

脊髄萎縮と脳脊髄液オリゴクローナル IgG バンドを認めた 慢性トルエン中毒の 1 例

坂井 利行^{1)*}

要旨：患者は 54 歳男性で高純度トルエンを 15 歳時から 25 年間吸入した。28 歳頃から歩行障害が出現し 53 歳時に独歩が困難になった。神経学的所見では軽度認知障害、聴力低下、構音障害、著明な四肢腱反射亢進、痙性対麻痺、軽度深部覚障害と排尿障害を認めた。脳脊髄液検査で細胞数と蛋白は正常、オリゴクローナル IgG バンドが陽性で IgG index は軽度上昇を示した。頭部 MRI では両側大脳白質病変、脳梁菲薄化、及び大脳、小脳と脳幹萎縮を、脊髄 MRI では下位頸髄、胸髄と脊髄円錐萎縮を認めた。痙性対麻痺の主病巣として脊髄側索と前索障害が考えられ、病態として長期間トルエン吸入に関連した中枢神経内の慢性炎症が推定された。

(臨床神経 2020;60:285-288)

Key words : 慢性トルエン中毒, 脊髄萎縮, オリゴクローナル IgG バンド, IgG index, MRI

はじめに

慢性トルエン中毒では、脊髄病変は極めて稀有である^{1)~3)}。この度、慢性トルエン中毒患者において脊髄萎縮及び脳脊髄液オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG band; OCB) 陽性を認めた。本症例の概要を報告し病態について検討を加える。

症 例

患者：54歳 男性

主訴：歩行障害

家族歴：類症なし。

既往歴：30歳時 肝障害、47歳時 右大腿骨頸部骨折。脳炎、髄膜炎及び脊髄炎の罹患なし。

職歴：21歳～28歳まで運送業に従事した。

現病歴：15歳～30歳頃まで高純度（100%）トルエン数 ml をビニール袋や空き缶に入れ、1回につき2～3時間かけて1日に5～10回吸入した。1日のトルエン吸入量は約50～70 ml で多い時は90 ml に及んだ。高純度トルエンが入手できない時のみ、数種類のトルエン含有接着剤をごくまれに使用したことがあった。ラッカーシンナーは全く使用しなかった。28歳頃から歩行障害をきたし緩徐に進行した。30歳頃から排尿困難が出現したため当院泌尿器科を受診し、神経因性膀胱と診断され内服加療と自己導尿を継続した。30歳以降はトルエン吸入を2～3回/週に減らし40歳頃に止めた。46歳時に聴

力低下が出現し47歳時から補聴器を使用している。48歳時に歩行障害のため初めて当科を受診した。視力低下はなく下肢優位に腱反射亢進を認めた。頸髄～上位胸髄 MRI では下位頸髄と上位胸髄萎縮が疑われた (Fig. 1A～C) がさらなる検査は希望されなかったため、対症的に抗痙縮剤とビタミン B12 製剤を投与した。50歳時に当院内科を受診し C 型慢性肝炎と診断され、リバビリンとソホスブビルを12週間内服しほぼ完治した。53歳時から独歩困難になり物忘れも自覚するようになったため当科を受診した。

一般身体所見：身長170.0 cm、体重50.5 kg、血圧133/84 mmHg、脈拍71回/分、体温36.5°Cであった。皮膚、眼球結膜や胸腹部に異常はなかった。

神経学的所見：認知機能は mini-mental state examination で 28点/30点であり、三宅式記銘力検査では有関係対語はほぼ年齢相応であったが無関係対語は0点、0点、1点とほとんど回答できず記銘力低下が示唆された。視神経には異常がなく両側高音漸減型感音難聴と軽度構音障害を認めた。腱反射では上肢が中等度、下肢が高度亢進し Babinski 反射は陽性で両足クロースを認めた。筋粗力は徒手筋力テストで上肢では右5-, 左5-, 下肢では大腿筋群が右4, 左4, 下腿筋群は右4-, 左4であった。顕著な痙性歩行を呈し両下肢に高度痙縮を認めたが四肢筋萎縮は認めなかった。両側上肢に軽度の姿勢時振戦がみられ、反復拮抗運動は軽度拙劣であった。感覚系では表在覚は異常がなく両足の振動覚は7秒と軽度低下を示した。

検査所見：血算と血液生化学検査は基準値内で、ビタミン

*Corresponding author: 済生会松阪総合病院脳神経内科 [〒 515-8557 三重県松阪市朝日町1区15番地6]

¹⁾ 済生会松阪総合病院脳神経内科

(Received August 19, 2019; Accepted January 6, 2020; Published online in J-STAGE on March 31, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001359

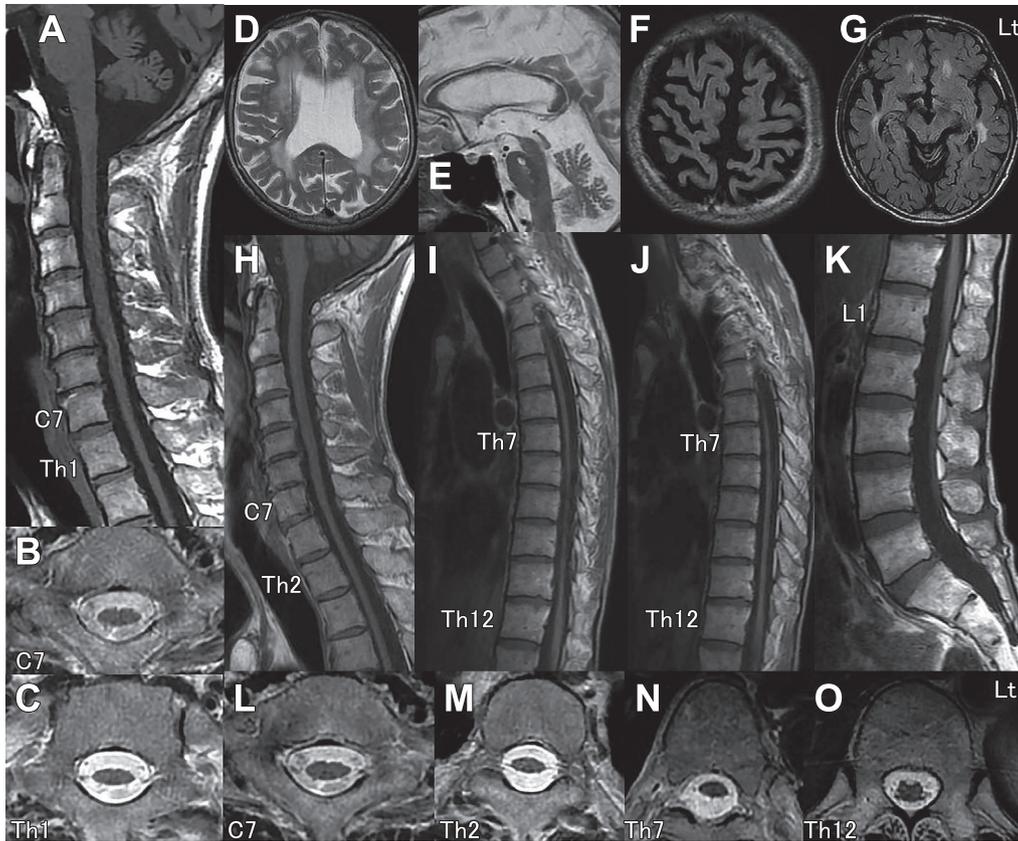


Fig. 1 1.5 T MRI of the brain and the spinal cord.

(A) Sagittal T₁-weighted and (B and C) axial T₂-weighted MRI of the spinal cord at the age of 48 reveal atrophy of the lower cervical and upper thoracic spinal cord. (A: TR 400 ms and TE 10.0 ms; B and C: TR 2,500 ms and TE 95.1 ms). (D) An axial T₂-weighted MRI of the brain at the age of 53 reveals a marked high intensity in the bilateral periventricular, deep cerebral, and subcortical white matter and atrophic dilatation of lateral ventricles (TR 4,573.0 ms and TE 94.2 ms). (E) A sagittal T₂-weighted MRI of the brain at the age of 53 shows thinning of the corpus callosum and atrophy of the cerebellum and brainstem, as well as an old left pontine infarction (TR 4,234.0 ms and TE 90.3 ms). (F and G) An axial fluid attenuated inversion recovery image of the brain at the age of 53 reveals atrophy of the cerebral cortex and brainstem (TR 8,000.0 ms, TE 123.4 ms, and inversion time 2,000 ms). (H–K) Sagittal T₁-weighted and (L–O) axial T₂-weighted MRI of the spinal cord at the age of 53 show atrophy of the lower cervical spinal cord, thoracic spinal cord, and conus medullaris. (H: TR 605.0 ms and TE 9.1 ms; I and J: TR 480.0 ms and TE 9.5 ms; K: TR 625.0 ms and TE 9.8 ms; L and M: TR 2,860.0 ms and TE 99.0 ms; N and O: TR 3,957.0 ms and TE 104.8 ms). The images in B, C, L, M, N, and O show the levels of C7, Th1, C7, Th2, Th7, and Th12, respectively.

B12 は 1,594 pg/ml と高値であった。血清 RPR と TPHA は陰性で、自己抗体では抗 ss-DNA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗核抗体、抗 RNP 抗体、P-ANCA、PR3-ANCA、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体、抗 HTLV-1 抗体と抗アクアポリン 4 抗体はいずれも陰性であった。IgE は基準値内で、血清 OCB は陰性であった。極長鎖脂肪酸は基準値内で、尿中馬尿酸は 0.29 g/l (基準値 : 1.0 g/l 以下) であった。脳脊髄液検査では細胞数は 1/μl、蛋白は 29 mg/dl、糖は 63 mg/dl、ミエリン塩基性蛋白は 36.1 pg/ml と正常であったが、OCB (Fig. 2) は陽性で IgG index は 1.13 と軽度上昇を示した。頭部 MRI では、T₂ 強調画像 (Fig. 1D, E) において両側脳室周囲白質、大脳深部白質と皮質下白質に広範な高信号域、側脳室拡大、脳梁菲薄化、小脳と脳幹の萎縮、及び左側の陳旧性脳幹梗塞を認めた。Fluid attenuated inversion recovery 画像 (Fig. 1F, G) において大脳と脳幹萎縮を認めた。内包後脚、視床、中小脳脚や小

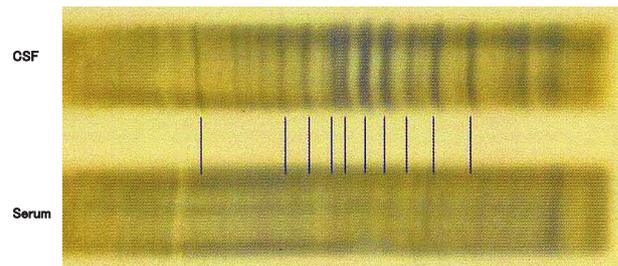


Fig. 2 Oligoclonal IgG band in the cerebrospinal fluid of the present case. CSF, cerebrospinal fluid.

脳白質には明らかな信号変化はみられなかった。頸髄 MRI (Fig. 1H, L) では下位頸髄萎縮を、胸髄 MRI (Fig. 1I, J, M, N, O) と腰髄 MRI (Fig. 1K) では胸髄と脊髄円錐萎縮を認めた。

脳波所見では基礎波は 8~9 Hz のやや slow α 波がびまん性に出現し、5~7 Hz の θ 徐波混入を時折認めたと発作性律動波はみられなかった。聴性脳幹反応において左側 I 波潜時は軽度遅延し両側 I~III 頂点間潜時延長を認めた。上下肢の短潜時体性感覚誘発電位と末梢神経伝導検査は異常がなかった。

考 察

本症例において 1 回あたりのトルエン吸入濃度は概ね 1,300~1,800 ppm と推定され、人における日本産業衛生学会のトルエン許容濃度は 50 ppm であることを勘案すると、本症例では許容濃度の 26~36 倍のトルエンを 15 年以上吸入していたことになる。本症例の主病像は脊髄障害であり、原因として慢性トルエン中毒が最も考えられる。

慢性トルエン中毒の頭部 MRI 画像所見として、両側脳室周囲白質、大脳深部白質、内包、中小脳脚、小脳白質や脳幹の脱髄、脳梁菲薄化及び大脳、小脳や脳幹萎縮^{3,4)}、さらには T₂ 強調画像における視床や淡蒼球の灰白質低信号域が報告されている³⁾。本症例では両側脳室周囲白質と大脳深部白質病変以外に皮質下白質病変も認めた。慢性トルエン中毒における皮質下白質病変は剖検例において報告されている¹⁾。しかし、本症例では内包後脚、視床や小脳白質病変はみられなかった。一方、脊髄 MRI 画像所見に関して、以前にわれわれ²⁾が別の慢性トルエン中毒患者において報告した頸髄及び上部胸髄の側索と後索病変以外には極めてまれ³⁾であり、これまで脊髄萎縮の報告はない。剖検例は 1 例のみで脊髄側索と後索の giant axonal degeneration が報告され¹⁾、ラットを用いた実験ではトルエン暴露により脊髄のニューロン損傷が示されている⁵⁾。

トルエン暴露期間と神経症候発現との関連について文献上、錐体路障害は 11 年~15 年^{2,4)}、認知機能障害は 15 年⁶⁾、聴力低下は 6.3 年⁷⁾、構音障害は 14 年⁴⁾、及び排尿障害は 1 年⁸⁾ (発現はトルエン吸入を中止し 3 年経過した 4 年後) と報告されている。

一方、トルエン暴露期間と画像所見との関連では、びまん性大脳白質病変、及び大脳と小脳萎縮は 6~11 年³⁾、脳梁菲薄化は 5~11 年³⁾、皮質下白質病変は 12 年¹⁾、脳幹萎縮は 15 年⁴⁾ で認められる。本症例のトルエン暴露期間は 15 年以上であり、既報告と比べて神経症候と画像所見の発現に関して矛盾はない。聴性脳幹反応の異常所見とトルエン暴露に関しては脳幹における聴覚伝導路の障害が考えられ、本症例では脳幹萎縮との関連性が推定される。

慢性トルエン中毒においてこれまで OCB の報告はない。われわれが以前に報告した慢性トルエン中毒による脊髄障害例²⁾においても OCB は陰性であったが、本症例では陽性であった。この病態に関して、中枢神経内における IgG 産生亢進状態の差を示している可能性がある。本症例の OCB は脳脊髄液のみ陽性であったことから中枢神経内において一次性に産生され炎症の存在を示す傍証となり、IgG index 上昇もそれを支持している。

Fornazzari ら⁷⁾ は慢性トルエン中毒 8 例のうち 5 例で末梢

血リンパ球減少を報告している。また、マウスを用いた実験でトルエン暴露により海馬においてインターフェロン- γ や腫瘍壊死因子- α の炎症性サイトカイン産生増加が示されている⁹⁾。したがって、慢性トルエン中毒の病態に関して、トルエンは中枢神経内において炎症性機転を誘発し免疫機能に影響を及ぼすことが推定される。本症例では C 型慢性肝炎に投与された薬剤のうち、リバビリンは血液脳関門を通過することが示唆されており中枢神経免疫系に何らかの影響を及ぼした可能性は否定できない。

慢性トルエン中毒患者の剖検例^{1,4)}及び長期間トルエン暴露の動物実験¹⁰⁾において、中枢神経組織は不可逆性変化を生じることが報告されている。本症例では長期間トルエンを吸入後中止したにも関わらず神経症候と MRI 画像所見は緩徐進行性を示したことが特異的であった。文献的にトルエン吸入中止後に緩徐進行性を示した症例報告はみられる⁸⁾。ただし、動物実験では検索した限りにおいてトルエン暴露休止後に中枢神経障害の組織所見進行性を示す報告は見出しえなかったが、さらなる探求が必要と考えられる。

本症例における痙性対麻痺の責任病巣として脊髄側索と前索障害が主因であり、後索障害も推定され脊髄白質全般の萎縮が考えられる。長期間のトルエン吸入は大脳^{1~4)}から脊髄^{1~3)}にまで及ぶ広範囲の中枢神経系に不可逆性変化をきたし、トルエン吸入中止後も緩徐進行性を示す可能性が極めて高いことを再認識する必要がある。

※著者に本論文に関連し、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) Escobar A, Aruffo C. Chronic thinner intoxication: clinicopathologic report of a human case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:986-994.
- 2) 坂井利行, 本田 卓, 葛原茂樹. MRI で脊髄病変が描出された慢性トルエン中毒による encephalomyelopathy の 1 例. *臨床神経* 2000;40:571-575.
- 3) Aydin K, Sencer S, Demir T, et al. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1173-1179.
- 4) Rosenberg NL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Davis KA, et al. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 1988;23:611-614.
- 5) Gotohda T, Tokunaga I, Kitamura O, et al. Toluene inhalation induced neuronal damage in the spinal cord and changes of neurotrophic factors in rat. *Legal Medicine* 2007;9:123-127.
- 6) Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990;40:532-534.
- 7) Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, et al. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 1983;67:319-329.
- 8) 柴田英治, 久永直見, 竹内康浩ら. シンナー常用者にみられた小脳萎縮の 1 例 (会). *産業医学* 1987;29:249.
- 9) 藤巻秀和, 山元昭二, 古山昭子. トルエン鼻部暴露による免

疫記憶機能への新たな影響解析. 有害化学物質情報の生体内高次メモリー機能の解明とそれに基づくリスク評価手法の開発に関する研究 (特別研究), 免疫系における化学物質の影響解析および評価手法の開発に関する研究班, 平成 15~17 年度 (FY 2003-2005) 国立環境研究所特別研究報告書 (SR-

66-2006). 2006. p. 15-18.

- 10) Ladefoged O, Strange P, Møller A, et al. Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:384-390.

Abstract

Generalized spinal cord atrophy and oligoclonal IgG band in the cerebrospinal fluid due to chronic toluene intoxication: a case report

Toshiyuki Sakai, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Matsusaka General Hospital

We herein report the case of a 54-year-old man who abused toluene for 25 years and gradually developed gait disturbance. Neurological findings showed mild cognitive impairment, hearing impairment, dysarthria, marked hyperreflexia of the limbs, spastic paraplegia, slight impairment of deep sensation, and urinary disturbance; however, there was no muscular atrophy. Serum antibodies against human T-lymphocytic virus 1 and aquaporin 4 were negative. Biochemical analysis did not show an increase in very-long-chain fatty acids. The cerebrospinal fluid was normal for the cell number and protein level but positive for oligoclonal IgG band, with a mildly increased IgG index. Brain MRI showed marked high intensity in the bilateral periventricular, deep cerebral and subcortical white matter as well as atrophy of the cerebrum, cerebellum and brainstem, and thinning of the corpus callosum. Spinal MRI showed marked atrophy of the lower cervical spinal cord, thoracic spinal cord, and conus medullaris. Spinal cord lesions are extremely rare in chronic toluene intoxications, and there are no reports of spinal cord atrophy. Lateral and ventral columns of the spinal cord are responsible for pyramidal tract signs, and insidious ongoing inflammation related to chronic toluene intoxication in the central nervous system is predicted to underlie the pathogenesis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:285-288)

Key words: chronic toluene intoxication, spinal cord atrophy, oligoclonal IgG band, IgG index, MRI
