

症例報告

急速に進行する片麻痺を呈した Lissauer 型進行麻痺の 1 剖検例

加藤 博子^{1)*} 吉田 眞理²⁾ 安藤 哲朗¹⁾ 杉浦 真¹⁾ 橋詰 良夫²⁾

要旨：症例は 48 歳男性である。急速に進行した左片麻痺より初診時脳梗塞がうたがわれたが、MRI FLAIR 画像で血管支配領域と一致しない広範な高信号域、血液・髄液検査の TPHA 陽性所見から神経梅毒と診断した。駆梅毒療法で改善せず、入院 7 カ月後死亡した。病理学的には、画像に一致する領域に慢性髄膜脳炎像を示し、神経細胞の萎縮脱落とアストロサイト、桿状ミクログリアの増生をみとめたが、血管炎や脳梗塞の所見はなかった。実質型神経梅毒のうち、急速に巣症状を呈し臨床症状に対応する局在病巣を示す Lissauer 型進行麻痺と考えられた。脳梗塞と鑑別上問題となりえ、また MRI 画像と病理所見で病変部位の一致を確認した貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経, 49 : 348—353, 2009)

Key words : Lissauer型進行麻痺, 片麻痺, 認知症, MRI, 慢性髄膜脳炎

はじめに

神経梅毒はペニシリン療法導入後、急速に減少し比較的まれな疾患となったが、最近 AIDS に合併する疾患として再認識されている¹⁾。実質型神経梅毒のうち、通常緩徐に進行する精神症状と運動障害を呈する進行麻痺の中で、急速な巣症状が出現するばあいがあり、Lissauer 型進行麻痺といわれている²⁾³⁾。失語、失行、片麻痺等の脱落症状が急速に出現し MRI 画像も脳梗塞類似の所見を示すことがあり、鑑別の上で問題となる可能性がある。本症例は MRI 画像と病理所見を対比しえた貴重な Lissauer 型進行麻痺と考え報告する。

症 例

患者：48 歳 男性。

主訴：左半身脱力。

家族歴：父—脳梗塞 弟—精神発達遅滞。

既往歴：肝機能障害。

生活歴：飲酒 日本酒 1 升/日 (45 歳まで)、1 年前は焼酎 400ml/日。喫煙 40 本/日。10 年前まで韓国、台湾等へ頻回に旅行していた。

現病歴：1999 年頃から易転倒性、幻覚、急に大声で叫ぶといった言動異常があり徐々に進行していた。2001 年 3 月車を運転中一過性の右上下肢のしびれがあり近医より紹介受診、紹介元の医院名が出てこないといった軽度の喚語困難をみとめたが流暢に病歴を話し、麻痺はなかった。2002 年 8 月中旬よく転び会話が遅くなったことを主訴に当院を受診、動作緩

慢で片足立ち、つぎ足歩行はできないが独歩可能で明らかな麻痺はなく、外来で検査予定であった。10 日後に左上下肢麻痺が出現し歩行不能となり、13 日後来院し入院した。患者の詳細な経過は、同居家族からもこれ以上十分な情報はえられなかった。

一般理学所見：身長 172.6cm、体重 77kg、体温 36.9℃、血圧 122/80mmHg、脈拍 80/分、整、胸部・腹部には異常なく、頭部・四肢体幹に尋常乾癬様湿疹をみとめた。項部硬直はなかった。

神経学的所見：JCSI-2、質問に対する反応は鈍麻、理解力・判断力の低下、抑制の欠如、人格変化をみとめた。長谷川式簡易痴呆評価スケール (HDS-R) は 8/30、Mini-Mental State Examination (MMSE) は 15/30 であった。

瞳孔は左右同大、対光反射は左はやや鈍だが右は正常で、Argyll Robertson 瞳孔はなかった。眼球運動制限や眼振はなく、軽度の中枢性左顔面神経麻痺をみとめた。簡単な口頭指示にはしたがいが、左上肢は挙上できるが下垂し、離握手は可能、左下肢は挙上できないが、膝立て保持は可能だった。感覚障害はなく、腱反射は左上下肢で亢進していたが、Babinski 徴候は両側陰性であった。

入院時検査所見：白血球 12,000/μl、CRP 5.7mg/dl と軽度の炎症反応、血糖値 158mg/dl、HbA1c 6.1% と軽度の耐糖能異常がある以外は血算、血液生化学、検尿は正常であった。血清梅毒反応検査では、ガラス板法 128 倍、TPHA (梅毒トレポネーマ血球凝集検定法) 30.0 超過、FTA-ABS (蛍光トレポネーマ抗体吸収検査) 陽性、HIV 抗体は陰性であった。髄液所見は水様透明、初圧 14cmH₂O、細胞数 14/mm³ (単核球 14)、蛋白 130mg/dl、糖 84mg/dl、TPHA 30.0 超過、STS 凝集法 16

*Corresponding author: JA 愛知厚生連安城更生病院神経内科 [〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔 28 番地]

¹⁾JA 愛知厚生連安城更生病院神経内科²⁾愛知医科大学加齢医学研究所

(受付日：2008 年 7 月 18 日)

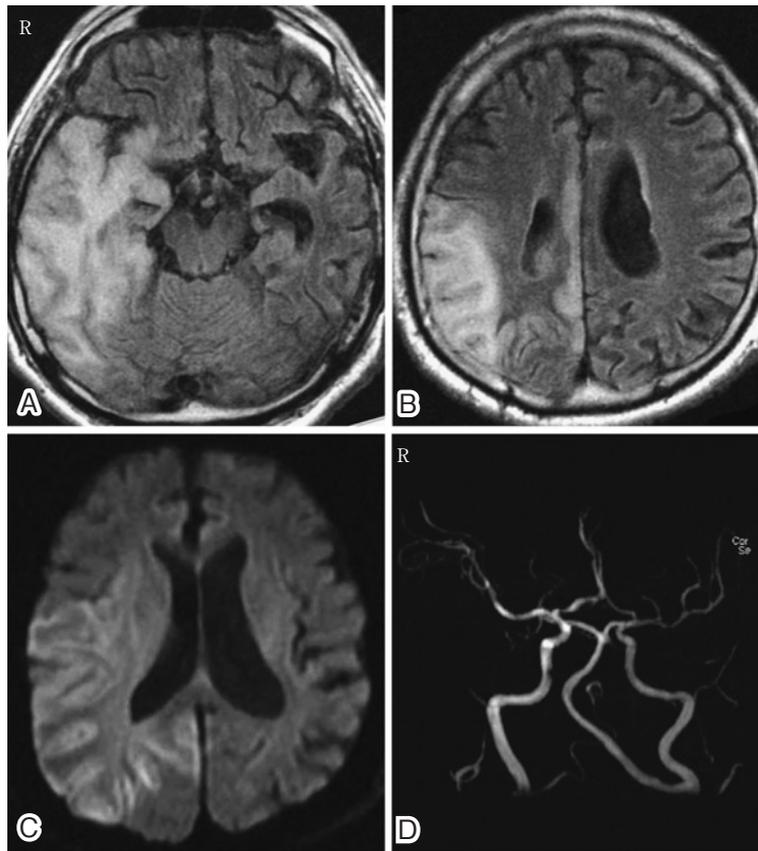


Fig. 1

A, B: Brain MRI (FLAIR image)

The axial sections of the brain show high intensity lesions in the right frontal base, temporal, parietal, occipital cortices and cingulate gyrus.

C: MRI diffusion-weighted image shows slight high intensity in the superficial areas of the right posterior hemispheric lesions, as does the FLAIR image.

D: MRA demonstrated slight atherosclerosis but no obstruction of cortical arteries.

倍であった。

入院時頭部 MRI では右半球の側頭葉、島葉、頭頂葉、帯状回後部、視床に広範に T₁ 強調画像で低信号、T₂ 強調・FLAIR 画像で高信号 (Fig. 1A), 拡散強調画像で淡く高信号 (Fig. 1C) となる病変をみとめたが、MRA では主要血管に有意な狭窄をみとめなかった (Fig. 1D)。SPECT では右半球に血流低下をみとめ、脳波では右半球優位に 5~6Hz の徐波をみとめた。

入院後経過：急速に進行した左麻痺と MRI 画像所見から当初は脳梗塞をうたがった。だが発症 3 年前から先行する精神症状が存在し、病変が血管の支配領域に一致せず、MRA で有意な狭窄はなく、また入院時の血液および髄液検査の梅毒反応陽性所見から、神経梅毒と診断した。駆梅毒療法としてペニシリン G2,400 万単位/日の点滴静注を 2 週間おこなった。治療後の血液検査ではガラス板法 128 倍、TPHA30.0 超過、髄液検査では STS 凝集法 16 倍、TPHA30.0 超過と改善せず、さらに 2 週間静注をおこなったが血液検査、麻痺、精神症状ともに改善をみとめなかった。MRI での経過観察は体動のため困

難であった。なお、治療開始後 Jarisch Herxheimer 反応は出現しなかった。リハビリテーションを施行したが意欲が乏しく、左上下肢は廃用性に完全麻痺となり拘縮した。精神症状は緩徐に進行したが、幼児程度の会話は可能であった。2003 年 4 月初旬敗血症にて死亡、全経過約 4 年であった。

神経病理学的所見：肉眼的所見は脳重 1,100g、軟膜の肥厚混濁を軽度みとめた。大脳は全体に萎縮し、とくに右半球にめだつた。割面では右の帯状回、前頭葉下面、側頭葉、島葉、中心前回、頭頂葉、後頭葉の皮質は著明に萎縮し、白質の軟化も強かった。とくに右側の海馬、海馬傍回は高度に萎縮していたが、左側ではよく保たれていた (Fig. 2)。右半球の軟化巣の境界は不明瞭で血管支配と一致せず、左側の大脳皮質には粗大な軟化巣はみられなかった。

組織学的には慢性の髄膜脳炎の所見をみとめた。右側の帯状回、前頭葉下面、側頭葉、島葉、中心前回、頭頂葉、後頭葉の神経細胞の萎縮・脱落とグリオーシス、基質の粗鬆化がみられた。ことに海馬、歯状回顆粒細胞、海馬傍回をふくむ側頭葉、島葉、帯状回などの辺縁系の萎縮は強く、皮質の層構造は

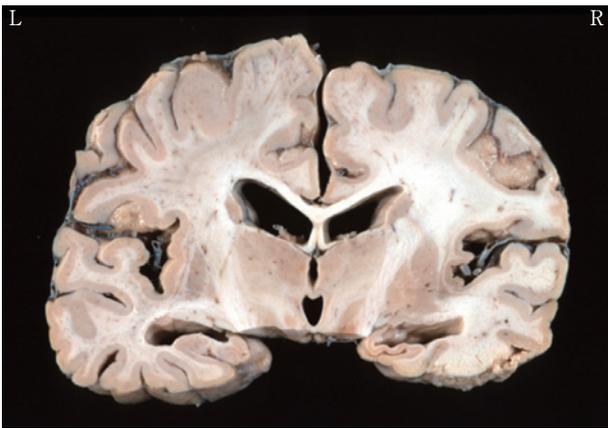


Fig. 2 Macroscopic appearance of coronal section at the level of subthalamic nucleus: the right cerebral hemisphere is atrophic and presents with softening, especially in the temporal, insular and cingulate cortices. Artifactual destruction of the cortical ribbon of the third temporal lobe is due to extreme cortical softening.

消失し、きわめて高度な神経細胞の脱落をみとめた (Fig. 3BCEF, 4A). 軟膜, 脳実質内, 血管周囲腔にはリンパ球や形質細胞, マクロファージの浸潤を軽度にとめた (Fig. 4BC). これより変化の軽い皮質領域では, 胞体が好酸性に腫大した神経細胞がめだち, 肥性アストロサイトと桿状ミクログリアの強い増生がみられた (Fig. 4D). 白質は, 髄鞘が淡明化しびまん性線維性グリオシスを示した. 一方, 左側の大脳皮質では海馬をふくめて神経細胞は比較的よく残存していた (Fig. 3AD). 被殻, 尾状核, 淡蒼球, 視床下核, Meynert核, 黒質などでは軽度のグリア細胞の増加をみとめたが神経細胞は比較的よく保たれていた. くも膜下腔の中大脳動脈の皮質枝には, 血管壁の強い炎症細胞浸潤や内腔の狭窄や閉塞所見はみられず, ゴム腫の形成はなかった. 脊髄では, 後索は保たれ脊髄痙の所見はなかった. 右中心前回の変性にとまなう Waller 変性により, 左優位の錐体路変性を示した. 脳内には末期の敗血症にとまなうカンジダによる多発性微小膿瘍をみとめ, 好中球, リンパ球の集簇像, 異物巨細胞の出現をみとめた. スピロヘータ検出のためワルチン・スターリー法, スピロ

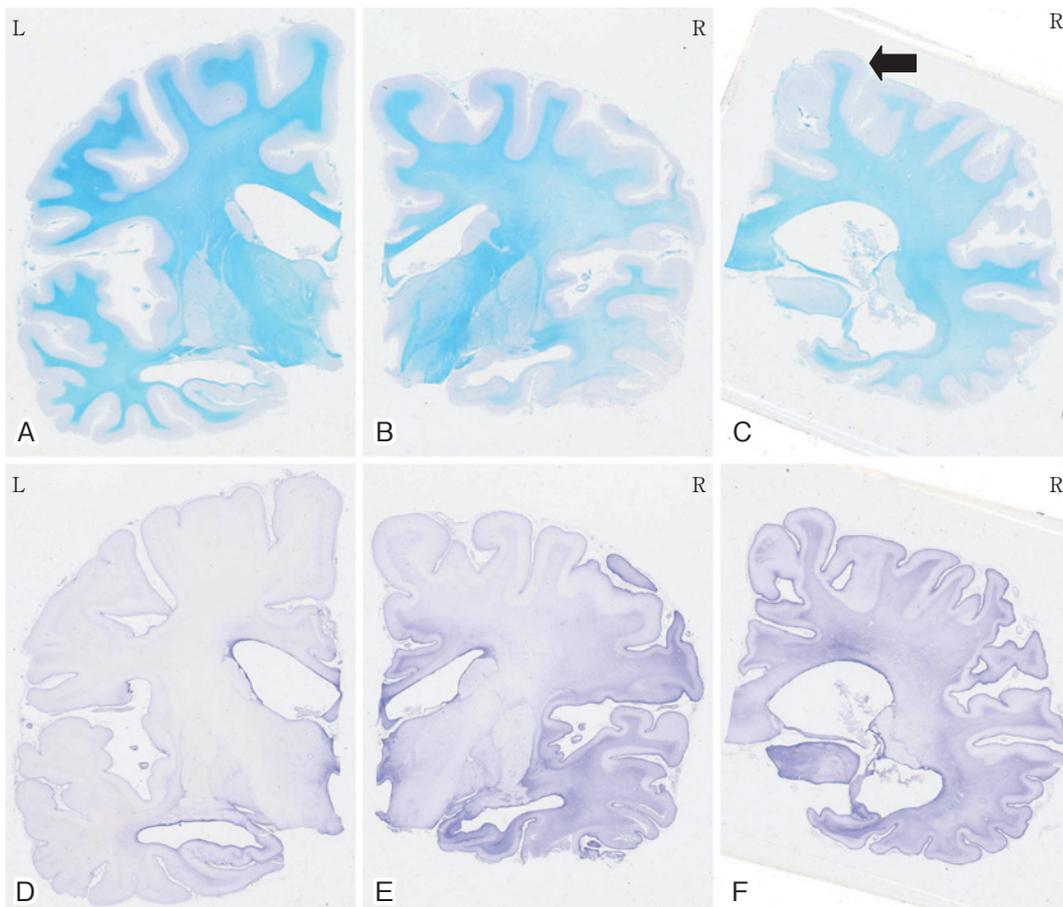


Fig. 3 The left cerebral hemisphere is relatively well preserved (A, D). The right cerebral hemisphere shows marked atrophy, ill-circumscribed extensive softening and gliosis in the temporal, insular and cingulate cortices (B, C, E, F) as well as precentral gyrus (arrow) (C, F). The white matter of the right cerebral hemisphere shows loss of myelin and gliosis.

A, B, C: Klüver-Barrera stain, D, E, F: Holzer stain

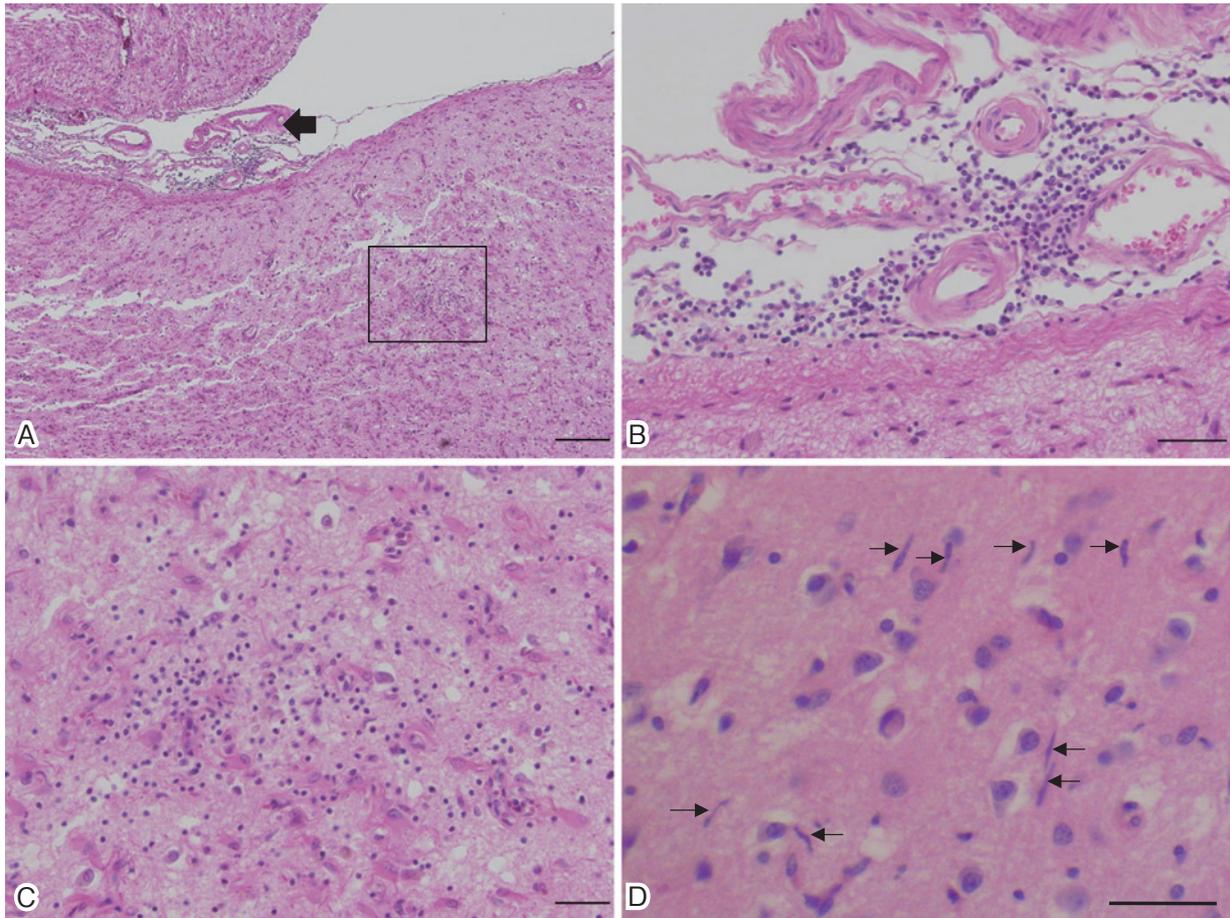


Fig. 4 The right superior temporal cortex shows destruction of cortical architecture with mild infiltration of inflammatory cells (A). Higher magnification of the area indicated by an arrow in section A shows meningeal infiltration of lymphocytes and macrophages (B). Higher magnification of a square in section A shows severe neuronal loss and reactive gliosis with lymphocytic infiltration (C). Proliferation of rod-shaped microglia (arrows) is seen (D). Hematoxylin-eosin stain, bar = 200 μ m (A), 50 μ m (B, C, D).

ヘータの免疫染色を施行したが確認できなかった。

タウ、シヌクレイン、ユビキチン、 β アミロイドなどの免疫染色、Gallyas-Braak 嗜銀染色を施行したがすべて陰性であり、他の神経変性疾患や脳梗塞の所見はみられなかった。

考 察

本症例は、急速に進行した左半身の不全麻痺と脳梗塞類似の MRI 画像から初診時には脳梗塞がうたがわれた。片麻痺発症以前に徐々に進行する精神症状があり、MRI 画像の病変部位も血管の支配領域とは一致せず、また血液、髄液検査で梅毒反応検査陽性であったことから、巣症状をともなう神経梅毒と臨床診断した。

組織学的には慢性髄膜脳炎の所見を示し、髄膜の炎症細胞浸潤、脳実質と血管周囲腔のリンパ球、形質細胞の浸潤、大脳皮質神経細胞の脱落と反応性グリオシス、桿状ミクログリアの著明な増加など実質型神経梅毒に特徴的な所見^{4)~7)}がみ

られ、進行麻痺と病理診断した。

実質型の神経梅毒である進行麻痺は *Treponema pallidum* が中枢神経に感染し、びまん性に髄膜および脳実質に炎症がおこり、判断力の低下、理解力の低下、幻覚妄想、譫妄等多彩な精神症状と運動麻痺などの神経症状を呈する疾患である。緩徐進行性で末期には高度の認知症と人格崩壊にいたる。神経梅毒に失語、片麻痺等の巣症状をともなう症例は、髄膜血管型神経梅毒による血管病変に基づく脳梗塞とする報告⁸⁾⁹⁾が過去に散見される。本例では中大脳動脈皮質枝には明らかな血管内腔の閉塞や狭窄はみとめず、脳梗塞の病理所見もみられず、また皮質の軟化巣は血管支配領域をはるかに超えた広がりを示した。したがって左不全麻痺は血管の閉塞に基づく梗塞病変ではなく、右中心前回領域の皮質をふくむ脳実質の炎症によるものと考えられた。進行麻痺の大脳皮質病変は前頭葉、側頭葉に変化が強いとされるが Lissauer は前頭葉の障害が軽度で後半部に病変が強く、痙攣発作や脳卒中様の発作後、失語や片麻痺を残す症例を典型的な進行麻痺と区別して

「非定型進行麻痺」と呼んだ³⁾。その後この病態は広義に解釈されるようになり、臨床的には種々の巣症状をみとめ、病理学的にはそれに対応した限局性の高度の萎縮によって特徴付けられるものを Lissauer 型進行麻痺と呼ぶようになった⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。本例も同様の病態と考えられる。

一般的な進行麻痺の MRI 画像としては、本邦では両側または左右差のある脳萎縮、脳室拡大、皮質、皮質直下あるいは深部白質に T₂強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめるといった報告があり^{11)~15)}、Zifko らが報告した 4 例の進行麻痺の MRI 画像も同様の所見である¹⁶⁾。また両側あるいは片側の側頭葉前部内側、海馬の萎縮あるいは T₂強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめヘルペス脳炎との鑑別を要するといった報告も散見^{17)~20)}される。Lissauer 型進行麻痺として報告されている症例も左右差のある脳萎縮¹⁰⁾²¹⁾、脳室周囲深部白質にびまん性に T₂強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめ²²⁾、一般的な進行麻痺との明らかな相違はなく、本例のような脳梗塞類似の所見を示した例はなかった。いずれも剖検例はなく、MRI 画像でみとめた異常所見が血管炎による血管障害か実質の炎症病変かを確認したものはない。本例では病理学的に MRI T₂強調画像、FLAIR 画像の高信号域は、右半球に強い脳実質の炎症であり血管炎による梗塞ではないことが確認された。通常の脳梗塞巣の拡散強調画像と比較すると、発症から数日経過した脳梗塞に比して高信号が淡く、また血管支配領域と一致しないことがことなる点である。本例は、このような広範な高信号域が実質型梅毒でおこることを病理学的に確認できた点で貴重である。また病理学的な変化は大脳皮質にきわめて強く、白質は皮質の軟化による二次性変化が主体であり、画像上大脳皮質と皮質下白質の信号変化を主体とする病変分布とよく対応する。

治療は、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の治療指針に基づきペニシリン大量点滴静注療法をおこなった。精神症状、麻痺や髄液、血液検査所見も改善せず、治療開始時点で脳実質に広範囲に不可逆性の変化がすでにおきていたためと推測される。だがその後の進行は緩徐で、治療は一定の効果はあったと考えられた。スピロヘータの検出は治療をうけた症例では確認することが困難であるとされ、本例でも幾つかの方法を試みたが証明できなかった。

脳梗塞をうたがう急性巣症状を呈する症例において、頻度は少ないものの本症例のような Lissauer 型進行麻痺を鑑別する必要がある。

謝辞：スピロヘータの免疫染色をしていただきました藤田保健衛生大学第一病理学堤寛先生に深謝いたします。

文 献

- Hook EW, Marra CM: Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326: 1060—1069
- Storch E: Ueber einige Fälle atypischer progressiver paralyse. (Nach einem hinterlassenen Manuscript Dr. H. Lissauer's) *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1901; 9: 401—434
- 荻野 了：リッサウエル麻痺性痴呆ニツキテ。 *精神神経学雑誌* 1935; 39: 1—28
- 武谷止孝：脳脊髄の梅毒。 *現代病理学大系 23A 神経疾患 I*, 飯島宗一, 石川栄世, 影山圭三ら 編, 中山書店, 東京, 1985, pp 231—238
- 松下正明, 石井 毅, 吉田哲雄：進行麻痺 (Lissauer 型) の 1 例。 *精神医学* 1972; 14: 951—956
- 坂 敬一, 三好功峰, 川越知勝ら：神経梅毒における非炎症病変の研究 第 2 報 Lissauer 型進行麻痺の 1 例。 *脳と神経* 1968; 20: 686—692
- Chason JL: Nervous system (General paresis). In *Anderson's pathology, vol 2, 8th ed*, ed by Kissane JM, The C.V. Mosby company, St Louis, Toronto, 1985, pp 1906—1907
- Johns DR, Tierney M, Parker SW: Pure motor hemiplegia due to meningovascular neurosyphilis. *Archives of neurology* 1987; 44: 1062—1065
- 大矢 寧, 松村多可, 小島 進ら：両側内頸動脈狭窄を来した髄膜血管型神経梅毒の 1 例。 *臨床神経* 1993; 33: 875—879
- 新井 進, 西嶋康一：周期性律動波を示した Lissauer 型進行麻痺の 1 例。 *臨床精神医学* 1982; 11: 745—753
- 河野浩之, 米村公伸, 石崎雅俊ら：実質型神経梅毒の MR 像。 *神経内科* 2002; 57: 275—277
- 竹林誠治, 谷脇考恭, 荒川健次ら：駆療療法で認知障害が改善した進行麻痺。 *神経内科* 2001; 54: 442—447
- 平沢秀人, 浅川 理, 小山恵子ら：ペニシリン療法により精神症状が改善した進行麻痺の 1 例。 *日本老年医学会雑誌* 1994; 31: 811—814
- 岩崎 靖, 榎原祐美子, 曾根美恵ら：動作緩慢と記憶力低下で発症した進行麻痺の 1 治療例。 *臨床神経学* 1999; 39: 953—957
- 金子尚史, 塩入俊樹, 笠原和彦ら：MRI T₂ 強調画像にて前頭葉白質高信号を呈した進行麻痺の 1 症例。 *臨床精神医学* 2000; 29: 1257—1264
- Zifko U, Wimberger D, Lindner K, et al: MRI in patients with general paresis. *Neuroradiology* 1996; 38: 120—123
- Bash S, Hathout GM, Cohen S: Mesiotemporal T₂-Weighted hyperintensity: Neurosyphilis mimicking Herpes encephalitis. *AJNR* 2001; 22: 314—316
- Gürses C, Bilgiç B, Topçular B, et al: Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-Negative patients with neurosyphilis. *J Neurol* 2007; 254: 368—374
- Gürses C, Kürtüncü M, Jirsch J, et al: Neurosyphilis presenting with status epilepticus. *Epileptic Disord* 2007; 9: 51—56
- Garcia AB, Etessam JP, Salio AM, et al: Magnetic resonance image-reversible findings in a patient with general paresis. *Sexually Transmitted Diseases* 2004; 31: 350—352
- 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志ら：痴呆, 失語, 右片麻痺

を呈し, MRI 上左大脳半球の萎縮を認めた Lissauer 型進行麻痺の 1 治療例. 神経内科 2000 ; 52 : 599—605
22) 山口滋紀, 城倉 健, 長友秀樹ら : MRI で左優位の大脳萎

縮と leuko-araiosis を認めた Lissauer 型進行麻痺の 1 例. 臨床神経 1995 ; 35 : 904—907

Abstract

An autopsy case of Lissauer's general paresis with rapidly progressive left hemiparesis

Hiroko Kato, M.D.¹⁾, Mari Yoshida, M.D.²⁾, Tetsuo Ando, M.D.¹⁾,
Makoto Sugiura, M.D.¹⁾ and Yoshio Hashizume, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital

²⁾Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 48-years old man presented with slowly progressive bradykinesia, personality change and rapidly progressive left hemiparesis. On admission, he presented dementia, poor judgment, left hemiparesis. MRI revealed a wide-spread high intensity area in right hemisphere and MRA was almost normal. Serological tests of serum and CSF demonstrated high titers of antibodies to *Treponema pallidum*. He was treated for syphilis with daily penicillin injections without improvement. He died of sepsis eight months after admission.

At autopsy, the brain weighed 1,100 g and the right cerebral hemisphere was atrophic, especially in frontal base, temporal, parietal, angular, and posterior regions covered by thickened, fibrotic leptomeninges. Microscopically, chronic meningoencephalitis was observed. Severe neuronal loss with gliosis was seen in the right cerebral cortices. Scattered rod-shaped microglia and inflammatory cell infiltration were visible in the cerebral parenchyma. The dorsal column of the spinal cord was not involved and meningovascular syphilis was unclear. The distribution of the encephalitic lesions was well correlated with the clinical and neuroradiological findings. This was a rare autopsy case presenting Lissauer's general paresis, clinically manifesting as rapidly progressive stroke-like episode.

(Clin Neurol, 49: 348—353, 2009)

Key words: Lissauer's general paresis, hemiparesis, dementia, MRI, chronic meningoencephalitis
