

症例報告

不随意運動を主徴とし、両側大脳基底核病変を呈した
ビタミン B₁₂ 欠乏症の 1 例北村 泰佑¹⁾ 後藤 聖司^{1)2)*} 高木 勇人¹⁾
喜友名扶弥¹⁾ 吉村 壮平¹⁾ 藤井健一郎¹⁾

要旨：患者は 86 歳女性である。入院 1 年前より認知機能低下を指摘され、入院 2 週間前より食思不振、幻視が出現し、意識障害をきたしたため入院した。四肢に舞踏病様の不随意運動を生じ、頭部 MRI 拡散強調画像で両側基底核は左右対称性に高信号を呈していた。血液検査ではビタミン B₁₂ 値は測定下限 (50 pg/ml) 以下、総ホモシステイン値は著明に上昇、抗内因子抗体と抗胃壁細胞抗体はともに陽性であった。上部消化管内視鏡検査で萎縮性胃炎を認めたため、吸収障害によるビタミン B₁₂ 欠乏性脳症と診断した。ビタミン B₁₂ 欠乏症の成人例で、両側基底核病変をきたし、不随意運動を呈することはまれであり、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2016;56:499-503)

Key words：ビタミン B₁₂ 欠乏症、不随意運動、基底核、悪性貧血

はじめに

ビタミン B₁₂ は細胞質やミトコンドリア内のアミノ酸、葉酸、脂肪酸代謝に関与し、核酸や蛋白質の合成、エネルギー産生等に重要な役割を果たしている。したがってその欠乏状態は、全身の様々な臓器の機能障害を生じうる¹⁾。神経障害に関しては、末梢神経障害、脊髄障害、認知症、情動障害、視神経萎縮をきたすことがよく知られている²⁾³⁾。中には舞踏運動、振戦、ミオクローヌスなどの不随意運動を呈する症例が報告されているが、主として乳幼児であり、成人例ではまれである^{4)~11)}。今回、我々は両側対称性の基底核病変をきたし、不随意運動を呈した高齢者ビタミン B₁₂ 欠乏症のまれな 1 例を経験したので、文献的考察を交え報告する。

症 例

患者：86 歳、女性

主訴：意識障害

既往歴：上行結腸癌 (72 歳、右半結腸切除術)。

嗜好歴：飲酒、喫煙なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年頃 (当時 85 歳) よりもの忘れを指摘されるようになった。2013 年 7 月より認知機能低下が増悪しリバ

スチグミン貼付薬を開始されたが、日常生活は自立しており夫と徒歩で買い物に行くことができていた。2013 年 8 月半ばより食思不振をきたし、また人の姿が見えるといった幻視を認めるようになった。その後、反応が乏しく寝たきりの状態となったため、同月下旬に当院へ救急搬送された。

入院時現症：身長 155 cm、体重 47.3 kg、体温 36.6°C、血圧 136/84 mmHg、脈拍 92/分・整であった。神経学的には、意識は外的刺激を加えなければ閉眼していることが多く、Japan coma scale (JCS) では I-3~II-10、瞳孔は正円、同大で対光反射は迅速であった。意識障害のため指示には従えないが、四肢の自発運動は左右差なく明らかな麻痺は示唆されなかった。腱反射は正常で、Babinski 反射は陰性であった。

入院時検査所見：血液検査では、白血球数 8,400/ μ l、赤血球数 374 \times 10⁴/ μ l、ヘモグロビン 14.2 g/dl、ヘマトクリット 40.7%、平均赤血球容積 (MCV) 108.8 fl、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 38.0 pg、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 34.9 g/dl、血小板数 6.0 \times 10⁴/ μ l であり、貧血ではないものの赤血球は大球化しており、血小板数は著明に低下していた。血液生化学では LDH 372 IU/l と上昇していたが、そのほか肝・腎機能、電解質、甲状腺機能等に異常はなかった。凝固系に関しては PT-INR 1.18、APTT 30.8 秒であり、フィブリノーゲン 69.0 mg/dl と低下、D-dimer 35.0 μ g/ml、FDP 52.9 μ g/ml と上昇し、播種性血管内凝固 (DIC) を示唆する凝固・線溶系

*Corresponding author: 九州医療センター脳血管・神経内科 [〒 810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜 1-8-1]

¹⁾ 福岡赤十字病院脳血管内科²⁾ 九州医療センター脳血管・神経内科

(Received March 8, 2016; Accepted May 26, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000884

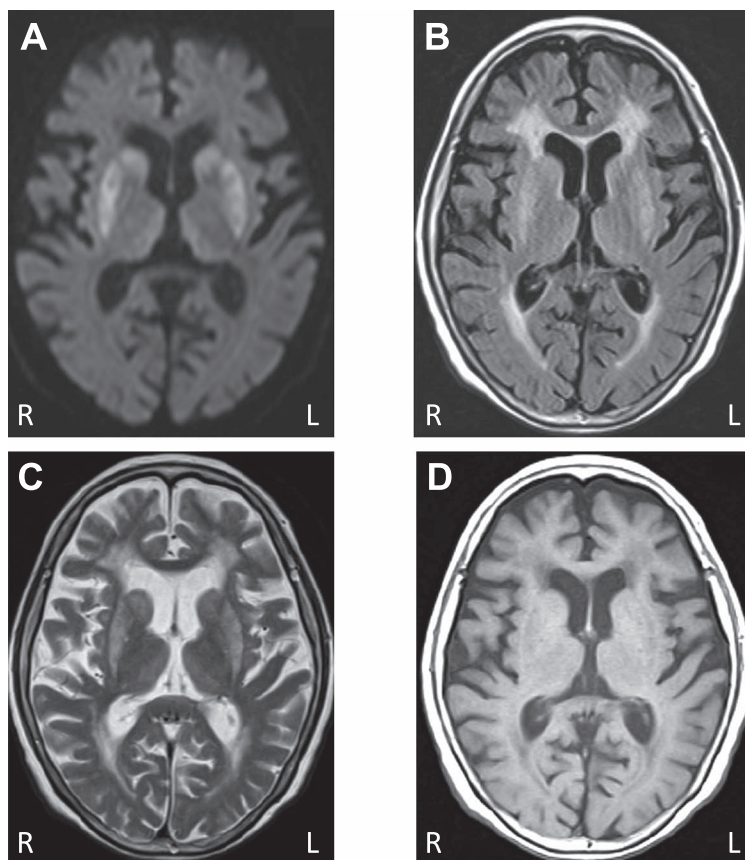


Fig. 1 Brain MRI on admission.

Brain MRI showed hyperintense signal on diffusion weighted image (axial, 1.5 T, TR 5,000 msec, TE 78 msec) (A), FLAIR image (axial, 1.5 T, TR 9,000 msec, TE 93 msec) (B), T₂ weighted image (axial, 1.5 T, TR 3,800 msec, TE 95 msec) (C), and slightly hypointense signal on T₁ weighted image (axial, 1.5 T, TR 580 msec, TE 11 msec) (D) in the bilateral basal ganglia.

の異常を呈していた。抗神経抗体は陰性だった。髄液検査では細胞数 7/μl, 総蛋白 93 mg/dl, 糖 61 mg/dl と軽度の蛋白上昇所見のみであった。頭部 MRI では、拡散強調画像で両側大脳基底核に高信号域を呈し、同部位は T₂WI, FLAIR でも淡い高信号, T₁WI でわずかな低信号であった。MRA で頭蓋内主幹動脈病変はなかった (Fig. 1)。

臨床経過：来院時より意識障害, 尿閉をきたしており, 入院後, 次第に四肢に舞踏病様の不随意運動が出現するようになった。来院時は貧血ではなかったが, 徐々に赤血球数は低下し大球性貧血となった。画像所見で両側大脳基底核に対称性の病変を呈し代謝性脳症の可能性が示唆されること, また大球性貧血を認めることからビタミン B₁₂ 欠乏症の可能性が考えられた。血中ビタミン B₁₂ 値を測定したところ測定下限以下 (50 pg/ml 未満) と著明に低下しており, 総ホモシステイン値は 115.7 nmol/ml と上昇していた。また抗内因子抗体, 抗胃壁細胞抗体は陽性であった。また上部消化管内視鏡を行ったところ著明な萎縮性胃炎 (A 型胃炎) を認めたことから, 吸収障害によるビタミン B₁₂ 欠乏症に伴う悪性貧血および脳症と診断し, ビタミン B₁₂ 1,000 μg/日の連日静注を開始した。意識障害, 尿閉は数日で改善し, 不随意運動も徐々に

改善傾向となった。血液検査所見では貧血, 血小板減少, 凝固異常の改善を認めた。ビタミン B₁₂ 投与 2 週間後に再検査した頭部 MRI では頭蓋内の異常信号は消失していた (Fig. 2)。

考 察

ビタミン B₁₂ 欠乏は高齢者に多く, 診断基準や対象集団にもよるが有病率は 3~40% と想定され, 特に施設入所者や何らかの疾病罹患患者で高いことが知られている¹²⁾。そのため高齢者における貧血や原因不明の精神, 神経症状をみた際には同症を念頭に置く必要がある。本患者は認知症を有するも日常生活はほぼ自立していた高齢者であり, 摂取不足によるビタミン欠乏をきたしうる生活状況ではなかった。発症時の神経所見としてもビタミン B₁₂ 欠乏を示唆するような末梢神経や脊髄症状ではなく意識障害と不随意運動が主体であり, 血液検査所見での貧血もなかった。頭部 MRI で両側対称性の基底核病変であったため代謝性疾患の可能性を考慮し¹³⁾, また血液検査での赤血球の大球化がビタミン B₁₂ 欠乏症の診断に至る端緒となった。しかし, Lindenbaum らは神経, 精神症状を呈したビタミン B₁₂ 欠乏症患者のうち, 28% は神経症状が

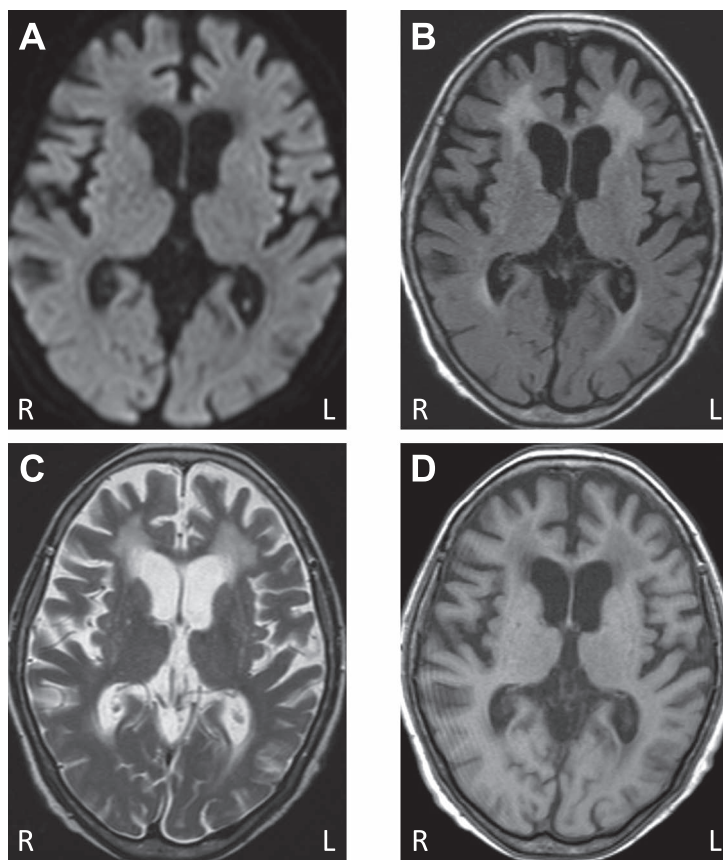


Fig. 2 Brain MRI after Vitamin B₁₂ supplementation.

Abnormal MRI findings on diffusion weighted image (axial, 1.5 T, TR 3,500 msec, TE 75 msec) (A), FLAIR image (axial, 1.5 T, TR 6,000 msec, TE 120 msec) (B), T₂ weighted image (axial, 1.5 T, TR 4,636.25 msec, TE 100 msec) (C), and T₁ weighted image (axial, 1.5 T, TR 222.08 msec, TE 4.44 msec) (D) disappeared after a few weeks of parenteral vitamin B₁₂ supplementation.

赤血球の大き化や貧血に先行していたことを報告しており、血液学的異常がみられない場合でも本症の可能性を否定しえないことに留意する必要がある¹⁴⁾。

一般的にビタミン B₁₂ 欠乏の原因としては摂取不足、吸収障害、薬剤性、先天性の代謝異常などが知られている。高齢者では吸収障害によるものが多く、内因子欠乏による悪性貧血に加え、萎縮性胃炎、腸内細菌の増加、ビグアナイドの長期摂取、胃酸分泌抑制薬 (H₂ 拮抗薬やプロトンポンプインヒビター)、慢性アルコール中毒、胃や回腸術後などが要因となる¹⁾。本症例では抗内因子抗体、抗胃壁抗体陽性の萎縮性胃炎を伴っており、内因子欠乏による吸収障害がビタミン B₁₂ 欠乏の原因であると考えられた。

ビタミン B₁₂ は生体内では補酵素 (メチルコバラミン、アデノシルコバラミン) として生理活性機能を有し、アミノ酸、葉酸、脂肪酸代謝に重要な役割を担っている。ビタミン B₁₂ 欠乏に起因した神経障害発症のメカニズムは十分に明らかにされていないが、代謝障害によるメチオニン産生の低下や、中間代謝産物であるホモシステインやメチルマロニル CoA の蓄積との関連が指摘されている³⁾¹¹⁾。メチオニンは S-アデ

ノシルメチオニンとなり髄鞘のメチル基供与体として働くことから、その産生低下は髄鞘形成障害をもたらす。その結果、末梢神経障害、亜急性脊髄連合変性症、白質脳症を引き起こす可能性がある。また蓄積したホモシステイン、メチルマロニル酸自体も脱髄、軸索変性、神経細胞死という形で神経毒性の一因になると想定されている¹¹⁾。さらに高ホモシステイン血症では血管内皮障害、凝固異常を引き起こし、血管障害による組織の虚血により神経障害の発現に影響する可能性がある¹⁵⁾。本症例でも血液検査で著明な凝固亢進状態が示唆され、MRI での両側基底核病変は拡散強調像で高信号を呈し急性期脳梗塞の可能性も考慮したが、ビタミン B₁₂ 補充療法後に異常信号は消失し、代謝障害による信号変化であったと考えられた。

ビタミン B₁₂ 欠乏症では、障害される神経によって末梢神経障害、脊髄障害、認知症、情動障害、視神経萎縮など多彩な神経症状が出現することが知られているが、成人例において不随意運動をきたす症例はまれである⁹⁾。本邦では福武らが4年間の経験として18例のビタミン B₁₂ 欠乏による神経疾患について検討しており、そのうち1例が半側舞踏運動を呈

していたことを報告している¹⁶⁾。一方、画像検査で両側対称性の可逆性大脳基底核病変を検出できた症例は、検索し得た限りでは Sharrief らの報告のみであり¹⁰⁾、本邦では自験例が初の報告である。ビタミン B₁₂ 欠乏症に伴う不随意運動の原因に関しては、中間代謝産物であるホモシステイン、メチルテトラヒドロ葉酸やメチルマロン酸との関連が挙げられている³⁾¹¹⁾。ホモシステインは、その代謝物質がグルタミン酸レセプターの N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型へのアゴニストとして作用し、視床皮質路を介して基底核を活性化し、ジストニアを引き起こすことが知られている¹⁷⁾。またメチルテトラヒドロ葉酸は興奮性神経活性アミノ酸であるカイニン酸と類似した働きを有し、神経毒性を発揮する¹⁸⁾。実際に、動物モデルにおいてカイニン酸を脳基底核に注入するとハンチントン病に類似した病態をきたすことが報告されている¹⁹⁾。一方、先天性代謝異常であるメチルマロン酸血症やコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症でも同様の両側対称性の淡蒼球病変を呈することが知られている^{20)~23)}。特に大脳基底核はエネルギー需要の高い組織であり、ミトコンドリア内での代謝障害の影響を受けやすく、ビタミン B₁₂ 欠乏症でも選択的に障害される可能性がある。しかし、ビタミン B₁₂ 欠乏により大脳基底核病変をきたすことはまれであり、欠乏症による神経障害部位を規定する要因に関しては今後症例を集積して検討する必要がある。経時的画像変化を報告した基底核病変を呈するビタミン B₁₂ 欠乏症例では、治療により画像所見が可逆性であることが報告されており¹⁰⁾、本症例でもビタミン B₁₂ 補充療法開始後の頭部 MRI では大脳基底核の異常信号は消失していた。

ビタミン B₁₂ 欠乏症は、大球性貧血などの血液学的異常が出現する前に多彩な神経症状、画像所見を呈し診断に難渋することがあるが、早期に補充療法が行われれば比較的良好な転帰が期待できる疾患である。特に高齢者で、非特異的な神経症状を呈する場合は本症を疑い、血液検査等により早急に診断し治療につなげるのが重要である。人口の高齢化に伴い、ビタミン B₁₂ 欠乏症患者が増加する可能性がある。また近年広く用いられている胃酸分泌抑制薬の長期使用による影響も懸念される。このような薬剤は適正使用を心がけ、投薬が数年にわたり長期化する場合はビタミン B₁₂ 欠乏の有無について定期的なモニタリングを考慮する必要がある²⁴⁾²⁵⁾。今後、日常診療において成人例のビタミン B₁₂ 欠乏症患者に遭遇する機会が増えることが予想され、その神経障害の病態を考察する上で貴重な症例と考え報告した。

※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

- Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
- Reynolds E. Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
- Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B₁₂ deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:5-15.
- Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008;66:250-255.
- Pacchetti C, Cristina S, Nappi G. Reversible chorea and focal dystonia in vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2002;25:347:295.
- Kumar S. Vitamin B₁₂ deficiency presenting with an acute reversible extrapyramidal syndrome. *Neurol India* 2004;52:507-509.
- Shyambabu C, Sinha S, Taly AB, et al. Serum vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia: a reversible cause of acute chorea, cerebellar ataxia in an adult with cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 2008;273:152-154.
- Celik M, Barkut IK, Öncel C, et al. Involuntary movements associated with vitamin B₁₂ deficiency. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:55-57.
- Edvardsson B, Persson S. Chorea associated with vitamin B₁₂ deficiency. *Eur J Neurol* 2011;18:138-139.
- Sharrief AZ, Raffel J, Zee DS. Vitamin B₁₂ Deficiency with bilateral globus pallidus abnormalities. *Arch Neurol* 2012;69:769-772.
- de Souza A, Moloi MW. Involuntary movements due to vitamin B₁₂ deficiency. *Neurol Res* 2014;36:1121-1128.
- Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-259.
- Lim CCT. Magnetic resonance imaging findings in bilateral basal ganglia lesions. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:795-802.
- 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* 1988;30:1720-1728.
- Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556-565.
- 福武敏夫, 竹内亮子, 向井洋平ら. ビタミン B₁₂ 欠乏による神経疾患 (会). *臨床神経* 2007;47:1171.
- Müller T, Weitalla D, Hunsdieck A, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in dystonia. *Acta Neurol Scand* 2000;101:388-390.
- Ruck A, Kramer S, Metz J, et al. Methyltetrahydrofolate is a potent and selective agonist for kainic acid receptors. *Nature* 1980;287:852-853.
- Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976;263:244-246.
- 下泉秀夫, 岡部一郎, 児玉浩子ら. MRI で淡蒼球に病変を認めたメチルマロン酸血症の 1 例. *脳と発達* 1993;25:554-557.
- Trinh BC, Melhem ER, Barker PB. Multi-slice proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia: report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:831-833.
- Michel SJ, Given CA II, Robertson WC Jr. Imaging of the brain, including diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia.

- Pediatr Radiol 2004;34:580-582.
- 23) Martin JJ, Van de Vyver FL, Scholte HR, et al. Defect in succinate oxidation by isolated muscle mitochondria in a patient with symmetrical lesions in the basal ganglia. *J Neurol Sci* 1988;84:189-200.
- 24) Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA* 2013;310:2435-2442.
- 25) Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B₁₂ deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45:409-416.

Abstract

A case of vitamin B₁₂ deficiency with involuntary movements and bilateral basal ganglia lesions

Taisuke Kitamura, M.D.¹⁾, Seiji Gotoh, M.D.¹⁾²⁾, Hayato Takaki, M.D.¹⁾,
Fumi Kiyuna, M.D.¹⁾, Sohei Yoshimura, M.D.¹⁾ and Kenichiro Fujii, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Disease, Fukuoka Red Cross Hospital

²⁾Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Hospital organization, Kyushu Medical Center

An 86-year-old woman with a one-year history of dementia was admitted to our hospital complaining of loss of appetite, hallucinations, and disturbance of consciousness. She gradually presented with chorea-like involuntary movements of the extremities. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed bilateral symmetrical hyperintense signals in the basal ganglia. The serum vitamin B₁₂ level was below the lower detection limit of 50 pg/ml. The homocysteine level was markedly elevated at 115.8 nmol/ml. Anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibody tests were positive. Gastrointestinal endoscopy revealed atrophic gastritis. The patient was diagnosed with encephalopathy due to vitamin B₁₂ deficiency caused by pernicious anemia. Involuntary movements and MRI abnormalities improved with parenteral vitamin B₁₂ supplementation. Bilateral basal ganglia lesions are rare manifestations of adult vitamin B₁₂ deficiency. The present case is considered valuable in identifying the pathophysiology of involuntary movement due to vitamin B₁₂ deficiency.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:499-503)

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, involuntary movement, basal ganglia, pernicious anemia
