

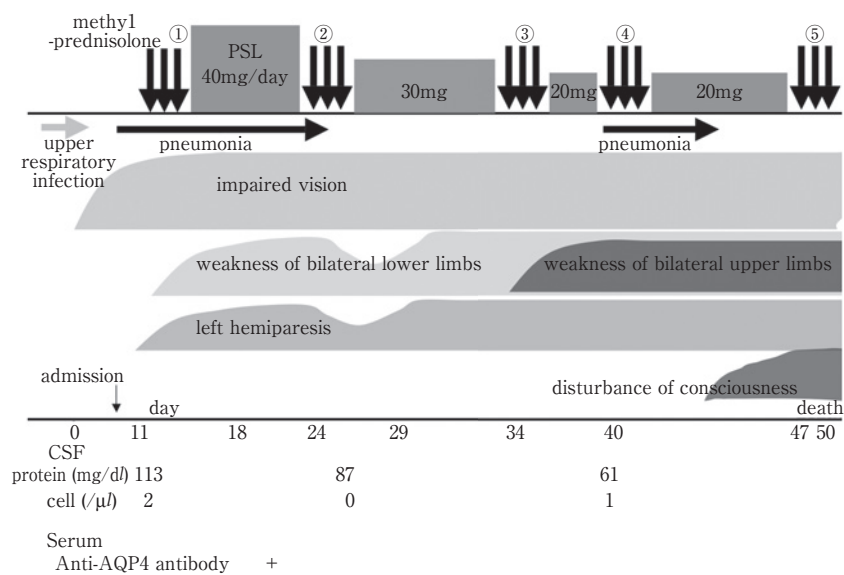


Fig. 1 Clinical course. Corticosteroid therapy was initiated, but the patient showed mild improvement. Although methylprednisolone pulse therapy was administered 5 times, the patient continued to present with clinical relapse and died on day 50.

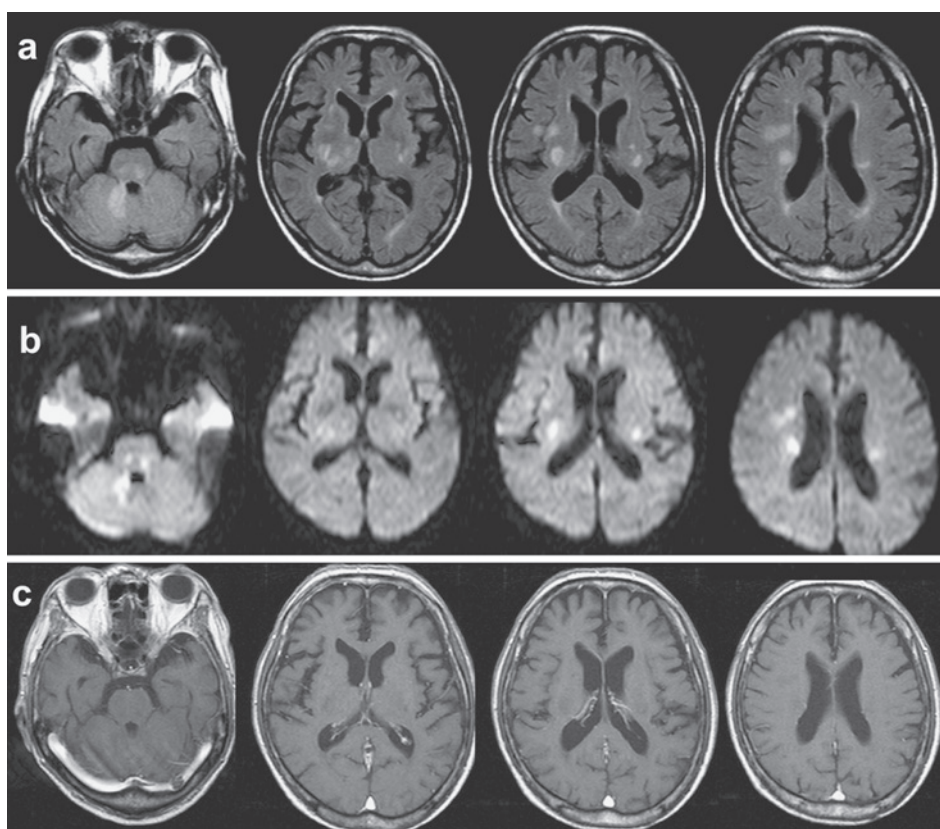


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings on day 11. A fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (a: axial, 1.5 T; repetition time (TR) 6,000 ms/echo time (TE) 100 ms) showed high-intensity lesions at the right cerebellum, pons, left and right corona radiata, and right putamen. A diffusion weighted image (DWI) (b: axial, 1.5 T; TR 3,070 ms/TE 105 ms; b value = 1,000 s/mm²) showed high-intensity lesions. Gadolinium enhancement was not noted (c: axial, 1.5 T; TR 596 ms/TE 11 ms).

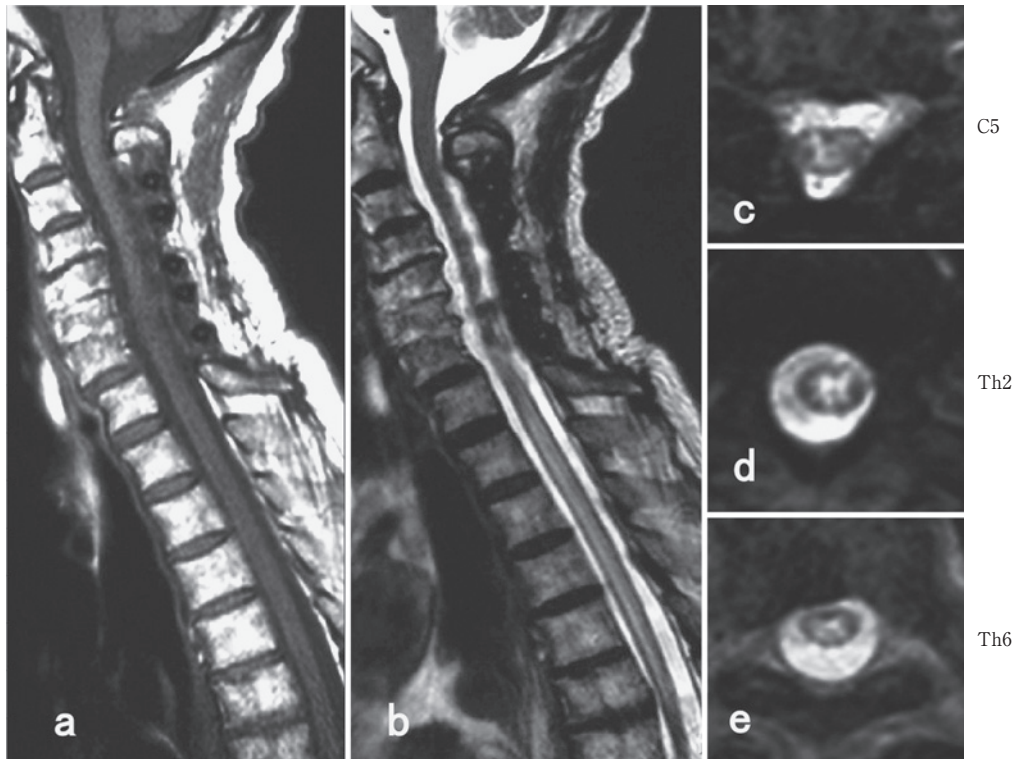


Fig. 3 Spinal MRI findings on day 12. Spinal MRI showed an edematous, longitudinally extensive cord lesion at the C5-Th6 level of the spine. The images showed postoperative artifacts. a: T₁ weighted image: sagittal, 1.5 T; TR 2,608 ms/TE 100 ms; b: T₂ weighted image: sagittal, 1.5 T; TR 380 ms/TE 14 ms; c, d, and e: T₂ weighted image: axial, 1.5 T; TR 4,773 ms/TE 100 ms.

マーカーでは可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) 1,600U/ml が基準値を超えていた。脳脊髄液検査では、初圧は 90mmH₂O、水様透明、細胞数 2/μl (単核球 2)、蛋白 113mg/dl、IgG 18.6 mg/dl、糖 70mg/dl、β-2MG 3.2mg/l、IgG index は 0.66 であった。ミエリン塩基性蛋白 (MBP) は 2,000pg/ml 以上の高値、oligoclonal IgG band は陰性であった。

経過 (Fig. 1)：神経学的に両側視力低下、左不全麻痺、両下肢筋力低下をみとめた。第 11 病日の脳 MRI では T₂強調画像で右視床、左右放線冠、両側橋背側、右小脳半球に高信号の病変をみとめ、拡散強調画像 (DWI) でも高信号を示していた (Fig. 2)。頭蓋内病変は対称的に分布する傾向がみられた。また第 12 病日に施行した頸椎 MRI では T₂強調画像で C5 から Th6 レベルに連続性の高信号域病変をみとめた (Fig. 3)。これら多発性の脳・脊髄病変・視神経病変の原因としては、ADEM の可能性が考えられた。鑑別疾患としては sIL-2R が高値で、腹部 CT で左副腎の腫大がみられたことから血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma : IVL) をうたがったが、骨髓生検ではこれを積極的に示唆する所見はみられなかった。第 12 病日よりメチルプレドニン (1,000mg/日) によるステロイドパルス療法を 3 日間 2 クール施行、下肢麻痺は少し改善したが、MRI では改善はみられなかった。パルス終了 3 日後 (第 21 病日) の頭部 MRI では新たに左大脳脚外側に DWI で高信号病変が出現。第 34 病日からは右上肢の筋力低

下も出現。ステロイドパルス 3 クール目を開始。一時的に右上肢麻痺は軽度改善したが、その後、全身状態が悪化し意識レベルが低下。第 40 病日頃からは呼吸不全に陥り、第 50 病日に永眠された。死亡後、NMO の可能性をうたがったが、第 21 病日に採取した保存血清で抗 AQP4 抗体を検査したところ陽性であった。

病理学的所見：肉眼所見では、大脳外表の脳回、両側視神経、視交叉に軽度萎縮あり。右視床外側核に 5mm × 1mm 程度の、橋底部左側に不規則斑状の灰白色病変がみられた。脊髄では頸髄から中部胸髄は萎縮し、後索から灰白質中間帯、前角を侵す白色調軟化巣がみられた。

組織学的所見では、視神経と視交叉 (Fig. 4a~4d)、左外包、左大脳脚、橋底部 (左 > 右) (Fig. 4f~4i)、左小脳白質、頸髄から中部胸髄 (Fig. 4k~4n) の軟化病巣内では AQP4 陽性細胞と GFAP 陽性細胞およびそれらの突起の免疫原性はび漫性にきわめて減少し、クリュヴァー・バレラ (Klüver-Barrera : KB) 染色陽性の髄鞘も激減していたが、MBP 陽性の髄鞘 (Fig. 4d, 4i, 4n) は、AQP4 (Fig. 4a, 4f, 4k)、GFAP (Fig. 4b, 4g, 4l)、KB 染色 (Fig. 4c, 4h, 4m) 陽性所見の脱落に比較すると良く保たれていた。血管周囲性のリンパ球、形質細胞浸潤が大脳などでみられたが、程度は軽く、限局性であった。

大脳、脳幹、小脳、脊髄の軟化巣内では、大食細胞が集簇す

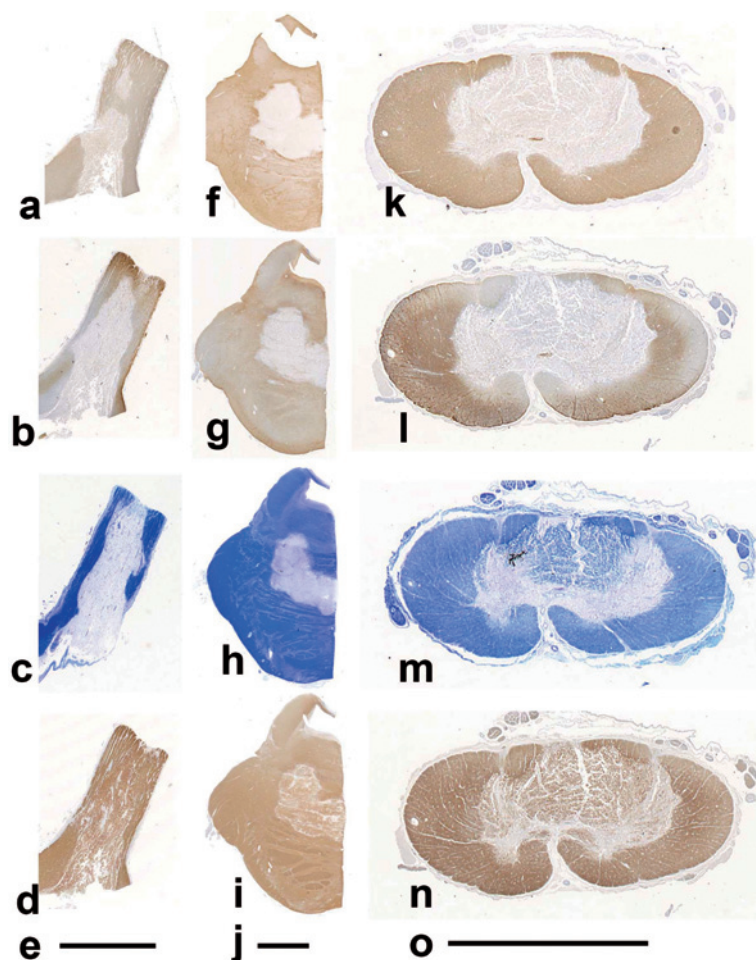


Fig. 4 Lesions in the right optic nerve (a-d), left pontine base (f-i), and upper thoracic segment (k-n). a, f, and k: aquaporin4 (AQP4) immunohistochemistry (IHC); b, g, and l: glial fibrillary acidic protein (GFAP) IHC; c, h, and m: Klüver-Barrera (KB) staining; d, i, and n: myelin basic protein (MBP) IHC; e: bar for a-d; j: bar for f-i; and o: bar for k-n. Bars: 5 mm.

る数十から数百ミクロン程度の大きさの顕微鏡的微小壊死病巣が多数みられた。軟化病巣で比較的保たれてみえる MBP 陽性髄鞘も、微小壊死病巣内では脱落していた (Fig. 5a)。橋底部と脊髄では橋核と脊髄灰白質が微小壊死病巣に巻き込まれており、壊死病巣内では神経細胞も脱落していた (Fig. 5b)。軸索も微小壊死病巣に巻き込まれた部では脱落し、その近傍では多数の球状の腫大 (スフェロイド) を呈していた (Fig. 5c)。

軟化巣内の一部の血管周囲性に AQP4 と GFAP 陽性の所見がみとめられた (Fig. 5d, e)。橋底部の軟化巣境界部では、その外側 (正常側) で AQP4 の免疫原性が増加してみえた (Fig. 5f) が、GFAP の免疫原性には増加はみられなかった。胞体が腫大した反応性アストロサイトは軟化巣内外でほとんどみとめられなかった。

一般内臓器所見では、胃癌術後で局所再発、遠隔転移なし。左副腎に皮質腺腫がみられた。両肺に気管支肺炎があり、両気管支に粘稠分泌物が充満し、直接死因は呼吸不全と考えられた。

考 察

本症例は先行感染後に両側の視神経、大脳・脳幹部病変、脊髄病変を短期間のうちに発症したため、臨床的には ADEM をもっともうたがったが、脊髄・視神経に壊死をみとめる神経病理学的所見から NMO の可能性が浮上した。保存血清の抗 AQP4 抗体が陽性で、免疫組織学的に GFAP および AQP4 免疫原性の欠落と MBP が比較的保たれる所見が NMO と矛盾せず、本例を NMO と診断した。

臨床的には、ADEM は先行感染あるいはワクチン接種後に中枢神経系に炎症性脱髄病変が亜急性、多巣性に発症する疾患である。一方、NMO のうち本例のように数週間の経過で視神経炎、脊髄炎を相次いで発症する症例は Devic 病とされる。Devic 病は本来 NMO と同義であるが、発端となった 1894 年の Devic による第一例では視神経と脊髄の病変がほぼ同時に発症し単相性のうちに死亡する経過をたどったことから、NMO のうち単相性の経過で重度の視神経脊髄障害をきたし

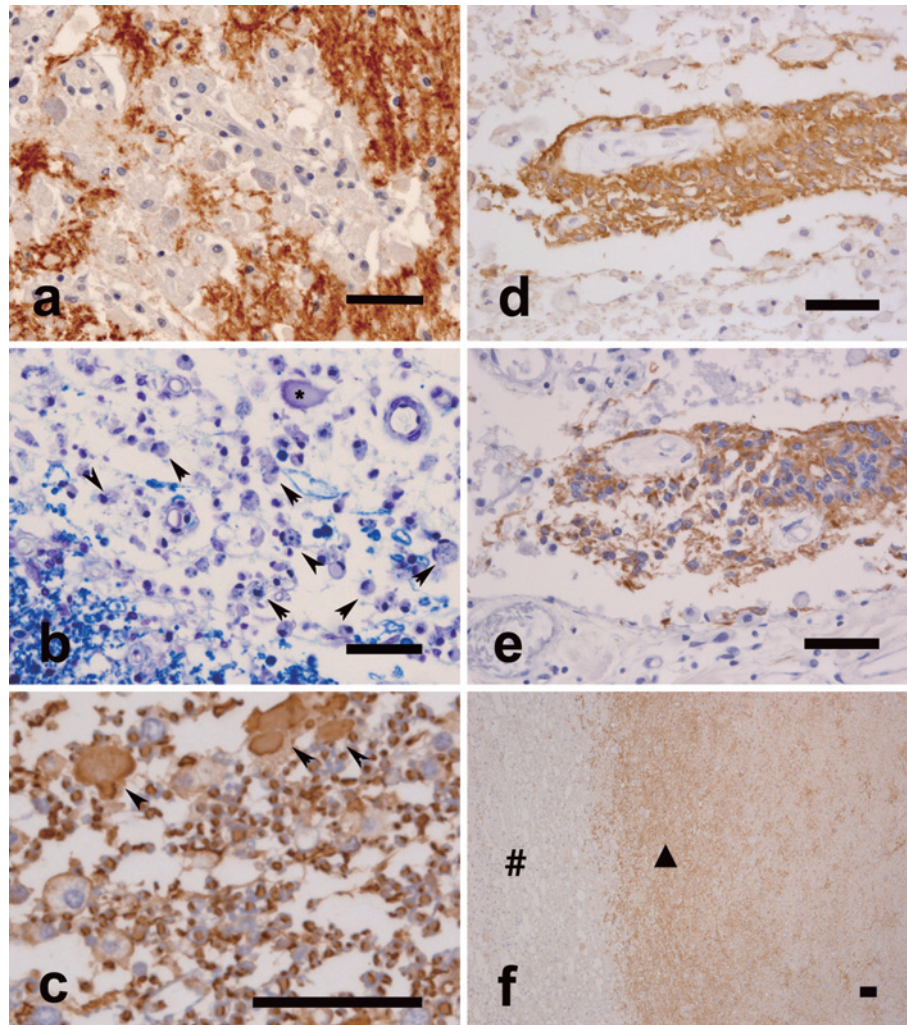


Fig. 5 a: Minute necrotic foci in the pontine base, b: necrosis involving the anterior horn of the thoracic spinal cord (arrowheads: macrophages and asterisk: remaining anterior horn cells), c: pontine base (arrowheads swollen axons), d and e: posterior funiculus of the upper thoracic cord, and f: pontine base (#: lesion; ▲: upregulation of aquaporin4 (AQP4) at the margin). a: myelin basic protein (MBP) IHC, b: Klüber-Barrera (KB) staining, c: neurofilament IHC, d and e: AQP4 IHC, and f: glial fibrillary acidic protein (GFAP) IHC. Bars: 50 μ m.

予後不良の疾患をさすこともある。Devic 病では男性例もまれではなく、先行感染を有する例も 30～50% 程度みられるとする報告もあり、post infectious disease としての特徴も持つことが指摘されてきた²⁾⁷⁾。

視神経炎に注目すると、本例のような両側視神経炎は単相性の NMO においてしばしばみられる症状ではあるが²⁾、ADEM と MS との鑑別においては ADEM の特徴的所見としても認識されており^{3)～6)}両側視神経炎も NMO と ADEM に共通する臨床的特徴として注意が必要である。

脳病変に関しては、ADEM の脳病変は境界不鮮明で、大脳では皮質下から深部白質にかけて比較的対称性にみられ、テント下病変が多いことも特徴³⁾⁵⁾とされており、本例の脳病変と一致する部分も多い。一方、NMO では発症時の多発頭蓋内病変は 2006 年の診断基準⁸⁾において除外項目となっている。

しかし、近年 NMO で脳病変の報告が相次ぎ、最近の review では約 60% に脳病変がみられると記載されるなどまれではないことが明らかにされてきた⁹⁾¹⁰⁾。先行感染をともなう発症し、脳病変をともなう単相性 NMO 症例では、うたがって抗 AQP4 抗体の検索をおこなわないかぎり ADEM と臨床的に鑑別することはほとんど不可能と考えられる。

病理学的には、NMO の病理所見の特徴は、脊髓・視神経の高度の脱髄、浮腫、壊死性変化、空洞形成であると報告されている。また、急性期脊髓病変では血管周囲に単核球や多核球の浸潤、その後の活動性脱髄期病変では大食細胞浸潤がみられる¹⁾¹⁰⁾。一方、ADEM の病理所見の特徴は、血管周囲の単核球浸潤をともなう炎症性脱髄であり軸索は比較的保持される³⁾。本例では、軸索障害は高度で ADEM とはことなる。ADEM に特徴的な血管周囲の炎症性脱髄の所見はみとめなかった。

免疫組織学的には、病変部で AQP4 と GFAP の免疫原性の欠落と MBP が比較的保たれる所見をみとめ NMO の所見¹⁾と一致した。一方、ADEM において AQP4, GFAP について免疫組織学的検討をおこなった報告はこれまでみられないが、鑑別に免疫組織学的検討も有用である可能性がある。本例では既報¹⁾とことなり、脊髄軟化病巣内の一部の血管周囲性に AQP4 や GFAP 陽性の細胞集団がみられ、橋軟化病巣周囲には AQP4 免疫原性の増強がみられた。この所見についてはアストロサイトの再生を観察している可能性が考えられた。また軟化巣内外で腫大した反応性アストロサイトはほとんどみとめられなかった。すなわち本症例の軟化病巣の形成は一次的脱髄によるものではなく、アストロサイトが一次的に障害を受けたことによる病変形成を示唆している¹¹⁾と考えられた。本症例の軟化巣では AQP4 と GFAP の免疫原性の消失がび漫性にみられるが、軟化巣中の微小壊死病巣は散在していた。アストロサイトにおける AQP4 と GFAP のび漫性の免疫原性の低下が病変の初期変化で、障害が強くなるにしたがって、アストロサイト周囲のオリゴデンドログリアや髄鞘、神経細胞までも巻き込んで顕微鏡的な微小壊死病巣を形成していくという過程が考えられた。

視神経や長大な脊髄病変がみられる例においては、年齢、性別、先行感染の有無、大脳・小脳・脳幹病変の有無などにかかわらず NMO の可能性を念頭に置き検索するべきと考えた。

謝辞：抗 AQP4 抗体を測定していただいた金沢医科大学 田中恵子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 2) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
- 3) Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenic features. *Neurol Clin* 2008;26:759-780.
- 4) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123:2407-2422.
- 5) Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol* 2008;28:84-94.
- 6) Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (Suppl 1):i22-i28.
- 7) 藤原一男, 宮澤イザベル, 中島一郎ら. Neuromyelitis optica (Devic 病)—原典とその今日的意義. *神経内科* 2002; 56:306-311.
- 8) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 9) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
- 10) Pittock SJ. Neuromyelitis optica: A new perspective. *Semin Neurol* 2008;1:95-104.
- 11) Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO. *Neurology* 2010;75:208-216.

Abstract

An autopsied case of postinfectious neuromyelitis optica in an 84-year-old man

Shun'ichi Satoh, M.D., Ph.D.¹⁾, Kennichi Hoshi, M.D., Ph.D.¹⁾, Masahide Watanabe, M.D., Ph.D.²⁾,
Akiyo Hineno, M.D.³⁾, Kiyomitsu Oyanagi, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Hiroyuki Yahikozawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagano Red-cross Hospital

²⁾Department of Pathology, Nagano Red-cross Hospital

³⁾Department of Neurology, Shinsyu University School of Medicine

⁴⁾Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinsyu University School of Medicine

An 84-year-old man presented with acute bilateral visual impairment 2 weeks after an upper respiratory tract infection. A few days later, he developed left hemiparesis, followed by paraplegia. The brain magnetic resonance imaging (MRI) showed high-intensity lesions in the right cerebellum, pons, left and right corona radiata, and right putamen. The diffusion weighted image also showed these high-intensity lesions. The spinal MRI showed an edematous, longitudinally extensive, cord lesion at the C5-Th6 level of the spine. Intravenous corticosteroid therapy was initiated, but the patient showed mild improvement. Although methylprednisolone pulse therapy was administered 5 times, he continued to present with clinical relapse and died on day 50. Anti-aquaporin-4 (AQP4) antibodies were detected in the patient's serum. Autopsy findings showed necrotic lesions at the spinal cord, brain, and optic chiasma and nerves. An immunohistopathological study showed the loss of AQP4- and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive cells, with relatively preserved myelin basic protein (MBP)-positive myelin in the necrotic lesions. We diagnosed the patient as having neuromyelitis optica (NMO) because of the seropositivity for anti-AQP4 antibodies and on the basis of above-mentioned other immunohistochemical findings. It is difficult to distinguish NMO from ADEM clinically, when the patient has a preceding infection. NMO should be considered in patients with multifocal lesions in the central nervous system who have prominent myelitis and optic neuritis, irrespective of the postinfectious onset of the lesions and the sex and age of the patient.

(Clin Neurol 2011;51:583-589)

Key words: neuromyelitis optica, aquaporin 4, Devic's disease, postinfectious encephalomyelitis