

辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例

月田 和人¹⁾³⁾ 下竹 昭寛^{1)*} 中谷 光良¹⁾
高橋 幸利⁴⁾ 池田 昭夫²⁾ 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例は46歳男性。5ヶ月前から性格変化や記憶力低下があり徐々に増悪し就業不能となった。頭部MRI T₂強調像で両側内側側頭葉に異常高信号域を認め当初はウイルス性や自己免疫性の辺縁系脳炎を疑ったが、血清と髄液梅毒反応がともに陽性であったため神経梅毒と診断した。ベンジルペニシリンで治療し就業可能にまで回復した。辺縁系脳炎に類似した画像所見を示す神経梅毒の症例では、比較的若年発症、HIV陰性、亜急性経過の認知機能低下やてんかん発作の特徴を有するため、同様の臨床的特徴をもつ症例では積極的に神経梅毒を疑うべきである。さらに本症例は髄液の抗グルタミン酸受容体抗体が強陽性で、病態へ関与した可能性が疑われた。

(臨床神経 2017;57:37-40)

Key words：神経梅毒，辺縁系脳炎，内側側頭葉，抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

頭部MRI T₂強調像で両側内側側頭葉に異常高信号域をきたす疾患として、ウイルス性辺縁系脳炎や自己免疫性辺縁系脳炎がある¹⁾。今回我々は類似のMRI所見を示した神経梅毒の1例を経験した。

グルタミン酸受容体 (glutamate receptor; GluR) のGluN2B (ε2) サブユニットに対する抗体 (抗GluN2B抗体) は、疾患特異性は不明だが²⁾、中枢神経系の自己免疫学的機序による病態に関与するとされる³⁾。本症例では、抗GluN2B抗体 (ELISA) が髄液で強陽性であったことから、辺縁系脳炎の病態に関与した可能性が考えられた。

症 例

症例：46歳男性

主訴：記憶力低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。10年前までは異性間性交渉あり。

現病歴：2014年10月頃から性格変化や記憶力低下を家人より指摘されるようになり、仕事に支障をきたすようになっ

た。2015年1月には意識消失発作による交通事故を2度起こした。徐々に症状が進行し就業不能となったことから、同年2月に近医を受診した。頭部MRI T₂強調像にて両側内側側頭葉に高信号域を指摘されたため当院受診し、同年3月に入院となった。

一般理学所見：身長167.1 cm、体重74.5 kg、体温36.8°C、血圧127/86 mmHg、脈拍100回/分・整、呼吸数16回/分。皮疹やリンパ節腫脹も認めなかった。

神経学的所見：意識は清明であったが、非常に多弁、多幸的であり、会話も容易に話題が逸脱する傾向がみられた。3単語の遅延再生ではヒントを与えても全く回答できず顕著な記憶力障害を認め、Mini-Mental State Examination (MMSE) は遅延再生と計算で失点し24点であった。Revised Wechsler Memory Scale では言語性記憶58点、視覚性記憶85点、一般的記憶61点、遅延再生50点未満であった。失語、失行、失認は認めなかった。瞳孔は正円であるが右3.0 mm/左4.0 mmと瞳孔不同を認め、対光反射は両側で遅延していた。輻輳反射は正常であった。項部硬直は認めず、四肢筋力は正常であった。腱反射は両側下肢で低下していた。感覚障害は認めず、姿勢や歩行も正常でRomberg徴候も陰性であった。

入院時検査所見：血液検査では、軽度肝酵素上昇を認めた。梅毒トレポネーマ血球凝集テスト (treponema pallidum hemagglutination test; TPHA)、急速血漿レアギン試験 (rapid

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

²⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常講座

³⁾ 天理よろづ相談所病院神経内科

⁴⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

(Received July 30, 2016; Accepted November 9, 2016; Published online in J-STAGE on December 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000936

plasma reagin; RPR)とも定性で陽性を示し、定量でTPHA 1,971倍、RPR 11.4倍と高値を示した。HIV抗体は陰性であった。髄液所見は、水様透明、初圧180 mmH₂O、細胞数16/μl (単核球94%、多核球6%)、蛋白66.5 mg/dl、糖58 mg/dl、IgG index 4.25であり、髄液中TPHA、RPRともに定性で陽性を示し、RPRは定量で6.4倍であった。単純ヘルペス、ヒトヘルペス6型DNAはPCR法で陰性であった。

抗神経抗体については、抗細胞内抗原抗体の抗Hu抗体、抗Ma2抗体、抗GAD抗体は血清で陰性であった。髄液でCell-based Assay法により抗神経細胞表面抗原抗体を測定した結果、抗NMDA受容体抗体、抗AMPA受容体抗体、抗GABA受容体抗体、mGluR1抗体、mGluR5抗体、抗LGI1抗体、抗Caspr2抗体はいずれも検出されなかった。抗GluN2B抗体(ELISA)は、髄液では3.378(ELISA法による非炎症性部分てんかん対照髄液OD値平均:0.235, SD; 0.093)と強陽性であったが、血清では陰性であった。

頭部MRIでは、FLAIR像とT₂強調像で両側内側側頭葉に異常高信号域と軽度の腫脹を認め、造影T₁強調像で右海馬に点状の造影効果を認めた(Fig. 1)。¹⁸F-FDG-PETでは、頭部では両側内側側頭葉の取り込みは低下していたが一部わずかに上昇しており、全身では悪性腫瘍を示唆する異常集積は認めなかった。脳波検査では、organization不良の後頭部優位律動、左優位の両側前頭頭部に間欠的不規則δ波を2から5ページ毎に認めたが、明らかなたんかん性放電は認めなかった。

経過：血液と髄液検査の結果から神経梅毒と診断し、入院12日目からベンジルペニシリン2,400×10⁴単位/日を14日間投与した⁴⁾。徐々に多弁傾向も消失し、入院39日目のMMSEは28点で遅延再生が改善した。髄液検査でも細胞数、蛋白、IgG indexが改善した。症状は軽快し、就業可能と考えられたため退院とした(Fig. 2)。退院後半年以上経過しているが、仕事に支障はなく生活している。頭部MRIでは経時的に両側内側側頭葉の高信号は減弱し軽度萎縮した(Fig. 1)。

考 察

神経梅毒はTreponema pallidum (TP)による中枢神経感染症で、ペニシリンにより治療が十分になされるようになったことやHIVの流行で、その臨床的特徴も変化してきている⁵⁾⁶⁾。その中でAngusらが1998年に内側側頭葉にT₂強調像で異常高信号域を認めた神経梅毒の症例を初めて報告し⁷⁾、それ以来同様の症例の報告が散見される。比較的若年発症、HIV陰性、亜急性経過の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という類似した臨床像を呈するとされ⁶⁾、本症例も同様の臨床的特徴を呈した。

両側内側側頭葉に画像異常を呈する機序として、抗菌薬治療で改善することが多いことから、一番にはTPの直接侵襲の可能性が考えられる。しかし、近年、類似の画像異常を呈する単純ヘルペス脳炎において自己免疫学的機序の併存の可能

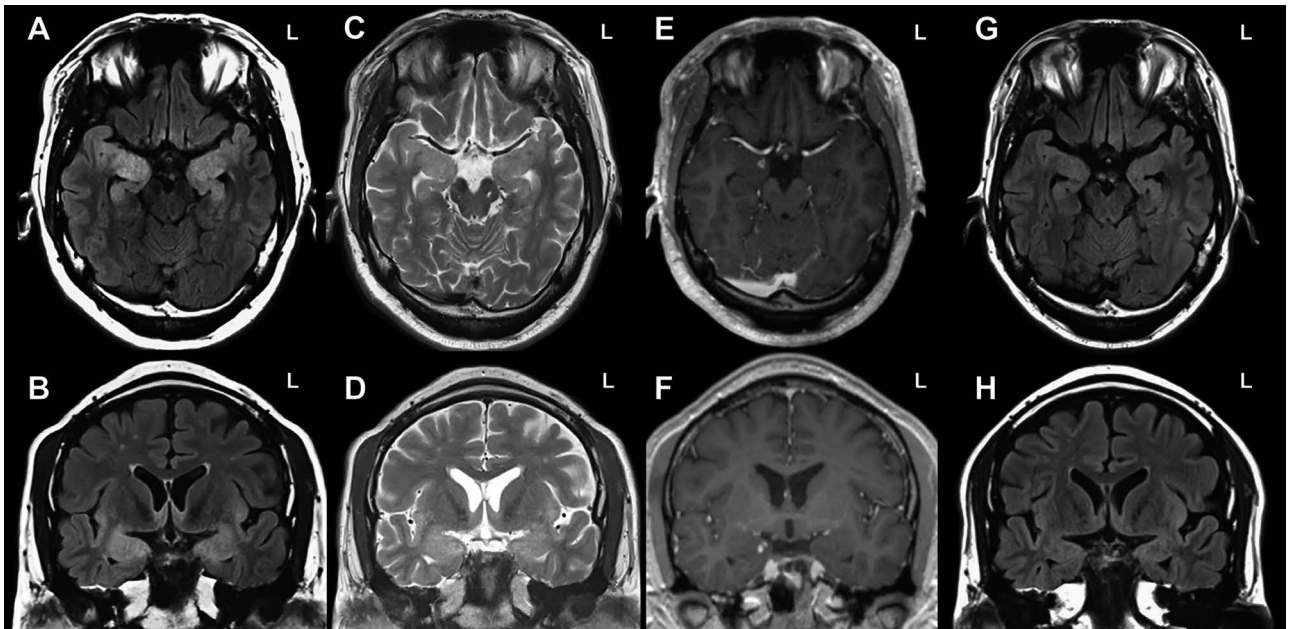


Fig. 1 Brain MRI findings on admission and after treatment.

(A, B, C, and D) Fluid attenuated inversion recovery images (3 T; TR 12,000 ms, TE 100 ms) and T₂-weighted images (3 T; TR 3,370 ms, TE 79 ms) on admission show bilateral mesial temporal high T₂ signal intensity. (E and F) Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (3 T; TR 1,900 ms, TE 2.4 ms) on admission reveal nodular enhancement in the right temporal lobe. (G and H) Fluid attenuated inversion recovery images, performed 9 months after completing the penicillin treatment course, showed improvement in the mesial temporal high T₂ signal intensity, which became mildly atrophic.

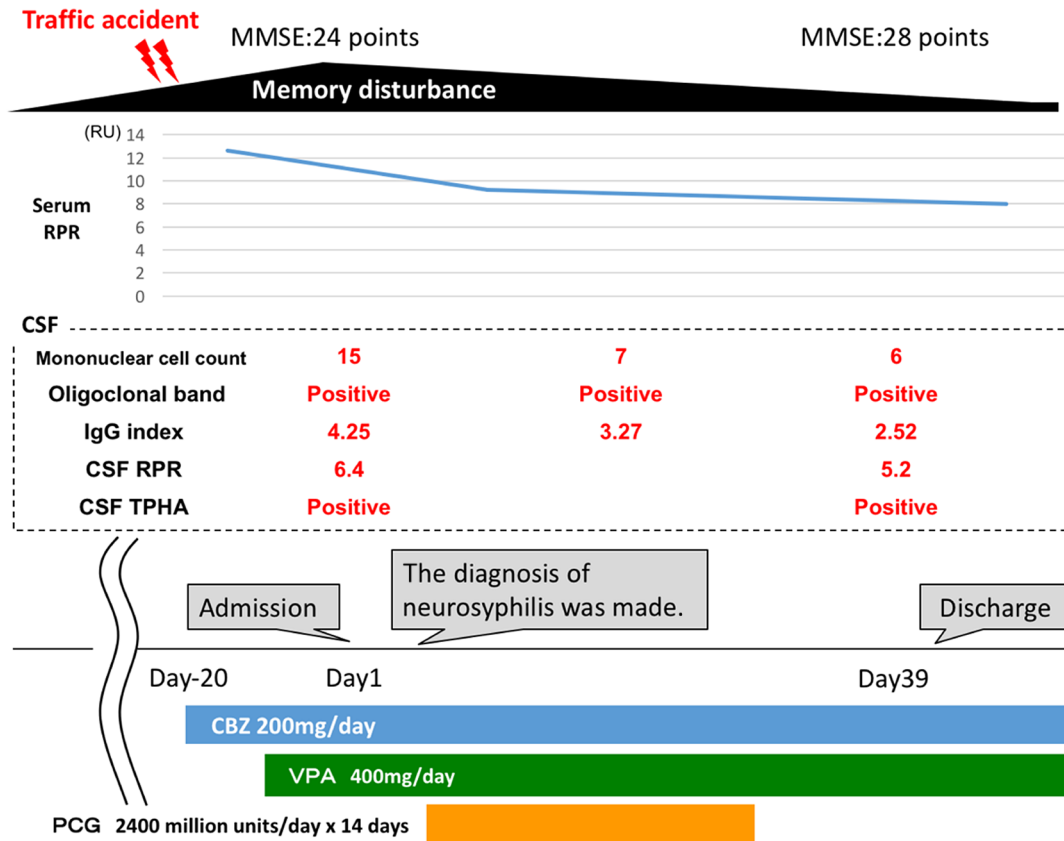


Fig. 2 Clinical course of our patient.

We diagnosed this patient with neurosyphilis because his blood and CSF were both positive for RPR and TPHA. The patient received a 2-week course of penicillin G, and his symptom gradually improved. MMSE, Mini-Mental State Examination; RPR, rapid plasma reagin; TPHA, Treponema pallidum hemagglutination test; CSF, cerebrospinal fluid; CBZ, carbamazepine; VPA, valproic acid; PCG, penicillin G.

性が議論されており⁸⁾、本症例においても亜急性の経過やMRIで両側の内側側頭葉にT₂強調像で異常高信号域を認めるという臨床像からは、自己免疫学的機序の関与も疑われる⁹⁾。実際、Bhaiらは同様の症例でステロイドパルス療法が奏功したと報告している¹⁰⁾。本症例では抗GluN2B抗体(ELISA)が髄液で強陽性であり、自己免疫学的機序の関与のさらなる傍証になると考えられた。

本症例のように、比較的若年発症で亜急性経過の認知機能低下やてんかん発作を主訴とし、内側側頭葉にT₂強調像で異常高信号域を認める症例では積極的に神経梅毒を疑うべきである。今後、同様の症例群における自己免疫学的機序の関与については、症例の蓄積と検討が望まれる。

謝辞：本症例に示唆的な御助言を賜りました日本大学医学部神経内科 亀井聡教授に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体 報酬額：高橋良輔：(株)カン研究所，大日本住友製薬(株)。

講演料：池田昭夫：大塚，UCBジャパン，エーザイ(株)，高橋良輔：大日本住友製薬(株)。

研究費・助成金：高橋幸利：病院治験(エーザイ(株)，UCBジャパン(株)，ノバルティスファーマ(株)，Meiji Seika ファルマ(株)，

大日本住友製薬(株)，第一三共(株)，日本イーライリリー(株)，高橋良輔：(株)ジェイクラフト，日本メジフィジックス(株)。

奨学(奨励)寄付：高橋良輔：グラクソスミスクライン(株)，(財)喫煙科学研究財団。

企業などが提供する寄付講座：池田昭夫(京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座)：大塚製薬，日本光電，UCBジャパン(株)，グラクソ・スミスクライン。

文 献

- 1) 湯浅龍彦，根本英明. 辺縁系脳炎の概念の変遷. Clin Neurosci 2008;26:498-501.
- 2) 藤井裕樹，久保智司，柚木太淳ら. 卵巣奇形腫を合併し抗NMDA受容体抗体陽性のglioblastomaの1例. 臨床神経 2013;53:712-715.
- 3) 高橋幸利，森 達夫，大星大観ら. 神経疾患とNMDA型グルタミン酸受容体抗体. 日本小児科学会誌 2014;118:1695-1707.
- 4) Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-110.
- 5) Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study

- of 241 patients. JAMA 1972;219:726-729.
- 6) Marra CM. Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11:127-134.
- 7) Angus F, Maysuria H, Bryan CS. Neurosyphilis mimicking herpes simplex encephalitis. *J S C Med Assoc* 1998;94:315-317.
- 8) Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85:1736-1743.
- 9) Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82:1578-1586.
- 10) Bhai S, Biffi A, Bakhadirov K, et al. Mystery Case: A 64-year-old woman with subacute encephalopathy. *Neurology* 2015;85:e64-e65.

Abstract

A case of neurosyphilis presenting with limbic encephalitis

Kazuto Tsukita, M.D.^{1,3)}, Akihiro Shimotake, M.D., Ph.D.¹⁾, Mitsuyoshi Nakatani, M.D.¹⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.⁴⁾, Akio Ikeda, M.D., Ph.D.²⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

²⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University

³⁾Department of Neurology, Tenri Hospital

⁴⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 46-year-old man presented with a history of personality change and memory disturbance for 5 months. He gradually became difficult in doing a daily job. Brain MRI showed abnormal hyperintensity within bilateral mesial temporal lobes on T₂ weighted image. Therefore, viral and autoimmune limbic encephalitis was initially suspected. However, because treponemal and non-treponemal specific antibodies were positive in serum and cerebrospinal fluid (CSF), the diagnosis of neurosyphilis was made. Patients of neurosyphilis with mesiotemporal T₂ weighted hyperintensity reportedly showed common features such as relatively young age, HIV-negative, subacute cognitive impairment and seizure, as seen in our patient. Neurosyphilis should be included in the differential diagnosis for mesiotemporal abnormality in patients with these features. In addition, in our patient, anti-glutamate receptor ε2 antibody (ELISA) was strongly positive in CSF that suggested additional autoimmune pathophysiological mechanism.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:37-40)

Key words: neurosyphilis, limbic encephalitis, mesial temporal lobe, anti-glutamate receptor ε2 antibody