

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

中野 健¹⁾ 藤本 武士^{2)*} 福田 安雄²⁾ 高橋 利幸³⁾ 神林 崇⁴⁾

要旨：症例は 31 歳女性である。26 歳時に左球後視神経炎で発症し，以後視神経炎 2 回・脳脊髄病変 3 回の再発をくりかえし，ステロイド治療がおこなわれていた。2009 年 10 月下旬，全身倦怠感と発熱を訴え，著明な低ナトリウム血症もみとめたため緊急入院した。諸検査より抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) が示唆され，また発熱・過眠が持続するため頭部 MRI を施行したところ両側視床下部に T₂ 強調および FLAIR 画像で高信号域をみとめた。抗アクアポリン 4 抗体陽性で，視神経炎および 3 椎体を越える脊髄病変の既往も判明し，視神経脊髄炎 (NMO) と診断した。NMO に SIADH と過眠を合併した症例はまれであり，貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2011;51:599-602)

Key words：視神経脊髄炎，抗利尿ホルモン分泌不適合症候群，抗アクアポリン 4 抗体，過眠症，オレキシン

症 例

症例：31 歳，女性

主訴：全身倦怠感，嘔気

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2004 年 4 月上旬，左眼視力低下と眼球運動痛を自覚し眼科にて左視神経炎と診断され，ステロイドパルスを施行。中心暗点は残存したものの症状は軽減した。

同年 8 月，複視やふらつき・左上下肢不全麻痺および異常感覚が出現。MRI では，頸髄 (C2~4 レベル) と橋被蓋から右中小脳脚に T₂ 高信号域をみとめた (Fig. 1a and 1b)。2005 年 7 月と 10 月に回転性めまいが出現，第 4 脳室後方や延髄左背側にそれぞれ FLAIR で高信号域をみとめた。2009 年 4 月には右球後視神経炎で入院した。いずれもステロイドパルスをおこない症状は軽快した。その後はプレドニゾロンを内服し，外来にて漸減した。

2009 年 10 月下旬より発熱，嘔気が出現し抗生剤を処方されたが改善なく，6 日後再受診し低ナトリウム血症をみとめたため，同日神経内科へ入院した。

入院時一般身体所見：体温 37.2℃，血圧 104/70mmHg，脈拍 67 回/分・整，脱水や乾燥症状はなく，胸腹部に異常をみとめなかった。

入院時神経学的所見：意識清明ではあったが，眠気の訴え

があり，夜間睡眠時間の延長と昼間の傾眠傾向をみとめた。眠気尺度評価 Epworth-Sleepiness scale (ESS) 12 点と高得点であったが，夜間睡眠時無呼吸や情動脱力発作はみられなかった。

左眼の中心暗点以外は，神経局所異常をみとめなかった。

検査所見：血液検査では Na 106mEq/L，K 3.1mEq/L，Cl 75mEq/L と高度の電解質異常をみとめ，血漿浸透圧は 221 mOsm/kg と低値，抗利尿ホルモンは 5.8pg/ml と高値を示した。尿浸透圧は 264mOsm/kg と血漿浸透圧より高値で，尿中 Na は 51mEq/L と排泄が持続していた。炎症反応はみとめなかった。自己抗体は抗核抗体 49.3 倍，抗 SS-A 抗体 98.3 I.D. と陽性であったが，涙液および唾液分泌量は正常範囲で，その他の自己抗体は陰性であった。リゾチーム 4.2μg/ml，ACE 6.5 U/L と正常であった。後日，抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体が陽性 (抗体価：256 倍) と判明した。脳脊髄液検査では細胞数，蛋白量は正常で，オリゴクローナル IgG バンド，ミエリン塩基性蛋白はともに陰性であった。脳脊髄液オレキシン濃度は 187.2pg/ml と中間値であった。

画像検査：脳 MRI では両側視床下部に左右対称性に T₂ 強調，FLAIR，拡散強調で高信号，T₁ 強調でやや低信号を呈する病変をみとめた (Fig. 1c and 1d)。造影効果はみとめなかった。脊髄をふくむその他の中枢神経領域には異常をみとめなかった。頸部～骨盤 CT 検査で悪性疾患をうたがう所見はなかった。

*Corresponding author: 佐世保市立総合病院 [〒857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9 番地 3]

¹⁾ 佐世保市立総合病院内科

²⁾ 同 神経内科

³⁾ 東北大学神経内科学教室

⁴⁾ 秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野

(受付日：2010 年 10 月 20 日)

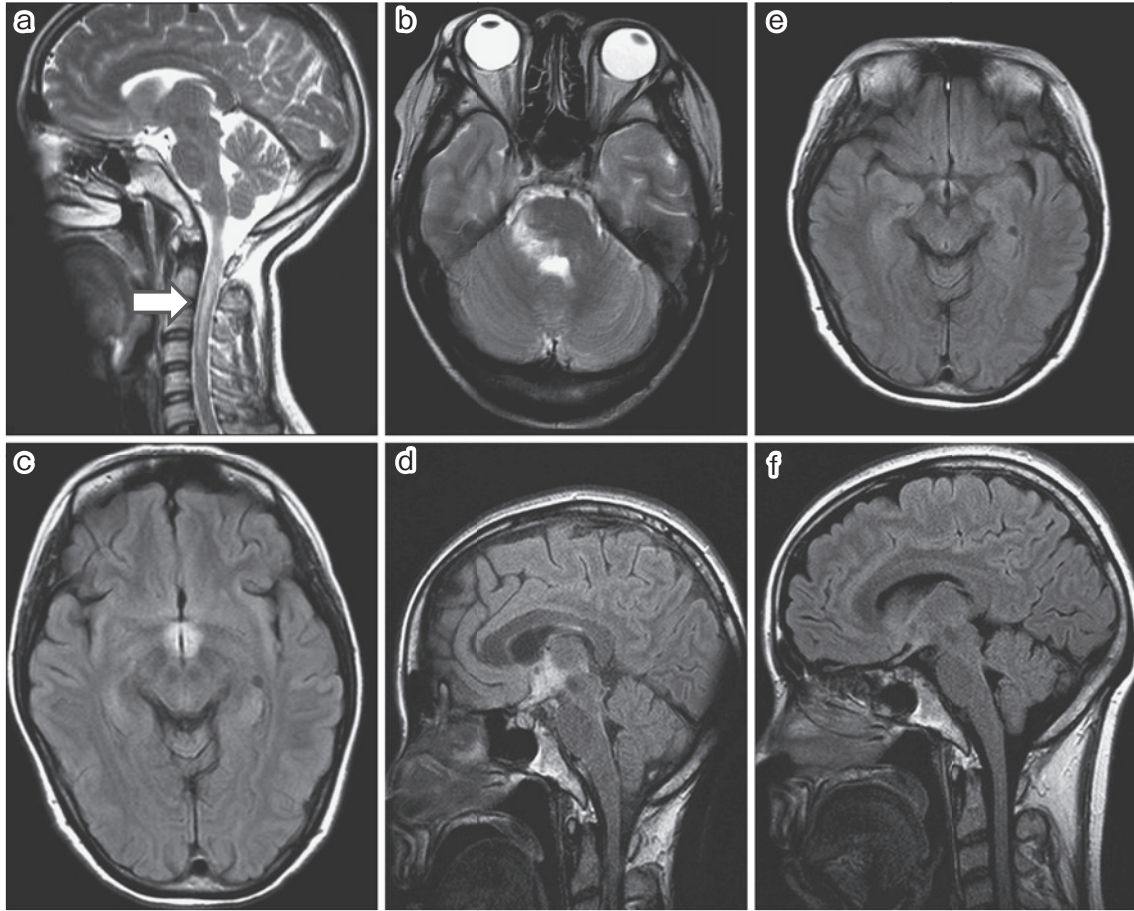


Fig. 1 Lesion showing high signal intensity is seen extending longitudinally in the cervical region of the spinal cord on a sagittal image (1a; arrow); a lesion is also observed in the right middle cerebellar peduncle on a transverse image (1b). Fluid attenuated inversion recovery (1c-1f): Lesions showing high signal intensity were observed on both sides of the hypothalamus on admission (1c and 1d), and 4 months later, the high signal intensity of hypothalamic lesions were markedly diminished (1e and 1f).

入院後経過：輸液による電解質補正と、発熱に対する抗生剤治療をおこなった。ステロイドパルスはおこなわなかったが、2週間ほどで電解質は正常化し、嘔気・過眠も徐々に改善しADHも正常化し、入院32日目に退院した(Fig.2)。その15日後左視神経炎の再発をみとめ再入院し、ステロイドパルスをおこない、プレドニゾロンを25mgに増量した。この時点では日中の眠気の訴えはほぼ消失しており(ESS2点)、脳脊髄液オレキシン濃度は230.1pg/mlと正常値となっていた。4カ月後のMRI所見では入院時にみとめていた両側視床下部の左右対称性病変はほぼ消失していた(Fig.1e and 1f)。

考 察

2006年Wingerchukらは、抗AQP4抗体陽性をふくむNMOの新たな診断基準を提案したが本例はその基準を満たしていた¹⁾。今回の画像所見において特徴的であったのは、MRIでみとめられた両側視床下部左右対称性病変である。

NMOにおいて第3脳室周囲の間脳病変を呈したとの報告が散見されるが、頻度としては比較的まれとの報告(3症例/60例)もある²⁾³⁾。しかし、同報告での3症例における視床下部病変は非常に類似しておりNMOに特異的なものであることが示唆されている。またNMOでは視床下部や延髄背側(最後野)など血液脳関門がなく、AQP4が豊富に発現する部位に病巣が出現する傾向がある²⁾⁴⁾。血液検査での特徴は顕著な低ナトリウム血症を呈したことである。これは血液・尿検査結果よりSIADHによる低ナトリウム血症と考えられた。NMOにSIADHを合併した症例報告はわれわれが検索したかぎりでは1例のみであったが⁵⁾、MSとして報告されている症例で視床下部に病巣をみとめSIADHをきたしたとの記述は散見される⁶⁾⁷⁾。画像上の評価は困難であるが、抗利尿ホルモン分泌を司るとされる視索上核に機能障害を与えている可能性は十分に考えられる。本例の過眠・昼間の眠気の原因として睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー、低ナトリウム血症による意識障害は否定的で、視床下部病変による覚醒異常が考えら

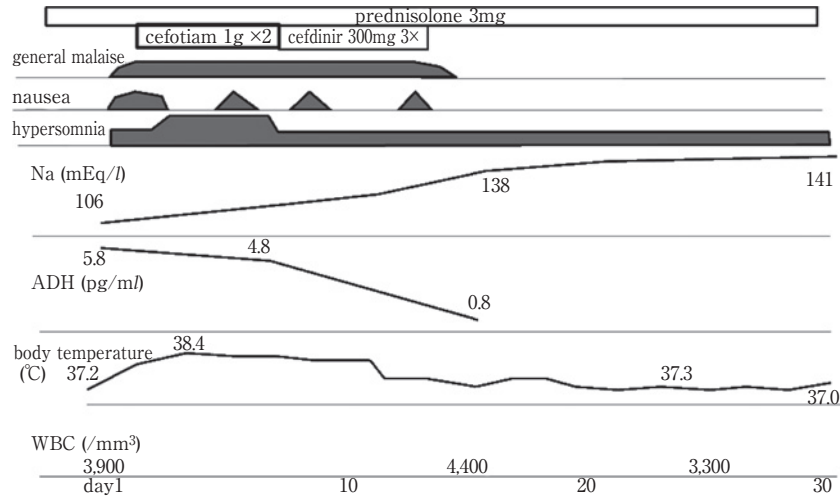


Fig. 2 Clinical course with laboratory findings.

Hyponatremia improved with a decrease in antidiuretic hormone (ADH) levels for 2 weeks.
ESS: Epworth Sleepiness Scale.

れた。なお、本例で注目すべきは眠気の訴えが残っていた時期（入院 24 日目、ESS 4 点）の脳脊髄液オレキシン濃度は中間値であったが、眠気改善後のオレキシン濃度は正常値と改善傾向がみられたことである。神林らは視床下部病変により過眠症状を併発した多数の症例について検討しており、いずれの症例においても脳脊髄液オレキシン濃度が低値を示したことから、オレキシン神経が障害されたことによる 2 次性の過眠症と考察している⁸⁾。また、その中で MS による視床下部病変により過眠症をきたした 6 症例において、抗 AQP4 抗体を検索したところ、半数の 3 例で同抗体が陽性であったと報告している⁸⁾。その後、抗 AQP4 抗体陽性で過眠を呈し、両側視床下部病変、脳脊髄液オレキシン低値を示した症例報告がなされ、これらはいずれもステロイド治療により神経症状、過眠ともに改善した⁹⁾¹⁰⁾。以上の特徴は本症例の経過とほぼ同様であり、本症例の過眠が視床下部病変によることが示唆された。

本例の要旨は第 189 回 日本神経学会九州地方会（2010.3.27 福岡）にて発表した。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 2) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localizes at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
- 3) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormali-

ties in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.

- 4) 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.
- 5) Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, et al. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics* 2008;122:e1039-e1047.
- 6) Sakai N, Miyajima H, Shimizu T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with multiple sclerosis. *Intern Med* 1992;31:463-466.
- 7) Tsui EY, Yip SF, Ng SH, et al. Reversible MRI changes of hypothalamus in a multiple sclerosis patient with homeostatic disturbances. *Eur Radiol* 2002;12:S28-S31.
- 8) 神林 崇, 近藤英明, 中村道三ら. 視床下部病変によりオレキシン神経障害を来して生じた 2 次性過眠症. *睡眠医療* 2008;2:157-164.
- 9) Nozaki H, Shimohara 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) Kanbayashi T, Shimohara 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.

Abstract**Neuromyelitis optica with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hypersomnia associated with bilateral hypothalamic lesions: A case report**

Takeshi Nakano, M.D.¹⁾, Takeshi Fujimoto, M.D.²⁾, Yasuo Fukuda, M.D.²⁾,

Toshiyuki Takahashi, M.D.³⁾ and Takashi Kanbayashi, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Sasebo City General Hospital

²⁾Department of Neurology, Sasebo City General Hospital

³⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

⁴⁾Department of Psychiatry, Akita University School of Medicine

A 31-year-old woman with a 5-year history of recurrent optic neuritis and encephalomyelitis underwent repeated steroid therapy. She developed general malaise and fever in October 2009. Laboratory tests revealed marked reduction in serum Na (106 mEq/L). Because the plasma osmotic pressure was lower than the urinary osmotic pressure and the serum antidiuretic hormone (ADH) level was elevated, she was diagnosed with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Magnetic resonance imaging (MRI) revealed high signal intensities on symmetrical T₂ weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images of both sides of the hypothalamus. The serum samples tested positive for the antibody to aquaporin-4 (AQP4). Previously conducted cervical MRI had revealed a longitudinally extending lesion in the cervical cord, and brain MRI had revealed brainstem lesions. We diagnosed the patient with neuromyelitis optica (NMO) according to the revised diagnostic criteria for NMO proposed by Wingerchuk in 2006. Furthermore, she complained of excessive daytime sleepiness. The concentration of orexin in the cerebrospinal fluid was mildly reduced and the orexin levels returned to normal when her sleepiness decreased. ADH and orexin neurons localized in the hypothalamus; hence, we considered the above-mentioned symptoms to be caused by bilateral hypothalamic lesions.

(Clin Neurol 2011;51:599-602)

Key words: neuromyelitis optica, inappropriate secretion of antidiuretic hormone, anti-aquaporin-4 antibody, hypersomnia, orexin
