

## 短 報

## 不全型 CREST 症候群に複数の自己免疫疾患を合併し、非連続性多発脊髄病変を呈した抗 AQP4 抗体陽性再発性脊髄炎の 1 例

高橋 牧郎 永田 理絵 尾崎 彰彦  
金子 鋭 齊木 英資 松本 禎之\*

要旨：症例は 65 歳女性である。左下肢感覚障害で発症し、その後両下肢筋力低下が出現した。顔面手指の毛細血管拡張、皮膚硬化、Raynaud 現象など CREST 症状の他、Sjögren 症候群 (SjS) による乾燥症状、原発性胆汁性肝硬変による肝機能障害、黄疸をみとめた。MRI では頸胸髄に非連続性多発髄内病変があり、視覚誘発電位検査にて P100 潜時は両側遅延していた。抗核抗体、抗セントロメア抗体、抗 AQP4 抗体陽性をみとめたため、液性免疫異常ともなう再発性脊髄炎と診断、ステロイド、血漿交換療法にて症状の改善をみとめた。抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎や NMO では MG, SLE, SjS などの合併例があるが、CREST 症候群合併例はない。CREST 症候群をふくむ複数の自己免疫疾患に再発性脊髄炎を呈したばあい、抗 AQP4 抗体の検索が重要と考えられた。

(臨床神経, 49 : 115—118, 2009)

Key words : CREST 症候群, aquaporin4 (AQP4) 抗体, セントロメア抗体 (ACA), 非連続性多発脊髄病変, NMO (neuromyelitis optica)

## はじめに

Neuromyelitis optica (NMO) は従来、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の亜型である Devic 病あるいは視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal MS = OSMS) とされてきた疾患概念である。2004 年 Lennon らにより抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4 抗体 = NMO-IgG) 陽性の自己免疫疾患として提唱され、NMO の 73%、アジア人 OSMS の 58%~90% が AQP4 抗体陽性であると報告された<sup>1)</sup>。AQP4 は 6 回膜貫通型の水チャンネル蛋白で、中枢神経、腎臓に多く存在する。中枢神経では astrocyte の foot process に存在するため、NMO では astrocyte の傷害が特徴的であり、脱髄を呈する MS とは異質と考えられている<sup>1)2)</sup>。臨床的に視神経炎と脊髄炎を発症し、脊髄障害は脊髄灰白質を主とする 3 椎体以上の病変 (long cord lesion) が特徴的である。AQP4 抗体陽性 OSMS ないし NMO はしばしば重症筋無力症 (MG) や SLE などの自己免疫疾患を合併するが<sup>3)</sup>、本例のように抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性の CREST 症候群を合併した報告例はない。脊髄炎発症には AQP4 抗体の関与が示唆されるが、本例は画像上非連続性多発脊髄病変を呈し、症状も軽微な点で NMO としては非典型的であった。

## 症 例

患者：65 歳、女性。

主訴：両上肢、左下肢の異常感覚、両下肢筋力低下。

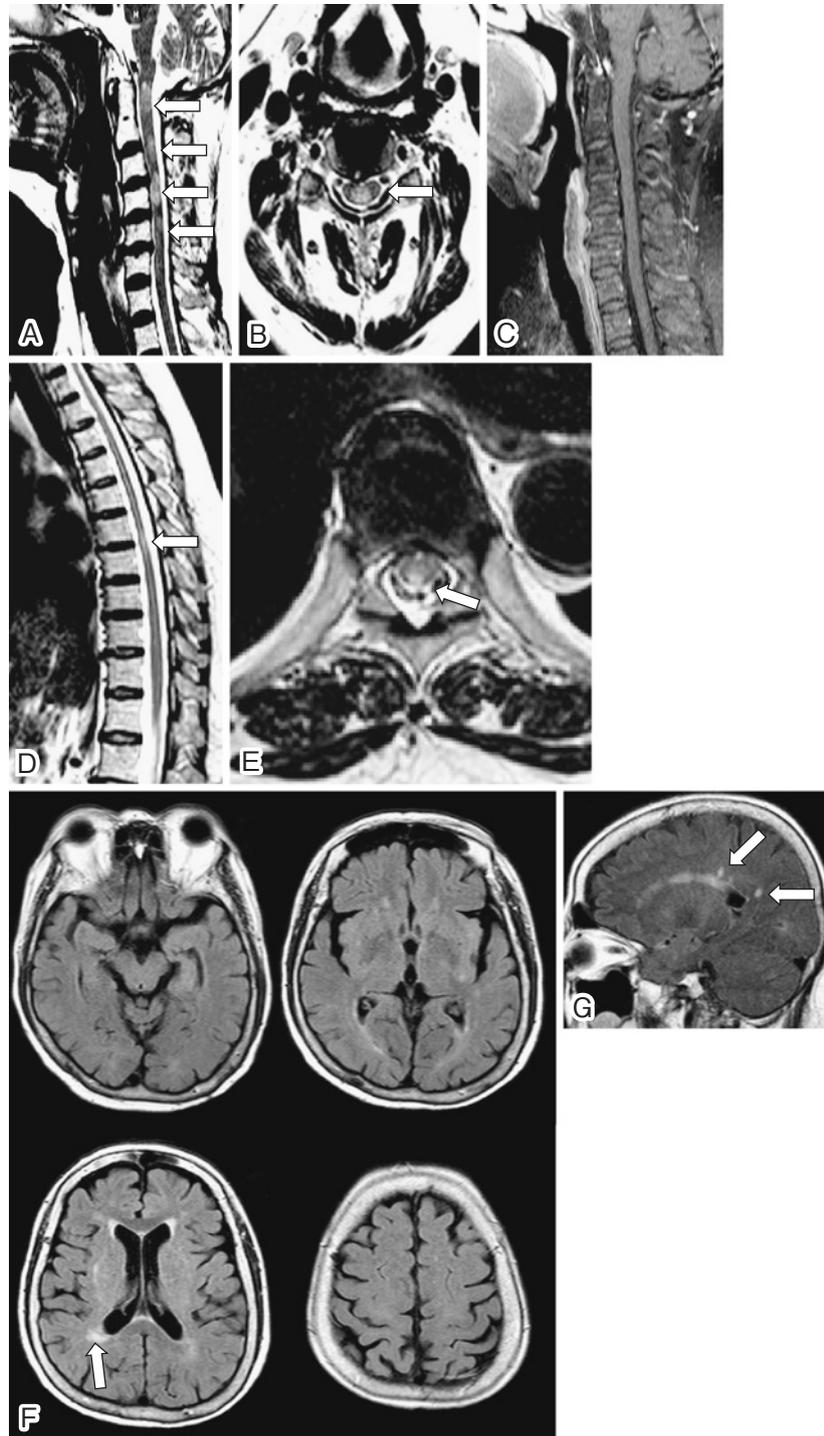
既往歴：40 歳で肝機能障害、胆道狭窄を指摘され肝生検を施行したが原因不明。

家族歴：両親が近親婚。

現病歴：1 年半前、左下肢の異常感覚が出現し、MRI にて頸髄病変を指摘された。1 年前に頸髄病変が再発、ステロイドパルス療法を受けた。半年前より両下肢違和感、筋力低下が出現し入院した。退院後も異常感覚は残存した。1 カ月前より肩から下の異常感覚が増強し再入院した。

入院時現症：身長 143cm、体重 52kg、血圧 114/78mmHg。眼球結膜に黄疸をみとめた。表在リンパ節、甲状腺腫大や胸腹部異常はない。顔面両手指の皮膚硬化、Raynaud 現象、毛細血管拡張をみとめたが、食道蠕動異常、皮下石灰沈着、呼吸苦はみとめなかった。神経学的所見では、意識清明、軽度の両眼視力低下をみとめたが、視野障害、眼球運動障害なく、他の脳神経異常もみとめなかった。運動系は上肢 MMT で右 5/5 左 5-/5 の筋力低下、下肢は両側近位筋に 4/5 程度の筋力低下をみとめたが、独歩可能であった。筋トヌスは正常、深部腱反射は両上下肢で 2+~3+ と亢進し、Babinski 反射は両側陰性であった。C4 以下の異常感覚があったが、四肢失調、表

\*Corresponding author: 北野病院神経センター神経内科 [〒530-8480 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号]  
北野病院神経センター神経内科  
(受付日：2008 年 5 月 19 日)



**Fig. 1** Multiple discontinuous spinal cord lesions were revealed on T2-weighted MRI images.

- A: Sagittal view of the cervical spinal cord shows multiple discontinuous T2-high intensity lesions at C1-C5. Open arrows. Spin echo, TR3,704ms, TE 120ms.
- B: The T2-high intensity lesion is extensively located from the dorsal column to the central portion of the cervical cord at C4.
- C: Lesions of the cervical cord revealed no gadolinium enhancement on T1-weighted MRI images. Open arrow. Spin echo; TR: 2,288msec, TE: 60ms.
- D, E: Sagittal (D) and axial (E) T2-weighted images of the thoracic cord revealed an additional lesion at T7/8. Open arrows. Spin echo; TR: 3,500ms, TE130ms.
- F, G: Axial (F) and sagittal (G) views of the brain on FLAIR-MRI showed periventricular ovoid lesions. Open arrows. Spin echo; TR: 8,000ms, TE120ms.

在・深部覚異常, 自律神経系異常はみとめなかった。

検査所見: 一般血液生化学検査では AST110U/L, ALT 111U/L,  $\gamma$ -GTP287U/L と高値をみとめた。抗核抗体 discrete speckled type は 640 倍(基準値 40 倍未満), 抗体価 98.9 index (基準値 20 index 未満), ACA は 172 index (基準値 20 index 未満) といずれも高値を示した。抗ミトコンドリア抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 Scl-70 抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数 5/ $\mu$ l, 糖 68mg/dl と正常であり, 蛋白は 49mg/dl, IgG index は 0.77%, ミエリン塩基性蛋白は 135ng/ml (基準値 102ng/ml 以下) と軽度高値を示した。オリゴクローナルバンド, 髄液細胞診は陰性であった。

胸部 X 線では肺線維症の所見なく, 心エコーで肺高血圧所見をみとめなかった。眼底異常はなかったが, 視覚誘発電位検査にて両側 P100 潜時延長 (115ms, 正常 92.8~103.1ms) をみとめた。Schirmer's test は両側 1mm/5 分(正常 10mm 以上), ガムテストは 3.4ml/10 分(正常 10ml 以上) と低下をみとめた。腹部エコーでは肝内石灰化, 胆管狭窄をみとめた。T<sub>2</sub> 強調 MRI 画像では頸髄 C1~C5 レベルに脊髄中心灰白質を中心とする非連続性多発病巣 (Fig. 1A, B) を, 胸髄 T7/8 レベル後索側白質に髄内病変をみとめた (Fig. 1D, E)。病巣のガドリニウム造影効果はみられなかった (Fig. 1C)。頭部 MRI では側脳室周囲白質に ovoid lesion をみとめた (Fig. 1F, G)。

入院後経過: 入院翌日よりメチルプレドニゾロン (mPSL) 1g/日大量療法を 3 日間, プレドニゾロン (PSL) 1mg/kg/日内服を 14 日間施行し, その後漸減した。腰周囲異常感覚, 肩から両上肢の異常感覚は軽快し入院 24 日目に退院した。最終的に抗 AQP4 抗体陽性が判明し, 液性免疫異常に関連した再発性脊髄炎と診断した。その後, PSL 内服 (20mg/日) を継続したが, 2 カ月後胸部絞扼感と下肢のしびれが再発し, 再入院した。血漿交換療法をおこない, 神経症状の改善をみとめた。血漿交換後はアザチオプリン (3mg/日) を経口内服し, 現在まで再発はみられていない。

## 考 察

視神経障害, くりかえす脊髄障害をみとめ, MRI 画像上頸髄 C1~5, T7/8 レベルの非連続性多発病変をみとめた再発性脊髄炎の症例である。抗核抗体 640 倍, ACA 陽性, 抗 AQP4 抗体陽性であり, 液性免疫異常の関連が考えられた。手指顔面の毛細血管拡張, 皮膚硬化, Raynaud 現象をみとめたが, 皮下の石灰沈着, 食道症状はなく, 不全型 CREST 症候群の合併が考えられた。本例はさらに乾燥症候群や黄疸, 肝機能障害をみとめ, 臨床的に SjS, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) も合併したと考えられる。OSMS (NMO をふくむ) と他の自己免疫疾患の合併はまれでなく, MG<sup>4)</sup> や SLE, SjS, 自己免疫性甲状腺炎<sup>5)</sup> や抗核抗体陽性例が報告されている<sup>6)</sup>。しかし ACA 陽性の CREST 症候群と AQP4 抗体陽性 OSMS (NMO をふくむ) 合併例の報告はしらべうるかぎり存在しなかった。

CREST 症候群は皮下石灰沈着 (calcinosis), Raynaud 現象,

食道蠕動低下 (esophageal dysmotility), 手指皮膚硬化 (sclerodactyly), 毛細血管拡張 (teleangiectasia) を主徴とする進行性全身性硬化症 (SSc) の軽症亜型であり, ACA が 90% 以上で陽性になることが知られている。LeRoy<sup>7)</sup> は限局性 SSc の手指皮膚硬化に限局した limited cutaneous type は CREST 症候群と同義で, ACA 陽性が多いと述べている。ACA は染色体中央部セントロメア部分と特異的に反応する抗体で, CREST 症候群の他, 強皮症, SjS, PBC, 慢性甲状腺炎などでしばしば出現する。近年 CREST 症候群と PBC や SjS, あるいは自己免疫性甲状腺疾患の合併例が散見されるが, いずれも液性免疫異常が関与し, その背景として HLA-DR3, -DR4, -DR8, -DR9, -B8 等との関連が示唆される<sup>8)</sup>。自験例もふくめ大多数が女性例で, 血族婚が多いことは興味深い。

本例は CREST 症候群に SjS と PBC を臨床的に合併し, 液性免疫異常に基づく複合的自己免疫疾患の一症状として抗 AQP4 抗体を介した再発性脊髄炎を呈したと考えられる。このような複数の自己免疫疾患が合併する機序は不明であるが, 感染やストレス因子などが共通の液性免疫系を賦活し, 多臓器免疫疾患を発症することが示唆される。遺伝子素因や T 細胞性免疫異常をふくめた発症メカニズムの解明が待たれるところである。

NMO では 3 椎体以上の髄内連続長大病変が特徴的であるが, 本例の脊髄病変は非連続性で大脳白質病変もあり MS-like であった。NMO での非連続性多発病変はまれであるが, 萎縮性病変<sup>9)</sup>, 髄内病変<sup>10)</sup> などの報告が近年散見される。しかし, 本例は臨床的に感覚異常が主体で運動麻痺が軽度であり, 典型的な NMO の壊死性脊髄病巣による症状とは異質であり, AQP4 抗体陽性だけで NMO と診断するには注意を要するところである<sup>10)</sup>。

ACA 陽性で CREST 症候群をはじめ MG, SLE, SjS, PBC など各種自己免疫疾患を合併した脊髄炎の症例では, 抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎の可能性を念頭におき各種自己抗体の検索が重要であると思われ報告した。

謝辞: 抗 AQP4 抗体の測定をしていただいた新潟大学脳研究所神経内科 田中恵子先生に深謝します。

## 文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112
- 2) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
- 3) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al: Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78—83
- 4) Kister I, Gulati S, Boz C, et al: Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006; 63: 851—856

- 5) Sakuma R, Fujihara K, Sato N, et al: Optic-spinal form of multiple sclerosis and anti-thyroid autoantibodies. *J Neurol* 1999; 246: 449—453
- 6) Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H, et al: Anti-nuclear antibodies and the optic-spinal form of multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244: 483—488
- 7) LeRoy EC, Medsger TA Jr: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573—1576
- 8) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al: Primary biliary cirrhosis (PBC)-CREST overlap syndrome with coexistence of Sjögren's syndrome and thyroid dysfunction. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 596—600
- 9) Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic-spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 990—992
- 10) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al: Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206—1223

### Abstract

#### **A case of anti-AQP4 antibody-positive recurrent myelitis overlapped with autoimmune disorders including incomplete CREST syndrome revealed multiple discontinuous cord lesions**

Makio Takahashi, M.D., Rie Nagata, M.D., Akihiko Ozaki, M.D.,  
Satoshi Kaneko, M.D., Hidemoto Saiki, M.D. and Sadayuki Matsumoto, M.D.  
Department of Neurology, Kitano Hospital

A 65-year-old woman presenting with multiple autoimmune disorders including incomplete CREST overlapping with aquaporin 4 (AQP4) antibody-positive recurrent myelitis was reported. She also clinically suffered from Sjögren syndrome and primary biliary cirrhosis (PBC). She had dysesthesia below C4 level, mild motor weakness and hyperreflexia without pathological reflexes on bilateral lower extremities. A T2-weighted MRI indicated multiple discontinuous spinal cord lesions at C1-5 and T7/8. A visual evoked potential study disclosed bilateral prolonged latency of P100. She clinically manifested not only incomplete CREST syndrome (facial teleangiectasia, sclerodactyly in bilateral fingers, and Raynaud's phenomenon), but also Sjögren (sicca syndrome) and PBC (jaundice). Immunoserological study showed that she was positive for anti-nuclear, anti-centromere, and anti-AQP4 (= NMO-IgG) antibodies. A combination therapy with corticosteroid and plasmapheresis was effective for all clinical symptoms. Therefore, this case stresses on the relevance of anti-AQP 4 antibody to the other overlapping autoimmune disorders, such as CREST syndrome, when recurrent myelitis is clinically diagnosed.

(*Clin Neurol*, 49: 115—118, 2009)

**Key words:** CREST, aquaporin 4 (AQP4) antibody, anti-centromere antibody (ACA), multiple discontinuous spinal cord lesions, neuromyelitis optica (NMO)