

症例報告

てんかん発作を主徴としたビタミン B12 欠乏性脳脊髄症の 1 例

松本 有史 志賀 裕正 清水 洋 木村 格 久永 欣哉*

要旨：39 歳男性例を報告した。視覚異常を自覚し、1 カ月後に全身痙攣発作が出現して当科に入院した。頭部 MRI にて右前頭葉内側、中脳、視床、大脳皮質に異常信号が多発したが、痙攣発作のコントロールとともに右前頭葉内側を除いて異常所見はおおむね消失した。その後、失調性歩行、四肢しびれが顕著となり、大球性貧血、血清ビタミン B12 値低下、抗胃壁細胞抗体陽性、抗内因子抗体陽性が確認された。MRI にて脊髄後索、延髄、小脳、視床間橋、前頭葉に異常信号の出現をみとめ、ビタミン B12 欠乏性脳脊髄症と診断した。ビタミン B12 の投与により症状は軽減し、新たな MRI 異常所見は消失した。てんかんの原因検索の際には当疾患も念頭におく必要がある。

(臨床神経, 49: 179-185, 2009)

Key words: ビタミンB12欠乏症, 痙攣発作, てんかん, MRI, 脳症

はじめに

ビタミン B12 欠乏症は貧血、舌炎、視神経障害、末梢神経障害、亜急性連合性脊髄変性症、脳症など、多彩な症状をひき起こすことが知られている。しかし、成人では全身痙攣などのてんかん発作で発症するビタミン B12 欠乏症の報告はきわめて少ない^{1)~3)}。今回われわれは貧血、末梢神経障害や脊髄症状の出現に先行して、視覚異常発作で発症し、全身痙攣をきたし、頭部 MRI で特徴的な画像所見を呈したビタミン B12 欠乏症の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：39 歳、男性。

主訴：けいれん発作、左下肢麻痺。

既往歴：20 歳代から白髪がめだっていた。

家族歴：父に胆嚢癌、母に肝腎疾患(詳細不明)の既往あり。

嗜好歴：喫煙 20~30 本/日。飲酒歴なし。

現病歴：2007 年 6 月中旬より網がかかったようにみえる視覚異常発作が出現し、右眼の視力低下を自覚、7 月初旬に頭頂部痛および左下肢の痛みをしばしば自覚した。7 月中旬に左手の痙攣発作、左上肢脱力が出現したため近医に入院した。右前大脳動脈領域の脳梗塞と診断され加療された。入院 2 日後に 1 日 10 回以上の全身痙攣発作が出現したため、フェニトイン (PHT)、カルバマゼピン (CBZ) による治療が開始された。その後左下肢麻痺が出現し、前医入院 7 日後に精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 180cm、体重 82kg、体温 36.5℃、血圧 163/80mmHg、脈拍 75/分 整、白髪がめだつ以外は一般身体所見に特記すべきことはなかった。神経学的には意識清明、下肢優位の左片麻痺、左下肢のしびれ感と深部反射亢進をみとめた。味覚異常の訴えはなかった。

検査所見：血液検査では赤血球数 (RBC) 455 万/ μ l、ヘモグロビン (Hb) 13.0g/dl、ヘマトクリット (Ht) 39.9%、平均赤血球容積 (MCV) 87.7fl、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 28.6pg、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 32.6g/dl と軽度正球性正色素性貧血をみとめた。プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、D ダイマー、アンチトロンビン III、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体、プロトロンビン F1+2、プロテイン C 活性値、プロテイン S、抗カルジオリピン I 抗体、ループスアンチコアグラント、アンギオテンシン変換酵素 (ACE)、リゾチーム、リウマチ因子、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA・PR3-ANCA)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体、抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体、可溶性 IL-2 レセプターはいずれも基準値範囲内であった。髄液検査では細胞数 5/ μ l (単核球 2/ μ l)、蛋白 39 mg/dl、糖 66mg/dl (血糖 96mg/dl) と一般検査に異常はなく、ACE、リゾチーム、IgG index、ミエリン塩基性蛋白は基準値範囲内で、オリゴクローナルバンド、培養検査 (細菌、結核菌)、クリプトコッカス抗原はいずれも陰性であった。血清・髄液の各種ウイルス検査 (ムンプス、麻疹、風疹、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス) で感染を示唆する抗体価の上昇はみとめられなかった。血液・髄液で乳酸とピルビン酸上昇はなく、血液ミト

*Corresponding author: 国立病院機構宮城病院神経内科/臨床研究部 [〒989-2202 宮城県亶理郡山元町高瀬字合戦原 100]

独立行政法人国立病院機構宮城病院神経内科/臨床研究部

(受付日：2008 年 9 月 30 日)

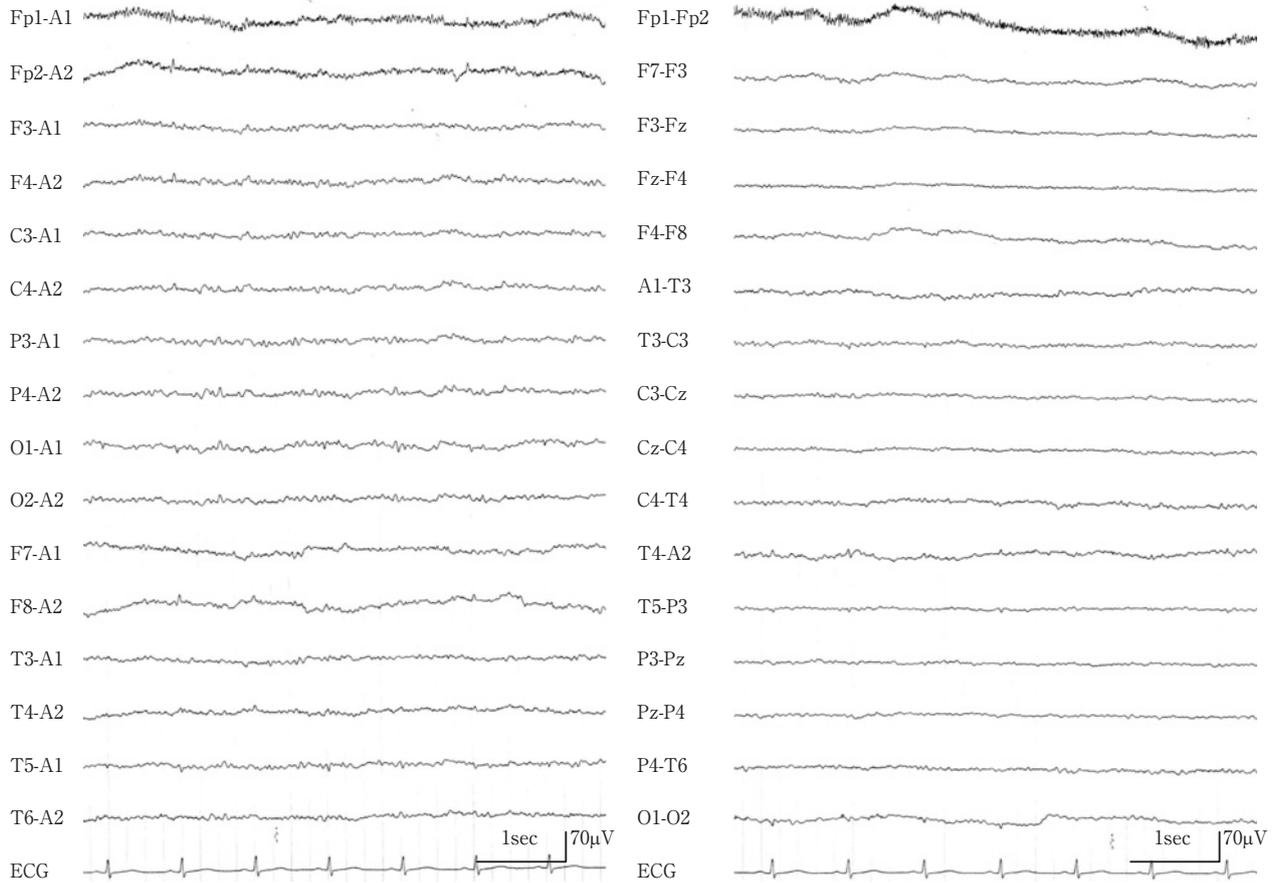


Fig. 1 Electroencephalogram of the drowsy state. Neither epileptiform discharges nor focal slow wave activities are found. Left: Referential derivation. Right: Bipolar derivation.

コンドリア遺伝子検査で A3243G の変異はみとめられなかった。心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図で異常所見はなく、脳波ではてんかん波や局在性徐波はみられなかった (Fig. 1)。

経過：臨床経過を Fig. 2 に示す。入院時の頭部 MRI では、大脳縦裂に面した右前頭葉内側部に腫瘍状の異常信号をみとめた (Fig. 3)。Tl-SPECT を施行したが病巣部に集積はなかった。病変は補足運動野や帯状回におよんでいたが、補足運動野発作に特徴的といわれる強直肢位や叫声、自動症などの複雑部分発作様症状の出現はなかった。痙攣発作のコントロールのため CBZ 800mg/日、PHT 240mg/日内服を試したが、いずれも肝機能障害のため中止し、ゾニサミド (ZSM) 300mg/日に切りかえた。7 月末に右手の痙攣を訴えたため、クロナゼパム (CZP) 1.5mg/日も併用した。同時期、目がチカチカする、物が曲がって見えるなどの視覚異常発作が出現した。8 月初旬に頭部 MRI を撮影したところ、右前頭葉内側部の異常信号は消失傾向をみとめ、代わって中脳水道周囲、両側視床内側面・後頭葉・前頭葉に比較的左右対称な異常信号の出現をみとめた (Fig. 4A)。また ^{123}I -IMP-SPECT で両側後頭葉の血流上昇所見をみとめた (Fig. 4B)。抗てんかん薬開始後に痙攣発作はなく、入院時にはほとんど動かせなかった左下肢麻痺は

回復していき、痙攣発作後の Todd 麻痺と考えられた。右手の痙攣、視覚異常もしだいに消失していった。右手の痙攣は左前頭葉中心前回部の病変との関連が示唆された。入院前の右眼だけの視力低下は視神経障害の可能性が考えられたが、8 月初旬の眼科診で両側右上 1/4 盲に近い視力低下 (右 0.04, 左 0.04) がみとめられ、左視放線～後頭葉病変との関連が示唆された。頭部 MRI で多発していた異常信号は 9 月には消失し、右前頭葉内側面の皮質に沿って T₁ 強調画像、FLAIR 画像で高信号病変をみとめるのみとなった (Fig. 4C, D)。視力低下は持続したが、歩行障害は改善し、痙攣発作の再発もなかったため 10 月初旬に退院した。

一方、初回入院時から徐々に貧血が進行し、10 月中旬に明らかな大球性貧血 (RBC 325 万/ μl , Hb 11.8g/dl, Ht 34.3%, MCV 105.5fl, MCH 36.3pg, MCHC 34.4g/dl) のパターンとなった。血清ビタミン B₁₂ 値を測定したところ 71pg/ml といちじるしく低下、抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体が陽性と判明した。退院後から四肢しびれや失調性歩行が顕在化して行き、ZSM による全身中毒疹、肝機能障害、発熱をきたしたため 10 月下旬に再度入院した。2 回目入院時の頭部 MRI では両側の延髄背側、小脳半球、視床間橋、左前頭葉内側に異常信号の出現をみとめた (Fig. 5A~D)。脊髄 MRI を撮影したところ、延

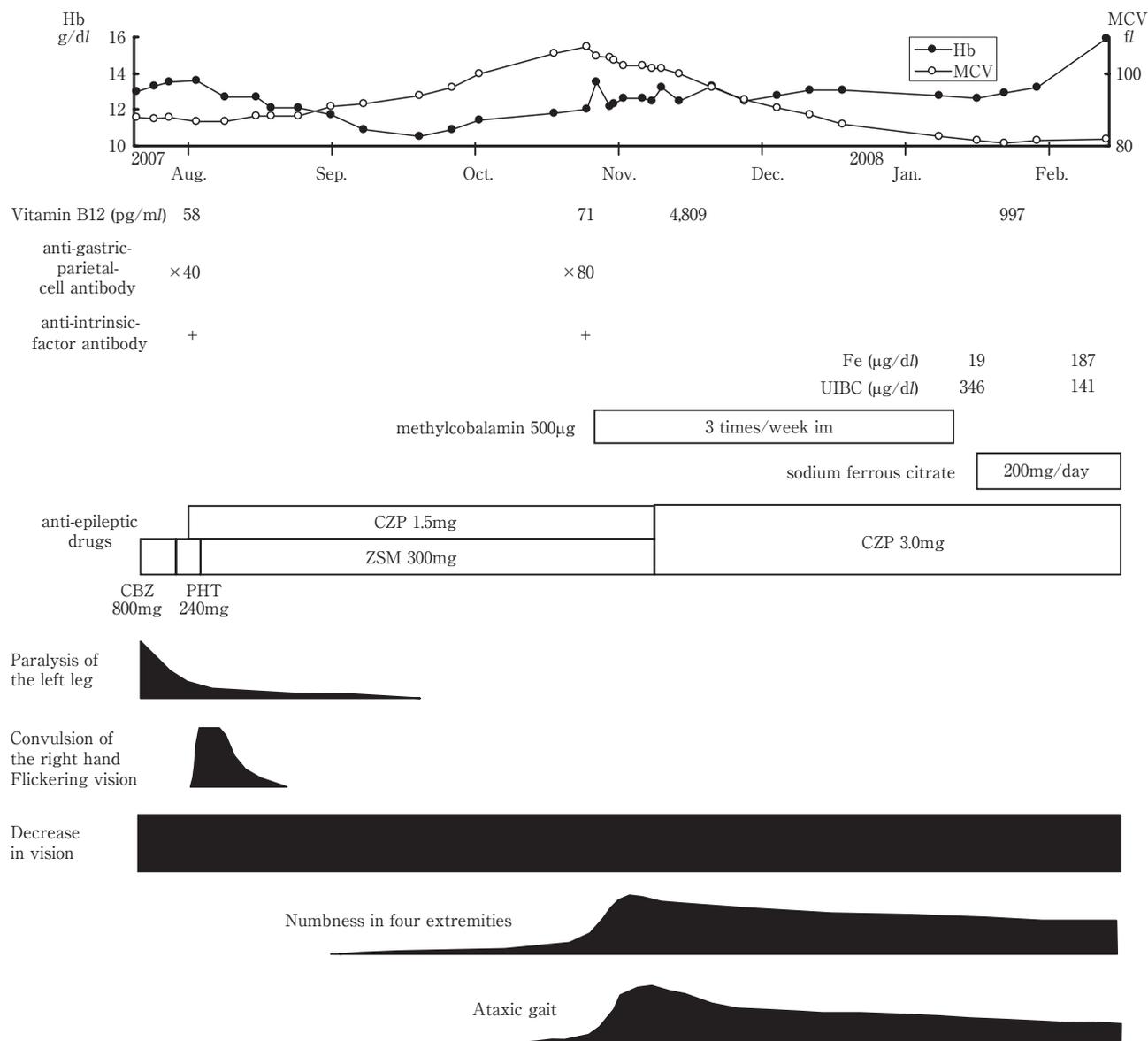


Fig. 2 Clinical course.

髄から第11胸椎レベルまで後索に異常信号の出現をみとめ (Fig. 5E, F), 亜急性連合性脊髄変性症の発症と考えられた。同時期の¹²³I-IMP-SPECTでは両側後頭葉の血流低下所見をみとめ (Fig. 5G), 視力低下との関連が示唆された。右上下肢の神経伝導検査では正中, 尺骨, 腓骨神経の感覚神経活動電位がほとんど導出されず, 感覚性ニューロパチーの所見がみとめられた。後脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位では腰部電位, 皮質下, 皮質電位がいずれも導出されず, 感覚性ニューロパチーによる影響が考えられた。ZSMは直ちに中止し, CZP 3.0mg/日に増量したところ中毒疹, 肝機能障害, 発熱は改善した。メチルコバラミン 500µgを週3回筋注し, 大球性貧血, 四肢しびれ, 失調性歩行, 深部感覚障害はいずれも改善傾向をみとめた。新たなMRI異常所見は消失した。経過中に計5回施行した脳波検査ではてんかん波や局在性徐波は確認

されなかったが, 半球間裂に存在していた病巣に由来する異常波は記録されなかった可能性もある。保存血清を使い, 検査したところ, 第1回目入院時から血清ビタミン B12 値は低下 (58pg/ml) し, 抗胃壁細胞抗体, 抗内因子抗体はともに陽性であることが判明したため, 今回の一連の症状はビタミン B12 吸収障害が原因の一つとして考えられた。

血液検査で2008年1月頃から小球性貧血を呈するようになった。血清鉄の低下 (19µg/dl) と不飽和鉄結合能の上昇 (346µg/dl) をみとめ, 鉄欠乏性貧血と診断した。クエン酸第一鉄ナトリウム (200mg/日) の内服を開始したところ貧血は徐々に改善した。メチルコバラミン投与による大球性貧血改善にともなう造血亢進のために鉄欠乏状態となったことが原因と考えられた。視力障害は残存したが, 歩行障害は改善し, 独歩可能な状態で1月末に退院した。退院後, 他院で施行した

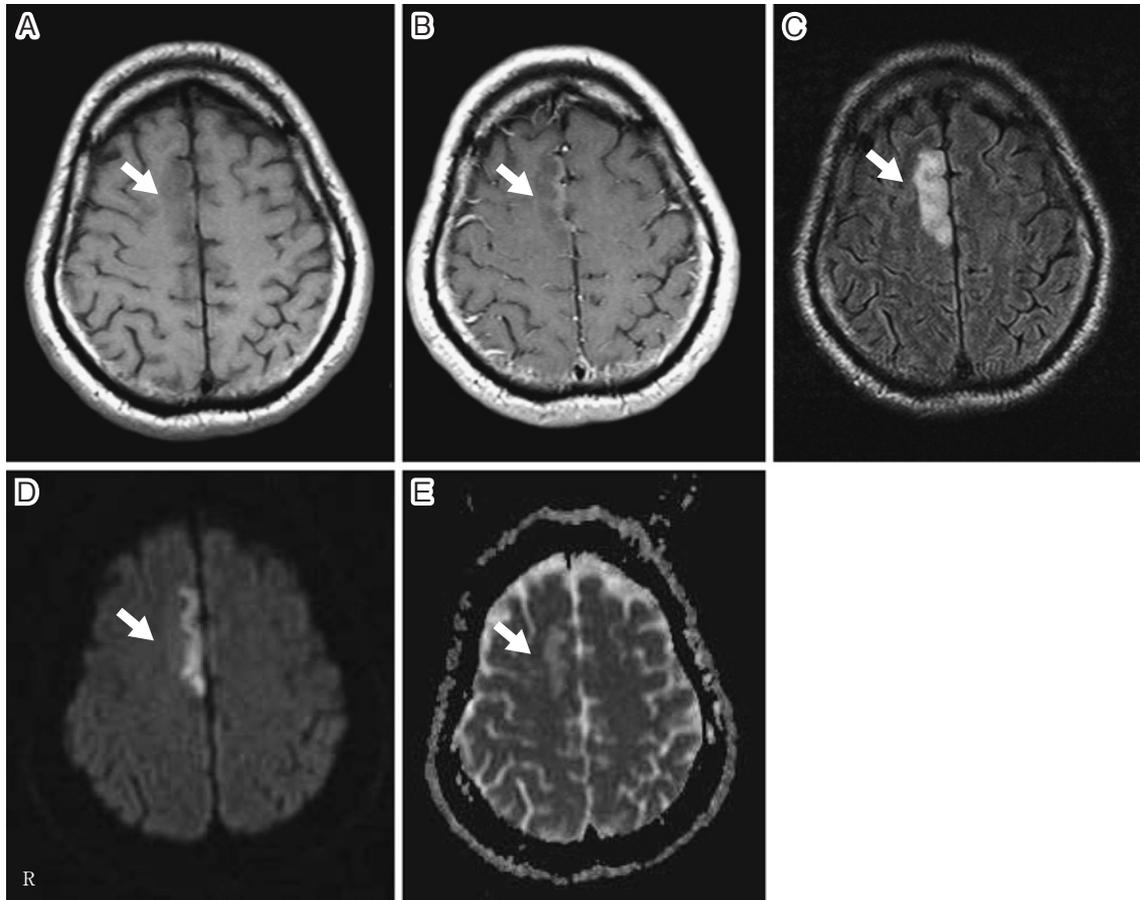


Fig. 3 Brain MRI (1.5T) on admission shows a lesion in the medial side of the right frontal lobe.

A: T1-weighted image (TR = 588.0 msec, TE = 13.0 msec) shows low intensity in the white matter and high intensity in the gray matter.

B: Gadolinium enhancement is seen along the cortical layers.

C: FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) image (TR = 9,000.0 msec, TE = 143.0 msec) shows high intensity in the white and gray matter.

D: DWI (diffusion-weighted image) (TR = 3,500.0 msec, TE = 100.0 msec, b value = 1,000 sec/mm²) shows slightly high intensity in the white and gray matter.

E: ADC (apparent diffusion coefficient) map shows high intensity in the white matter and low intensity in the gray matter.

上部消化管内視鏡検査では慢性胃炎の所見がみとめられた。8月の眼科診では視力が右0.4, 左0.3に回復したが、両眼とも中心暗点, 視神経乳頭耳側の軽度萎縮をみとめ, ビタミンB12低下にともなう視神経障害の合併も示唆された。血清抗Hu抗体, 抗Yo抗体は陰性で, 現時点までに悪性腫瘍をうたがわせる徴候は出現していない。

考 察

初回入院時の頭部MRIの多彩な画像変化に関しては, ビタミンB12を投与することなく抗てんかん薬による発作コントロールのみで異常所見が改善していることから, ビタミンB12欠乏によるものではなく, てんかん発作が頻発したことによる変化をみている可能性は否定できない。ただし, てんか

ん発作がビタミンB12欠乏と関連して出現した可能性は考えられる。たとえばビタミンB12が欠乏するとメチルマロン酸やホモシステインが増加し, 髄鞘が障害されると考えられている⁴⁾⁵⁾。髄鞘が障害された神経細胞はグルタミン酸による興奮性が上昇することや⁶⁾、動物モデルでメチルマロン酸とホモシステインが全身痙攣を誘発することなどが報告されている^{7)~10)}。

また, これまでビタミンB12欠乏症にともなう頭部MRI画像は白質脳症の報告が主体である^{11)~17)}。てんかん発作で発症したビタミンB12欠乏症の過去3例の報告のうち, 1例は頭部MRI/CTが正常¹⁾, 2例は脳萎縮が指摘されている²⁾³⁾。本症例ではてんかん発作がコントロールされた後に前頭葉, 後頭葉の皮質や皮質下, 視床, 中脳水道周囲, 小脳などに左右対称性の異常信号が新たに多発, 消失している。したがって本症

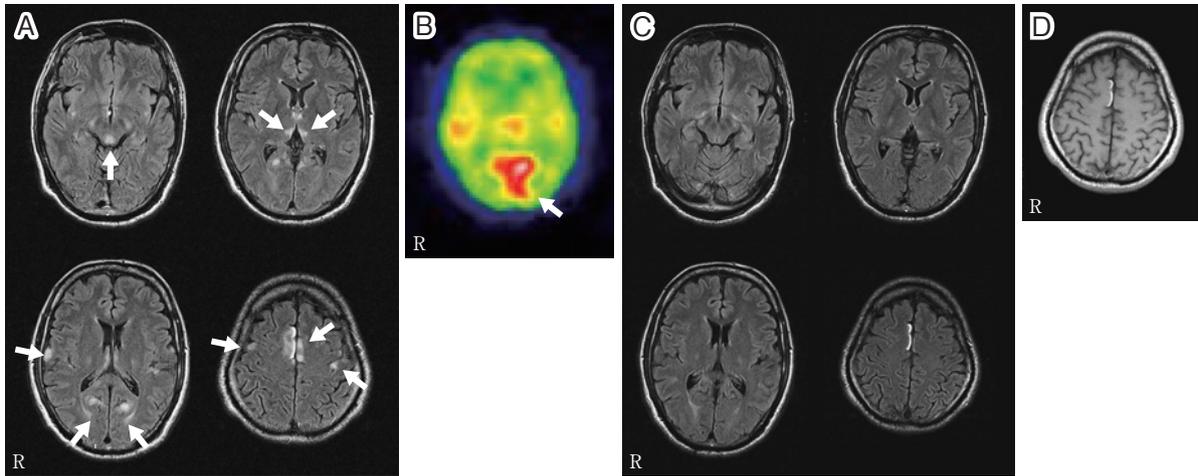


Fig. 4 Brain MRI (1.5T) and ^{123}I -IMP-SPECT performed in August and September.

A: FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) image (TR = 9,750.0 msec, TE = 169.0 msec) performed in August shows multiple high-intensity lesions in the periaqueduct, the medial side of the bilateral thalami, and the bilateral occipital and frontal lobes.

B: ^{123}I -IMP-SPECT performed in August shows hyperperfusion areas in the bilateral occipital lobes.

C: FLAIR image (TR = 9,000.0 msec, TE = 143.0 msec) performed in September. Multiple abnormal findings have disappeared except that in the medial side of the frontal cortex.

D: T1-weighted image (TR = 555.0 msec, TE = 12.0 msec) performed in September. A high-intensity lesion still remains in the medial side of the frontal cortex.

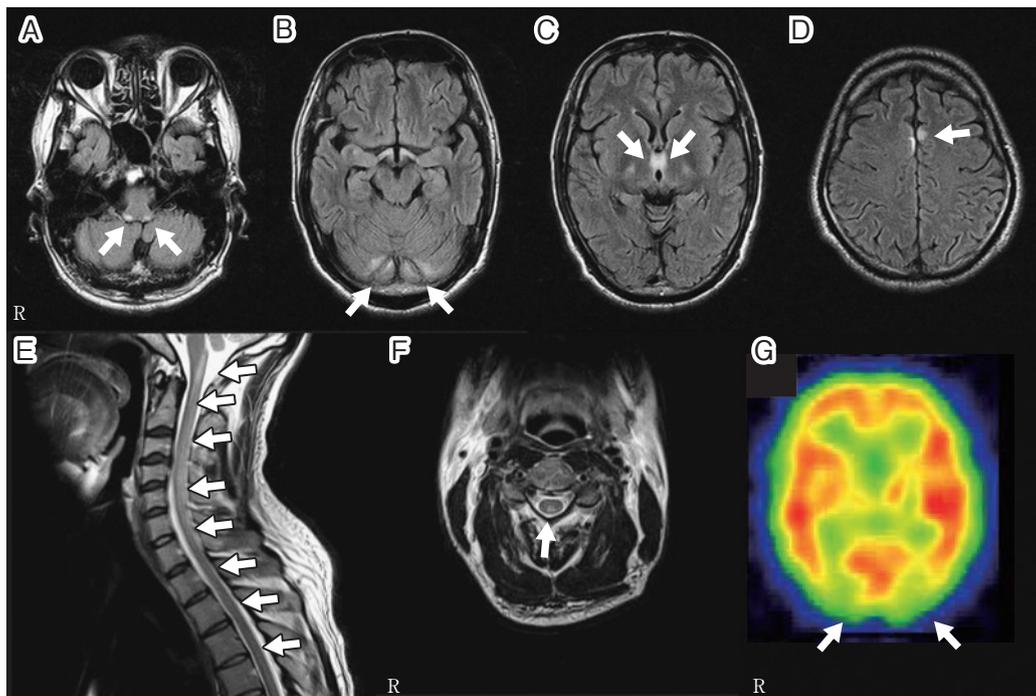


Fig. 5 Brain MRI (1.5T), spinal cord MRI (1.5T) and ^{123}I -IMP-SPECT performed on the second admission.

A-D: FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) image (TR = 9,000.0 msec, TE = 143.0 msec) of the brain shows multiple new high-intensity lesions in the bilateral dorsal side of the medulla (A), the cerebellar hemisphere (B), the interthalamic adhesion (C), and the left frontal cortex (D).

E, F: T2-weighted image (E: TR = 3,300.0 msec, TE = 85.0 msec, F: TR = 3,960.0 msec, TE = 83.0 msec) of the spinal cord shows a high-intensity signal along the posterior columns.

G: ^{123}I -IMP-SPECT shows hypoperfusion areas in the bilateral occipital lobes.

例では、ビタミン B12 欠乏がてんかん発作を介さずに大脳皮質をふくむこれまでに報告のない部位に病変を生じた可能性も十分示唆される。

さらに、抗てんかん薬はビタミン B12、ホモシステイン、葉酸値に様々な影響をおよぼすことが報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、抗てんかん薬がビタミン B12 の濃度に影響して脳症を生じさせた可能性がある。

一般に、ビタミン B12 欠乏症では貧血の出現なしに神経学的異常を呈することはまれであるとされていたが、Lindenbaum らはビタミン B12 欠乏による神経・精神症状は貧血や MCV の上昇なしに高い頻度でおこることを報告している²⁰⁾。

本症例はビタミン B12 欠乏により多彩な神経症状を呈した脳脊髄症と考えられる。成人で初発するてんかん発作、全身痙攣をきたす患者では、末梢神経障害、大球性貧血、亜急性連合性脊髄症の存在が当初確認されなくても、その原因検索の際には当疾患を念頭におく必要があると考えられる。

本論文の要旨は第 82 回日本神経学会東北地方会 (2008 年 3 月、仙台) にて発表した。

謝辞：脳波について御教示いただきました広南病院大沼歩先生に深謝いたします。

文 献

- Lee M, Chang HS, Wu HT, et al: Intractable epilepsy as the presentation of vitamin B deficiency in the absence of macrocytic anemia. *Epilepsia* 2005; 46: 1147—1148
- Kumar S: Recurrent seizures. An unusual manifestation of vitamin B12 deficiency. *Neurol India* 2004; 52: 122—123
- Aguglia U, Gambardella A, Oliveri RL, et al: De novo epileptic confusional status in a patient with cobalamin deficiency. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 233—238
- 永石彰子, 黒田康夫: ビタミン B12 の吸収・代謝・利用と神経障害. *神経内科* 2004; 61: 319—323
- 鳥居 剛, 満岡恭子, 渡辺千種: ビタミン B12 欠乏と末梢神経障害. *神経内科* 2004; 61: 324—328
- Akaike A, Tamura Y, Sato Y, et al: Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1993; 241: 1—6
- Malfatti CR, Royes LF, Francescato L, et al: Intrastratial methylmalonic acid administration induces convulsions and TBARS production, and alters Na⁺, K⁺-ATPase activity in the rat striatum and cerebral cortex. *Epilepsia* 2003; 44: 761—767
- Malfatti CR, Perry ML, Schweigert ID, et al: Convulsions induced by methylmalonic acid are associated with glutamic acid decarboxylase inhibition in rats: a role for GABA in the seizures presented by methylmalonic acidemic patients? *Neuroscience* 2007; 146: 1879—1887
- Kubova H, Folbergrova J, Mares P: Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995; 36: 750—756
- Mares P, Folbergrova J, Langmeier M, et al: Convulsant action of D, L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia* 1997; 38: 767—776
- Chatterjee A, Yapundich R, Palmer CA, et al: Leukoencephalopathy associated with cobalamin deficiency. *Neurology* 1996; 46: 832—834
- Stojavljevic N, Levic Z, Drulovic J, et al: A 44-month clinical-brain MRI follow-up in a patient with B12 deficiency. *Neurology* 1997; 49: 878—881
- Su S, Libman RB, Diamond A, et al: Infratentorial and supratentorial leukoencephalopathy associated with vitamin B12 deficiency. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 136—138
- Morita S, Miwa H, Kihira T, et al: Cerebellar ataxia and leukoencephalopathy associated with cobalamin deficiency. *J Neurol Sci* 2003; 216: 183—184
- 森田修平, 近藤智善: ビタミン B12 欠乏性大脳白質脳症. *神経内科* 2004; 61: 353—357
- Scherer K: Images in clinical medicine. Neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2003; 348: 2208
- Heckmann JG, Lang CJ, Ganslandt O, et al: Reversible leukoencephalopathy due to vitamin B12 deficiency in an acromegalic patient. *J Neurol* 2003; 250: 366—368
- Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, et al: Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79—85
- Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, et al: The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 26—35
- 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; 318: 1720—1728

Abstract**Encephalomyelopathy due to vitamin B12 deficiency with seizures as a predominant symptom**

Arifumi Matsumoto, M.D., Yusei Shiga, M.D., Hiroshi Shimizu, M.D.,
Itaru Kimura, M.D. and Kinya Hisanaga, M.D.
Departments of Neurology and Clinical Research, Miyagi National Hospital

We report a 39-year-old man who developed seizures as a predominant symptom of vitamin B12 deficiency. About a month before admission to our hospital, he experienced flickering vision, and had generalized convulsive seizures about ten times a day. On admission, he presented with visual disturbance and paralysis of the left leg. Brain MRI revealed a tumor-like lesion in the medial side of the right frontal lobe. Follow-up MRI about 2 weeks after admission demonstrated multiple lesions in the periaqueduct, the medial side of the bilateral thalami, the bilateral frontal lobes, and the bilateral occipital lobes. After administration of antiepileptic drugs, his condition was well-controlled. Paralysis of his left leg was gradually improved, and abnormal findings on brain MRI disappeared except that in the right frontal lobe cortex, which was considered to be cortical laminar necrosis. ¹²³I-IMP-SPECT showed hyperperfusion in the bilateral occipital lobes. About 3 months after the first admission, he was readmitted because of ataxic gait and numbness in the extremities. Laboratory tests revealed macrocytic anemia and vitamin B12 deficiency. Spinal MRI revealed typical findings of subacute combined degeneration. Brain MRI showed multiple new lesions in the bilateral dorsal sides of the medulla, cerebellar hemispheres, interthalamic adhesion, and left frontal cortex. After the initiation of vitamin B12 supplementary therapy, the symptoms were improved, and the abnormal MRI findings disappeared. Serum anti-gastric-parietal-cell antibody and anti-intrinsic-factor antibody were positive. ¹²³I-IMP-SPECT demonstrated hypoperfusion in the bilateral occipital lobes, possibly reflecting visual disturbance. To the best of our knowledge, this is the first report indicating that vitamin B12 deficiency may insult various brain regions as well as the spinal cord with reversibility. Vitamin B12 deficiency should be also considered in the differential diagnosis of the causes of epilepsy.

(Clin Neurol, 49: 179—185, 2009)

Key words: vitamin B12 deficiency, convulsive seizure, epilepsy, MRI, encephalopathy
