

## 発症早期の血漿交換療法が奏効した視神経脊髄炎関連疾患の1例

神田 綾<sup>1)</sup> 金子 鋭<sup>1)\*</sup> 朝山 真哉<sup>1)</sup>  
 藤田 賢吾<sup>1)</sup> 日下 博文<sup>1)</sup>

要旨：症例は39歳女性である。嘔吐と難治性吃逆が先行し、その後、嚥下・構音障害、舌下神経麻痺が進行したため第30病日に入院した。頭部MRIでは延髄背側にFLAIR高信号域をみとめ、病歴と病変から視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と診断した。メチルプレドニゾロンパルス治療開始後も嚥下障害の増悪をみとめたことから、第32病日より血漿交換療法 (plasma exchange therapy; PE) を追加したところ、3回目のPE終了後より症状は改善した。その後に抗アクアポリン4抗体陽性が判明した。NMOSDは不可逆的な経過を呈することがあり、ステロイド治療抵抗性の症例には早期からPEを選択し、神経障害を最小限におさえる必要があると考える。

(臨床神経 2015;55:41-44)

Key words：視神経脊髄炎、嘔吐、吃逆、ステロイド治療抵抗性、血漿交換療法

## はじめに

視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は Wingerchuk らによって2007年に報告され、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) に準じた治療を講じる必要が提唱されている<sup>1)</sup>。NMOの治療は、急性期においてメチルプレドニゾロンパルス療法などの免疫抑制剤が推奨されており、ステロイド治療抵抗性のばあいには血漿交換療法 (plasma exchange therapy; PE) の有用性が報告されている。NMOに特徴的とされる嘔吐や難治性吃逆が先行し、延髄背側に病変をみとめたため、抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体の陽性を確認する前にNMOSDと診断し、入院3日目から開始したPEが奏効した1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：39歳 女性

主訴：飲み込みにくい、しゃべりにくい

既往歴・家族歴・嗜好品：特記事項なし。

現病歴：当科入院29日前 (第1病日) に嘔吐が出現し増悪したため、近医を受診し上部内視鏡検査などの検査を受けたが異常なく、第13病日に自然軽快した。第15病日に吃逆が出現し1日中持続したが、数日で改善傾向となった。第23病日に嚥下障害と舌麻痺が出現し固形物を口腔内で移動できず食べられなくなり、その後も徐々に嚥下障害が増悪したこ

とから第29病日に前医を受診した。前医の脳MRIで延髄背側にFLAIR高信号病変をみとめ、翌日にはふらつき、複視、左手指のしびれが出現したことから当科に紹介され、第30病日に緊急入院した。

一般内科学的所見：身長168.9 cm、体重44.8 kg、体温36.5°C、血圧110/81 mmHg、脈拍65/分、胸部腹部に異常なし。

神経学的所見：精神機能は正常、髄膜刺激徴候はない。脳神経では、対光反射は両側正常で簡易フリッカーテストは42/42 Hzであった。診察上は明らかな眼球運動制限はないが、自覚的には両眼視で上方視・左右方視時に複視を訴えた。左向きの水平回旋混合性眼振をみとめ、軟口蓋の挙上不良と口蓋垂の右偏位、構音障害をみとめた。挺舌は半横指で右には口角まで動くが左にはまったく動かせず、舌萎縮はみとめなかった。運動系では、左上肢Barré徴候と左下肢Mingazzini徴候は陽性で、徒手筋力テストは左側で手指の屈曲と伸展、腸腰筋、大腿屈筋群で4+であった。反射系では、四肢の腱反射は正常、Babinski反射は陰性、協調運動障害および膀胱直腸障害はなかった。

入院時検査所見：抗SS-A抗体は陽性であったが、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SS-B抗体、C-ANCA、P-ANCA、可溶性IL-2受容体抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では、細胞数1/μl (単核球)、蛋白17 mg/dl、IgG indexは0.48、ミエリン塩基性蛋白245 pg/ml、オリゴクローナルバンドは陰性であった。入院前日の初回の脳MRIではFLAIR画像で延髄背側に高信号域をみとめた (Fig. 1A1~3) が、造影

\*Corresponding author: 関西医科大学神経内科 (〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1)

<sup>1)</sup> 関西医科大学神経内科

(受付日：2013年11月27日)

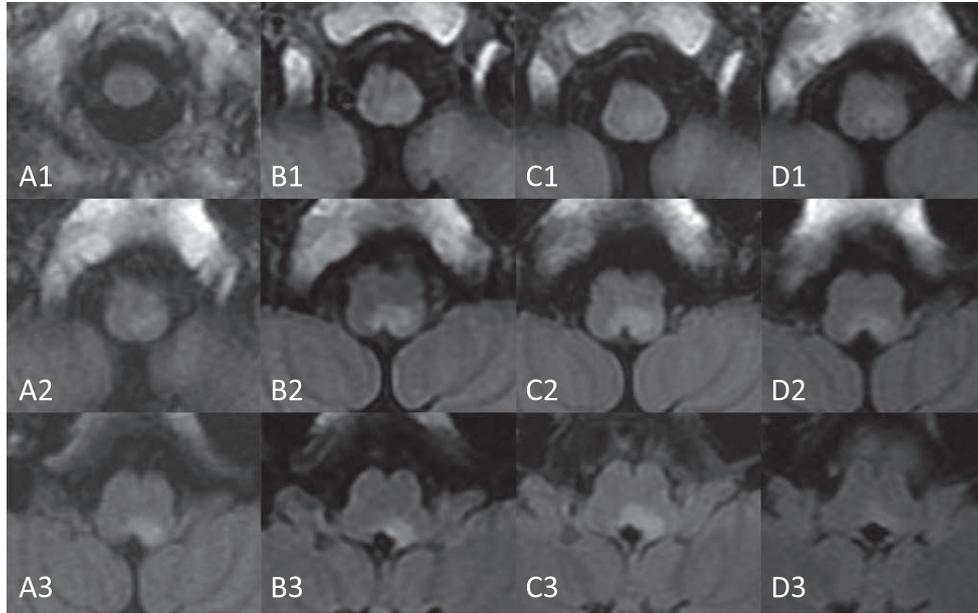


Fig. 1 MRI images of the brainstem (FLAIR).

A1, A2, A3: On the 29th day of illness, a hyperintense lesion was seen in the left dorsal medulla. B1, B2, B3: On admission (30th day of illness), the lesion was exacerbated. C1, C2, C3: After the first course of methylprednisolone pulse therapy and the second plasma exchange, the lesion became further exacerbated. D1, D2, D3: After the third course of methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone (45 mg daily) and the sixth plasma exchange, the lesion became improved.

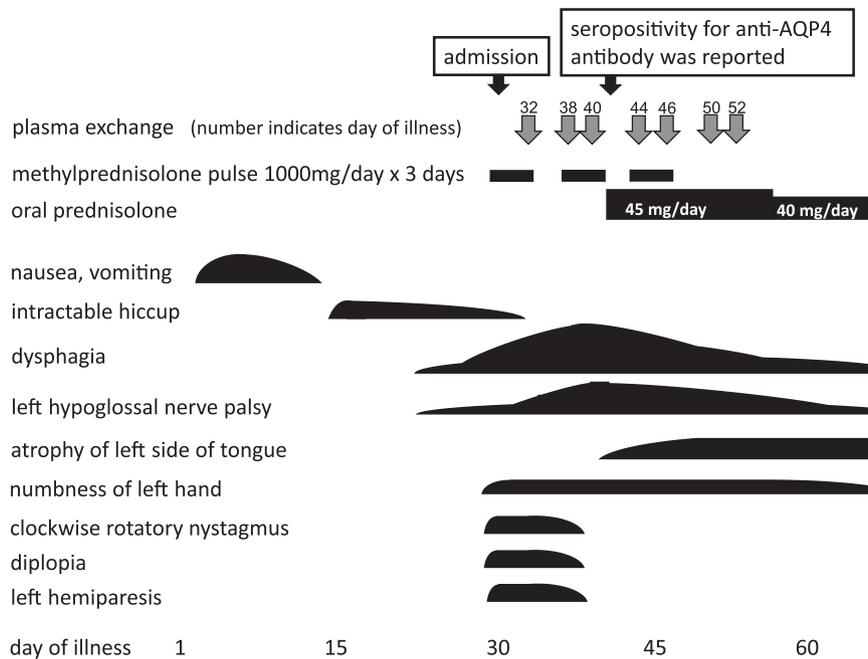


Fig. 2 The clinical manifestations and treatment.

The patient initially developed vomiting and intractable hiccup, followed by progressive dysphagia. The dysphagia was intractable to methylprednisolone pulse therapy, and so a course of plasma exchange therapy was initiated on the 32nd day of illness. After the third plasma exchange, the symptoms began to improve. Thereafter the patient's serum on admission was reported as positive for anti-aquaporin-4 antibody.

される病変はなく、頸椎および胸椎MRIには異常がなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 嘔吐および難治性吃逆が先行し、脳MRIでは延髄背側の病変をみとめたことからNMOSDと判断した。入院当日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日) を開始したが嚥下・構音障害は増悪し、パルス2日目の朝には嚥下ゼリーでもむせるようになり、唾液を誤嚥し、唾液を喀出するようになった。パルス3日目には嚥下障害と舌下神経麻痺はさらに進行し、重篤となったためステロイド治療抵抗性と判断し、パルス3日目 (第32病日) からPE (1回当たり2.25 lの血漿を5%アルブミン製剤で置換) を開始した。その後、第37病日に眼振、複視、左不全片麻痺は消失したが、舌下神経麻痺はさらに増悪し、第37病日に舌の左側は完全麻痺となり右側もほとんど動かなくなった。PE2回終了後の第39病日の頭部MRI画像では病変の拡大をみとめた (Fig. 1C1~3)。舌の左側は第40病日から萎縮した。しかし、2クール目のステロイドパルス療法を終了し3回目のPEをおこない、翌日からプレドニゾロン内服を開始したところ、第41病日から嚥下障害と舌下神経麻痺が改善し始めた。その後、入院時の血清での抗AQP4抗体陽性が判明した。ステロイドパルス療法を計3クールとPEを計7回、プレドニゾロン内服 (45 mg/日) 療法を追加したことにより嚥下障害と舌下神経麻痺は著明に改善し、第50病日の頭部MRIでは病変部の縮小をみとめ (Fig. 1D1~3)、リハビリ病院転院時の第68病日には嚥下障害は普通食をむせずには摂取できる程度にまで改善した。

## 考 察

NMOSDでは嘔吐や難治性吃逆が特徴的な症候であり<sup>2)</sup>、嘔吐や難治性吃逆の責任病巣としては延髄の最後野が知られている。この領域がNMOSDで障害されやすい機序については、脳室周囲にはAQP4の発現量が多く<sup>3)</sup>、そのうち第四脳室周囲には血液脳関門がなく抗AQP4抗体の影響がおきやすいためと考えられている。脳幹の病変部位に疾患特異性はないが、NMOSDでは延髄病変が多い傾向にあるとの報告がある<sup>4)</sup>。本症例では嘔吐や難治性吃逆が先行し頭部MRIでは延髄の第四脳室周囲に病変をみとめ、特徴的な症状と病変からNMOSDと考えた。

NMOSDの病理所見は壊死性変化が強く完全な再髄鞘化はまれであり<sup>5)</sup>、初回で重症かつ永続的な後遺症を残すばあいが少なくない<sup>6)</sup>。本症例のようにステロイド治療抵抗性のNMOSDに対するPEについては有用性が示されており<sup>7)</sup>、Watanabeらはステロイドパルス療法の無効のNMO-IgG陽性患者6例に対しPEを施行し、3例で明らかな改善があったと報告している<sup>8)</sup>。急性増悪期のNMOでは早期にPEをおこ

なった症例で有効例が多い<sup>9)10)</sup>が、その開始時期について一定の見解は確立されておらず、ステロイドパルス療法で回復がなければ翌週からPEを開始するとの意見もある<sup>6)</sup>。

本症例は入院当日から開始したステロイドパルス療法だけでは嚥下障害と舌下神経麻痺が進行したことからステロイド治療抵抗性と判断し、入院3日目からステロイドパルス療法と併用してPEを開始したことにより症状の進行をおさえることができたと考える。NMOSDの病変には不可逆的な一面があり、診断が確定されたら可及的早期に有効な治療法の積極的選択が望まれる。

謝辞：本症例の抗AQP4抗体測定にご協力くださいました東北大学医学部神経内科高橋利幸先生に深謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
- 2) Mitsu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
- 3) Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
- 4) Lu Z, Zhang B, Qiu W, et al. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6:e22766.
- 5) Mitsu 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.
- 6) Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:922-930.
- 7) Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-886.
- 8) Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
- 9) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
- 10) Llufrui S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949-953.

**Abstract****Successful treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder  
by early initiation of plasma exchange**

Aya Koda, M.D.<sup>1)</sup>, Satoshi Kaneko, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Shinya Asayama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Kengo Fujita, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hirofumi Kusaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kansai Medical University

A 39-year-old woman initially developed vomiting and intractable hiccup, followed by progressive dysphagia, dysarthria and hypoglossal nerve palsy. She was admitted to our department on the 30th day of illness. MRI-FLAIR images of the brain revealed a hyperintense lesion in the dorsal medulla. A diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) was entertained according to the clinical course and the MRI images. The dysphagia was intractable to methylprednisolone pulse therapy, and so a course of plasma exchange therapy was initiated on the 32nd day of illness. After the third plasma exchange, the symptoms began to improve. Thereafter the patient's serum on admission was reported as positive for anti-aquaporin-4 antibody. Considering the irreversible nature of NMOSD pathology, early initiation of plasma exchange therapy is recommended to minimize the lesion in the case of steroid-refractory NMOSD patients.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:41-44)

**Key words:** neuromyelitis optica, vomiting, hiccup, steroid-refractory, plasma exchange

---