

脊髄長大病変を有し抗アクアポリン-4抗体陰性の小児多発性硬化症の1例

東京女子医科大学東医療センター小児科

スズキ	ケイコ	トミザワ	ナオコ	アライ	アサコ
鈴木	恵子	・富沢	尚子	・新井	麻子
ウエダ	サトル	ウメツ	リョウジ	スギハラ	シゲタカ
上田	哲	・梅津	亮二	・杉原	茂孝

(受理 平成25年1月18日)

A Case of Child-onset Multiple Sclerosis with Long Spinal Cord Lesion and Anti-aquaporin-4 Antibody Negativity

Keiko SUZUKI, Naoko TOMIZAWA, Asako ARAI,
Satoru UEDA, Ryoji UMEZU and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Anti-aquaporin 4 antibody (AQP4-Ab) is a specific marker for neuromyelitis optica (NMO) and Japanese optico-spinal multiple sclerosis (MS), the clinical features of which are identical to NMO and consist of long spinal cord lesion (LSCL) extending over three vertebral segments. Here, we report a 15-year-old girl who was first referred to our hospital at the age of 13 years with complaints of limb numbness, directional weakness, vertigo, and dysarthria. A cerebrospinal fluid analysis revealed a cell count of 15.7/ μ l, a protein level of 40.6 mg/dl, a high myelin basic protein level, and the presence of an oligoclonal band. Brain magnetic resonance imaging findings revealed multiple lesions in bilateral subcortical and the deep white matter of cerebrum, left caudatum and right midbrain. Furthermore, LSCL was present in the C3-C6 cervical cord. She was treated with methylprednisolone pulse therapy and recovered, although she relapsed after a very short interval. She was diagnosed as having MS based on the appearance of new MRI lesions after each relapse. To distinguish the patient's condition from NMO, the AQP4-Ab status was examined; the result was negative. She was thus diagnosed as having conventional-MS and was treated with prednisolone, azathioprine, interferon β , and immunoglobulin therapy for relapses. LSCL (+) MS is more common among children than among adults. While the timing of the appearance of AQP4-Ab remains unclear, the present LSCL case is thought to be interesting because of the patient's negative AQP4-Ab status.

Key Words: multiple sclerosis, anti-aquaporin 4 antibody, long spinal cord lesion, child-onset

緒 言

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、空間的・時間的多発性を特徴とする。わが国においては、再発寛解型と診断される症例は、大脳 (特に脳室周囲病変を含む)・小脳・脳幹を含む中枢神経系全般に病変が多発する通常型 MS (conventional MS : C-MS) と、日本人を含むアジア人種において多く見られ、視神経と脊髄を比較的選択的に侵し脳病変が乏しい視神経脊髄型 MS (optico-spinal MS : OS-MS) に分類されてきた¹⁾。一方、欧米においては重症の視神経炎と横断

性脊髄炎を特徴とした視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、MS とは疾患概念の異なるものとされてきた。病理学的には MS がミエリンを標的とした炎症細胞浸潤を伴う脱髄病変であるのに対し、NMO は高度の脱髄とともに組織壊死や空洞化など組織破壊性病変をしばしばみとめる。2004年に Lennon ら²⁾によって、NMO の患者血清中にヒト大脳・小脳の軟膜や軟膜下組織・Virchow-Robin 腔・微小血管壁に沿って反応する IgG 抗体 (NMO-IgG) の存在が証明され、翌年 NMO-IgG 抗体が認識する抗原が、神経系の水チャンネル分子であるアクアポリン-

4 (aquaporin-4 : AQP4) であることが判明した³⁾. NMO 患者の 73% で陽性であったことから, 疾患特異的なものと認識された. そして 2006 年 Wingerchuk ら⁴⁾により NMO の改定診断基準が発表され, 脳病変の存在自体は NMO の診断を否定するものではなく, 3 椎体以上の長大病変が重要視され, また新たに抗 AQP4 抗体 (=NMO-IgG) 陽性であることが組み込まれた. しかし, 従来 OS-MS と診断されていた症例においても抗 AQP4 抗体陽性例が存在し⁵⁾, MS と NMO の鑑別が問題となる. 今回我々は, 脊髄長大病変を持ち抗 AQP4 抗体陰性であった小児 MS 症例を経験したので, NMO との異同も含め報告する.

症 例

患者: 15 歳の女子

主訴: 四肢のしびれ, 脱力, めまい, 構音障害

既往歴: 3 歳時, 結核に罹患した.

家族歴: 母親はフィリピン人で, 家族内に神経疾患は認めない.

現病歴: 13 歳 6 ヶ月時, 四肢のしびれを認め, その後数日のうちにコップを落としたり転倒することが頻回にみられるようになった. めまいやしゃべりにくさも出現し, 第 4 病日に東京女子医科大学東医療センター小児科外来を受診した. 来院時, 四肢末端の感覚障害のほか, 握力低下を認めた. また目が見えにくいとの訴えもあり, 頭部 CT 検査を施行したところ, 右の脳室周囲白質に低吸収域を認め, 精査のため入院となった. 画像上は副鼻腔炎を認めたが, 経過中に発熱は認めなかった.

入院時現症: 身長 156cm, 体重 66.7kg, 体温 36.5℃, 脈拍数 64 回/分, 呼吸数 20 回/分, 血圧 116/72mmHg であり, 一般理学所見は異常認めず, 全身状態は比較的良好であったが, 臥床時間が長く活気に乏しかった. 神経学的所見は, 意識清明, 知能正常で表情に非対称なし. 瞳孔左右同大 (3mm 径) で対光反射は迅速, 両側注視眼振と左外転神経麻痺を認めた (核間性眼筋麻痺). 構音障害を認めた. 安静時振戦, 姿勢時振戦あり. 指鼻試験で企図振戦, ジスметрияあり, 左側優位であった. 深部腱反射は正常で, Babinski 徴候陰性. 両上下肢で触覚・振動覚低下を, 右上下肢で痛覚低下を認めた. 左上肢 Barre 徴候は陽性で, 握力は右 18kg, 左 10.5kg と低下していた. 項部硬直は認めなかった.

検査所見: 血液一般, 生化学 (乳酸, ビルビン酸含む), 血液ガス分析, 尿一般・沈渣に異常認めず.

髄液検査所見は日光微塵あり, 細胞数は 15.7/μl であり, 全てリンパ球であった. 蛋白 40.6mg/dl と正常上限であったが, ミエリン塩基性蛋白は 1,890pg/ml (<102) と上昇し, オリゴクローナルバンド (アガロース電気泳動法) は陽性であった. ウィルス分離, 細菌培養は陰性であった. 脳波・聴性脳幹反応・体性感覚誘発電位検査は正常であった. 眼科的検査所見は視力は左右ともに 1.5 であり, 眼底では明らかな視神経炎の所見は認めなかったが, 図形反転による視覚誘発電位で peaktime の延長を認めた. 頭部 MRI の T2 強調画像において, 両側大脳半球皮質下白質および深部白質, 左尾状核, 右中脳レベルに多数の高信号域を認めた (Fig. 1a, b). 頸髄 MRI の T2 強調画像で, C3 から C6 にかけて脊髄内に背部優位に軽度高信号域を認めたが, 脊髄の腫脹や圧迫所見はなかった (Fig. 1c, d). 胸腰髄 MRI の脂肪抑制 short time inversion recovery (STIR) 法では脊髄内に散在する高信号域を認めた (Fig. 1e).

臨床経過 (Fig. 2): 初回エピソードの際には, 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) としてメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) によるステロイドパルス療法を 3 クール施行した. MRI 画像上, 経過中に橋の右側および正中中部 (内側縦束), 右小脳 (中小脳脚) にも病変を認めた. 3 クール終了時には少しの支えで歩行可能となり, その後プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 内服を 60mg/日より漸減, 2 ヶ月で中止した.

PSL 中止 1 ヶ月半後より顔面と右半身の感覚鈍麻, 嘔気, めまい, 構音障害 (ろれつの回りにくさ) が出現し, 左を向くと物が二重に見えるようになり, 13 歳 11 ヶ月時に再入院となった. 頭部 MRI の T2 強調画像および拡散強調画像で橋左背側に新たな造影効果のない高信号域を認めた. 胸腰椎 MRI の T2 強調画像で Th10-11・Th8 レベルで前回より信号上昇を認めた. 症状より多相性 ADEM あるいは MS を疑い, 再度 mPSL ステロイドパルス療法を 3 クール施行し, PSL 内服を 2 ヶ月半で漸減, 中止した. 終了時には右指先に若干のしびれを認めるのみであった.

14 歳 1 ヶ月時, PSL 中止 2 週間後より左半身の不全麻痺, 構音障害, 複視, 顔面右半分のしびれ, 右半身の不全麻痺などが順次出現し, Lhermitte 徴候も陽性であった. MRI T2 強調画像で右側頭葉皮質下・中脳に新たに造影効果のある高信号域を認め

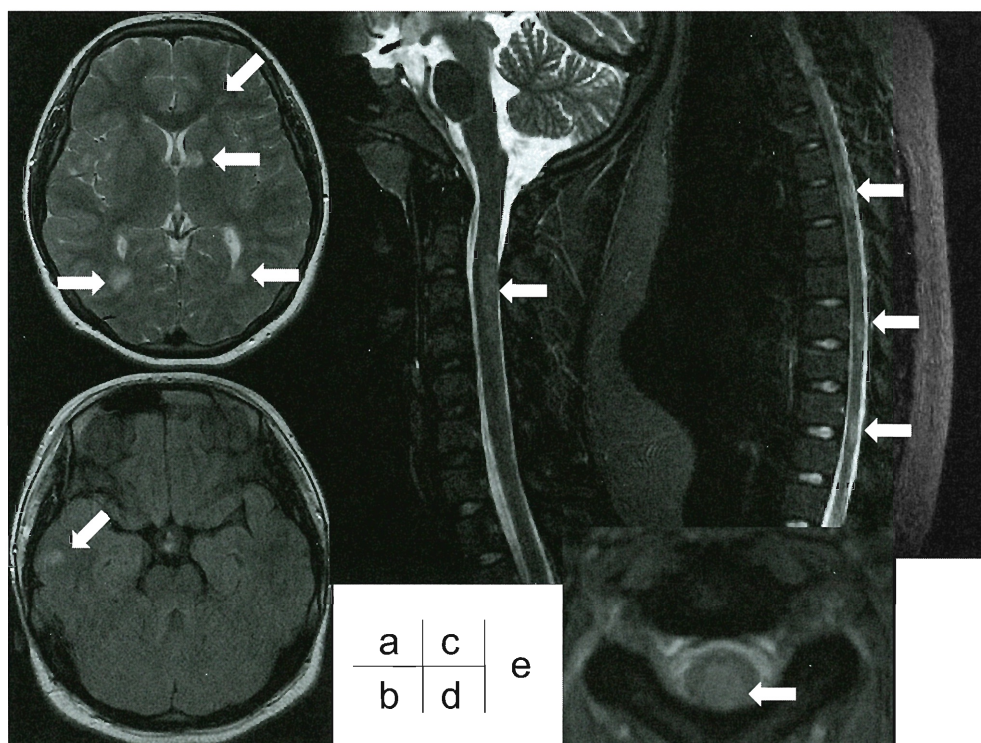


Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI) findings at the age of 13 years and 6 months. (a and b) Axial T2-weighted images of the brain showing numerous high intensity regions (arrow) in the bilateral subcortical and deep white matter of the cerebrum, left caudatum, and right midbrain. (c and d) Sagittal and axial T2-weighted MRI image of gadolinium-enhanced cervical cord showing a long spinal cord lesion (LSCL) extending over three vertebral segments in the C3-C6 cervical cord (arrow) with a dorsal dominance. (e) Sagittal T2-weighted short-time inversion recovery (STIR) image of the thoracic cord showing some high-intensity regions (arrow).

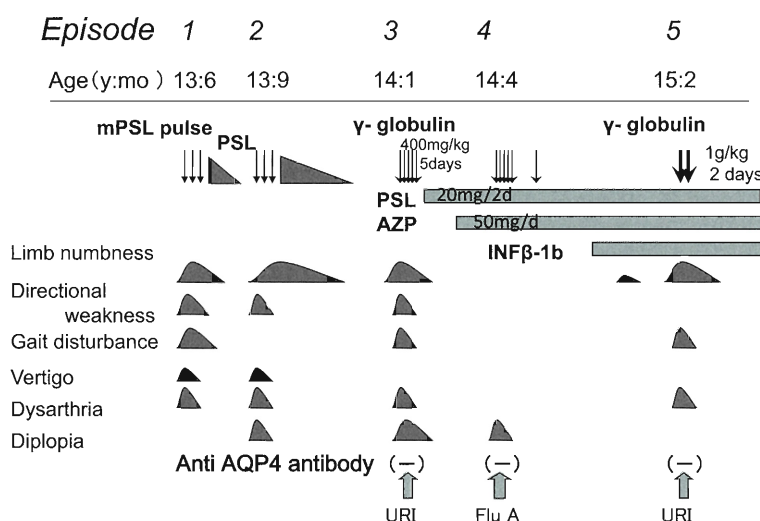


Fig. 2 Clinical course of the present patient.

The LSCL was only recognized during the first episode. Anti-aquaporin 4 antibody was examined three times, but the results of all the tests were negative.

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, AZP: azathioprine, INFB-1b: interferon beta-1b, Anti AQP4 antibody: anti-aquaporin-4 antibody, URI: upper respiratory infection, Flu A: influenza A

Table Comparison of clinical symptoms and examinations between the present case and multiple sclerosis/neuromyelitis optica⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾

	Present case	C-MS	OS-MS	NMO
Clinical symptoms				
Young-onset	+	+	+	-
Optic neuritis	+	+	+	+
Transverse myelitis	-	non-transverse	+	+
Outcome	relapse	relapse/various	intermediate	relapse/poor
MRI findings				
Brain lesions	+	+	-~+	-~+
Spinal cord lesions	4 vertebra	≤2 vertebra	≥3 vertebra	≥3 vertebra
Swelling/Gd enhancement	-/+	-/+	+/+	+/+
Cerebrospinal fluid				
White blood-cell count (/μL)	15.7	≤16.6	≥16.6	≥16.6
Oligoclonal band	+	85%	5%	15-30%
Myelin basic protein	+	+	-~+	-~+
Immunological data				
NMO-IgG/AQP4 antibody	-	10%	58%	60-73%

C-MS: conventional multiple sclerosis, OS-MS: opticospinal multiple sclerosis, NMO: neuromyelitis optica
 NMO-IgG/AQP4 antibody: neuromyelitis optica-IgG/anti-aquaporin 4 antibody
 +: present, -: absent

た。ステロイド中止後の症状出現時期が早く、画像上の新たな病変が出現しており MS を強く疑い、免疫グロブリン大量療法(400mg/kg, 5日間点滴静注)を施行した。3日目終了頃より症状の改善傾向があり、5日目朝より複視は消失し、翌日には手指のしびれも消失した。しかし右顔面(三叉神経 II 枝領域)と右手指のしびれが出現し、左手の企図振戦が軽度残存した。

本症例では初発時に脊髄長大病変(long spinal cord lesion: LSCL)が認められていたため、NMOとの鑑別を要した。保護者の同意を得て、抗 AQP4 抗体を測定したが陰性であった。再発寛解型の C-MS と診断し、再発予防目的にアザチオプリンと PSL 少量併用療法による治療を開始した。1ヵ月後インフルエンザ A に罹患し、複視が再発したため γ グロブリン(400mg/kg)を5日間点滴静注し、4日目より複視は改善した。その後、家族ならびに本人の同意のもとインターフェロン β-1b(interferon β-1b: INF-β)を導入したが、内服・皮下注射ともに怠薬傾向にあり、右前腕のしびれが週に何日か見られていたため、内服薬漸減を見合わせた。

15歳2ヵ月時、頸部以下左半身のしびれ、つまずきや構音障害、右手指のしびれも出現した。頭頸部 MRI 画像にて C4 レベルでの脊髄右側の一部が腫大しており、T2 強調画像にて淡い高信号を示しガドリニウム(Gd)造影にて造影効果を示す活動性プラークを認めた。そのため γ グロブリン(1g/kg)を2

日間投与し、症状の改善を認めた。症状再発のたびに抗 AQP4 抗体の測定をおこなったが、結果はいずれも陰性であった。

考 察

脊髄長大病変をもつ症例においては、C-MS と OS-MS、NMO のいずれに相当するか検討し治療方針を選択することが重要であるが、予後の悪い NMO を常に念頭において進める必要がある。しかし小児においては、MRI 所見における脱髄病変の分布や大きさなど、成人と異なる所見が多く、鑑別を困難にしている⁶⁾。自験例と各病型の臨床像の比較を示す⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾(Table)。当初 Lennon ら²⁾³⁾によって NMO に疾患特異的と言われた抗 AQP4 抗体であるが、Tanaka ら⁹⁾による日本人症例を対象とした大規模な検討では、LSCL をもつ OS-MS の約 60% で抗 AQP4 抗体陽性であり、LSCL をもたない OS-MS や C-MS においては抗 AQP4 抗体陰性であることが証明された。それゆえ、従来 OS-MS と診断されていたなかでも LSCL をもつ症例は、NMO と同一の疾患であるとして問題ないとしている。しかし NMO で脊髄病変の短いものは抗 AQP4 抗体陰性であったり、MS でも LSCL を持つものは抗 AQP4 抗体陽性であるなど、脊髄病変の有無のみでは MS と NMO の区別は困難である。診断基準⁴⁾にある 3 椎体を超える LSCL の頻度は、OS-MS で 50% 以上に認められたが、C-MS の経過中にも約 20% で認めたとの報告もある⁹⁾。経過中に LSCL が出現した場合に

は、抗 AQP4 抗体を再検するとともに、その病型から治療方針を再検討する必要があると考える。また発症時に抗 AQP4 抗体陽性の症例は、その後 1 年間に約半数例で再発がみられており¹⁰⁾、抗 AQP4 抗体陽性例では当初から積極的な再発予防の治療導入が必要と考えられるが、同時に INF- β の使用により症状の悪化する可能性も指摘されている¹¹⁾。Banwell ら¹¹⁾は、小児の炎症性脱髄性中枢神経疾患における抗 AQP4 抗体について検討しているが、NMO では 48% が抗体陽性であり、なかでも再発症例では 78% が、単相性症例では 12% が抗体陽性で、全例 LSCL を認めていた。再発寛解型 MS では抗体陽性率は 0% であったが、14% の症例で LSCL を認めていた。小児では LSCL の存在のみでは、NMO と MS の鑑別にあまり役立たないと考える。2007 年の International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group¹²⁾ による疾患の定義からすると、本症例は初回エピソードでは ADEM もしくは polysymptomatic clinically isolated syndrome ということになるが、さらに 2・3 回目のエピソードは頭部 MRI 上も新たな病変を認め、MS における McDonald らの基準¹³⁾ を満たし、かつ 3 回目は 2 回目の事象から 3 ヶ月以降という時間的多次発性も認めたことから MS の診断に至った。本症例では、脊髄病変の範囲は 4 椎体にわたったが、抗 AQP4 抗体は陰性であり、脳病変も多く存在し、典型的な OS-MS と NMO と異なる C-MS と考えている。そのため再発予防には INF- β を選択したが、抗 AQP4 抗体の測定が mPSL パルス療法後に行われたものであり、その影響に関しては否定もできない。抗 AQP4 抗体がどの時期に出現するのか、髄鞘破壊後の産物が発症機序に関与しているのかはいまだ不明であり、急性期症状発現時に陰性であってもその後陽性となり、安定期には陰性化したという報告もある¹⁴⁾。経過中に INF- β が無効である場合などには、NMO の可能性も考慮し、抗 AQP4 抗体の再検が必要と考える。

結 論

脊髄長大病変を有し、抗 AQP4 抗体陰性の小児 MS の 1 例を経験した。脊髄長大病変をもつ小児 MS と OS-MS、NMO の異同について症例を比較検討したが、その臨床像と抗 AQP4 抗体の関連性について、さらなる症例の蓄積が望まれる。

抗 AQP4 抗体の測定に御尽力いただきました東北大

学神経内科の高橋利幸先生に深謝申し上げます。

ご指導を賜りました大澤真木子主任教授に心より深謝申し上げます。本論文を大澤真木子主任教授退任記念論文として捧げます。

文 献

- 1) 藤原一男, 中島一郎, 三須建朗ほか: 多発性硬化症研究・治療の現状 2006 視神経脊髄型多発性硬化症. 神経進歩 **50**: 549-557, 2006
- 2) Lennon VA, Wingerchuck DM, Kryzer TJ et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364**: 2106-2112, 2004
- 3) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* **202**: 473-477, 2005
- 4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* **66**: 1485-1490, 2006
- 5) Kira J: Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* **1142**: 58-71, 2008
- 6) 平野幸子: 脳・神経系の画像診断 疾患各論 ADEM, 多発性硬化症. 小児診療 **72**: 515-522, 2009
- 7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6**: 805-815, 2007
- 8) Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al: Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler* **13**: 850-855, 2007
- 9) 松岡 健, 吉良潤一: 多発性硬化症研究・治療の現状 2006 多発性硬化症の病型, 病態. 神経進歩 **50**: 539-548, 2006
- 10) Weinstock-Guttman B, Wingerchuk DM, Vukusic S et al: Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* **59**: 566-569, 2006
- 11) Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA et al: Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* **70**: 344-352, 2008
- 12) Krupp L, Banwell B, Tanenbaum S et al: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related childhood disorders. *Neurology* **68**: S7-S12, 2007
- 13) McDonald WI, Compston A, Edan G et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* **50**: 121-127, 2001
- 14) Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E et al: Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* **14**: 1061-1067, 2008