

## 症例報告

## 持続する嘔気・繰り返す失神で発症した視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder) の1例

遠藤 芳徳<sup>1)2)</sup> 林 浩嗣<sup>1)2)3)\*</sup> 井川 正道<sup>2)</sup>  
山村 修<sup>2)</sup> 大倉 清孝<sup>4)</sup> 濱野 忠則<sup>2)5)</sup>

**要旨：**症例は22歳の女性である。持続する嘔気を繰り返したため入院した。入院後、失神発作を繰り返し、発作性洞停止を認めた。体外ペースング挿入後、失神発作は消失したが、回転性めまい、眼振、複視、四肢異常感覚が新たに出現した。MRIでは延髄背側に異常信号をみとめた。血清中抗アクアポリン4抗体が陽性であり、視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と診断確定した。ステロイドパルス療法を2クール施行したところ、症状は改善した。以上より今回の洞停止はNMOSDの最後野症候群の一つの症状と考えられた。発作性洞停止の原因としてNMOSDの可能性も考慮すべきである。

(臨床神経 2020;60:142-145)

**Key words：**NMO spectrum disorder, 持続する嘔気, 失神, 洞停止, 最後野症候群

### はじめに

視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は壊死性脱髄を呈する急性の視神経炎や脊髄炎を特徴とする炎症性疾患である<sup>1)</sup>。持続する嘔気や吃逆はNMOSDを疑う一つの所見であることが示唆されている。今回われわれは、持続する嘔気、繰り返す失神をみとめ、当初は失神の原因として洞不全症候群の可能性が考えられたが、後にNMOSDと診断確定した1例を報告する。

### 症 例

**症例：**22歳、女性

**主訴：**持続する嘔気、繰り返す失神

**既往歴：**特記事項なし。

**家族歴：**祖父：肺癌。

**常用薬：**エソメプラゾールマグネシウム、チキジウム。

**現病歴：**2013年5月上旬 (day -28, Fig. 1) より、とくに誘因なく、持続する嘔気を繰り返していた。先行感染はなかった。徐々に嘔気の頻度が頻回になり近医を受診した。外来で

点滴加療を行ったが軽快しないため、当院内科で入院加療となった (day -7, Fig. 1)。入院後に持続する嘔気と、数秒間の失神発作を繰り返した。心電図モニターで発作性洞停止をみとめ、体外ペースング挿入となった。体外ペースング挿入後に失神発作は消失した。その後38.7°Cの発熱をみとめ感染源と考えられたため、体外ペースングを抜去した。抜去しても失神発作は再び出現することはなかった。2013年6月某日、回転性めまい、眼振、複視、四肢異常感覚が新たに出現し、頭部MRIで延髄背側に異常陰影をみとめたため、神経内科に転科となった。

**転科時現症：**身長155 cm、体重43 kg、体温37.2°C、血圧96/77 mmHg、脈拍74回/分・整、眼球結膜に貧血あり、胸腹部異常なし、皮疹なし。神経学的には意識清明、項部硬直なし、全方向への注視眼振あり、複視、回転性めまい、構音障害を軽度みとめた。顔面を含む左半身にヒリヒリとした異常感覚をみとめた。左上下肢に軽度失調をみとめた。腱反射は正常、病的反射はみとめなかった。

**検査所見：**尿は異常所見なし。血算検査ではHbは9.8 g/dlと低下していた。生化学検査ではALTが59 IU/lと軽度上昇していたが、電解質、腎機能には異常所見はみとめなかった。

\*Corresponding author: 福井医療大学保健医療学部リハビリテーション学科 (〒910-3113 福井県福井市江上町55-13-1)

<sup>1)</sup> 福井県済生会病院神経内科

<sup>2)</sup> 福井大学医学部附属病院脳神経内科

<sup>3)</sup> 福井医療大学保健医療学部リハビリテーション学科

<sup>4)</sup> 福井県済生会病院循環器内科

<sup>5)</sup> 福井大学医学部認知症医学推進講座

(Received July 25, 2019; Accepted November 8, 2019; Published online in J-STAGE on January 19, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001345

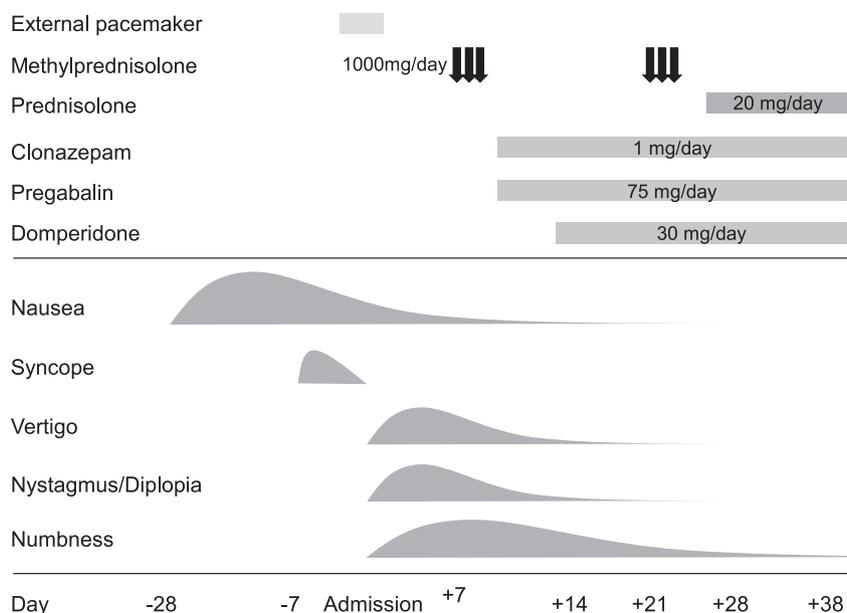


Fig. 1 The clinical course.

After steroid pulse therapy (methylprednisolone at 1,000 mg/day for three days) twice, the symptoms markedly improved.

赤沈 1 時間値は 40 mm と亢進し、CRP は 0.09 mg/dl であった。抗核抗体 320 倍 (speckled 型) (基準 40 未満)、抗 SS-A/Ro 抗体 240 U/ml (同 10 U/ml 以下) と陽性であった。抗 SS-B/La 抗体、抗 Scl-70 抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、ループスアンチコアグラントは陰性であった。アンジオテンシン I 転換酵素 (ACE) の上昇はみとめなかった。甲状腺機能は正常であった。髄液は、無色透明であり、初圧 130 mmH<sub>2</sub>O、細胞数 4/μl (単核球 80%、多形核球 20%)、糖 73 mg/dl (同時血糖値 125 mg/dl)、蛋白 19.9 mg/dl、IgG-Index 0.64、MBP 99.9 pg/ml、オリゴクローナルバンドはみとめなかった。内科入院時のホルター心電図では最大 13.6 秒の洞停止をみとめたが、当科転科時の心電図では洞停止はみとめなかった。胸部 Xp では肺野、縦隔に明らかな異常はみとめなかった。胸腹部造影 CT では嘔気の原因となるような異常所見はみとめなかった。頭部造影 MRI では FLAIR 像、T<sub>2</sub> 強調画像では延髄背側に高信号域をみとめた (Fig. 2A, B)。T<sub>1</sub> 強調画像では同部位が低信号を呈し、造影効果はみとめなかった (Fig. 2C)。大脳白質には異常をみとめなかった (Fig. 2D)。脊髄 MRI では、T<sub>2</sub> 強調画像で脊髄には異常信号をみとめなかった (Fig. 2E)。視神経に造影効果なく、眼科に診察依頼したところ視神経炎を示唆する所見はみとめなかった。血清抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体 (cell-based assay) は陽性であった。

経過：当科転科時は発作性洞停止やそれに伴う失神発作は消失していたが、持続する嘔気、回転性めまい、眼振、複視、左半身優位の異常感覚をみとめていた。頭部造影 MRI、採血、髄液検査後、直ちにステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日 × 3 日) を開始した。嘔気は改善傾向であったが、回転性めまい、眼振、複視、異常感覚が残存して

いたため、2 回目のステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日 × 3 日) を開始した。1 回目と 2 回目のステロイドパルス療法の間経口プレドニゾロンは投与しなかった。嘔気、回転性めまい、眼振、複視は徐々に改善、消失した。後療法としてプレドニゾン 20 mg/日から開始した。残存する嘔気に対してはドンペリドン、左半身優位の異常感覚に対してはクロナゼパム、プレガバリンが有効であった。軽度の異常感覚は残存するものの食事摂取は安定し日常生活は支障なく行えるようになったため、自宅退院となった。以後、外来にてプレドニゾン内服を継続し再発なく経過している。

## 考 察

本例は、持続する嘔気が発症し、繰り返す失神をみとめ、頭部 MRI 画像で延髄背側に病変をみとめ、抗 AQP4 抗体陽性であった NMOSD 症例である。中脳水道から延髄背内側の範囲を中心とした脳幹部は NMOSD に特徴的な病変部位であり、NMOSD 患者の約 40% に延髄病変がみとめられる<sup>2)</sup>。特に、延髄背側の最後野は NMOSD に特徴的な病変部位であり、難治性吃逆や嘔吐をきたすことが知られている<sup>3)</sup>。

一般的に失神の原因としては、心原性失神、神経調節性失神、起立性低血圧等があげられる。NMOSD に伴う失神の原因は、起立性低血圧であるとする報告が散見される<sup>4)5)</sup>。Okada らは、延髄病変により、嘔気と持続する吃逆で発症し、心肺停止にいたった症例を報告した<sup>4)</sup>。症例は、NMOSD の 78 歳男性で、嘔気と持続する吃逆で発症し、起立性低血圧による意識消失をみとめた。頭部 MRI で異常をみとめなかった。嘔

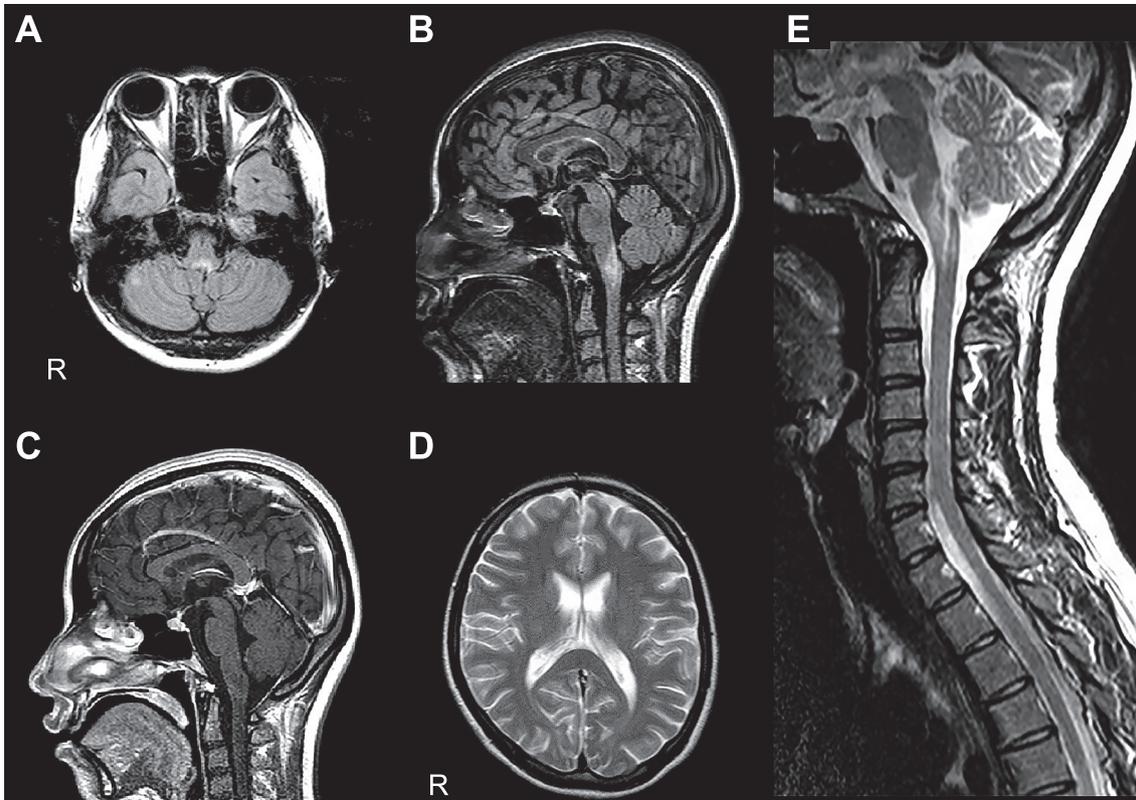


Fig. 2 Brain and spinal MRI findings.

(A) A FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 10,000 ms, TE 100 ms) showed a high-intensity lesion in the dorsal medulla. (B) A FLAIR image (sagittal, 1.5 T; TR 10,000 ms, TE 100 ms) showed a high-intensity lesion in the medulla oblongata. (C) There were no contrast-enhanced mass lesions in the dorsal medulla on gadolinium-enhanced  $T_1$ -weighted images (sagittal, 1.5 T; TR 345 ms, TE 13 ms). (D) There were no lesions in the cerebral hemisphere on  $T_2$ -weighted images (axial, 1.5 T; TR 4,041 ms, TE 100 ms). (E) Sagittal brain and spinal MRI findings. A  $T_2$ -weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 2,800 ms, TE 98 ms) showed a high-intensity lesion extending longitudinally throughout the medulla oblongata.

気、吃逆、起立性低血圧はいったん消失したが、2週間後歩行困難となり再入院した。頭部MRIで延髄に病変をみとめ、ステロイドパルス療法をした。1週間後、心肺停止をきたしたが蘇生した。延髄病変が失神や心肺停止の責任病変と考えられると報告している。井汲らは、吃逆・嘔吐で発症し、著明な起立性低血圧を呈したNMOSDの68歳女性を報告した<sup>5)</sup>。MRIで延髄背側と延髄外側に病変をみとめた。延髄背側病変による起立性低血圧がNMOSDの症候の一つである可能性があると言及している。上述の2症例<sup>4)5)</sup>では、失神の原因として起立性低血圧の関与を指摘しているが、本症例では、起立性低血圧はみとめなかった。また、甲斐らは、NMOSDに伴い、意識障害、呼吸障害をきたしたと報告した<sup>6)</sup>。症例は45歳女性で、約1カ月間、悪心・嘔吐が持続した後、意識や呼吸状態の悪化をきたした。頭部MRIでは延髄被蓋部に病変をみとめた。意識障害は延髄を中心とする上行性網様体賦活系に、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と言及している。本症例では呼吸障害はみとめなかった。本症例でみとめた洞停止は、上述の3症例<sup>4)~6)</sup>ではみとめられなかった。

本症例では、心電図モニターで発作性洞停止をみとめたことから、失神の原因は洞停止と考えた。NMOSDの症例ではなく、虚血性脳卒中の症例であるが、延髄病変が原因で洞停止をきたすという報告が散見される<sup>7)8)</sup>。Takazawaらは延髄被蓋部の新鮮梗塞巣により、洞停止をみとめた78歳女性を報告した<sup>7)</sup>。冠木らは延髄中部腹側、延髄上部背側梗塞により洞停止がみられた79歳女性例を報告した<sup>8)</sup>。いずれも延髄孤束核近傍の迷走神経核を介して、迷走神経を刺激し徐脈、心停止に至ったと報告している。NMOSDの症例に関しては、Berryらが、洞不全症候群を呈したNMOSDの症例を報告した<sup>9)</sup>。症例は53歳男性で、洞不全症候群、行動障害、幻覚を呈した。洞不全症候群については、恒久的ペースメーカーの挿入を余儀なくされた。この症例では、延髄背側ではなく、視床下部病変が原因と考察されている。我々の症例の失神の機序としては、既報告例<sup>7)8)</sup>と同様に、延髄孤束核の病変が近傍の迷走神経核を刺激し、徐脈、心停止に至ったものと推測される。

持続する嘔気、繰り返す失神をみとめ、当初は神経学的所見が乏しく洞不全症候群と考えられたが、経過中に回転性めまい、眼振、複視、四肢異常感覚が出現したため、撮影され

た頭部 MRI 所見, ならびに, 抗 AQP4 抗体陽性であったことから診断し得た NMOSD の 1 例を報告した. NMOSD の特徴として, 延髄背側の延髄中心管周囲に病変が形成されると最後野症候群 (area postrema syndrome; APS) として難治性吃逆と嘔気や嘔吐が出現することは既知の事実であるが, 調べる範囲では, 持続性嘔気と洞停止による意識消失を伴い, 延髄背側の病変を原因とする NMOSD の報告はなく, 78 歳男性例<sup>7)</sup>, 68 歳女性例<sup>8)</sup>の延髄背側の虚血性脳卒中の報告がみられるのみである.

本例は延髄背側病変を呈した NMOSD により APS を生じ, 嘔気のみならず洞不全症候群を合併した教訓的症例と考えられた. 延髄背側病変をきたした NMOSD の診察に際し, 洞不全症候群の可能性を常に念頭に置くべきである. 本例では, 抗 AQP4 抗体は CBA 法で測定し, 陽性であったため, NMOSD と診断しえた. 本例のような経過・画像所見を呈した際に, CBA 法と ELISA 法の感度の違いから, NMOSD が疑われたにもかかわらず ELISA 法で陰性であった場合は CBA 法で測定すべきである.

本報告の要旨は, 第 137 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

謝辞: 抗 AQP4 抗体を測定していただいた東北大学神経内科高橋利幸先生に深謝いたします.

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

## 文 献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 2) Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 2011;76:1229-1237.
- 3) Takahashi T, Miyazawa I, Mitsu 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.
- 4) Okada S, Takarabe S, Nogawa S, et al. Persistent hiccups followed by cardiorespiratory arrest. *Lancet* 2012;380:1444.
- 5) 井汲一尋, 安藤哲朗, 朝比奈正人. 著明な起立性低血圧を呈した視神経脊髄炎関連疾患の 1 例. *臨床神経* 2015;55:759-762.
- 6) 甲斐 太, 田島誠一郎, 荒田 仁ら. 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. *臨床神経* 2011;51:255-260.
- 7) Takazawa T, Ikeda K, Kano O, et al. A case of sinus arrest and post-hiccup cough syncope in medullary infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:566-571.
- 8) 冠木敬之, 藤野紀之, 高澤隆紀ら. 延髄虚血性病変に起因した洞停止をきたす吃逆性失神に対して薬物療法が奏効し, ペースメーカー植え込みを回避し得た症例. *心臓* 2013;45:173-178.
- 9) Berry R, Panegyres P. Peduncular hallucinosis and autonomic dysfunction in anti-aquaporin-4 antibody syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2017;30:116-124.

## Abstract

### A case of neuromyelitis optica spectrum disorder with persistent nausea and repeated syncope

Yoshinori Endo, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Kouji Hayashi, M.D., Ph.D.<sup>1)2)3)</sup>, Masamichi Ikawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Osamu Yamamura, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Kiyotaka Ookura, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Tadanori Hamano, M.D., Ph.D.<sup>2)5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Fukui-ken Saiseikai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, University of Fukui Hospital

<sup>3)</sup>Department of Rehabilitation, Faculty of Health Science, Fukui Health Science University

<sup>4)</sup>Department of Cardiology, Fukui-ken Saiseikai Hospital

<sup>5)</sup>Department of Aging and Dementia (DAD), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

A 22-year-old woman was admitted to our hospital with persistent nausea and no apparent cause. There was no preceding infection. The patient lost consciousness for several seconds. Based on an electrocardiographic diagnosis of paroxysmal sinus arrest (PSA), a temporary pacemaker was implanted. She did not develop syncope, but vertigo, nystagmus, diplopia, and limb paresthesia were observed. Brain MRI revealed a high-intensity lesion in the dorsal medulla on FLAIR images. As the serum anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody was positive, the patient was diagnosed with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). After she received steroid pulse therapy (methylprednisolone at 1,000 mg/day for three days) twice, her symptoms markedly improved. In this patient, PSA was considered to be a symptom of area postrema syndrome of NMOSD. Therefore, NMOSD should be considered as a possible cause of PSA.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:142-145)

**Key words:** NMO spectrum disorder, persistent nausea, syncope, sinus arrest, area postrema syndrome