

臨床報告

亜急性連合性変性症の1例
— 一事象関連電位 (P300) による認知機能の評価 —

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科学教室 (主任: 丸山勝一教授)

シミズ	ユウコ	オオサワ	ミキオ	オオタ	コウヘイ
清水	優子	大澤	美貴雄	太田	宏平
コバヤシ	イツロウ	タケミヤ	トシコ	マルヤマ	シヨウイチ
小林	逸郎	竹宮	敏子	丸山	勝一

(受付 平成元年9月4日)

A Case of Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord:
Evaluation of the Cognitive Function by
Event-related Potential (P300)Yuko SHIMIZU, Mikio OSAWA, Kohei OTA, Itsuro KOBAYASHI,
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMADepartment of Neurology, Neurological Institute (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

A 55-year-old male of subacute combined degeneration of the spinal cord with macrocytic anemia due to vitamin B₁₂ (Vit B₁₂) deficiency is reported.

In 1977 he had undergone total gastrectomy for the gastric cancer of early stage. Three years later he complained of numbness in the distal parts of all extremities, gait disturbance, and bowel and bladder function disturbances. In 1987, when he admitted to our hospital, he was unable to walk.

The neurological findings showed intellectual decline, psychiatric symptoms, peripheral neuropathy, pyramidal tract signs and sphincter disturbances. The blood tests disclosed a low concentration level of Vit B₁₂ in the serum and macrocytic anemia. Electroencephalogram (EEG) demonstrated mild diffuse slowing in the basic activity, and the test of auditory event-related potentials revealed delayed P300 peak latency.

Following Vit B₁₂ treatment, the EEG findings became normalized, and the P300 peak latency was shortened. The mental and neurological symptoms and signs, and the macrocytic anemia were also alleviated.

This may be the first report of a case with subacute combined degeneration of the spinal cord who showed the intellectual decline and delayed P300 peak latency, and their alleviations with Vit B₁₂ treatment.

緒 言

ビタミン B₁₂ (以下 Vit B₁₂) 欠乏による, 巨赤芽球性貧血を伴う亜急性連合性脊髄変性症 (以下 SCDC) は, 1900年 Russel ら¹⁾により初めて報告され, 以来, 数多く報告されているが, 最近では一般的に広く認識されるに至り, その定型例の報告は稀である。

SCDC は治療可能な知能低下の基礎疾患の一つとされている。SCDC に伴う精神症状も Vit B₁₂ 欠乏により惹起される症候で, megaloblastic madness と呼ばれ, その内訳として感情鈍麻, 錯乱, 鬱状態, 易刺激性などとともに知能低下があげられる²⁾³⁾。

一方, 近年, 事象関連電位の一つ P300⁴⁾は認知

機能を反映するとされ、知能低下の客観的な評価法の一つになりうるものと注目されている。

今回われわれは SCDC の定型的な一例を経験し、Vit B₁₂療法により知能低下そのほかの精神症状が脳波、P300とともに改善したので報告する。

症 例

患者：55歳男性。

職業：無職。

主訴：四肢しびれ感および歩行障害。

既往歴：昭和53年急性硬膜外血腫にて血腫除去術。

嗜好：昭和53年から62年までビール 3～4 本/日。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和52年、早期胃癌（IIc+III）のため当院消化器病センターで胃全摘術を受けた。昭和55年頃より両側手指のしびれ感が出現し、昭和56年両手指の震えが加わり、書字困難となった。また同じ頃、歩行障害も徐々に進行した。昭和59年、家人より言語の聞き取りにくさを指摘された。昭和62年3月、歩行不能となり、また全身の色素沈着に気付いた。4月には更に残尿感、便秘が出現したため、5月20日精査治療のため当科に入院した。

入院時現症：一般理学所見では、るいそうが著しく栄養不良、四肢末梢に強い色素沈着を認めた。血圧85/60mmHg、脈拍60/分、整。眼瞼結膜に貧血を、そして眼球結膜には軽度黄疸を認めた。舌乳頭は萎縮し、また口腔内には色素沈着を認めた。頸部および単径部の表在リンパ節は触知しなかった。腹部には手術創を認め、肝を半横指触知したが、辺縁は平滑であった。胸部所見には異常を認めなかった。神経学的所見では、精神症状として易怒性、著しい気分の変調、記憶力および計算力の低下がみられた。また mini-mental state (以下 MMS) が25点 (満点30点) であった。脳神経系では瞳孔不同 (右2.5mm、左2.0mm) 以外異常なかったが失調性構音障害がみられた。運動系では四肢の遠位筋萎縮、および尖足を認め、深部腱反射は上肢で正常であったが、下肢では亢進し、病的反射が陽性であった。感覚系では手袋靴下型の

痛覚過敏、異常感覚を認め、また四肢に振動覚と位置覚の低下、そして両手指に偽アテローゼが認められた。協調運動では、閉眼時に増強する変換運動障害と測定障害がみられた。自律神経系では膀胱直腸障害、すなわち排尿困難、残尿感、便秘などが認められた。

検査所見(表1)：末梢血液像は汎血球減少、平均赤血球容積(MCV)と平均赤血球色素量(MCH)の高値、巨赤芽球性貧血、および好中球の過分葉を呈した。血液生化学では、総蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ、総鉄結合能(TIBC)、および総コレステロールの低値、 γ -グロブリンの高値などの低栄養状態および肝機能障害が認められた。また、LDHの著明な高値(LDH-1優位の上昇)、血中Vit B₂、B₆の低値、Vit B₁₂の著明な低値と尿中メチルマロン酸の高値が認められた。抗内因子抗体は陰性であった。鉄代謝では血漿鉄消失速度(PIDT)の延長、赤血球鉄利用率の低下、および無効造血パターンが認められた。

表1 入院時検査成績

末梢血液	Vit B ₁	1.8 μ g/dl
RBC 1.46 $\times 10^6$ /mm ³	B ₂	5.2 μ g/dl
(MCV 132, MCH 405, MCHC 30.2),	B ₆	4.1 ng/dl
WBC 3.3 $\times 10^3$ /mm ³	B ₁₂	57 pg/dl
(Seg 43%, 過分葉あり)	葉酸	6.6 mg/dl
Hb 5.8 g/dl	尿中メチルマロン酸	160 ml/dl
Ht 19.5 %	トランスケターゼ活性	1.0 IU/g. Hb
Plt 8 $\times 10^4$ /mm ³	抗内因子抗体	陰性
Reticulo 8 %	ホルモン検査	
(1.17 $\times 10^4$ /mm ³)	甲状腺ホルモン	正常
生化学	ACTH 10 pg/ml	未満
TP 5.2 g/dl	コルチゾール	7.1 μ g/dl
Alb 2.5 g/dl	TRH, LH-RH 負荷試験	正常
γ -Glob 22.5 %	ブドウ糖負荷試験	
T-Bil 1.3 mg/dl	Oxyhyperglycemia	
GOT 19 KU	鉄代謝	
GPT 17 KU	PIDT 1/2	11 分
Ch-E 0.25	Fe 利用率	71 %
LDH 1019 mU/ml	無効造血パターン	
(1-51 % 2-37 % 3-10 % 4-1 % 5-1 %)	ICG-15分	8 %
Fe 155 μ g/dl	腹部 CT 肝	
TIBC 155 μ g/dl	X線吸収値の増加	
T-Chol 108 mg/dl		

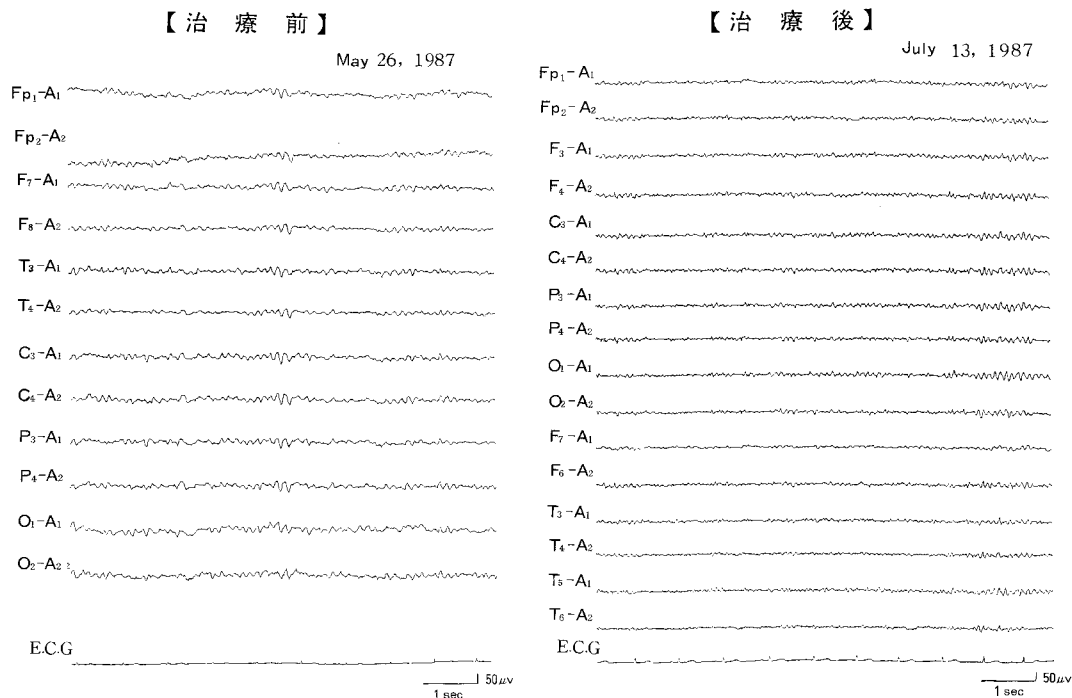


図1 Vit B₁₂投与前後における脳波変化
Vit B₁₂投与後 徐波化の改善がみられた。

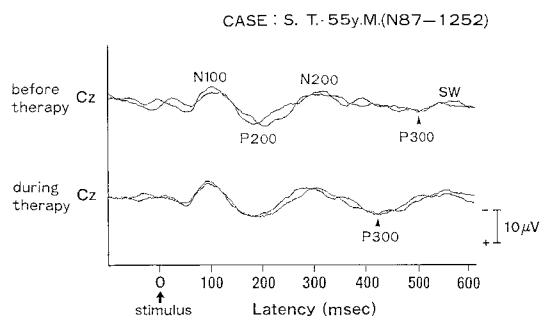


図2 Vit B₁₂投与前後における P300頂点潜時の変化
Vit B₁₂投与により P300頂点潜時の短縮がみられた。

神経学的検査：尺骨神経伝導速度は41.3m/s（正常値 51.8 ± 4.3 m/s）であった。脳波では、基礎律動の周波数が6~7Hzと徐波化していた（図1）。また聴覚刺激による odd ball 課題(count 課題)を用いた事象関連電位では、中心中央部(Cz)から記録された P300の頂点潜時が約500msec（正常値 325.9 ± 91.4 msec）に延長していた（図2）。

頭部 CT スキャンでは脳室の軽度拡大，また磁気共鳴イメージング（MRI：magnetic resonance imaging）では小脳虫部と脳幹部の軽度萎縮が認められた。

入院後経過（図2）：胃全摘の既往，血中 Vit B₁₂の著明な低下，巨赤芽球性貧血，脊髄後・側索および末梢神経障害より SCDC と診断した。

血中 Vit B₁₂の静脈内大量投与（1日500 μ gより開始し7日目より1,000 μ gに増量）を開始し，投与4日目に reticulo crisis がみられた。また治療開始8日目頃より易怒性が軽快し，MMS が治療開始24日目には25点から30点に，そして四肢末梢のしびれ感が改善し，杖歩行が可能となり，精神症状，知能低下，末梢神経障害，歩行障害，それぞれの改善が認められた。特に脳波上，治療前は8Hzの slow α 波に一部6~7Hzの θ 波が混在していたが，治療開始44日目に速やかに10~13Hzの α 波が主体となり正常化した（図1）。P300の頂点潜時も治療開始37日目には500msec から420msec に短縮していた（図2）。

考 察

Vit B₁₂欠乏に伴う悪性貧血, SCDC には知能低下, 精神症状および脳波異常を伴うことが広く知られている。精神症状として, 記憶障害, 無欲, 易刺激性, 治療に対する非協力性, 妄想, 錯乱, 鬱状態, などがあげられる。特に, 悪性貧血に合併する精神症状は megaloblastic madness³⁾と呼ばれている。

悪性貧血の脳波所見は Rommano ら⁵⁾により初めて報告され, その後の各報告者によれば^{3)6)~8)}

50~90%の高頻度に脳波異常が認められている(表2)。その特徴として, (1)基礎律動の徐波化, (2)精神症状と相関し, 貧血所見や, 神経障害とは一致しないこと, (3) Vit B₁₂の投与により速やかに改善されること, があげられる。1987年 Lindenbaum ら⁹⁾は, Vit B₁₂欠乏により, 巨赤芽球性貧血を伴わずに, 痴呆, 精神症状および末梢神経障害を呈した症例が141人中40人(28%)に認められたと報告している。以上より, 脳波異常は, 貧血による低酸素状態に起因するのではなく, 脳の

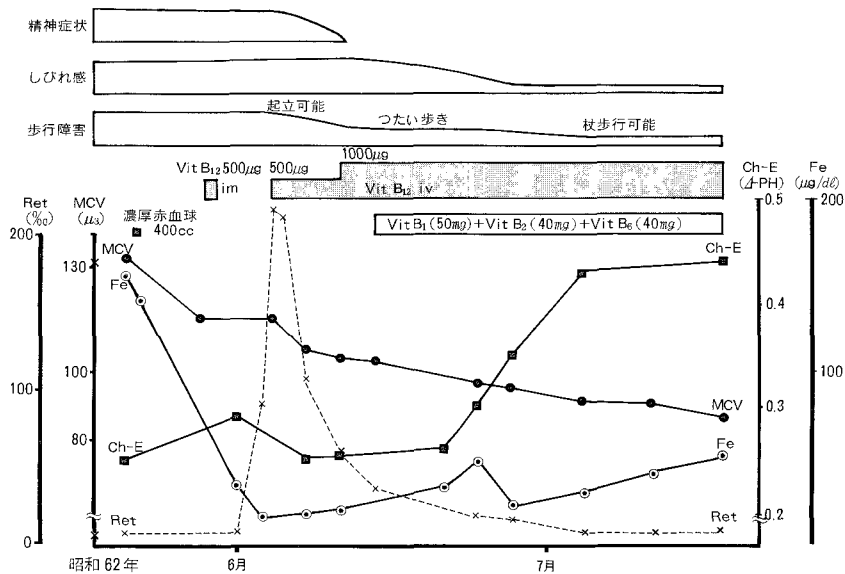


図3 入院時経過
Vit B₁₂投与により臨床症状, 貧血が改善した。

表2 悪性貧血における脳波異常の出現率

報 告 者	症例数	診 断	脳波異常
Romano & Engel (1944)	4例	悪性貧血	2例 (50%)
Samson (1952)	14例	悪性貧血	11例 (79%)
Walton (1954)	80例	悪性貧血	51例 (64%)
	(24例 SCDC 含む)		(16例 (67%))
	45例	悪性貧血 Vit B ₁₂ 投与後	93%は正常脳波
Spatz & Kollmannsberger (1970)	21例	SCDC	6例 (29%)
Parnela (1976)	54例	悪性貧血	50例 (93%)
	(10例 SCDC 含む)		4例 (40%)

SCDC: 亜急性性連合性脊髄変性症

Vit B₁₂代謝自体の障害によるものと考えられている⁸⁾。

今回われわれは貧血、末梢神経障害、脊髄後・側索障害のみならず、知能低下および脳波異常を伴う定型例を経験した。特に Vit B₁₂投与後、知能低下をはじめとする精神症状や脳波と併わせて事象関連電位 (P300) の経過を追うことができた。

P300は、被検者が、稀に出現する刺激を認識した際にのみに誘発される内因性電位の一つである⁴⁾¹⁰⁾。これは感覚刺激に対し脳内での情報処理過程に関連して生じた大脳活動を反映した電位で、刺激後約300msecの潜時で出現する陽性成分をいい、予期、注意、識別、検索、記憶などの心理過程、大脳活動を反映している⁴⁾。P300の発生源の一つとして、中隔-海馬コリン系が注目されている¹¹⁾。Goodin ら¹²⁾は、P300頂点潜時が痴呆患者では有意に延長し、痴呆の軽快とともに P300頂点潜時も短縮したと報告した。今回われわれの経験した症例では、Vit B₁₂の大量投与により MMS の正常化とともに P300頂点潜時が約500msec から 420msec に短縮した。以上より P300は、SCD に伴った知能低下に対する Vit B₁₂の効果をみる客観的な評価法の一つとして有用な検査であると考えられる。

Vit B₁₂欠乏は、治療しうる痴呆の原因の一つとして知られている。1984年 Cole ら¹³⁾が、また1987年には Karnaze と Carnel ら¹⁴⁾が、アルツハイマー型痴呆の血中 Vit B₁₂が二次性痴呆症に比べて有意に低下していたと報告している。またアルツハイマー型痴呆では、脳内のメチル B₁₂が低下している¹⁵⁾との報告もあり、コリン作動性ニューロンにおける病変のため、その神経終末のアセチルコリン (以下、ACh) が減少しており、大脳皮質や海馬の機能障害が生じ、その結果、記憶障害が惹起されるとの仮説もある。また、本邦では、老年期痴呆にメチルコバラミンを投与し、精神症状の改善がみられたとの報告もみられる¹⁶⁾。以上より、Vit B₁₂投与によって ACh 合成系が賦活化されて、大脳皮質や海馬の機能が回復し、痴呆や精神症状が改善されると考えられ、Vit B₁₂は脳内において神経伝達物質の役割をはたしている可能

性が示唆されている¹⁷⁾。

本症例において Vit B₁₂の投与により、知能低下をはじめとする精神症状が脳波、P300とともに改善したことは、この Vit B₁₂の役割に関する仮説を支持するものと考えられる。

結 語

1. 胃全摘後 Vit B₁₂吸収障害のため発症した、巨赤芽球形貧血を伴う亜急性連合性脊髄変性症を報告した。

2. Vit B₁₂の静脈内投与により、知能低下をはじめとする精神神経症状、脳波および事象関連電位 (P300) が改善した。

文 献

- 1) Russel JSR, Batteu EF, Collier J: Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain* 23: 39-110, 1900
- 2) Roose D: Neurological complications in patients with impaired vitamin B₁₂ absorption following partial gastrectomy. *Acta Neurol Scand* 59(Suppl): 1-77, 1978
- 3) Smith ADM: Megaloblastic madness. *Br Med J* 2: 1840-1845, 1960
- 4) 加藤元博: P300, 「脳脊髄誘発電位」(中西孝雄編), pp204-213, 朝倉書店, 東京 (1986)
- 5) Rommano J, Engel OGL: Delirium. 1. Electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry* 51: 356-377, 1944
- 6) Shulman R: Psychiatric aspects of pernicious anemia. A prospective controlled investigation. *Br Med J* 3: 266-270, 1967
- 7) Walton JN, Kiloh OLG, Osseltin OJW et al: The electroencephalogram in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6: 45-64, 1954
- 8) Pamela WW: The electroencephalogram in pernicious anemia. *Mayo Clin Proc* 51: 281-285, 1976
- 9) Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318: 1720-1727, 1988
- 10) 大澤美貴雄, 丸山勝一: 各種神経疾患の P300, 臨床脳波 31: 103-109, 1989
- 11) Harrison JB, Buchwald JS, Koga K et al: Cat P-300 disappears after septal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59:

- 72-76, 1984
- 12) **Goodin DS, Squires KC, Henderson BH**: Age-related variation in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44: 447-458, 1978
 - 13) **Cole M, Prchal J**: Low serum vitamin B₁₂ in Alzheimer-type dementia. *Age Ageing* 13: 101-105, 1984
 - 14) **Karnaze D, Carmel R**: Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia. *Arch Intern Med* 147: 429-431, 1987
 - 15) 小阪憲司, 新井平伊, 小林一成ほか: アルツハイマー型痴呆脳におけるビタミン B₁₂ の変化 特にメチル B₁₂ について. *Dementia* 1: 65-68, 1987
 - 16) **Mitsuyama Y, Kogoh H**: Serum and cerebrospinal fluid vitamin B₁₂ levels in demented patients with CH-B₁₂ treatment-preliminary study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 42: 65-71, 1988
 - 17) 田代真一: 脳, 神経系におけるメコバラミンの代謝と作用—トランスメチレーションの生化学, 「神経系とメチル B₁₂」(黒岩義五郎編), pp30-38, 協和企画通信, 東京 (1981)