

症例報告

急性散在性脳脊髄炎における免疫吸着療法の有効性

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科
至誠会第二病院 神経内科*

シミズ	ユウコ	オオタ	コウヘイ	ツツミ	ユキコ	オハラ	ニコ	ヨシザワ	ヒロシ
清水	優子	太田	宏平	堤	由紀子	大原	久仁子	吉澤	浩志
タケミヤ	トシコ	イワタ	マコト	ヤマウチ	テルオ	アイカワ	タカシ		
竹宮	敏子	岩田	誠	山内	照夫*	相川	隆司*		

(受付 平成12年9月1日)

The Effect of Immunoabsorption Therapy in Acute Disseminated Encephalomyelitis

Yuko SHIMIZU, Kohei OTA, Yukiko TSUTSUMI, Kuniko OHARA, Hiroshi YOSHIZAWA,
Toshiko TAKEMIYA, Makoto IWATA, Teruo YAMAUCHI* and Takashi AIKAWA*

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

* Department of Neurology, Shiseikai Daini Hospital

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) seems to be an immune-mediated demyelinating disorder of the central nervous system (CNS). Corticosteroid administration is a commonly used treatment for ADEM. Recently, several reports on the successful use of plasmapheresis (PP) in ADEM were presented. We described the efficacy of PP as the immunoabsorption therapy (IAT) for two patients with severe ADEM who did not respond to corticosteroids. One patient developed stupor, bilateral facial weakness, bulbar palsy and tetraplegia, and the other patient developed delirium, muscle weakness of the arms and legs, and external ophthalmoplegia from the administration of corticosteroid. After IAT, both patients recovered remarkably well. Laboratory studies revealed an elevation of the IgG index, an increase in suppressor-inducer T cells and activated T cells, and that anti-GQ1b antibody was positive in the peripheral blood. These abnormalities improved after IAT. The mechanism of efficacy of IAT is unknown, but IAT might correct the immune function by modulating cytokines and removing the toxic substances, which lead to the autoimmune response in the CNS. Our observations suggested that IAT may be a beneficial treatment for severe ADEM.

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) は免疫機序を介する炎症性脱髄性疾患であり、ステロイド療法が主に用いられているが、近年血液浄化療法 (plasmapheresis: PP) の有効性が報告されている。今回我々は、ステロイドパルス療法を用いても神経症状の進行をきたした2例の ADEM について、PP のひとつ

である免疫吸着療法 (immunoabsorption therapy: IAT) を併用し、著しい効果を認めたので若干の考察を加え報告する。

症例 1

症例：39歳女性。

主訴：意識障害、四肢麻痺。

既往歴、家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：1998年12月1日頭痛、発熱が出現し、

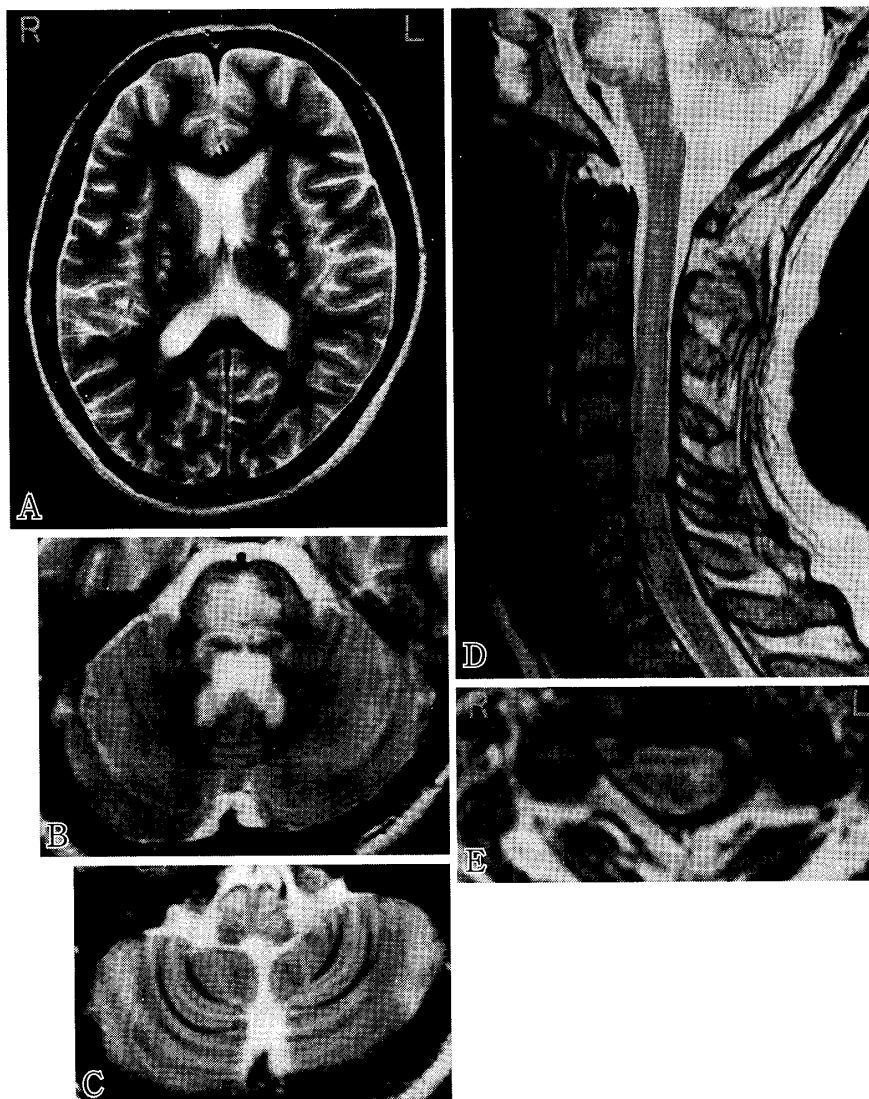


図1 症例1の頭部，頸髄MRI (T2強調画像)

頭部MRI (A) では両側基底核に，橋 (B) および延髄 (C) では広範囲に高信号域が認められた。頸髄MRI (D) では第1から第5頸髄レベルに線状の高信号域が，第4/5椎体レベル (E) の頸髄横断面では左側優位に高信号域があり，散在性の脱髄病変が認められた。

翌日頭痛が悪化したため近医を受診した。12月4日髄膜炎を疑われ髄液検査を施行し，細胞数77/mlでリンパ球優位の髄液細胞増多を認め，ウイルス性髄膜炎を疑われ，同日至誠会第二病院へ緊急入院となった。補液およびセフトキシム2g/dayを投与されたが39℃台の発熱が持続していた。このため12月7日よりアシクロビル (ACV) 投与したが数日後より言動が幼稚になり，点滴自己抜去するなどの精神症状が出現したためACVの副作用が考えられ投与を中止した。その後，嚥

下困難，意識障害が悪化し，抗結核剤を投与したが，意識障害はさらに進行し，ステロイドパルス療法を施行した。その結果，意識障害は軽快し，その後，バタメサゾン投与で経過観察されていた。12月21日四肢麻痺となり，四肢腱反射消失したため脳幹脳炎，Guillain-Barré's症候群 (GBS) を疑われ，12月26日東京女子医大病院神経内科転院となった。

入院時所見：一般理学的所見は体温37.8℃の微熱以外，頭頸部，胸部，腹部に特記すべき所見

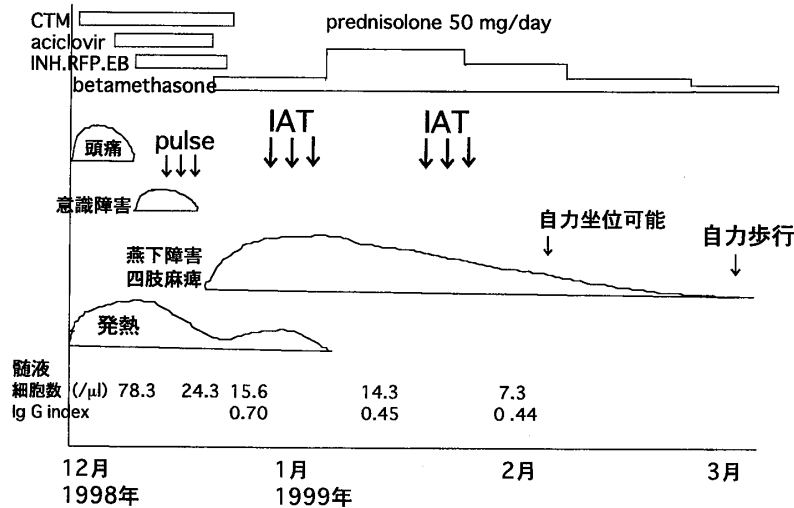


図2 症例1の臨床経過

pulse : methylprednisolone pulse therapy, IAT : immunoadsorption therapy.

はなく、神経学的所見は、意識は傾眠傾向であり、脳神経系では両側顔面、舌咽、舌下神経麻痺があり、運動系では筋力は徒手筋力テストで右二頭筋、三頭筋、手指屈筋は2/5、左上肢および両下肢は0/5と低下し、筋トーンも低下、反射では下顎反射は亢進し、右二頭筋反射は低下、その他の四肢腱反射は消失、足底反射は両側で消失、感覚系では異常なく、協調運動は四肢麻痺のため判定不能、自律神経系に異常はなかった。

入院時検査所見：一般検査所見では胸部、腹部レントゲンおよび心電図は異常なく、血算では白血球は20,340/μlと増加、血液生化学ではTP 4.1 g/dl、アルブミン2.2g/dl、AST 68 IU/L、ALT 126 IU/L、LD 1149 IU/L、ALP 295 IU/L、γ-GTP 410 IU/L、CK 202 IU/ml、アミラーゼ365 IU/Lと低タンパク血症と肝機能障害、膵機能障害が認められ、CRP 0.5 mg/dlと若干上昇していた。

免疫学的検査ではRF<10U/ml、抗核抗体、抗DNA抗体は陰性、抗カルジオリピンβ2GP1複合抗体は0.7U/ml未満で有意な自己抗体は認められず、CH50 22.7U/ml、C3 34.5mg/dl、C4 14.5mg/dlと補体の低下が認められた。血清中のウイルス抗体はパラインフルエンザ1型32倍、2型64倍、3型128倍で陽性であったが、経過中有意な上昇はなかった。Epstein-Barrウイルス(EBV)はVCA-IgG 160倍、EBNA 40倍、EADR 20倍と既

往感染パターンであった。単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)と帯状疱疹ウイルス(herpes zoster virus: HZV)はEIA法で0.2未満であった。抗ガングリオシド抗体は陰性であった。

髄液検査では細胞数は16/μl(L:N=16:1)とリンパ球優位の細胞数増加、タンパクは36 mg/dlと正常、IgG indexは0.7と高値であり、髄液内での炎症が示唆された。しかし、髄液中のインフルエンザA型、B型、アデノウイルス、パラインフルエンザ1型、2型、3型は陰性、PCR法によるEBVおよびHSVのDNAは陰性であった。

神経電気生理学的検査ではH波、F波は両上下肢で誘発されず、根神経障害が示唆された。

頭部MRIではT2強調画像で両側基底核に多数の高信号域が、また橋から延髄には広範な高信号域が認められ、頸髄MRIでは第1頸椎から第5頸椎レベルの脊髄内に左側優位に高信号域が認められた(図1)。これらの病変はT1強調画像では低信号であったが造影効果は認められず、FLAIR法では高信号に描出されており、炎症性脱髄性病変と考えられた。

以上より感冒様症状で発症し、進行性の意識障害、四肢麻痺、根神経障害、髄液細胞数増加をきたし、頭部MRI、頸髄MRIで多発性散在性の炎症性脱髄所見が認められたことからADEMと診断した。

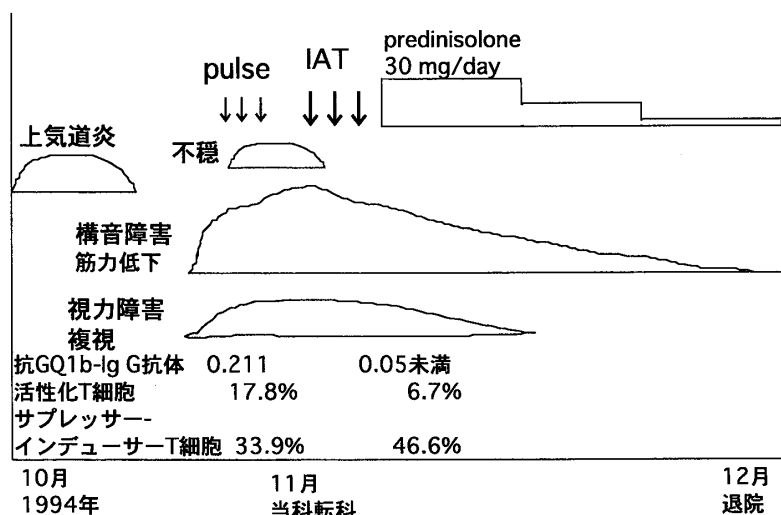


図3 症例2の臨床経過

pulse : methylprednisolone pulse therapy, IAT : immunoadsorption therapy.

臨床経過 (図2) : 頭痛, 発熱で発症し, 抗生剤・ACV・抗結核剤を投与したが, 意識障害は悪化したため, ステロイドパルス療法, ベタメサゾンの投与を開始して, 意識障害は改善したが, 嚥下障害と四肢麻痺が出現したため, イムソーバー TR-350 カラムを用いた IAT を 6 回施行し, IAT 後プレドニゾロンの経口投与を 50 mg/日より開始し漸減した. IAT 施行後, 1 カ月には自力坐位が, 2 カ月後には自力歩行が可能となり臨床症状は著しい改善が認められ, 検査所見も髄液細胞数は 7.3/ μ l と低下, IgG index は 0.44 と低下し, 発症後 3 カ月後に退院となった. なお頭部および頸髄 MRI は IAT 施行前後で変化は認められなかった.

症例 2

症例 : 36 歳女性.

主訴 : 歩行障害, 構音障害.

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことはない.

現病歴 : 1994 年 10 月上旬より上気道炎様症状が出現し, 10 月 31 日構音障害と複視が出現し, 11 月 1 日左下肢の脱力をきたし, 他院に入院となった. 翌日には両上肢の筋力低下が出現し, 構音障害の悪化があり, ステロイドパルス療法を施行したが改善なく, 11 月 4 日東京女子医大病院神経内科転院となった.

入院時所見 : 一般理学的所見は頭頸部, 胸部,

腹部に特記すべき所見はなかった. 神経学的所見では意識は軽度不穏状態で, 脳神経系では両側視力低下, 眼瞼下垂, 右外転神経麻痺, 軽度の両側顔面麻痺があり, 運動系は四肢筋力は徒手筋力テストで 4/5 と低下し, 感覚系は両下肢の表在感覚, 四肢の深部感覚の低下があり, 四肢腱反射は消失し, 両側 Babinski 徴候陽性であり, 入院時には Fisher 症候群, 脳幹脳炎, または感染後脳炎が疑われた.

入院時検査所見 : 一般検査所見では血液生化学, 血算に異常なく, 血清ウイルス学的検査ではインフルエンザ A 型, B 型, コクサッキーウイルス, アデノウイルス, HSV, HZV は有意な抗体価の上昇は認められなかった.

免疫学的検査では末梢血リンパ球表面マーカーでサプレッサー-インデューサー T 細胞を表す CD4⁺CD45RA⁺/CD4⁺ が 33.9% と低下の傾向を示し, 活性化 T 細胞を表す CD3⁺HLA-DR⁺/CD3 が 17.8% と上昇していた. 抗ガングリオシド抗体は抗 GQ1b-IgG 抗体が EIA 法で 0.211 と陽性であった.

神経学的検査では脳波は正常, 髄液検査では細胞数 4.7/ μ l, タンパク 45 mg/dl, IgG index 0.48 と正常, PCR 法による HSV と HZV の DNA は陰性であった.

頭部 MRI に異常所見は認められなかった。

神経電気生理学的検査では体性感覚誘発電位では両側 N20 と P37 が不明瞭であったところから上部腰髄—下部頸髄後策，脳幹—大脳皮質での伝導障害が，また blink reflex で両側 CR2 の潜時延長より下部脳幹内伝導障害が，視覚誘発電位では両側 P100 が消失し両側視神経障害が認められた。末梢神経伝導検査では運動神経，感覚神経ともに四肢で正常であった。

以上の結果から発熱，感冒様症状に引き続き脳幹部症状，両側視神経障害，意識障害をきたし，四肢筋力低下，腱反射低下，両下肢の感覚障害と悪化進行したことから，また頭部 MRI では脱髄病変は検出されなかったが，神経電気生理学的検査で脳幹部および脊髄内の伝導障害，両側視神経障害が示唆されたことから ADEM と診断した。

臨床経過 (図 3)：上気道炎症後後に構音障害，視力低下，筋力低下をきたし，ステロイドパルス療法を施行したが，症状は進行し不穏症状が出現したため，イムソーパー TR-350 カラムを用いた IAT を 3 回行ったところ症状は速やかに改善傾向を示した。IAT 後，プレドニゾロンの経口投与を 30 mg/日より開始した。また治療により，髄液タンパクは低下し，末梢血の活性化 T 細胞およびサプレッサー・インデューサー T 細胞は正常値となり，抗 GQ1b-IgG 抗体は陰性となった。IAT 施行 1 カ月後，臨床症状は消失し退院となった。

考 察

ADEM は感染後やワクチン接種後に発症する急性単相性の炎症性脱髄性疾患で，病因として免疫機序を介すると考えられ¹⁾²⁾，その病変部位は脳脊髄の白質が主体であるが，脱髄性末梢神経障害をきたす症例も報告されている^{3)~5)}。ADEM の治療は主に副腎皮質ステロイドが用いられており，約 64% の症例は改善するが，呼吸障害や昏睡にいたる重症例や，ステロイドの減量中に再発する症例もある⁶⁾。しかし，このようなステロイド抵抗性の重篤な ADEM に対する治療法は明確にされていない。

1980 年代に，GBS において PP として血漿交換 (plasma exchange: PE) を用いた多施設による大

規模な対照試験が行われ，その結果，PE を施行した GBS の臨床症状はコントロール群と比較し，罹病期間を短縮させ，重症例および後遺症を減少せしめたことから，PE の有効性が証明され GBS の治療法として証明された^{7)~9)}。以後，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎^{10)~12)}や，単クローン性免疫グロブリン血症に伴う多発神経炎に対しても PE の有効性¹³⁾が確立された。PP の神経疾患に対する目標は，自己抗体や免疫関連物質などの大分子量の病原因物質の除去，体外循環に際して免疫機能の修飾，細胞性免疫能を賦活し免疫ネットワークの正常化をはかり抗体産生細胞機能を抑制し，病態の改善を促すことと考えられ¹⁴⁾，免疫異常が病因である神経疾患に対し有効な治療手段として用いられている。

なお今回我々は PP としてトリプトファンを結合させたアフィニティー吸着剤を用いた IAT を用いたが，一般的に IAT は PE や二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) と異なり，置換液を必要としないため，ウイルス感染やアナフィラキシーの危険性が少なく，またアルブミンや有用な血漿成分の損失なしに免疫関連物質を特異的に除去できるため安全性に優れ，有用であると考えられている。

ADEM について GBS のような PP を用いた大規模な対照試験の報告はないが，これまで欧米では，ADEM の劇症型であると考えられている hemorrhagic leukoencephalitis の症例で cyclophosphamide とステロイドに加え PE を施行し軽快した報告¹⁵⁾，ADEM 4 例 (うち 2 例は意識障害) に PE を施行し，全例において著しい改善が認められた報告¹⁶⁾，呼吸困難，昏睡状態をきたした劇症型 ADEM 2 例に PE を施行し，著しい臨床症状の改善に伴い頭部 CT, MRI での広範な脱髄病変が PE 後に縮小したと記した報告¹⁷⁾があり，いずれの報告もステロイド抵抗性，劇症型 ADEM に PE を施行し効果が認められたことから，PP は試みるべき治療法と述べている。

本邦の PP を施行した ADEM の報告を表に示した^{18)~20)}。3 例ともに，従来のステロイド療法のみでは改善せず進行した症例であり，PP として

表 血液浄化療法を施行した ADEM の報告(本邦)

報告者	翠ら ¹⁸⁾ (1996)	杉田ら ¹⁹⁾ (1997)	高橋ら ²⁰⁾ (1998)	症例 1	症例 2
症状	精神症状 排尿障害 嚥下障害 四肢麻痺	意識障害 外転神経麻痺 四肢麻痺 腱反射消失	意識障害 筋力低下	意識障害 嚥下障害 四肢麻痺 腱反射消失	精神症状 視力低下 筋力低下 腱反射消失
治療	pulse DFPP IAT PSL	pulse PEX PSL	pulse PEX DFPP	pulse IAT PSL	pulse IAT PSL
検査	MRI, SPECT EEG の改善	MRI で病巣 の縮小	髄液蛋白 の正常化	髄液細胞 IgG index の正常化	抗 GQ1b 抗体：低下 活性化 T 細胞 サブレッサー T 細胞：正常化
PP の 効果	有効	有効	有効	有効	有効

pulse: methylprednisolone pulse therapy, PSL: prednisolone, IAT: immunoadsorption therapy,
PEX: plasma exchange, DFPP: double filtration plasmapheresis, PP: plasmapheresis.

PE, DFPP, IAT を用い臨床症状, 画像所見, 髄液所見の改善が認められ, PP を施行したすべての症例で有効であったと報告している. PP の ADEM の作用機序について杉田らは¹⁹⁾, PE 施行前に高値であった髄液中ミエリン塩基性タンパクが施行後正常化し, その後も正常値を保ったことから, PP によって oligodendrocyte やミエリンに対する自己抗体の産生を促す抗原, 液性因子, 代謝産物が除去されるのではないかと考察している.

我々の症例 1 では, 髄液中の IgG 産生の指標である髄液 IgG index が IAT 施行後に正常化し, 症例 2 では眼球運動を支配する脳神経の傍絞輪部ミエリンと, 一部の感覚神経での局在が示されている GQ1b に対する抗体²¹⁾が, IAT 施行後, 検出されなくなったことから, 何らかの感染が誘因となり病因となる抗体や TNF- α 等のサイトカインが産生されたが, これらの因子が IAT によって除去され治療効果をきたしたと考えられた.

症例 2 では発症時, 活性化 T 細胞とサブレッサー - インデューサー T 細胞が高値であった. ADEM における T 細胞サブセットの報告では²²⁾, 細胞性免疫機能の異常としてサブレッサー機能の低下を示した. ADEM の PP 施行例でのリンパ球サブセットを含む免疫学的検討は Stricker ら¹⁶⁾が行っている. 彼ら報告によれば, 急性期サブレッサー - サイトトキシック T 細胞は低下, ヘル

パー - インデューサー T 細胞は正常から軽度高値であり, PE 後サブレッサー - サイトトキシック T 細胞は正常値に, ヘルパー - インデューサー T 細胞は増加し, 血清 IgA が高値であった症例は, PE 後, IgA は正常値となり, Raji 細胞を用いた免疫複合体も PE 後低下したと報告している. 我々の症例 2 では, IAT 施行後, 活性化 T 細胞とサブレッサー - インデューサー T 細胞が正常化したことから, IAT によって, 低下していたサブレッサー T 細胞機能が賦活化され, 免疫ネットワークが正常化されたと考えられた.

今後リンパ球サブセットや, 抗ガングリオシド抗体を代表とする各種抗神経抗体等の免疫学的検索は ADEM の PP の治療効果の指標になりえると推察される.

以上今回の我々の症例を含め, ステロイド抵抗性で進行性, 劇症の ADEM について PP は試みるべき治療法と考えられるが, 1996 年に発表された神経免疫疾患に対する PP の治療評価の AAN 委員会での報告²³⁾では, ADEM における PP の評価は class III であり, 大規模な調査が必要であるとされ, 高い位置付けは得られていない. ADEM に対する PP の適応については, ADEM と PP の治療効果について免疫学的検討を行い, 今後さらに症例の蓄積が必要であると考えられた.

文 献

- 1) **Johnson RT**: The pathogenesis of acute viral encephalitis and post infectious encephalomyelitis. *J Infect Dis* **155**: 359-364, 1987
- 2) **Johnson RT, Griffin DE, Gendelman HE**: Post infectious encephalomyelitis. *Semin Neurol* **5**: 180-190, 1985
- 3) **Amit R, Shapia Y, Blank A et al**: Acute, severe, central and peripheral nervous system combined demyelination. *Pediatr Neurol* **2**: 47-50, 1986
- 4) **Kinoshita A, Hayashi M, Miyamoto M et al**: Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**: 87-90, 1996
- 5) **相本康晴, 森若文雄, 松本昭久ほか**: 脱髄性末梢神経障害を伴った急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の1例. *脳神経* **48**: 857-860, 1996
- 6) **Behan PO**: Postviral neurologic syndromes. *Br Med J* **287**: 853-854, 1983
- 7) **The Guillain-Barré's syndrome study group**: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré's syndrome. *Neurology* **35**: 1096-1104, 1985
- 8) **McKhann GM, Griffin JW**: Plasmapheresis and the Guillain-Barré's syndrome. *Ann Neurol* **22**: 762-763, 1987
- 9) **McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR et al**: Plasmapheresis and Guillain-Barre' syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* **23**: 347-353, 1988
- 10) **Dyck PJ, Daube J, O'Brein P et al**: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* **314**: 461-465, 1986
- 11) **Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al**: A plasma exchange versus immune globuline infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* **36**: 838-845, 1994
- 12) **Hahn AF, Bolton CF, Pillay N et al**: Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* **119**: 1055-1066, 1996
- 13) **Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ et al**: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* **325**: 1482-1486, 1991
- 14) **渋谷統寿, 折口智樹**: 免疫神経疾患に対する血液浄化療法の基礎—主として血漿交換療法—. *神内治療* **7**: 397-403, 1990
- 15) **Seales D, Greer M**: Acute hemorrhagic leukoencephalitis—A successful recovery. *Arch Neurol* **48**: 1086-1088, 1991
- 16) **Stricker RB, Miller RG, Kiproff DD**: Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apheresis* **7**: 173-179, 1992
- 17) **Kanter DS, Horensky D, Sperling RA et al**: Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* **45**: 824-827, 1995
- 18) **翠健一郎, 渡辺幸夫, 丹波豊郎**: 免疫吸着が著効した ADEM の1例 (会議録). *臨神経* **36**: 1279, 1996
- 19) **杉田 学, 鄭 陽, 小島直樹ほか**: 小児急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の1例. *日救急医学会関東誌* **18**: 690-691, 1997
- 20) **高橋秀明, 大友貴史, 雨宮守正ほか**: 血漿交換, DFPP が有効と思われた急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の1例. *日アフエレス会誌* **17**: 68, 1998
- 21) **Chiba A, Kusunoki S, Obata H et al**: Serum anti-GQ1b antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré's syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* **43**: 1911-1917, 1993
- 22) **富岳 亮, 野村恭一, 大野良三ほか**: 感染後脳脊髄炎における末梢血リンパ球サブセットの経時的検討. *臨神経* **36**: 159, 1996
- 23) **Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee**: Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **47**: 840-843, 1996