

症例報告

脳梗塞発症1年半後に辺縁系脳炎と小脳性運動失調を生じた 神経梅毒の1例

池田 宗平¹⁾ 薬師寺祐介^{1)*} 江里口 誠¹⁾
藤井 由佳²⁾ 石東 光司³⁾ 原 英夫¹⁾

要旨：症例は51歳男性である。49歳時の脳梗塞発症1年半後に進行性の認知機能低下、易怒性、幻覚を契機に前医精神科病院へ医療保護入院となった。精神症状以外に小脳性運動失調をみとめ、当科へ転院した。頭部MRIで両側側頭極皮質下にT₂高信号域をみとめ、髄液での炎症所見より辺縁系脳炎と考えた。その原因としては梅毒反応が血清と髄液で陽性であることを確認しえたことから神経梅毒と判断した。ペニシリンG大量療法を施行し、精神症状と小脳性運動失調、髄液所見、画像所見はいずれも改善した。若年者において、脳梗塞発症、または慢性進行性の精神症状、小脳性運動失調をきたす原因疾患の一つとして神経梅毒を鑑別にあげておく必要がある。

(臨床神経 2018;58:499-504)

Key words：神経梅毒, MRI, 脳梗塞, 辺縁系脳炎, 小脳性運動失調

はじめに

神経梅毒は、梅毒による中枢神経感染症であるが、主病変のある神経系の部位により、無症候性、髄膜血管型、実質型に分類される。今回我々は、神経梅毒による脳梗塞発症1年半後に精神症状と小脳性運動失調を生じ、髄膜血管型から実質型に移行した混合型神経梅毒の診断に至った例を経験した。いずれの分類型においても神経梅毒による小脳性運動失調合併例の報告は稀である。また若年性の脳梗塞の原因が神経梅毒であったと診断できた点も臨床的に興味深かった。これらの点を含め、若年者の梅毒患者数の増加が危惧されている現状において示唆に富む症例であるため報告する。

症 例

患者：51歳男性

主訴（配偶者より）：易怒性亢進

既往歴：49歳時 脳梗塞（詳細は現病歴参照）、その他特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：飲酒歴、ビール500ml + 焼酎1合 / 日、喫煙、20本 / 日。

その他：2010年頃に社員旅行で訪れた風俗店で性交渉あり。

現病歴：2014年12月某日、起床時と夕方に複視が出現したが、各々一過性で改善したため病院は受診しなかった。翌日に複視に加えてふらつきも出現したため前医を受診し、同日緊急入院となった。脳神経の障害として瞳孔不同（右2.5mm, 左3.5mm）、右眼裂狭小化、正中視で左眼球の外転位、左方向視時の右眼球の内転障害と左眼球の眼振をみとめた。これらに加え、左半身の感覚障害、左上下肢の協調運動障害をみとめNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)は4であった。頭部MRI拡散強調画像で中脳右内側に高信号域をみとめた (Fig. 1)。MRアンギオグラフィ (Fig. 1) や頭部血管エコーで頭蓋内・外の主幹動脈に狭窄はなかった。血液検査で凝固系に異常なく、心電図、心エコー検査でも塞栓源は指摘されなかった。最終的にラクナ梗塞の診断でクロピドグレルの内服による再発予防治療が開始された。2週間後、軽度の左上肢失調を残存するのみで (NIHSS 1) で自宅退院となった。その後近医でフォローアップされていたが、2015年6月頃より物忘れが出現し、12月には性格変化、易怒性亢進が見られ始め、緩徐に進行した。2016年6月中旬に妻への暴力を契機に前医精神科病院へ入院となり、器質的疾患を疑われ、2016年7月上旬に当科へ紹介入院となった（第1病日）。

*Corresponding author: 佐賀大学医学部内科学講座神経内科 [〒849-8501 佐賀市鍋島5丁目1-1]

¹⁾ 佐賀大学医学部内科学講座神経内科

²⁾ 佐賀大学医学部精神医学講座

³⁾ 佐賀県医療センター好生館脳卒中センター脳血管内科

(Received March 15, 2018; Accepted May 10, 2018; Published online in J-STAGE on July 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001170

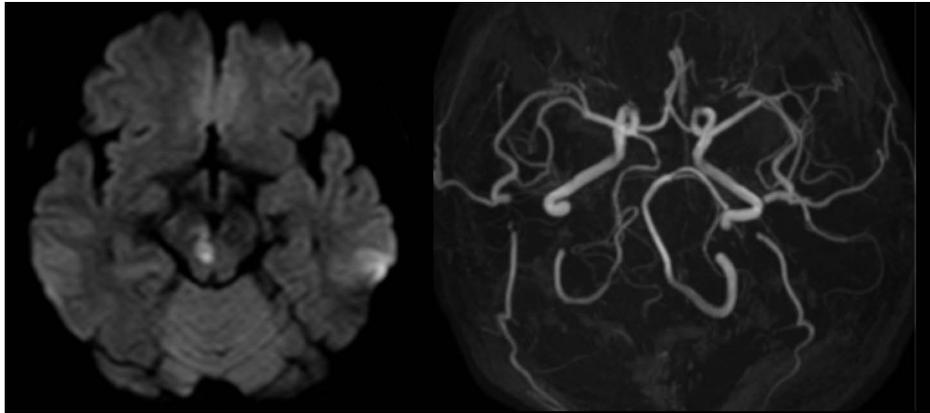


Fig. 1 Brain MRI findings obtained at previous admission.

Diffusion weighted imaging (DWI) shows hyperintense lesion in the right medial zone of midbrain. There are no abnormalities on MR angiography.

入院時現症:身長 172.3 cm, 体重 63.4 kg, 体温 36.8°C, 血圧 124/84 mmHg, 脈拍 98 回/分・整であった。一般身体所見では異常所見はなかった。意識レベルは見当識障害をみとめ、Japan Coma Scale 2, Glasgow Coma Scale E4 V4 M6 であった。瞳孔は正円同大で対光反射は両側迅速であった。眼振はなかった。輻輳反射も正常で Argyll-Robertson 瞳孔はみとめなかった。下肢電撃痛, 排尿障害, Romberg 徴候を含めた後根後索障害症状はなかった。頂部硬直はなかった。協調運動では、「酔っ払ったような」失調性構音障害, 開脚歩行, つぎ足歩行不可である失調性歩行, 左右の鼻指鼻試験での企図振戦がみられ, 小脳性運動失調が示唆された。認知機能検査で, Mini-Mental State examination (MMSE) は見当識, 計算, 遅延再生で失点し 19 点 (30 点満点) であった。Frontal Assessment Battery (FAB) では類似性, 語の流暢性, 運動系列, 葛藤指示での失点があり 10 点 (18 点満点) であった。

検査所見:血算, 凝固系, 肝腎機能, 脂質系, 空腹時血糖, ヘモグロビン A1c は正常であった。血清梅毒反応は *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA) 定量法で 159.1 U (正常:0.0~10.0), Rapid Plasma Reagin card agglutination (RPR) 定量法で 5.0 RPR Unit (正常:0.0~0.9) であった。抗 HIV 抗体検査は陰性で, その他ヘルペス属ウイルスを含む各種ウイルス抗体も陰性であった。髄液検査で細胞数 112/ μ l, 蛋白 236 mg/dl と各々上昇をみとめ, 血清糖比は 0.42 と軽度低下をみとめた。髄液検査でも RPR 定量 4.1 RPR Unit, Fluorescent *Treponemal* Antibody-absorption (FTA-ABS) 陽性を示した。前医に脳梗塞診断時の血清梅毒反応を確認したところ TPHA 39.0 U (正常:0.0~10.0), RPR 2.0 RPR Unit (正常:0.0~0.9) であった。髄液検査は行われていなかった。

第 2 病日の頭部 MRI では, 両側の島皮質, 側頭極に FLAIR 画像で高信号域をみとめたが, 造影効果はなかった。脳幹や小脳には萎縮を含め明らかな異常は見られなかった (Fig. 2)。MR アンギオグラフィーでは脳主幹動脈の明らかな狭窄はみとめなかった。脳血流シンチグラフィーでは両側頭頂葉から

後頭葉に分布低下域をみとめた。胸部造影 CT では明らかな悪性腫瘍を示唆する所見はみとめず, 脳波検査では, 後頭部優位に 10 Hz 前後の α 波をみとめ, 明らかでないかん性放電はみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 3):血液と髄液検査の結果から神経梅毒と診断し, 第 4 病日からベンジルペニシリン $2,400 \times 10^4$ 単位/日を投与開始した。4 週間の同量継続投与で, 精神症状と, 構音障害, 失調性歩行, 企図振戦を含めた小脳性運動失調は完全に改善した。第 38 病日の髄液では蛋白 87 mg/dl, 細胞数 13/ μ l と低下し, 同日の脳 MRI 上の両側島皮質, 側頭極の T₂ 高信号域は不明瞭となった。認知機能検査では MMSE 29 点, FAB 14 点と回復した。第 43 病日に転院となった(modified rankin scale 1)。

以降, 外来経過観察中であるが 1 年の経過で症状の再燃なく頭部 MRI でも新規病変の出現なく経過良好である。

考 察

世界的な HIV 感染の蔓延に伴い, 特に若年層での梅毒患者の増加が問題になっている。本邦でも 2010 年以降, 患者数は増加の一途を辿っており, 2016 年の報告数は 2010 年の約 7 倍にまで増加している^{1)~3)}。神経梅毒は梅毒 (*treponema pallidum*) による中枢神経感染症で, 主病変のある神経系の部位によって, 無症候性, 髄膜血管型, 実質型に分類される。神経梅毒の中で血管障害をきたす髄膜血管型 (meningovascular type) は約 19%, 実質型 (parenchymal type) は 38% と報告されている⁴⁾。

脳梗塞発症 1 年半後に 1 年の経過で進行する精神症状 (記憶障害, 性格変化, 易怒性亢進, 幻覚, 認知機能障害) を生じ, 血清・髄液での梅毒反応陽性所見, MRI 所見 (T₂ 強調画像上の両側内側側頭葉高信号病変)⁵⁾⁶⁾, 抗菌薬への治療反応性から, 本症例は神経梅毒の確実例である。前医での脳梗塞はラクナ梗塞と分類されていたが, 高血圧の既往はないこと,

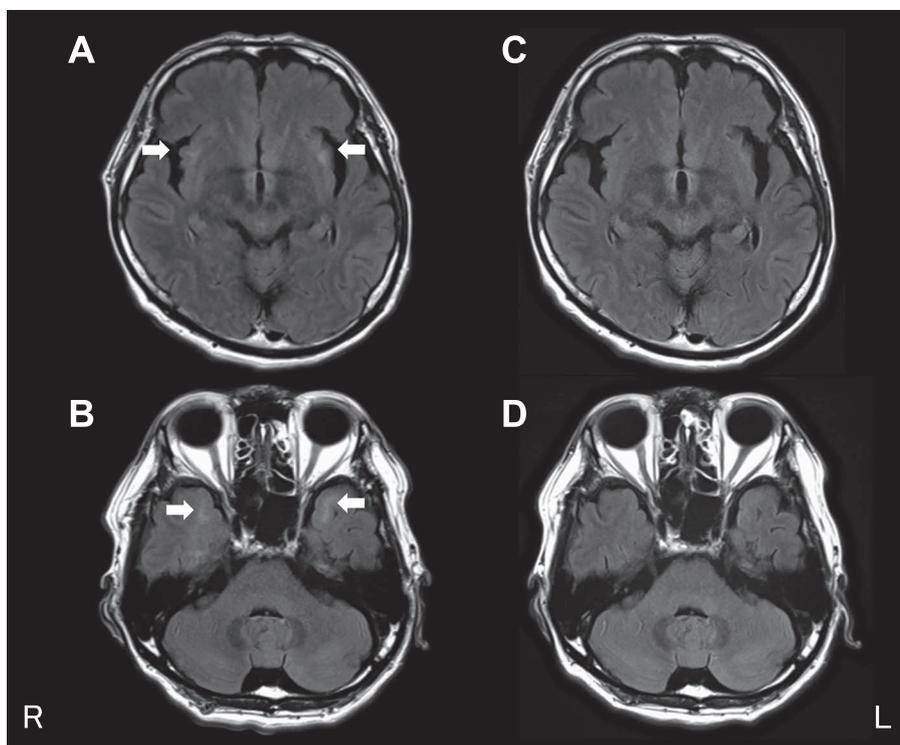


Fig. 2 Brain MRI findings on admission and after treatment. Initial images of axial FLAIR imaging obtained at day 2 after admission (A, B) show hyperintense lesions (arrows) involving bilateral insular cortex and temporal pole. Follow-up FLAIR images (C, D) obtained 37 days after penicillin treatment show that these lesions have improved.

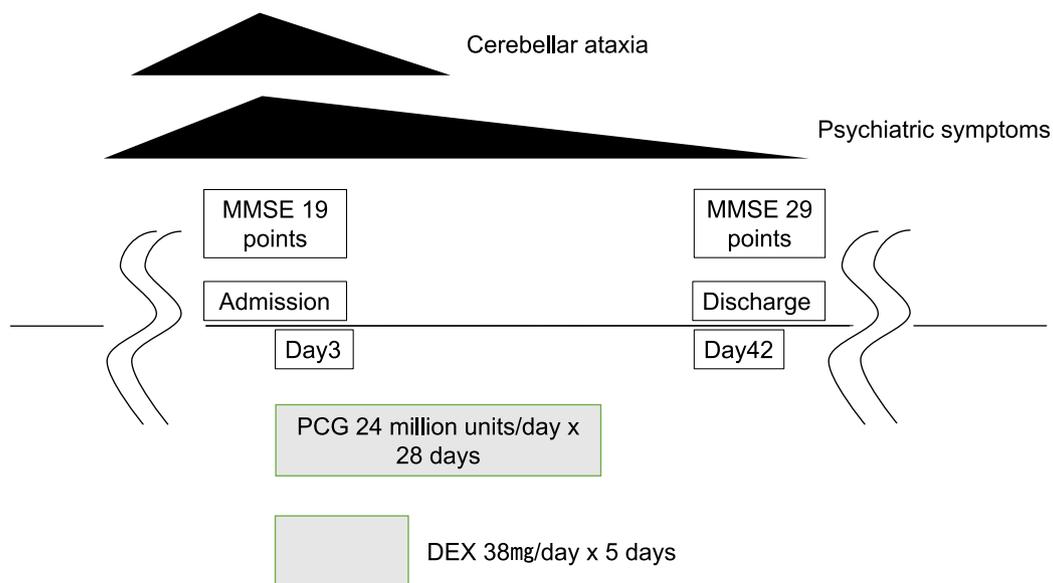


Fig. 3 Clinical course*.

Symptoms including cerebellar ataxia and cognitive impairment, are obviously improved after four weeks of penicillin G and 5 days of dexamethasone.

*Stroke event not included.

比較的若年であること、脳梗塞入院時に血清梅毒反応陽性であったこと、およびその後の経過を鑑みると、脳梗塞発症から精神症状と小脳性運動失調を呈するまで一連の経過と考えるのが妥当であり、髄膜血管型から実質型へ移行した混合型 (mixed type) 神経梅毒に分類した。実質型神経梅毒は、一般的に認知機能低下やてんかん発作を主訴とし、抗菌薬治療で改善することが多い⁷⁾。本症例においても認知機能低下を認めており、記憶障害、幻覚、性格変化、易怒性亢進、および画像・髄液所見からは辺縁系脳炎の症状と矛盾しなかった。

本症例の脳梗塞発症当時の神経症状と解剖学的障害部位の関連を推察すると、非麻痺性橋性外斜視があり右 MLF の障害、右 PPRF の不完全な障害、また、左半身の感覚障害、左上下肢の失調から右内側毛帯の障害が推定され、MRI 画像上の中脳右側内側梗塞と一致する。右瞳孔縮瞳、右眼裂狭小化からは Horner 症候群が疑われ、中脳被蓋の背側を通過する同側中枢性交感神経路の障害によって生じたものと思われた⁸⁾。

神経梅毒にはパーキンソン症状などの非典型的な症状が出現することが知られている。本症例における神経梅毒非典型症状として、失調性構音障害、失調性歩行、企図振戦を含めた小脳性運動失調が挙げられるが、神経梅毒関連の同症状は髄膜血管型、実質型のいずれにも稀ながら生じうる⁹⁾。小脳性運動失調をきたした神経梅毒例は調べうる限り本例を含め 5 例で、本邦は本例が 2 例目であった (混合型としては 1 例目: Table 1)。髄膜血管型は血管障害としての小脳梗塞の画像所見が見られるのに対し¹⁰⁾¹¹⁾、実質型では小脳に萎縮以外に明らかな画像異常をきたさない¹²⁾¹³⁾。本症例では MRI 上で小脳には萎縮を含め異常がなかった点において失調症状の画像的根拠を得ることはできなかった。また、実質型神経梅毒と類似した画像異常を呈する辺縁系脳炎において小脳性運動失調をみとめることが知られており^{14)~17)}、本症例においてト

レポネーマ感染に基づく何らかの免疫的な機序で小脳性運動失調をきたした可能性もある¹⁸⁾。以前の中脳の右側梗塞でも小脳性運動失調を生じうるが、当院入院時の神経所見 (両側性の企図振戦)、ペニシリン G 投与後に症状が改善した点、中脳梗塞周囲にワーラー変性のみとめない点からは因果関係は示唆されにくかった。

Table 1 に示す実質障害を含む神経梅毒 (parenchymal type¹³⁾ と mixed type¹²⁾) 2 例と本例で共通に見られた中年期発症、症状出現から診断までに時間を要している点、髄液所見 (細胞数、蛋白、IgG index 高値) は神経梅毒全般に共通しうるものである¹⁹⁾。経過に着目すると、いずれも慢性進行性の認知機能低下で神経内科以外の他院の受診歴があるものの、血清梅毒反応検査は施行されていなかった。これは、第 1 期梅毒、第 2 期梅毒に特徴的な硬性下疳や皮疹はみられていなかったためかもしれない。近年は、これらの皮膚所見を有さない神経梅毒症例も稀ではないため注意が必要である²⁰⁾。

本症例では前医での脳梗塞診断時に血清梅毒反応が既に陽性であったことが後に判明したことも踏まえて、神経梅毒による脳梗塞であったと考えた。海外の報告では虚血性脳血管障害患者の 893 例中、血清梅毒反応陽性例は 38 例であった。さらにそのうち髄液検査まで施行され神経梅毒の診断に至った症例は 3 例 (8%) のみであった²¹⁾。すなわち、実臨床での脳梗塞の原因検索において、血清梅毒反応が陽性であっても髄膜血管型神経梅毒を念頭にした髄液検査は一般に普及していない。この点が本疾患診断を困難にしている要因になっているのかもしれない。

脳梗塞が先行し、小脳症状がめだつた神経梅毒例を報告した。梅毒が増加している現在、若年脳卒中患者や、精神症状以外の非典型的な神経症状を有する例においては、皮膚症状を有さなくとも本疾患を念頭におく必要がある。

Table 1 Clinical characteristics of neurosyphilis with cerebellar ataxia.

Type	Meningovascular type		Parenchymal type	Mixed type (including Convert type)	
Case	1 (reference No 9)	2 (reference No 10)	3 (reference No 12)	4 (reference No 11)	5 (current case)
Age/sex	43/M	51/M	44/M	42/M	51/M
Onset to diagnosis	4 days	n.d. (immediately)	5 years	1 year	1 year
Main symptoms	nausea, headache, cerebellar ataxia	nausea, headache, cerebellar ataxia, diplopia, abducens nerve palsy.	dysarthria, truncal ataxia, cognitive impairment	ataxic gait, movement disorder, cognitive impairment, confusion, hallucination	cerebellar ataxia, personality change, cognitive impairment
MRI findings					
infratentorial	bilateral cerebellar infarctions related artery abnormalities	right cerebellar infarction related artery abnormalities	none	none	none
supratentorial	none	mass lesion with dural enhancement in the right temporal lobe.	none	atrophy	hyperintense lesions in bilateral insular cortex and temporal pole

本報告の要旨は、第216回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 厚生労働省/国立感染症研究所. Infection Disease Weekly Report Japan 2016;18:8-9.
- 2) 厚生労働省/国立感染症研究所. Infectious Agents Surveillance Report Japan [Internet]. 東京：厚生労働省；2015 Feb. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>
- 3) Takahashi T, Arima Y, Yamagishi T, et al. Rapid increase in reports of syphilis associated with men who have sex with women and women who have sex with men, Japan, 2012-2016. Sexually Transmitted Diseases Advance Publication, 9000; doi: 10.1097/OLQ.0000000000000768.
- 4) Liu LL, Zheng WH, Tong ML, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients. J Neurol Sci 2012;317:35-39.
- 5) Angus F, Maysuria H, Bryan CS. Neurosyphilis mimicking herpes simplex encephalitis. J S C Med Assoc 1998;94:315-317.
- 6) Bash S, Hathout GM, Cohen S. Mesiotemporal T2-weighted hyperintensity: neurosyphilis mimicking herpes encephalitis. Am J Neuroradiol 2001;22:314-316.
- 7) Bhai S, Lyons JL. Neurosyphilis update: atypical is the new typical. Curr Infect Dis Rep 2015;17:481.
- 8) 水野美邦. 中脳障害の特徴. 水野美邦編. 神経内科ハンドブック. 東京：医学書院；2016. p. 124.
- 9) Shah BB, Lang AE. Acquired neurosyphilis presenting as movement disorders. Mov Disord 2012;27:690-695.
- 10) Umashankar G, Gupta V, Harik SI. Acute bilateral inferior cerebellar infarction in a patient with neurosyphilis. Arch Neurol 2004;61:953-956.
- 11) Inoue R, Katayama S, Kusakabe T, et al. Cerebral gumma showing linear dural enhancement on magnetic resonance imaging—Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;35: 813-817.
- 12) Sabre L, Braschinsky M, Taba P. Neurosyphilis as a great imitator: a case report. BMC Res Notes 2016;9:372.
- 13) Shah BB, Lang AE. A case of neurosyphilis presenting with myoclonus, cerebellar ataxia, and speech disturbance. Mov Disord 2012;27:794.
- 14) Balint B, Regula JU, Jarius S, et al. Caspr2 antibodies in limbic encephalitis with cerebellar ataxia, dyskinesias and myoclonus. J Neurol Sci 2013;327:73-74.
- 15) Georgieva Z, Parton M. Cerebellar ataxia and epilepsy with anti-GAD antibodies: treatment with IVIG and plasmapheresis. BMJ Case Rep 2014;2014.
- 16) Mirabelli-Badenier M, Morana G, Pinto F, et al. Anti-glutamic acid decarboxylase limbic encephalitis without epilepsy evolving into dementia with cerebellar ataxia. Arch Neurol 2012;69: 1064-1066.
- 17) Collison K, Rees J. Asymmetric cerebellar ataxia and limbic encephalitis as a presenting feature of primary Sjögren's syndrome. J Neurol 2007;254:1609-1611.
- 18) 月田 和, 下竹 昭, 中谷 光ら. 辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例. 臨床神経 2017;57:37-40.
- 19) Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1727-1730.
- 20) Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. CNS Neuroscience & Therapeutics 2010;16: e157-e168.
- 21) Cordato DJ, Djekic S, Taneja SR, et al. Prevalence of positive syphilis serology and meningovascular neurosyphilis in patients admitted with stroke and TIA from a culturally diverse population (2005-09). J Clin Neurosci 2013;20:943-947.

Abstract**Neurosyphilis with cerebellar ataxia, personality change
and cognitive decline one year after onset of cerebral infarction**

Shuhei Ikeda, M.D.¹⁾, Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾, Makoto Eriguchi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yuka Fujii, M.D.²⁾, Koji Ishitsuka, M.D., Ph.D.³⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine

²⁾Department of Psychiatry, Saga University Faculty of Medicine

³⁾Department of Cerebrovascular Medicine, Saga Medical Centre Koseikan

A 51-year-old man with a cerebral lacunar infarction of the midbrain that had occurred two years before, was transferred from a regional psychiatric hospital with chronic progressive psychiatric symptoms including cognitive decline, irritability and hallucinations. Neurological examinations upon admission revealed cerebellar ataxia including dysarthria, ataxic gait and bilateral intention tremor. Brain FLAIR MRI on day 2 revealed abnormal hyperintense lesions in the bilateral insular cortex and temporal pole. Treponemal and non-treponemal specific antibodies were positive in both serum and cerebrospinal fluid (CSF), indicating a diagnosis of neurosyphilis. Treatment with intravenous penicillin (24×10^6 units/day \times 28 days) improved his psychiatric symptoms, ataxia, imaging abnormalities and inflammatory CSF findings. Cerebellar ataxia is a rare symptom of neurosyphilis. Nonetheless, the possibility of neurosyphilis should be considered if a young adult ataxia accompanied by psychiatric symptoms.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:499-504)

Key words: neurosyphilis, MRI, cerebral infarction, limbic encephalitis, cerebellar ataxia
