

症例報告

難治左内側側頭葉てんかんに対する左側頭葉切除術後に瞳孔異常と 発汗障害の側方性が逆転した Ross 症候群の 1 例： 脳内ネットワークを介した影響

邊見名見子¹⁾ 音成秀一郎¹⁾²⁾ 下竹 昭寛³⁾ 大石 明生⁴⁾
滝 和郎⁵⁾ 池田 昭夫^{3)*} 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例は難治の左内側側頭葉てんかんに対する左側頭葉切除術後に Ross 症候群の発汗障害の分布の側方性が逆転した 60 歳女性である。10 歳代より発汗障害が全身性にあったが、左側頭葉由来の複雑部分発作が難治に経過した 20 歳代には、この発汗低下は左半身にのみ見られ右半身の（代償性）発汗亢進を伴った。35 歳時に左側頭葉焦点切除術後、発汗低下と代償性亢進の側方性が逆転し、緊張性瞳孔と腱反射低下・消失が顕在化し緩徐進行した。中枢神経病巣としてのてんかん焦点が、末梢神経に病態の首座を持つ Ross 症候群の表現型を変容させた可能性が長期の経過経過で示された。

（臨床神経 2019;59:646-651）

Key words：自律神経、抗てんかん薬、緊張性瞳孔、深部腱反射、複雑部分発作

はじめに

症 例

てんかん患者ではてんかん焦点およびその周辺領域に functional deficit zone があるが¹⁾、その機能低下の程度とてんかん発作の活動性の相関性、さらには焦点部位以外への脳内ネットワークを介した影響は必ずしも十分検証されていない。また Ross 症候群とは緊張性瞳孔、腱反射低下・消失、発汗異常を 3 徴候とする症候群で¹⁾、その発症機序は未だ不明で症例蓄積研究が肝要だが、病初期にその主要徴候全てが揃うことは稀で²⁾、かつ患者自身の症状自覚を欠くことも多く、診断は容易でない³⁾。我々は Ross 症候群が併存した難治左内側側頭葉てんかんで、てんかん外科およびその後の長期的な治療経過から焦点部位以外への脳内ネットワークを介した影響により Ross 症候群としての自律神経障害の臨床像が変容した極めて稀な 1 例を経験した。Ross 症候群の背景病態を考察する上で貴重な症例で、また Ross 症候群の多様性を臨床医が理解する上で重要であり報告する。

症例：60 歳、右利き女性

主訴：発汗部位がてんかん外科治療後に逆転した

既往歴：慢性中耳炎で手術歴あり。

家族歴：熱性けいれん、てんかん、Adie 瞳孔の家族歴なし。

発達・発育歴：周産期異常なく発達発育は正常。

最終学歴・職歴：短期大学卒業後、保育園での補助業務に従事。

内服歴：フェニトイン 320 mg/日、フェノバルビタール 95 mg/日。

現病歴：2 歳時に単純型熱性けいれんを数回認め、5 歳時に 30 分間持続する無熱性けいれんを呈し抗てんかん薬 (anti-epileptic drug; AED) での加療が開始され 12 歳まで発作は抑制された。13 歳時より複雑部分発作 (complex partial seizures; CPS) が出現した。「心窩部から突き上げられるような感じ (epigastric rising sensation) から始まり、血の気が引くような気分不良が後続して意識減損し、唸り声とともに動作停止に至る発作」で、発作後は「喋りにくい、文章を読みにくい」

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院河原町 54]

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

²⁾ 広島大学病院脳神経内科

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科眼科学

⁵⁾ 医療法人康生会武田病院脳神経外科

(Received May 8, 2019; Accepted June 22, 2019; Published online in J-STAGE on September 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001315

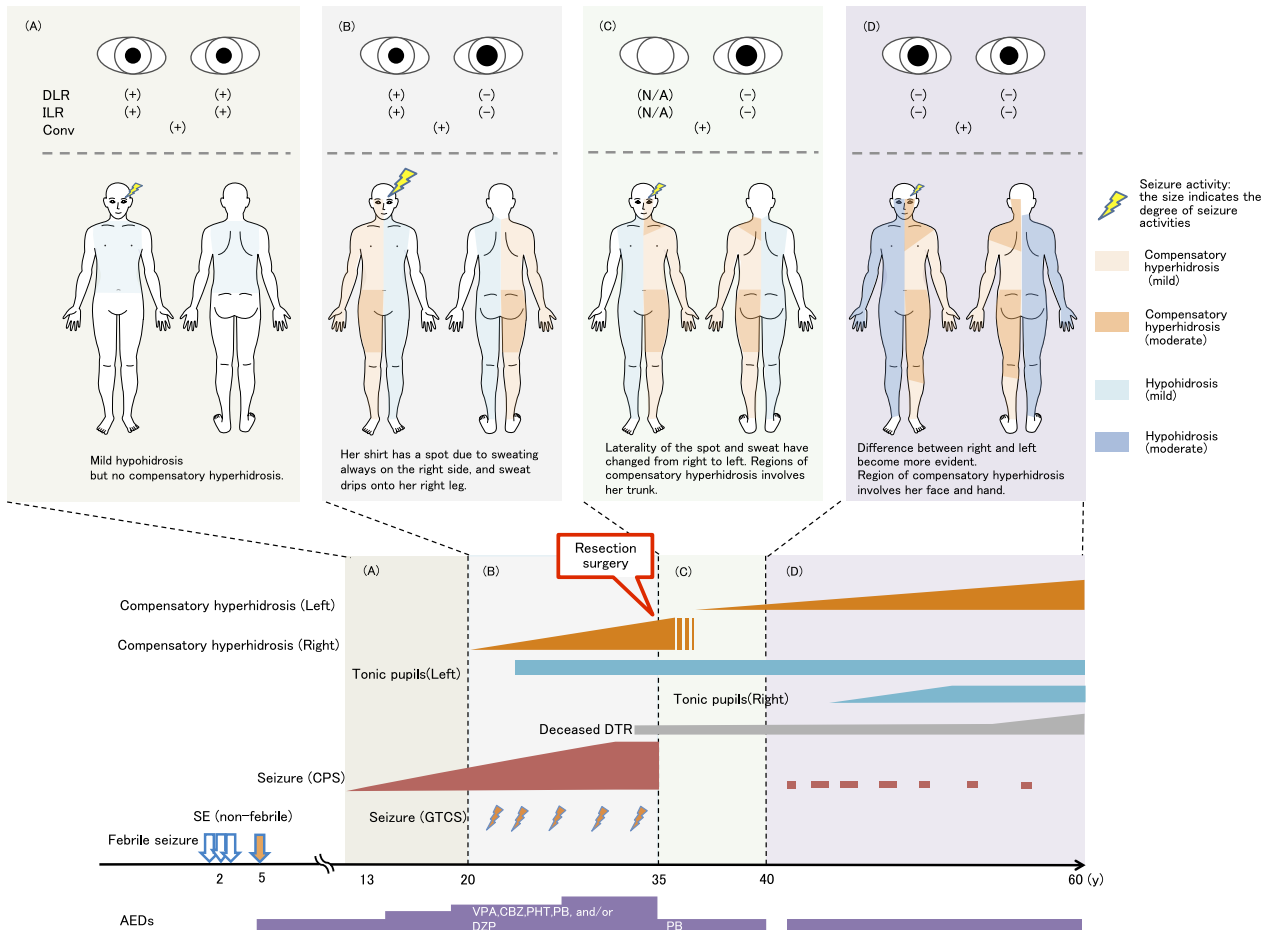


Fig. 1 Clinical course of 60-year-old female patient with Ross syndrome and left mesial temporal epilepsy.

Characteristics of pupils and distribution of sweat disturbance are illustrated in each period in the upper column. The bottom portion the figure shows temporal changes in clinical manifestations of Ross syndrome and epilepsy.

A: During her teens, the patient suffered from mildly and diffusely distributed hypohidrosis, the age of onset of which was unclear. Tonic pupils, areflexia, and compensatory hyperhidrosis were absent during this period. From the age of 13, she started to suffer from complex partial seizures (CPS).

B: As her CPS became medically refractory, the hypohidrosis became more clearly present on the left side of her body. This sweat disturbance was accompanied by contralateral compensatory hyperhidrosis, particularly on the proximal lower limb. Tonic pupil was noted only on the left at the age of 25. Even under multiple-anti-epileptic drug (AED) treatment, her seizures, including generalized tonic-clonic seizures (GTCS), remained refractory. After non-invasive presurgical evaluation, she underwent resection surgery (anterior temporal lobectomy) for left mesial temporal epilepsy at the age of 35. During this period, given the triad of unilateral tonic pupil, hyporeflexia on both Achilles tendons, and hypohidrosis, she was diagnosed with Ross syndrome.

C: After the resection surgery, GTCS disappeared completely. Although some CPS occurred, their frequency was limited to once every several months under single-AED treatment. The laterality of the hypohidrosis and compensatory hyperhidrosis replaced each other during this period.

D: While her seizures became more medically controllable following the resection surgery (CPS occurred only once every several years), hypohidrosis accompanied by compensatory hyperhidrosis became more evident, particularly in her face and hands. Tonic pupils were confirmed bilaterally, and hyporeflexia became more evident bilaterally.

と自覚した (Fig. 1A). 21 歳時の初回の二次性全般化した全般強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizures; GTCS) 以降, 発作は薬剤難治に経過した. 10 歳代後半から他人と比較して全般性に汗をかきにくい体質であったが, 同時期より発汗部位の奇異な分布を自覚した (Fig. 1B). 左半身では発汗を欠き, 右半身 (顔面から下肢まで広く) のみあり, 下着や

衣類の汚染みは右側でのみ明瞭だった. 夏場での発汗時には下肢に汗が滴ることがあったが, 右下肢に限られた. また 25 歳時には左側の Adie 瞳孔を指摘された. その後, 多剤 AED 療法でもてんかん発作は月単位で出現し 35 歳時にてんかん外科治療目的に当院受診した.

入院時現症 (35 歳時): 一般身体所見に異常なし. 発汗時

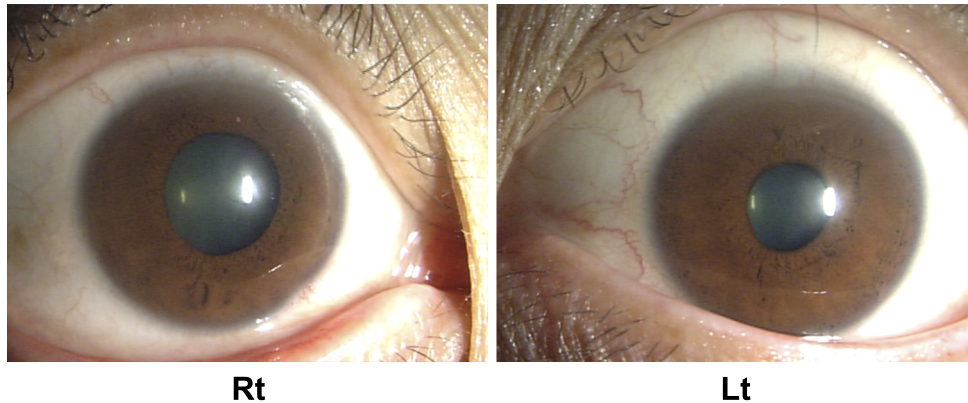


Fig. 2 Temporal changes in asymmetric tonic pupils.

Pupils recorded with a light stimulus in an ipsilateral single eye are shown (right and left). Both eyes showed an impaired light reflex and a teardrop-shaped pupil. Diagnosis of tonic pupil was also supported by preserved convergence reflex (not shown). While the tonic pupil was initially noted in the left eye, it was more evident in the right eye at the age of 50.

には右半身での発汗が顕著だった。神経学的所見では意識は清明、瞳孔は両側楕円 (tear drop 様)、瞳孔径は右 2.0 mm、左 4.0 mm と瞳孔不同を認め、対光反射は直接・間接ともに左側でのみ消失し、輻輳反射は正常、その他脳神経系に異常なし。四肢の筋力低下なく、腱反射は両側アキレス腱反射で消失した。感覚系、協調運動、膀胱直腸の障害なし。

入院後経過：長時間ビデオ脳波検査で病歴と一致した発作時症状の CPS が複数回補足し、左蝶形骨電極 (SP1) と左前頭側頭部 (F7) より出現する発作時脳波変化を認めた。発作間欠期脳波では SP1 と F7 を最大点とするてんかん性放電を認めた。脳 MRI では左海馬萎縮を認め、FDG-PET での糖代謝低下および発作間欠期脳血流 SPECT での血流低下も同じく左側頭部で認め、以上より左内側側頭葉てんかんと診断した。診察上は左眼の緊張性瞳孔、アキレス腱反射消失、発汗障害を認め Ross 症候群の併存が示唆された。左内側側頭葉てんかんに對して一期的手術での焦点切除術 (Lt temporal lobectomy および amygdalohippocampectomy) を施行した。

発作に関して、術後に GTCS は完全消失した。CPS も術後 5 年間は AED 併用下で完全に消失したが、本人希望で AED free としたところ術後 7 年目に再発した。それ以降、半年から数年に一度のみ夜間を主体に CPS を認めるが、てんかん発作が日常生活に大きな影響を及ぼすことはなく、現在はフェノバルビタール 45 mg/ 日のみ継続し、60 歳の現時点で術後の明らかな高次脳機能障害はない。

発汗症状は、術後 2 年頃より発汗の局在の左右側方が逆転したことを自覚した (Fig. 1C)。下着や衣類の汗染みは術前には右側でのみ認めていたが、術後は逆に左側で明らかだった。発汗障害の程度はその後に緩徐進行し 40 歳代以降は左頸部周囲に汗疹を認めた (Fig. 1D)。50 歳以降、手掌でも発汗の左右差が顕著となり温度や色調でも左右差がめだった (Fig. 1D)。

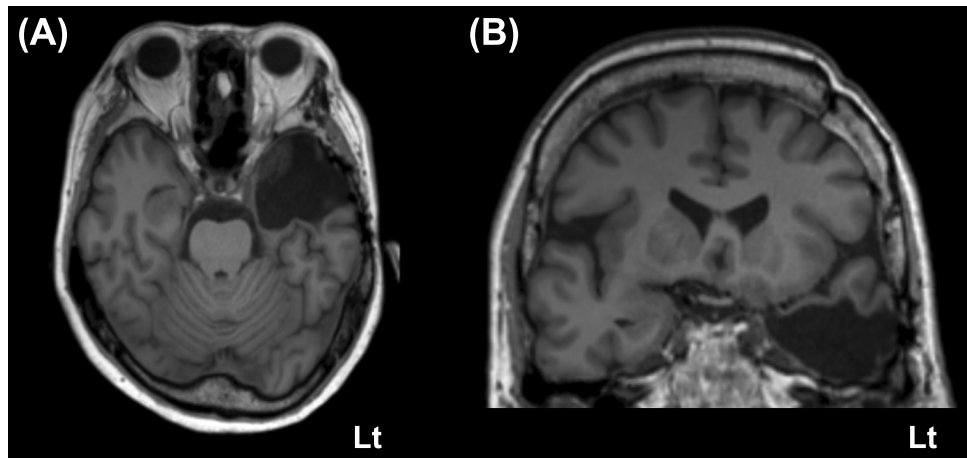
現在 (60 歳時)、瞳孔径は右 4.5 mm、左 4.0 mm で対光反

射は直接・間接ともに両側とも消失し輻輳反射は正常、当初の左眼のみから変化して両側の緊張性瞳孔の所見を認める (Fig. 2)。その他脳神経系に異常なく、腱反射は両側上腕二頭筋反射と左膝蓋腱反射を除き消失し、排尿・排便障害はなく、シェロングテストは陰性。一般血液検査でも異常なく、糖尿病や甲状腺機能障害はない。免疫グロブリンおよび血清補体価は正常で、膠原病関連の各種自己抗体も陰性。60 歳時の脳 MRI では左内側側頭葉切除術の術後変化を認めるのみで術後より著変ない (Fig. 3)。

考 察

Ross 症候群の 3 徴候 (緊張性瞳孔、腱反射低下・消失、発汗異常) が病初期の短期間で出さうことは極めて稀で、多くは主要徴候の一つが出現したのち、数年から数十年の経過を経て他徴候が出現する²⁾。本例は Adie 症候群の所見 (緊張性瞳孔と腱反射低下) に加えて発汗障害を伴う点で Adie 症候群の亜型としての Ross 症候群が示唆され、初発症状の発汗障害が 10 歳代で見られた後、瞳孔異常と腱反射低下が後続した継時的・段階的な臨床像の明瞭化は Ross 症候群として矛盾しない¹⁾。

本例の発汗低下が見られた病初期 (10 歳代) では、その詳細な分布は不詳だが病歴上は全身性に分布したと推測され、この時期のてんかんの活動性については、病勢は強くなかった (AED で良好にコントロールされていた)。しかし、てんかんが難治に経過した 20 歳代より発汗低下の分布はてんかん焦点と同側半身性に見られ、その反対側で代償性の発汗亢進を伴った。この発汗障害の分布は Ross 症候群として矛盾しないが⁴⁾、本例の特筆すべき点は、側頭葉のてんかん焦点が切除された後の 30 歳代後半以降でこの発汗障害の側方が代償性発汗とともに逆転した点である。このような発汗障害の側方の継時的な逆転と変容は過去に報告がなく機序は不

Fig. 3 Postoperative brain MRI (T₁-WI).

The surgical resection margin is shown in the brain MRI from an axial (A) and sagittal (B) view, suggesting that the resected area involves both the hippocampus and amygdala.

明だが、病態の首座が交感神経節、副交感神経節、後根神経節にあると推測されている Ross 症候群⁵⁾の自然経過としては非典型的であり、てんかんの病勢の継時的・臨床的变化と相関性があった可能性が考慮される。温熱性発汗促進系の中核は視床下部にあり、脳幹被蓋、脊髓側索、胸髄中間外側核、節前線維、交感神経節の順に主に左右非交叉性に支配される⁶⁾。また一般にてんかん焦点周囲には functional deficit zone が存在する⁷⁾。以上より、左大脳半球におけるてんかん病勢が高い時期では同側の視床下部の機能低下（中枢神経における自律神経系の機能低下）をきたし、てんかん病勢が著減したてんかん焦点切除術後にその機能が回復した可能性がある。この自律神経機能の経時的変化で術前までは左半身で低下していた発汗機能が術後回復し Ross 症候群の病状の一部としての代償性発汗が焦点同側の半身で顕在化したと推測される。本例の発汗障害の変容は顔面にも同様に認め、これは中枢神経における変容があったとする前述の仮説を支持するとも言えるが、術前に認めた発汗障害が視床下部の機能低下に起因するものなのか、Ross 症候群として臨床像か、あるいは両因子の複合によるものかなど不明で、また術後に発汗低下がなぜ両側性に進展せず「左右の側方性の逆転」が生じたかも不明で、今後の症例の蓄積を要する。なお脳切除術自体の影響も考慮されるが、一般に内側側頭葉切除術では直接視床下部に外科的侵襲は加わず、本例の切除範囲も視床下部を含まない。ただし扁桃体内側核から視床下部の諸核への投射経路などは報告があり⁸⁾、本例では扁桃体の切除で扁桃体－視床下部のネットワークに術後変化をきたした可能性も否定できない。

てんかんが並存した Ross 症候群は 1 例のみ既報があり、てんかん焦点と同側の顔面を含む半身に発汗低下があったが、AED 治療で大発作が抑制された後はてんかん焦点と反対側にも発汗低下が見られた⁹⁾。この既報例は Ross 症候群の継時的な臨床像の広がりを示したに過ぎないかもしれないが「て

んかん発作の活動が高かった病期では焦点と反対側で Ross 症候群の症状を欠いた」という本例との類似性は特筆される。

本例での Ross 症候群の症状の術前後での変化は発汗障害のみでなく、瞳孔所見でも類似の変化があった。即ち、てんかんが難治の頃にはてんかん焦点と同側でのみ緊張性瞳孔を認めたが、てんかん焦点切除術後にはてんかん焦点と対側優位の両側性の瞳孔異常が見られた。これは Ross 症候群の自然経過とも考えられるが、異なる 2 領域（発汗・瞳孔）の自律神経系の臨床像の変化が同時期に起きていた点では前述の仮説に空間的再現性が示唆されるとも言える。ただし、緊張性瞳孔は同側の副交感神経節後系の毛様体神経節障害と推測され²⁾、その支配経路における視床下部の関与は発汗障害ほど大きくない。なお本例の腱反射の関与はてんかんの活動性との相関性がなく、これは腱反射の経路が他の 2 徴候と比較して視床下部の関与を欠く点で矛盾しない⁵⁾。

Ross 症候群の病因は、遺伝性素因の関与が示唆される症例報告もあるが¹⁰⁾¹¹⁾、その発症機序は未だ明らかではない。また近年、免疫介在性が示唆される症例の報告が注目されている^{3)12)~14)}。過去の検証はないが、自己免疫性・炎症性病態であれば、並存する他疾患の中枢神経病態の活動性に依りて、その自己免疫性・炎症性の病態が変容することは生じ得るかもしれないが、少なくとも本例で自己免疫性てんかんを想定する因子はない¹⁵⁾。

本例では術前、術後に発汗テストなど詳細な自律神経系の機能検査が未実施で、症状の継時的な変容は患者の自覚症状に基づく点が問題となるが、少なくとも術後 25 年以上の同一主治医による長期フォローにおける患者訴えの再現性や、汗染み（代償性発汗亢進）の分布など他覚的所見の再現性は確認された。患者自身の高次機能検査は概ね正常で、術後の現在も一般就労中の成人であり、てんかんに精神症状の合併はない。

以上、左内側側頭葉てんかんのてんかん活動性に相関して

変容する Ross 症候群を長期フォローした 1 例を経験した。てんかん脳における functional deficit zone の変容に関して、てんかん発作の活動性と本症候群との関連性は今後さらなる検証を要する。また Ross 症候群の臨床像は多様でその早期診断はしばしば困難である。中枢性疾患が並存した場合に Ross 症候群の臨床像が変容する可能性があり、診断上注意すべき点で、本例のような長期の症状経過に関する症例の蓄積は Ross 症候群の自律神経機構の解明につながる可能性がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織・団体
講演料：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社
(池田昭夫)

企業などが提供する寄附講座等：大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社(寄附講座 = 2018 年 5 月 31 日まで、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学) エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社(産学共同講座 = 2018 年 6 月 1 日から、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学)

文 献

- 1) Ross AT. Progressive selective sudomotor denervation; a case with coexisting Adie's syndrome. *Neurology* 1958;8:809-817.
- 2) 斎藤 博, 鴻巣 武, 白土明子ら. 発汗異常を伴う Adie 症候群 (Ross 症候群) の 4 例. *発汗学* 1997;4:52-54.
- 3) 磯野 理, 北 耕, 福武 敏. 緊張性瞳孔を伴う無汗症 (Ross 症候群). その自律神経病変の広がり. *自律神経* 1989; 26:55-62.
- 4) Shiwaku H, Kimura Y, Narushima K, et al. Unilateral atonia and asymmetric cholinergic dysfunction in Ross syndrome. *Biol Psychiatry* 2018;83:31-32.
- 5) Mishra AK, Kharkongor M, Kuriakose CK, et al. Is Ross syndrome an autoimmune entity? A case series of 11 patients. *Can J Neurol Sci* 2017;44:318-321.
- 6) 平山恵造. 神経症候学. 改訂版第二版. 東京: 文光堂; 2006.
- 7) Lüders HO, Najm I, Nair D, et al. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006;8:1-9.
- 8) 上山敬司, 仙波恵美子. 辺縁系と自律神経経. *臨床神経* 2010;50:1003-1006.
- 9) Weller M, Wilhelm H, Sommer N, et al. Tonic pupil, areflexia, and segmental anhidrosis: two additional cases of Ross syndrome and review of the literature. *J Neurol* 1992;239:231-234.
- 10) Nolano M, Provitera V, Perretti A, et al. Ross syndrome: a rare or a misknown disorder of thermoregulation? A skin innervation study on 12 subjects. *Brain* 2006;129:2119-2131.
- 11) Péréon Y, de Ferron E, Fève JR, et al. Electrophysiological study of a case of diffuse loss of sweating with segmental hyperhidrosis associated with areflexia. *Neurophysiol Clin* 1993; 23:363-369.
- 12) Nagane Y, Utsugisawa K. Ross syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Muscle Nerve* 2008;38:924-926.
- 13) Vasudevan B, Sawhney M, Vishal S. Ross syndrome with an positivity: a clue to possible autoimmune origin and treatment with intravenous immunoglobulin. *Indian J Dermatol* 2010;55: 274-276.
- 14) Luong M, Jomir L, Labauge P, et al. Ross syndrome with sweating anomaly associated with Sjögren syndrome: an infrared thermo-graphic case study. *Acta Derm Venereol* 2011;91:80-81.
- 15) 坂本光弘, 松本理器, 十川純平ら. 自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱とその有用性の予備的検討. *臨床神経* 2018;58:609-616.

Abstract

Clinical presentations of Ross syndrome have changed in their lateralities following the anterotemporal lobectomy for refractory focal epilepsy

Namiko Henmi, M.D.¹⁾, Shuichiro Neshige, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Akihiro Shimotake, M.D., Ph.D.³⁾,
Akio Oishi, M.D., Ph.D.⁴⁾, Waro Taki, M.D., Ph.D.⁵⁾,
Akio Ikeda, M.D., Ph.D.³⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

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

²⁾Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

³⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵⁾Department of Neurosurgery, Koseikai Takeda Hospital

We describe a 60-year-old woman with medically refractory left mesial temporal lobe epilepsy accompanied by Ross syndrome. The patient had a partial triad of Ross syndrome with hypohidrosis only on her right side (contralateral to the epileptic seizure focus), Adie's tonic pupil on the right, and areflexia while her seizures used to be medically refractory. However, her hypohidrosis and Adie's tonic pupil have completely changed in terms of laterality following nearly complete seizure freedom resulting from left temporal lobectomy. This unique change in laterality in Ross syndrome is most likely caused by remote effects of the near-absent epileptic activity, and it also may contribute to understanding the pathophysiological mechanism of Ross syndrome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:646-651)

Key words: autonomic nerve, anti-epileptic drug, tonic pupil, deep tendon reflex, complex partial seizure
