

ステロイド依存的に画像上再発を繰り返した成人発症 multiphasic disseminated encephalomyelitis の 1 例

杉村 容子¹⁾²⁾* 木下 允¹⁾ 深田 慶¹⁾
井上貴美子²⁾ 藤村 晴俊²⁾ 狭間 敬憲¹⁾

要旨：症例は 64 歳男性。強直性痙攣、異常行動で発症した。頭部 MRI にて一部出血を伴う散在性の大脳白質病変をみとめ、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) と診断しステロイド療法を施行したところ、病変は消失した。ステロイド投与の減量に伴い新規病変の再発を繰り返し、脳生検では浮腫性変化、血管周囲の炎症細胞浸潤、高度の脱髄変化を伴っていた。成人発症の multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM) は多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) をはじめとする他の自己免疫性中枢疾患との鑑別が困難であり病理学検討と共に報告する。

(臨床神経 2016;56:846-851)

Key words : multiphasic disseminated encephalomyelitis, ADEM, ステロイド

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) はワクチン接種や先行感染などにより惹起された免疫応答により引き起こされる中枢神経脱髄疾患である。通常単相性であるが初回発作から 3 ヶ月以降に新規症状や画像上の再発をみとめる多相性散在性脳脊髄炎 (multiphasic DEM; MDEM) が報告されており、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) など他の自己免疫性中枢疾患との鑑別に難渋することがある^{1)~5)}。ADEM は免疫感作がされやすい小児に多い疾患であり、再発をみとめる割合は 10% 程度と報告されているが²⁾、成人における発症例は極めて稀である。今回我々は、ステロイド依存性の経過をとった成人発症 MDEM の症例を経験したので、臨床的特徴および病理所見を検討する。

症 例

症例：64 歳、男性

主訴：全身性強直性痙攣、異常行動

既往症：前立腺肥大

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：発症 1 年以内のワクチン接種なし、先行感染なし。

現病歴：2013 年 5 月下旬、自宅にて立位で無動状態となっていたところを妻に発見され、その後全身性強直性痙攣発作

が出現したため、近医救急病院に搬送された。頭部 CT にて右前頭葉、左側頭葉に低吸収域をみとめ脳梗塞と診断を受け、強直性痙攣発作に対しては、症候性てんかんの診断でゾニサミド 200 mg/日 を導入された。その後は軽度の非流暢性失語が残したが日常生活に支障はなく、痙攣発作の再燃もなかった。同年 7 月下旬、再度全身性強直性痙攣発作をみとめ近医脳神経外科病院に救急搬送された。意識レベルの改善後に不穏状態となったため脳炎発症を疑われ当院転院となった。

転院時現症：身長 171 cm、体重 68.3 kg。体温：36.3°C、血圧：116/66 mmHg。脈拍：59 bpm、SPO₂ 98% (room air)。意識は錯乱状態であり、見当識障害、記憶障害、被害妄想をみとめた。身体診察には非協力的であったが、明らかな脳神経障害、運動機能障害はみとめなかった。腱反射は正常、病的反射はなかった。

検査所見：血液検査では血算、凝固系に特記所見はなく、生化学検査では AST 178 IU/l、ALT 46 IU/l、LDH 742 IU/l、CK 19,788 IU/l と異常をみとめたが輸液を負荷するとともに正常値に改善した。免疫学的検査では抗核抗体、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の上昇はなかった。頭部 MRI では T₂ 強調および FLAIR 画像にて右前頭葉、左側頭葉白質に高信号領域の散在をみとめ、T₂* 強調画像では同部位の脳溝に沿った低信号をみとめた。また頭部造影 MRI では明らかな造影効果はみとめられなかった (Fig. 1a~d)。脳脊髄液検査は水様透明、細胞数 単核球 4/mm³、蛋白 43 mg/dl、糖 61 mg/dl、

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒 560-0045 大阪府豊中市刀根山 5-1-1]

¹⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received May 10, 2016; Accepted October 5, 2016; Published online in J-STAGE on November 12, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000902

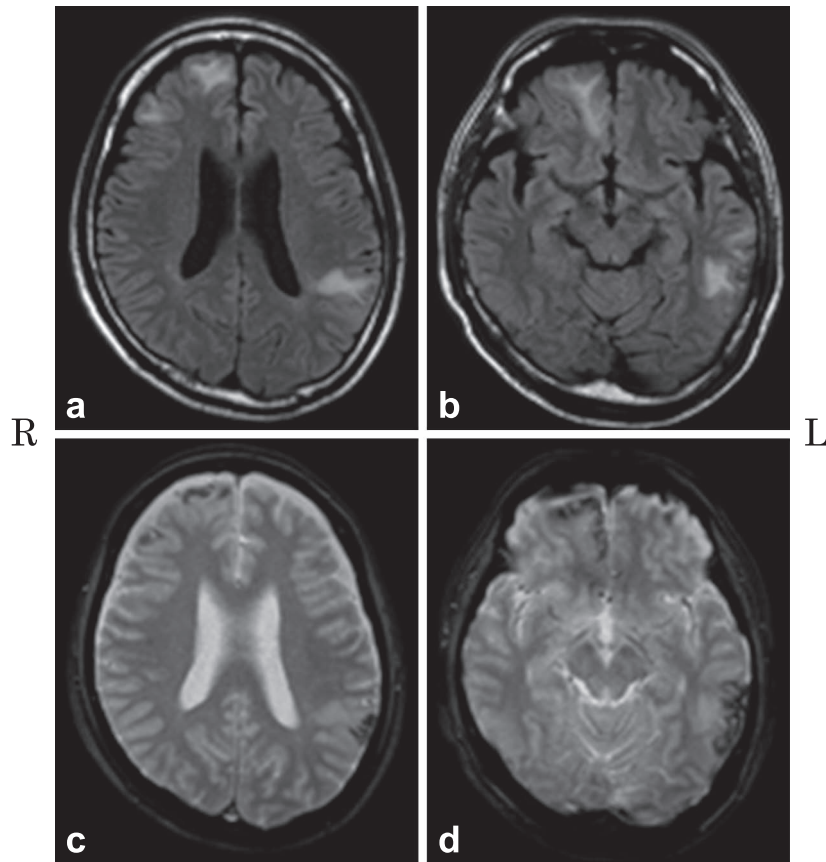


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

(a, b) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images on admission revealed disseminated high intensity lesions at the white matter (TR 7,360 ms, TE 120 ms). (c, d) T_2^* -weighted images exhibited low signal intensity along the cortical lesions where FLAIR images showed high intensity signal (TR 760.589 ms, TE 23.015 ms).

IgG index 0.64, ミエリン塩基性蛋白 (MBP) < 31.3 pg/ml, オリゴクローナルバンド陰性であった。入院時の血清中抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体は後日の測定では陰性であった。

経過：転院後、臨床症状および画像所見より ADEM と診断しメチルプレドニゾン (methylprednisolone; mPSL) 1 g/日 3 日間のパルス療法を施行した。暴力的な行動がみられたためにハロペリドールを使用し鎮静したが、ステロイド投与した翌日より暴力的な行動が消失し、3 日目には通常の会話が可能となったためハロペリドールを中止した。経口プレドニン (prednisolone; PSL) 35 mg/日にて後療法を継続し、2 週間後に撮像した頭部 MRI では白質病変の消失をみとめた (Fig. 2a)。経口 PSL を漸減し、臨床症状上も再発がなかったため同年 10 月 (発症後 5 ヶ月後) に経口 PSL を中止とした。2014 年 4 月 (発症 11 ヶ月後) 経過評価目的にて撮像した頭部 MRI では初回と同部位に散在性白質病変をみとめ (Fig. 2b)、同年 9 月には右側頭葉に新規病変の出現をみとめた (Fig. 2c)。脊髄 MRI 画像では、頸髄から腰髄におよぶ全脊髄内に炎症性変化は指摘されなかった。自己免疫性脳脊髄炎の再発と判断し mPSL パルス療法を施行し白質病変の縮小をみとめたが、同時期に施行した末梢血血液検査にてリンパ球異常増多

(4,100/ μ l)、IgM 著増 (1,249 mg/dl) があり、また免疫電気泳動にて IgM κ 型 M 蛋白血症をみとめた。リンパ球異常増多症の精査目的に骨髄穿刺を施行した。またリンパ球異常増多症に伴う白質病変の鑑別を行うため頭部 MRI 画像上病変の残存をみとめていた右前頭葉部より開頭下脳生検を行った (Fig. 3a~f)。同生検結果では病理学的に浮腫性変化および血管周囲の炎症細胞浸潤 (perivascular lymphocytic cuff) をみとめ、髄鞘の高度脱落をみとめる一方、軸索は比較的保たれ炎症性脱髄性疾患に矛盾のない結果であった。免疫染色では CD3, CD20, CD68, CD79a, LCA 陽性細胞が混在してみられ、血管周囲の浸潤細胞および組織内に Ki-67 陽性細胞は少数散在してみられたが、浸潤細胞数に対する陽性率は低かった。また、浸潤細胞は CD138 陰性、抗免疫グロブリン抗体に対する免疫染色では、IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda いずれも陰性であった。血管炎、血管壁への β アミロイド沈着など他疾患を示唆する所見もみられていない。

骨髄検査では CD138 陽性の形質細胞の増殖をみとめず、体幹造影 CT 上でもリンパ節腫大や肝脾腫はみとめなかったため、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) の合併と考え、経過観察の方針とした。

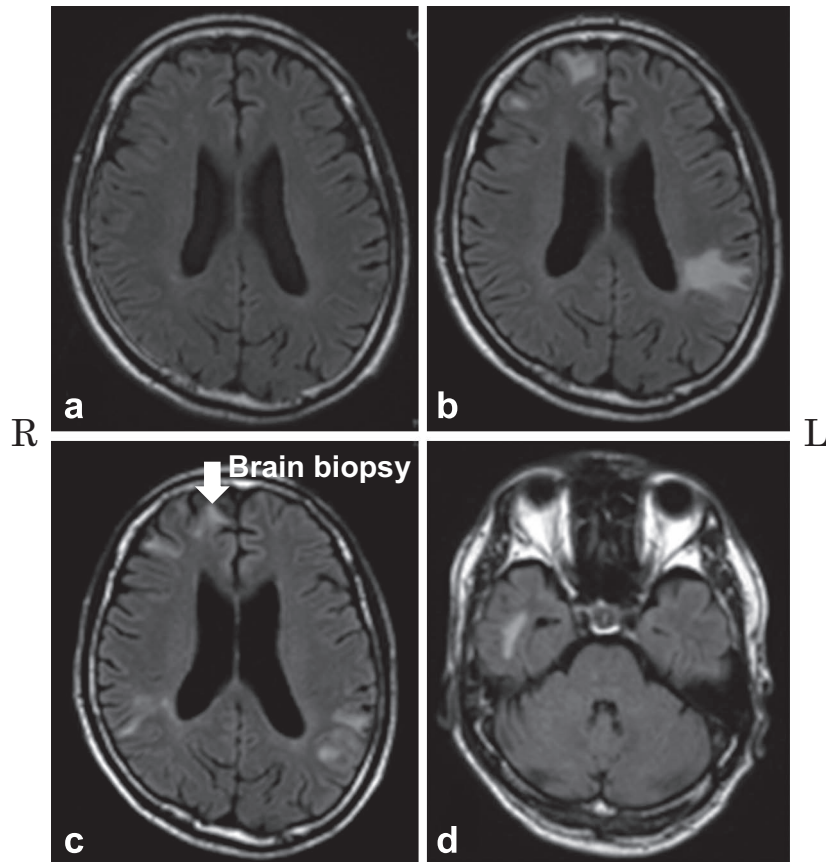


Fig. 2 Relapses and remissions observed on subsequent brain FLAIR images.

(a) Initiation of steroid therapy resulted in complete diminishment of initially detected high intensity signal of the white matter (TR 8,002 ms, TE 123.28 ms). (b) Six months after cessation of oral steroid therapy, recurrent lesions on the same locations on admission were observed (TR 6,000 ms, TE 120 ms). (c) Relapse of the second attack showed a new lesion formation at right subcortical white matter (TR 6,000 ms, TE 120 ms). (d) After reduction of steroid dosage to 12.5 mg/day, a relapsed lesion was observed at right temporal white matter (TR 6,000 ms, TE 120 ms).

再発性白質病変については、ステロイド反応性が良好な経過であったことから再発予防的に経口 PSL 20 mg/日の維持療法を開始した。治療開始に伴い頭部 MRI 上みとめられた残存病変も一旦縮小したが、ステロイド長期内服による副作用予防的に PSL 12.5 mg/日まで漸減したところ再度右側頭葉に再発病変をみとめたため (Fig. 2d)、ステロイド単剤での病勢コントロールが難しいと判断した。経口 PSL 50 mg/日およびアザチオプリン (azathioprine; AZP) 50 mg/日の内服併用を開始し、PSL 30 mg/日まで漸減しているが病変再発はなく安定している (経過 : Fig. 4)。

考 察

本症例は痙攣性発作および異常行動にて発症し、頭部 MRI 上出血を伴う散在性大脳白質病変の再発を繰り返しみとめた患者である。自己免疫性脱髄疾患を考えステロイド療法を行ったところ病変が消失し、ステロイド漸減に伴い病変の再

燃をみとめるなどステロイド依存性を示唆する経過であった。

一般的に ADEM は先行感染やワクチン接種などが誘引となり、急性発症の散在性白質病変をみとめる単相性疾患である。中枢神経症状としては精神症状や異常行動といった脳炎様症状、痙攣発作、両側視神経炎、運動麻痺、髄膜刺激徴候といった多様な症候が報告されているが、特に脳症を示唆する精神症状は MS との鑑別に有用とされており、International Pediatric MS study Group (IPMSSG) による ADEM の診断基準にも含まれる¹⁾²⁾。ADEM の治療においては、エビデンスレベルはまだ不十分であるもののステロイド療法が第一選択とされる。一部の症例においてはステロイド療法に不応であることも報告されているが、ステロイド療法が有効であり経過も良好な例の多いことが知られている¹⁾。本症例は痙攣および精神症状を伴って発症しており、ステロイド療法が著効する特徴があった。

ADEM の中には単相性のものだけでなく多相性の経過をたどる症例があり、MDEM として知られている。Proposed 2012

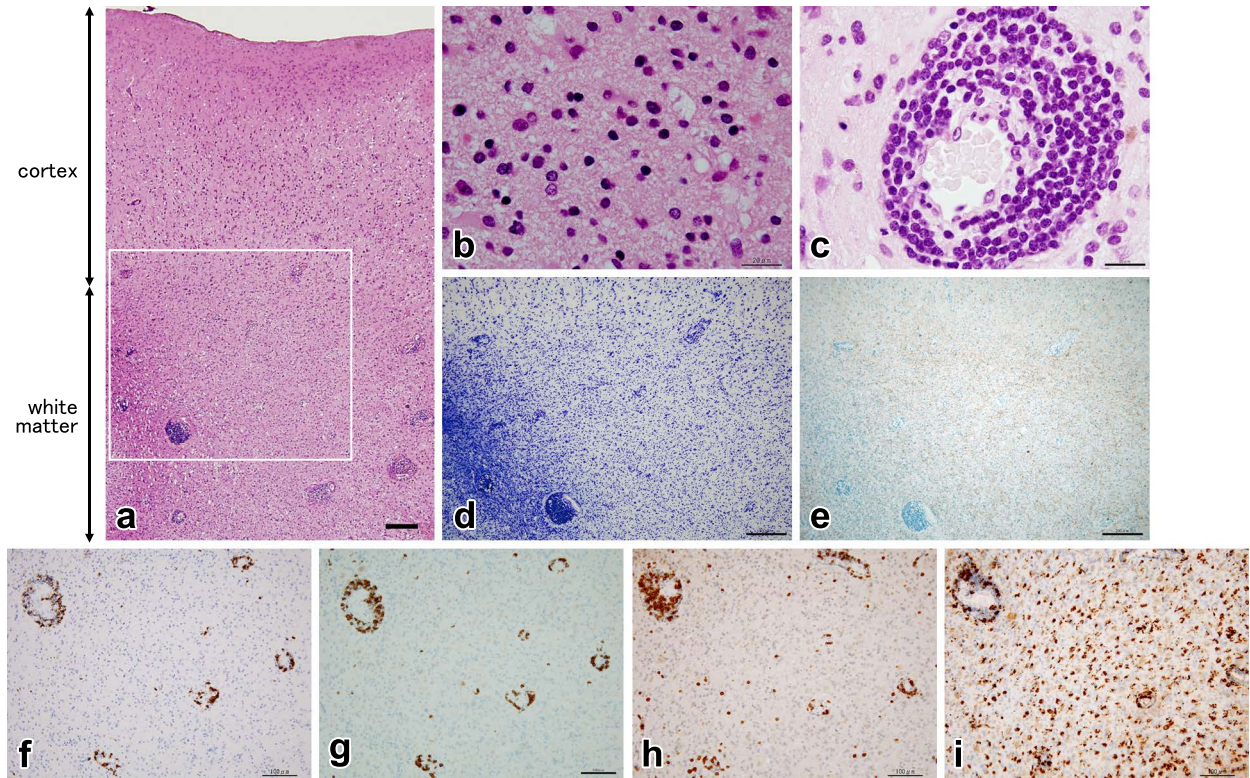


Fig. 3 Histological findings of the lesion at the right frontal lobe.

(a) Hematoxylin and eosin staining of the biopsied sample. Cortex is located at the upper part, and white matter is shown in the lower part of the image (Bar = 200 um). Square-shaped line represents the area magnified in (d, e). (b, c) Edematous changes of the white matter (b) and perivascular lymphocytic cuff (c) observed on hematoxylin and eosin staining (Bar = 200 um). (d, e) Loss of myelin at the white matter on Klüver-Barrera staining (d) and relative preservation of axons observed on immunohistochemical staining with anti-SMI 31 antibody (e) (d, e Bar = 200 um). (f, g, h, i) Immunohistochemical staining of infiltrating lymphocytes with anti-CD20 (f), -CD79a (g), -CD3 (h), -CD68 (i) antibodies (e, f, g, h Bar = 100 um).

IPMSSG criteria²⁾によると、初発症状が出現してから少なくとも3ヶ月以上経過して神経症状が出現した場合、または、頭部MRIで初回と同部位や他部位に病変が出現したADEMをMDEMと定義している。初発時にADEMと診断された成人症例においては30~40%程度の再発が報告されている¹⁾⁵⁾。ADEMはバイオマーカーがないため類似疾患と鑑別することが困難なことも多く、特にMDEMに関しては再発性という類似点からMSとの鑑別が重要になる。MSのMRI所見は脳室周囲や脳梁のプラーク、T₁-black holeが特徴とされるが、ADEMにおいては上記所見は稀であり、さらに灰白質や皮質に病変をみとめられることがMSに比較して多い^{1)~3)}。本症例は境界不明瞭な散在性白質病変でMSの上記特徴と異なると考えられた。ここで、境界不明瞭な病変はneuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)の特徴としても知られているが、本症例は抗AQP4抗体陰性であり、視神経脊髄炎の合併をみとめず、画像上頭蓋内病変の出現部位がNMOSDの好発部位ではないためNMOSDは否定的であった⁶⁾⁷⁾。また本症例は初発時に一部出血を伴っていたが、超急性のADEMにおいても出血を伴うことがあると知られている⁸⁾。以上より、

本症例はMDEMと判断した。

組織学的にはMSが境界明瞭な脱髄病変であるのに対して、ADEMでは境界が不明瞭であることが多く重症な場合には出血や浮腫なども伴う¹⁾⁹⁾。ADEMでは細静脈周囲に脱髄が構成され、マクロファージ主体の炎症細胞浸潤が高度なことが多いとされる。本症例は病理学的にはMSと鑑別することはできないが、浮腫を伴う高度な髄鞘の脱落をみとめ、炎症性脱髄性疾患として矛盾のない所見であった。

ADEMに関する病態機序は明らかでないが、ミエリン構成蛋白に対する自己免疫応答が想定されている。中でもmyelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)に対する自己抗体である抗MOG抗体は脱髄への関与が疑われており、ADEMの症例の約40%程度に検出されている。また抗MOG抗体はMSよりADEMで検出されやすいことから、バイオマーカーの候補としても注目されているが本症例では陰性であった。その他、近年ではN-methyl-D-aspartate (NMDA)やvoltage-gated potassium channelに対する自己抗体もADEM患者にて同定されたとの報告があるが、その病態機序への関与は未だ不明である¹⁾。

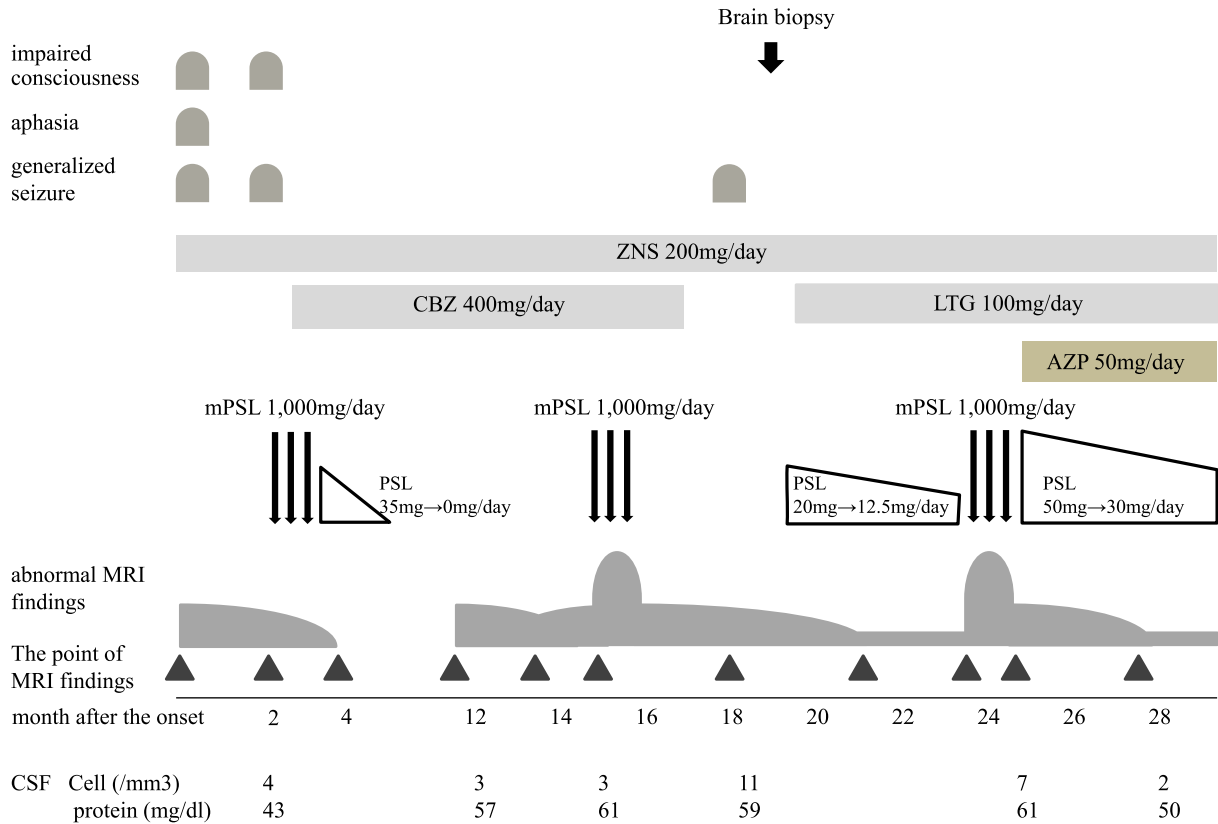


Fig. 4 Clinical course.

ZNS: zonisamide, CBZ: carbamazepine, LTG: lamotrigine, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, AZP: azathioprine. After treatment with intravenous methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days), amelioration of clinical symptoms and recovery of MRI findings were observed. After the withdrawal of oral steroid therapy or during steroid tapering, relapsed lesions were observed as depicted above.

本症例は IgM monoclonal gammopathy があり, Waldenström macroglobulinemia (WM) や MGUS の合併が考えられた。体幹 CT 検査, 骨髓検査の結果から血球系細胞の腫瘍性増殖はみられず MGUS と判断した。また中枢病理所見においても浸潤細胞は CD3, CD20, CD68 などの細胞が混在しており, Bing-Neel 症候群でみられるような WM の lymphoplasmacytoid cells infiltration や IgM の組織への沈着を示唆する所見はなかった。Monoclonal gammopathy に起因する神経症状は末梢神経障害が一般的であるが中枢神経障害の合併も過去に数例報告されている。しかし, 同報告では振戦, 失調や麻痺症状を呈することが多く, 本症例のような精神症状の出現は知られていない。また頭部 MRI 画像上では側脳室周囲やテント下白質病変がみとめられるのみであり, 本症例では monoclonal gammopathy に起因する中枢神経障害は否定的と考えた^{10)~12)}。

ADEM はどの年代にも起こり得る疾患であるが, 成人発症は稀であり報告は少ない。MS など他の自己免疫性疾患との鑑別に難渋することがあるが, MDEM においてはステロイドによる維持療法を必要とすることがあり, 今後も成人発症 MDEM の症例蓄積が重要と思われる。

謝辞: 血清抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体を測定して頂いた東北大学神経内科学分野の高橋利幸先生, 脳生検を施行して頂いた大阪

府立急性期・総合医療センター脳神経外科の西口充久先生, 松岡龍太先生, 組織染色においてご協力頂いた大阪市立大学病態診断・生体機能管理医学講座 桑江優子先生に深謝いたします。

※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) Koelman DL, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. J Neurol 2015; 262:2013-2024.
- 2) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler 2013;19:1261-1267.
- 3) Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. J Autoimmun 2014;48-49:134-142.
- 4) Morimatsu M. Recurrent ADEM or MS? Intern Med 2004;43: 647-648.
- 5) Marchioni E, Tavazzi E, Bastianello S. Non-multiple sclerosis

- recurrent demyelinating disorders: an ongoing debate. *Brain* 2010;133:1-2.
- 6) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 7) Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015;84:1165-1173.
- 8) Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, et al. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology* 2007;49:393-409.
- 9) Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol* 2009;31:439-453.
- 10) Léger JM, Younes-Chennoufi AB, Zuber M, et al. Frequency of central lesions in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: an MRI, neurophysiological and immunochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:112-115.
- 11) Lehmann HC, Hoffmann FR, Meyer Zu Hörste G, et al. Central nervous system involvement in patients with monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1075-1081.
- 12) Van Cauwenberge MG, Depreter B, Dumoulin EN, et al. Bing-Neel syndrome: two unexpected cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 2015;356:19-26.

Abstract

An adult-onset multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM) presenting favorable response to steroid therapy

Yoko Sugimura, M.D.^{1,2)}, Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Kei Fukada, M.D., Ph.D.¹⁾, Kimiko Inoue, M.D.²⁾, Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.²⁾ and Takanori Hazama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka General Medical Center

²⁾Department of Neurology, Toneyama National Hospital

A 64-year-old man presented with acute onset of generalized seizure and encephalopathy. FLAIR images of brain MRI showed multifocal high-intensity lesions of the white matter. Within few days after the treatment with intravenous methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days), amelioration of clinical symptoms and recovery of MRI findings were observed. Six months after the withdrawal of oral steroid therapy, recurrent lesions were observed at the same locations as initially revealed on admission. Due to the concomitant development of peripheral lymphocytosis, a brain biopsy was performed from a right frontal lesion. Histological findings suggested extensive demyelination accompanied by infiltration of inflammatory lymphocytes and macrophages. In spite of the temporary remission after re-initiation of oral steroid therapy, reduction of oral steroid dosage resulted in new lesion formation apart from the initial locations. Based upon clinical features, MRI findings and histological examination, he was diagnosed with multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM). Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is one of common causes of demyelinating disease among children. However, multiphasic form of ADEM is particularly rare in adult patients. Here we reported a rare case of adult-onset MDEM, in which clinical, radiological and histological features were described, and efficacy of steroid therapy was highlighted.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:846-851)

Key words: multiphasic disseminated encephalomyelitis, ADEM, steroid