ミオクロヌスを伴う Evans 症候群の 1 例

名古屋大学医学部第一内科

飯田 光男[◇] 加知 輝彦 祖父江逸郎

新城市民病院内科

橋本 佳子

A CASE OF EVANS SYNDROME WITH MYOCLONUS ON THE TONGUE AND LEFT LIMB

Mitsuo IIDA, MD, Teruhiko KACHI, MD and Itsuro SOBUE, MD

Section of Neurology, The First Department of Internal Medicine,
Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Yoshiko HASHIMOTO, MD

Department of Internal Medicine, Shinshiro City Hospital, Shinshiro, Aichi Prefecture

概要 5年前より自発性の低下した43才、男子例において、鼻出血および舌・頸部・四肢のミオクロヌス様の不随意運動をもつて発症し、諸検査により、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)および自己免疫性溶血性貧血症(AIHA)の合併が認められたEvans症候群の1例を報告する。両者の合併は1951年Evansらによる4症例報告に端を発して以来注目され、両者が自己免疫という共通機序の1スペクトルの両端に位置する疾患としての興味が持たれている。また、この症例ではLE細胞陽性、クームス直接試験陽性、抗核抗体・抗DNA抗体陽性、血清補体価・immune complexの高値、皮膚科的検索により、SLEが基礎疾患と考えられた。続発性AIHAの場合、SLEを基礎疾患として発症するものが高率に認められ、本例もこのcategoryに入るものと考えられた。Evans症候群に随伴する神経症状としては、ITPによる限局性頭蓋内出血以外にみるべきものがなく、むしろ基礎疾患であるSLEによる神経症状が重要なものとして注目されている。本例にみられたミオクロヌスもprednisolone投与およびクロナゼパム投与による軽快、経過中に合併した右上肢運動麻痺などより、SLEによる脳内細動脈のfibrinoid degenerationと増殖性肥厚に伴う小軟化巣病変により発生したものと考えられた。SLEに随伴する不随意運動は舞蹈病が多いが、ミオクロヌスは極めて希なものである。

緒 言

自己免疫性溶血性貧血症に特発性血小板減少性紫斑病を伴うEvans症候群¹⁾は比較的希なものであり、その基礎疾患が重要なポイントとなるが、

〔昭和56年5月19日受稿〕

本文要旨は第39回日本神経学会東海北陸地方会(昭和56年2月)において発表した。

今回鼻出血で発症し、臨床経過とともにミオクロヌスを中心とする神経症状を発現し、副腎皮質ホルモンおよびクロナゼパム投与により、血液疾患ならびに不随意運動の好転をみた1症例を経験したので、症例報告と共に基礎疾患を中心とするmedical neurologyの問題について若干の考察を加える。

症 例

患者： 松○安○ 43才（昭和12年生），男。

主訴： 鼻出血および舌，頸，左上下肢の不随意運動

家族歴： 特になし。

既往歴： 11年前より糖尿病。

現病歴： 昭和48年頃より自発性が低下し，時々ボヤッとして仕事などが長引くようになった。この頃より糖尿病治療薬を服用するようになった。昭和53年4月，自発性の低下とともに動作が鈍くなり，のろのろと仕事をするようになった。同年9月，よだれを時々出していたところ鼻出血も時々出現し，頸をピクッと動かすようになった。同年11月，鼻出血も頸の不随意運動も頻繁になった。同年12月，症状が増悪し，トイレへすぐ行くことが不可能になって失禁をみるようになった。同年12月に新城市民病院へ入院したが，特発性血小板減少性紫斑病と診断され，治療を受けたが，鼻出血はかなり軽減するも，舌，頸の不随意運動は増悪してきた。

昭和55年7月，名大病院第一内科へ受診し，同年8月入院した。

入院時所見： 意識および知能正常，顔貌は無欲状，眼瞼結膜貧血状，食欲は正常，血圧120/70 mmHg，聴打診上異常なく，胃肝脾腎触知せず，下肢に小出血斑あるも全身リンパ節腫大はない。

神経学的には，顔面はやや仮面状を呈し，脳神経系においては瞳孔正円，対光反射正常，近見反射正常，眼球運動も正常にて眼球振盪なし，顔面の知覚異常と脱力なく聴力正常，咽頭反射正常であるが，軽度の構音障害を認めた。胸鎖乳突筋および舌にミオクローヌ様の不随意運動があり，舌を絶えず左方へ突出し時に左前腕，上腕および左大腿部に軽度のflash様の不随意運動をみる。このmyoclonusは図1にみるように主として，筋電図上両側胸鎖乳突筋に1～3Hzの群化放電をみる。このmyoclonusは図1にみるように主として，筋電図上両側胸鎖乳突筋に1～3Hzの群化放電をみる。頸部の左方回転により右側同筋の放電は漸次消失していく。また睡眠によりこの不随意運動は減少した。四肢腱反射は両下肢とも軽度に低下し，左右差を認めず，病的反射も認めなかった。筋力は四肢において特に変化を認めず，知覚障害もなかった。しかし右上下肢，特に下肢に軽度の筋硬直を認め，動作は全体的にslownessであつた。歩行は一見正常であるが，頸部を不随意的に左へ振り，舌を左方へ長く突出したまま歩く。起き上がる時は下肢にはずみをつけて自力で起床する。小脳機能は失調もなく正常であつた。

入院時検査所見： 表1にその全てを示すが，血沈中間値亢進，末梢血は貧血，網状赤血球増加および血小板減少を，骨髓像ではITPパターンを示していた。血清生化学検査ではγ-グロブリンの増加，免疫グロブリンの異常を示しており，血清

図1. ミオクローヌスの筋電図所見。1～3Hzの群化放電を頸部にみる。

表1. 検査結果

尿検査	蛋白(-), 糖(+), ウロビリノーゲン正常, 沈渣異常なし.
末梢血	血沈中間値 78mm, 赤血球 384万/mm ³ , Hb 10.3g/dl, ヘマトクリット 31.8%, MCV 83 fl, MCH 27 pg, MCHC 32.5%, 網状赤血球 9%, 血小板 10000/mm ³ , 白血球 6200/mm ³ 百分比(好酸球 1%, 後骨髄球 1%, 桿状核球 16%, 好中球 39%, リンパ球 30%, 単球 13%) と左方偏位.
骨髄像	赤芽球・顆粒球系に異常なく, megakaryogramは未発達で血小板形成のみられない, megakaryocyteの増加がある ITP パターン.
血清生化学検査	全蛋白量 7.1g/dl, アルブミン 2.5g/dl, A/G=0.54, グロブリン分画: α -1 0.2g/dl, α -2 0.6g/dl, β 0.3g/dl, γ 3.4g/dl, IgG 2540mg/dl, IgA 344mg/dl, IgM 58mg/dl, 尿素窒素 11.0mg/dl, クレアチニン 0.7mg/dl, 尿酸 2.7mg/dl, コレステロール 115mg/dl, GOT 26units, GPT 29units, ALP 2.9units, LDH 200units, コリンエステラーゼ 0.57 Δ pH, 総ビリルビン 0.5mg/dl, 直接ビリルビン 0.2mg/dl, TTT 4, ZTT 15, Ca 4.0mEq/l, Mg 1.8mEq/l, P 2.4mEq/l, 空腹時血糖 115mg/dl, GTTは軽度の糖尿病性カーブ, 総鉄結合能 219 μ g/dl, 不飽和血清鉄結合能 86 μ g/dl, 血清鉄 46 μ g/dl, β_2 -microglobulin 2.4mg/l.
免疫学的検査	血清梅毒反応陰性, CRP (+3), ASLO 166TU, RA (-), ASK ($\times$ 320), LE細胞陽性, クームス直接試験陽性, 間接試験陰性, 抗核抗体 80 $\times$ (IF パターン: shaggy and homogeneous), 抗DNA抗体 80 $\times$, 血清補体価 12.1 CH 50U/ml, immune complex 6.8 μ g/dl (Clq solid phase immunoassay), 抗血小板自己抗体(+).

鉄およびその結合能は減少していた。免疫学的検査では、CRP陽性、LE細胞陽性、クームス直接反応試験陽性とITPおよびAIHAの所見を得た。さらに抗核抗体、抗DNA抗体、血清補体価、immune complexの高値などを示し、SLEの存在を考えさせる所見であった。

皮膚生検では顔面でIgG、IgM、IgAともにdepo-

sitがなく、前腕部では表皮境界部にdepositがあり、免疫組織学的にSLEに特徴的と考えられた。筋電図検査では四肢筋で正常であり、前腕の末梢神経伝導速度は運動神経(尺骨神経)にて52.9m/secであった。知能検査はWAISによりIQは60以下、知能段階ではmental defectiveの評価を受けたが、上肢の運動がにぶいため、やや不明瞭であ

図2. 安静時脳波、ミオクローヌスを伴う発作波は認めず。

図 3. 本報告例の脳CT像

り、高校卒程度のIQを本来持っている人であろうと考えられた。脳波は8~9 Hz basic rhythmが汎性に出現し、borderline脳波であり、myoclonusに伴う発作波はみられなかった(図2)。頭蓋、頸椎胸部X線はいずれも正常であり、CT-scanでも責任病巣はみられなかった(図3)。

入院時経過： 以上の臨床所見および検査結果より自己免疫性溶血性貧血症(AIHA)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の存在、基礎疾患として

のSLEの疑診がえられ、それに随伴症状としてmyoclonusを主体とする不随意運動を観察しえたので、これらに対する治療を加え、追跡観察したが、その経過は図4に示すようである。名古屋大学医学部附属病院へ入院する前に、新城市民病院にてITP、不随意運動のため1日量としてprednisolone 25mg, oxazolam 30mg, trihexyphenidyl Hcl (artane) 30mg, levodopa SE 600mgを投与してあつたので、それは基礎投薬としてつづけることとした。この治療にもかかわらず、右上下肢の固縮不変、舌を主体とするmyoclonusはほとんど消失、しかし全身脱力が出現して軽度な気管支肺炎を合併したが、cefalexin 2g/日 1週間投与にて全快した。そしてclonazepamを漸次3mg→1.5mg/日と減量した所、舌のmyoclonusは約1/2程に減少し、四肢ではほとんど消失し、日常生活も可能となった。そこでAIHA, ITPの改善をはかるためprednisoloneの大量投与療法を行なった。まず60mg/日を約1カ月間行ない、次いで1週間毎に10mg/日ずつ減量し、大量投与療法前の維持量の25mg/日にまで戻した。その結果、赤血球数は

図 4. ミオクローヌスを中心とする臨床症状の経過。

400万をこえ、血小板も1~2.5万より6~7万にまで上昇し、出血斑は全く出現しないようになった。この間クームス直接反応を反復して行なつたが、全て陰性であつた。しかしCRPは時々陽性であり、LE細胞は治療開始後は全て陰性になった。しかしながらprednisoloneを60mg/日から減量した頃、突然右上肢に脱力を生じたが、脱力・腱反射軽度低下のみで、知覚異常は全く認められず、約1カ月で改善した。prednisolone投与量が25mg/日の維持量に戻つた頃(12月初旬)に顔面に紅斑を認めるようになった。身体所見、検査所見が好転したので、新城市民病院内科にてfollow-upすることにして、転院したが、症状は動揺し、特に血小板減少およびmyoclonusが増悪していった。

考 案

自己免疫性溶血性貧血症(ATHA)に特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併するEvans症候群は、1947年Fisherら²⁾により、最初の記載がなされ、1949年Evans³⁾の11例の直接クームス陽性のAIHA35例に1例のITP、さらに1951年4例の合併報告により、注目される1症候群となつたが、比較的希な症候群である。Daussetら⁴⁾はAIHA83例中11例(13.2%)、わが国では恒松ら⁵⁾の1966年におけるAITAの全国集計によつて153例中20例(13.1%)に本症候群を認めており、希なものという。

本報告例においては1979年秋に鼻出血で発症し、ITPの存在は血小板の減少により適確に診断されたが、AIHAの発症の時間は不明確であり、ITP診断時にクームス直接反応陽性により後天性自己免疫性溶血性貧血症の存在を疑うに至つた症例である。AIHAの発症には抗赤血球自己抗体の役割は非常に重要であり、これは広く認められ、本報告もクームス直接反応陽性よりこの関与が考えられる。またこれにITPが加わつた時には、抗血小板自己抗体によるとの解釈に立つ研究者も多く⁶⁾、本報告例においてもこの自己抗体陽性であることは、この方向での理解が可能な症例である。このような理解は1951年Evansら³⁾がAIHAにITPを合併する4症例を報告し、その病態の成分

についての仮説を提示し、貧血は抗赤血球自己抗体、血小板減少症は抗血小板自己抗体によるとし、いずれもが自己免疫という共通機序で惹起されるとの考え方を示したことによる。これはAIHAとITPは一つのスペクトルの両端に位置する疾患として捉え、その中間に両者混在の病態が存在するとの仮説も立てられている。

このAIHA、ITPの病因については現在不明な点が多く、AIHAは原発性、続発性に分類され、続発性のもので基礎疾患として、SLE、悪性リンパ腫が多く、恒松ら⁵⁾の全国調査によれば前者45%、後者20%、その他甲状腺疾患15%、肝疾患、感染症、悪性腫瘍がそれぞれ8%、これに薬物が次いでいる。このように続発性AIHAの基礎疾患としてSLEが極めて重要である。本報告例もSLE診断基準(アメリカリウマチ協会)にあてはめてみると、1. 顔面紅斑、8. LE細胞陽性、14. a) 溶血性貧血、c) 栓球減少の3症状があり、SLEの疑診を持ちうるが、抗核抗体、抗DNA抗体、皮膚biopsy所見よりSLEとの診断が可能な症例と考えられた。

本報告例では希なミオクロームスを合併しており、AIHA、ITPそれに基礎疾患と考えられるSLEに随伴する神経症状をみてみると、AIHAにおいては貧血のため脱力、めまい感、confusion、失神が生じ、時にみられる良性頭蓋内圧亢進症により頭痛、嘔吐、うつ血乳頭、複視がみられる⁶⁾。ITPは限局性頭蓋内出血による片麻痺、失語症、くも膜下出血により限局性或は全身性痙攣を来すが、時に脳幹、迷路、脊髓、末梢神経に出血を来すことがある。しかし不随意運動をみることはほとんど報告がない。

またSLEでは、最も頻度の高いものでは痙攣、精神異常であり、このほか意識障害、片麻痺、外眼筋麻痺、乳頭浮腫、眼球振盪、くも膜下出血、眩暈、舞踏病、Guillain-Barré症候群、無菌性髄膜炎、末梢神経炎、多発性筋炎の順序に頻度が低くなる。SLEに合併する舞踏病は2~4%^{7,8)}といわれ、納ら⁹⁾によれば20年間に亘る文献的調査において神経症状を有するSLE240例中、舞踏病様運

動を5例(0.5%), アテトーゼを2例(0.2%)に認めたが、SLEのそれはリウマチ熱の時にみられるsydenham型の古典的な舞蹈病に似ており、通常一側性であり、アテトーゼはより希だとされている。また希にHemiballismusも報告されている。choreaを呈したSLEの本邦第1例は中村ら¹⁰⁾の16才、女であり、以後数例の報告があり、平均年齢16才のいずれも女2例であり、名尾¹¹⁾例では両側の尾状核に点状～小指頭大の出血、名越¹²⁾例では大脳に多発性血栓症と脳軟化巣、原田¹³⁾例では脳内は大小多数の出血と軟化巣で破壊されており、いずれも脳内に広く点在性病巣を示している、臨床病理学的相関は求めにくいことが多い¹⁴⁾。このようにAIHA、ITPでは不随意運動の随伴症状はみられず、本報告例のような不随意運動はSLEに合併したと考えるのが妥当であろう。

さて、本報告例に合併した不随意運動は口蓋ではなく、舌が左方へ挺出され、両側胸鎖乳突筋、左前腕および上腕、左大腿にflash様のすばやい不随意運動がみられ、四肢の不随意時の運動は頸部、左上肢にみられる。舞踏運動は突然で、急速な、不規則で、不意に予期できない無秩序な運動で、繰り返し起こる律動性・規則性がない。また平山によれば「myoclonus (Myoclonie) は急に起こる筋の収縮で、身体部分の移動-すなわち運動効果-を伴わないもの」が本来の意味であつたが、多くの筋異常運動の中には身体部分の移動を伴うものもあつて、研究者により定義の内容が若干異なるのが現況である。したがつて、現時点ではmyoclonusは、急激な短い不随意的な筋収縮で、その収縮は眼でみえるが、身体部分(segment)の移動-すなわち運動効果-をもたらしなないものを、要素的、基本的ミオクローヌス、これに対して協同的働きをもっている筋の同期的収縮によつて、四肢、頭、軀幹などの急激な運動を伴う時、これを集成的、部分的ミオクローヌス、さらにその運動の範囲が広く、突然で飛び上がるような動きを示し、緊張性痙攣に近いものを総体的、全体的ミオクローヌスとするとしている。このことにより本報告例の不随意運動は四肢、頸の運動効果に伴いClonie型

の集成的、部分的ミオクローヌスということになる。このmyoclonusの責任病巣としては、1) 大脳皮質病変、2) 脳幹病変、3) 脊髓病変が考えられるが¹⁶⁾、本報告例では脳幹症状、脊髓症状の欠除および右上肢の脱力の突然発症、睡眠時にmyoclonusの頻度が全般的に低下することより大脳皮質病変が責任病巣と考えられ、SLEによる脳内細動脈(直径100 μ m以下)のfibrinoid degenerationと増殖性肥厚に伴う小軟化巣によつて生じたものと考えられる¹⁷⁾。

このmyoclonusに対しては、クロナゼパム投与が有効であり(1.5mg/日)、またsteroid hormone大量投与によつても若干の有効性があつた。さらに後者によりAIHA、ITPもともに軽快をみたのは、本報告例の基礎疾患としてSLEの存在をつよく示唆していると考えられた。

結 び

43才、男子例で、slow movement出現とともに、鼻出血、ミオクローヌスにて発症したEvans症候群を観察したが、この症例の自己免疫性溶血性貧血および特発性血小板減少性紫斑病はSLEを基礎疾患として発症したものであり、副腎皮質ホルモン投与によりいずれの症状も改善をみた。本症候群に合併することの希なミオクローヌスはクロナゼパムにより軽減し、大脳皮質病変によるものと考えられた。

文 献

- 1) 知念良教, 他: Evans症候群. 日本臨牀 35: 858, 春季増刊号, 1977.
- 2) Fisher JA: The cryptogenic acquired hemolytic anemia. Q J Med 16: 245, 1947.
- 3) Evans RS, et al: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidence for a common etiology. Arch Intern Med 87: 48, 1951.
- 4) Dausset J, et al: Study of leukemia and thrombocytopenias by the direct antiglobulin consumption test on leucocytes and/or platelets. Blood 18: 672, 1961.
- 5) 恒松徳五郎, 他: 後天性溶血性貧血-自己免疫性溶血性貧血症(AIHD)を中心として. 内科 31: 643, 1973.
- 6) 山田英雄, 他: Benign intracranial hypertension

- について一後天性溶血性貧血に合併した2症例を中心として。総合臨床 13:1687, 1964.
- 7) Gibson T, et al: Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 35: 398, 1976.
- 8) Grigor R, et al: Systemic lupus erythematosus: A prospective analysis. Ann Rheum Dis 37: 121, 1978.
- 9) 納 光弘, 他: SLEにおける神経障害—我が国の文献的考察—。臨床と研究 49: 618, 1972.
- 10) 中村準之助, 他: 急性エリテマトーデス(無疹型)の剖検例。皮膚と泌尿 20: 512, 1958.
- 11) 名尾良憲, 他: 血栓性栓球減少性紫斑病の病像を伴った全身エリテマトーデスの1剖検例(抄)。日内会誌 53: 1362, 1965.
- 12) 名越敏秀, 他: Chorea minorを伴ったSLEの1例(抄)。日内会誌 60: 584, 1971.
- 13) 原田憲一: 播種性紅斑性狼瘡における中枢神経系の病理組織学。精神神経誌 62: 467, 1960.
- 14) Groothuis JR: Lupus-associated chorea in childhood. Am J Dis Child 131: 1131, 1977.
- 15) 平山恵造: 神経症候学。第22章不随意運動。E. ミオクロニー, 文光堂, 東京, 1971, p1232.
- 16) 間野忠明, 他: 睡眠時におけるMyoclonusについて。臨床脳波 15: 633, 1973.
- 17) Richardson EP: Systemic lupus erythematosus. Handbook of Clinical Neurology Vol. 39, edited by Vinken PJ & Bruyn GW: 273, 1980.