

Case7 2018 : 新規のてんかん発作を発症した 25 歳男性

Dr. Ethan I Meltzer (神経学) : 25 歳男性が新規発症のてんかん発作があったためこの病院に入院した。

この患者は、頭と首のけいれんが発症した入院時の 2 日前までは通常通りの健康状態であった。最初の症状の出現は彼が朝起きた後だった。2 回目の症状出現はその 2 時間後だった。それぞれの発作は約 1 分間続いた。3 回目の症状出現は彼が朝起きてから 4 時間後で、それは 2 分間続いた。そしてそれは左腕と左足の硬直が付随して起こっていた。この患者はけいれんと硬直には気がついていて、それに続く発作は思い出せなかった。観察していた人によると、この患者は全身が動揺しており、意識を失っていて、印象的な顔だったとのことだった。数分後、彼の体の動揺は止まり、意識は戻った。しかし、彼は混乱していたため救急医療班によって精査のために他の病院に運ばれた。その病院でも、自然に収まるが全身が震え意識を失う発作が起きたと報告され、レベチラセタムが投与された。画像検査が行われた。

Dr. Susie Y Huang : 造影剤の静脈内投与なしで撮影された頭部、顔面、頸椎の CT では鼻骨のわずかな転位骨折はあったが、急性の頭蓋内病変や頸椎骨折はなかった。(Fig.1A) 造影剤の静脈内投与なしで撮影された頭部 MRI では、上前頭回の大脳皮質に限局した拡散像を認めた。(Fig.1B, 1C) T2 強調 FLAIR 像では大脳皮質の高信号と、隣接した右前頭葉の白い物質 (Fig.1D)、すなわち血管原性浮腫に一致する所見を認めた。2 次元 TOF 法 MRA では血栓と、上矢状静脈洞の前面内に血流の低下を認めた。(Fig.1E) 頭部の磁化率強調画像では、目立った線状の低信号と、皮質静脈の血栓を認めた。(Fig.1F)

Dr. Meltzer : 未分画ヘパリンの静脈内投与が行われた。この患者はこの病院の神経の入院患者病棟へ転院した。

この病院に来院時、この患者は頭痛や視界不良、悪心、嘔吐、めまいは訴えていなかった。彼は出血や血液凝固障害の既往もなかった。入院の 3 年前、彼は居眠り運転によって交通事故にあった。その時に撮った頭部 CT は正常であり、その時抗てんかん薬は処方されていなかった。この患者は高身長で腕が長かった。入院の 10 年前、彼はマルファン症候群の可能性を指摘されて、医療機関で家族に続いて心機能評価を受けていた。その時の経胸壁心エコーでは、心臓のサイズや右心室、左心室の機能は正常で、臨床的に有意な心臓の弁異常もなく、大動脈基部や上行大動脈も正常であった。

この患者には近視があり、15 歳の時から適切なレンズをつけていた。入院の 3 年前、レーザーによる屈折矯正手術のための眼科的評価の際、彼は両目の下向きの水晶体脱臼を伴った水晶体偏位の診断を受けた。その眼科医はマルファン症候群のための心臓の評価をもう一度受けることを薦め、その時の経胸壁心エコーは再度正常であった。入院の 4 年前、

この患者は胆嚢摘出術を受けていた。また彼は注意欠陥多動性障害の既往があった。彼の母親によると、彼は乳幼児健診での発達の診査事項の到達に遅れがあり、また学習障害のために、個別の教育計画で進学していた。彼は何も薬物療法は受けていなかった。彼の母親は高コレステロール血症、彼の母方の祖母は認知症とてんかん発作があり、父方の祖父は70歳の時に脳卒中で亡くなっていた。血液凝固障害や先天性心疾患、心臓の突然死の家族歴はなかった。患者は大学生であり、喫煙はなく、違法薬物も使用していなかった。

診察では、体温 36.9℃、血圧 112/80mmHg、脈拍 55bpm、呼吸数 18 回/分、ルームエアーで SpO₂ 98%であった。身長は 189cm、体重は 76kg、BMI は 21、両手を横に広げた時の長さは 192.5cm であった。直立した姿勢での恥骨結合から床までの距離は 105cm であった。

患者は十分に注意深く、見当識が保たれていた。彼は十分に流暢で、錯語や構音障害はなかった。彼の集中力や注意力は保たれていた。彼の記銘力は限られていて、正しい記名（記載）はできたが、想起力が不十分であった。視野検査で対象への応答は十分できていた。瞳孔の大きさは等しく、対光反射を認めた。眼瞼下垂はなく外眼運動は適切で、眼振や衝動性追視もなかった。顔面の触覚や温痛覚は正常であった。顔の非対称もなかった。舌と口蓋は正中線上にあり、聴覚は指のこする音に反応し正常であった。

患者は肩をすくめることができ、頭の向きを変えることができた。彼の筋肉量や筋緊張は正常であった。彼には歯車様硬直、動作緩慢、回内傾向、線維束性攣縮、ミオクローヌス、振戦などはなかった。全身の強度は十分だった。固有受容感覚や軽く触れた時に対する触覚、温痛覚、針刺激に対する触覚、振動覚は適切であった。深部腱反射は正常で、つま先は両方とも下降していた。指鼻指試験と膝踵試験の結果は正常であった。皮膚の擦りむきと斑状出血が鼻梁と前額部に見られた。この患者には高口蓋とわずかな漏斗胸、背中に皮膚線条を認めた。彼に一方の手で反対側の手首を握らせると、親指の先端が小指の爪の全てを覆った。残りの身体機能評価は正常であった。

電解質とグルコースの血中濃度は正常であり、尿検査や尿中の薬物中毒のスクリーニング検査、腎機能、肝機能の検査も同様に正常であった。他の臨床検査結果は Table1 に示されている。未分画ヘパリンの静脈内投与は継続されていた。

Dr. Huang : 頭部の血管造影 CT は造影剤の静脈内投与後に行われた。上矢状静脈洞の前面内に非閉塞性の陰影欠損、右前頭葉の皮質静脈内に陰影欠損、左内頸静脈内に点状の陰影欠損、右上前頭回の中心に出血に関連のない軽度の低濃度で膨張している領域を認めた。

Dr. Meltzer : 診断検査が行われた。

【鑑別診断】

Dr. Erika C. Camargo : この 25 歳男性は、初発の左側複雑部分発作と全般発作を呈していた。このてんかんは転落で頭部を打ったことによるものとは考えにくい。このてんかんは

右大脳半球を含む中枢神経系の症状によるものではないか。

脳静脈洞血栓症

この患者において最も重要な神経画像所見は、脳皮質静脈と上矢状静脈洞の塞栓による右前頭葉皮質の虚血と浮腫である。脳静脈系の血栓は一般的に緩徐に進行し、その領域に即したうっ血の進行、部分的な脳浮腫を呈する。未治療の脳静脈洞血栓症は、本症例のように脳静脈梗塞や大量出血まで発展しうる。脳静脈洞血栓症はまれな疾患で、全脳卒中の0.5~1%しかない。経口避妊薬服用あるいは最近出産歴のある50歳以下の女性に好発するといわれている。脳静脈洞血栓症の最も一般的な症状は頑固な頭痛である。しかし、この患者はてんかんを呈していた。脳静脈洞血栓症治療の第一選択は抗凝固療法である。

なぜこの患者に脳静脈洞血栓症は発症したのか？この疾患を抱える患者のほとんどは特定できる原因を有しており、そのうち44%の患者は多くの原因を有している。

外傷

彼は転落して頭部を打撲、鼻骨骨折を来しているため、脳静脈洞血栓症の原因として頭部外傷はありうる。しかし、私は鼻骨骨折は上矢状静脈洞の血栓とは関連性はないと考える。マイナーな頭部外傷後すぐに静脈洞に血栓塞栓が形成されるとは考えにくい。

凝固能亢進

彼は左内頸静脈など別の静脈域を含む脳静脈洞血栓症を発症していた。これは凝固能亢進を背景とする可能性を強める。血小板減少と長期にわたる部分血栓の併発は高リン脂質抗体症候群といっても矛盾ないだろう。しかし、こうした検査結果が出たなら、この患者はすでに未分画ヘパリンの静注治療をされていただろう。そしてそのような治療がこの非典型的な症例の最も良い説明であろう。第一診断の凝固能異常が除外されれば、更なる検査が必要となる。

炎症

感染症や全身性炎症性疾患は脳静脈洞血栓症の原因になりうる。しかし、この患者に発熱はなく、身体診察でも感染を思わせるような所見はなかった。ただ、軽度の赤沈亢進(36 mm/h)は今回の症例に矛盾しない。さらに、脳静脈洞血栓症による炎症は赤沈の軽度の亢進を誘発することが知られているため、今回の非典型症例の原因の可能性はある。

マルファン症候群

マルファン症候群の特徴はこの患者とは異なる。マルファン症候群は、15番染色体にあるFBN1をコードする遺伝子の突然変異を原因とする遺伝性の全身性結合組織病である。マルファン症候群は眼、皮膚、循環器、呼吸器、腰仙部硬膜に症状を呈する疾患である。この患者では、Walker-Murdoch signが陽性となるくも状指、漏斗胸、両眼の近視・水晶

体偏位、アーチ状口蓋、皮膚線条といったマルファン症候群に特異的な症状が見られていた。我々は彼がマルファンの家族歴はないが FBN1 変異を持っていること、そして大動脈瘤が現病としてあることを把握していなかったため、マルファン症候群と診断できなかった。さらに、マルファン症候群の患者は通常知的障害は無いが、本症例の患者は知的発達が遅れており、そういった人々に合わせた学習計画で過ごしていた過去がある。最終的に、私の知識では、マルファン症候群は脳静脈洞血栓症に関連していないと考える。マルファンらしい所見があったとしても知的障害や脳静脈洞血栓症がこの患者に当てはまるか？

マルファン症候群に類似した疾患

マルファン症候群の特徴と共通した疾患がある。それらの疾患は FBN1 変異あるいは TGFBR 1、2 変異を有しており、骨格奇形や大動脈弓、Valsalva 洞、大動脈、頭蓋内動脈の瘤や解離といった循環器系異常とも関連がある。Loeys-Dietz syndrome の患者や Shprintzen-Goldberg syndrome の患者は発達・精神遅滞があり、MASS として知られている僧帽弁逸脱、大動脈基部拡張、皮膚線条、骨格症状や家族性水晶体偏位といった有名な眼症状を呈する。しかし、骨格奇形、発達遅延、眼症状、そして血栓症に関連するマルファン症候群に類似した疾患はホモシスチン尿症しかない。

高ホモシステイン血症とホモシスチン尿症

高ホモシステイン血症とは、何らかの原因によって血清ホモシステイン値が異常高値となる疾患である。ホモシステインはメチオニンのメチル基転移によって産生されるアミノ酸の一種であり、VitB6 依存性シスタチオニンβ合成酵素によってシステインに代謝される。ホモシステインの再メチル化は、VitB12 依存性メチオニン合成酵素や葉酸依存性メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素によって触媒される経路で生じる。高ホモシステイン血症はこれらの酵素の機能異常あるいは VitB6 or 葉酸 or VitB12 の欠乏で起こる。高ホモシステイン血症は血管障害を来し、脳静脈洞血栓症を含め静脈血栓に強い関与を示す。

ホモシスチン尿症は、血中尿中ホモシステイン、メチオニンの過剰蓄積によってシスタチオニンβ合成酵素が欠乏する遺伝性代謝疾患である。古典的ホモシスチン尿症は、21 番染色体のシスタチオニンβ合成酵素遺伝子の変異を原因とする常染色体劣性疾患である。これに罹患した患者は、マルファン様骨格異常、早発骨粗鬆症を呈する。発達遅滞はマルファン症候群との鑑別に役立つホモシスチン尿症の特徴である。近視は一般的に1歳ごろに生じ、水晶体偏位は3歳～10歳で生じる。ホモシスチン尿症患者の90%に下方水晶体亜脱臼が生じる一方で、マルファン症候群患者は一般的に上方亜脱臼を起こす。血栓塞栓症はホモシスチン尿症患者の25%で一般に8～12歳時に発症する。全身あるいは脳血管系の血栓塞栓症はホモシスチン尿症の死因の71%を占める。てんかんは約20%の患者に見られる。

本症例の患者は、脳静脈洞血栓症とマルファン様症状、発達遅滞、早発近視、そして下

方水晶体亜脱臼といったホモシスチン尿症に特徴的な症状を呈していた。彼の症状はホモシスチン尿症で矛盾しないだろうか？彼は過去に胆嚢疾患を罹患しているが、これは高ホモシステイン血症、ホモシスチン尿症の両方で報告がされている。さらに、高ホモシステイン血症はアルツハイマー型認知症との関連がある。彼の祖母は CBS 変異の無症候性キャリアで潜在性高ホモシステイン血症であったとすれば、彼女が認知症であったことももっともらしい。

私は、患者の脳静脈洞血栓症の進行を防ぐために抗凝固療法がなされたのではないかと考える。また、血清ホモシステイン・メチオニン値の検査や CBS の遺伝子配列分析を行うことでホモシスチン尿症と特定できるのではないかと私は考える。

Dr.Meridale Baggett : Dr.Meltzer、あなたがこの患者さんを診察したときどんな臨床所見を呈していました？

Dr.Meltzer : 若くて明らかなリスクファクターもなく、血栓形成イベントもない彼の皮質静脈血栓をみたとき、背景に脳卒中関連の遺伝子疾患による凝固能亢進状態を抱えているのではないかと考えました。彼がマルファン様症状や水晶体下方亜脱臼による偏位を呈していたことから、我々は彼の凝固能亢進状態はホモシスチン尿症によるものではないかと疑いました。

Clinical Diagnosis

ホモシスチン尿症

DR.Erica C. Camargo 's diagnosis

ホモシスチン尿症

Dr.Matthew W. Rosenbaum: 確定診断の検査は血清ホモシステイン値で、 $365\mu\text{mol/L}$ (基準値 : 0-14) で著しく上昇していた。軽度から中等度の血清ホモシステイン値の上昇の原因には、腎臓病や肝臓病がある。患者が絶食していない時に得られた検体の使用でも上昇した値が得られる。この患者はクレアチニン値、肝機能検査は正常値で、腎臓や肝臓の疾患は起こりそうにない状態で紹介された。ホモシステイン値が上昇する最も非遺伝的原因はビタミン B12 や葉酸不足である。最初、この患者ではビタミン B12 や葉酸値は測定されていなかったが、これらのビタミン不足は起こりそうにないと思われる。なぜなら、この患者は大球性貧血ではなく、ビタミン B12 や葉酸欠乏に伴うほかの徴候や症状を呈していなかったからである。ビタミン B12 や葉酸の代謝を妨げる、抗てんかん薬やメソトレキセートのような薬は、ホモシステイン値を上昇させるかもしれない。しかし、この患者はそのような薬は服用していなかった。

この患者に見られたような基準値を 25 倍以上上回る血清ホモシステイン値の著明な上昇は、鑑別診断を、シスタチオンβ合成酵素欠損症やメチルコバラミン合成酵素欠如、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素異常を含むホモシスチン尿症の遺伝的要因に絞ることができる(図2)。100μmol/L より高いホモシステイン値は典型的に、ホモシスチン尿症の遺伝的要因に特異的ものと考えられる。

Discussion of management

Dr.Amel Karaa : この患者は、さらに詳しく評価し、治療するために、遺伝や代謝の分野に紹介した。追加検査で、葉酸やビタミン B12 は正常であるとわかった。アミノ酸の検査ではメチオニン値(570nmol/ml ; 基準値 4-44)が高く、シスタチオンβ合成酵素欠損症によるホモシスチン尿症と診断された。

ホモシスチン尿症の若年成人の治療では、一般に遅発に起こる血栓塞栓症の発症を防ぐために、総ホモシステイン値を 120μmol/L 未満に維持することを目標にする。ビタミン B6 はシスタチオンβ合成酵素の補酵素で、ホモシスチン尿症の患者にはビタミン B6 の治療をするときにホモシステイン値が減少している人がいる。それゆえ、この患者の治療の最初に行うのは、ホモシステイン値が大量のビタミン B6 投与に反応するかどうかを明らかにすることである。また、メチオニン合成酵素によるホモシステインからメチオニンへの転換が起こりやすいように、ビタミン B12 や葉酸の投与も行う。蛋白制限が必要とされるため、低メチオニン食が推奨される。患者のホモシステイン値は 245μmol/l と高く維持し、その値が日々のビタミン B6 の摂取量のさらなる増加に関わらず減少しないようにする。私たちは、ホモシステイン値を持続的に高く維持することは、少なくとも一部分は、低メチオニン食のノンアドヒアランスにより、それを患者が続けることは難しいと考える。

また、私たちは CBS シーケンス解析を行い、患者が二つの知られた疾患の原因である変異である、c.1152G→C (p.Lys384Asn)と c.919G→A (p.Gly307Ser) の合成異型接合体であることがわかった。この発見は遺伝的にシスタチオンβ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の診断を確立する。Gly307Ser 変異はビタミン B6 に反応しないホモシスチン尿症として知られており、なぜその患者が大量のビタミン B6 投与でよくならなかったのかが説明される。それゆえ、ベタインの治療は過度のホモシステインをメチオニンに転換する再メチル化の代替経路を供給する(図2)。ベタインの治療はふつう許容できる副作用だが、まれに、メチオニン産生が過剰(>1000nmol/L)になり、大脳浮腫をきたす。この患者では、血清中のホモシステイン、メチオニン、ビタミン B12、葉酸の値はしっかりとモニターされており、ベタイン療法導入して 4 週間後のホモシステイン値は最終的に 129μmol/L に落ち着いた。

かつて目標としていたホモシステイン値に達し、1日のビタミン B6 摂取量末梢神経障害の進展を阻害することで減少した。患者は、水晶体脱臼の危険性があるため定期的に目の検査を受けること、早期の骨粗鬆症の危険性があるため定期的に骨密度測定を受けること、

低メチオニン食の継続のために栄養介入で助言を求めること、必要に応じて神経精神的評価を受けることを指示された。さらなる血栓塞栓症発症を防ぐために、他の心血管危険因子の評価を行った。最後に、ストレスの期間中のホモシステインの総量の上昇によって引き起こされる凝固障害を避けるために、急性疾患や外科手術の緊急時計画が提供された。患者は抗凝固療法を引き続き受けた。彼は、少なくとも 6 カ月の治療期間が計画されていたが、その間に彼のケアは別の施設に移された。

Anatomical Diagnosis

シスタチオニンβ合成酵素(CBS)をコードする遺伝子の遺伝子変異によるホモシスチン尿症。

Figure 2

ホモシステインメチオニンのトランスメチル化によって生成されるアミノ酸である。それは、ビタミン B6 依存性のシスタチオニンβ合成酵素によってシステインに代謝される。メチオニンへのホモシステインの再メチル化は、ビタミン B12 依存性メチオニン合成酵素によって触媒され、葉酸依存性のメチレンテトラヒドロ葉酸変換酵素を含む経路で起こる。これらの酵素の 1 つの機能不全またはビタミン B12 の欠乏は、高ホモシステイン血症をもたらす。ベタインによる治療は、ベタイン-ホモシステインメチルトランスフェラーゼによって触媒される別の経路におけるホモシステインの再メチル化を促進する。