

症例報告

血管原性浮腫の関与が示唆された Marchiafava-Bignami disease の 1 例

中村 祐貴^{1)*} 松谷 学¹⁾ 池田 和奈¹⁾
津田 玲子¹⁾ 有吉 直充¹⁾ 下濱 俊²⁾

要旨：約 40 年の慢性の飲酒歴を背景に、神経症状および脳 MRI から Marchiafava-Bignami disease (MBD) と診断した 1 例を報告した。拡散強調画像では脳梁膨大部と両側中心前回に高信号を呈しており、脳梁膨大部では ADC が軽度高値であった。ビタミン剤の投与により画像変化は消失し、臨床的にも症状の改善を得た。従来、脳梁病変は細胞傷害性浮腫に起因した脱髓と壊死が主病態であると考えられていたが、より発症早期には血管原性浮腫の関与が示唆され、病態像の理解に重要と考え報告した。

(臨床神經 2016;56:17-22)

Key words : Marchiafava-Bignami disease, 拡散強調画像, 血管性浮腫, 皮質病変

はじめに

Marchiafava-Bignami disease (MBD) は慢性のアルコール多飲者に生じる、病理学的には脳梁の脱髓と壊死を特徴とする神経疾患である¹⁾。1903 年の剖検報告を契機に、病理学的な特徴から発展した概念だが、画像診断の発達に伴い生存中に診断が可能となり、転機良好であった報告も散見される^{2,3)}。特に拡散強調画像 (diffusion weighted image; DWI) での異常信号は早期から出現するとされる。今回我々は臨床的に MBD と診断し予後良好の転機を経た症例で、その画像から血管原性浮腫の関与が示唆されたため報告する。

症 例

症例：61 歳男性、右利き

主訴：意識障害

既往歴：アルコール依存状態、マロリーワイス症候群、常用薬なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：40 歳代でアルコール依存症と診断された大酒家で、焼酎の水割りを 1 日中飲んでいた（エタノール換算で約 100 g/日）。この頃から食費を切り詰めるため絶食やインスタント麺類のみなど偏りの強い食生活になる一方で飲酒量は減らなかった。受診前年の夏頃にはふらつきを認めた。訪問した知人によると受診 1 か月前には声かけに対し、受け答えが緩慢であり、受診 3 日前から歩行不能、受診当日に自宅で倒

れ意識が朦朧としているのを発見、当院に救急搬送された。

一般身体所見：血圧 170/112 mmHg、脈拍 75/ 分・整、体温 35.7°C、眼球結膜に黄疸を認めたが、胸腹部に異常所見はなかった。

神経学的所見：Japan Coma Scale I-3 点、瞳孔は正円同大で左右差はないがともに 6 mm で散大しており、対光反射は左右緩慢であった。眼位は正中位で、左右側方視 (-4)、上方視 (-3)、下方視 (-4) の眼球運動障害と複視を認めた。眼振はなかった。四肢は軽度の筋強剛を認め、動作緩慢であった。振戦はなかった。深部腱反射は正常であり、バビンスキーキー候はなかった。協調運動、感覚異常等は評価困難であった。

入院時検査所見：AST 133 IU/l、ALT 167 IU/l、γ-GTP 832 IU/l と肝機能障害を認めた。血糖、ナトリウム、アンモニアはそれぞれ 122 mg/dl、136 mEq/l、21 μg/dl で基準範囲内、ビタミン B₁ 23 ng/ml (基準値:21.3~81.9)、ビタミン B₁₂ 977 pg/ml、葉酸 4.8 ng/ml といずれも基準値の範囲内だった。アルコール血中濃度は測定していない。入院時の頭部 MRI で FLAIR、T₂ 強調画像で脳梁膨大部に腫大を伴う左右対称の高信号を認めた (Fig. 1)。同部位は DWI で高信号、ADC は軽度高値であった (Fig. 2 A, B)。また両側中心前回にも DWI で高信号を認め、ADC 値は低下していなかった (Fig. 2 C, D)。乳頭体、視床内側や中脳水道周囲を含めその他の領域に明らかな異常信号域を認めなかった。MRA と MRV では静脈瘤や動静脈シャントを認めなかった。造影 MRI 検査と髄液検査は施行しなかった。

入院後経過：搬入時は臨床症状と病歴から非典型的なウェ

*Corresponding author: 済生会小樽病院神経内科 [〒 047-0008 北海道小樽市築港 10 番 1 号]

¹⁾ 济生会小樽病院神経内科

²⁾ 札幌医科大学医学部神経内科学講座

(Received June 26, 2015; Accepted August 31, 2015; Published online in J-STAGE on November 30, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000774

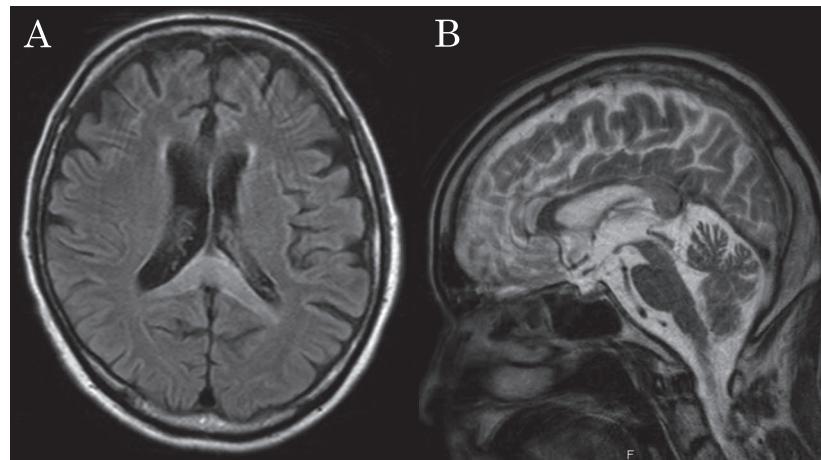


Fig. 1 Brain magnetic resonance images (MRI) findings at admission.

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 100 ms) (A), T₂-weighted image (Sagittal, 1.5 T, TR 4,655 ms, TE 100 ms) (B) show high intensity in the splenium of the corpus callosum.

ルニッケ脳症を考え、頭部MRI撮影と同時にビタミンB₁, B₆(それぞれ1,000mg/日), B₁₂(10mg/日)混合製剤の経静脈的投与を開始した。画像所見からMBDが最も考えられ、ビタミン製剤の投与を継続した。投与開始数時間で眼球運動や体幹の自発的な運動を認め、第5病日には意識清明になった。ビタミン製剤は漸減した。意識清明となった後の神経診察にて左小脳性運動失調を認めた。脳梁離断症候群に関しては、患者の一側の手指に検者が触れ、対側母指を用いてどの指に触れたか指示させる交叉触点定位の課題では両側で間違いを認めたが、全般性注意力低下の影響を否定できなかった。しかし右手による図形模写では注意力低下の要素を考慮しても細部の表現を欠いており、構成障害が考えられた。

脳梁病変の再評価目的で第35病日に施行した頭部MRIでは、FLAIR, T₂強調画像、DWI, ADCで脳梁膨大部の画像変化は消失した(Fig. 2E, F, Fig. 3)。また両側中心前回のDWI高信号も消失した(Fig. 2G, H)。また認知機能は簡易に検査できるツールとしてmini-mental state examination (MMSE)で経過を追うと、合計得点の上昇を認めた(第7病日21点、第15病日27点、第37病日29点)。内訳では時間的認識(3点→2点→4点)、空間的認識(4点→4点→5点)、計算(1点→5点→5点)、遅延再生(1点→3点→3点)の項目で改善した。図形模写も第14病日と第22病日の比較で明らかに改善した(Fig. 4)。生活指導訓練と環境整備を行い、第49病日に自宅退院した。

考 察

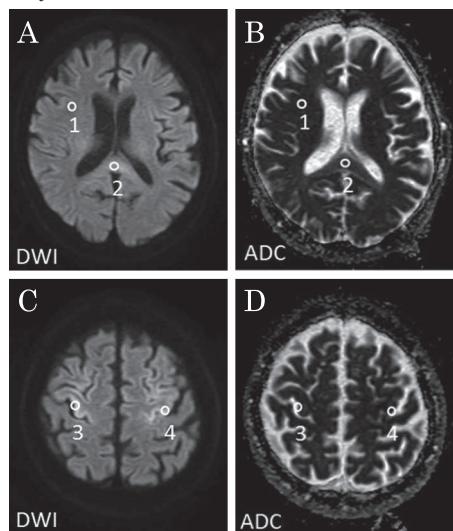
MBDは主にアルコール多飲者に生ずる脳梁の脱髓性疾患である。確定診断には剖検が必須であったが、MRIの普及に伴い脳梁病変に異常信号をきたすことが判明し、早期発見されて予後良好例も散見されるようになっている。本例の特徴は、脳梁病変はDWI高信号かつADC高値であったこと、皮

質病変はDWI高信号であったがADC値が低下していなかつたこと、経過中に脳梁と皮質の異常信号がそれぞれ消失したことであった(Fig. 4)。T₂強調画像で脳梁と皮質は高信号でありT₂shine throughと考えるべきであろう。一方ADC値はT₂shine throughの影響を受けにくく水の拡散を正確に反映するため⁴⁾、血管原性浮腫と考えられた。多くの報告ではDWI高信号、ADC値低下が細胞傷害性浮腫を反映した脱髓と壞死を示唆するとされており、MBDと他疾との鑑別を要した。

非アルコール性で脳梁に一過性に信号変化をきたす疾患としてmild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenium of the corpus callosum lesion (MERS)やacute disseminated encephalomyelitis (ADEM), posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)，急性小脳炎が鑑別となる。MERSは先行感染を契機に発熱や軽度意識障害をきたす一過性脳症で、脳梁に対称性かつ可逆的な病巣を認める⁵⁾。急性期ではDWI高信号、ADC値は低下で炎症細胞浸潤が原因とされ⁶⁾、ほとんどが若年発症であり否定的であった。ADEMの一部は脳梁に病変を認め、ADC値は高値も低値もある。本例では好発部位の皮質下白質や視床、脳幹に病変を認めず、また脳梁病変はその大多数が非対称であり⁷⁾、感染性の要因もないことより否定的と考えた。PRESに関しては本例では血圧高値持続を認めず、脳梁病変は通常DWIは等信号から低信号でADCは高値であることが特徴である。急性小脳炎では小脳に先行して脳梁膨大部にADC値の低下を伴う病変を認める例がある⁸⁾。しかし本例では小脳に病変を認めたことは一度もなく、大部分が小児期の発症であるため否定した。その他、常用薬がなく、家屋調査で自宅から薬物は見つかっていないことため薬剤の可能性は低かった。他の一過性脳梁病変をきたす疾患と本例は鑑別できると考えられた。

同じくアルコールに関連した中枢神経疾患ではcentral pontine and extrapontine myelinolysis (CPM/EPM)やウェルニッケ脳症(Wernicke encephalopathy; WE)がある。本例は

Day of admission



Region of interest	Signal intensity on DWI	ADC ($10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sec}$)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
1	29.4 \pm 1.3	69.4 \pm 4.6
2	40.4 \pm 1.5	109.6 \pm 13.3
3	49.6 \pm 7.1	74.2 \pm 13.4
4	41.1 \pm 11.3	65.5 \pm 18.7
5	31.6 \pm 1.3	76.2 \pm 6.5
6	30.1 \pm 2.0	77.1 \pm 8.9
7	34.7 \pm 7.6	34.7 \pm 2.5
8	70.5 \pm 8.9	74.8 \pm 11.4

1, 5: hemispheric white matter

2, 6: corpus callosum

3, 4, 7, 8: cerebral cortex

Day 35

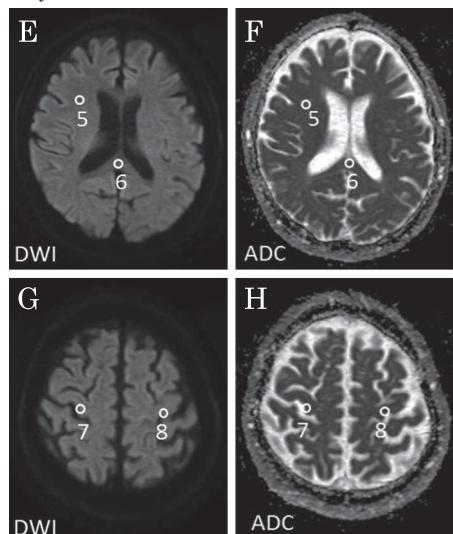


Fig. 2 Comparison of signal intensity on diffusion-weighted image (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) on ADC map. The coordinates of the region of interest in the ADC map are the same as those in DWI. At admission, ADC increased in corpus callosum showing high intensity on DWI (2), but did not decrease in cerebral cortex that also showed high intensity on DWI (3 and 4) (Axial, 1.5 T, TR 3,796 ms, TE 78 ms, b value = 1,000 sec/mm²). On day 35, all signal-intensity abnormalities disappeared (6, 7 and 8) (Axial, 1.5 T, TR 3,828 ms, TE 78 ms, b value = 1,000 sec/mm²).

脳梁と皮質以外にこれらに特徴的である中枢神経領域に異常信号を呈しておらず、搬入時より一貫して血清ナトリウムは基準値の範囲内であった。但し、CPM/EPMに関しては疾患概念を提唱した Victor らが当初から MBD との病理学的な類似性を指摘している⁹⁾。また CPM/EPM に WE を併発¹⁰⁾、WE に皮質病変を伴う症例¹¹⁾、あるいは WE に MBD を併発したとする症例報告¹²⁾もある。以上よりこれらを救急初療時に区分することは困難であり、むしろ一部はオーバーラップする病態もあると考えるのが現実的であろう。しかし、本例はその病変部位からは MBD が考えられた。

MBD で DWI の有用性を最初に報告したのは稻垣ら¹³⁾で、

脳梁に FLAIR や T₂強調画像の他に DWI で明瞭な信号変化を認めるこことを指摘した。しかし本例と違い ADC 値は低下していた。また病変部の信号変化が萎縮や囊胞性変化をきたすことなく消失した症例が報告され²⁾、可逆性の髓鞘空砕化あるいは髓鞘内浮腫の関与が示唆された。

しかし臨床的に予後良好な経過を経た症例からは細胞外浮腫と脱髓の共存を示唆する仮説が提唱され¹⁴⁾、Iwai ら¹⁵⁾や Yoshizaki ら¹⁶⁾は FLAIR での脳梁高信号病変が DWI より先に現れた症例から、FLAIR は血管原性浮腫の関与を、DWI は細胞傷害性浮腫の関与をそれぞれ示唆すると指摘した。黒田ら¹⁾は脳梁病変に対し、DWI は高信号を呈する一方、ADC 値は低

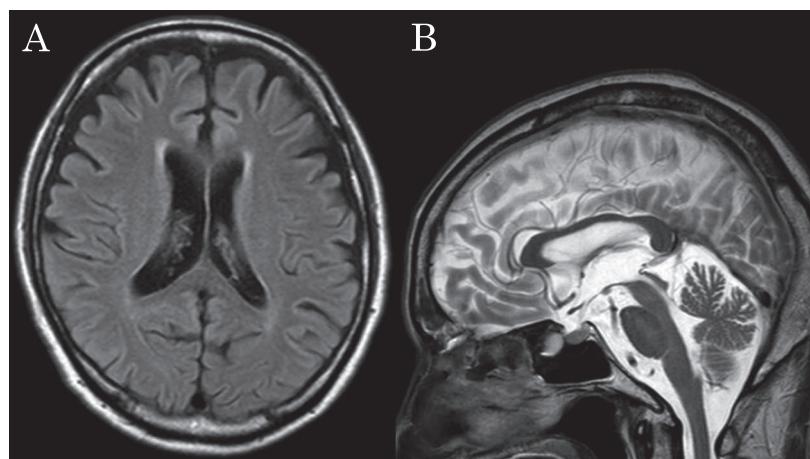


Fig. 3 Follow-up MR images obtained on day 35.

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 100 ms) (A), T₂-weighted image (Sagittal, 1.5 T, TR 4,659 ms, TE 100 ms) (B) show the disappearance of all signal-intensity abnormalities in the splenium of the corpus callosum.

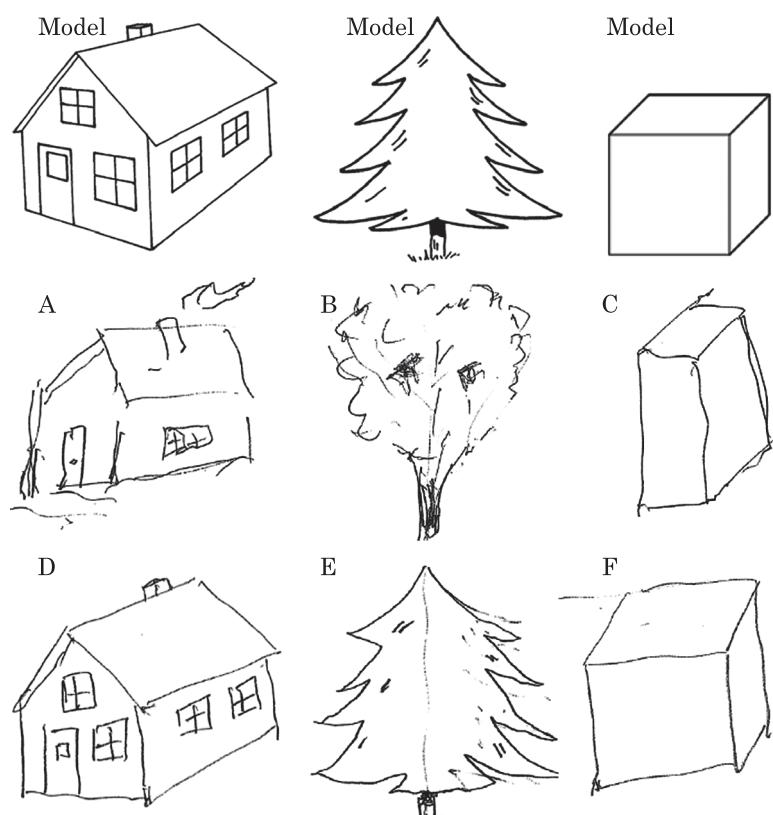


Fig. 4 Three figures copied by the patient on day 14 (A, B, C) and day 22 (D, E, F).

Copies of the house (A, D) and tree (B, E), and the cube (C, F) were all improved on day 22 compared with day 14.

下することも上昇することもあると述べており、病初期のそれぞれ細胞傷害性浮腫と血管原性浮腫を反映すると考えられるとしている。古典的には、MBDの脳梁病変は壞死と脱髓による浮腫を伴っているとされるが⁶⁾、Heepe ら¹⁷⁾は剖検例に

おいて MBD のように軸索が保たれた状態を伴う脱髓は、血管原性浮腫による障害の典型的な特徴であると述べている。従って、細胞傷害性浮腫による脳梁の脱髓・壞死が起きると同時に、あるいは細胞傷害性浮腫よりも先に、血管原性浮腫

を脳梁にきたしている可能性が考えられた。MBD とは脳梁を中心にこれら二つの病態が関与して最終的に壞死をきたす疾患であり、より優位な状況を反映した画像変化を我々は時間軸のある 1 点としてとらえているのであろう。時間的な観点から脳梁病変における病態生理を再考察する課程で、本例は貴重な示唆を与えると考えた。

次に皮質病変の合併である。MBD の剖検病理では、アルコール関連疾患に合併する Morel 層状硬化症を皮質に認めることが報告されている¹⁸⁾。MBD の MRI では脳梁の他に DWI 高信号、ADC 低値の病変を認めることがある¹⁹⁾。MBD の MRI で皮質に信号変化を認めた症例を、剖検病理でそれが Morel 層状硬化症であることを直接証明した報告は我々が渉猟した範囲ではなかったが、これらの関連性が推測されている²⁰⁾。その信号変化については細胞傷害性浮腫が指摘されているが、本例では DWI で高信号を呈するも ADC 値は低下しておらず、経過とともに DWI の高信号は消失したことから細胞傷害性浮腫よりは血管原性浮腫の関与が示唆された。Morel 層状硬化症の病理学的検討では星状細胞增多を皮質の第 3 層に認め、神経細胞の消失、内皮増大に伴う毛細血管の増生の関与も示唆されているが²¹⁾、その本質は未解明である。だがビタミン製剤の投与により速やかな改善傾向を認めたことから、皮質病変は脳梁病変と同様の機序をもって出現し、また消褪した可能性があった。ゆえに本例の皮質病変が Morel 層状硬化症であるとすると、血管原性浮腫の関与があるかもしれない。

MBD は疾患自体が稀であり、早期症例の蓄積が十分とは言えない。今後も早期発見に努め、軽症例への MRI 評価にて脳梁や皮質病変の時間的な変性過程を把握し、その病理学的機序を検討することが望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいざれも有りません。

文 献

- 1) 黒田岳志、河村 満. マルキアファーヴァ・ビニヤミ病の画像診断. *Brain Nerve* 2014;66:1079-1088.
- 2) Tung CS, Wu SL, Tsou JC, et al. Marchiafava-Bignami Disease with widespread lesions and complete recovery. *Am J Neuroradiol* 2010;31:1506-1507.
- 3) Aggarwal A, Khandelwal A, Jiloha RC. A case of Marchiafava Bignami disease: complete recovery with thiamine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:E28.
- 4) Hlaihel C, Gonzaud PM, Champin S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Marchiafava-Bignami disease: follow-up studies. *Neuroradiology* 2005;47:520-524.
- 5) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. *Am J Neuroradiol* 2006;27:836-838.
- 6) Takahashi J, Maeda M, Hayashi M. Neonate showing reversible splenial lesion. *Arch Neurol* 2005;62:1481-1482.
- 7) Friese SA, Bitzer M, Freudenstein D, et al. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000;42:795-802.
- 8) Takahashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of Rotavirus cerebellitis. *Am J Neuroradiol* 2010;31:1591-1595.
- 9) Victor M, Adams RA, Collins G. The relationship of Wernicke's disease to other alcoholic and nutritional disorders. In: Plum F, McDowell F, editors. *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Philadelphia: F. A. Davis company; 1971. p. 142-166.
- 10) Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:22-28.
- 11) Sakurai K, Sasaki S, Hara M, et al. Wernicke's encephalopathy with cortical abnormalities: clinicoradiological features: report of 3 new cases and review of the literature. *Eur Neurol* 2009;62:274-280.
- 12) 岡田浩司、濱田真弓、小谷 泉ら. Marchiafava-Bignami 症候群を併発した Wernicke 脳症の 1 例. *日内会誌* 1997;86:1969-1971.
- 13) 稲垣 徹、斎藤孝次. Marchiafava-Bignami disease の 1 例の MRI 拡散強調画像. *脳と神経* 2000;52:633-637.
- 14) Caulo M, Brigandt C, Notturno F, et al. Non-alcoholic partially reversible marchiafava-bignami disease: review and relation with reversible splenial lesions. A case report and literature review. *Neuroradiol J* 2009;22:35-40.
- 15) Iwai T, Matsuo K, Morii-Kitani F, et al. Marchiafava-Bignami disease with hyperintensity on late diffusion-weighted imaging. *Acta Radiol Short Rep* 2014;3:2047981614543284.
- 16) Yoshizaki T, Hashimoto T, Fujimoto K, et al. Evolution of callosal and cortical lesions on MRI in Marchiafava-Bignami Disease. *Case Rep Neurol* 2010;23:2:19-23.
- 17) Heepe P, Nemeth L, Brune F, et al. Marchiafava-Bignami disease. A correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237:74-79.
- 18) Brion S. Marchiafava-Bignami syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 28. Amsterdam New York Oxford: North-Holland Publishing Company; 1976. p.317-329.
- 19) Namekawa M, Nakamura Y, Nakano I. Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease can be a predictor of a poor prognosis: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2013;52:811-813.
- 20) Johkura K, Naito M, Naka T. Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:670-673.
- 21) Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, et al. Morel's laminar sclerosis showing apraxia of speech: distribution of cortical lesions in an autopsy case. *Neuropathology* 2010;30:76-83.

Abstract**A case of Marchiafava-Bignami disease suggesting vasogenic edema**

Yuki Nakamura, M.D.¹⁾, Manabu Matsuya, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuna Ikeda, M.D.¹⁾,
Reiko Tsuda, M.D.¹⁾, Naomitsu Ariyoshi, M.D.¹⁾ and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Otaru Hospital

²⁾Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 61-year-old alcoholic man was admitted to our hospital because of disturbance of consciousness. He also exhibited external ophthalmoplegia, diplopia and mild rigidity, but tendon reflex was normal. On brain MRI, diffusion weighted images (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) map depicted high intensity in the splenium of the corpus callosum. DWI showed high intensity, but ADC map depicted iso-intensity in bilateral precentral gyri. Marchiafava-Bignami disease (MBD) was diagnosed. After intravenous drip of vitamin, his symptoms improved rapidly and the abnormal MRI findings in the splenium of the corpus callosum and bilateral precentral gyri disappeared gradually. MBD is pathologically characterized by demyelination and necrosis in the corpus callosum, which are generally caused by cytotoxic edema. Our case suggests that vasogenic edema may occur at the early stage of the MBD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:17-22)

Key words: Marchiafava-Bignami disease, diffusion weighted image, vasogenic edema, cortical involvement
