

抗 aquaporin 4 抗体が陽性で妊娠中に脊髄炎が再発した シェーグレン症候群の 1 例

津川 潤 坪井 義夫* 井上 展聡 馬場 康彦 山田 達夫

要旨：症例は 34 歳女性である。33 歳時(妊娠前)に C2-6 椎体レベルの髄内に責任病巣を有する脊髄炎を発症し、シェーグレン症候群を合併した抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎と診断されたが未治療で改善した。34 歳時、妊娠 22 週目に C3 に高位レベルを持つ脊髄症を呈し、MRI 上 C2-Th12 椎体レベルの髄内に再発が確認され、ステロイドパルス療法が著効した。妊娠 30 週目に、上腹部以下の感覚障害と対麻痺が出現し、MRI 上 Th2-9 椎体レベルの髄内に再発をみとめた。ステロイド治療後、妊娠 34 週に帝王切開で分娩し、プレドニゾロン 15mg/日の内服を開始した。以後再発はみられていない。妊娠中の抗 AQP4 抗体陽性症例における再発頻度については報告が少なく、本症例では妊娠により病態を悪化させた可能性が示唆され興味深い症例と考えられた。

(臨床神経 2010;50:27-30)

Key words：抗 Aquaporin 4 抗体(抗 AQP4 抗体)、Neuromyelitis optica (NMO)/Optico-spinal multiple sclerosis (OSMS)、妊娠、再発

はじめに

近年、抗 Aquaporin4 (AQP4) 抗体陽性の Neuromyelitis optica (NMO) /Optico-spinal multiple sclerosis (OSMS) は通常の多発性硬化症 (Conventional multiple sclerosis : CMS) とはことなる病態を有する疾患と考えられつつある¹⁾²⁾。CMS では妊娠中の再発頻度は減少する傾向にあるが³⁾、われわれは妊娠中に 2 回の再発を来したシェーグレン症候群を合併した抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎を経験した。本症例は妊娠を契機に増悪したことが示唆されたが、これまでに本症における妊娠経過の報告は少ない。また、シェーグレン症候群の合併も病態に関与していることが考えられ若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：34 歳 女性

主訴：腹部以下のしびれ感、四肢脱力

既往歴：特記事項なし。

現病歴：X 年夏、発熱後に右上下肢のしびれ感を自覚したが約 1 カ月で自然消失。X+1 年 1 月 16 日、右上下肢のしびれ感が出現し 1 月 19 日に近医入院。右上下肢の表在覚・深部覚障害、右上肢の筋力低下、四肢腱反射亢進をみとめた。頸椎 MRI で C2-6 椎体レベルの後索を中心に異常信号をみとめ、

血清中の抗 AQP4 抗体陽性であり、抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎と診断された。同時にシェーグレン症候群も指摘された。治療はおこなわず約半年で症状は改善した。妊娠第 22 週となる X+2 年 4 月 6 日朝より腹部の帯状のしびれ感が出現し 4 月 7 日より両下肢にまでしびれ感が拡大した。4 月 8 日より両下肢の脱力感、4 月 9 日より両上肢の脱力が出現し 4 月 15 日入院した。

入院時現症：一般身体所見では、間歇的な吃逆、吐き気・嘔吐をみとめ、眼球結膜・口腔内の乾燥症状以外には異常なし。入院時、妊娠 22 週であった。神経学的所見では頸部と両上肢遠位筋優位な筋力低下、C3 髄節以下の表在覚低下と下肢優位に深部覚障害をみとめた。手指の巧緻性は高度に障害され、書字、箸の使用は不可能であった。両下肢深部腱反射は亢進、Babinski 徴候は両側陽性であった。膀胱直腸障害はなく、Lhermitte 徴候をみとめた。

一般検査所見：血算では軽度の貧血をみとめ、生化学・凝固系では異常所見なし。VZV、HSV の髄液抗体価に有意な上昇なし。血清免疫学的には、抗核抗体：640 倍、抗 SS-A 抗体：500<U/ml、抗 SS-B 抗体：8.6U/ml。髄液所見は正常、IgG index：0.57 でオリゴクローナルバンドとミエリン塩基性蛋白は陰性であった。頭部 MRI で異常所見はみとめなかった。頸椎 MRI (Fig. 1a, b) では C2-Th2 椎体レベルにおいて脊髄は紡錘状に腫大し、同部位の髄内に T₂WI で高信号をみとめた。

臨床経過：神経学的所見と画像所見からシェーグレン症候群を合併した抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎の再発と考えた。入院

*Corresponding author: 福岡大学医学部神経内科 [〒814-0180 福岡市城南區七隈 7-45-1]
福岡大学医学部神経内科学教室
(受付日：2009 年 4 月 27 日)

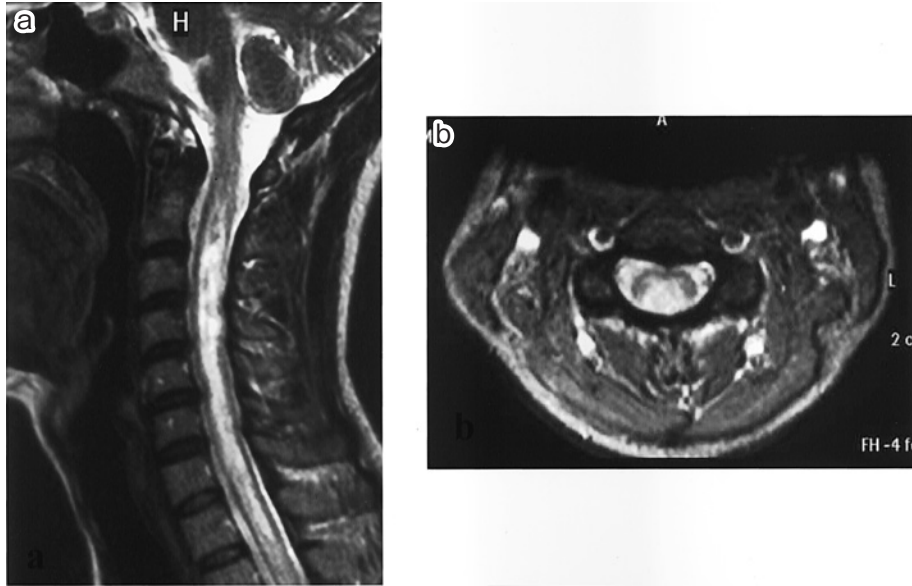


Fig. 1 Sagittal (a) (TR=3,500msec, TE=120msec) and axial (b) (TR=427msec, TE=9.2msec) spinal MRI with T₂ weighted image. MRI performed at the first admission showed hyperintense lesions within the cord extending from C2 to T₂ vertebral level with marked spinal cord swelling.

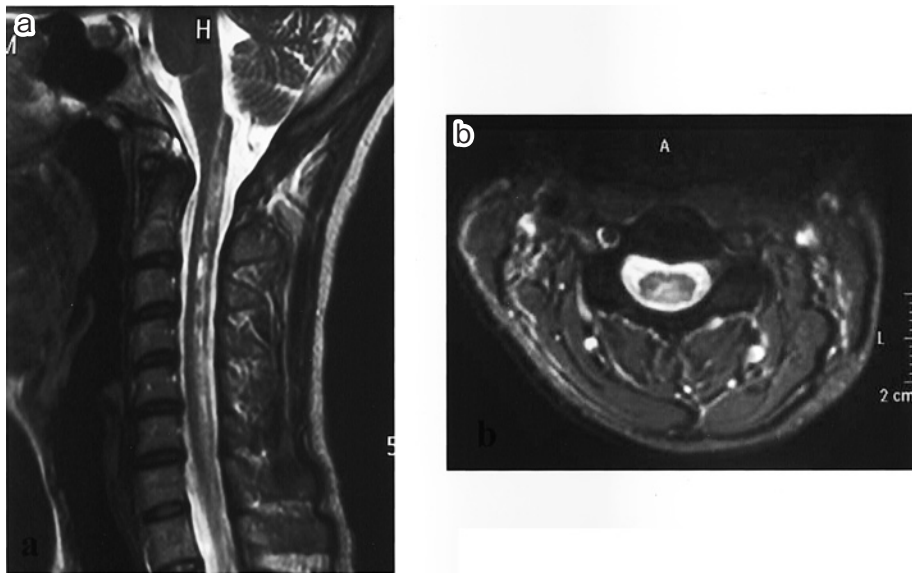


Fig. 2 Sagittal (a) (TR=3,500msec, TE=120msec) and axial (b) (TR=760msec, TE=15.0msec) spinal MRI with T₂ weighted image. Follow-up MRI after treatment with intravenous corticosteroid revealed decreased intramedullary hyperintensity and improved spinal cord swelling.

時妊娠22週であったが、進行性の経過であり、4月19日よりステロイドパルス療法をおこない、後療法は本人・家族と相談しおこなわないこととした。4月21日頃から吃逆が消失。4月22日には立ち上がりやすくなり、右手の巧緻性も改善傾向にあった。四肢の筋力も徐々に改善し自力歩行可能となり5月24日自宅退院した。ステロイド療法後の頸椎MRI (Fig. 2a, b)では浮腫の軽減と髄内高信号の縮小がみられた。退院後は、手指の巧緻運動障害により家事に一部手伝いが必要で

あった。6月9日より左足のピクつきが出現。6月11日より右側胸部のしびれ感が出現、左側にも広がり6月16日緊急入院。前回退院時の症状に加え、左下肢屈筋群筋力低下、左下肢脊髄自動反射、Lhermitte徴候をみとめた。左下肢脱力は進行し、右Th8髄節以下の表在覚低下、左Th8-9の髄節性のしびれ感が出現。胸椎MRI上Th2-9椎体レベルの髄内にT₂WIで高信号域をみとめ再発と考えた。6月17日よりステロイドパルス療法をおこない、6月25日頃から徐々に左下肢筋力・

右下肢の感覚が改善した。妊娠 34 週に帝王切開で分娩した。以降プレドニゾロン 15mg/日の内服を開始し、以後再発はみられていない。

考 察

MS と妊娠・分娩の関係については、これまで多くの疫学的研究がおこなわれており、妊娠・分娩が必ずしも MS に悪影響をおよぼさないことが明らかとなっている⁴⁾。欧州でおこなわれた pregnancy and multiple sclerosis (PRIMS) 研究において、妊娠中の MS 再発率はむしろ低いことがわかり、とくにその第 3 三半期には再発率がおよそ 70% 減少していることが示された⁵⁾。しかしこの研究では CMS と NMO を区別しておらず、両者を分けた報告はない。NMO の妊娠経過については本邦より症例報告があり、われわれの症例と同様に妊娠中に脊髄炎の再発をくりかえしている⁶⁾。以上より抗 AQP4 抗体陽性例と CMS では妊娠中の再発率についてことなることが予想される。

一般に、妊娠にともなう母体の免疫機能の変化としてサイトカインバランスが Th2 へ偏倚し、妊娠を維持するように働いている³⁾。MS は Th1 サイトカインが疾患増悪に関与していると考えられ、妊娠中期の Th2 優位な状態が再発率減少の一因と考えられている³⁾。本症例が再発をくりかえした病態も妊娠中のサイトカインバランスの関与がうたがわれる。MS では細胞性免疫が抑制され、再発が減少する妊娠中期にかえて Th2 優位な環境のため、抗 AQP4 抗体に代表される液性免疫が活性化し、おそらく自己抗体の産生が亢進して脊髄炎をくりかえした可能性が考えられる。また、本症例は抗

AQP4 抗体による病態のみならず、シェーグレン症候群に関係する自己抗体も活性化されていたことも考えられる。今後、CMS と NMO を区別し妊娠と再発の関連について更なる検討を加える必要があると考えられるが、本例あるいは既報告例から NMO、あるいは抗 AQP4 抗体陽性例における妊娠中の再発に関して十分の注意を払うことが必要であると思われる。

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) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- 3) 宮崎雄生, 菊池誠志, 森若文雄. 妊娠・分娩と多発性硬化症. *神経内科* 2004;61:44-48.
- 4) Worthington J, Jones R, Crawford M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis-a 3-year prospective study. *J Neurol* 1994;241:228-233.
- 5) Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.
- 6) 甲田 亨, 青池太志, 棚橋貴夫ら. 妊娠を契機に発症及び再燃がみられた抗アキアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄型多発性硬化症の一例. *大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌* 2008;30:25-27.

Abstract**A case of anti-aquaporin 4 antibody-positive Sjögren syndrome associated with a relapsed myelitis in pregnancy**

Jun Tsugawa, M.D., Yoshio Tsuboi, M.D., Hirosato Inoue, M.D.,
Yasuhiko Baba, M.D. and Tatsuo Yamada, M.D.
Department of Neurology, Fukuoka University

It is known that pregnancy influences the relapsing rate of multiple sclerosis (MS); however, interaction between pregnancy and relapse of neuromyelitis optica (NMO), a distinct disease from MS, remains unclear. A 34-year-old woman who 1 year previously had clinical history of Sjögren syndrome complicated by myelitis with the presence of anti-AQP4 antibody in her serum, although there was no optic neuritis involvement, was neurologically normal at time of becoming pregnant. In the 22nd week of her pregnancy, however, she developed abdominal belt-shaped numbness and sensory impairment followed by weakness of bilateral lower limb leading to difficulty of her gait. MR imaging revealed hyperintense lesions within the spinal cord extending from C2 to T2 vertebral level with marked spinal cord swelling, indicating relapse of myelitis associated with anti-AQP4 antibody. She was treated with intravenous corticosteroid with marked benefits for her neurological status; she was able to walk without assistance after the treatment. However, in the 30th week she relapsed with myelitis at T2 to T9 vertebral level on MR imaging. Intravenous steroid administration again elicited improvement. She delivered a baby via Caesarean section at 34 weeks of pregnancy. After delivery, she started taking oral corticosteroid as preventive therapy for further relapse of myelitis; thus far she has had no relapse at 7 months of follow-up. There are few reports regarding the influence of pregnancy on anti-AQP4 antibody-positive myelitis. Although further investigation should be done to clarify the difference of immunological changes during pregnancy between NMO and conventional MS, our case together with previous reports indicate increased risk of relapse during pregnancy in NMO. It is necessary to remain vigilant against possible risk of relapse during pregnancy in patients with NMO and/or positive anti-AQP4 antibody. Intravenous steroid administration seems safe and effective against relapse of NMO during pregnancy.

(Clin Neurol 2010;50:27-30)

Key words: Anti-aquaporin4 antibody, Neuromyelitis optica (NMO)/Optico-spinal multiple sclerosis (OSMS), pregnancy, relapse
