

臨床報告

複雑部分発作をくり返し、CT・MRI上経時的变化を
認めた小児多発性硬化症の1例

東京女子医科大学 神経内科学教室 (主任:丸山勝一教授)

スギシタ ユウコ ウチヤマシンイチロウ キタムラ エイコ
杉下 裕子・内山真一郎・北村 英子
コバヤシ イツロウ タケミヤ トシコ マルヤマ ショウイチ
小林 逸郎・竹宮 敏子・丸山 勝一

(受付 昭和63年1月8日)

A Child Case of Multiple Sclerosis with Recurrent Partial Complex
Seizure and Sequential Alteration on CT and MRIYuko SUGISHITA, Shinichiro UCHIYAMA, Eiko KITAMURA, Itsuro KOBAYASHI,
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMADepartment of Neurology (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

A 12-year-old female with possible multiple sclerosis having recurrent attacks of partial complex seizure was reported.

The CT scan showed widespread low density areas in the white matter of bilateral cerebral hemisphere, and the MRI showed the high intensity in the same area as in the CT. She had a variety of transient episodes including limb paralysis, tingling of the left hand, gait disturbance and localized seizure of the body parts besides partial complex seizure. Sequential CT scan revealed white matter changes parallel to the alteration of neurological manifestations. Leukodystrophy, mitochondrial encephalopathy, gliomatosis cerebri, slow virus infection including SSPE and PML, and chronic encephalitis were ruled out by the findings of leukocyte lysosomal enzymes, cerebrospinal fluid, viral titers, serum lactate and pyruvate, and muscle biopsy as well as clinical courses.

The present case appeared very rare as multiple sclerosis in respect to the diffuse white matter change, epilepsy, EEG abnormality, lack of positive CSF findings and early onset.

はじめに

多発性硬化症 (MS) は病像の時間的・空間的多発性の特徴とし、臨床症状および髄液所見より診断し得る場合が少なくない。今回、我々は意識混濁発作をくり返し、computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) で白質のびまん性病変とその病変の経時的变化を認めたが、髄液の陽性所見に乏しく、診断に苦慮した MS と考えられる 1 女児例を経験したので報告する。

症 例

患者: 12歳1カ月, 女児。

主訴: 意識混濁発作。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 胎生期, 出生時, 新生児期に異常なし。精神運動発達正常。10カ月時麻疹。5歳時水痘。初潮は11歳。

現病歴: 生来健康。1983年10月31日 (10歳9カ月), 朝食時に数分間の意識消失発作に引き続いて眼周囲から口囲, さらには顔面全体に及ぶ痙攣が出現し, 2~3分間持続した。その後, 約1年間は症状なく経過したが, 1984年9月10日, 2~3分間の右手脱力, 無言発作が出現。10月18日には

眼球の右方偏位，無言発作に続く顔面の痙攣を来し，近医入院。12月11日，授業中に数分間の意識混濁，顔面の痙攣，右手脱力が出現し，1985年1月31日，右頭頂部の頭痛に続く意識混濁，無言発作，右手脱力が出現し，4月上旬には意識混濁発作が頻回となったため，5月2日，精査のため当科入院。

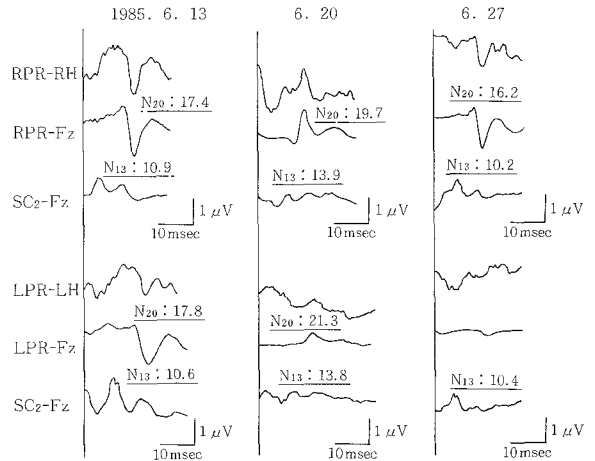
入院時現症：身長145cm，体重48kg，脈拍88/分，整。血圧114/66mmHg。貧血・黄疸なし。胸腹部異常なし。

神経学的所見：意識清明，精神機能では軽度知能障害（IQ77，精神年齢9歳7カ月）があり，多幸的。脳神経系では両側乳頭蒼白，開口時下顎，挺舌時舌の軽度左方偏位を認めた。深部反射は左上肢と両下肢で亢進，病的反射は palmo-mental, Hoffmann, Trömner 反射を左上肢で認めた。感覚系では，触，温，痛，位置，振動覚に異常はみられなかったが自覚的に左上肢にしびれ感を訴えた。小脳系では，左側に軽度の disidiadochokinesis を認めた。起立・歩行については異常なかった。

一般検査所見：検尿では沈渣で白血球 3～5/視野，細菌を認め，血算は白血球6,000/mm³，赤血球468万/mm³，血色素13.7g/dl，ヘマトクリット40.3%，血小板26.9万/mm³。血清生化学では総蛋白7.2g/dl，アルブミン3.9g/dl，総ビリルビン0.3mg/dl，GOT 12KU，GPT 7KU，血糖96mg/dl，BUN 10.3mg/dl，クレアチニン0.9mg/dl，Na 140mEq/l，K 4.4mEq/l，Cl 106mEq/l，総コレステロール170mg/dl，中性脂肪215mg/dl，VLDL 447mg/dl，カイロミクロン64mg/dl。血沈は1時間値7mm，2時間値18mm。心電図，胸部 X 線は正常。ウイルス抗体価は麻疹を含め上昇なし。免疫学的検査では ASO 40，ASK < 40倍，RA(-)，抗核抗体 (-)，C₄ 58.0mg/dl。内分泌検査では，ACTH，T₃，T₄，TSH，コルチゾール，尿中 11-OCS，17-OHCS，17-KS いずれも正常で ACTH テストと TRH 負荷テストは正常反応。頸椎 X 線では軽度側弯，直線化，C₂～C₃間の椎弓癒合を認めた。腰椎 X 線では S₁の潜在性二分脊椎，大腿骨 X 線では左骨幹端で骨皮質欠損を認めた。75g OGTT は正常反応。腹部エコーは正常。

表 1 入院時神経学的検査所見

髄液	血清
初圧 160mmH ₂ O	アミノ酸分画 正常
水様透明	乳酸・ピルビン酸 //
細胞数 1/3	HLA locus
タンパク 23mg/dl	A-10, B-15, Cw-3
糖 61mg/dl	DR-2, MT-1, MT-2
IgG 2.6mg/dl	monoclonal 抗体による
IgG index 0.58	lymphocyte subsets
immune complex 1.5以下	OKT-3 68%
myeline basic protein 3ng/dl	OKT-4 41%
oligoclonal band (-)	OKT-8 17%
	OKT-4/OKT-8 ratio = 2.4 (↑)
	白血球ライソゾーム酵素活性 正常
	赤血球長鎖脂肪酸 正常



	導出部位	潜時 (msec)		
		'85.6.13	'85.6.20	'85.6.27
左正中刺激	右後ローランド野(RPR), N ₂₀	17.4	19.7	16.2
	第2頸椎棘突起(C ₂), N ₁₃	10.9	13.9	10.2
	central conduction time	6.5	5.8	6.0
右正中刺激	左後ローランド野(LPR), N ₂₀	17.8	21.3	導出不能
	第2頸椎棘突起(C ₂), N ₁₃	10.6	13.8	10.4
	central conduction time	7.2	7.5	導出不能

図 1 Short latency SEP

1985年6月13日にはほぼ正常。発作後の6月20日には，右刺激での初期成分の形成がなく，左脳幹から視床，及び皮質の障害が示唆された。6月27日にも改善は見られなかった。

神経学的検査所見（表1）：髄液は正常所見で，oligoclonal band(-)，脳波は multiple polyspike & wave complex を多巣性に，high voltage slow

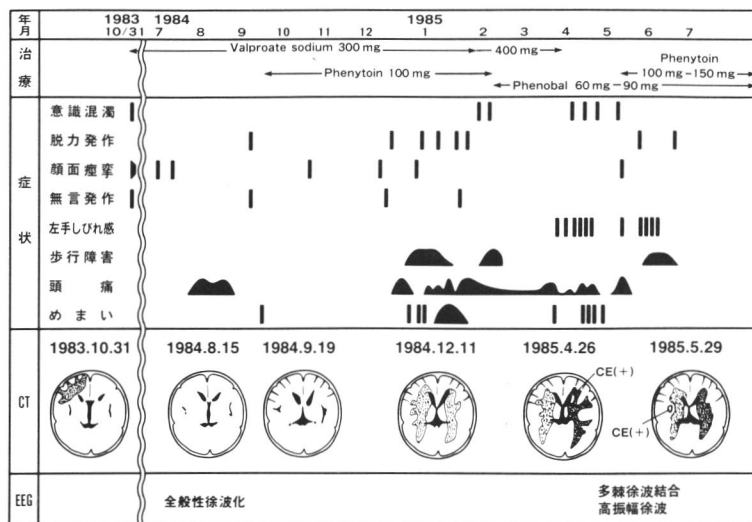


図2 入院後の臨床経過

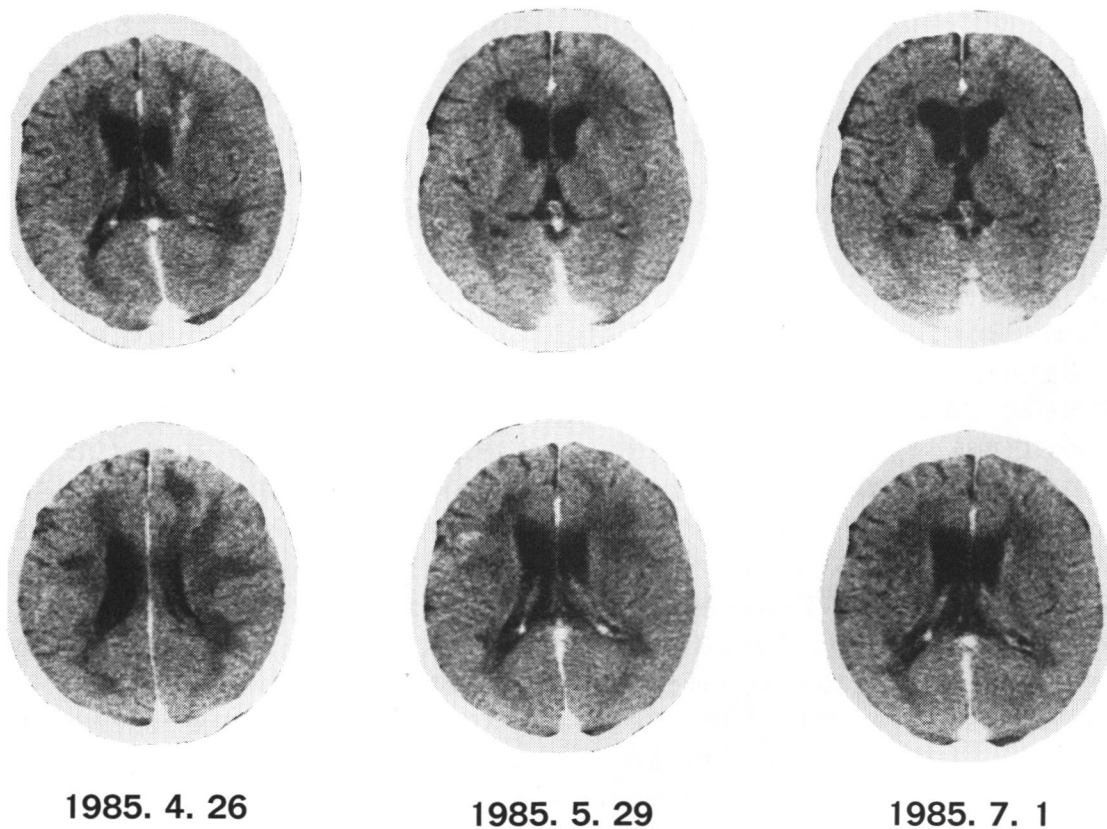
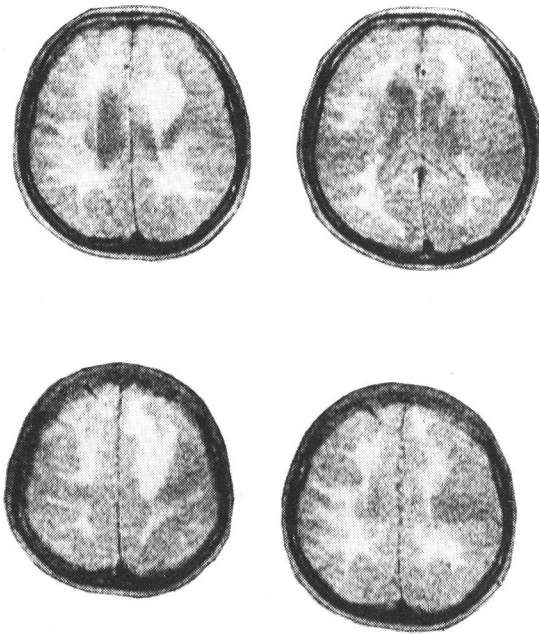


写真1 CT スキャン所見（造影後）

最も発作の頻発した1985年4月26日には、右側により著明な両大脳半球白質のびまん性低吸収域を示し、造影剤により右側脳室前角付近に増強効果を認めた。5月29日には増強部位が正中心野に見られ、7月1日には脳室の拡大はあるが低吸収域が軽減、造影剤による増強効果は認めなかった。



1985. 4. 30

1985. 6. 8

写真2 MRI所見 (spin echo イメージ)

1985年4月30日には両大脳半球白質にびまん性の high intensity を認め、6月8日には high intensity は軽減した。

wave (δ 波) を全般性に示し、過呼吸により big build up を認めた。短潜時 SEP では図1に示すように右正中神経刺激で N_{20} component が欠如し、左視床から皮質までの障害が示唆された。また写真1のCT(1985. 4. 26撮影)では、右半球優位の白質にびまん性低吸収域を認め、右側脳室前角の mass effect 部位は造影剤による増強効果を認めた。写真2のMRI(1985. 4. 30撮影)では、spin echo (SE) イメージ (T_2 強調画像) で白質にびまん性高信号域を認めた。頸動脈造影では右半球に強い mass effect を認めたが、tumor stain はみられなかった。神経・筋生検では腓骨筋に萎縮変性はなく、腓腹神経でも脱髄・軸索の変性、大食細胞の遊出はなく、異常沈着もみられなかった。表1の右欄に示すように β -galactosidase, arylsulfatase A など白血球ライソゾーム酵素活性は正常。血中および尿中のアミノ酸分画も異常なし。赤血球長鎖脂肪酸分析は正常。血中乳酸、

ピルビン酸正常。HLA locus は A-10, B-15, Cw-3, DR-2, MT-1, MT-2。末梢血リンパ球サブセットでは OKT4/OKT8比は2.4とやや上昇していた。

臨床経過 (図2) : CT 上の変化については、1983年10月31日の初回発作時には左前頭葉白質を中心に、一部皮質に及ぶ低吸収域を示し、寛解期の1984年8月15日には低吸収域が消失。再び症状が増悪してきた9月19日には脳室拡大、脳質の萎縮像を示した。12月11日には再び両側前頭葉白質にびまん性の低吸収域が見られた。最も発作の頻発した1985年4月26日には、写真1に示すごとく右半球により強い両側半球白質のびまん性低吸収域を示し、右の側脳室前角付近に造影剤による増強効果を認めた。5月29日には増強部位が左中心領野へ移動し、7月1日には低吸収域が軽減し、脳室の拡大がみられたが造影剤による増強は認められなかった。1985年4月30日の写真2に示すMRIではSEイメージで、両半球白質にびまん性高信号域を認め、6月8日には右半球の高信号域がやや軽減した。1985年5月2日当科入院後、5月8日診察中に突然、無言・無動となり、約10分間継続した。その後著変はなかったが、6月19日、右半身麻痺、右上下肢のしびれ発作を起こし、約5時間の持続が見られた。発作中の脳波では、多単性の polyspike & wave complex, 全般性 δ 波等が観察され、非発作時所見と著変なかった。発症時より認められたこれら一連の発作型は脳波所見と合わせ、複雑部分発作と考えられた。

短潜時 SEP の経時的変化を図1に示す。1985年6月13日にはほぼ正常。発作後の6月20日および27日には左正中神経刺激での初期成分の形成がなく、左視床から皮質および左脳幹から視床の障害が示唆された。

入院後の経過 : 入院中、治療は抗けいれん剤のみでステロイド剤は使用しなかった。退院後、時折頭痛を認めるのみで発作はなく経過していたが、1986年12月29日、右上肢脱力が再び出現し、持続が数日とこれまでになく長かったため、プレドニゾロン40mg 投与を開始した。その後脱力は徐々に回復し、計算が早くなり、意識混濁発作様

にぼーっとしていることがなくなるなど、ステロイドの効果が認められた。

考 察

本症例は家族歴なく、胎生期・出生時・幼小児期に異常なく、10歳時、意識消失発作で発症した。この発作型は複雑部分発作と考えられ、意識の消失ないし混濁発作、脱力発作、左手しびれ感、歩行障害、無言発作、顔面の痙攣等多彩な症状を認め、症状の消長と対応する形でCT, MRIが経時的に変化した。一方、髄液検査では、蛋白, IgG index, myelin basic proteinの上昇はなく、oligoclonal band陰性で、一貫して正常所見を示した。

鑑別診断としては、白質に広範な低吸収域を示す疾患という観点から表2に示すような疾患があげられた¹⁾。感染性疾患、腫瘍、脱髄性疾患に分類して考えると、まず脳炎としては髄液所見に乏しく、症状に消長があることより考えにくかった。亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、ミオクローム様症状を欠き、脳波上のperiodic synchronous discharge, 髄液中IgGの上昇、麻疹抗体価の上昇がいずれも認められないことより、進行性多巣性白質脳症(PML)は免疫不全を呈する基礎疾患のないこと²⁾より否定的であった。腫瘍の中では病初期局所症状を示しにくく、器質的疾患との鑑別が困難であることの多いgliomatosis cerebriが考慮されたが、本例では脳圧亢進を示さず、一時

はほぼ完全に低吸収域が消失していることより考えにくかった。ミトコンドリア脳筋症に関しては、乳酸, ピルビン酸正常, 筋生検でragged red fiberを認めなかったことより否定された^{3)~5)}。以上より、脱髄性疾患の可能性が高いと考え、CT上低吸収域が両側性に広汎に見られることより、leukodystrophyを疑った。まず、生化学的に酵素欠損が明らかな疾患群であるmetachromatic leukodystrophy, Krabbe病, adrenoleukodystrophy⁶⁾はいずれの欠損もなく、否定された。酵素欠損が明らかにされていないsudanophilic leukodystrophyについては完全には否定できないが、発症年齢、臨床症状⁷⁾からは考えにくい。本例では病像の時間的・空間的多発性を重視するとMSの可能性が最も高いと思われた。MSの診断基準⁸⁾に照合すると、年齢を除いた他の項目は合致し、病巣は大脳白質・脳幹・視神経に存在すると考えられた。MSと診断するにあたっての問題点として、①髄液所見を欠くこと、②CT, MRIで広汎な低吸収域を呈したこと、③EEG上polyspike & wave complexを認め、てんかん様の症状で発症したこと、④若年発症であることがあげられる。髄液所見に関しては、IgG indexの上昇がなく、oligoclonal bandの出現しない活動期MSがそれぞれについて全体の約10%存在するという報告^{9)~12)}もあり、本例も髄液所見のないことよってMSを否定することはできない。MSのCT異常については、1976年Glydenstedが¹⁴⁰例中40例(36%)に側脳室周囲白質に低吸収域を認めたとする報告¹⁵⁾¹⁶⁾をはじめとして多数の報告がある。その主なものに、限局性の低吸収域の存在、大脳皮質萎縮、脳質・脳溝の拡大、脳幹萎縮、小脳萎縮があり、異常所見の出現頻度は29~83%に及ぶとされる。本例のような白質の広汎な低吸収域は稀であるといえるが^{17)~24)}、伊東らはCTで白質の広汎な低吸収域を認めた8歳男子のMS例を報告している²⁵⁾。また、MSにおけるEEG異常の頻度は報告により22~83%と差があるが、一般に軽・中等度の異常が多く、背景脳波のorganizationの不良や徐波化のような非突発性汎発性異常であり^{26)~30)}、本例のような高頻度にpolyspike

表2 鑑別診断

1. 多発性硬化症
2. 白質ジストロフィー
異染性
球型細胞(Krabbe病)
海綿状脳変性症
ズダン好性
Adrenoleukodystrophy
Pelizaeus-Merzbacher病など
フィブリノイド
3. ミトコンドリア脳筋症
4. 脳腫瘍
Gliomatosis cerebri
5. 遅発性ウイルス感染症
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)
進行性多巣性白質脳症(PML)
6. 慢性脳炎

& wave complex を呈した報告は見あたらなかった。MS における EEG 所見に特異的なものではなく、本例の脳波所見は CT で示したごとく大脳半球皮質下の広汎な障害を裏づけるものとして興味深い所見と考える。次に発症年齢に関しては、1982年の本邦における全国調査では、年齢制限を除いて MS と診断したもののうち、15歳未満の発症が8.3%見られ³¹⁾、小児でも必ずしも稀ではないと言える³²⁾³³⁾。プレドニゾロンの治療効果もあり、以上の点と併せ考えると MS の可能性が最も高く、今後更に経過観察する予定である。

結 語

複雑部分発作を頻発し、CT, MRI にて白質の広汎な低吸収域とその経時的変化を観察し得た MS と考えられる 1 女児例を報告した。

本論文の要旨は第264回東京女子医科大学会例会(昭和60年11月14日)において発表した。

文 献

- 1) **Valentine AR, Moseley IF, Kendall BE:** White matter abnormality in cerebral atrophy: Clinicoradiological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 139-142, 1980
- 2) **Merritt HH, Henry L, Mores L:** A textbook of neurology. Henry Kimpton Publishers, London (1979)
- 3) 後藤幾生: 厚生省特定疾患神経筋疾患調査研究班, 昭和58年度研究報告書 (1984)
- 4) **Yamamoto T:** Mitochondrial encephalomyopathy. *Neurology* 34: 153-157, 1984
- 5) 大川義弘, 葛原茂樹: 腎機能障害と白内障を伴い血中乳酸値が常には高値を示さなかった MELAS の 1 例. *神経内科* 6: 495-498, 1987
- 6) 祖父江逸郎, 椿 忠雄, 里吉堂二郎 編: *神経病学*, pp365-446, 金原出版, 東京 (1979)
- 7) 林 一彦, 田口孝爾, 堤 啓ほか: 大脳白質の著しい崩壊脱落と脂肪肝を示した小児の sudanophilic leukodystrophy, simple form の 1 剖検例. *脳神経* 37: 957-963, 1985
- 8) 黒岩義五郎: 厚生省特定疾患 MS 研究班, 昭和46年度研究報告書, pp4-14 (1972)
- 9) **Johnson KP, Nelson BJ:** Multiple sclerosis: Diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 2: 425-431, 1977
- 10) **Caroscio JT, Kochwa S, Sacks H et al:** Quantitative CSF IgG measurement in multiple sclerosis and other neurologic disease. *Arch Neurol* 40: 409-413, 1983
- 11) **Thompson AJ, Hutchinson M, Martin EA et al:** Suspected and clinically definite multiple sclerosis: The relationship between CSF immunoglobulins and clinical course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 989-994, 1985
- 12) **Walker RW, Thompson EJ, McDonald WI:** Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: Relationships between immunoglobulins, leucocytes and clinical features. *J Neurol* 232: 250-259, 1985
- 13) **Miller JR, Burke AM, Bever CT:** Occurrence of oligoclonal bands in multiple sclerosis and other CNS disease. *Ann Neurol* 13: 53-58, 1983
- 14) **Whitaker JN:** Myelin encephalotogenic protein fragments in cerebrospinal fluid of persons with multiple sclerosis. *Neurology* 27: 911-920, 1977
- 15) **Glydensted G:** Computer tomography of the cerebrum in multiple sclerosis. *Neurology* 12: 33-42, 1976
- 16) **Glydensted G:** Computer tomography of the brain in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 53: 386-389, 1976
- 17) **Cala LA, Mastaglia FL:** Computerized axial tomography in multiple sclerosis. *Lancet* i: 689, 1976
- 18) **Jacobs L, Kindel WR:** Computerized axial transverse tomography in multiple sclerosis abstracted. *Neurology* 26: 390-391, 1976
- 19) **Lidegaard P, Glydensted G, Jaklee M et al:** CT findings in acute MS. *Acta Neurol Scand* 68: 77-83, 1983
- 20) 森若文雄, 岸原 隆, 松本昭久ほか: 多発性硬化症における CT 所見—自験14症例の臨床所見と CT 所見の相関について—, *脳神経* 32: 761-767, 1980
- 21) 柿木隆介, 柴崎 浩, 田平 武ほか: 多発性硬化症の computed tomography 異常—自験28例の分析および臨床像との相関—, *臨床神経* 21: 903-910, 1981
- 22) **Aita JF, Bennett DR, Anderson RE et al:** Cranial CT appearance of acute multiple sclerosis. *Neurology* 28: 251-255, 1978
- 23) **Harding AE, Radue EW, Whiteley AM:** Contrast-enhanced lesions on computed tomography in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 754-758, 1978
- 24) **Vlienthart WE, Sanders EA, Bruyn GW et al:** An unusual CT-scan appearance in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 71: 129-134, 1985

- 25) 伊東ゆたか, 粟屋 豊, 平野幸子ほか: 意識障害, 痙性対麻痺を主徴とし脳血管障害を疑われた小児多発性硬化症の1例, 東女医大誌 57: 663-668, 1987
- 26) 柿木隆介, 柴崎 浩, 黒岩義五郎ほか: 多発性硬化症におけるCT脳波の相関, 臨床脳波 22: 233-242, 1980
- 27) 柴崎 浩, 黒岩義五郎: 多発性硬化症の脳波異常 I. 自験30例に基づく分析, 臨床神経 13: 477-483, 1973
- 28) **Levic ZM**: Electroencephalographic studies in multiple sclerosis. Specific changes in benign multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44: 471-478, 1978
- 29) 柴崎 浩, 黒岩義五郎: 多発性硬化症の脳波異常 II. 臨床像との相関および診断学的意義, 臨床神経 13: 489-490, 1973
- 30) 里吉宮二郎, 木下真男, 岡崎 隆ほか: 多発性硬化症の臨床像と脳波異常—自験50例の分析—, 臨床神経 16: 137-143, 1976
- 31) 柴崎 浩, 井形昭弘, 前田和甫: 多発性硬化症全国症例二次調査報告「厚生省特定疾患MS研究班, 昭和57年度研究報告」, pp17-36 (1983)
- 32) **Bye AM, Kendall B, Wilson J**: Multiple sclerosis in childhood: A new look. *Dev Med Child Neurol* 27: 215-222, 1985
- 33) 福山幸夫, 平野幸子, 金城芳秀ほか: 小児多発性硬化症全国症例二次調査報告, 「厚生省特定疾患MS研究班, 昭和58年度研究報告」pp22-31(1984)