

## 症例報告

# 幼児期に発症し，両側大脳白質病変，難治性てんかんを 合併した Parry-Romberg 症候群の1例

東京女子医科大学 医学部 小児科学（主任：大澤真木子教授）

\*同 眼科学

\*\*北里大学 小児科

シラカワ セイゴ イマイ カオル タチカワ エミコ フナツカ マコト ハヤシ キタミ  
 白川 清吾・今井 薫・立川恵美子・舟塚 真・林 北見  
 オグニ ヒロカズ オオサワ マキコ カジモト ミチコ ミウラ ヒサオ  
 小国 弘量・大澤真木子・梶本美智子\*・三浦 寿男\*\*

（受付 平成11年12月8日）

## A Case of Early Onset Parry-Romberg Syndrome with Bilateral White Matter Abnormalities and Intractable Epilepsy

Seigo SHIRAKAWA, Kaoru IMAI, Emiko TACHIKAWA, Makoto FUNATSUKA,  
 Kitami HAYASHI, Hirokazu OGUNI, Makiko OSAWA,  
 Michiko KAJIMOTO\* and Hisao MIURA\*\*

Department of Pediatrics and \*Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University,  
 School of Medicine

\*\*Department of Pediatrics, Kitasato University, School of Medicine

A 7-year-old girl with Parry-Romberg syndrome (progressive hemifacial atrophy) was described. She had cutaneous changes on her right forehead that began at 3 years of age, and slowly progressive hemifacial atrophy. Epileptic seizures were first noted at 6 years of age and were intractable including various type of myoclonic seizure, myoclonic astatic seizure, atypical absence, and generalized tonic clonic seizures. EEG showed frequent bi-frontal dominant diffuse spike and wave activity both when awake and asleep. Brain CT revealed multiple intracranial calcifications and frontal bone change ipsilateral to hemifacial atrophy. MRI revealed increased signals on T2 weighted images mainly in the white matter of the right hemisphere and also in the left temporal lobe. Antinuclear antibody (ANA) was positive in serum and local IgG production in the cerebrospinal fluid was increased. Ketogenic diet provided partially control of her epileptic seizures. Previous descriptions of Parry-Romberg syndrome of early onset complicated with epilepsy were reviewed in relation to the present case, and the etiology, neurological complications and intracranial findings in Parry-Romberg syndrome were discussed.

### はじめに

Parry-Romberg 症候群 (PRS) は 1825 年 Parry<sup>1)</sup>

が初めて報告し，1846 年 Romberg<sup>2)</sup>がその臨床像  
 を詳細に報告した症候群で，進行性顔面半側萎縮

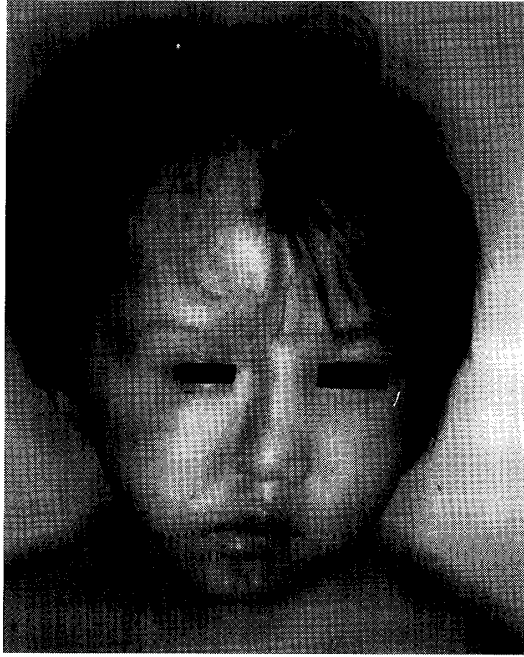


図1 入院時顔貌

症とも呼ばれている。通常、10歳代に顔面半側の萎縮で発症し、皮膚、皮下組織、筋肉、骨、軟骨の一部ないし全部の萎縮変性が進行する。進行は緩徐であることが多く、約3~10年位で停止し、結果として残る形態異常の程度は様々である。病因については、未だ一定の見解はない。神経学的合併症が約15%にみられ、てんかん発作が最も多い<sup>3)</sup>が、難治例の報告は稀である。中枢神経病変としては、顔面罹患側と同側の脳半球萎縮や石灰化を伴うことが多い<sup>4)5)</sup>。今回我々は、幼児期に発症し、MRIで両側に脳白質病変を認め、難治性てんかんを合併したPRSの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

**症例：**7歳7カ月 女児、

**主訴：**痙攣発作（ミオクロニー発作、ミオクロニー失立発作、全身性強直間代性発作、非定型欠神発作）、右側顔面萎縮、知的退行。

**家族歴：**母方祖父が脳梗塞で死亡。

**妊娠出生歴：**在胎42週、正常分娩、出生時体重2,660g、仮死はない。

**既往歴：**頭部、顔面の外傷の既往はない。

**発達歴：**頸定4カ月、座位6カ月、独歩12カ月、

二語文2歳。

**現病歴：**3歳6カ月時、右前額部に紅斑が出現し、前医で皮膚生検の結果、強皮症と診断された。ステロイド外用薬を塗布していたが、皮膚病変は徐々に右顔面全体に進行し、右の前頭部の脱毛と顔面の萎縮が出現した。

6歳時、歩行時に膝の伸展が保持できず、急に屈曲し、がくっと崩れて転倒したり、食事中に一瞬体幹を前屈させる発作が出現した。前医で、てんかんの診断下に抗痙攣剤投与が開始された。クロナゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミドが単独あるいは併用で投与されたが、発作は抑制されず、1日4~5回、朝に多くみられた。また、この時期は普通に幼稚園に通い、ひらがなの読み書きもできていたが、発作出現後からはボーッとすることが多くなり、友達と遊ぶことも少なくなった。

6歳6カ月時、眠気や興奮が強くみられ、抗痙攣剤の副作用を心配した両親の判断で断薬したところ、転倒する発作が1日10回以上に増加し、さらに転倒発作に引き続く全身性強直間代性発作や欠神発作も出現した。

6歳9カ月時、てんかん発作の精査治療目的で前医に入院し、ミオクロニー発作、ミオクロニー失立発作、非定型欠神発作、全身性強直間代性発作の4種の発作型が確認された。バルプロ酸ナトリウム投与が再開され、全身性強直間代性発作は明らかに減少（1回/週）し、他の発作もやや減少（10回/日）したが、同時期より一人で着替えや洗顔が不可能となり、表情が乏しい、ひらがなの読み書きができない等、知的退行が更に進行した。

7歳時、両親の判断で再び断薬し、ボーッとした状態はやや軽減したものの発作回数が増加した。今回、両親がケトン食による治療を強く希望し、当科に入院となった。

**入院時現症：**身長116cm（-1.26SD）、体重24.4kg（+0.13SD）、頭囲48.0cm（-2.57SD）。顔貌は右顔面全体の萎縮、特に右前頭部、頬部の皮膚硬化を認めた。右前頭部の脱毛、右前頭骨の菲薄化、頬部下2/3の軟部組織の隆起と一部毛細血管の拡張、右鼻翼欠損がみられた（図1）。顔面の発汗異

常はなかった。右眼球は軽度陥没し、右対光反射はやや緩徐であった。津守稲毛式発達評価では、MA2歳10カ月、DQ37であった。他に神経学的異常所見は認めなかった。

**血液検査所見：**血液一般、生化学検査には異常所見はみられなかった。免疫学的検査では、抗核抗体320倍、抗セントロメア抗体陰性、抗Scl-70抗体陰性であった。

**髄液検査所見：**蛋白は正常範囲であったが、IgG index 1.04(正常0.6以下)と上昇していた。oligoclonal bandは検出されなかった。髄液中乳酸、ピルビン酸、myelin basic proteinは正常であった。

**脳波所見(図2上)：**発作間欠時、脳波は覚醒、睡眠時とも両側前頭部優位な全般性高振幅徐波、棘徐波複合が頻発し、特に傾眠期では連続性であった。

**頭部CT(図3)：**右前頭骨の変形と右大脳半球の多発性の石灰化を認めた。

**頭部MRI(図4)：**右大脳半球の前頭葉の一部を除き半卵円を中心に広範囲と、左後頭葉白質の一部にT2高信号域を認めた。

**SPECT(図5)：**両側側頭葉、頭頂後頭葉移行部(特に右側)の血流低下を認めた。

**眼底所見(図6)：**右眼底に点状出血、血管腫様変化を認めた。

**皮膚生検組織所見(図7)：**3歳6カ月時、強皮症と診断された当時の皮膚組織では、真皮中層以下の膠原繊維の増生と付属器周囲の形質細胞を主体とした細胞浸潤を認めた。

**治療経過：**入院後ケトン食を開始し、尿中ケトン増加とともに、1日10～30回あったミオクロニー発作、ミオクロニー失立発作は1日10回以下に減少し、毎朝の全身性強直間代発作もみられなくなった。脳波上も覚醒時の高振幅徐波は減少し、基礎波の改善を認め(図2下)、それに伴い行動面も改善した。しかし、退院後、尿中ケトンの低下に伴い発作頻度が増加し、ケトン食を家庭で継続することが困難となってきたためケトン食を中止し、現在抗痙攣剤投与で経過観察中である。

## 考 察

PRSにおける神経学的合併症はてんかん発作が最も多く、他に片麻痺、半側感覚脱失、顔面麻痺、顔面神経痛、半盲、失語などがある。てんかん発作の多くは、顔面萎縮と反対側の部分発作である<sup>3)</sup>。

現在までに報告されたPRSのてんかん合併例との比較を表に示す<sup>5)~9)</sup>。表の報告例では、発作型は単純または複雑部分発作とそれに伴う二次性全般化を呈し、高橋ら<sup>9)</sup>の症例を除き、いずれも抗痙攣剤投与で発作は抑制されている。それに対し本症例では、ミオクロニー発作、ミオクロニー失立発作、非定型欠神発作、全身性強直間代発作と多彩な全般性の発作型を呈し、抗痙攣剤投与では発作の抑制が困難であった。発作が難治であった本症例と高橋ら<sup>9)</sup>の症例は、ともに脳内石灰化が多発性であり、さらに本症例ではMRIで中枢神経病変が顔面罹患側と反対側にも及んでいた。この中枢神経病変の拡大が発作の難治化の主要因となっていると考えられた。

PRSに合併する中枢神経病変について、CTでは顔面萎縮と同側の大脳半球萎縮、石灰化が多いが、反対側に石灰化を認めたという報告<sup>10)</sup>もある。本症例ではCTで顔面萎縮と同側の多発石灰化を認めた。PRSに脳内石灰化を認めた報告は多いが、本症例のように多発石灰化を呈する例の報告は少ない。

また、MRIでは顔面萎縮と同側の大脳白質のT2高信号を示すことが多い<sup>5)8)</sup>が、本症例は反対側白質にもT2高信号域を認めた。PRSにおいて中枢神経病変を両側に認めたという報告は他にみあたらないが、Luerら<sup>11)</sup>は、限局性強皮症に合併した中枢神経病変として、顔面罹患側に加え反対側白質にもT2高信号域を呈した、本症例に非常に類似した症例を報告している。Luerら<sup>11)</sup>は、硬化を伴った皮膚病変、Raynaud現象、抗核抗体、oligoclonal IgGが陽性であったことなどから、原疾患をPRSではなく、限局性強皮症として報告している。本症例の皮膚病変も過去の皮膚組織所見から強皮症として矛盾はなく、Luerら<sup>11)</sup>の症例と類似した病態であったと考えられる。

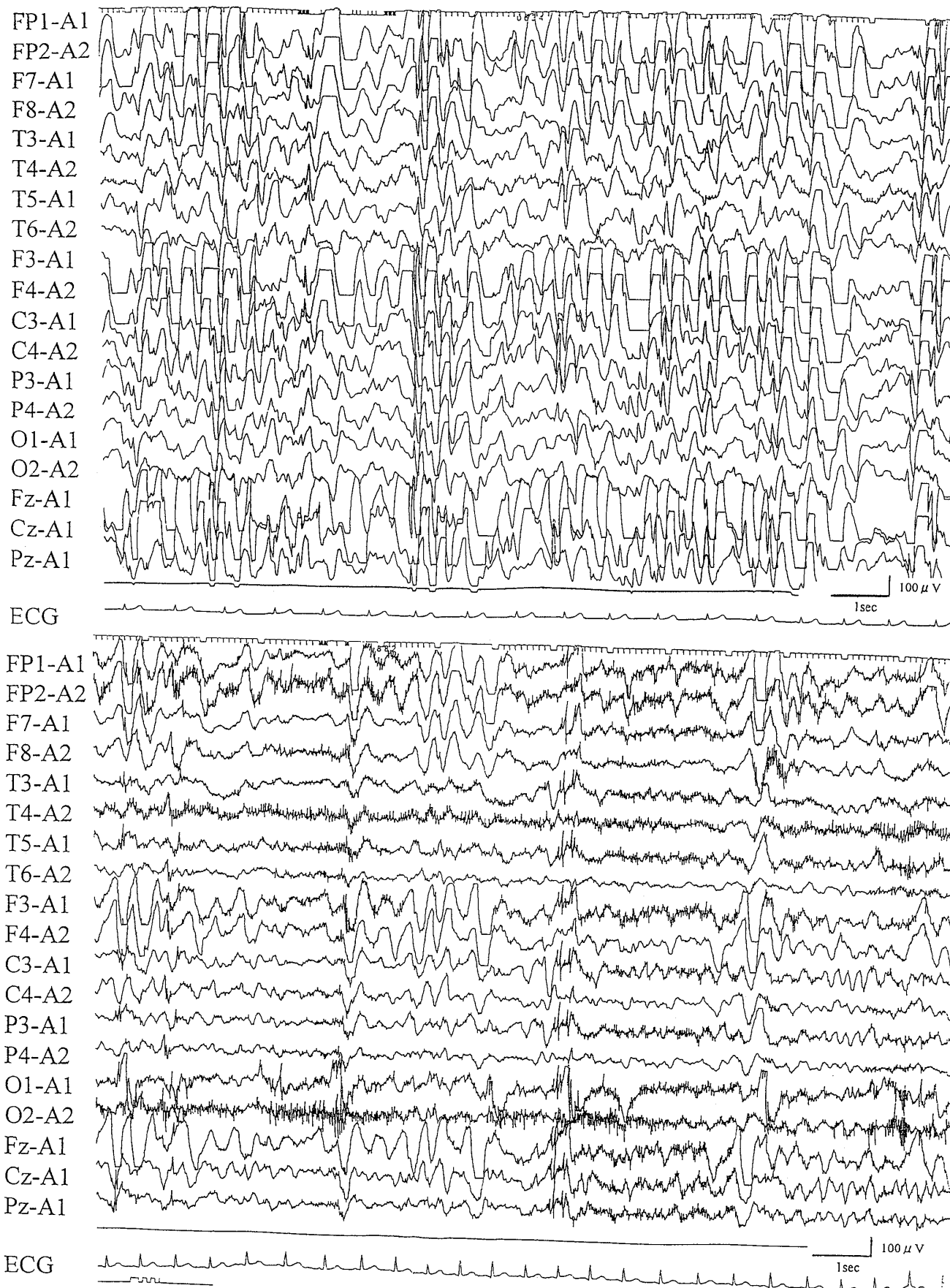


図2 覚醒時脳波所見

上：ケトン食前，両側前頭部優位な全般的な高振幅徐波，棘徐波複合が頻発し，特に傾眠期では連続性であった。下：ケトン食12日目，高振幅徐波は減少し，基礎波の改善を認める。

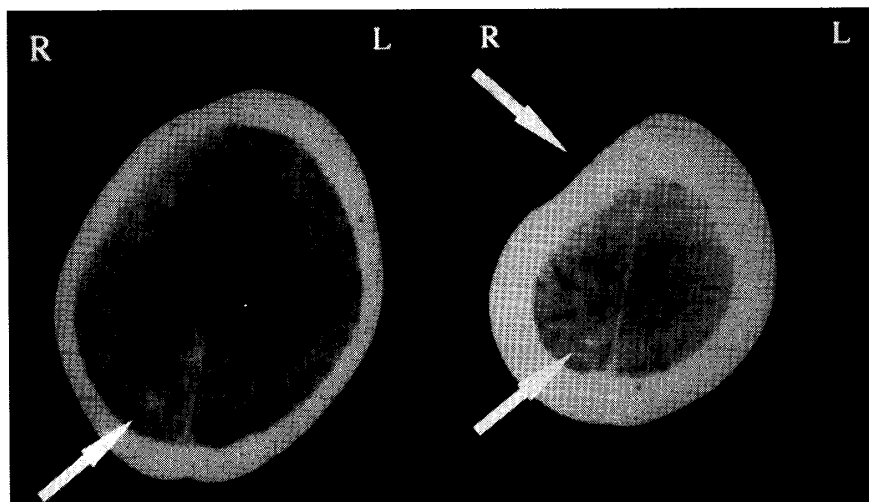


図3 頭部 CT

右前頭骨の変形と右大脳半球の多発性の石灰化を認める。

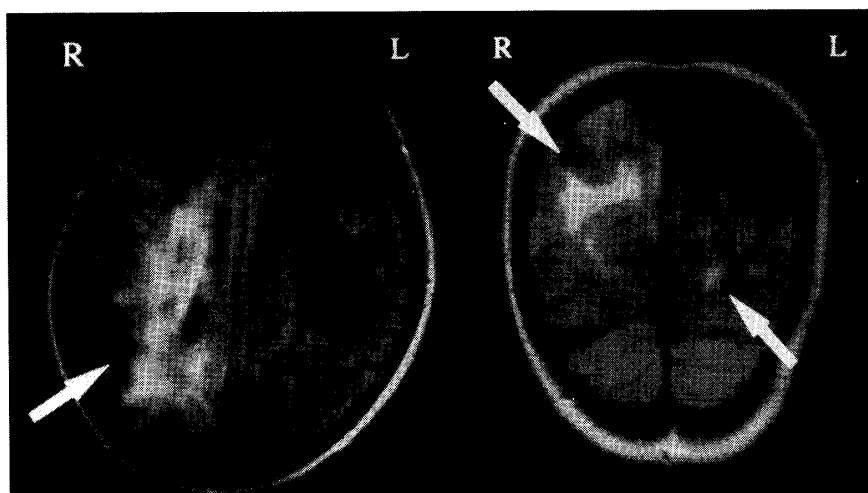


図4 頭部 MRI

右大脳半球の前頭葉の一部を除く半卵円中心の広範囲と左後頭葉白質の一部に T2 高信号域を認める。

PRS の病因に関して、強皮症説、神経皮膚症候群説、交感神経説などが考えられているが、未だ一定の見解はない。

強皮症説については、PRS 症例において皮膚病理組織での炎症性細胞浸潤や血清中の抗核抗体陽性例を多く認めることから、PRS が限局性強皮症の垂型であるとする報告が多い。Garcia de la Torre ら<sup>12)</sup>は PRS14 例の血清免疫学的異常について検討し、抗核抗体が 57%、リウマチ因子が 36%に陽性を示したことから PRS が自己免疫的機

序に基づいた膠原病類似疾患であると述べている。また Lehman<sup>13)</sup>は、限局性強皮症に対して有効である抗炎症治療が PRS に対しても有効である可能性を示唆している。本症例においても抗核抗体は陽性であり、髄液中の IgG index が高値であることから、病因として強皮症に類似した自己免疫的な病態が考えられた。そして、今後も症状が進行する場合は、ステロイド療法など抗炎症治療を考慮する必要があると考えられた。

神経皮膚症候群説について、Chung ら<sup>14)</sup>は PRS

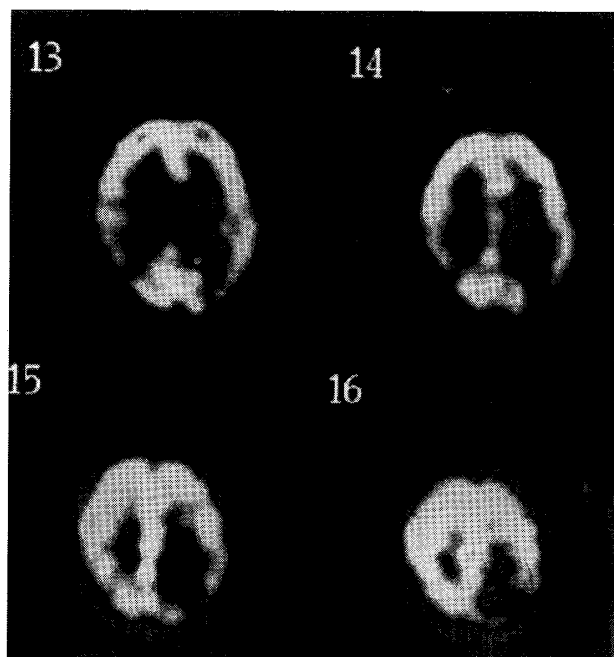


図5 SPECT

両側側頭葉，頭頂後頭葉移行部（特に右側）の血流低下を認める。



図6 眼底所見

右眼底に点状出血，血管腫様変化を認める。

を限局性強皮症の特殊型とした上で，中枢神経病変を合併した剣創状強皮症の脳生検の病理所見を検討し，その本態は vascular dysgenesis であり，本症が Sturge-Weber 症候群に類似した神経皮膚症候群に含まれる可能性を示した。また Wolf<sup>3)</sup>は典型的 PRS 症例の脳生検所見で microscopic vascular malformation を認めている。PRS に脳内石灰化を多く認めることも Sturge-Weber

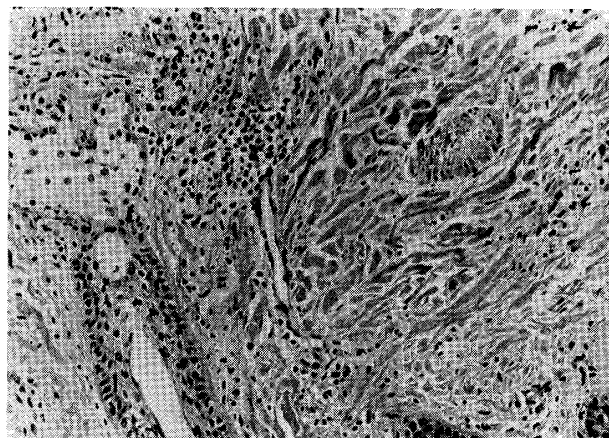


図7 皮膚生検組織所見（3歳6カ月）

真皮中層以下の膠原線維の増生と付属器周囲の形質細胞を主体とした細胞浸潤を認めた。

症候群と共通した点であり，今後，更に PRS に関する病理組織学的知見が集積されることにより，神経皮膚症候群との関係が明らかにされるものと期待される。

交感神経説については，PRS に Horner 症候群，血管運動障害，発汗調節障害などの交感神経症状を伴っている症例があることから，交感神経の慢性刺激状態が顔面萎縮の原因となっている可能性が示唆されている。顔面罹患側の星状神経節ブロックを継続したところ，約1年の経過で顔面萎縮，色素沈着が軽減したという報告<sup>15)</sup>もある。しかし，本症例では Horner 症候群や発汗異常は認めず，この説には合致しない。

このように，PRS の病因は様々な説が議論されている。PRS 自体，顔面半側の萎縮という症状は共通であるが，多様な原因に基づく一つの症候群である可能性が示唆された。

#### まとめ

幼児期に発症し，両側の中枢神経病変，難治性てんかんを合併した PRS の1例を経験した。本症例の病態としては自己免疫的機序による慢性炎症性病変が疑われ，本症が限局性強皮症の亜型であることが示唆された。

本稿の要旨は第40回日本小児神経学会（1998年6月6日，横浜）において発表した。

表 自験例と過去に報告されたてんかん合併例との比較

	自験例	Fry ら <sup>5)</sup>	梅本ら <sup>6)</sup>	Derex ら <sup>7)</sup>	Taylor ら <sup>8)</sup>	高橋ら <sup>9)</sup>
発症年齢(歳)	3	2.5	1	1	1.5	15
性別	F	F	F	F	F	M
病側	R	R	L	L	R	R
てんかん発作型	Myoclonic sz, GTCS Atypical absence	Focal sz with sGTCS	SPS 疑い 右上下肢一過性 麻痺	CPS	Generalized sz CPS	SPS sGTCS
てんかん初発(歳)	6	6.5	4	9	2	16
精神遅滞	IQ37	?	?	IQ71	?	なし
頭部 CT 上石灰化	右半球多発	右前頭部	左頭頂後頭部	左頭頂前頭部	右側頭葉	右半球多発
頭部 MRI	右半球と左側頭葉 白質 T2 高信号域	右前頭葉白質の T2 高信号域	左眼球陥凹	左孔脳症 左半球委縮	右側頭葉に mixed signal area	右半球委縮
EEG	両側前頭部優位の DSSW, HVS	?	左前頭部徐波 左中心部散発 性棘波	左側頭部の 棘徐波複合	左優位の高振幅 徐波	右後頭部鋭波 右半球優位徐波
抗核抗体	320 倍	40 倍	—	—	?	—
CSF	IgG index↑	?	?	正常	?	?
皮膚生検	真皮中～深い層の 形質細胞浸潤 膠原線維の増生	?	?	皮下組織の減少 血管の異常	?	非特異的慢性炎症 膠原繊維増生
染色体	46XX	?	?	46XX	?	?

GTCS: generalized tonic clonic seizure, SPS: simple partial seizure, CPS: complex partial seizure,

sGTCS: secondarily generalized tonic clonic seizure, DSSW: diffuse spike and slow wave, HVS: high voltage slow wave, Sz: Seizure.

## 文 献

- 1) **Parry CH**: Collections from the unpublished medical writings of the Late Caleb Hillier Parry. p 178, Underwoods, London (1825)
- 2) **Romberg HM**: Trophoneurosen, Klinische Ergebnisse. A Forstner, pp75-81, Berlin (1846)
- 3) **Wolf SM, Verity MA**: Neurological complications of progressive facial hemiatrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **37**: 997-1004, 1974
- 4) **Terstegge K, Kunath B, Felber S et al**: MR of brain involvement in progressive facial hemiatrophy (Romberg Disease): Reconsideration of a syndrome. Am J Neuroradiol **15**: 145-150, 1994
- 5) **Fry JA, Alvarellos A, Fink CW et al**: Intracranial findings in progressive facial hemiatrophy. J Rheumatol **19**: 956-958, 1992
- 6) **梅本正和, 地頭所保, 池澤 誠ほか**: 幼児期発症の進行性顔面片側萎縮症 (Parry-Romberg syndrome) の 1 例. 脳と発達 **24**: 397-399, 1992
- 7) **Derex L, Isnard H, Revol M**: Progressive facial hemiatrophy with multiple benign tumors and hamartomas. Neuropediatrics **26**: 306-309, 1995
- 8) **Taylor HM, Robinson R, Cox T**: Progressive facial hemiatrophy: MRI appearances. Dev Med Child Neurol **39**: 484-486, 1997
- 9) **高橋弘明, 米沢久司, 佐藤典子ほか**: 脳内多発石灰化, てんかん発作, 慢性炎症性皮膚変化を伴った進行性顔面半側萎縮症の 1 例. 脳神経 **48**: 671-675, 1996
- 10) **Asher SW, Berg BO**: Progressive hemifacial atrophy. Report of three cases, including one observed over 43 years, and computed tomographic findings. Arch Neurol **39**: 44-46, 1982
- 11) **Luer W, Jockel D, Henze T et al**: Progressive inflammatory lesions of the brain parenchyma in localized scleroderma of the head. J Neurol **237**: 379-381, 1990
- 12) **Garcia-de la Torre I, Castello-Sendra J, Esgleyes-Ribot T et al**: Autoantibodies in Parry-Romberg syndrome: A serologic study of 14 patients. J Rheumatol **22**: 73-77, 1995
- 13) **Lehman TJA**: The Parry Romberg syndrome of progressive facial hemiatrophy and linear scleroderma en coup de sabre. Mistaken diagnosis or overlapping conditions? J Rheumatol **19**: 844-845, 1992
- 14) **Chung MH, Sum J, Morrell MJ et al**: Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings. Ann Neurol **37**: 679-681, 1995
- 15) **藤原昭宏, 堀 義幸, 任 書楷ほか**: 星状神経節ブロックが有効であった Parry-Romberg 症候群の 1 症例. ペインクリニック **10**: 661-664, 1989