

報 告

経過良好な、マイコプラズマ感染症関連 Opsoclonus-Myoclonus 症候群の1例

¹東京女子医科大学医学部小児科学²国立静岡てんかん・神経医療センター小児科

カワノ	カオリ	イトウ	ヤスシ	イシヅカ	キヨノブ	ニシカワ	アイコ	サハラ	マスミ
河野	香 ¹	伊藤	康 ¹	石塚喜世伸 ¹	西川	愛子 ¹	佐原	真澄 ¹	
ヒラノ	ヨシコ	イシガキ	ケイコ	フナツカ	マコト	タカハシ	ユキトシ	オオサワ	マキコ
平野	嘉子 ¹	石垣	景子 ¹	舟塚	真 ¹	高橋	幸利 ²	大澤	真木子 ¹

(受理 平成24年12月14日)

A Case of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Associated with Mycoplasma Infection and a Satisfactory Outcome

Kaori KAWANO¹, Yasushi ITO¹, Kiyonobu ISHIZUKA¹, Aiko NISHIKAWA¹,
Masumi SAHARA¹, Yoshiko HIRANO¹, Keiko ISHIGAKI¹, Makoto FUNATSUKA¹,
Yukitoshi TAKAHASHI² and Makiko OSAWA¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Pediatrics, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) is a rare acquired movement disorder characterized by chaotic, saccadic, high-amplitude, multidirectional, involuntary eye movements and is usually associated with myoclonus affecting the head, trunk, and limbs, and signs of cerebellar ataxia. Although the exact pathogenesis remains unknown, there is strong evidence for a paraneoplastic or parainfectious immune process resulting in central nervous system dysfunction. We report a 4-year-old girl who had a *Mycoplasma* infection and developed OMS. She had an elevated particle agglutination (PA) antibody titer for *Mycoplasma*. Although the IgG index was high, the *Mycoplasma* complement fixation (CF) antibody titer in the cerebrospinal fluid (CSF) was less than quadruple. However, anti-GluR- $\delta 2$ was detected in the CSF. There is no standard treatment for OMS. We believe that immunoglobulin therapy has some therapeutic efficacy. Additional methylprednisolone pulse therapy was given with the expectation of further improvement. As a result, the patient's ill temper and opsoclonus improved remarkably. Thyrotropin-releasing hormone therapy effectively treated the remaining ataxia and marked hypotonia in the chronic stage of OMS. The acute- and chronic-phase treatments given to this patient were very satisfactory. Therefore, we think that they are worth considering as therapy for OMS. There is no report of a patient with *Mycoplasma* infection developing OMS in early childhood. To clarify whether her benign course was due to the *Mycoplasma* infection and whether the duration of treatment in younger patients is longer than in the elderly, we should collect infantile cases of *Mycoplasma* infection-associated OMS.

Key Words: Opsoclonus-myoclonus syndrome, *Mycoplasma*, immunoglobulin therapy, methylprednisolone pulse therapy, thyrotropin-releasing hormone therapy

緒 言

Opsoclonus-myoclonus 症 候 群 (opsoclonus-myoclonus syndrome : OMS) は、両眼共同性・不規則・衝動的な異常眼球運動 (opsoclonus), myoclonus, 運動失調, 易刺激性を呈するまれな疾患である¹⁾²⁾。発症年齢は乳幼児期から成人までと幅広いが、

生後6~36ヵ月で特に多い。誘因は感染, 予防接種, 腫瘍が契機になる場合があるが, 小児では神経芽細胞腫の合併例は約50%である。予後は, 一般に治療開始遅延例で不器用, 体幹失調, 知能障害が残存する傾向がみられる。

今回, マイコプラズマ感染を契機として, 乳児期

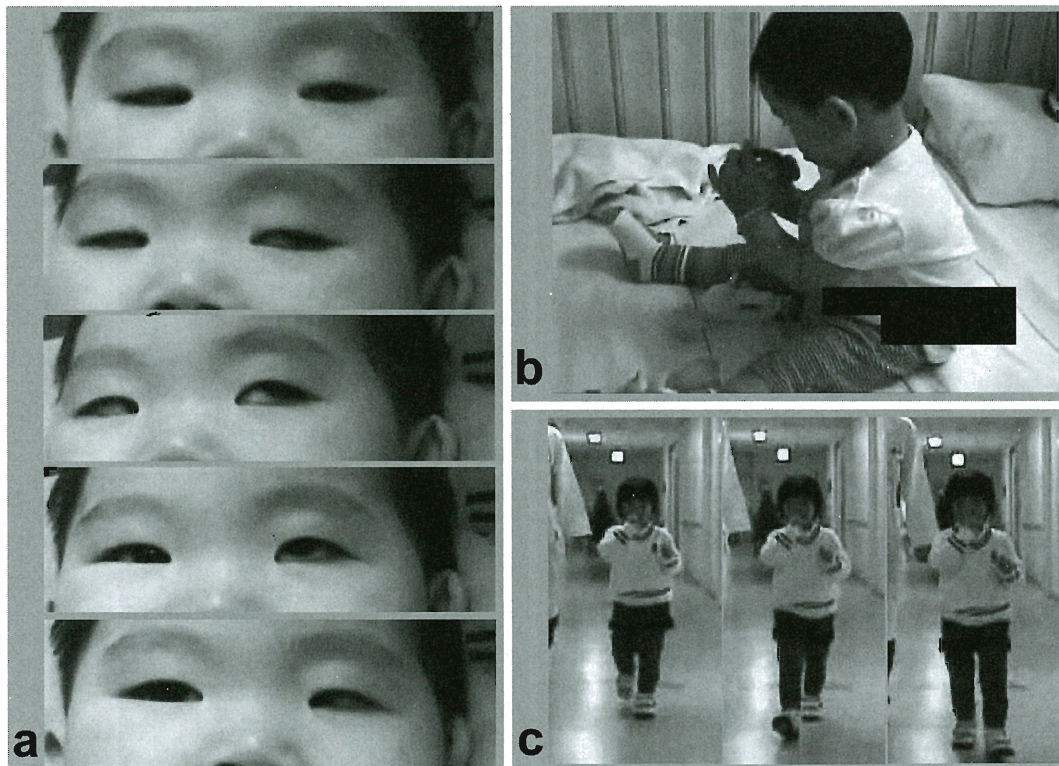


Fig. 1 Opsoclonus and the therapeutic effect on cerebellar ataxia.

- a) Opsoclonus is characterized by multidirectional, chaotic eye movements.
 b) Sitting without support was acquired after two rounds of methylprednisolone pulse therapy.
 c) Normal gait with a proper posture at 4 years of age.

にOMSを発症し、急性期の治療で γ -globulin療法、methylprednisolone (mPSL) パルス療法が奏功し、慢性期の小脳失調に対して thyrotropin releasing hormone (TRH) 療法を行い、良好な経過を得られた幼児例を経験したので報告する。

症 例

患者：4歳9ヵ月の女児。

主訴：不機嫌，異常眼球運動。

家族歴：父は中国人，母方の祖父は日本人，祖母は中国人，その他特記事項なし。

既往歴：妊娠経過は異常なく，在胎41週に頭位自然分娩にて出生。仮死なし。出生時体重3,144g。生後4～11ヵ月時まで上海の父方祖父母宅で両親と離れて生活していた。感染罹患の既往なし。上海に滞在していた半年間で，BCG，DPT，B型肝炎，ポリオ，麻疹，日本脳炎，細菌性髄膜炎ワクチンなど計13回の予防接種が行われた。最終接種は発症1ヵ月前の髄膜炎菌ワクチンであった。初診時（生後11ヵ月）までの発達は，定頸3ヵ月，独坐6ヵ月，はいはい未獲得，つかまり立ちは体幹を支持すれば可

能程度と，軽度の遅れを認めていた。

現病歴：生後11ヵ月時に突然不機嫌となり異常眼球運動が出現した。上海の近医を受診し，vitamin B1, B6が処方されたが症状改善せず，6日後に同院を再診した。血液，尿，頭部CT検査が行われたが異常はなく，脳波異常を指摘され，varproic acid内服を開始した。その後も症状改善せず，両親の居住する日本に帰国し，発症17日目に東京女子医科大学病院を受診した。

入院時現症：身長76.0cm (+1.32SD)，体重8.5kg (-0.22SD)，頭囲43.0cm (-1.06SD)，胸囲43.0cm (-0.91SD)。非常に不機嫌で全身状態不良であった。感染徴候を含め一般身体所見には異常は認めなかった。神経学的所見では，意識清明で両眼共同性の不規則・衝動的な異常眼球運動を認めた(Fig. 1a)。眼球運動制限はなかった。眼瞼，上肢のmyoclonusを認め，著明な筋緊張低下があった。また，頭部・体幹の動揺があった。深部腱反射は亢進，Babinski反射は陰性であった。

検査所見：血液検査では，血液一般，生化学には

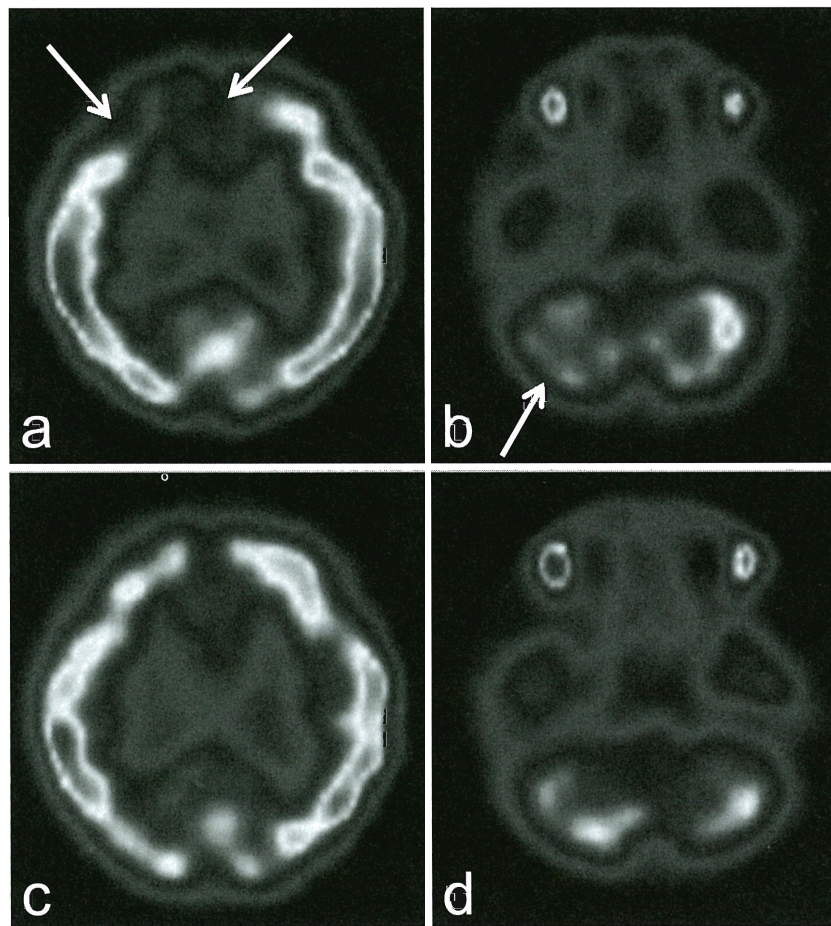


Fig. 2 TC-99m HMPAO brain SPECT imaging shows hypoperfusion (arrow) in the right frontal cortex (a), bilateral anterior cingulate cortex (a), and right cerebellum (b) before treatment. After three rounds of methylprednisolone pulse therapy, the hypoperfusion improved (c, d).

異常はなかった。血清マイコプラズマ抗体 (PA 法) は 640 倍であり, コクサッキー B3, Epstein-Barr (EB), サイトメガロウイルス抗体はいずれも陰性であった。抗核抗体は陰性, Ri 自己抗体, Hu 自己抗体, Yo 自己抗体も陰性であった。グルタミン酸受容体 (GluR) に対する抗体 (ELISA 法) は, GluR $\delta 2$ の N 末 (D2-NT) に対する抗体が +5.5SD, GluR $\delta 2$ の C 末 (D2-CT) に対する抗体が +0.2SD であった。VMA, HVA, NSE などの腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。尿検査では, 尿一般異常なく, 腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。髄液検査では, 髄液一般には異常はなかった。IgG index は 3.4 (基準値 < 0.73) と高値で, オリゴクロナールバンドは陰性であった。髄液マイコプラズマ抗体 (CF 法) は 4 倍未満で, 抗 GluR $\delta 2$ 抗体は, 抗 D2-NT 抗体が +5.8SD, 抗 D2-CT 抗体が +4.0SD と高値であった。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。画像検査では, 99mTC-HMPAO 脳血流 single-photon emission computed

tomography (SPECT) 検査にて右前頭葉の一部・右小脳半球・両側前部帯状回の軽度血流低下を認めた (Fig. 2a, 2b)。腹部エコー, 胸部・腹部・骨盤腔造影 CT では腫瘍性病変は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 3): 入院後, γ -globulin (1.0g/kg/回) を 2 日間隔で 2 回投与後, myoclonus は消失, opsoclonus の改善とともに固視可能となった。しかし, 時間経過とともに再び不機嫌となり, opsoclonus も増悪を認めた。追加治療として mPSL パルス療法を施行したところ, 開始 2 日目より不機嫌, opsoclonus は徐々に改善し, 2 クール終了時には機嫌良く, 支持なし坐位も可能となった (Fig. 1b)。3 クール終了時点で, 脳血流 SPECT の血流低下は改善傾向を示した (Fig. 2c, 2d)。浅睡眠時や驚愕時の opsoclonus は持続したため, prednisolone (PSL) 内服継続で退院とした。1 歳 5 ヶ月時 (退院 4 ヶ月後), 上気道炎に罹患し一時的な症状の増悪を認めたものの, PSL 内服の継続のみで症状は改善し, 1 歳 8 ヶ月

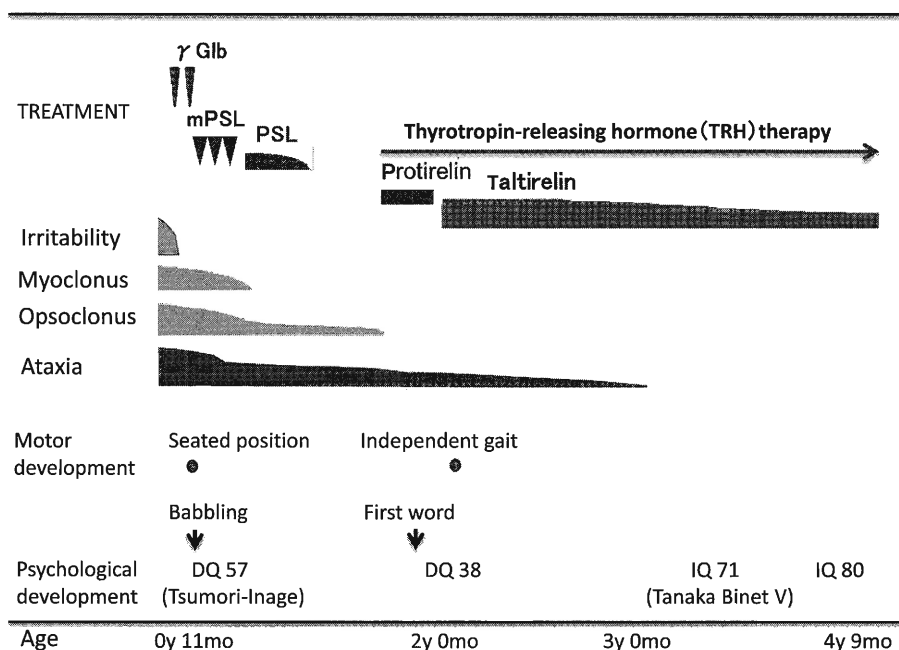


Fig. 3 Clinical course of this case.

γGlb, γ-globulin; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone; DQ, developmental quotient; IQ, intelligence quotient.

時（退院7ヵ月後）にPSLは中止した。opsoclonusは外来での経過観察中に自然消失したが、残存する小脳失調・著明な筋緊張低下に対し、1歳11ヵ月時にTRH療法を導入した（protirelinの14日間筋注後、taltirelinを継続内服）。TRH療法施行後、ずりばい、腹臥位から四つばい、坐位の姿勢変換が独りで行えるようになり、活動性や安定性が上昇した。ProtirelinによるTRH療法前後で行った脳血流SPECTでは、小脳の血流の変化は認めなかった。また、2歳頃には「マンマ」「パパ」などが言えるようになり、2歳4ヵ月時には二語文、独歩が可能となった。発達評価では、発症当時（生後11ヵ月）では、津守稲毛式発達検査で発達指数（DQ）57であったが、4歳9ヵ月時には、田中Binet知能検査Vで知能指数（IQ）80まで改善を認めた。現在taltirelinを中止し、症状増悪は認めていない（Fig. 1c）。

考 察

OMSは左右共同性の不規則で多方向性の異常眼球運動と顔面、頭部、体幹などに出現するmyoclonus、小脳失調を特徴とする症候群である¹²⁾。小児においては、感染、予防接種、腫瘍などが誘因となり、約50%に神経芽細胞腫を合併する。OMSの発症機序として、神経芽細胞腫などの腫瘍やウイルス感染を契機に脳幹・小脳の神経細胞抗原と交叉反応を起こし、症状が発現するという自己免疫機序が考

えられている。本症例では、入院時、特徴的な異常眼球運動、眼瞼のpolymyoclonia、時に四肢のmyoclonusを認め、臨床所見よりOMSと診断した。血液・尿・髄液中の腫瘍マーカーの上昇はなく、腹部エコー、造影CT上も神経芽細胞腫の合併は認めなかった。上海の祖父母に確認しても明らかな症状はなかったとのことであるが、入院時の血清マイコプラズマ抗体価（PA法）が640倍と上昇しており、9日後のペア血清で80倍と低下していることより、マイコプラズマ感染を契機にOMSを発症したと考えた。PA法は主にIgM抗体、CF法は主にIgG抗体が測定される。髄液のIgG indexが3.4（基準値<0.73）と高値であるが、髄液中のマイコプラズマ抗体価（CF法）は4倍未満であった。これは、マイコプラズマの中枢神経系への直接浸潤ではなく、感染を契機に神経細胞抗原と交叉反応を起こし、自己免疫機序でOMSを発症したと考えられる。本症例において、血清および髄液の抗グルタミン酸受容体82抗体（抗GluR82抗体）が陽性であった。抗GluR82抗体は小脳のpurkinje細胞に局在するGluR82に対する自己抗体である³⁾。近年さまざまな神経疾患において、グルタミン酸受容体に対する自己抗体の検出が報告されている。今後、OMS症例における抗GluR82抗体についての知見の集積が待たれる。また、予防接種後にOMSが発症することは知られている

が²⁾、本症例のように頻回接種例では免疫系が賦活されたことにより OMS が発症したのではないかと危惧される。現在のわが国における頻回の予防接種のスケジュールにおいて、OMS の発症率が増加するか注意していかなければならない。

現時点で OMS の標準的な治療法はないが、 γ -globulin 療法、mPSL や dexamethasone (DXM) などの副腎皮質ホルモン療法、ACTH 療法、rituximab による治療が検討されている⁴⁾。副腎皮質ホルモンや ACTH 療法は、効果判定に最低でも数週間～1 ヶ月間かかり、副作用も大きい。Rituximab は B cell 表面の CD20 抗原に対する monoclonal 抗体であり、脳脊髄液中の B cell を消失させることで臨床所見の改善が見込まれるが⁵⁾、現段階では適応外使用となる。一方、 γ -globulin は効果判定に時間を要さず、副作用も少ないため⁶⁾、最初の治療として選択した。ACTH 療法は治療期間が長期にわたる上に副作用も強い。DXM パルス療法が有効であったという報告⁷⁾も 6～60 クール施行後の評価であり、効果判定に時間を要する。mPSL パルス療法は比較的短時間で効果判定が可能であり、有効性が報告されている⁸⁾⁹⁾。 γ -globulin 療法で一定の効果を得たが、さらなる改善を期待し mPSL パルス療法の追加治療を行い、不機嫌や opsoclonus は劇的に改善した。本症例では、急性期の治療後も軽微な小脳失調、筋緊張低下が残存した。TRH は脳内 catecholamine, dopamine, 5-hydroxytryptamine, acetylcholine, γ -aminobutyric acid など各種神経伝達物質との相互作用があり、神経系における種々の機能に対応し、調節的役割を果たしていると考えられている¹⁰⁾。TRH 療法は脳梁縁領域と小脳における脳血流を有意に増加させる。TRH と TRH 受容体は中枢神経系に広く分布しているが、脳梁縁領域と小脳以外の脳領域では脳血流の変化はない¹¹⁾。現在までに、TRH 療法はウイルス性小脳炎などの急性小脳失調症に効果があるとの報告がされている¹²⁾¹³⁾。TRH 療法は脊髄小脳変性症の運動失調に適応があり、TRH 療法施行前後で小脳の脳血流が改善するとの報告もされている¹¹⁾。本症例において、TRH 療法は残存した小脳失調、著明な筋緊張低下に対して有効であった。しかしながら小脳の脳血流に関しては、治療前後で変化はなかった。今回我々が行った急性期および慢性期の治療は、本症例においては非常に有効であったため、今後 OMS の治療として検討する価値があると考えた。

OMS の誘因となる感染としては、コクサッキー、

EB, 単純ヘルペス, ムンプスなどが挙げられているが¹⁴⁾、近年マイコプラズマ感染が先行した OMS の報告が散見されている⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。マイコプラズマ感染関連の OMS の文献報告は 10 歳代以降の小児や成人のみで、すべての症例においてステロイドや γ -globulin 療法で完全に回復し予後は良好であった。本症例の経過としては、 γ -globulin や mPSL 療法に対する反応は良好であったものの、その後も小脳失調や筋緊張低下が残存した状態であり、他の報告されたマイコプラズマ感染関連の OMS 症例と比較し、完全に予後良好とは言えなかった。乳児期発症のマイコプラズマ感染関連の OMS の報告例はなく、本症例の治療経過が良いのは年長例同様にマイコプラズマ感染が誘因であったためか、あるいは慢性期に治療を要したのは年長例ではなく乳児例であったためなのか、今後の症例の集積が必要である。

結 語

現時点で OMS の標準的な治療法はないが、急性期にはまず γ -globulin 療法で治療を開始し、一定の効果を得た。さらなる改善を期待し mPSL パルス療法の追加治療を行ったところ、不機嫌や opsoclonus は著しく改善した。また、TRH 療法は、慢性期に残存した軽微な小脳失調、著明な筋緊張低下に対して有効であった。我々が行った急性期および慢性期の治療は、本症例では非常に有効であったため、今後 OMS の治療として検討する価値があると考えた。

近年、マイコプラズマ感染関連の OMS の報告が散見されるが、対象は 10 歳代以降のみで、治療に対する反応は良好であった。乳児期発症のマイコプラズマ感染関連 OMS の報告例はなく、本症例の治療経過が良いのはマイコプラズマ感染が誘因であったためか、一方慢性期に治療を要したのは年長例ではなく乳児例であったためなのか、今後の症例の集積が必要である。

本稿の要旨は第 54 回日本小児神経学会総会（平成 24 年 5 月 18 日、札幌）で報告した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 石崎朝世：Infantile opsoclonus polymyoclonia syndrome (オプソクロヌスを伴う乳幼児ミオクロヌス) 14 例の臨床的研究。日小児会誌 91：3325-3340, 1987
- 2) Krug P, Schleiermacher G, Michon J et al: Opsoclonus-myoclonus in children associated or not

- with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* **14**: 400–409, 2010
- 3) **Hirai H, Launey T, Mikawa S et al**: New role of delta2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function. *Nat Neurosci* **6**: 869–876, 2003
 - 4) **Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR et al**: Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* **22**: 8–19, 2005
 - 5) **Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL et al**: Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics* **115**: e115–e119, 2005
 - 6) **関根沙耶花, 田村大輔, 森 雅人ほか**: γ -globulin が著効した opsoclonus-myoclonus- ataxia syndrome の1例. *脳と発達* **38**: 389, 2006
 - 7) **Rostásy K, Wilken B, Baumann M et al**: High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neuropediatrics* **37**: 291–295, 2006
 - 8) **南浦保生**: メチルプレドニゾロンパルス療法を試みた Infantile opsoclonus-polymyoclonia syndrome の1例. *小児臨* **49**: 2105–2108, 1996
 - 9) **Huber BM, Strozzi S, Steinlin M et al**: Mycoplasma pneumoniae associated opsoclonus-myoclonus syndrome in three cases. *Eur J Pediatr* **169**: 441–445, 2010
 - 10) **宮尾益知**: 新しく導入された治療法とその評価 神経・筋疾患 神経疾患に対する TRH 療法. *小児科* **34**: 843–847, 1993
 - 11) **Kimura N, Kumamoto T, Masuda T et al**: Evaluation of the effects of thyrotropin releasing hormone (TRH) therapy on regional cerebral blood flow in the cerebellar variant of multiple system atrophy using 3DSRT. *J Neuroimaging* **21**: 132–137, 2011
 - 12) **平松英文, 澤田真知子, 鬼頭敏幸ほか**: TRH 療法が奏功した小脳失調の乳児例. *日小児会誌* **103**: 1169, 1999
 - 13) **Takeuchi Y, Fujiwara K, Ishimura K et al**: Efficacy of thyrotropin-releasing hormone in the treatment of cerebellar ataxia. *Pediatr Neurol* **5**: 107–110, 1989
 - 14) **清水夏繪**: 神経症候群 II 変性疾患 錐体外路 Opsoclonus-polymyoclonia syndrome. 「日臨別冊神経症候群 II」, pp203–205 (1999)
 - 15) **Nunes JC, Bruscatto AM, Walz R et al**: Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection in an elderly patient. *J Neurol Sci* **305**: 147–148, 2011
 - 16) **Shiihara T, Takahashi Y**: Correspondence: A further case of opsoclonus-myoclonus syndrome associated with Mycoplasma pneumonia infection. *Eur J Pediatr* **169**: 639, 2010