

## 多発性硬化症様症状を呈した成人型 Leigh 脳症

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学<sup>2</sup>東京理科大学理学部<sup>3</sup>東京女子医科大学医学部循環器内科学

シミズ	ユウコ	タケウチ	メグミ	オオタ	コウヘイ	ナガイ	チヨコ
清水	優子 <sup>1</sup>	竹内	恵 <sup>1</sup>	太田	宏平 <sup>2</sup>	永井	知代子 <sup>1</sup>
ヨシザワ	ヒロシ	サコムラ	ヤスナリ	ウチヤマ	シンイチロウ	イワタ	マコト
吉澤	浩志 <sup>1</sup>	迫村	泰成 <sup>3</sup>	内山	真一郎 <sup>1</sup>	岩田	誠 <sup>1</sup>

(受理 平成19年11月12日)

## A Case of Adult Leigh's Disease With Multiple Sclerosis-Like Symptoms

Yuko SHIMIZU<sup>1</sup>, Megumi TAKEUCHI<sup>1</sup>, Kohei OTA<sup>2</sup>, Chiyoko NAGAI<sup>1</sup>,  
Hiroshi YOSHIZAWA<sup>1</sup>, Yasunari SAKOMURA<sup>3</sup>, Shinichiro UCHIYAMA<sup>1</sup> and Makoto IWATA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine<sup>2</sup>Faculty of Science, Tokyo University of Science<sup>3</sup>Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Leigh's disease (subacute necrotizing encephalomyelopathy) is a progressive neurological disorder caused by mitochondrial dysfunction that occurs primarily in infancy and childhood and only rarely in adulthood. We report a 40-year-old-woman, who had been diagnosed as having multiple sclerosis (MS) at age 38 after developing several episodes of transient diplopia, ataxia, and facial weakness on the right side. She was admitted to our hospital due to stupor, nystagmus, diplopia, and fever. Neurological findings included stupor, ataxic speech, nystagmus, diplopia on the right horizontal gaze, hyperreflexia on the dominant right side, bilateral extensor plantar responses, hypoesthesia on the left side of the face and extremities, hypermetria on the extremities, the presence of Romberg's sign, and ataxic gait. Brain MRI showed abnormal lesions in the peri-third ventricle, the periaqueductal gray matter of the midbrain, the hypothalamus, and the pontine tegmenta on the right side. The cerebrospinal fluid (CSF) contained 96 mg/dl protein and increased IgG. Serum and CSF lactic acid and pyruvate levels were increased. Aerobic testing was positive; muscle biopsy and mitochondrial DNA analysis were negative. <sup>123</sup>I-BMIPP myocardial images detected reduced uptake in the anterior-wall and apical portion. The myocardial biopsy revealed degeneration of myocardial fibers and mitochondrial abnormalities, such as increased size and abnormal inclusions. Therefore, adult Leigh's disease was diagnosed. The patient died unexpectedly due to acute respiratory failure at age 42. An autopsy was not performed. In patients with MS-like symptoms and MRI findings in the midbrain, brain stem, and basal ganglia, the possibility of adult Leigh's disease should be considered.

**Key words:** adult Leigh's disease, multiple sclerosis, midbrain, myocardial biopsy, mitochondria

## はじめに

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は視神経、脊髄、脳などの中枢神経系に脱髄を起こす自己免疫性神経疾患であり、その発症年齢は20~40歳代の女性に多い。今回われわれは、中脳水道、第3脳室周辺に特異な異常陰影を認め、再発・寛解を繰り返し、

当初はMSと診断されていたが後に、頭部MRI画像と心筋生検の結果から、ミトコンドリア脳筋症のひとつである成人型Leigh脳症<sup>1)</sup>と診断した貴重な症例を経験した。多発性硬化症と鑑別を要する疾患として、ミトコンドリア脳筋症は重要である。今回、多発性硬化症とLeigh脳症について若干の文献的

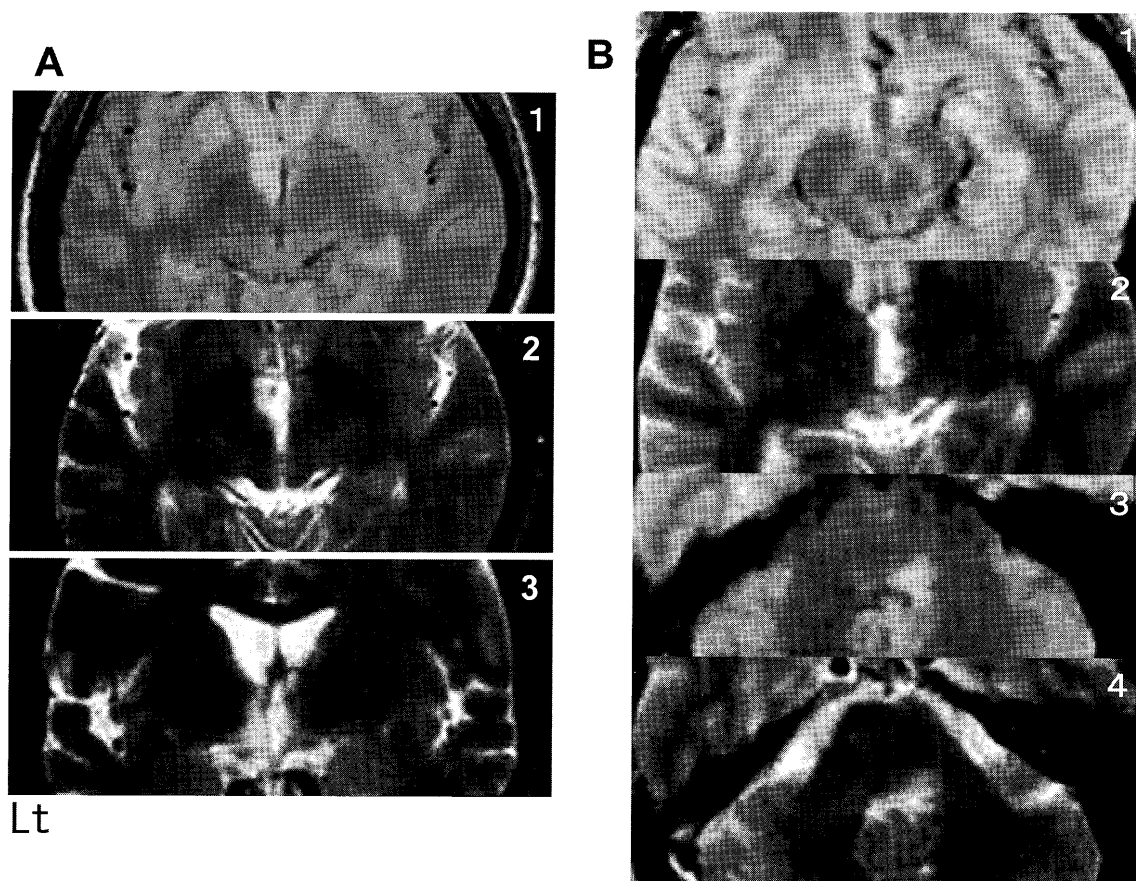


図1 頭部MRI (1)

A : 39歳3月, A病院受診時のMRI. 第三脳室左側, 視床下部に高信号域を認める (1: FLAIR, 2と3: T2強調画像).

B : 39歳10月, B大学病院入院時. 第三脳室周囲両側と右橋被蓋部に高信号域を認める (1と3: プロトン強調画像, 2と4: T2強調画像).

考察を加え報告する.

### 症 例

**患者:** 40歳女性.

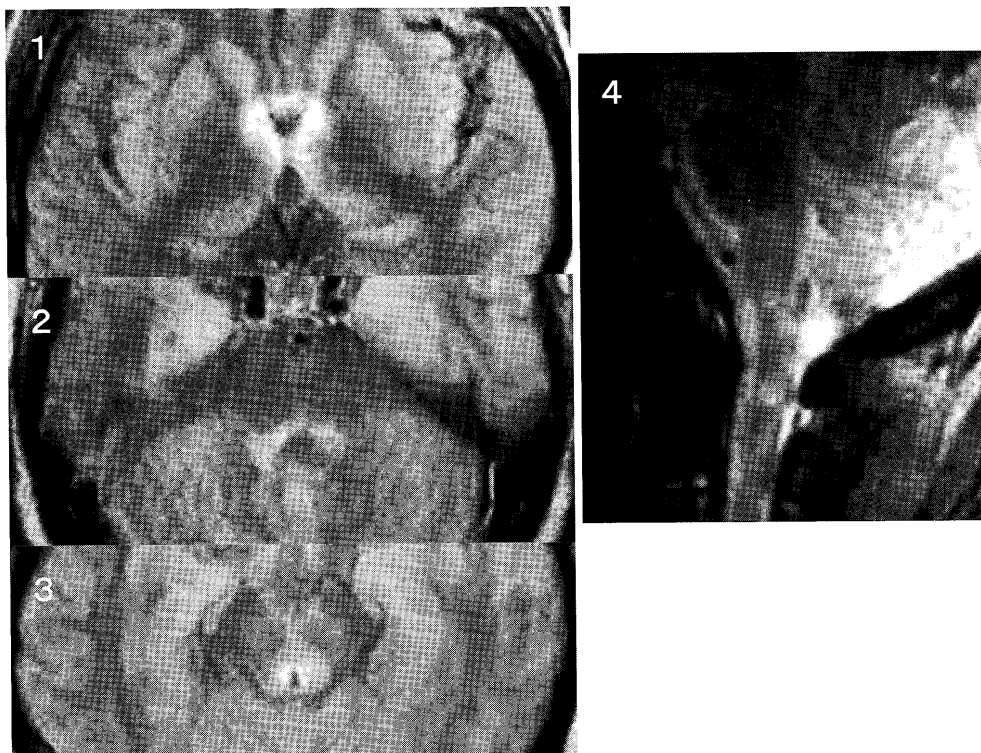
**主訴:** 左視力低下, 発熱, 意識障害. 家族歴, 既往歴に特記すべきことはない.

**現病歴:** 38歳時40度の発熱があったが, 市販薬で軽快した. 同年11月に吐き気, 嘔吐, 食欲低下があったが放置した. 39歳, 1月に頭痛, 嚥下障害, 構音障害があり, A病院で無菌性髄膜炎と診断され, プレドニゾロン (prednisolone; PSL) の内服で軽快した. 3月, 吃逆と背中に電気が走るような電撃痛が出現し, A病院を受診し, 頭部MRIで第3脳室左側に異常陰影を指摘された (図1). 9月に歩行時ふらつき, 複視, 右顔面麻痺があり, B大学病院を受診し, MSを疑われPSL投与を開始した. 10月, ふらつき, 複視, 右顔面麻痺の悪化と, 左半身のしびれ, 排尿障害がありB大学病院に入院した. 視覚誘発電位, 髄液検査と頭部MRIの結果からMSと診断

された. メチルプレドニン・ステロイドパルス療法 1g/日 3日間 (high-dose intravenous methylprednisolone; HIMP)と, 後療法としてPSLの内服を再開し症状は安定していたが, 40歳, 左視力低下, 発熱, 意識障害をきたし, 当院救急外来を受診し, 精査治療のため当科第1回緊急入院となった.

**入院時一般身体所見:** 体温37.6°Cの発熱以外特記すべき所見はない.

**神経学的所見:** 意識レベルはJapan Coma Scale I-10, 失調性構音障害があり, 脳神経系では右眼球の左側水平運動遅延を認めたが, 輻輳は可能であった. 視力は両側0.2で, 眼底は両側とも視神経萎縮があり耳側蒼白を認めた. 運動系は左Barre徴候陽性, 四肢腱反射右優位に亢進, Babinski徴候は両側陽性, 感覚系は左顔面, 左上肢体幹で表在覚低下があり, 協調運動は四肢でhypermetriaを認めた. 起立歩行はRomberg徴候陽性で片足立ち不可能, 自律神経系では排尿障害を認めた.



Lt

図2 頭部MRI (2)

40歳6月，当科第1回入院時．頭部MRI 第三脳室周囲，橋被蓋部，中脳水道まで高信号域が認められる (1～3:プロトン強調画像)．延髄から頸髄C2レベルにかけて高信号域を認める (4: T2 強調画像)．

**入院時検査所見：**血算では白血球  $12,800/\text{mm}^3$ ，赤血球  $673 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン  $17.2\text{mg}/\text{dl}$  と高値であった．血液生化学は血糖  $347\text{md}/\text{dl}$  と高値で，HbA1c は  $6.1\%$  と軽度上昇していた．CK，肝胆道系酵素は正常，CRP は陰性であった．免疫学的検査では抗核抗体 20 倍以外その他の自己抗体はすべて陰性，末梢血リンパ球 CD 4/8 比は正常，髄液検査では細胞数  $1.3/\text{mm}^3$  と正常であったが，蛋白は  $96\text{mg}/\text{dl}$  と上昇，IgG index は  $0.68$  と高値で albumin quotient は  $16.6$  と亢進し，blood brain barrier の透過性亢進を認めた．電気生理学的検査では，脳波は，中等量の  $8\text{Hz}$  slow  $\alpha$  波に少量の  $9\text{Hz}$   $\alpha$  波と  $6\sim 7\text{Hz}$  の  $\theta$  波が混在し，軽度徐派化が認められた．聴覚脳幹反応では左 III～V 波頂点潜時の延長があり，上部脳幹伝導障害が疑われた．視覚誘発電位は，左 P100 が  $134.1\text{ms}$  と潜時が延長し，右 P100 は導出されず，右優位の視神経障害が示唆された．電気眼振計 (EOG) では，開眼，閉眼時に nystagmus discharge，saccade で over shoot，pursuit で ataxic pattern を認めた．

頭部MRIを図1，2に示す．39歳，はじめてA病院で施行された頭部MRIは，FLAIRとT2強調画像で第3脳室周囲左側と視床下部の高信号域を認め(図1)，その5ヵ月後のB大学病院入院時のMRIでは病変は第3脳室両側と右被蓋部に及んでおり，このときにMSと診断された．40歳6月 発熱，意識障害で当科第1回入院時のMRIでは，第3脳室，橋被蓋部から中脳水道にまで異常陰影は拡大し，延髄から頸髄C2レベルにも異常陰影が確認された(図2)．いずれも造影効果は認められなかった．

**入院後臨床経過 (図3)：**当科第1回入院時，意識障害，発熱は頭部MRIの所見から視床下部，脳幹網様体の病変に起因し，眼球運動障害は中脳被蓋，左顔面，上肢と体幹の感覚障害は延髄頸髄の病変に起因するものと判断した．これまで再発寛解を繰り返している経過と髄液の蛋白上昇，IgG index 高値から当初は多発性硬化症の治療に準じ，HIMPを2クール施行，PSL  $50\text{mg}/\text{day}$  の投与を開始した．しかし，MRI画像でMSに典型的な深部白質の脱髄巣が経過中に認められず，第3脳室周囲を中心とした

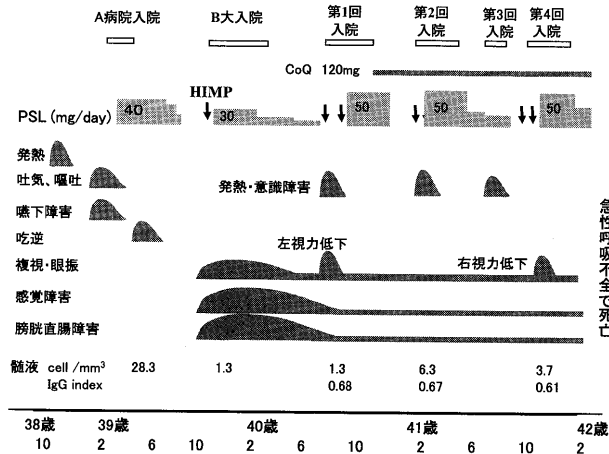


図3 臨床経過

PSL: prednisolone, HIMP: high-dose intravenous methylprednisolone.

非典型的な病巣が主体であったため、ミトコンドリア脳筋症を疑い精査を行った。血清の乳酸23.5(正常値4~16.2) mg/dl, ピルビン酸2.3(正常値0.3~0.9) mg/dl, 髄液の乳酸13.3(正常値9~25) mg/dl, ピルビン酸1.42(正常値0.62~1.2) mg/dlといずれも高値であったため、エアロビクテストを施行したところ、本例では健常人と比較して明らかに乳酸、ピルビン酸ともに高値を示した(図4)。この結果からミトコンドリア脳筋症を考え大腿四頭筋の筋生検を行った。筋病理所見は、全体的に筋線維は小径化しており、軽度大小不同とtype2 fiber atrophyを認めたが、ragged-red fiber, CCO活性の低下、ミトコンドリア濃縮現象、SDH-reactive blood vessels(SSV)などは認められず、明らかなミトコンドリア異常は検出されなかった。次にミトコンドリア脳筋症の心合併症の検索のために心エコー、ホルター心電図、トレッドミルテストを施行したがいずれも正常、しかし $\beta$ -methyl-p(<sup>125</sup>I)iodophenyl-pentadecanoic acid (<sup>125</sup>I-BMIPP) 心筋シンチグラフィで前壁、心尖部で集積低下が認められ(図5)、心筋病変が疑われたため、心筋生検を施行した。なお心カテテル検査ではejection fraction 68%と正常、心血管造影では異常所見はなかった。心筋生検の結果では(図6) HE染色では心筋の錯綜配列と樹枝状分岐などの配列の構築異常と、血管周囲の間質の線維化を認め、Mallory-Azan染色では間質の線維化と心筋線維の粗鬆症化を認めた。電顕像では、ミトコンドリアの大小不同と数の増加があり、内部に異常封入体がある円形の巨大なミトコンドリアを認めた。以上より

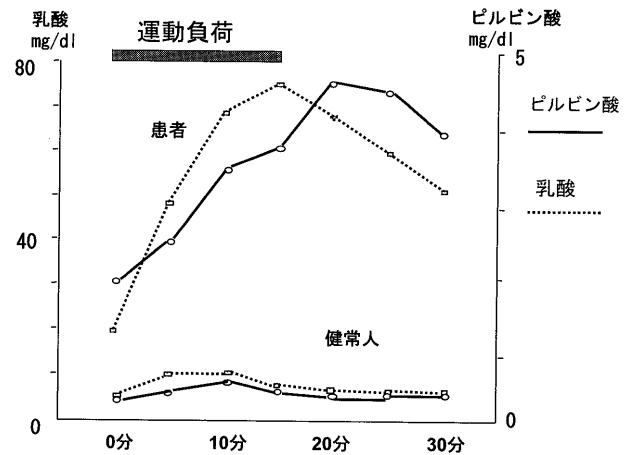


図4 エアロビクテストの結果

患者の血清中乳酸・ピルビン酸は健常人と比較し、明らかに高値であった。

本例の心筋病変はミトコンドリア異常が関連していると考えた。尿有機酸、末梢血呼吸鎖系酵素、カルニチン、PDHC活性は正常、ミトコンドリアDNA分析では3243, 8993, 11778に遺伝子点変異は認められなかった。

本例は、特異的な頭部MRI所見、血中髄液中の乳酸、ピルビン酸高値、心筋生検のミトコンドリア異常を認めたことから成人型Leigh脳症と診断し、コエンザイムQの投与を開始した。その後の臨床経過(図2)であるが、発熱、意識障害で、当科に計4回入退院を繰り返した。髄液IgG indexはいずれの入院時も高値であった。HIMPとPSLの投与で一旦症状は軽快していたが、42歳自宅で窒息し、急死した。剖検は施行されていない。

#### 考 察

本例は38歳時、上気道炎後の脳幹症状で初発、その後視神経炎、眼球運動障害などの症状の再発寛解を繰り返し、MSと診断されていた。しかし40歳ごろから意識障害、発熱が症状の主体となり、入退院を繰り返し、急性呼吸不全で急死した。MRIでは第3脳室、中脳水道、橋被蓋部に造影効果を伴わないT2, FLAIR, プロトン強調画像で高信号域の病巣を認め、血清と髄液中の乳酸ピルビン酸高値、エアロビクテスト陽性、心筋生検でミトコンドリア異常が認められたことから、成人型Leigh脳症<sup>1)</sup>と診断した。

Leigh脳症は、病理学的には、subacute necrotizing encephalomyelopathyと呼ばれており、剖検脳で確定診断される、主に乳幼児に発症する亜急性脳

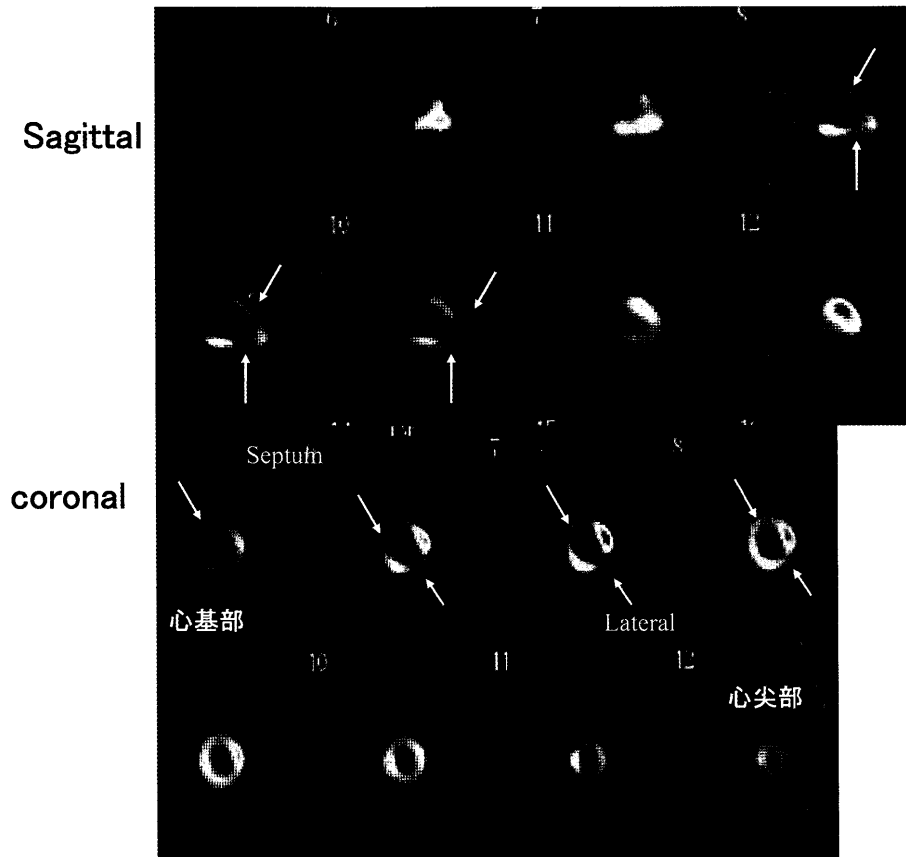


図5 BMIPP 心筋シンチグラフィー  
前壁，心尖部でヨード脂肪酸の集積低下を認めた（矢印）。

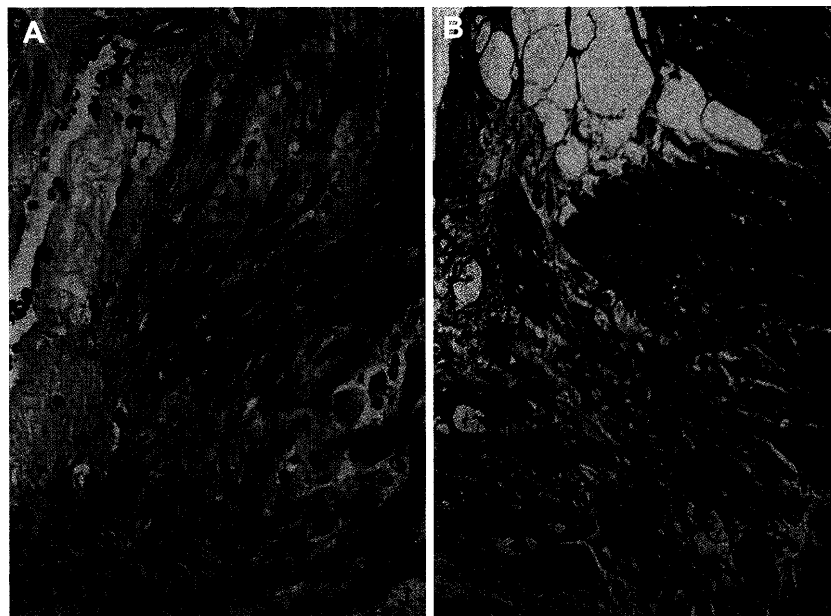


図6 心筋病理所見  
A：HE染色（倍率400倍），B：Mallory-Azan染色（倍率400倍）．心筋の錯綜配列と樹枝状分岐などの構築異常と血管周囲の間質の線維化を認めた．

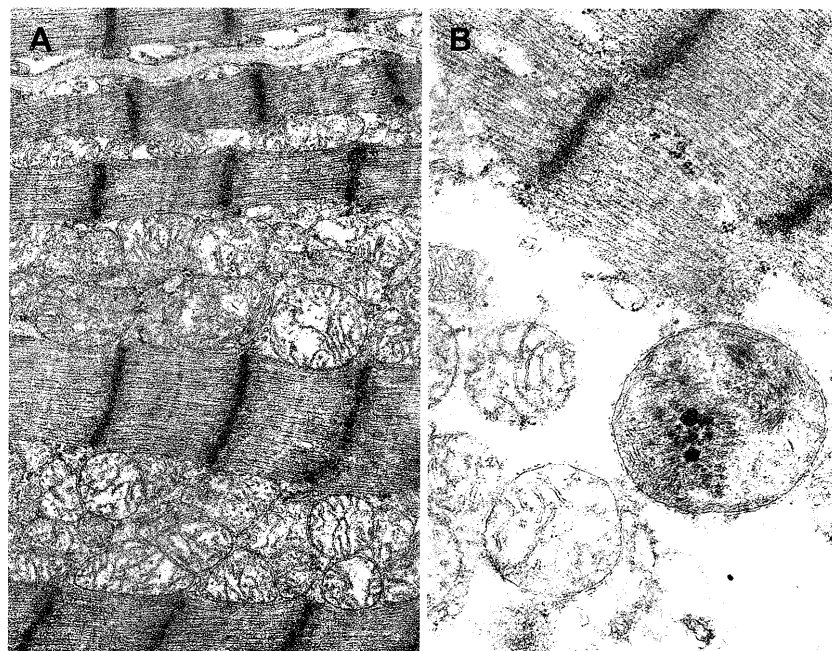


図7 心筋病理所見（電顕像）

A：ミトコンドリアの大小不同化と数の増加を認めた（倍率 25,000 倍）。

B：内部の異常封入体を認める円形の巨大ミトコンドリアを認めた（倍率 30,000 倍）。

症である<sup>2)</sup>。その病態は、ミトコンドリア異常による中枢神経系のエネルギー代謝障害と考えられており、ミトコンドリア脳筋症のひとつに分類されている。頻度は少ないが成人例も存在する<sup>1)</sup>。臨床症状は意識障害、嘔吐、嚥下障害、呼吸困難、眼球運動障害、運動失調など多岐にわたる<sup>3)4)</sup>。中枢神経の病理所見では脳幹被蓋部を中心とし、第3脳室周囲、大脳基底核、延髄オリブ核、小脳、脊髓中心灰白質、視神経に毛細血管の肥厚と増生が、またアストロサイトの増生を伴う壊死性病変が認められるのが特徴で<sup>5)~8)</sup>、頭部MRIでは上記の部位においてT2強調画像で高信号域が検出され、生前の診断の手がかりとなっている<sup>9)10)</sup>。検査所見では血清、髄液中の乳酸、ピルビン酸が高値で、筋病理ではミトコンドリア脳筋症で特徴とされる ragged-red fiber や SSV は認めず、cytochrome c oxidase 活性染色でも明らかな異常を認めないことが多い<sup>11)12)</sup>。ミトコンドリアDNA異常についてはこれまでT8993G<sup>4)</sup>、T8993C<sup>13)</sup>、T9176C<sup>14)</sup>、T9176G、A8344Gが報告されているが<sup>11)</sup>、検出されない症例も少なくない。

本例では臨床症状と特異的なMRI所見および検査結果は成人型 Leigh 脳症に特徴的であり、筋病理でミトコンドリア脳筋症に典型的な所見や、ミトコンドリアDNA点変異が認められなかったことも成人型 Leigh 脳症を否定する根拠にはならないと判

断した。本例では心筋シンチグラムで異常が検出され、心筋病理で異常ミトコンドリアを認めたことが特徴であり、所見はミトコンドリア脳筋症を示唆するものであった<sup>15)~17)</sup>。Leigh 脳症での心筋障害について記載している文献は少ないが、報告が散見される<sup>4)18)</sup>。本例の心筋障害の所見は貴重であると考えられた。

本邦でMRIを施行した成人型 Leigh 脳症の報告では本例を含め6例中4例が死亡しており<sup>4)19)~22)</sup>、予後は不良である(表)。神経症状は意識障害が多く、そのほか呼吸障害、視神経萎縮があるが、脳幹症状も含め多岐にわたる。乳酸・ピルビン酸は高値を示すが、筋病理で ragged-red fiber は1例のみ陽性で、成人型 Leigh 脳症は筋生検で診断がつきにくいのが特徴である。MRIでは本例と同じく中脳水道、第3脳室周囲、橋被蓋部の病変があり、そのほかオリブ核、大脳基底核にも病変が認められており、中ら<sup>19)</sup>と、Nagashimaら<sup>4)</sup>の症例では剖検で壊死性病変が確認されている。ミトコンドリアDNA異常が確認されているのはNagashimaら<sup>4)</sup>の1例のみである。

次にMSとLeigh脳症の鑑別診断についての考察を述べる。Pincusらの論文によればLeigh脳症の約25%に自然寛解があり<sup>23)</sup>、特に不完全再発・寛解を繰り返す症例は、MSと鑑別困難である<sup>5)20)24)</sup>。本例もステロイドにより症状の軽快をきたし、不完全再

表 本邦でMRIを施行した成人型 Leigh 脳症

	中ら <sup>19)</sup> (91)	錦織ら <sup>20)</sup> (91)	東ら <sup>21)</sup> (94)	神成ら <sup>22)</sup> (97)	Nagashima et al <sup>4)</sup> (99)	本例
年齢(性別)	15歳 M	21歳 W	35歳 W	58歳 W	43歳 W	40歳 W
転帰	死亡		死亡		死亡	死亡
主な症状	歩行障害 呼吸障害	眼振 視神経萎縮	意識障害	意識障害	難聴 めまい	意識障害
乳酸・ピルビン酸	血中↑ 髄液↑	髄液↑	不明	髄液↑	血中↑	血中↑ 髄液↑
RRF(骨格筋)	+	—	—	—	不明	—
MRI病変	基底核, 視床, 脳幹	中脳被蓋 基底核	脳幹被蓋 オリブ核, 基底核	基底核 大脳脚	視床 中脳水道 脳幹	第3脳室 脳幹被蓋 中脳水道
神経病理	壊死性病変		記載なし		壊死性病変	なし
ミトコンドリア異常	記載なし	PDH活性↓	—	—	T8993G	—

発・寛解を繰り返していた点がMSと診断されていた根拠のひとつと考えられた。矢崎ら<sup>5)</sup>は、本例と非常によく似た臨床経過を呈した成人型 Leigh 脳症の症例を報告している。症例は25歳女性、臨床経過は20歳から脳幹症状、視力低下、視神経萎縮があり、精神運動不安、発熱を繰り返していたがいずれもPSLの内服治療で軽快しており、臨床経過の再発寛解から間脳・脳幹型MSと診断されていた。しかし25歳で急死、全経過は5年であった。中枢神経病理では尾状核、淡蒼球、視床、視床下部、第3脳室周囲、乳頭体、中脳と延髄被蓋、橋、視神経に不規則な斑状の完全ないし不完全な壊死巣を認め、Leigh 脳症と診断された貴重な症例である。

成人型 Leigh 脳症はまれであり、これまでの報告から、診断も容易ではなく、本例のように非典型的なMSと診断され鑑別困難な症例もある。意識障害を主体とする多岐にわたる臨床症状を呈し、MRI画像で第3脳室周囲、視床下部、脳幹被蓋部に特徴的な病変が認められた場合、成人型 Leigh 脳症を念頭に置き、診断を慎重に行うべきであると考えられた。

### 結 語

頭部MRIで第3脳室、中脳水道周囲、脳幹被蓋部に病巣を認め、多発性硬化症様の臨床経過を呈した成人型 Leigh 脳症の貴重な症例を経験した。MRI所見、血清と髄液中の乳酸・ピルビン酸高値、心筋生検でミトコンドリア異常が認められたことから診断に至った。成人型 Leigh 脳症は非典型的なMSの鑑別診断として重要である。

### 文 献

1) Sipe JC: Leigh's syndrome: the adult form of subacute necrotizing encephalomyelopathy with predi-

lection for the brain stem. *Neurology* **23**: 1030-1038, 1973

- 2) Leigh D: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **14**: 216-221, 1951
- 3) Santorelli FM, Shanske S, Macaya A et al: The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh syndrome. *Ann Neurol* **34**: 827-834, 1993
- 4) Nagashima T, Mori M, Katayama K et al: Adult Leigh syndrome with mitochondrial DNA mutation at 8993. *Acta Neuropathol* **97**: 416-422, 1997
- 5) 矢崎光保, 十束支朗, 長尾栄一: 壊死性脳症成人例の臨床病理学的研究—臨床的に多発性硬化症と診断された1例について—. *臨精神医* **7**: 45-56, 1978
- 6) Bianco F, Floris R, Pozzessere G et al: Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease): clinical correlations with computerized tomography in the diagnosis of the juvenile and adult forms. *Acta Neurol Scand* **75**: 214-217, 1987
- 7) Cavanagh JB, Harding BN: Pathogenic factors underlying the lesions in Leigh's disease. *Brain* **117**: 1357-1376, 1994
- 8) Fulham M, Lawrence C, Harper C: Diagnostic clues in an adult case of Leigh's disease. *Med J Aust* **149**: 320-321, 1988
- 9) 有賀久哲, 高橋昭喜, 宮林重昭ほか: Leigh 症候群—CTおよびMR imagingにおける病変分布と経時的変化—. *Nippon Acta Radiologica* **56**: 839-845, 1996
- 10) Arai J, Tanabe Y: Leigh syndrome: Serial MR imaging and clinical follow-up. *AJNR* **21**: 1502-1509, 2000
- 11) 後藤雄一: ミトコンドリア病. *日臨(別冊 領域別症候群 IV)*: 496-502, 2000
- 12) Kumagai R, Ichikawa K, Yasui T et al: Adult Leigh syndrome: treatment with intravenous soybean oil for acute central respiratory failure. *Eur J Neurol* **6**: 613-615, 1999
- 13) De Vries DD, Engelen BGV, Gabreels GJ et al: A second missense mutation in the mitochondrial AT-Pase 6 gene in Leigh's syndrome. *Ann Neurol* **34**:

- 410-412, 1993
- 14) **Makino M, Horai S, Goto Y et al:** Confirmation that a T-to-C mutation at 9176 in mitochondrial DNA is an additional candidate mutation for Leigh's syndrome. *Neuromuscle Disord* **8**: 149-151, 1998
  - 15) **木原浩一, 中條政敬, 生野博久ほか:** ミトコンドリア筋症におけるヨード脂肪酸心筋シンチグラフィの臨床的検討. *核医* **29**: 453-461, 1992
  - 16) **高橋延和, 三谷勇雄, 住田晋一ほか:** ミトコンドリア筋症における Iodine-123-15 (p-Iodophenyl)-3 (R,S)-Methyl-Pentadecanoic Acid 心筋イメージングの定量的消化の臨床的意義. *J Cardiol* **31**: 1-10, 1998
  - 17) **四谷寛彦, 福田信夫, 武市直樹ほか:** ミトコンドリア遺伝子異常による心筋症の1例: 各種画像診断法による病態評価. *J Cardiol* **31**: 109-114, 1998
  - 18) **Sweeney MG, Hammans SR, Duchon LW et al:** Mitochondrial DNA mutation underlying Leigh's syndrome: clinical, pathological, biochemical, and genetic studies of patient presenting with progressive myoclonic epilepsy. *J Neurol Sci* **121**: 57-65, 1994
  - 19) **中 隆, 藤村晴俊, 芳川浩男ほか:** ミトコンドリア異常をみとめた Leigh 脳症の1剖検例. *Neuropathology* **11** (第32回学術研究会一般演題抄録討論): 295-296, 1991
  - 20) **錦織悦子, 木村臣良, 細川 武ほか:** 興味ある MRI 像を呈し Leigh 脳症が疑われた成人例. *都医雑誌* **44**: 673-675, 1991
  - 21) **東 靖人, 東 徹, 菅谷広司ほか:** Leigh 脳症の一部剖検例. *臨神経* **34**: 960, 1994
  - 22) **神成一哉, 三浦裕之, 迫村英明:** T1 強調画像で線条体と大脳脚に高信号域を認めた Leigh 脳症の成人例. *神経内科* **46**: 501-505, 1997
  - 23) **Pincus JH:** Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease). *Dev Med Child Neurol* **14**: 87-101, 1972
  - 24) **Dunn HG, Dolman CL:** Necrotizing encephalomyelopathy. *Neurology* **19**: 536-550, 1969