

可逆性の経過を呈した肝性ミエロパチーの1例

廣澤 太輔¹⁾ 深田 慶¹⁾ 八重垣貴英¹⁾
 星 拓¹⁾ 澤田 甚一¹⁾ 狭間 敬憲^{1)*}

要旨：症例は42歳女性である。アルコール性肝硬変の経過中、痙性歩行が出現し徐々に増悪した。四肢腱反射亢進、下肢振動覚の低下および下肢体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential; SEP）にて脊髄伝導障害をみとめ、肝硬変を基礎疾患とした高アンモニア血症を呈したことから肝性ミエロパチーと診断した。ラクツロース投与により血清アンモニア値は低下し、痙性歩行およびSEPの改善をみとめた。肝性ミエロパチーには肝移植のみが有効な治療とされてきたが、本例ではラクツロース内服によるアンモニア低下療法が有効であった。

（臨床神経 2014;54:223-226）

Key words：肝性ミエロパチー，体性感覚誘発電位，ラクツロース，肝移植，高アンモニア血症

はじめに

肝性ミエロパチーは肝硬変患者に痙性歩行を合併するまれな疾患で、1949年にLeighとCardが肝レンズ核変性症にミエロパチーを合併し痙性対麻痺を呈した剖検例を報告したのが最初である¹⁾。近年では門脈体循環短絡を有し、アンモニアなどの窒素含有毒素が直接脊髄障害をきたす症例が肝性ミエロパチーとして認知されている。ラクツロースや低蛋白食、カナマイシンなどは一般に有効でないとされ、肝移植のみ有効とする報告がある²⁾³⁾。今回ラクツロースによるアンモニア低下療法が著効した肝性ミエロパチーの症例を経験したので報告する。

症 例

症例：42歳女性

主訴：歩行障害、疎通性低下

既往歴：アルコール性肝硬変、食道静脈瘤破裂。

家族歴：なし。

飲酒歴：20歳から飲酒。39歳よりアルコール依存症となりワインを1日1.5l摂取していた。

現病歴：2009年アルコール肝硬変を指摘され加療中であった。2012年3月に食道静脈瘤破裂に対して内視鏡的静脈結紮術を施行した。4月頃より会話の疎通性低下、歩行障害をみとめ、7月に当院入院となった。

入院時現症：一般身体所見は異常なし。意識JCSI-1、腱反

射は四肢で亢進し下肢トーンスは修正アッシュワーススケール（MAS）で+1、振動覚が両側外果で6秒と低下、中等度の両側痙性歩行をみとめたが独歩可能で転倒はなかった。脳神経、四肢筋力、協調運動、自律神経や表在覚、位置覚は正常で、クロソス、病的反射、ロンベルグ徴候や羽ばたき振戦はみとめなかった。

入院時検査所見：血算、血液生化学検査では血清アンモニアの上昇（89 μM、基準値5～43 μM）をみとめ、肝機能はChild-Pugh分類Bに該当した。ビタミンB12正常、抗HTLV-1抗体陰性であった。自己抗体は抗SS-A抗体が陽性である以外は正常であった。髄液検査、頭部・脊髄MRI（Fig. 1）、体幹造影CT、末梢神経伝導検査、上下肢の運動誘発電位（motor evoked potential; MEP）および上肢体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials; SEP）はいずれも正常であったが、下肢SEPはP15、N21は正常で、N30、P38は導出不能であった（Fig. 2A）。脳波では三相波はみとめず、約6 Hzの徐波の混入をみとめた。

入院後経過：下位頸髄～胸髄を責任病巣と考え、門脈体循環短絡を有する肝硬変および高アンモニア血症を基礎疾患に持つことから肝性ミエロパチーと診断した。会話の疎通性低下は軽度の肝性脳症の合併と考えた。入院11病日に血清アンモニアが101 μMと上昇し、入院14病日より65%ラクツロースの内服を開始した。入院18病日の血清アンモニアは71 μMまで低下をみとめ、入院22病日には痙性歩行が改善しMASは0に、振動覚は両側外果12秒まで改善し、会話疎通性も改善した。入院21病日の脳波は正常化し、入院22病日の下肢SEPではN30、P38も正常化した（Fig. 2B）。

*Corresponding author: 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科〔〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1番56号〕

¹⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

（受付日：2013年2月19日）

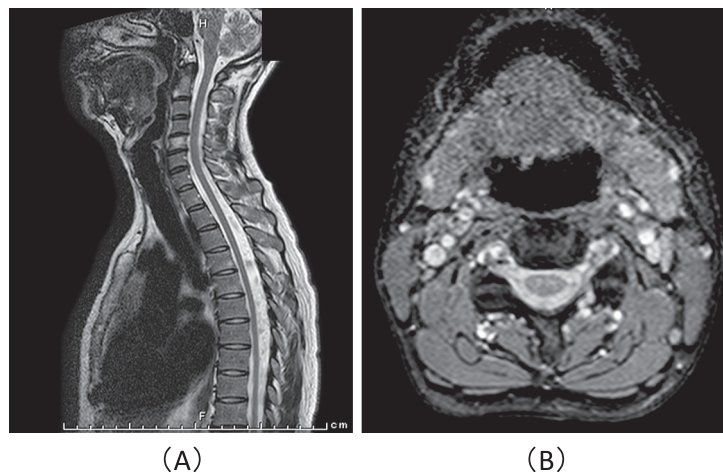


Fig. 1 Magnetic Resonance Images of spinal cord.

T₂ weighted image on admission showed neither intraspinal T₂-prolonged lesion nor cord compression (A, B) (1.5 T, Sagittal, TR 3,318 ms, TE 120 ms; Axial, TR 3,318 ms, TE 120 ms).

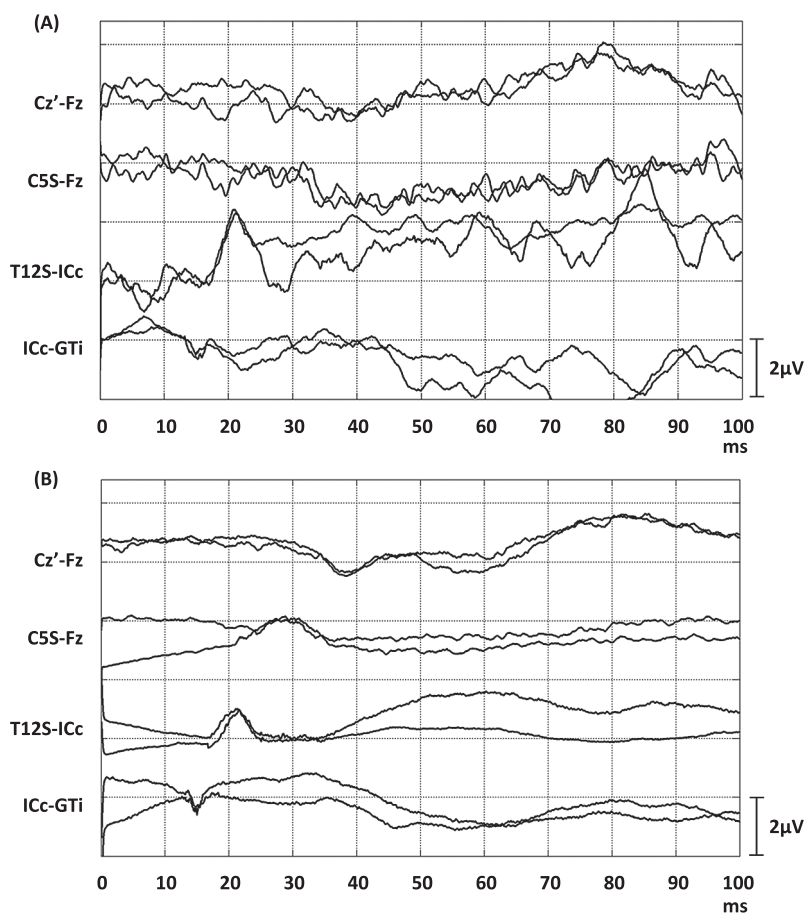


Fig. 2 Tibial somatosensory evoked potentials (SEPs) before and after the ammonia lowering therapy.

Neither N30 nor P38 was evoked (A) followed by the emergence of both after the therapy (B). Icc; contralateral iliac crest, GTi; ipsilateral greater trochanter of femur, T12S; the 12th thoracic spinous process, C5S; the 5th cervical spinous process, Cz'; 2 cm posterior to Cz, stimulus intensity: 1.1 times as motorthreshold stimulus frequency: 2 Hz, numbers of summation: 500, impedance between electrodes: below 20 k Ω .

考 察

本例では、既往歴および高アンモニア血症から肝性ミエロパチーが第1にうたがわれた。確定診断にはミエロパチーをきたしうる他疾患の除外が必要であるが、最終的にシェーグレン症候群とアルコール性ミエロパチーが鑑別に残った。前者はsicca症状もふくめた随伴症状に乏しく、同症に特異的な抗SS-B抗体が陰性であり、免疫抑制療法なく改善したことから否定的と考えた。後者はアルコールによる直接的な脊髄障害であり、アルコール多飲者に生じるため肝硬変・高アンモニア血症合併例では鑑別は困難であるが、一般的に不可逆的な障害とされ⁴⁾、結果的に否定的と考える。

肝性ミエロパチーは、門脈体循環短絡により肝臓での解毒を経ない有毒物質、とくにアンモニアが多量に脊髄内に到達するために脊髄障害が生じると考えられており⁵⁾、門脈体循環短絡の程度と持続期間が発症に重要な因子であると推察される。その主病変は側索であり⁶⁾、生体肝移植のみが有効とする報告が散見される。MEPが早期診断に有用と考えられており⁷⁾、発症早期で中枢伝導時間の延長が軽度であれば生体肝移植で神経症状の改善をみとめたが一定以上の延長群では無効であったと報告されている⁸⁾。剖検例では、側索の脱髄例と軸索障害例の双方が存在することから、病初期では脊髄の脱髄障害にとどまり可逆性の経過を呈し、進行すると軸索障害をきたし不可逆性の経過を呈すると推察されている⁸⁾。

本例の特徴として①後索障害をともない、MEPは正常であったが下肢SEPに異常をみとめた②ラクツロースによるアンモニア低下療法が著効し、平行してSEPの改善もみとめたの2点が挙げられる。①について、前述の通り本症の主病変は側索であるが、本例のように後索障害をともなう報告もあり¹⁾³⁾、SEPが早期診断に有用である可能性がある。下位頸髄～胸髄の障害であれば、下肢SEPでN30、P38での遅延、消失が予想されるが、本例も同様の所見をみとめ早期診断の一助となった。②について、ラクツロースによるアンモニア低下療法は有効例の報告が皆無ではないものの⁹⁾¹⁰⁾、一般的には無効とされている。また本例では下肢SEPもすみやかに改善し、当初導出されなかった下肢SEPでの頸髄、頭皮質電位が正常化した。MEPは複合運動活動電位、SEPは神経活動電位を評価するが、一般的に後者の電位は小さく、軸索障害だけでなく、脱髄でも時間的分散から活動電位が導出されなくなることがある。すなわち軽微な脱髄、あるいは器質的障害にいたらない軽微な機能的障害に対してはSEP

の方が高感度であることが予想される。以上から、本例ではMEP正常でSEP異常、すなわち脊髄の機能的あるいは脱髄性の障害のみの超早期に治療介入したことがラクツロースによるアンモニア低下療法奏功およびSEP改善の理由であると推測される。

肝性ミエロパチーはまれな疾患であるが、基礎疾患の故、診断にいたっていない例も多いと推測される。一般的に難治であるが、超早期であればアンモニア低下療法が有効である可能性を本例は示しており、本症に対する早期診断、早期治療の重要性についての再考が必要と考え、ここに報告した。

※本報告の要旨は、第97回日本神経学会近畿地方会で発表した。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Leigh AD, Card WI. Hepato-lenticular degeneration; a case associated with postero-lateral column degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1949;8:338-346.
- 2) Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl* 2010;16:818-826.
- 3) Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340:151.
- 4) Sage JI, Van Uitert RL, Lepore FE. Alcoholic myelopathy without substantial liver disease. A syndrome of progressive dorsal and lateral column dysfunction. *Arch Neurol* 1984;41: 999-1001.
- 5) 塚口眞砂, 竹内博明. 肝性ミエロパチー, 肝性ニューロパチー. *神経症候群 IV*. 日本臨牀社 2000:133-135.
- 6) Sobukawa E, Sakimura K, Hoshino S, et al. Hepatic myelopathy: an unusual neurological complication of advanced hepatic disease. *Intern Med* 1994;33:718-722.
- 7) Utku U, Asil T, Balci K, et al. Hepatic myelopathy with spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:514-516.
- 8) Nardone R, Buratti T, Oliviero A, et al. Corticospinal involvement in patients with a portosystemic shunt due to liver cirrhosis: a MEP study. *J Neurol* 2006;253:81-85.
- 9) Bourgeois S. Hepatic myelopathy. *Neurology* 1993;43:629.
- 10) Demirci M, Tan E, Elibol B, et al. Spastic paraparesis associated with portal-systemic venous shunting due to congenital hepatic fibrosis. *Neurology* 1992;42:983-985.

Abstract**Reversible hepatic myelopathy: a case report**

Daisuke Hirozawa, M.D.¹⁾, Kei Fukada, M.D., Ph.D.¹⁾, Takahide Yaegaki, M.D.¹⁾,
Taku Hoshi, M.D., Ph.D.¹⁾, Jinichi Sawada, M.D.¹⁾ and Takanori Hazama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka General Medical Center

We report a case of reversible hepatic myelopathy. A 42-year-old female patient with 3-year history of alcoholic liver cirrhosis developed spastic gait, hyperreflexia and mild somatosensory disturbance in her lower extremities. The increased level of serum ammonia and the deficits of N30 and P38 in the tibial somatosensory evoked potentials (SEP) in conjunction with exclusion of the other known causes of myelopathy supported the diagnosis of her hepatic myelopathy. The ammonia lowering therapy by the oral administration of lactulose successfully improved the spastic gait accompanied with the emergence of N30 and P38 in the tibial SEP. Although liver transplantation was known to be the only therapy for hepatic myelopathy in the literatures, our case showed that the ammonia lowering therapy can be effective for the early stage of hepatic myelopathy.

(Clin Neurol 2014;54:223-226)

Key words: hepatic myelopathy, somatosensory evoked potentials, lactulose, liver transplantation, hyperammonemia
