力低下が進行していたが、筋力は徒手筋力テストで 4 前後であり、随意運動は比較的保たれ、筆記用具をもちいての書字動作は可能であった。その他の神経学的所見に著変はなく、認知症を示唆する所見もみとめられなかった。一方、人工呼吸器を装着し、呼吸状態が良好な時期にえられた自発書字では脱字、錯書がめだつようになり、助詞の誤りもみとめられた (Fig. 1-D)。

患者 2：81 歳、女性、右きき

主訴：構音障害、嚥下障害

現病歴：2006 年 1 月から構音障害を自覚し、しだいに増悪した。12 月には嚥下障害が出現し、2007 年 4 月 13 日当科に入院した。

学歴・職業歴：大学卒業、主婦。

既往歴：心筋梗塞 (1991 年に冠動脈バイパス術)、両下肢閉塞性動脈硬化症 (1994 年に血管置換術)。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 156cm、体重 55Kg、その他、一般身体所見に異常はなかった。神経学的には意識は清明であり、脳神経

では、中等度の構音障害、嚥下障害をみとめ、軟口蓋反射、咽頭反射は低下しており、舌の前方挺出は不良で、萎縮と線維束性収縮をみとめた。下顎反射は亢進していたが、口とがらし反射、吸引反射は陰性であった。聴力に問題はなかった。四肢近位筋の筋萎縮、線維束性収縮をみとめたが、書字をふくむ日常動作、歩行は可能であった。腱反射は両上肢で亢進し、アキレス腱反射は低下していた。Babinski 徴候は陰性であった。感覚障害、協調運動障害、膀胱直腸障害はなかった。

神経心理学的所見：病識は保たれ、礼儀正しく、診察に協力的であり、日常生活に支障をきたすような認知機能障害、異常言動はみられなかった。自発話は構音障害のためまれに聞き取りにくいことがあるものの、失構音、錯語、文法障害をふくめ失語性の異常はみられず、日常会話に支障はない。呼称、復唱も正常であり、言語理解にも異常はない。順唱は 7 桁まで可能であり、MMSE は 27 点、FAB は 16 点であった。

書字障害 (Fig. 3)：自発書字、書き取り検査いずれにおいても仮名の脱字がめだち、仮名および漢字の錯書がみられ、症例 1 とほぼ同様の所見であった。一方、文法障害を示唆する助詞の誤りや省略も書字においてみられたが、口頭言語においては助詞の誤りや省略をみとめなかった。写字に異常はなかった。

生理学的検査：神経伝導検査では腓腹神経における導出が困難であったが、その他に異常はなく、筋電図検査においては、上下肢筋、傍脊柱筋に脱神経電位をみとめた。呼吸機能検査

査では%VC 62.6%, FEV_{1.0%} 87.2%であった。
 画像検査：頭部CT, MRIでは前頭側頭葉を主体とする軽

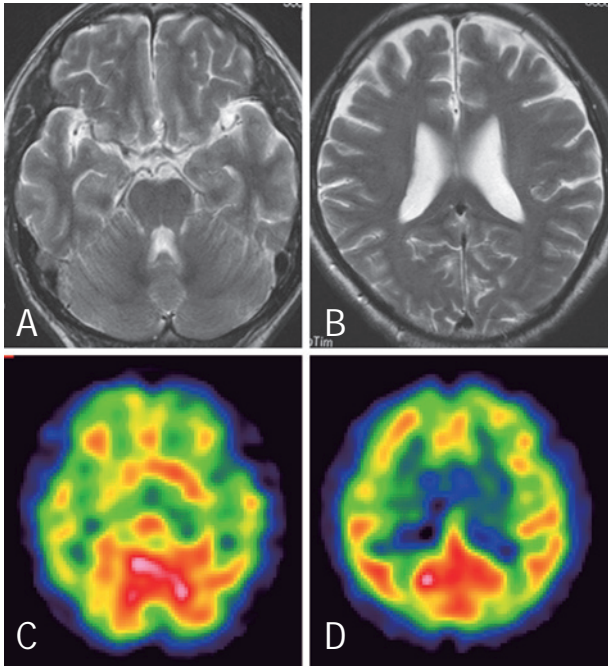


Fig. 2 MR (A, B) and SPECT (C, D) images for patient 1. MR images (TR 4,000; TE 81) showed mild atrophy of the bilateral frontal lobes and SPECT images demonstrated reduced uptake in the bilateral frontal and temporal lobes, predominantly on the left side. MR, magnetic resonance; SPECT, ^{99m}Tc-ethylcysteinate dimer single photon emission tomography

度の脳萎縮をみとめ, SPECTでは左優位に両側の前頭葉, 側頭葉と一部左頭頂葉の取り込み低下をみとめた (Fig. 4).

臨床経過：ALS症状は徐々に進行し, 発症から22カ月後に呼吸不全にて死亡し, 剖検はえられなかった. 全経過を通じて認知症を示唆する異常言動, 人格変化, 失語症の併発は明らかでなかった.

考 察

失語症, 認知症をとまなわない孤立性失書を呈する球麻痺型 ALS の 2 例を報告した. 書字障害の内容は仮名の脱字がもっともめだち, ほかに仮名・漢字の錯書と文法障害がみとめられた. 脱字が主体である点は脳血管障害における純粹失書²⁴⁾とはことなり, 本疾患に特徴的と考えられた. ALSにおける仮名の脱字は神崎ら²¹⁾によって報告され, 最近では Satoh ら²³⁾が知的機能障害のない ALS 16 例を対象に仮名の脱字について検討し, 16 例中 3 例に脱字を, 4 例に漢字の失書をみとめたと報告しており, ALS における書字障害はまれではない可能性がある. また, Satoh ら²³⁾の症例は麻痺や構音障害は軽度であり, 意思疎通に問題がなかったことから失語もないものと思われ, 自験例と同様に孤立性失書例であると考え

これまで, 他の高次脳機能障害をとまなわず, 書字障害のみが前景となる ALS 例の報告は筆者らの検索したかぎり, Ferguson と Boller²⁰⁾の 2 例, 神崎ら²¹⁾の 1 例, Satoh ら²³⁾による 3 例をふくめ 6 例におよぶ²⁰⁾²¹⁾²³⁾. Ferguson と Boller²⁰⁾は 1977 年に “pure agraphia” と題して書字障害を呈した球麻痺型 ALS 2 例を報告した. 書字障害の内容は文法障害が主体であり, 錯書も観察されている. しかし, 書字障害は構音障害が

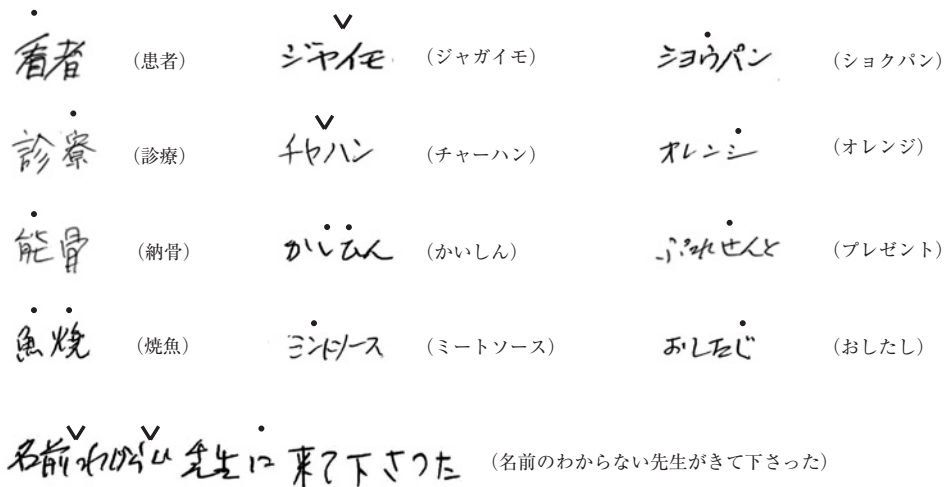


Fig. 3 Writing samples of patient 2 after 15 months from the onset of ALS. The patient’s spontaneous and dictated writing is shown with the corresponding typed correction. Incorrect letters and omissions are indicated by dots and V symbols, respectively. Substitutions of kanji and kana letters, omissions of kana letters and transmission of kanji letters are observed. The absence or misuse of postpositions in the last sentence indicates dysgramatism. The structure and orientation of the letters are well preserved.

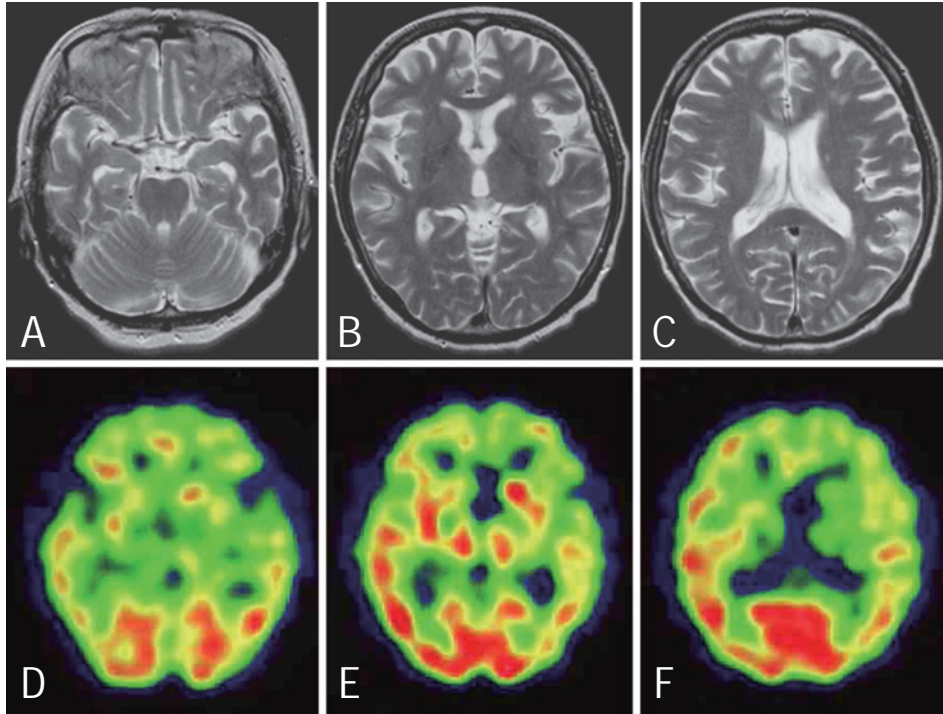


Fig. 4 MR (A, B, C) and SPECT (D, E, F) images for patient 2. MR images (TR 4,400; TE 106) showed possible dilatation of the inferior horn of the lateral ventricles with mild and diffuse cerebral atrophy, and SPECT images demonstrate reduced uptake in the bilateral frontotemporal lobes and in the partly parietal lobes, predominantly on the left side.

MR, magnetic resonance; SPECT, ^{99m}Tc -ethylcysteinate dimer single photon emission tomography

高度となり自発話が不能となった時点で確認されており、他の認知機能に関する詳細な検討はされていない。なお、1例は解剖により ALS の病理像が確認されているが、大脳病変については明らかな所見は指摘されていない。神崎ら²¹⁾は脱字を主体とし、錯書もともなう球麻痺型 ALS 例を報告している。書字障害確認時には口頭言語の評価が不能となり、失語の有無は不明であるものの、書字において評価するかがり明らかな認知症や理解障害はないと判断されている。また、Satoh ら²³⁾が報告した3例も知的機能障害および失語症はなく、孤立性失書であったものと考える。自験2症例でも構音障害が軽度である比較的早期に書字評価をおこない、口頭言語の評価においても、失語症、認知症の存在が否定され、孤立性失書であることを確認した。

神崎ら²¹⁾は右側優位に側頭葉萎縮がみられたことから、脱字の病態として右半球機能障害の関与を考えている。しかし、自験例においては右優位の障害はみとめられず、この推察を支持する結果はえられなかった。一方、Satoh ら²³⁾は脱字の責任病巣は断定しえなかったとしているものの、脱字を呈した症例のうち1例は SPECT 所見において前頭葉の機能障害をみとめており、前頭葉機能障害が脱字の基盤にある可能性を推察している。自験例においても前頭葉の機能障害が SPECT 所見において共通しており、前頭葉機能障害の関与が推察された。

従来から書字障害の責任病巣として、中前頭回の脚部すな

わち Exner 中枢が書字の中枢として知られており、最近の知見からは同部位が文字選択、配列、後方へのアクセス部位の指南といった役割を担っていることが示されている²⁵⁾。最近、Lubrano ら²⁶⁾は前頭葉腫瘍患者を対象に覚醒下手術で電気刺激による書字関連領域のマッピングをおこない、書字に限定した異常をきたす領域は中前頭回後部にあり、同部位の刺激により錯書、脱字などがみとめられたと報告している。一方、文法障害に關与する領域としては Broca 野が知られている²⁷⁾²⁸⁾。Bak ら¹⁴⁾は Broca 野に病理学的変化をみとめた運動ニューロン疾患数例を報告し、その中で書字における文法障害の存在を記載している。このことから文法障害の発現は同部位への機能障害あるいは病変の進展を示唆する可能性が考慮される。自験例では SPECT において左前頭葉の取り込み低下がみられており、書字障害、文法障害は、前頭葉とくに中下部前頭回後部の障害に起因する可能性が推察される。

前述した神崎ら²¹⁾の ALS 例では書字障害にひき続き、初期には明らかではなかった認知症が後に顕在化しており、また、ALS-D では高頻度に書字障害がみられることが報告されている²²⁾。失書が古典的 ALS にもみられる普遍的な症候であるか、ALS-D における初期症状であるのかなど、失書の臨床的意義についてさらなる検討が必要であると考えられる。

謝辞：書字検査に御協力いただいた都立神経病院の毛東真知子先生、神経心理検査に御協力いただいた中央大学文学部心理の緑川 晶先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 三山吉夫. 運動ニューロン疾患を伴う痴呆. 神経内科 1993; 39:235-240.
- 2) 中野今治. ALS と痴呆. 神経進歩 1996;40:63-74.
- 3) 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学. FTLD/ALS with dementia の臨床概念. 神経内科 2008;68:521-527.
- 4) Neary D, Snowden JS, Mann DMA, et al. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:23-32.
- 5) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-1554.
- 6) Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Cognitive change in motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). J Neurol Sci 2000;180:15-20.
- 7) 河村 満, 市川博雄, 小山慎一ら. 認知症 (痴呆) を伴う ALS の神経心理学的検討. 脳神経 2007;59:1083-1091.
- 8) 岡本幸一. ALS-D とユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-U). Clin Neurosci 2008;26:286-288.
- 9) Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. Ann Neurol 1993;33:200-207.
- 10) Doran M, Xuereb J, Hodges JR. Rapidly progressive aphasia with bulbar motor neuron disease: a clinical and neuropsychological study. Behav Neurol 1995;8:169-180.
- 11) Rakowicz W, Hodges JR. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:881-889.
- 12) 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.
- 13) Tsuchiya K, Ozawa E, Fukushima H, et al. Rapidly progressive aphasia and motor neuron disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with circumscribed lobar atrophy. Acta Neuropathol 2000;99: 81-87.
- 14) 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.
- 15) 兵頭隆幸, 池田 学, 上野修一ら. 運動ニューロン疾患を伴い進行性の失語を呈した1例. 脳と神経 2002;54:713-718.
- 16) 色井淳子, 大熊泰之, 深江治郎ら. 漢字の失読と語義失語を伴った筋萎縮性側索硬化症の1例. 脳と神経 2002;54:903-907.
- 17) Catani M, Piccirilli M, Gelso MC, et al. Rapidly progressive aphasic dementia with motor neuron disease: a distinctive clinical entity. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 17:21-28.
- 18) 高安奈津子, 伊東恭子, 近藤正樹ら. 病初期に運動性失語を呈した認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の1例. 脳と神経 2006;58:709-713.
- 19) Sakurai Y, Tsuchiya K, Oda T, et al. Ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration presenting with progressive Gogi (word-meaning) aphasia. A neuropsychological, radiological and pathological evaluation of a Japanese semantic dementia patient. J Neurol Sci 2006; 250:3-9.
- 20) Ferguson JH, Boller F. A different form of “pure agraphia”: syntactic writing errors in patients with motor speech and movement disorders. Neurol Neurocrist Psychiatr 1977;18:79-86.
- 21) 神崎真実, 佐藤正之, 小川 剛ら. 脱字を主とする書字障害を呈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 2004;44:673-676.
- 22) Ichikawa H, Koyama S, Ohno H, et al. Writing errors and anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Behav Neurol 2008;19:107-116.
- 23) Satoh M, Takeda K, Kuzuhara S. Agraphia in intellectual normal Japanese patients with ALS: omission of kana letters. J Neurol 2009;256:1455-1460.
- 24) Sakurai Y, Matsumura K, Iwatsubo T, et al. Frontal pure agraphia for kanji or kana: Dissociation between morphology and phonology. Neurology 1997;49:946-952.
- 25) 大槻美佳. 書字の神経機構. 岩田 誠, 河村 満, 編. 神経文字学, 読み書きの神経学. 東京: 医学書院; 2007. p. 179-200.
- 26) Lubrano V, Roux F-E, Démonet J-F. Writing-specific sites in frontal areas: a cortical stimulation study. J Neurosurg 2004;101:787-798.
- 27) Wartenburger I, Heekeren HR, Burchert F, et al. Neural correlates of syntactic transformation. Hum Brain Mapp 2004;22:72-81.
- 28) Fiebach CJ, Schlesewsky M, Lohmann G, et al. Revisiting the role of Broca's area in sentence processing: syntactic integration versus syntactic working memory. Hum Brain Mapp 2005;24:79-91.

Abstract**Bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with isolated agraphia**

Hiroo Ichikawa, M.D., Nobuyoshi Takahashi, M.D., Soutaro Hieda, M.D. and Mitsuru Kawamura, M.D.

Department of Neurology, Showa University School of Medicine

We reported the two cases with bulbar-onset ALS showing isolated agraphia without overt dementia and aphasia. Patient 1 was a 69-year old man and patient 2 was an 81-year-old woman, and both were right-handed. Each patient developed dysarthria as an initial symptom followed by dysphagia, and neurological examinations showed atrophy and fasciculation of the tongue with upper and lower motor-neuron involvement of the extremities. These characteristic features with electromyographic evidence including widespread acute and chronic denervation led to a diagnosis of bulbar-onset ALS. Around 1 year after the onset of ALS, dysarthria was mild enough to allow oral communication enabling the determination that aphasia was absent with well preserved confrontation naming, repetition, reading and comprehension. The patients were polite without abnormal behavior or character change, and their general intelligence was also well preserved with excellent scores on the Mini Mental State Examination (30 and 27 points for patients 1 and 2, respectively) and Frontal Assessment Battery (16 points for each patient). However, spontaneous writing and dictation revealed abundant writing errors characterized by omission of kana letters and paraphasia of kana and kanji letters in both patients. Some syntactic errors were also observed in writing but in spoken language. A letter-number effect on writing errors was observed in patient 1. Copying of letters or words was intact and structure and orientation of written letters was well preserved, indicating the absence of constructional, apraxic or spatial feature of agraphia. Single photon emission computed tomography demonstrated reduced uptake in the bilateral frontotemporal lobes, predominantly in the left hemisphere, with less evident alternation in magnetic resonance imaging. Our results suggest that patients with bulbar-onset ALS may develop isolated agraphia as a single-domain cognitive impairment, preceding the clinical manifestation of aphasia or dementia. We speculate that the main responsible region might be the posterior part of the middle and inferior frontal gyri including Exner's writing center and Broca's area beyond the primary motor cortex.

(Clin Neurol 2010;50:81-86)

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, Bulbar-onset, Isolated agraphia, Frontotemporal dementia, Frontal lobe lesion
