症例報告

肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症の経過中に発症した視神経脊髄炎の１例

荻根沢真也[1)]　本郷　祥子[1)]　梅田　能生[1)]
梅田麻衣子[1)]　小宅　睦郎[1)]　藤田　信也[1)]*

要旨：症例は，62 歳女性．43 歳時に肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症と診断され加療中であったが，発熱，視力障害，下肢運動障害などをきたし入院した．MRI で視交叉病変と長大な頸髄病変があり，胸部 CT で肺 MAC 症の増悪を認めた．視神経脊髄炎（neuromyelitis optica，以下 NMO と略記）と診断し，ステロイドパルス療法と二重濾過血漿交換を行い，抗アクアポリン 4 抗体は，ELISA 法で検出感度未満に低下した．約半年後に視力障害で再発し，頭部 MRI で視神経・視交叉に再発病変を認め，エクリズマブを開始した．NMO 発症に肺 MAC 症の関連が示唆された貴重な症例である．

（臨床神経 2021;61:635-639）
Key words：視神経脊髄炎，肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症，抗アクアポリン 4 抗体，インターロイキン 6（IL-6），エクリズマブ

はじめに

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica，以下 NMO と略記）では，アクアポリン 4（aquaporin 4，以下 AQP4 と略記）に対する自己抗体が，発症に関わる重要な免疫分子と考えられている．近年，NMO の病態には，抗体依存性だけでなくサイトカインや補体系による神経系細胞障害も関与すると考えられるようになり，重症度や再発は，抗 AQP4 抗体価によらないことが報告されている[1)]．今回われわれは，肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症に合併した抗 AQP4 抗体陽性の NMO を経験した．NMO 発症時に肺 MAC 症の病変の増悪を認め，初回の免疫治療後に抗 AQP4 抗体価が，ELISA 法で検出感度未満に低下したにも関わらず再発した．肺 MAC 症が，NMO 発症に関与した可能性が考えられる貴重な症例であり，報告する．

症　例

症例：62 歳，女性

主訴：目が見えづらい，背中の違和感，下肢の脱力感

生活歴：主婦．ガーデニングなどの趣味はなかった．

既往歴：43 歳時より血痰が出現した．左中肺野に散布状の結節性陰影を指摘され，喀痰培養で *Mycobacterium avium* を検出し，肺 MAC 症と診断された．リファンピシン，クラリスロマイシン，シタフロキサシンによる内服治療を開始され，変更なく継続された．47 歳時に左肺の 2/3 を切除し，その後病状は安定していた．

現病歴：2019 年 11 月下旬から 38°C 台の発熱があり，1 週間程度で解熱した．同時期より背部の異常感覚，目の霞み，足の動かしにくさを自覚し，徐々に増悪した．12 月初旬当科を初診し，視力低下（RV = 0.05, LV = 0.05），両側耳側半盲，Th6 レベル以下の左半身の異常感覚と温痛覚低下，両下肢右優位の徒手筋力テスト（MMT）3 レベルの筋力低下を認め，歩行困難で，第 1 回目の入院となった．入院時に発熱はなく，呼吸器症状はなかったが，胸部 X 線で，直近の画像と比較して左肺野の陰影が増強していた．頭部 MRI 脂肪抑制 T_1 強調画像で，視交叉に高信号病変があり，ガドリニウム（Gd）増強効果を示した（Fig. 1A）．頸髄 MRI T_2 強調画像では，C6 から Th4 椎体レベルの髄内に長大な高信号病変を認めた（Fig. 1B）．血清抗 AQP4 抗体は，ELISA 法で 8.3 IU/*l* と陽性であった．抗 AQP4 抗体陽性の NMO と診断し，ステロイドパルス療法を 2 回と二重濾過血漿交換（double filtration plasmapheresis，以下 DFPP と略記）を 7 回実施してリハビリを行い，歩行器での歩行が可能となり，EDSS は入院時の 8.5 から 6.5 と改善した．視力も RV = 0.08, LV = 0.5 まで回復した．後療法としてプレドニゾロン（PSL）40 mg/日とアザ

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科〔〒 940-2108　新潟県長岡市千秋 2 丁目 297-1〕
[1)] 長岡赤十字病院神経内科
（Received March 15, 2021; Accepted April 20, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001614

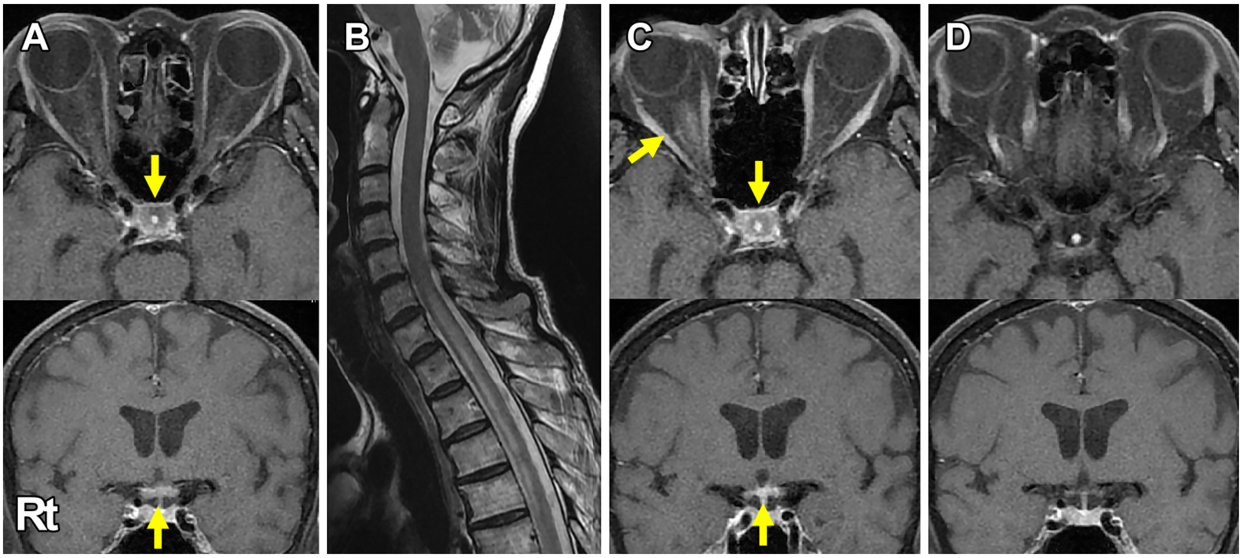

Fig. 1　Serial brain and spinal MRI findings.

Brain MRI gadolinium (Gd)-enhanced fat suppression T_1-weighted images (WIs) at the time of first admission (axial and coronal, 1.5 T; TR 460 ms, TE 12 ms) show the enhanced area in the optic chiasma (A; arrows). Spinal MRI T_2-WIs (sagittal, 1.5 T; TR 2,500 ms, TE 103 ms) show a longitudinal hyper-signal lesion in the spinal cord extending from C6 to Th4 (B). Brain MRI Gd-enhanced fat suppression T_1-WIs at the time of recurrence half a year later (axial and coronal, 1.5 T; TR 468 ms, TE 12 ms) show the enhanced area in the right optic nerve and optic chiasma (C; arrows), which disappeared after immunotherapy (D).

チオプリン（AZP）100 mg/日の内服を開始した．治療開始1か月後に ELISA 法での血清抗 AQP4 抗体が，検出感度（1.5 IU/*l*）未満であることを確認した．PSL は漸減し，15 mg/日とした．2020 年 1 月の胸部 CT は，直近のものと比較して，左肺の空洞病変の拡大があり，肺 MAC 症が増悪していた（Fig. 2）．

NMO 発症の約半年後の 2020 年 5 月中旬から，目の見えづらさを自覚した．6 月下旬の眼科診察で視力低下と視野障害を指摘され，NMO の再発で当科に第 2 回目の入院となった．

入院時現症：血圧 141/81 mmHg，脈拍 70 回/分．体温 36.7°C．SpO_2 99%（室内気）．血痰はなく，心・肺雑音はなかった．神経学的には，意識清明で，高次機能には異常がなかった．右優位の視力低下（RV = 0.02, LV = 0.3）と両側の耳側半盲と左同名半盲を認めた．前回入院時の後遺症である Th6 以下の感覚障害と右下肢 MMT 3 レベルの筋力低下，右跛行を認めた．深部腱反射は，右膝蓋腱で亢進していた．病的反射は，右バビンスキー反射陽性で，右下肢クローヌスが陽性だった．EDSS は，6.5 であった．

検査所見：血液検査では，白血球 7,890/μ*l*，CRP 0.39 mg/d*l* で炎症所見はなかった．肝・腎機能障害を認めなかった．β-D グルカン，アスペルギルス抗原，抗 MAC 抗体はすべて陰性だった．抗核抗体と抗 SS-A 抗体は陰性で，抗 SS-B 抗体は 1.8 IU/*l* と上昇はなかった．抗好中球細胞質抗体（MPO-ANCA, PR3-ANCA）は陰性だった．血清 IgG 968 mg/d*l*，C3 133 mg/d*l*，C5 24 mg/d*l* といずれも低下はなく，CH50 76 mg/d*l* と軽度高値であった．血清抗 AQP4 抗体は ELISA 法で検出感度未満であったが，cell-based assay（CBA）法で陽性であった．髄液検査では，細胞増多はなく，蛋白 26 mg/d*l*，IgG index は 0.53，ミエリン塩基性蛋白 192 pg/m*l* で，オリゴクローナルバンドは陰性であった．髄液インターロイキン 6（Interleukin-6, 以下 IL-6 と略記）は，34.8 pg/m*l*（基準値 4.0 pg/m*l* 以下）と上昇していた．頭部 MRI では，右視神経と視交叉に Gd 増強効果を伴う病変を認めた（Fig. 1C）．

経過：入院後ステロイドパルス療法を 2 回，DFPP を 3 回実施した．後療法は，AZP に加えて PSL を 30 mg/日に増量した．視力（RV = 0.09, LV = 0.5）と左同名半盲が改善し，退院した．2020 年 11 月より，再発予防を目的としてエクリズマブ投与を開始した．治療前後で血清 CH50 値を測定し，初回投与後すみやかに検出感度以下に低下した．頭部 MRI で視交叉の増強効果は消退し（Fig. 1D），神経学的所見の悪化はなく，EDSS 6.5 で経過している．

考　察

本例は，肺 MAC 症の経過中に発症した，抗 AQP4 抗体陽性 NMO である．NMO 発症時期の胸部 X 線，胸部 CT では，肺 MAC 症増悪の所見を認めた．急性期免疫治療後は，ELISA 法で血清抗 AQP4 抗体価は検出感度未満で経過していたが再発をきたした．再発までの経過中 CBA 法での血清抗 AQP4 抗体は測定しておらず，増減の有無は不明であったが，再発時に CBA 法で測定した血清抗 AQP4 抗体は陽性であった．

NMO の発症には，さまざまな感染症の関与が指摘されて

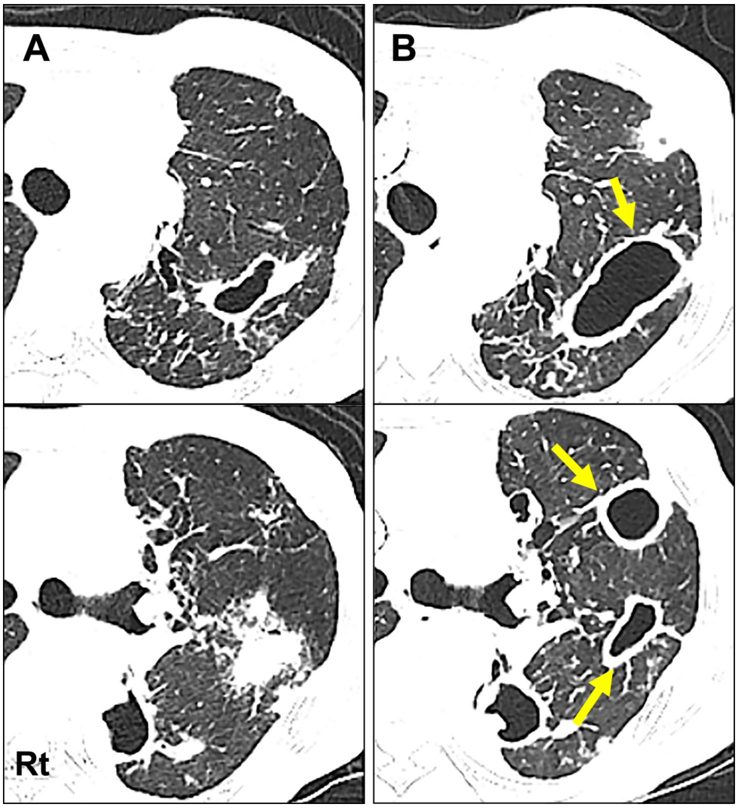

Fig. 2 Chest CT findings.
Chest CT scans at the time of initial onset of neuromyelitis optica show enlargement of multiple cavitary nodules (B; arrows), compared to the latest one before onset (A), suggesting exacerbation of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease.

いる[2]．初発の NMO 患者では，約 25％で先行する感冒症状が見られ，EB ウイルス感染の合併など，ウイルス感染との関与が知られている[2]．細菌感染では，結核菌感染の関与も報告されており，NMO に先行，あるいは同時期に結核の発症がみられる[3]．

肺 MAC 症の起炎菌は，結核菌と同じ抗酸菌の *Mycobacterium avium* complex で，水系・土壌などから経気道的に感染する．肺 MAC 症は，中年女性に多くみられ，本邦では非結核性抗酸菌症の約 7 割を占める．近年罹患率が増加傾向にあるが，年間 10 万人あたり約 14 人と比較的まれな疾患である[4]．

本例のように先行する肺 MAC 症に合併した NMO の報告はない．NMO の発症時に，画像上肺 MAC 症の増悪を認めた点は，肺 MAC 症が NMO の発症に関与した可能性を示唆する所見として興味深い．*Mycobacterium avium* には亜種として *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*（MAP）が存在し，主に反芻動物に感染し腸炎症状を引き起こす．一般的には人間には病原性はないとされている MAP であるが，NMO 患者血清で MAP 既感染の所見がみられ，NMO の病態への可能性を示す報告もある[5][6]．肺 MAC 症での同様の報告はなく，今後の検討が重要である．

本例では，免疫療法により，血清抗 AQP4 抗体が ELISA 法で検出感度未満に低下したが，再発時に CBA 法では検出された．ELISA 法は，CBA 法に比べると，測定感度は 10～20％程度低いとされる[7]．NMO を強く疑う場合は，CBA 法での測定が重要である．また，血清抗 AQP4 抗体価と NMO の疾患活動性は相関しないことが報告されており[1]，本例でも疾患活動性や治療評価の指標とはならなかった．

NMO の発症と再発には，抗 AQP4 抗体だけでなく，IL-6 などのサイトカインや補体系の関与が注目されている．

IL-6 は，血液脳関門の透過性を亢進させ，脳内での T 細胞由来の炎症を惹起し，アストロサイトを傷害し，ミエリンの軸索への接着を阻害すると考えられている[8]．髄液中の IL-6 値上昇が，NMO の病状の悪化や再発と有意に相関するとの報告もあり[9]，本症例でも再発時に脳脊髄液中の IL-6 値が上昇していた．一方，MAC 症などの非結核性抗酸菌症では，IL-6 が発症の抑制に関与する．IL-6 が，マクロファージを動員して，防御免疫の役割を担うと考えられている[10]．関節リウマチなどの免疫炎症性疾患で，IL-6 阻害薬を投与されると肺 MAC 症の発症や増悪がおこることも，MAC 症で IL-6 が防御免疫として働いていることを示唆する所見である[11]．本例でも，肺 MAC 症が増悪した際に，防御的に増加した IL-6 が，NMO の発症を引き起こす一因となった可能性も考えられる．

補体系に関しては，活性化した補体（C5）が膜侵襲複合体

を形成して，炎症が促進され，アストロサイトの障害を引き起こすとされる[12]．NMOの再発予防として，抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブが高い有効性を示している[13]．

NMOの再発を抑える薬剤として，抗IL-6受容体抗体薬のサトラリズマブの有効性も報告されている[14]．本例では，サトラリズマブによりIL-6が抑制され，肺MAC症が増悪する可能性があると考え選択しなかった．一方，MAC症では，補体系は増悪因子にはならないとされ[11]，抗C5モノクローナル抗体のエクリズマブを選択した．エクリズマブの有効性の指標として，血清CH50値が使われており，CH50値の抑制とEDSSは相関する[15]．本例でもエクリズマブの投与で血清CH50値は低下して，NMOの再発や肺MAC症の増悪もなく経過している．

※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，団体はいずれも有りません．

文　献

1) Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I, et al. Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci 2020;410:116671.
2) Zhong X, Zhou Y, Lu T, et al. Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder. J Clin Neurosci 2018;47:14-19.
3) Zatjirua V, Butler J, Carr J, et al. Neuromyelitis optica and pulmonary tuberculosis; a case control study. Int J Tuberuc Lung Dis 2011;12:1675-1679.
4) Harada K, Hagiya H, Funahashi T, et al. Trends in the nontuberculous mycobacterial disease mortality rate in Japan: a nationwide observational study, 1997-2016. Clin Infect Dis 2020;18:ciaa 810.
5) Yokoyama K, Cossu D, Hoshino Y, et al. Anti-mycobacterial antibodies in paired cerebrospinal fluid and serum samples from Japanese patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder. J Clin Med 2018;7:522.
6) Slavin YN, Bo M, Caggiu E, et al. High levels of antibodies against PtpA and PknG secreted mycobacterium avium ssp. Paratuberculosis are present in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol 2018;323:49-52.
7) Prain K, Woodhall M, Vincent A, et al. AQP4 antibody assay sensitivity comparison in the era of the 2015 diagnostic criteria for NMOSD. Front Neurol 2018;10:1028.
8) Fujihara K, Bennet JL, Seze JD, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e841.
9) Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler 2010;16:1443-1452.
10) Appelberg R. Protective role of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* infections. Immunobiology 1994;191:520-525.
11) Lake MA, Ambrose LR, Lipan MC, et al. "Why me, why now?" using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. BMC Med 2016;14:54.
12) Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol 2014;10:493-506.
13) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:614-625.
14) Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020;19:402-412.
15) Namatame C, Misu T, Takai Y, et al. CH50 as putative biomarker of eculizmab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. Heliyon 2021;7:e05899.

Abstract

A case of neuromyelitis optica associated with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

Shinya Oginezawa, M.D.[1], Shoko Hongo, M.D.[1], Yoshitaka Umeda, M.D.[1],
Maiko Umeda, M.D.[1], Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D.[1] and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.[1]

[1] Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

A 62-year-old woman suffering from pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease was admitted to our hospital with fever, visual impairment, and lower limb weakness. MRI detected lesions in the optic chiasm and spinal cord extending the length of 6 vertebrae. The anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody titer determined by ELISA was elevated to 8.3 IU/*l*. On the basis of these findings, the patient was diagnosed as having neuromyelitis optica (NMO), when chest CT also demonstrated exacerbation of pulmonary lesions. Methylprednisolone pulse therapy and double-filtered plasma exchange ameliorated the symptoms, and the EDSS score improved from 8.5 to 6.5. Six months later, visual impairment recurred, although ELISA showed that the anti-AQP4 antibody titer had become undetectable. Also, the CSF interleukin-6 (IL-6) level was elevated to 34.8 pg/m*l*. There have been few reports of NMO associated with pulmonary MAC disease. An increase of IL-6 is considered to exacerbate the clinical picture of NMO, whereas it may suppress progression of the pulmonary MAC disease. Exacerbation of the pulmonary MAC disease and the following internal counteraction with IL-6 may have resulted in a NMO relapse. The present patient was therefore administered eculizumab but not satralizumab, a humanized anti-IL-6 receptor antibody, for prevention of NMO recurrence.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:635-639)

Key words: neuromyelitis optica, pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease,
anti-aquaporin4 (AQP4) antibody, Interleukin-6 (IL-6), eculizumab