

症例報告

難治性吃逆・嘔吐で発症し、意識障害、呼吸障害、 眼球運動障害を呈し、広範な脳幹病変をみとめた 抗アクアポリン4抗体関連疾患の1例

甲斐 太* 田島誠一郎 荒田 仁
林 茂昭 長堂 竜維 丸山 芳一

要旨：難治性吃逆・嘔吐で発症し、意識障害、呼吸障害、眼球運動障害を呈し、広範な脳幹病変をみとめた抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性例を経験した。症例は45歳女性で、約1カ月間、悪心・嘔吐が持続した後、意識、呼吸状態の悪化をきたした。髄液検査は異常なく、頭部MRIでは延髄被蓋部に病変をみとめた。ステロイドパルス療法により、翌日より意識レベルは軽快するも、呼吸状態は悪化し、広範な脳幹病変をみとめた。プレドニゾン (PSL) 静注、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) にて徐々に症状の改善をみとめた。ほぼ治癒したが、約10カ月後に3椎体以上の頸髄炎で再発し、ふたたびステロイドパルス療法、PSL内服、IVIgにて軽快した。

(臨床神経 2011;51:255-260)

Key words：難治性吃逆・嘔吐、延髄病変、抗アクアポリン4抗体、抗AQP4抗体関連疾患、免疫グロブリン静注療法

はじめに

改訂NMO診断基準(2006)¹⁾では、抗AQP4抗体が陽性であれば、視神経・脊髄外症候を呈する症例も視神経脊髄炎(NMO)にふくめ、さらには再発性視神経炎のみ、再発性脊髄炎のみの症例も抗AQP4抗体陽性であればNMO spectrum disorderとすることが提唱されている²⁾。近年、難治性吃逆・嘔吐(IHN)とAQP4抗体関連疾患との関連が注目されている^{3,4)}が、今回われわれは、難治性吃逆・嘔吐で発症し、当初頭部MRIで延髄被蓋部に病変が限局し、意識障害、呼吸障害、眼球運動障害、小脳性運動失調、腱反射亢進など広範な脳幹症候を呈した抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体関連疾患を経験したので報告する。

症 例

患者：45歳、女性

主訴：反復性吃逆・嘔吐、意識障害

既往歴：2007年より甲状腺癌摘出にてレボチロキシナトリム錠(50)1錠服用。

現病歴：2009年5月初旬(第1病日)悪心・嘔吐が出現し救急外来受診した。37.4度の発熱と嘔吐・吃逆をみとめるも、炎症反応陰性、腹部レントゲンに特記所見なく点滴施行され

帰宅した。第3病日再受診し制吐剤処方され帰宅した。その後も反復性嘔吐が持続していたため近医を受診した。上部消化管内視鏡検査を計2回施行され、胃・十二指腸潰瘍を指摘されるも嘔吐の原因は不明であった。第19病日より複視が一過性に出現。第20病日ろれつ困難・発語困難が一過性に出現。第22病日救急搬送され一般内科に入院した。第29病日意識障害、呼吸状態の悪化をみとめ当科転科となった。

転科時現症：身長152cm、体重44kg、BMI19、体温38.0℃、血圧148/84mmHg、脈拍125/分、整、酸素15L/分吸入下でSpO₂60~90%、反復性吃逆をとともなう下顎呼吸をみとめた。その他の一般身体所見に特記すべき所見はなかった。神経学的としては、JCS-300、項部硬直、眼位は正中位、頭位変換眼球反射に制限なく、瞳孔不同なし、対光反射俊敏、眼振なし、舌萎縮なし、弛緩性四肢麻痺を呈し、腱反射正常、病的反射陰性であった。

検査所見：検尿、血算は正常、生化学検査では、電解質は正常範囲であり、AST508IU/L、ALT395IU/L、CRP10.89mg/dlと高値であった。血清ウイルス抗体価は単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ヘルペス、麻疹、風疹、ムンプス、EBウイルス、サイトメガロウイルスいずれも有意な異常変動をみとめず、自己抗体は抗核抗体80倍(HOMO)と軽度高値の他は、抗ss-DNA IgG抗体、抗ds-DNA IgG抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体はいずれも陰性であった。脳脊髄液検査は、細胞数0/mm³、蛋白36

*Corresponding author: 今給黎総合病院神経内科〔〒892-8502 鹿児島県鹿児島市下竜尾町4-16〕
今給黎総合病院神経内科
(受付日：2010年7月14日)

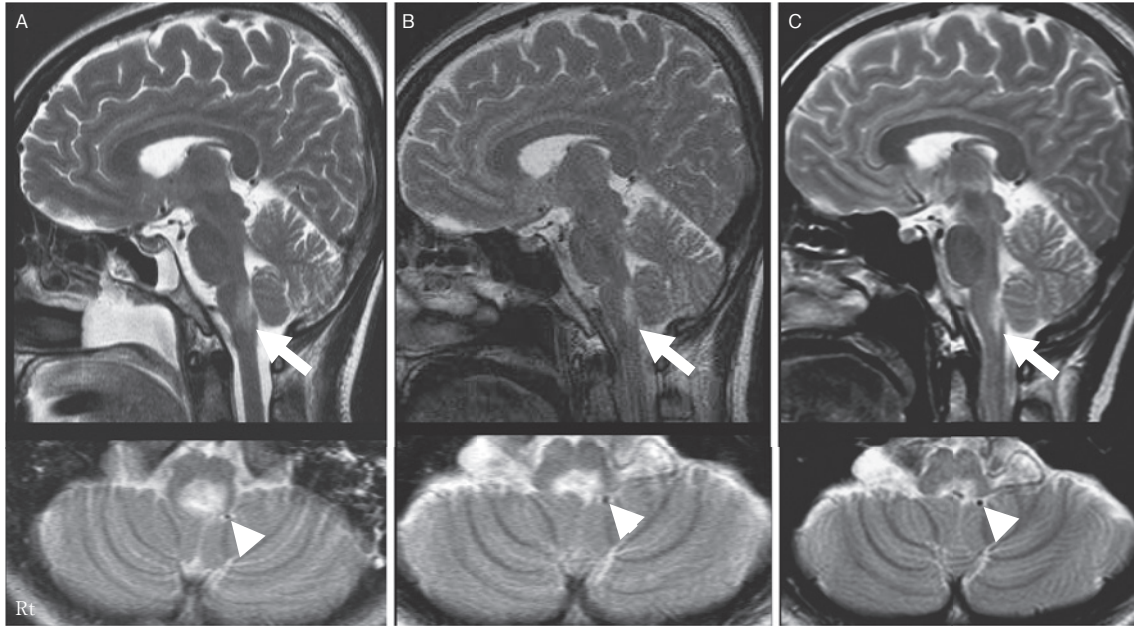


Fig. 1 Brain MRI (T₂ weighted image) (T₂WI) (sagittal and axial): (A) and (B) 1.0T; TR 4,290 ms, TE 93 ms. (C) 1.5T; TR 3,919 ms, TE 90 ms.

Brain MRI performed 29 days (A), 71 days (B), and 257 days (C) after the onset. (A) T₂WI showed a high-intensity region in the medullary lesion (arrow) involving the pericanal region before high-dose methylprednisolone therapy, intravenous prednisolone, and IVIg therapy. The lateralized T₂ hyperintense lesion (arrowhead) in the medulla at the level of the nucleus olivae. (B), (C) A high-intensity region had improved.

mg/dl, 糖 146mg/dl と正常であった。また、ミエリン塩基性蛋白 1,230pg/ml と上昇をみとめ、オリゴクローナルバンド、HSV・VZV-DNA、抗 GQ1bIgG 抗体 (第 29 病日) は陰性であった。胸部レントゲン、心電図、脳波 (第 35 病日) は異常をみとめなかった。末梢神経伝導検査 (第 45 病日) は、両側の正中神経、尺側神経および右脛骨神経の複合筋活動電位、運動・感覚神経伝導速度、および F 波潜時も正常範囲であった。脳幹聴覚誘発電位 (第 35 病日) は I 波より誘発されなかった。頭部 MRI では、延髄被蓋部の軽度左側優位に T₂ 強調画像、FLAIR で高信号域をみとめた (Fig. 1-A)。ガドリニウムによる造影効果はなかった。その他、視床下部や中脳をふくめ明らかな病変はみとめなかった。

経過：臨床経過を Fig. 2 に示した。激しい吃逆・嘔吐が約 3 週間持続していたため一般内科に入院。1 週間後に意識障害、呼吸状態の悪化をみとめ、当科転科後に気管挿管し人工呼吸器を装着した。髄液検査に異常なく、頭部 MRI で延髄被蓋部に病変をみとめたことより、当初は何らかの脳症をうたがいがステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000mg/日×3 日間) を施行、その後プレドニゾロンナトリウム 60mg/日連日静注をおこなった。一方、脳幹型ヘルペス脳炎も否定できずアシクロビルを併用した。翌日より意識レベルはすみやかに軽快するも、眼振 (下眼瞼向眼振を正面視でもみとめ、その後、左方向固定性水平回旋性眼振、左右への眼振が同程度の注視方向性水平性眼振へと変化した)、両眼瞼下垂、左眼の外

転制限、両眼上下転障害、左側方視の複視、両側の末梢性顔面神経麻痺、左上下肢小脳性運動失調、後に体幹失調、四肢腱反射亢進をみとめた。その後、さらに呼吸状態は悪化し、第 32 日より自発呼吸は消失した。この時点で Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE) をうたがいが、第 35 病日より免疫グロブリン静注療法 (IVIg 療法) (20g/日×5 日間) を施行した。第 36 病日より徐々に呼吸状態の改善をみとめ、第 43 病日人工呼吸器から離脱できた。しかし両側声帯麻痺、構音・嚥下障害、左側優位の舌萎縮をみとめたが、その後、徐々に神経症状の改善をみとめた。頭部 MRI での延髄被蓋部病変も、神経症状の改善とともに縮小をみとめた (Fig. 1-B, C)。脳幹聴覚誘発電位 (第 66 病日) でも、両側の I~III 波 (左刺激 2.12msec, 右刺激 2.14 msec) (正常上限 2.3msec), III~V 波 (左刺激 1.8msec, 右刺激 1.84msec) (正常上限 2.0msec), I~V 波 (左刺激 3.92msec, 右刺激 3.98msec) (正常上限 4.3msec) は正常となった。第 101 病日には軽度の鼻声と舌萎縮が残存し、つまり歩き状態でリハビリ転院となった。抗 AQP4 抗体は第 29 病日と第 264 病日の血清で陽性であった (コスミックコーポレーションに測定を依頼し、RSR 社, UK, Cardiff の ELISA キットで、ELISA 法により測定した。基準値は 1 index 値未満)。

ほぼ後遺症なく治癒した 10 カ月後に 3 椎体以上の頸髄炎で再発し、再入院となった。脳神経に異常なく、左不全片麻痺、左感覚性運動失調、体幹失調をみとめ、歩行はほぼ不能、左半身優位の異常感覚をみとめた。再発時の頸椎 MRI では、頸髄

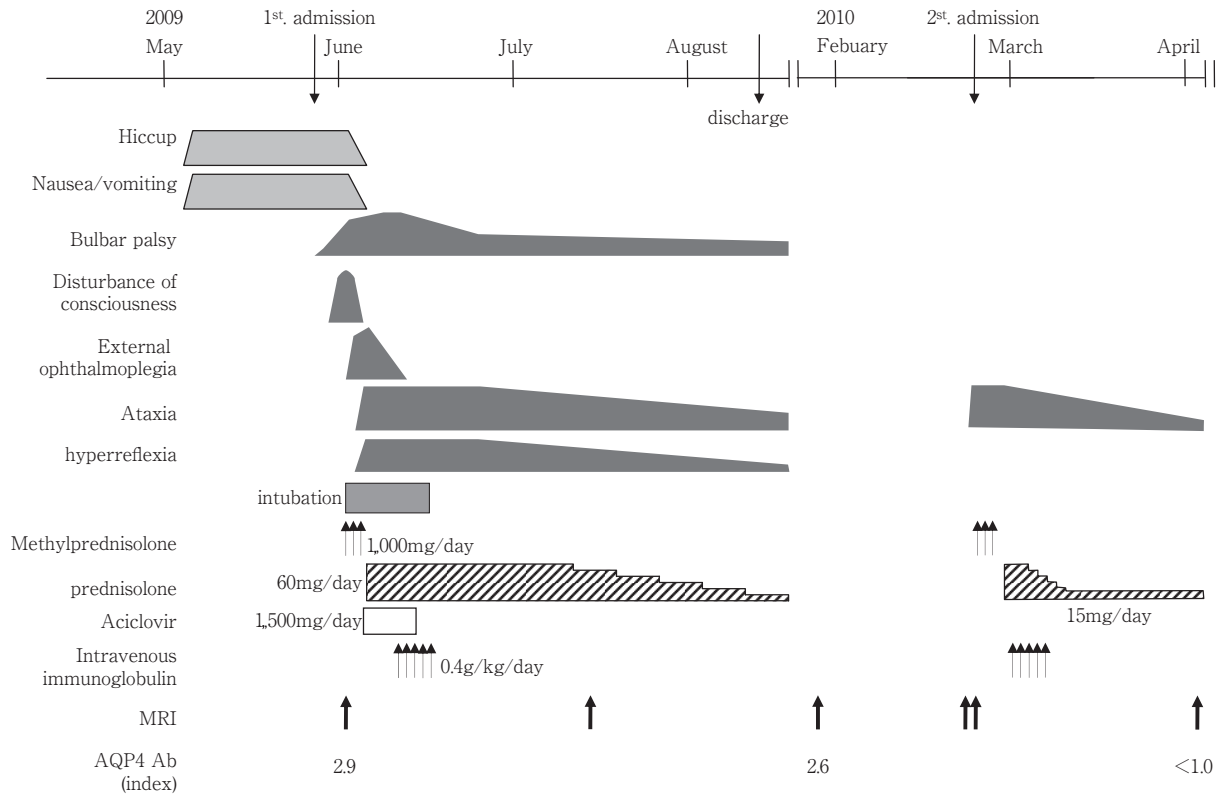


Fig. 2 Clinical course of the patient.

C2～C5に3椎体以上におよぶ長大な脊髓病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion : LESCL)をみとめ、灰白質中心に左側優位に横断性脊髓炎を呈した。さらに、同病巣は線状に延髄被蓋部に伸展していた (Fig. 3-A)。ステロイドパルス療法、IVIg療法およびプレドニゾロン (PSL) 60mg/日連日内服施行し、PSLは漸減したところ、LESCLは明らかな縮小をみとめた (Fig. 3-B, C)。なお第330病日の抗 AQP4 抗体は陰性であった。全経過を通じて視神経炎はみとめていない。

考 察

本例は難治性吃逆・嘔吐 (IHN) で発症し、抗 AQP4 抗体が陽性で、さらには10カ月後頸髄炎を発症していることより抗 AQP4 抗体関連疾患と考えられるが、一過性に外眼筋麻痺を呈しており、従来の報告にない特異な症例である。本症例は亜急性の意識障害、呼吸障害の悪化をみとめ、ステロイドパルス療法が効果あり、眼振、両眼瞼下垂をふくむ核上性外眼筋麻痺、左上下肢失調、体幹失調、四肢腱反射亢進をみとめた。この時点で鑑別として、脳血管障害、Wernicke 脳症、脳幹型ヘルペス脳炎、急性散在性脳脊髄炎、傍腫瘍神経症候群など考慮したが、発症から4週以内に極期に達する眼筋麻痺と運動失調、腱反射亢進、頭部 MRI 所見などは BBE の診断基準^{5,6)}に一致し、BBE がうたがわれた。しかし、本例は BBE では96%にみられる⁶⁾とされる上気道炎や下痢など先行感染症状を欠いた。さらに、外眼筋麻痺以外では高度の球麻痺をみとめ、人

工呼吸器装着を要する程の高度の呼吸障害と著明な舌萎縮をみとめた。弛緩性四肢麻痺を呈するも、大脳半球症状や錐体外路徴候はみとめず、血清 IgG 抗 GQIb 抗体は陰性であり、髄液細胞数の増多、蛋白細胞解離はなかった。電気生理学的には、脳波や末梢神経伝導検査において異常はなく、脳幹聴覚誘発電位 (第35病日) はI波より誘発されなかった。頭部 MRI では延髄被蓋部に限局する異常信号域をみとめた。以上より本例は BBE に類似した病態を示し、約10カ月後に頸髄の LESCL を呈する横断性脊髓炎で再発している。

改訂 NMO 診断基準¹⁾より、本例は、視神経炎は初発、再発時いずれもみとめなかったものの、3椎体以上の長さを持つ脊髄 MRI 病巣を有する急性脊髄炎で再発し、抗 AQP4 抗体が陽性であることより、抗 AQP4 抗体関連疾患²⁾と考えることができる。

また本例で興味ある症状としては、難治性吃逆・嘔気 (IHN) で発症していることがあげられる。近年 IHN と AQP 4 抗体関連疾患との関連が報告されており^{3,4)}、頸髄から延髄の最後野や孤束核をふくむ線状病変を有する NMO と吃逆との関係³⁾、延髄被蓋部病変を有する NMO では、IHN が初発症状や再発時の症状として非常に重要である⁴⁾と報告されている。本例もまさしく延髄被蓋部病変を有し、再発時3椎体以上におよぶ長大な横断性頸髄炎をみとめ、線状に延髄被蓋部まで病変がおよんでいることより、本例の IHN は AQP4 抗体関連疾患の初発症状であったと思われる。特徴的な IHN と延髄 MRI の所見より NMO をうたがいが、早期に抗 AQP4 抗体

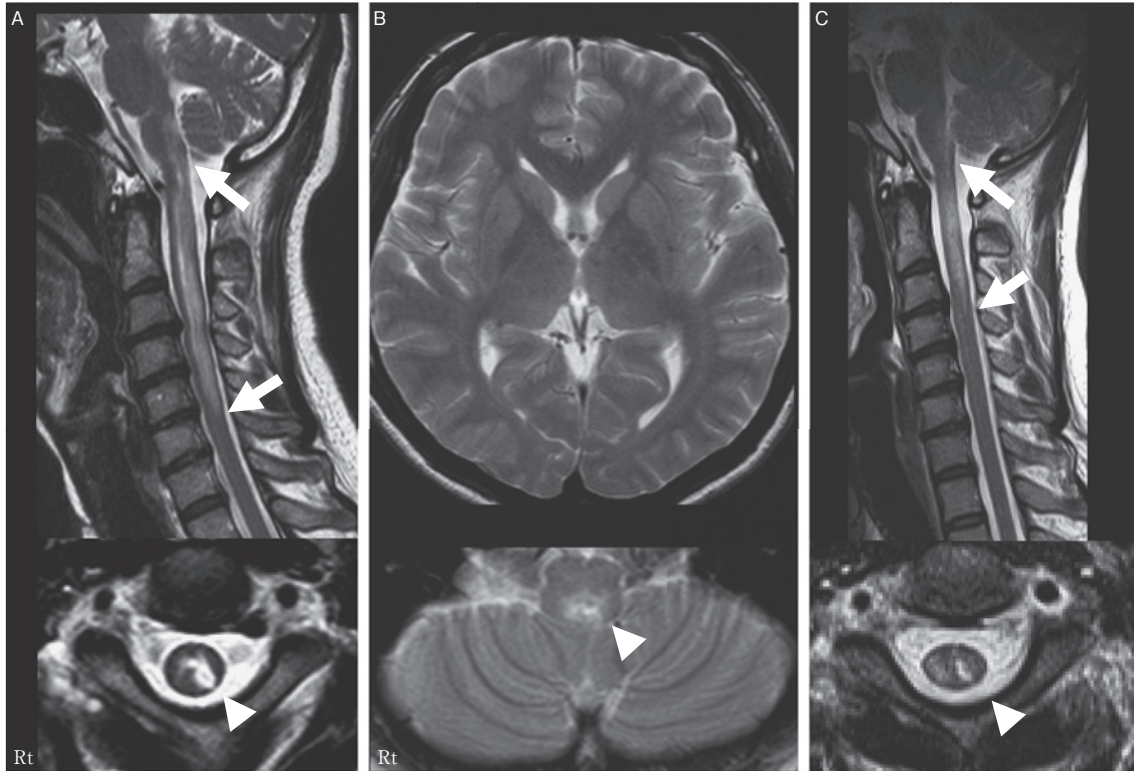


Fig. 3 Spinal and brain MRI (T₂WI) (Sagittal and axial): (A) 1.5T; TR 1,999 ms, TE 120 ms. (B) 1.5T; TR 3,919 ms, TE 90 ms. (C) 1.0T; TR 3,080 ms, TE 90 ms.

MRI performed 292 days (A), 294 days (B), and 329 days (C) after the onset. (A) The T₂ hyperintense lesion (arrow) in the upper cervical cord is connected to the tegmentum of the lower medullary lesion. The cervical cord lesions extended over three vertebral segments. The lateralized T₂ hyperintense lesion (arrowhead) in the cervical region at the level of the C2. (B) Brain MRI showed no lesion except for the T₂ hyperintense lesion in the medullary lesion (arrow). (C) A high-intensity region had improved.

を測定すべきであったと思われた。

しかし、NMOに矛盾する症状として、眼瞼下垂、外眼筋麻痺をみとめた。内眼筋麻痺はなかったが、軽度の眼球運動制限、複視、眼瞼下垂を明らかにみとめた。当初、下眼瞼向眼振を正面視でもみとめたことより延髄頸髄移行部の障害を示唆⁷⁾され、その後、左右の注視方向性水平性眼振へ移行し、脳幹の非特異的な障害を示唆する⁸⁾⁹⁾所見であった。頭部MRIでは延髄被蓋部に病変は局限していたが、外眼筋麻痺は中脳や橋病変、顔面神経麻痺は橋病変、球麻痺や舌萎縮は延髄病変を示唆し、長経路徴候として四肢腱反射亢進をみとめたことより皮質脊髄路にも病変はおよんでいたと推定される。また、NMOにおける意識障害の原因として両側視床下部病変による過睡眠¹⁰⁾があげられ、付随する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群や低Na血症の所見をみとめることがある¹¹⁾とされるが、本例ではみとめなかった。本例の意識障害は延髄を中心とする上行性網様体賦活系¹²⁾に、呼吸障害は延髄の中心管から背内側にある最後野や孤束核に加え腹側にある呼吸中枢の疑核にも病変が波及したため¹³⁾と推定される。これら脳幹症状は治療により、意識障害、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、眼振、腱反射亢進の順に改善していった (Fig. 2)。

本例の外眼筋麻痺を考える上で抗GQIb IgG抗体の有無が重要であるが、本例は陰性であった。一方、本例の延髄被蓋部病変はAQP4の高発現部位とされる間脳、視床下部、第四脳室周囲、脳幹背側¹⁴⁾に一致するが、外眼筋麻痺についてはその発症メカニズムは不明である。多発性硬化症における外眼筋麻痺の報告はみとめられる⁹⁾が、NMOと外眼筋麻痺についての報告は、しらべえた範囲では複視や眼振の報告¹⁴⁾のみである。今後のAQP4抗体陽性例で外眼筋麻痺を呈する症例の蓄積と検討が待たれる。

また本例で特筆すべき点として、NMOの急性期に対するIVIg療法の効果である。高度の呼吸障害にいたる重篤な脳幹病変をとらぬNMOを、ステロイドパルス療法とそれに続くプレドニゾンナトリウム静脈注射、さらにはIVIg療法で救命させた。

NMOの急性期症状にはステロイドパルス療法が有効であり、その後は経口ステロイド剤を継続、漸減する。パルス療法によって症状が改善しないばあいは、血液浄化療法を追加することで改善をみとめることがある¹⁵⁾¹⁶⁾。本例では、当初BBEに類似した病態を考えIVIg療法を追加し有効であったため、再発時も同療法を追加し改善をみとめた。

急性期あるいは再発予防に対する IVIg 療法の効果は不明である¹⁷⁾が、症例報告レベルで有効とする報告が散見される。Bakker ら¹⁸⁾は、2 例の NMO について IVIg 療法の有効性を報告している。1 例目は経口 PSL とアザチオプリン(AZT)の併用療法にもかかわらず頻回の再発をくりかえす症例で、月 1 回の IVIg 療法 (60g) を開始した後は 5 年半にわたって再発がみられていない。2 例目は、IVIg 療法治療開始前 16 カ月で 5 回の再発がみられた症例で、月 1 回の IVIg 療法 (初回 0.4 g/kg/日を 5 日間、以後、1.0g/kg/日を 2 日間/月) 開始後は 1 年以上にわたって再発がなく、神経症状も著明に改善した。本邦でも Okada ら¹⁹⁾が、AZT100mg/日の内服にもかかわらず再発をくりかえす抗 AQP4 抗体陽性の NMO に対して月 1 回の IVIg 療法 (0.4g/kg/日を 1 日間) をおこない、投与前 2 年間の年間再発率が 2.0 回/年であったものが、IVIg 治療開始後は 4 年以上にわたって再発がみられていないことを報告している。一方、中野ら²⁰⁾は、81 歳の高齢発症 NMO 不全型で IVIg 療法が 1 度目は治療効果があり、2 度目は無効であったと報告している。NMO に対する IVIg 療法についての有効性を示す報告は現在までのところ少なく、今後の症例の蓄積と検討が待たれる。

本論文の要旨は、第 190 回日本神経学会九州地方会において発表した (2010 年 6 月, 大分)。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 2) Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:899-901.
- 3) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
- 4) Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1075-1078.
- 5) Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
- 6) 小鷹昌明. Bickerstaff 脳幹脳炎—Fisher 症候群との連続性を中心に—. *神経内科* 2008;69:5-12.
- 7) Leigh LJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 415-456.
- 8) 石川 弘. 眼球運動システムの病態 眼振の発生機序. *Clin Neurosci* 2010;28:63-66.
- 9) 横山和正. 各種疾患での眼球運動障害 多発性硬化症. *Clin Neurosci* 2010;28:88-91.
- 10) Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 2009;66:1563-1566.
- 11) Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000;39:296-299.
- 12) Duus P. 花北順哉, 訳. *神経局在診断*. 改訂第 4 版. 東京: 南山堂; 2000. p. 181-184.
- 13) 清水優子. NMO の頭部 MRI からみた臨床像の特徴. *脳と神経* 2010;62:933-943.
- 14) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
- 15) 中島一郎, 藤原一男. 多発性硬化症の治療戦略 再発・進行の予防 (対症療法も含む). *カレントセラピー* 2009;27: 798-802.
- 16) 藤原一男, 中島一郎, 三須建郎ら. 新しい神経治療をめぐって 多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療 Update. *神経治療学* 2008;25:701-706.
- 17) 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人. NMO の疾患概念—OSMS からの変遷と確立. *脳と神経* 2010;62:913-919.
- 18) Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
- 19) Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 2007;46:1671-1672.
- 20) 中野志仁, 宮本勝一, 稲次洋平ら. 抗アクアポリン 4 抗体陽性の高齢発症反復性脊髄炎の 1 例. *脳と神経* 2009;61:601-604.

Abstract**Anti-aquaporin-4 antibody autoimmune syndrome with disturbance of consciousness, respiratory failure, and ophthalmoplegia associated with extensive brain stem involvement with intractable hiccup and nausea as an initial manifestation. A case report**

Toru Kai, Seiichiro Tajima, Hitoshi Arata,
Shigeaki Hayashi, Tatsui Nagado and Yoshikazu Maruyama
Department of Neurology, Imakiire General Hospital

A 45-year-old female was positive for anti-aquaporin-4 antibody with disturbance of consciousness, respiratory failure, and ophthalmoplegia associated with extensive brain stem involvement with intractable hiccup and nausea as an initial manifestation. Her level of consciousness and state of respiration worsened approximately one month later. There was no abnormality in the cerebrospinal fluid examination. A lesion was found in the medullary tegmentum on brain MRI. The patient received steroid pulse therapy and her level of consciousness improved the next day. However, her state of respiration worsened, and she had extensively clinical involvement of the brain stem. Her symptoms gradually improved with intravenous administration of prednisolone and intravenous immunoglobulin therapy (IVIg). The patient had almost completely recovered, but she relapsed with cervical myelitis extending over 3 vertebral segments approximately 10 months later. She underwent steroid pulse therapy, oral prednisolone, and IVIg again and improved.

(Clin Neurol 2011;51:255-260)

Key words: intractable hiccup and nausea (IHN), medullary lesion, anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody, anti-AQP4 autoimmune syndrome, intravenous immunoglobulin therapy (IVIg)
