

## cq 4-1

## 多発性硬化症ではどのような症状がみられるか？

## 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の臨床症状は、視力・視野障害、眼球運動障害、めまい、構音障害、筋力低下、感覚障害、小脳失調、膀胱直腸障害など多岐にわたる。易疲労性、ウートフ現象（Uhthoff's phenomenon）、レルミット徴候、有痛性強直性攣縮（painful tonic spasm）は診断の一助となることがある。認知機能障害や抑うつ、多幸など精神神経症状をみることもある。

## 解説・エビデンス

MSの視神経障害として球後視神経炎がみられる。視力低下や視野狭窄が生じ、特に視野の中心部が見えにくくなる中心暗点特徴的である。視力障害は片側性に生じ、数日の経過で進行することが多い。発症から1か月以内に回復してくることが多いが、後遺症として重度の視力障害を残すこともある<sup>1)</sup>。また、急性期には眼窩深部痛や眼球運動時痛を伴うこともある。脳幹・小脳症状としては複視、動揺視、眼振、三叉神経痛、顔面神経麻痺、めまい、構音障害、嚥下障害、小脳性運動失調など多様である。複視の原因として、内側縦束の障害で生じる核間性眼筋麻痺（内側縦束症候群：medial longitudinal fasciculus syndrome）が知られており<sup>2)</sup>、若年成人で両側性に核間性眼筋麻痺が生じた場合、MSの可能性を考える。MSの脊髄障害は左右非対称性に生じ、不完全性であることが多い。通常、数時間～数日かけて四肢の運動障害や痙縮、四肢の異常感覚や感覚低下、レベルをもった体幹の感覚障害、膀胱直腸障害などを呈する。錐体路障害により四肢腱反射亢進や病的反射出現、腹壁反射消失をみることも多い。また、男女とも性機能障害をきたすこともある。

MSでは認知機能障害や精神症状を認めることが多い。認知機能障害は早期から晩期にかけて43～70%の症例で認められ、主に注意障害、情報処理機能低下、遂行機能障害、長期記憶障害がみられる<sup>3,4)</sup>。精神症状としては、抑うつ症状が最も多くみられ、生涯有病率は50～59%といわれる<sup>5,6)</sup>。そのほかに脱抑制、多幸、人格変化、幻覚、妄想などを認めることもある。

付随症状として、易疲労性、ウートフ現象、レルミット徴候、有痛性強直性攣縮などが挙げられ、診断の一助となることがある。ウートフ現象は体温の上昇により発作性に神経症状が増悪し、体温の低下により改善するものを指す<sup>7)</sup>。レルミット徴候は頸部を他動的に前屈させると、頸部から背中にかけて電撃痛が下方に放散する現象である。有痛性強直性攣縮は自発的あるいは外的刺激によって手指や前腕、下肢などに放散痛が急激に生じ、異常感覚を伴うテタニー様の強直性攣縮発作を示す<sup>8)</sup>。感覚刺激や運動、過呼吸などで誘発され、数十秒～数分程

度持続し、頻回に反復すること多い。

一方、MS の診断に留意すべき徴候 “red flags” として、骨病変の存在、心・肺・腎病変、頭痛、痙攣発作、多発性神経根障害や末梢神経障害、腱黄色腫、ミオパチー、錐体外路症状、網状皮斑、尿崩症、粘膜潰瘍、発疹、関節炎、筋萎縮などの存在が報告されており<sup>9,10)</sup>、これらを認めた場合には MS 以外の疾患を十分に考慮する必要がある。24 時間以上続く吃逆や嘔気を伴う場合、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の可能性を考慮する。

## 文献

- 1) Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 ; 138(Pt 1) : 11-27.
- 2) Müri RM, Meienberg O. The clinical spectrum of internuclear ophthalmoplegia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1985 ; 42(9) : 851-855.
- 3) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7(12) : 1139-1151.
- 4) Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 ; 41(5) : 685-691.
- 5) Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011 ; 17(11) : 1276-1281.
- 6) Byatt N, Rothschild AJ, Riskind P, et al. Relationships between multiple sclerosis and depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011 ; 23(2) : 198-200.
- 7) Frohman TC, Davis SL, Beh S, et al. Uhthoff's phenomena in MS—clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2013 ; 9(9) : 535-540.
- 8) Shibasaki H, Kuroiwa Y. Painful tonic seizure in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1974 ; 30(1) : 47-51.
- 9) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis : a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 ; 14(9) : 1157-1174.
- 10) Kelly SB, Chaia E, Kinsella K, et al. Using atypical symptoms and red flags to identify non-demyelinating disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 ; 83(1) : 44-48.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/complications" [Majr] OR "Multiple Sclerosis/diagnosis" [Majr] OR "Multiple Sclerosis/epidemiology" [Majr] 14,772
- #2 Search "symptom" [tiab] OR "symptoms" [tiab] OR "manifestations" [tiab] OR "manifestation" [tiab] OR "red flag" OR "red flags" 882,339
- #3 Search "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR ("Signs and Symptoms/complications" [Mesh] OR "Signs and Symptoms/diagnosis" [Mesh] OR "Signs and Symptoms/etiology" [Mesh]) 1,153,012
- #4 Search #1 and #2 and #3 948
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 651

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 多発性硬化症/TH 8,029
  - #2 徴候と症状/TH or 鑑別診断/TH 789,255
  - #3 症状/TA or 症候/TA or 鑑別/TA or "red flag"/AL or "red flags"/AL 550,356
  - #4 #1 and #2 and #3 520
  - #5 (#4) and (DT=1990:2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 486
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

## 視神経脊髄炎ではどのような症状がみられるか？

### 回答

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）/視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders：NMOSD）の臨床症状は、視神経病変、脊髄病変、最後野・脳幹病変、間脳・視床下部病変、大脳病変に由来する。視神経炎では高度の視力低下や視野欠損を生じ、失明に至ることもある。脊髄炎では横断性脊髄障害を生じることが多く、脊髄節節レベルに一致した感覚障害、対麻痺、膀胱直腸障害を認めやすい。最後野病変による難治性の吃逆・嘔吐は特徴的な症状で、脊髄炎に先行しやすい。間脳・視床下部病変では抗利尿ホルモン分泌異常症や過眠症を認めることがあり、稀に大脳病変による片麻痺などが認められる。

### 解説・エビデンス

NMO/NMOSD の視神経炎は、急性期に失明あるいは光覚弁に至ることが多く<sup>1)</sup>、視交叉病変による両側視力低下、両耳側半盲、同名半盲なども生じうる<sup>2)</sup>。また、水平性半盲は比較的 NMO/NMOSD に特徴的で、ほかの原因による視神経炎では稀である<sup>3)</sup>。

NMO/NMOSD の脊髄病変は脊髄長軸方向に長く、脊髄中心部に認めやすい<sup>4)</sup>。しばしば脊髄の腫大を伴って横断性脊髄炎となり、病変レベル以下の脊髄機能が全般に障害される。すなわち、脊髄病変レベルに一致した分節性の温痛覚障害あるいは病変レベル以下の全感覚障害、対麻痺あるいは四肢麻痺、膀胱直腸障害を呈する。高位頸髄病変では、呼吸不全をきたし人工呼吸器などによる全身管理が必要になることもある<sup>5)</sup>。

脊髄炎の後遺症として、病巣レベルに有痛性強直性攣縮（painful tonic spasm）、温痛覚過敏、自発痛、帯状絞扼感、しびれなどがしばしばみられる<sup>6,7)</sup>。有痛性強直性攣縮は痛みを伴う数十秒ほどの筋痙攣発作で難治に経過することがある<sup>6)</sup>。また、病変レベル以下のさまざまな節節レベルにしばしば瘙癢発作をきたす<sup>8)</sup>。膀胱直腸障害は回復期以降にも神経因性膀胱（過活動膀胱）として残存することが多い。

中脳水道から延髄背内側の範囲を中心とした脳幹部は NMO/NMOSD で特徴的に病変を認める部位であり、NMO/NMOSD 患者の約 40% に延髄病変を認める<sup>9)</sup>。延髄背側の最後野は NMO/NMOSD に特徴的な病変部位であり、難治性吃逆・嘔吐をきたす<sup>10)</sup>。最後野症状がみられた NMO/NMOSD 患者の多くが数週間以内に脊髄炎をきたすため、脊髄炎再発の予兆としても重要である<sup>10)</sup>。

従来 NMO/NMOSD では大脳病変は稀であると考えられていたが、無症候性病変を含めれば、NMO/NMOSD 患者の 50～70% に大脳病変が存在する<sup>11,12)</sup>。NMO/NMOSD の脳病変は、第 3・第 4 脳室周囲、中脳水道周囲、間脳・視床下部などで頻度が高い。これらは脳内でも比較的アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）タンパクの発現量が多い領域といわれている<sup>13)</sup>。そのほか、基底核、脳梁、皮質近傍、深部白質にも病変を認める。NMO/NMOSD の約 10% で大脳病変に伴う症状をきたし、痙攣や意識混濁などが片麻痺や同名半盲などとも

に認められることがある<sup>14)</sup>。

間脳・視床下部の病変に伴ってみられる特徴的な症状として、二次性ナルコレプシー、抗利尿ホルモン分泌異常症、高プロラクチン血症などが知られている<sup>15)</sup>。二次性ナルコレプシーによる過眠や、低ナトリウム血症による意識障害は比較的頻度が高い。これらの症状は病変の消退とともに改善することが多い。

## 文献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(9) : 805-815.
- 2) Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2010 ; 10 : 45.
- 3) Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. *Clin Ophthalmol.* 2007 ; 1(3) : 233-246.
- 4) Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol.* 2008 ; 255(2) : 163-170.
- 5) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 6) Kim SH, Kim W, Kook MC, et al. Central nervous system aquaporin-4 autoimmunity presenting with an isolated cerebral abnormality. *Mult Scler.* 2012 ; 18(9) : 1340-1343.
- 7) Kim SM, Waters P, Woodhall M, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2013 ; 19(8) : 1060-1067.
- 8) Elsom L, Townsend T, Mutch K, et al. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013 ; 19(4) : 475-479.
- 9) Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions : nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology.* 2011 ; 76(14) : 1229-1237.
- 10) Takahashi T, Miyazawa I, Misu 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(9) : 1075-1078.
- 11) McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology.* 2008 ; 71(2) : 93-100.
- 12) Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort : comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 ; 82(12) : 1360-1364.
- 13) Fung EL, Tsung LL, Dale RC. Aquaporin-4 autoantibody : a neurogenic cause of anorexia and weight loss. *Dev Med Child Neurol.* 2012 ; 54(1) : 45-47.
- 14) Kim W, Kim SH, Lee SH, et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2011 ; 17(9) : 1107-1112.
- 15) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol.* 2006 ; 63(7) : 964-968.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search neuromyelitis optica 2,167
  - #2 Search (symptom) OR ("Signs and Symptoms" [Mesh]) 1,734,594
  - #3 Search #1 AND #2 221
  - #4 Search #3 NOT Letter [ptyp] 200
  - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 148
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 1,637
- #2 (徴候と症状/TH or 症状/AL) 862,738
- #3 #1 and #2 259
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 258
- #5 (#4) and (PT=会議録除く) 140

## 多発性硬化症と視神経脊髄炎以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患ではどのような症状がみられるか？

### 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の中よりバロー同心円硬化症（Baló concentric sclerosis：BCS）、急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）、急性横断性脊髄炎（acute transverse myelitis：ATM）、中枢末梢連合脱髄症（combined central and peripheral demyelination：CCPD）、特発性視神経炎（idiopathic optic neuritis：ION）を選んで回答する。

### 1. BCS

半数が前駆症状として軽度の発熱、全身倦怠感、頭痛を訴える。MSと同様のさまざまな巣症状を起こしうが、BCSにより特徴的とされているのは脳内占拠性病変に由来する頭痛、意識障害、行動異常、失語、無言症、痙攣、尿失禁、片麻痺などである<sup>1,2)</sup>。ときに、脳卒中様の急性脱神経所見を示す症例や、稀に無症候性の病変も存在する。

BCSは歴史的には発症後亜急性に死に至る疾患とされていたが、MRIによる早期診断が可能になったことや副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬などの治療介入により、回復可能な疾患となっている。

### 2. ADEM

ADEMは多く（約70%）が、先行感染やワクチン接種後に急性から亜急性に発症する<sup>3,4)</sup>。発熱、倦怠感、頭痛、嘔気を認めることがあり、髄膜刺激徴候も伴いうる。多巣性の局所神経症状はさまざまな組み合わせで発現するが、片側性あるいは両側性の錐体路徴候（65～95%）やそれに伴った下肢および/または上肢の脱力（17～77%）が比較的高頻度に認められ、そのほか、失調（10～52%）、脳神経麻痺（11～48%）、視神経炎（7～23%）、痙攣（24～28%）、構音障害を認めることがある。高次脳機能障害、脊髄病変に伴う神経症状を伴ってもよい。末梢神経や神経根の障害をきたす症例も存在する。小児例におけるInternational Pediatric Multiple Sclerosis Study Group（IPMSSG）の診断基準では意識障害、行動異常などを呈する脳症を診断の条件としているが<sup>4,5)</sup>、成人ADEMの診断では脳症を必須としていない。

### 3. ATM

症例の7～38%に細菌性およびウイルス性の先行感染を認め、ワクチン接種後の発症も報告されている<sup>6-8)</sup>。早期には四肢・体幹に感覚障害（感覚低下、錯感覚、疼痛、帯状感覚異常など）を呈し、しばしば下肢から上行性に進行する筋力低下を認める。上肢に脱力を呈する頻度は下肢より少なく、脱力の程度も軽度であることが多い。痛覚・温度覚障害は最も高頻度に認められるが、位置覚・振動覚は温存されることがある。膀胱直腸障害や陰萎などの自律神経障害は発

症時より存在することもある。症状は数時間～数日かけて進行し、大多数の症例が7日以内（中央値3日，range 1～21日）にピークに達する。症状のピーク時には2/3の症例が歩行不能となり、約1/3の症例が脊髄性ショックを呈する。

#### 4. CCPD

視覚障害や片側の運動・感覚障害など中枢神経症状で発症する症例と、四肢の運動・感覚障害など末梢神経障害で発症する症例がいずれも約4割程度であり、残りの症例では中枢と末梢神経障害が同時に発症する<sup>9)</sup>。最も多く認められる症状は筋力低下や感覚障害でありそれぞれ90%以上の症例に認められる<sup>9,10)</sup>。また、症例の75%が歩行障害を生じる。症例の75%には脳神経障害が認められ、なかでも視神経障害が最も多くその半数が両側性である。イタリアからの報告では、症例の84%に膀胱障害を認め、16%に精神状態の変化が観察されている。

#### 5. ION

通常単眼の数時間～10日程度で進行する視力障害を認める<sup>11)</sup>。視力障害に先立って、あるいは同時に、90%以上の症例で眼窩部痛を呈し、通常、疼痛は眼球運動によって増悪するが数日で軽快する。中心暗点型の視野欠損・視力障害が典型的であるが、コントラスト感度の低下や色弱、視野の一部から徐々に視野欠損が広がるものなどさまざまである。動いている物の位置をつかみにくいこともある。症例の30%に光視症が認められる<sup>12)</sup>。

#### 文献

- Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014; 13(7): 740-746.
- Chaodong Wang, Zhang KN, Wu XM, et al. Baló's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler.* 2008; 14(3): 418-424.
- Koelman DL, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol.* 2015; 262(9): 2013-2024.
- Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al: International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007; 68(16 Suppl 2): S23-36.
- 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(10): 1261-1267.
- Borchers AT, Gershwin ME. Transverse myelitis. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(3): 231-248.
- Bruna J, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases. *Mult Scler.* 2006; 12(2): 169-173.
- Alvarenga MP, Thuler LC, Neto SP, et al. The clinical course of idiopathic acute transverse myelitis in patients from Rio de Janeiro. *J Neurol.* 2010; 257(6): 992-998.
- Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(1): 29-36.
- Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. *J Neurol Sci.* 2016; 363: 182-187.
- Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, et al. Optic neuritis. *Eye.* 2011; 25(7): 833-842.
- Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(12): 1273-1280.

#### 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" [Mesh] OR "Neuromyelitis Optica" [Mesh] 46,333

#2 Search "red flag" OR "red flags" 876

#3 Search #1 and #2 18

#4 Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/diagnosis" [Mesh: noexp] OR "Diffuse Cerebral Sclerosis of



Schilder/diagnosis" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated/diagnosis" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental/diagnosis" [Mesh] OR "Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic/diagnosis" [Mesh] OR "Myelitis, Transverse/diagnosis" [Mesh : noexp] OR "Optic Neuritis/diagnosis" [Mesh : NoExp] OR "Vasculitis, Central Nervous System/diagnosis" [Mesh] 11,364  
 #5 Search symptom [tiab] OR symptoms [tiab] 714,143  
 #6 Search #4 and #5 1,540  
 #7 Search #3 or #6 1,558  
 #8 Search #7 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 890

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (@脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH=診断) 9  
 #2 (脳脊髄炎-急性散在性/TH) and (SH=診断) 248  
 #3 (@脊髄炎-横断/TH) and (SH=診断) 52  
 #4 (脳硬化症-びまん性/TH) and (SH=診断) 25  
 #5 (白質脳炎-急性出血性/TH) and (SH=診断) 7  
 #6 (@視神経炎/TH) and (SH=診断) 517  
 #7 (血管炎-中枢神経系/TH) and (SH=診断) 429  
 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 1,265  
 #9 症状/TA or 障害/TA 656,727  
 #10 #8 and #9 314  
 #11 (#10) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 307

## ウートフ現象とは何か？

### 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）および視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）では、体温の上昇に伴って、一過性に神経症状が出現あるいは増悪することがあり、これをウートフ現象（Uhthoff's phenomenon）と呼ぶ。患者・医療従事者ともに、再発との相違を認識し、適切な対応を行う必要がある。日常生活では高体温を誘発する環境を避けることが勧められ、症状出現時には身体冷却が効果的な場合がある。

### 解説・エビデンス

MS および NMO では、体温の上昇に伴って、一過性に神経症状が出現あるいは増悪することがあり、これをウートフ現象と呼ぶ。

1890 年に、眼科医である Wilhelm Uhthoff が、運動後に一過性の視力低下をきたした MS 患者を報告し、ウートフ現象と呼ばれるようになった。後に、体温上昇により神経伝導障害をきたす可能性が指摘されている。一時期、ウートフ現象を人為的に誘発する hot bath test が MS の診断に用いられていたことがあるが、特異性や安全性の面から施行されなくなった<sup>1)</sup>。

日本では、MS 患者の 39～48%、NMO 患者の 27～54% にウートフ現象を認める<sup>2,3)</sup>。欧米では、MS 患者の 58～80% に、体温上昇に伴う神経症状を認めるという報告がある<sup>1,4)</sup>。

ウートフ現象の神経症状としては、視力低下、筋力低下や感覚障害がよく知られているが、認知機能障害も外気温によって変動することが示唆されている<sup>5)</sup>。また、既存の神経症状のみならず、その患者にとって全く新しい症状が生じる場合もある<sup>1)</sup>。誘因は多岐にわたり、発熱、感染症、運動、温浴、高温への曝露、月経前、精神的ストレスなどが挙げられる<sup>6)</sup>。通常は、体温上昇の解除後、数分～数時間で改善する。

ウートフ現象の機序は明確にはされていないが、ナトリウムチャネルの関与が示唆されている。MS のみならず NMO でも中枢神経の脱髄が認められるが、脱髄により跳躍伝導が阻害され、神経伝導の遅延や伝導ブロックが起こる<sup>7)</sup>。さらに、神経細胞上に新たに動員されたナトリウムチャネルは、温度上昇により阻害され、伝導障害が増悪する<sup>6)</sup>。これが神経症状として顕在化すると考えられている。カリウムチャネル阻害薬である 4-aminopyridine の投与により、神経活動電位が伝播しやすくなり、ウートフ現象が改善する可能性がある<sup>6,8)</sup>。

ウートフ現象と MS あるいは NMO の再発との鑑別は比較的容易であるが、再発と誤判断することで、不必要な治療の追加や、適切な治療の中断につながる可能性がある。通常、再発とは、神経症状が 24 時間以上持続し、ほかに発熱や感染症といった原因のないものをいう<sup>9)</sup>。24 時間以上の持続の確認が日常診療に即さない場面もあるが、患者・医療従事者ともにウートフ現象の特徴を認識し、適切な対応が不可欠である。

ウートフ現象を予防するため、日常生活では高体温を誘発する環境を避けることが重要である。夏には長時間連続して屋外にとどまらない、冬には暖房を適温に保つ、運動時には適度に



休憩をとる，長時間・高温の入浴を避ける，といったことが勧められる．運動を避ける必要はないが注意を要する．MS・NMO患者では，温度感覚が障害されていることがあるため，その場合は他者の判断が望ましい．やむを得ず高体温を誘発する環境にいるときや症状出現時には，携帯用のアイスパックを身体にあてたり，冷たいものを摂取して身体を冷却することが効果的な場合がある．

## 文献

- 1) Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis : critical review of mechanisms and research potential. J Neurol Sci. 1995 ; 129(1) : 1-8.
- 2) Muto M, Mori M, Sato Y, et al. Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2015 ; 22(2) : 299-304.
- 3) Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Eur Neurol. 2014 ; 72(3-4) : 153-156.
- 4) Flensner G, Ek AC, Söderhamn O, et al. Sensitivity to heat in MS patients : a factor strongly influencing symptomatology—an explorative survey. BMC Neurol. 2011 ; 11 : 27.
- 5) Leavitt VM, Sumowski JF, Chiaravalloti N, et al. Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis. Neurology. 2012 ; 78(13) : 964-968.
- 6) Frohman TC, Davis SL, Beh S, et al. Uhthoff's phenomena in MS—clinical features and pathophysiology. Nat Rev Neurol. 2013 ; 9(9) : 535-540.
- 7) Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis : the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999 ; 354(1390) : 1649-1673.
- 8) van Diemen HA, van Dongen MM, Dammers JW, et al. Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis : therapeutic possibilities. Eur Neurol. 1992 ; 32(4) : 231-234.
- 9) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 ; 69(2) : 292-302.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Uhthoff" [tiab] OR "Uhthoff's" [tiab] 66
  - #2 Search "multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" 63,033
  - #3 Search "Body Temperature" [Mesh:NoExp] OR "Hot Temperature" [Mesh] 137,791
  - #4 Search #2 AND #3 179
  - #5 Search #1 OR #4 227
  - #6 Search #5 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 96
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Uhthoff 徴候/TH or Uhthoff/TA or ウートフ/AL 42
- #2 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,958
- #3 体温/TH or 発熱/TH 34,459
- #4 #2 and #3 42
- #5 #1 or #4 82
- #6 (#5) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 66

## 中枢神経系炎症性脱髄疾患の発作性症状にはどのようなものがあるか？

### 回答

脱髄に由来する発作性症状として、三叉神経痛、有痛性強直性攣縮（painful tonic spasm）、レルミット徴候はよく経験されるものであるが、感覚障害や痒み、構音障害と運動失調、複視なども発作性に出現することがある。

### 解説・エビデンス

中枢神経系炎症性脱髄疾患では、脱髄による生理学的異常（神経伝導障害など）を背景としてさまざまな発作性症状を呈することが知られている<sup>1)</sup>。共通した特徴として、短時間のステレオタイプな動きがあり、1日に何回も繰り返し、数日～数週間続く。運動や感覚刺激で誘発されやすく、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬で速やかに消失することが多い。これらは無症候性の脱髄斑が原因となって寛解期に生じることが多いが<sup>2)</sup>、再発の検索も重要である。

#### 1. 三叉神経痛

三叉神経痛の原因としては neurovascular compression などの鑑別が必要であるが<sup>3)</sup>、三叉神経痛患者の2%に多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）がみつき、MS患者の1%に三叉神経痛が認められるといわれている。三叉神経領域の感覚障害を伴わないこと、特発性と比較して両側性であり、トリガーポイントで誘発されにくいといった特徴がある。髄鞘のない軸索がグリア突起に挟まれることなくクラスターを形成した病理が三叉神経でみられる<sup>2)</sup>。

#### 2. 有痛性強直性攣縮

“tonic seizure”として報告<sup>3)</sup>されたものであるが、現在は“tonic spasm”、“paroxysmal dystonia”などと呼ばれる。痛みを伴うことから“painful tonic spasm”と呼ばれ、一肢の症状が素早く同側に広がりテタニーに似た症状を呈す。1日の中で頻発するものの2分以上は続かない。運動、特に足が地面に接地した際に誘発されやすい。両側性のものは日本に多いと報告されている<sup>4)</sup>。MSでよく知られた症状であるが、視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）でも認められる<sup>5,6)</sup>。

#### 3. レルミット徴候

頭部の前屈により誘発される症状であり、背中に沿って下方へ伝わる電撃痛である。種々の原因で生じるが、MSでは多く経験される。頸髄の脱髄病変を有する患者では頸髄が脊髄で最も可動性が高いことから、脊髄後索が伸展されることで生じると考えられており、再発時に経験されやすい。

## 4. その他の発作性症状

発作性の感覚障害として、分節性異常感覚は日本の MS に特徴的と報告されている<sup>7)</sup>。痒みも知られた症状であり、20 分以上持続し、掻爬が無効なほど強い痒みが生じるが薬剤への反応が不良である<sup>8)</sup>。レストレスレッグス症候群の報告もある<sup>9)</sup>。発作性の構音障害と運動失調が知られており、不明瞭な発語と一側の小脳失調が生じる。顔面と対側の指の痺れ感を伴いやすく、ときに転倒の原因となる。会話や過呼吸が誘因となりやすく、症状は頻発するものの20 秒以上は続かない。フィンゴリモド反応性を示したとの報告がある<sup>10)</sup>。発作性の複視は、数十秒しか続かないが2～3 分毎に繰り返し、抗てんかん薬への良好な反応を示した<sup>11)</sup>。病的笑いが、MS 患者の橋下部腹側の再発病変により生じ、会話などのわずかな刺激で誘発されたと報告されている<sup>12)</sup>。運動誘発性舞蹈アテトーゼ運動<sup>13)</sup>、発作性低体温<sup>14)</sup>、無動、発作性の疼痛、空咳、びっくり病などもある。

## 文献

- 1) Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis : comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci.* 1981 ; 49 (2) : 253-271.
- 2) Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia : pathology and pathogenesis. *Brain.* 2001 ; 124 (Pt 12) : 2347-2360.
- 3) Matthews WB. Tonic seizures in disseminated sclerosis. *Brain.* 1958 ; 81 (2) : 193-206.
- 4) Shibasaki H, Kuroiwa Y. Painful tonic seizure in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1974 ; 30 (1) : 47-51.
- 5) Muto M, Mori M, Sato Y, et al. Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2015 ; 22 (2) : 299-304.
- 6) Carnero Contenti E, Leguizamón F, Hryb JP, et al. Neuromyelitis optica : association with paroxysmal painful tonic spasms. *Neurologia.* 2015 ; 31 (8) : 511-515.
- 7) Yabuki S, Hayabara T. Paroxysmal dysesthesia in multiple sclerosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1979 ; 33 (1) : 97-104.
- 8) Yamamoto M, Yabuki S, Hayabara T, et al. Paroxysmal itching in multiple sclerosis : a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981 ; 44 (1) : 19-22.
- 9) Sorgun MH, Aksun Z, Atalay YB, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2015 ; 45 (6) : 1268-1273.
- 10) Rossi S, Studer V, Motta C, et al. Paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome resolving after fingolimod treatment. *J Neurol Sci.* 2015 ; 350 (1-2) : 101-102.
- 11) Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 ; 55 (10) : 863-868.
- 12) 高堂裕平, 五十嵐修一, 赤岩靖久, 他. 橋底部病変にて病的笑いを呈した多発性硬化症の1 例. *臨神経.* 2002 ; 42 (6) : 519-522.
- 13) de Seze J, Stojkovic T, Destée M, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis as a presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2000 ; 247 (6) : 478-480.
- 14) Weiss N, Hasboun D, Demeret S, et al. Paroxysmal hypothermia as a clinical feature of multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 ; 72 (2) : 193-195.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/complications" [Mesh] 7,748
  - #2 Search paroxysmal OR "trigeminal neuralgia" OR dysarthria OR ataxia OR "Tonic spasm" OR "Sensory symptoms" OR Itching OR Diplopia OR Akinesia OR "Kinesogenic choreoathetosis" OR "Kinesigenic choreoathetosis" OR "Nonproductive coughing" OR "Symptomatic hyperreflexia" OR paresthesia OR pruritus OR seizures OR "pathological laughter" 202,601
  - #3 Search #1 and #2 731
  - #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 473
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH = 合併症) 1,888

- #2 発作性/AL or 突発性/AL 17,567
- #3 三叉神経痛/TH or 構音障害/TH or 運動失調症/TH or 強直性けいれん/AL or 無動症/TH or 複視/TH or 知覚障害/TH or [そう痒症]/TH or けいれん性発作/TH or 舞蹈アテトーゼ-発作性運動誘発性/TH or Startle 病/TH or 乾性咳/TH 44,395
- #4 #2 or #3 61,593
- #5 #1 and #4 132
- #6 [笑い]/TH and (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) 5
- #7 #5 or #6 137
- #8 (#7) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 132

## 小児多発性硬化症の症状の特徴は何か？

### 回答

小児多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）はほとんどが再発寛解型で、再発頻度は成人より比較的高い。多症候性に発症することが多く、精神症状や痙攣発作などを伴うこともある。認知機能障害や抑うつ、倦怠感などをきたすことも多い。

### 解説・エビデンス

欧米の報告によると、性比は6歳未満で女性：男性0.8：1、6～10歳1.6：1、11歳以上2.1：1であり、思春期の到来に伴い女性患者の割合が増加する傾向にある<sup>1)</sup>。再発寛解型MS（relapsing-remitting MS：RRMS）として発症する割合が高く、発症から二次性進行型に移行するまでの期間は、成人発症MSと比較して約10年長いが、移行時に至った時点の年齢は約10年若い<sup>2)</sup>。本邦の全国疫学調査でも96.4%がRRMS、3.6%が二次性進行型MS（secondary progressive MS：SPMS）で、一次性進行型は報告されていない<sup>3)</sup>。18歳未満の発症では、最初の数年の再発頻度は成人より高いと報告されており<sup>4)</sup>、60%の患者は最初の1年間で再発を経験する<sup>5)</sup>。一方、小児MS患者に生じた神経症状は一過性で、軽快するまでの期間が成人MSよりも短い<sup>5)</sup>。本邦では成人と比較したデータはないが、病初期に再発頻度が高い傾向がある<sup>6)</sup>。

欧米の多国間共同観察研究によれば<sup>7)</sup>、小児MS 120例の平均罹病期間3.1年、Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）は1.5（中央値）で、運動機能障害は比較的軽度であると考えられた。他方、15例（12.5%）はEDSS 4.0以上、うち5例はEDSS 6.0以上であり、EDSS 4.0以上の患者は罹病期間が5年と長かった。年間再発率は平均1.2（range 0.1～3.9）であった。

小児では意識変容や精神症状、痙攣発作などの脳症症状や多症候性に発症することが多く、特に10歳未満での頻度が高い<sup>1,8,9)</sup>。視力障害、運動障害、感覚障害、脳幹症状、小脳失調、膀胱直腸障害の頻度は報告によりさまざまである<sup>5)</sup>。若年小児では、視力低下や感覚異常の自覚的認識の問題から、神経学的異常所見としてとらえ難いことがある<sup>5)</sup>。また、思春期前（11歳未満）の発症と思春期（14～16歳）の発症では臨床の特徴が異なることも報告されている<sup>9)</sup>。思春期前の発症は性差なく男女比は同等で、運動障害や脳幹障害、膀胱直腸障害、認知機能障害などが多症候性に生じることが多い。一方、思春期の発症は女兒に多く、視神経炎や感覚障害の頻度が高い。認知機能については、MS発症から2年間で35%の小児MS患者が認知障害をきたし<sup>10)</sup>、6～50%の患者でうつ症状を呈したとの報告がある<sup>11,12)</sup>。罹病期間の長さや学業成績は負の相関を示し、より若年発症の患者で成績低下が認められている<sup>7)</sup>。約半数の患者では、日常生活に支障を及ぼす程度の倦怠感を自覚している<sup>7)</sup>。

本邦の全国疫学調査によると、小児MS患者では、発症時に視力低下52%、痙攣29%、運動麻痺26%、歩行障害26%、感覚障害16%を認め、全経過では視力低下72%、運動麻痺55%、痙攣45%を認めた。成人MSと比較すると、小児MSは痙攣と視力低下を示す割合が

高く、横断性脊髄炎徴候を示す割合が低かった<sup>6)</sup>。

## 文献

- 1) Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(10) : 887-902.
- 2) Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007 ; 356(25) : 2603-2613.
- 3) 山口 結, 鳥巢浩幸, 吉良龍太郎, 他. 免疫性神経疾患に関する調査研究班. 平成 22 年度班会議抄録集 : 56-57.
- 4) Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 ; 66(1) : 54-59.
- 5) Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 ; 68(16 Suppl 2) : S37-45.
- 6) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. [免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見] 免疫性中枢神経疾患 多発性硬化症(MS) 多発性硬化症の治療 小児の多発性硬化症. *日臨.* 2015 ; 73(増刊 7) : 241-246.
- 7) Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis : a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(9) : 773-781.
- 8) Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics.* 2006 ; 118(3) : 1133-1139.
- 9) Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 ; 21(3) : 441-446.
- 10) Julian L, Serafin D, Charvet L, et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis : results from a United States network. *J Child Neurol.* 2013 ; 28(1) : 102-107.
- 11) Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008 ; 70(20) : 1891-1897.
- 12) MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 ; 64(8) : 1422-1425.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/diagnosis" [MeSH] 15,555

#2 Search pediatric [tiab] OR paediatric [tiab] OR children [tiab] OR child [tiab] 1,070,583

#3 Search #1 and #2 419

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 333

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH = 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 2,302

#2 (小児/TH or 小児/AL) 805,483

#3 #1 and #2 222

#4 (#3) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 204