

症例報告

高体温，過眠症を呈しMRIで両側視床下部病変を みとめモダフィニルが奏功した39歳女性例

斎藤奈穂子^{1)*} 井上 雅人²⁾ 蓮尾 金博³⁾
 神林 崇⁴⁾ 村山 繁雄⁵⁾ 竹内 壯介¹⁾

要旨：症例は39歳の女性である。2011年7月、41°Cの高体温，痙攣重積をみとめ緊急入院となった。MRIで両側視床から視床下部にT₂強調およびFLAIR画像で高信号域をみとめた。脳生検病理所見より，neuromyelitis optica (NMO)に関連した病態がうたがわれた。入院後も過眠をみとめ，ステロイド治療で病変は縮小傾向を示したが覚醒障害に改善をみとめなかった。髄液オレキシン値<40 pg/mlと低下し，モダフィニルの内服を開始したところ，良好な覚醒がえられた。NMOにおいて視床下部障害の報告が蓄積されており，治療について重要な示唆を与える症例と考えられた。

(臨床神経 2014;54:550-555)

Key words：視床下部病変，視神経脊髄炎関連疾患，高体温，過眠症，モダフィニル

はじめに

視床下部を主病巣とする疾患では，二次性過眠症や内分泌異常などをきたすことが知られている。今回，われわれは初期に著明な高体温を呈し睡眠覚醒障害をみとめ，両側視床下部を主病巣とし，髄液オレキシン値の低下をみとめ，モダフィニル内服により良好な覚醒をえたneuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)がうたがわれた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：39歳，女性

主訴：発熱，痙攣，意識障害

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：38歳時に受けた脳ドックでは異常を指摘されなかった。2010年6月頃より月経不順となり，半年で10 kg程度の体重増加をみとめた。

2011年3月頃よりスケジュールを忘れる，ちぐはぐな発言，それまでよりも早くに眠る睡眠時間の延長などが家族に気づかれた。

2011年7月上旬，自宅前で意識消失し，全身性間代性痙攣をみとめ，当院へ救急搬送された。来院時，体温41°Cと著明に上昇，全身性間代性痙攣をみとめ，ジアゼパム15 mgでも消失しない痙攣重積状態であった。気管内挿管，鎮静のうえ精査加療目的で救急科に入院となった。

入院時一般身体所見：体温41.7°C，血圧102/51 mmHg，脈拍67回/分・整，胸腹部に異常をみとめなかった。

入院時神経学的所見：意識レベルGCS E4V3M5，痙攣重積状態であった。髄膜刺激徴候はみとめなかった。瞳孔不同なく，対光反射迅速，眼位正中であった。頭位変換眼振反射(+)，(+)，睫毛反射(+)，(+)，その他の脳神経異常もみとめなかった。運動系は自発運動はみられなかったが四肢で痛み刺激による反応に左右差をみとめなかった。明らかな協調運動障害や自律神経系の異常はみられなかった。筋トーンスは正常，腱反射は四肢で正常から軽度減弱，Babinski反射は両側陰性であった。

検査所見：血液検査では白血球 $9.58 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，CRP 1.03 mg/dlとわずかな炎症所見をみとめたが，電解質異常はなく抗利尿作用不適切症候群はきたしていなかった。またアンモニア上昇，血糖の異常などもなかった。LDH 303 IU/l，sIL-2 283 U/lと上昇はなく，膠原病や，血管炎をうたがう所見はみとめなかった。脳脊髄液検査は，細胞数 $3/\mu\text{l}$ (単球100%)，糖68 mg/dl，

*Corresponding author: 国立国際医療研究センター神経内科 [〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1]

¹⁾ 国立国際医療研究センター神経内科

²⁾ 国立国際医療研究センター脳神経外科

³⁾ 国立国際医療研究センター放射線科

⁴⁾ 秋田大学精神医学講座

⁵⁾ 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

(受付日：2012年12月28日)

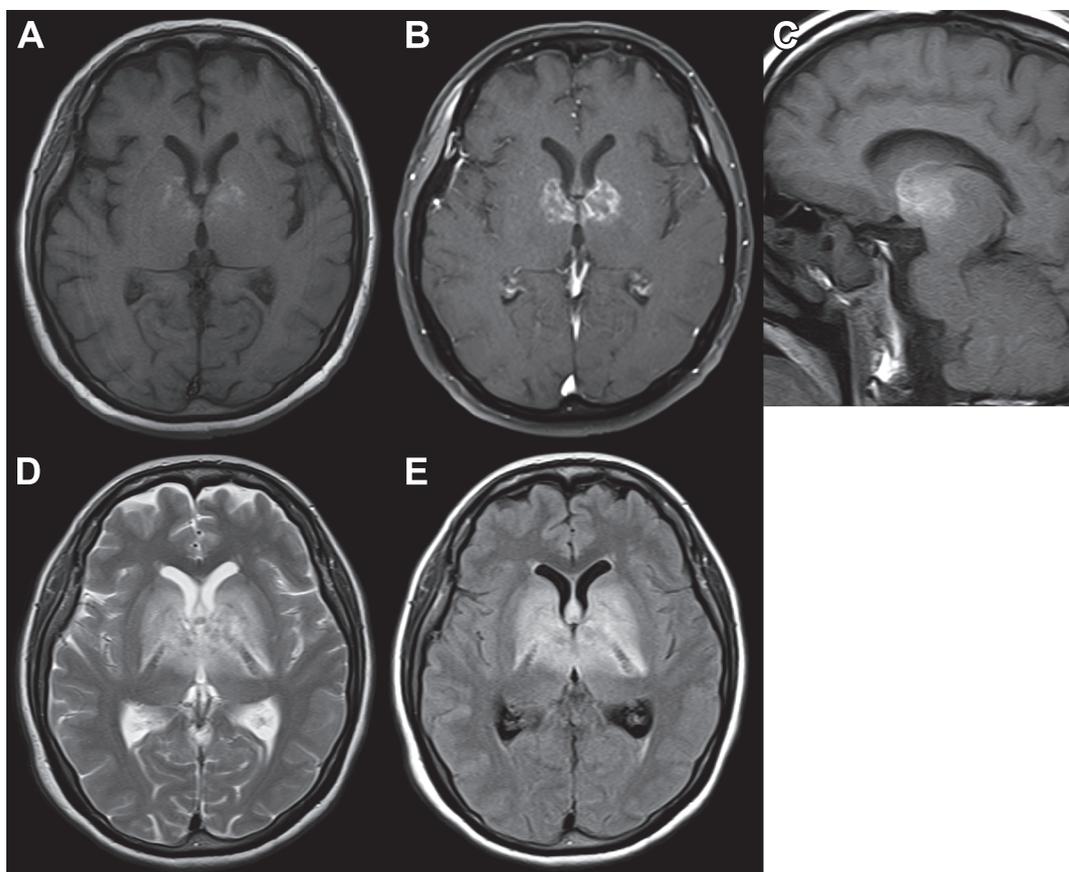


Fig. 1 The images of magnetic resonance imaging system on the second hospital day.

(A) Axial T_1 weighted images of brain magnetic resonance imaging (MRI) showed bilateral high signal intensity lesions in the thalamus and basal ganglia. (B) Axial gadolinium enhanced T_1 weighted image showing enhancement in the bilateral thalamus of the same lesion. (C) Sagittal FLAIR image showing high signal intensity lesions in the thalamus and hypothalamus. (D) Axial T_2 weighted images showed bilateral high signal intensity lesions in the thalamus and basal ganglia. (E) Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed bilateral high signal intensity in the same lesions with (D).

オリゴクローナルバンドは陰性、IgG index 1.53、 β_2 ミクログロブリン 1.4 mg/dl であった。東北大学医学部神経内科学教室へ測定依頼をした血清抗アクアポリン (AQP) 4 抗体は陰性であった。

画像所見：頭部 CT では、視床から基底核にかけて両側性に一部石灰化をともなう淡い低吸収域をみとめ、辺縁に造影効果をみとめた。翌日施行した MRI では、両側視床下部から基底核内部、大脳脚前部、脳弓にかけてやや左側優位に、拡散強調像で著明な高信号を呈し、内部に斑状の T_2 短縮域をともなう不均一な T_1 および T_2 延長域をみとめ、辺縁部に僅かな増強効果をみとめた。周囲には淡い T_2 延長域が広がり、第三脳室や側脳室前角の軽度変形をともない、同領域には拡散強調像での信号上昇はなく、異常増強効果もみられないことより浮腫が示唆された (Fig. 1)。FDG-PET では病変部位に一致した集積低下をみとめた。

入院後経過：入院時の著明な高体温は、冷却により 37°C 台まで解熱した。解熱後痙攣は消失したが意識レベルの改善

はなかった。脳波は前頭葉優位に $4\sim 5\text{ Hz}$ の θ 波・ $2\sim 3\text{ Hz}$ の δ 波の混入がみられるものの棘波・鋭波はみとめなかった。頭部 CT、MRI にて視床から基底核にかけて両側性に辺縁に造影効果をともなう淡い低吸収域をみとめ (Fig. 1)、炎症または悪性リンパ腫などの腫瘍性病変をうたがいが、脳浮腫の進行が懸念されたため betamethasone ($8\text{ mg/日}\times 7$ 日間) の点滴を開始した。脳浮腫の改善はみとめたものの、覚醒障害の改善がないため、脳腫瘍の鑑別を目的にインフォームドコンセントを取得のうえ第 16 病日に右視床に対し定位的脳生検術を施行した。病理学的にヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) で、少数の細胞成分が散在する無構造の器質をみとめ、同部は抗 AQP4 抗体免疫染色および抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 染色陰性、抗 myelin basic protein (MBP) 抗体免疫染色で陽性であり、neuromyelitis optica (NMO) に関連した病態が考えられた (Fig. 2)。ステロイド投与下の cell-based assay で測定した血清抗 AQP4 抗体は陰性であったが、病態として NMOSD がうたがわれ、ステロイドパルス

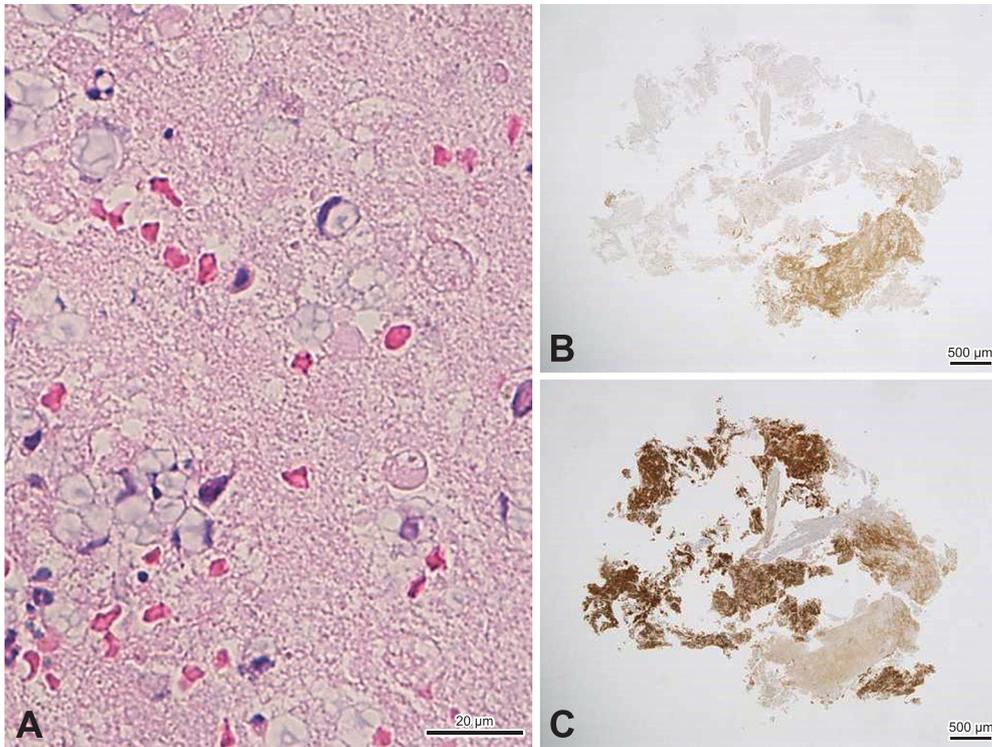


Fig. 2 Histopathology of hypothalamic lesion.

(A) Amorphous background with scattered cellular components (H-E, Bar = 20 μ m). (B) Negative immunostaining with anti-aquaporin 4 antibody in the myelin basic protein (MBP)-positive area of (C) (Bar = 500 μ m). (C) Preserved immunoreactivity with anti-MBP (Bar = 500 μ m) in the same lesion indicated the pathological condition associated with NMO.

(methylprednisolone 1 g/日 \times 3日間) 施行した後、プレドニゾロン 15 mg 内服は継続とした。徐々に画像での視床下部病変は縮小したが、傾眠傾向が強くなり、日中の覚醒時間は1~2時間程度で Epworth Sleepiness Scale (ESS) 24/24点 (正常<10点) であった。ステロイドパルス2コース施行したものの明らかな症状改善はみとめなかった。髄液オレキシン濃度を測定したところ、オレキシン濃度 40 pg/ml 以下と著明な低下をみとめた。症候性過眠症がうたがわれ、モダフィニル内服 (200 mg/日) 開始したところ、内服開始2日目より日中の覚醒時間が延長し、ほぼ寝たきりのADLが食事摂取自立、歩行練習可能なまでに改善をみとめた。このときも髄液オレキシン濃度は 40 pg/ml 以下であった (Fig. 3)。

考 察

本症例では両側視床下部を病巣とし初期に著明な高体温、睡眠覚醒障害をみとめ、髄液オレキシン濃度が低下しており、モダフィニル内服により良好な覚醒がえられた点が特徴的であった。

経過中に38°C以上の高体温をみとめたNMOまたはmultiple sclerosis (MS) について、本例の他2例の報告がある¹⁾²⁾。いずれも両側視床下部病変をみとめ、過眠症をともなっており

本例に類似している。また同部位における脳梗塞で高体温を呈した報告も散見されるが、いずれも過眠症は呈さなかった点が本例とはことなる³⁾⁴⁾。体温調節中枢は視床下部の視索前野にあると考えられており、ラットの視索前野にテトロドトキシンを投与し神経伝達物質を阻害すると高体温が誘発されることが確認されている⁵⁾。視床下部病変は高体温の原因となると考えられる。NMOの診断で、視床下部病変をみとめ、過眠症をともなった症例報告は2005年以降12例あり^{1)6)~14)} (Table 1)、髄液中のオレキシン濃度を測定した全8例で髄液中のオレキシン濃度低下をともなっていた。治療は9例でステロイドパルスが施行され、本例をふくむ3例以外では日中の眠気の改善をみとめた。過眠の原因として視床下部病変が考えられ、NMO以外にもMS、亜急性性連合性脳脊髄炎 (ADEM)、腫瘍、外傷、脳血管障害、脳炎、Wernicke脳症などが二次性過眠症として報告されている¹⁵⁾。

オレキシンは視床下部外側核、視床下部後核で産生され¹⁶⁾、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンなどが関与する上行性網様体賦活系、結節乳頭核からのヒスタミン作動性神経系を活性化する作用がある¹⁷⁾。視床下部の障害によりオレキシン産生、投射経路が障害されると過眠症状を呈すると考えられる。ナルコレプシー患者の髄液オレキシン濃度が低下することが知られている¹⁸⁾。本例はステロイドパルス2コース

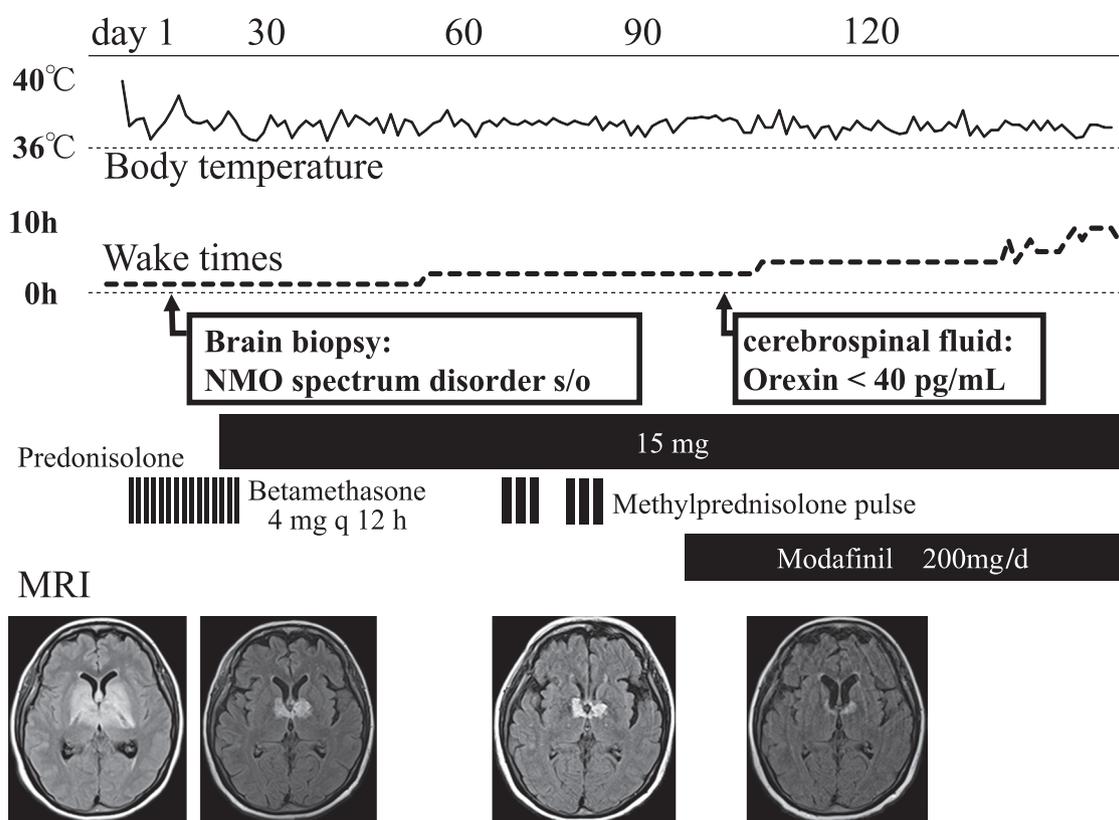


Fig. 3 Clinical course with the images of magnetic resonance imaging system.

Wake times increased after oral administration of modafinil. The high signal intensity of the thalamus and basal ganglia were gradually diminished.

Table 1 Clinical features of previously reported NMO/NMOSD patients with hypothalamic lesions

case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age/gender	19F	19M	46F	17F	42F	35F	34F	31F	41F	36F	21F	39F
anti-aquaporin 4 antibody	ND*	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
hyperthermia	-	hypo-thermia	-	hypo-thermia	-	-	-	+	-	-	hypo-thermia	+
EDS**	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CSF*** orexin level (pg/ml)	ND	ND	158	ND	190	91	ND	187	177	118	100	< 40
response to steroid	-	ND	ND	+	+	ND	-	+	+	+	+	-
response to modafinil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	+
Source	Poppe et al. 2005	Poppe et al. 2005	Carlander et al. 2008	Viegas et al. 2009	Nozaki et al. 2009	Baba et al. 2009	Samart et al. 2010	Nakano et al. 2011	Sekiguchi et al. 2011	Deguchi et al. 2012	Suzuki et al. 2012	this case

*ND: not detected. **EDS: excessive daytime sleepiness. ***CSF: cerebrospinal fluid.

施行後も傾眠傾向の改善がなかったが、モダフィニル内服により覚醒時間の延長がえられた。モダフィニルはナルコレプシーの眠気に対する治療の第1選択薬であるが、これまで過眠症状に対しモダフィニルが有効であった視床下部病変のあるNMOSDの報告はない。モダフィニルは、現在詳細な作用機序は不明であるが、用量依存性にドパミンの放出を促進す

ることがわかっており、ドパミンの再取り込み阻害作用が主体と考えられている。ドパミントランスポーターを抑制することでドパミンシステムに影響し、被殻、側坐核、尾状核での細胞外ドパミン量を増加させる¹⁹⁾。また、本剤はノルアドレナリン α_1 受容体促進作用、セロトニン5HT₂受容体を介したGABA遊離抑制作用²⁰⁾、オレキシンを介したヒスタミンの

遊離促進作用²¹⁾など多系が関与していると考えられる。オレキシン受容体 1 に結合しないことや²²⁾、オレキシン受容体 2 の欠損したナルコレプシー犬への覚醒促進効果が確認されており²³⁾、オレキシンを直接介さない系での覚醒作用を示す。本症例でも、モダフィニル内服開始後より覚醒がえられたが、その後も髄液オレキシン濃度は検出感度以下であった。

両側視床下部を病巣とし高体温・過眠症を呈した 39 歳女性例を経験した。視床下部病変があり、睡眠覚醒障害をみとめる疾患で髄液オレキシン濃度が低下している症例のうち原疾患の治療後も過眠症状、髄液オレキシン濃度低下が遷延する例には、モダフィニル内服が奏功する可能性が考えられ今後の症例の蓄積が望まれる。

本報告の要旨は、第 199 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗 AQP4 抗体を測定していただいた東北大学の高橋利幸先生、脳生検病理をご検討いただいた国立国際医療研究センター中央検査部臨床病理室猪狩亨医長、飯塚利彦先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) 中野 健, 藤本武士, 福田安雄ら. 経過中に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 過眠を呈し, MRI で両側視床下部病変をみとめた視神経脊髄炎の 1 例. 臨床神経 2011;51:599-602.
- 2) Zhang Y, Dong R, Fan H, et al. Hypothalamus syndrome in opticospinal multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:E153-155.
- 3) Alemdar M. Hyperthermia associated with bilateral mesencephalothalamic infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:907.e13-15.
- 4) Konaka K, Miyashita K, Ishibashi-Ueda H, et al. Severe hyperthermia caused by four-vessel occlusion of main cerebral arteries. *Intern Med* 2009;48:2137-2140.
- 5) Hasegawa H, Ishiwata T, Saito T, et al. Inhibition of the preoptic area and anterior hypothalamus by tetrodotoxin alters thermoregulatory functions in exercising rats. *J Appl Physiol* 2005;98:1458-1462.
- 6) Poppe AY, Lapiere Y, Melançon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005;11:617-621.
- 7) Carlander B, Vincent T, Le Floch A, et al. Hypocretinergic dysfunction in neuromyelitis optica with coma-like episodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:333-334.
- 8) Viegas S, Weir A, Esiri M, et al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:679-682.
- 9) Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions. *Sleep Med* 2009;10:253-255.
- 10) Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* 2009;256:287-288.
- 11) Samart K, Phanthumchinda K. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement: a case report. *J Med Assoc Thai* 2010;93:505-509.
- 12) Sekiguchi T, Ishibashi S, Kubodera T, et al. Anhidrosis associated with hypothalamic lesions related to anti-aquaporin 4 auto-antibody. *J Neurol* 2011;258:2293-2295.
- 13) Deguchi K, Kono S, Deguchi S, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody presenting hypersomnolence as the initial symptom and symmetrical hypothalamic lesions. *J Neurol Sci* 2012;312:18-20.
- 14) Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 2012;69:1355-1359.
- 15) Nishino S, Okuro M, Kotorii N, et al. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;198:209-222.
- 16) Date Y, Ueta Y, Yamashita H, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:748-753.
- 17) Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- 18) Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
- 19) Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 2009;301:1148-1154.
- 20) Tanganelli S, Pérez de la Mora M, Ferraro L, et al. Modafinil and cortical gamma-aminobutyric acid outflow. Modulation by 5-hydroxytryptamine neurotoxins. *Eur J Pharmacol* 1995;273:63-71.
- 21) Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Modafinil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neurosci Lett* 2010;483:193-196.
- 22) Wieland HA, Söll RM, Doods HN, et al. The SK-N-MC cell line expresses an orexin binding site different from recombinant orexin 1-type receptor. *Eur J Biochem* 2002;269:1128-1135.
- 23) Wisor JP, Nishino S, Sora I, et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001;21:1787-1794.

Abstract

A 39 years old woman responding to modafinil with bilateral hypothalamic lesion associated with hyperthermia and hypersomnia: a case report

Naoko Saito, M.D.¹⁾, Masato Inoue, M.D.²⁾, Kanehiro Hasuo, M.D., Ph.D.³⁾,
Takashi Kanbayashi, M.D., Ph.D.⁴⁾, Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.⁵⁾
and Sosuke Takeuchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center of Global Health and Medicine

²⁾Department of Neurosurgery, National Center of Global Health and Medicine

³⁾Department of Radiology, National Center of Global Health and Medicine

⁴⁾Department of Psychiatry, Akita University School of Medicine

⁵⁾Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

A 39 years old woman was admitted to our hospital with a status epilepticus, with high fever of 41°C. Magnetic resonance Imaging (MRI) revealed high signal intensities of both sides of thalami and hypothalami in T₂ weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. A needle biopsy of the thalamic lesion was consistent with neuromyelitis optica spectrum disorder although her serum antibody to aquaporin-4 was negative. The level of orexin in cerebrospinal fluid (CSF) was reduced. She presented hypersomnia, which didn't improve even after intravenous methylprednisolone 1 g daily for 3 days. Administration of oral modafinil extended her waking time. There is a number of reports about neuromyelitis optica (NMO) with hypothalamic lesions. We report this case as important suggestion of treatment of these cases.

(Clin Neurol 2014;54:550-555)

Key words: hypothalamic lesions, neuromyelitis optica spectrum disorder, hyperthermia, hypersomnia, modafinil
