

## 症例報告

## Lissauer 型進行麻痺 1 例の臨床経過と継時的頭部 MRI 所見

石原 智彦<sup>1)</sup> 石原 彩子<sup>1)</sup> 小澤鉄太郎<sup>1)</sup>  
三瓶 一弘<sup>2)</sup> 下畑 享良<sup>1)</sup> 西澤 正豊<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 60 歳男性で、進行性の認知機能低下と痙攣発作を呈した。頭部 MRI にて右前頭側頭葉を中心に広範な T<sub>2</sub>強調画像の高信号域をみとめた。脳血管造影検査で主要血管は正常であった。Mass effect を呈する画像所見から神経膠腫を鑑別に挙げたが血清、髄液梅毒検査が陽性であり、神経梅毒と診断した。ペニシリン静注にて治療を開始したが、肝障害のため、エリスロマイシンに変更した。2 ヶ月間の治療後も認知機能は改善しなかった。経過中に施行した 4 回の頭部 MRI にて、右側優位の進行性高度大脳萎縮を呈した。これらの所見より Lissauer 型進行麻痺と診断した。経時的な脳萎縮の進行を確認しえた貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2015;55:238-242)

Key words：神経梅毒, Lissauer 型進行麻痺, 認知症, MRI, 脳血管造影検査

## はじめに

神経梅毒は *Treponema pallidum* の中枢神経系への感染により生じる神経感染症の総称である。進行麻痺はその代表的な病態であり、脳実質の広範な障害により認知症、症候性てんかん、Argyll Robertson 瞳孔などの神経症状をきたす<sup>1)2)</sup>。また進行麻痺の特殊型として、失語、片麻痺などの巣症状を亜急性に発症し、症状に対応する脳萎縮をみとめる一群が存在し、Lissauer 型進行麻痺と呼ばれている<sup>3)~6)</sup>。われわれは認知症、痙攣発作に続いて、右前頭葉および側頭葉を中心とする大脳萎縮をきたした Lissauer 型進行麻痺の 1 例を経験し、急性期から慢性期の各病期にて頭部 MRI を撮像した。経時的な大脳萎縮性変化を観察しえた貴重な症例と考えられたので報告する。

## 症 例

症例：60 歳、男性

主訴：認知機能低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：家族に類症なし。母に梅毒感染歴なし。

現病歴：2011 年 7 月頃からのわすれを自覚した。また家族より会話が酩酊時のような脱抑制状態になることに気づかれた。2012 年 7 月に近医を受診し、頭部 CT 検査で両側性の大脳萎縮を指摘された。同年 9 月上旬に全身痙攣をきたしているところを発見され、前医に救急搬送された。頭部 MRI に

て、右側頭葉底部から前頭葉を中心に、T<sub>2</sub>強調画像、FLAIR 画像で広範な高信号変化をみとめ、mass effect をともなった。病変範囲は脳血管支配領域と一致せず、左前頭葉底部にも一部、進展をみとめた。同部は拡散強調画像では等信号から淡い高信号にとどまり、腫瘍性病変をうたがわせる脳実質の造影効果をとまわなかった (Fig. 1A~E)。拡散強調画像での淡い高信号域は ADC 画像でも淡い高信号を呈し、T<sub>2</sub> shine-through による変化と考えられた。脳血管造影検査では、主要血管の閉塞や新生血管をみとめなかった (Fig. 1F)。痙攣発作は、頭蓋内病変に起因する複雑部分発作の二次性全般化と考えられた。ジアゼパム 2.5 mg 静注投与にて痙攣発作は抑制され、ゾニサミド 200 mg 内服にて再発なくコントロールされた。発作後の意識障害は遷延したが、前医入院 8 日後からは会話可能となった。神経膠腫のうたがいととして、同月下旬に当院脳神経外科へ転院した。血清および髄液検査にて血清梅毒反応 (RPR) 陽性、梅毒トレポネーマラテックス凝集検定法 (TPLA) 陽性であったため、神経梅毒と診断され、同年 10 月上旬に当科へ転科した。

入院時現症：身長 158 cm、体重 49 kg、体温 36.8°C、血圧 121/79 mmHg、脈拍 85 回/分・整、表在リンパ節腫脹なく、呼吸音正常で、心雑音をみとめなかった。

神経学的所見：多弁だが会話にまとまりなく、易怒性、見当識障害、脱抑制をみとめた。認知症評価スケールは協力がえられず、評価困難であった。Argyll Robertson 瞳孔をみとめた。四肢腱反射は亢進し、右手掌頭反射陽性であった。把握反射はみとめなかった。粗大な筋力低下はなく、歩行も正常

\*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1 番町 757 番地]

<sup>1)</sup> 新潟大学脳研究所神経内科

<sup>2)</sup> 新潟県厚生連佐渡総合病院神経内科

(受付日：2014 年 4 月 9 日)

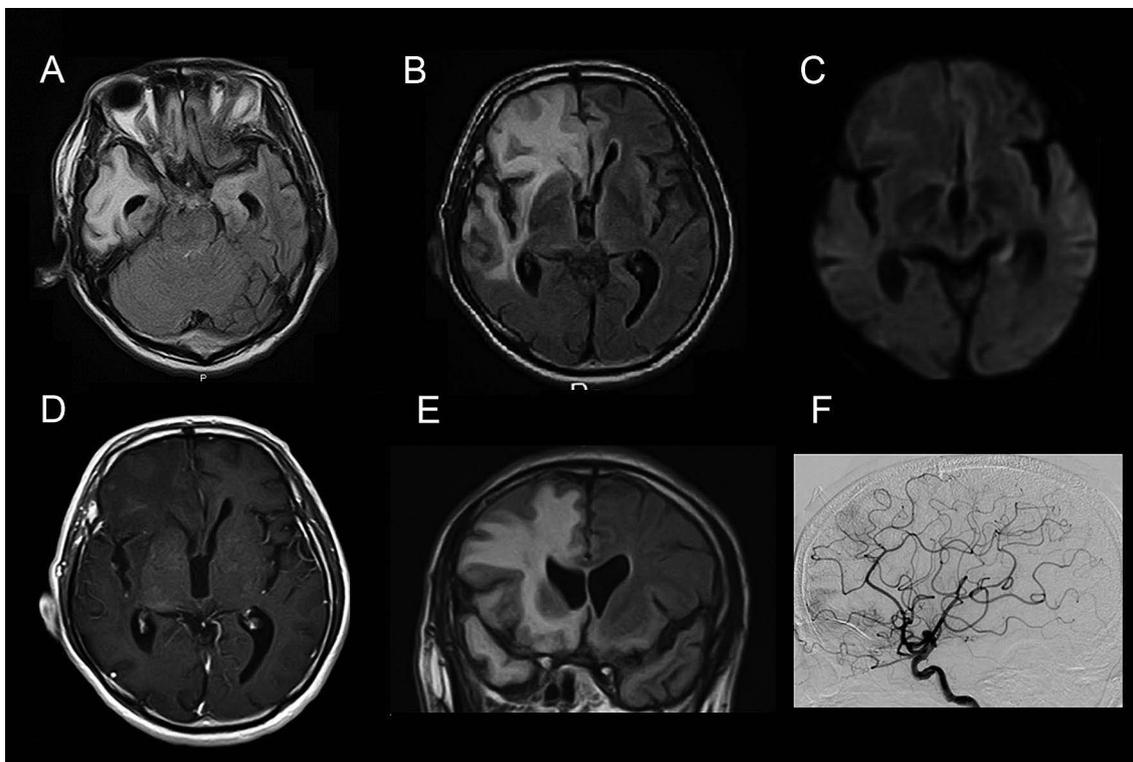


Fig. 1 Initial brain MRI and cerebral angiography image.

A, B, E) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (A, B: Axial, E: Coronal TR 9,000 ms, TE 107 ms) showed high intensity areas in the right temporal and bilateral frontal lobe. C) Diffusion weighted image (DWI) (1.5 T; TR 4,300 msec, TE 100 ms) showing iso or slightly hyper intensity areas in the right temporal and bilateral frontal lobe. D) Gadolinium enhanced T<sub>1</sub> weighted image (Axial, 1.5 T; TR 480 ms, TE 12 ms) showing no enhanced lesion. F) Cerebral angiography image showing no stenotic lesion.

であった。感覚系に異常をみとめなかった。また尿失禁はみとめなかった。

検査所見：血液検査では血算、血液生化学、検尿は正常範囲であった。CRP 0.61 mg/dl と軽度の炎症反応をみとめた。感染症検査では、血清 RPR、TPLA は陽性で、HIV 抗体は陰性、HCV 抗体が陽性であった。脳脊髄液（以下髄液）所見は水様透明、初圧 11 cmH<sub>2</sub>O、細胞数 1/mm<sup>3</sup>（単核球 1）、蛋白 80 mg/dl、糖 55 mg/dl（血糖 112 mg/dl）、β<sub>2</sub>MG 3,309 ng/ml と蛋白上昇をみとめた。髄液梅毒検査は STS 定量 8 倍、TPLA 定量 361 U (< 10 U) と陽性であった。髄液 JCV、CMV、HSV PCR 検査はいずれも陰性であった。入院時頭部 MRI では、T<sub>2</sub> 強調画像で、右側頭葉底部から前上部にかけて高信号領域が広がり、軽度の腫脹をみとめた。また左前頭葉直回も一部高信号を呈した。両側性の脳萎縮をみとめ、とくに右海馬で高度であった (Fig. 2A)。体動のために T<sub>2</sub> 強調画像以外の条件での撮像は施行できなかった。脳波検査では基礎波は不明瞭であったが、明らかな左右差はなく、全般的な徐波化を呈した。また明らかな棘波はみとめなかった。

入院後経過：ペニシリン G 2,400 万単位/日にて治療を開始したが、治療開始 4 日後の血液生化学検査で AST 298 IU/l、ALT 440 IU/l と肝酵素上昇がみられた。ペニシリン G による

薬剤性肝障害と判断し、エリスロマイシン 2 g/日に変更したところ、検査所見は改善した。易怒性に対して、リスペリドン、クエチアピンの内服を開始したが、明らかな効果はみとめなかった。

入院 29 日目に前医に転院し、エリスロマイシン 2 g/日による駆梅毒療法が計 2 ヶ月継続された。150 日目の髄液検査では、細胞数 2/mm<sup>3</sup>（単核球 2）、蛋白 52 mg/dl、STS 定量 2.2 倍であり、梅毒反応の陰転化にはいたらなかった。頭部 MRI の経時的変化については、治療開始後 40 日後には、右前頭側頭葉の T<sub>2</sub> 強調画像、FLAIR 画像での高信号病変は縮小がみられた。加えて右側頭葉底部に著明な萎縮をみとめた (Fig. 2B)。治療開始 150 日後には同部位の萎縮はさらに進行し、側脳室下角の著明な拡大をみとめた (Fig. 2C)。経過を通じて脳実質に、明らかな新規病変をみとめなかった。痙攣発作の再発はないものの、認知機能障害、性格変化については不変であった。

## 考 察

症例は血清および髄液で非特異的、特異的梅毒反応が陽性であり、活動性の梅毒感染と診断された。痙攣発作と進行性の認知症を呈し、経過中に右側頭葉底部を中心とする大脳萎

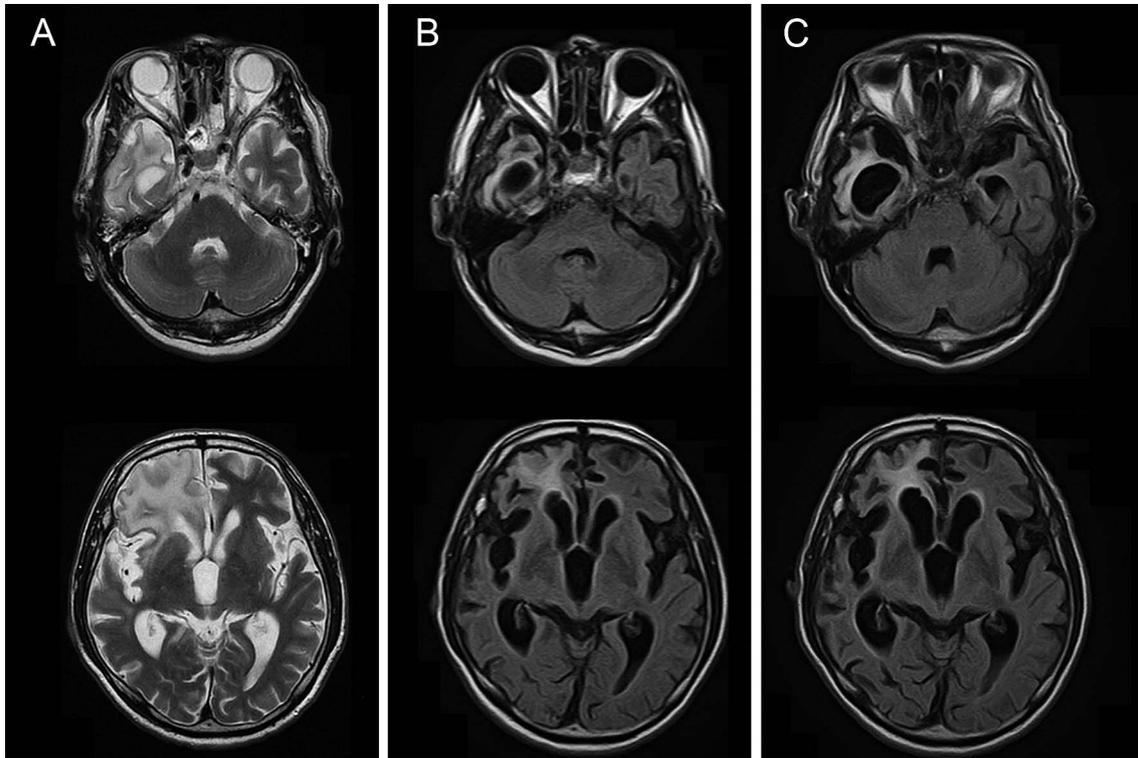


Fig. 2 Progressive Brain atrophy on MRI image during episode.

A) T<sub>2</sub> weighted image (Axial, 1.5 T; TR 4,500 ms, TE 93 ms) on day 1. B) FLAIR image (Axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 107 ms) on day 40. C) FLAIR image (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 107 ms) on day 150. These images indicate progressive severe atrophy in the right basal temporal lobe and diffuse brain atrophy during course.

縮をみとめた点から Lissauer 型進行麻痺と診断した。病変が拡散強調画像で等信号，病変範囲が血管支配に一致しない，造影効果のみとめない，経過観察にて病変部の急速な脳萎縮を呈した点が，脳梗塞，脳腫瘍との鑑別に有用であった。

Lissauer 型進行麻痺は臨床上の種々の巣症状と，解剖学的に対応する限局性の脳萎縮により定義づけられる<sup>3)5)</sup>。本邦を中心に報告が散見される<sup>4)~10)</sup>が，頭部 MRI を急性期から慢性期まで追跡しえた例は，渉猟した範囲では本例のみである。神経梅毒は頭部 MRI で異常のみとめない症例から，左右差のある信号変化を呈する症例や<sup>11)</sup>，前頭葉あるいは側頭葉主体の脳萎縮や，血管炎，血管狭窄を反映した脳虚血性変化を呈する症例まで多彩な所見を呈する<sup>12)13)</sup>。Lissauer 型進行麻痺例の MRI 所見の報告は，臨床症状に対応し，左右差を持った非可逆性の大脳萎縮を呈する例が典型的であるが，多くは慢性期での所見である<sup>6)~8)10)</sup>。急性期頭部 MRI 所見の報告としては，本例および加藤<sup>9)</sup>らの報告がある。加藤らの症例では頭部 MRI 急性期所見として，①広範な T<sub>2</sub> 強調/FLAIR 高信号病変を呈する，②拡散強調画像での信号変化が軽度である，③病変範囲が脳血管支配領域と一致しない，④主要血管の狭窄のみとめない，といった特徴のみとめ，頭部 MRI 撮像の約 8 ヶ月後の剖検組織では，⑤ T<sub>2</sub> 強調/FLAIR 画像 高信号病変に一致した脳萎縮のみとめられた。①から④の特徴は本例の

急性期頭部 MRI，脳血管造影検査所見とよく合致した (Fig. 1)。⑤についても，本例では頭部 MRI での追跡となるが，同様の経過を確認している (Fig. 2)。Lissauer 型進行麻痺では，最終的な萎縮部位に対応する，脳血管支配領域と一致しない大脳病変が病初期より出現していると考えられる。

つぎに脳萎縮の原因について考察する。まず神経梅毒でみられる脳萎縮の原因として，血管炎による狭窄，梗塞とする報告<sup>12)14)</sup>がある。しかし，Lissauer 型進行麻痺の報告例で，MRA<sup>9)</sup> ないし頭部血管造影検査<sup>7)8)</sup>で評価がなされた例では，本例をふくめていずれも脳主要血管の狭窄，閉塞のみとめない。また，本疾患の剖検所見については本邦から複数の報告がなされているが<sup>4)5)9)</sup>，頭部 MRI 病変に一致する広範な慢性髄膜脳炎像を示し，神経細胞の萎縮脱落とアストロサイト，ミクログリアの増生のみとめるが，血管の炎症や閉塞所見はみとめない<sup>9)</sup>。Lissauer 型進行麻痺では，局所的な脳実質炎症所見の悪化にともない急速に進行する巣症状をきたしたのちに，炎症後の変化として同部位の神経細胞，グリア細胞の脱落による脳萎縮<sup>5)9)</sup>が数ヶ月から半年程度の経過で進行すると考えられる。しかし，少数例からの考察であり，今後も症例の蓄積が待たれる。

つづいて既報例のうちで，頭部 MRI の詳細が提示されている 4 例<sup>7)~10)</sup>と本例についての比較検討をおこなった (Table 1)。

Table 1 Clinical findings in Lissauer form of parietic neurosyphilis.

Onset Age/Sex	Onset symptom	MRI findings		CSF data Mono/Poly (/um <sup>3</sup> ), Protein (mg/dl)	Ref.
		lesion	T <sub>2</sub> WI/Diffusion		
38/M	Dementia, Rt. dysesthesia, Tremor	Lt. hemisphere	Iso/n/d	6/0, 127	7)
65/M	Dementia, Aphasia, Rt. hemiparesis	Lt. hemisphere	n/d/n/d	28/1, 66	8)
48/M	Dementia, Lt. hemiparesis	Rt. temporal/parietal lobe	Hyper/Iso~Hyper	14/0, 130	9)
52/M	Dementia, Tendency to fall, Rt. hand clumsiness	Lt. hemisphere	Iso/n/d	86/0, 73	10)
60/M	Dementia, Epilepsy	Rt. frontal/temporal lobe	Hyper/Iso	1/0, 80	This case

n/d: indicates 'not described'.

症例は全員が男性で、発症時年齢は平均 52.6 歳 (38~65 歳) であった。臨床症状としては、全例で認知症をみとめた。頭部 MRI で異常を呈する大脳病変に対応する巣症状は、右半身の振戦、感覚障害<sup>7)</sup>、緩徐進行の失語、右片麻痺<sup>8)</sup>、亜急性進行の左片麻痺<sup>9)</sup>、転倒発作、右手巧緻運動障害<sup>10)</sup>と多彩であった。髄液細胞数は単核球優位で平均 27.2/u<sup>l</sup> (1~86/u<sup>l</sup>) と軽度上昇にとどまり、蛋白上昇をともなっていた (平均 80.8 mg/dl, 66~130 mg/dl)。報告により測定項目はことなるものの、髄液梅毒反応は全例で梅毒特異的、非特異的反応ともに陽性であった。これらの検査所見は一般的な進行麻痺の検査所見とも矛盾しない<sup>12)</sup>。本例では、*Treponema pallidum* 感染から神経症状発症までの期間は本人への確認が困難であることから不明であるが、推察しえた既報例では神経症状発症の 6 年<sup>7)</sup>~20 年前<sup>8)</sup>とされる。進行麻痺は一般的には感染から神経症状の発症まで 10 年以上の潜伏期間をみとめる症例が多いが<sup>12)</sup>、報告例の中には潜伏期間の短い症例<sup>7)</sup>も存在する。

最後に治療について考察する。本例では診断後、すみやかに、抗生剤投与による駆梅毒療法をおこなったが、精神症状は改善せず、脳萎縮も継時的に進行した。脳実質の障害である進行麻痺は難治例が多いとされる<sup>1)</sup>。Lissauer 型進行麻痺の既報では、駆梅毒療法後も認知機能低下が進行する例<sup>9)</sup>がある一方で、認知機能や片麻痺、上肢の巧緻運動障害などの改善例も報告されている<sup>7)10)</sup>。改善例には、感染から神経症状発症までの期間が 6 年と短期の症例<sup>7)</sup>がふくまれる。Lissauer 型進行麻痺では、感染からの期間が短い症例では駆梅毒療法に反応する可能性があることから、早期の診断が必要となる。

本論文の要旨は、第 132 回内科信越地方会 (2013 年 6 月 8 日、長野市) にて発表した。

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

## 文 献

- 1) Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992;326:1060-1069.
- 2) 中野由美子, 真邊泰宏, 阿部康二. 神経梅毒と dementia. *神経内科* 2014;80:85-94.
- 3) Storch D. Ueber einige Fälle atypischer progressiver Paralyse. (Nach einem hinterlassenen Manuscript Dr. H. Lissauer's bearbeitet). *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1901;9:401-417.
- 4) 荻野 了. リッサウエル麻痺性痴呆ニツキテ. *神経誌* 1935;39:1-28.
- 5) 坂 敬一. 神経梅毒における非炎症性病変の研究—第 2 報 Lissauer 進行麻痺の 1 例. *脳と神経* 1968;20:686-692.
- 6) Cohen MS, Gibson G, Olarte MR. Lissauer form of parietic neurosyphilis: forgotten but not gone. *Ann Neurol* 1982;11:219.
- 7) 山口滋紀, 城倉 健, 長友秀樹ら. MRI で左優位の大脳萎縮と leuko-araiosis を認めた Lissauer 型進行麻痺の 1 例. *臨床神経* 1995;35:904-907.
- 8) 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志ら. 痴呆, 失語, 右片麻痺を呈し, MRI 上左大脳半球の萎縮を認めた Lissauer 型進行麻痺の 1 治療例. *神経内科* 2000;52:599-605.
- 9) 加藤博子, 吉田真理, 安藤哲朗ら. 急速に進行する片麻痺を呈した Lissauer 型進行麻痺の 1 剖検例. *臨床神経* 2009;49:348-353.
- 10) 正崎泰作, 荒畑 創, 荒木栄一ら. くりかえし転倒する発作と認知症を呈した Lissauer 型進行麻痺と考えられた 1 例. *臨床神経* 2010;50:478-481.
- 11) Gürses C, Bilgiç B, Topçular B, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-negative patients with neurosyphilis. *J Neurol* 2007;254:368-374.
- 12) Brightbill T, Ihmeidan IH, Post M, et al. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:703-711.
- 13) 河野浩之, 米村公伸, 石崎雅俊ら. 実質型神経梅毒の MR 像. *神経内科* 2002;57:275-277.
- 14) Johns DR, Tierney M, Parker SW. Pure motor hemiplegia due to meningovascular neurosyphilis. *Arch Neurol* 1987;44:1062-1065.

## Abstract

**Clinical course and serial brain MRI findings in a patient with Lissauer form of general paresis**

Tomohiko Ishihara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Ayako Ishihara, M.D.<sup>1)</sup>, Tetutarō Ozawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kazuhiro Sanpei, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Sado General Hospital

A 60-year-old man presented with progressive dementia and generalized convulsions. An initial MRI revealed a widespread high-intensity area with a mass effect in the right frontal and temporal lobes on T<sub>2</sub>-weighted images. Findings on digital subtraction angiography were normal. Serum and CSF tests showed high titers of antibodies to *Treponema pallidum*, which helped to distinguish neurosyphilis from glioma. He was initially treated with penicillin injection; however, it caused liver dysfunction and penicillin was switched to erythromycin. Even after antibiotic therapy for 2 months, his dementia did not improve. He underwent brain MRI four times during the treatment course, and they showed steady progression of brain atrophy in the right hemisphere. Taking these findings together, we diagnosed Lissauer form of general paresis. To the best of our knowledge, this is the first case of Lissauer form of paretic neurosyphilis, in which the progression of brain atrophy was clearly demonstrated on MRI.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:238-242)

**Key words:** neurosyphilis, Lissauer form of general paresis, dementia, MRI, cerebral angiography

---