〈症例報告〉

抗アクアポリン 4 抗体のほか複数の自己抗体をともなった視神経脊髄炎の 1 例

丸田 恭子¹⁾ 園田 至人¹⁾ 内田 裕一¹⁾ 高橋 利幸²⁾ 福永 秀敏¹⁾

要 約 症例は 89 歳女性である。四肢のしびれと筋力低下を訴え入院した。右視神経萎縮があり視力は手動弁、四肢・体幹の全感覚消失と四肢に中等度の筋力低下を認めた。間質性肺炎が認められ、MRI では第 2 から第 6 頸椎レベルにかけて連続性脊髄病変があり、後索から灰白質中心にかけてガドリニウムにて造影された。抗核抗体 640 倍 (speckled type)、抗 DNA 抗体 33.1 IU/ml、抗 SS-A 抗体 40.4、抗 SS-B 抗体 171.9、抗 RNP 抗体 39.5 と高値を示したことから、全身性エリテマトーデスや Sjögren 症候群による縦断性脊髄炎を考え、ステロイドパルス療法を施行した。症状は軽快し、頸髄の異常所見は消失した。その後、抗アクアポリン 4 抗体陽性が判明し、頸髄病変が再燃したためセミパルス療法を行い、プレドニゾロン 10 mg/日を継続している。全身性エリテマトーデスや Sjögren 症候群による縦断性脊髄炎が報告されているが、視神経脊髄炎においては各種の自己抗体の上昇をとまう場合があり、視神経脊髄炎関連疾患も考察して抗アクアポリン 4 抗体を測定することが診断および治療の上で重要と考える。

Key words : 縦断性脊髄炎, 全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 抗アクアポリン 4 抗体, 視神経脊髄炎関連疾患

(日老医誌 2012 ; 49 : 491-495)

緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) や Sjögren 症候群 (SjS) による縦断性脊髄炎が報告されている。一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) においては自己免疫疾患の合併頻度が高いとされており、NMO に特異性の高い抗アクアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体が見出される疾患は、共通の病態と考えられ、視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) とされている。われわれは複数の自己抗体および抗 AQP4 抗体が陽性で NMO を生じた 89 歳女性を経験したので、疾患について考察した。

症 例

患者 : 89 歳, 女性。

主訴 : 四肢のしびれ, 筋力低下。

現病歴 : 2010 年 11 月中旬より感冒症状があり, 咳嗽や排痰を認めていた。12 月 9 日から右手首痛, 10 日から右上・下肢のしびれ, 四肢筋力低下, 11 日に左下肢

のしびれを生じた。13 日に歩行困難, 16 日に後頸部痛が出現し, 歩行不能となり本院に入院した。

既往歴 : 2010 年 9 月に右視力低下を訴え眼科を受診し, 視力は右 0.08, 左 0.04 で加齢黄斑変性を指摘されていた。

入院時現症 : 一般身体所見では眼球結膜や口腔内の乾燥はなく, 貧血および黄疸もなく, 胸腹部に異常はなかった。神経学的には高次脳機能に異常はなく, 脳神経では右眼に視神経萎縮, 加齢黄斑変性を認め, 視力は右眼手動弁, 左 0.02 であった (図 1)。後頸部痛, 四肢のしびれと痛みを訴え, 四肢・体幹の全感覚消失があり, 両上肢に pseudoathetosis を認めた。四肢に中等度の筋力低下を認め, 起立は不可能であった。腱反射は低下, 両側 Babinski 徴候は陽性であった。排尿に異常はみられなかったが, 便失禁を認めた。

入院時検査所見 : 白血球 5,300/mm³, 赤血球 361 万/mm³, 血沈 40 mm/hr。生化学検査は CK 40 IU/l, CRP 0.04 mg/dl。免疫学的検査にて抗核抗体 640 倍 (speckled type) (基準値 40 倍未満), 抗 DNA 抗体 33.1 IU/ml (基準値 6.0 以下), 抗 SS-A 抗体 40.4 (基準値 30.0 以下), 抗 SS-B 抗体 171.9 (基準値 25.0 以下), 抗 RNP 抗体 39.5 (基準値 22.0 以下), SP-D 210.1 ng/ml (基準値 110.0 以下) といずれも高値を示した。RF, 抗 SCL-70/EIA, 抗 Jo-1 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 Sm 抗体,

1) K. Maruta, Y. Sonoda, Y. Uchida, H. Fukunaga : 国立病院機構南九州病院神経内科

2) T. Takahashi : 東北大学医学部神経内科

受付日 : 2011. 11. 21, 採用日 : 2012. 3. 28

図1 眼底所見
右側に視神経萎縮と加齢黄斑変性が認められた

lupus anticoagulant, 抗 HTLV-1 抗体, RPR と TPHA 梅毒反応はすべて陰性であった。髄液検査は細胞数 $2/\text{mm}^3$, 糖 50 mg/dl (血糖 140 mg/dl), 蛋白は 54 mg/dl と軽度の増加を示した。Oligoclonal IgG band は陰性で IgG index は 0% であった。胸部 X 線および CT では両側中・下肺野にかけて肺線維症 pattern の間質性肺炎を認めた。末梢神経伝導速度は正常範囲であった。脊髄 MRI では頸椎症による高度の脊柱管狭窄がみられた。T2 強調画像では第 2 から 7 頸椎レベルで高信号を呈し、ガドリニウムにて第 2 から 6 頸椎レベルが、後索から灰白質中心にかけて造影された (図 2A, B)。頭部 MRI では T2 強調画像で側脳室周囲白質に散在性の高信号を認めた。

入院後経過：神経学的所見と自己抗体から液性免疫異常による頸髄炎と考え、2011 年 1 月 8 日からステロイドパルス療法を 3 日間施行した。肩から両上肢のしびれは消失し、立位が可能になった。脊髄 MRI でも造影される病巣は消失した。その後、血清抗 AQP4 抗体が陽性と判明した。ステロイド剤中止にて経過観察していたが、3 月 23 日から再び後頸部痛、左上肢の巧緻運動障害を生じ、左眼の視力低下を訴えた。左眼視力は 0.02、視神経炎所見はなく、視野狭縮を認め、頭部 CT で右後頭葉の出血を認めた。頸椎 MRI で高信号病巣が再びみられたことから、再燃と考えセミパルス療法を行い、以後プレドニゾロン 10 mg/日 を継続している。知覚、運動障害は軽度改善し、つかまり立ちは可能である。

考 察

本例は 89 歳女性で縦断性頸髄炎にて発症した。間質

性肺炎を認め自己抗体が高値であったことから、当初 SLE や SjS に伴う縦断性脊髄炎を考えたが、診断基準を満たさなかった。その後抗 AQP4 抗体が陽性であったことから、NMOSD も考察された。

SLE や SjS による縦断性脊髄炎が報告されている。SLE に伴う脊髄障害は比較的少なく、1% 以下¹⁾から 3.2%²⁾とされ、また 5.6%³⁾から 39%⁴⁾が SLE の初発症状として認められる。脊髄障害をきたした SLE 症例の 21.4%⁵⁾から 48%⁴⁾に視神経炎を伴う。北川ら⁶⁾は胸髄が最も障害されるとしたが、頸髄との報告²⁾もあり一定しない。縦断性脊髄炎としてはじめて報告したのは Deodhar⁷⁾で、これまでに 30 例が報告されている。MRI では脊髄障害をきたした SLE 症例の 33.3% に縦断性病巣を認める⁵⁾。

SjS について、Alexander ら⁸⁾は 200 例以上の SjS 症例のうち約 20% に中枢神経症状が認められ、多発性硬化症と類似した臨床経過をとった 20 例中 17 例 (85%) に脊髄障害、7 例に視力低下を認めている。Delande ら⁹⁾は、神経症状を伴った 82 例中 28 例 (34.1%) に脊髄障害を認め、そのうち 13 例が optic neuropathy を呈し、そのうち 2 例が脊髄障害と同時に生じており、NMO が疑われている。頸髄病変が 82% と多い⁹⁾としているが、虚血に陥りやすい胸髄病変が好発部位であるとの報告もある¹⁰⁾。縦断性脊髄炎も散見され、脊髄炎を初発症状とした症例は 2 例¹¹⁾¹²⁾である。

SLE¹³⁾や SjS¹⁴⁾に NMO が合併したとの報告や、逆に NMO の経過中に SLE や SjS などの自己免疫疾患が合併した症例も報告されている。

Wingerchuk ら¹⁵⁾は、抗 AQP4 抗体が再発性の縦断性

図2A 頸髄 MRI (T2強調画像)
頸椎症による高度の脊柱管狭窄がみられ、第2から7頸椎レベルにかけて高信号領域を認めた

脊髄炎や視神経炎、縦断性脊髄炎や視神経炎のみの症例や、本例のごとく自己免疫疾患を伴った視神経炎や縦断性脊髄炎などでも見出されるようになったことから、これらを含む NMOSD という概念を提唱した。Pittock ら¹⁶⁾は NMOSD 153 例を検討し、縦断性脊髄炎を生じたのは 75 例 (49.0%)、このうち 41 例 (54.7%) に抗 AQP4 抗体が陽性、26 例 (34.7%) に抗核抗体が陽性、10 例 (13.3%) に SS-A 抗体が陽性、3 例 (4.0%) に SS-B 抗体が陽性であった。さらに抗 AQP4 抗体陽性の 41 例のうち 2 例で SLE、2 例で SjS、1 例で両者が併存していた。逆に NMO 症状のない SLE 19 例と SjS 14 例において抗 AQP4 抗体は検出されなかったとして、抗 AQP4 抗体は NMO に特異的であり、NMO がこれらの自己免疫疾患を合併しやすいと考察している。田中ら¹⁷⁾は抗 AQP4 抗体陽性疾患は病態的に共通の一疾患単位と考えられるようになり、抗 AQP4 抗体陽性群の多様な臨床像を包括して NMOSD とする傾向にあると記載している。

本例は 89 歳と高齢であり、自己免疫疾患と関連する NMO は中高年発症が多いとされる¹⁴⁾。類似する既報告例を渉猟すると、SLE と SjS が合併した NMO の 43 歳女性例と、SLE と SjS が合併し縦断性脊髄炎を生じた 65

図2B 造影 T1 強調画像
ガドリニウムにて第2から6頸椎レベルが造影され、後索から灰白質中心にかけて高信号を認めた

歳女性例がある¹⁸⁾¹⁹⁾。本例は間質性肺炎をとまなっており、後索系の障害を強く認めた。画像所見からNMOは脊髄灰白質を主とする病変を示すとされているが、本例の脊髄病変は後索から灰白質中心にわたって認められたことから、SLEやSjSの自己免疫疾患の一症状として縦断性脊髄炎を生じたと考えた。しかし、その後、抗AQP4抗体の陽性が判明し、頸髄炎が再燃したことからNMOSDが考慮された。

本例は頸椎症による脊柱管狭窄を認めたが、症状が急激に進行し、MRIで上下に造影される広範囲な髄内高信号を認めたことから、圧迫のみでは説明できなかった。脊髄炎の発症には、自己免疫的機序または虚血によるものが想定される。髄液中の炎症所見を認めなかったこと、パルス療法が有効で画像所見も改善したことから、血管炎による虚血性病変よりも免疫的機序の関与が推測された。

本例のように自己免疫疾患による脊髄炎が疑われる場合、特に縦断性脊髄病巣を認めた場合には、NMOSDも念頭において抗AQP4抗体の検索を行い、再発予防を含めた治療の検討が必要と考える。

文 献

- West SG: The nervous system, In: Dubois' lupus erythematosus, Wallace DJ, Hahn BH (eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p707-746.
- Mok CC, Lau CS, Chan YET, Wong RWS: Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25: 467-473.
- de Brum-Fernandes AJ, de F Lucena-Fernandes M, Neto ML, Cossermelli W: Myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 238-239.
- Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120-124.
- Lu X, Gu Y, Wang Y, Chen S, Ye S: Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus* 2008; 17: 323-328.
- 北川泰久, 厚東篤生, 丹羽 潔: 全身性エリテマトーデスとミエロパチー. *脊椎脊髄* 1993; 6: 725-730.
- Deodhar AA, Hochenedel T, Bennett RM: Longitudinal involvement of the spinal cord in a patient with lupus related transverse myelitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 446-449.
- Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE: Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 104: 323-330.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al: Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome. A study of 82 patients. *Medicine* 2004; 83: 280-291.
- 新井智恵子, 古谷力也, 牛山雅夫: 亜急性脊髄炎で発症し乾燥症状が明らかでなかったシェーグレン症候群の1例. *臨床神経* 2002; 42: 613-618.
- Yamamoto T, Ito S, Hattori T: Acute longitudinal myelitis as the initial manifestation of Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 780.
- Chahin S, Garwood MD, St. Louis EK, Torage Shivapour E, Kelkar PM, Granner MA: Intramedullary Sjögren syndrome. *Neurology* 2009; 73: 2041.
- April RS, Vansonnenberg E: A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1976; 26: 1066-1070.
- 加藤大貴, 市川博雄, 林 大吾, 山崎貴博, 大中洋平, 河村 満: 原発性シェーグレン症候群 (SjS) に視神経炎と脳脊髄炎を合併し、抗アクアポリン4抗体が陽性であった25歳女性例. *臨床神経* 2009; 49: 576-581.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-814.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al: Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78-83.
- 田中恵子, 田中正美: NMO spectrum disorders と膠原病/悪性腫瘍/感染症. *Brain and Nerve* 2010; 62: 953-960.
- Kattah JC, Gujrati M: Neuromyelitis optica and autoimmune diseases. *Arch Neurol* 2008; 65: 995-996.
- Mornas AR, Thomas T, Prades BP, Chopin F, Raoux D: Longitudinal myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 181-183.

A case of neuromyelitis optica associated with anti-aquaporin 4 antibody and other autoantibodies

Kyoko Maruta¹⁾, Yoshito Sonoda¹⁾, Yuichi Uchida¹⁾, Toshiyuki Takahashi²⁾ and Hidetoshi Fukunaga¹⁾

Abstract

We report a patient with optic neuropathy and longitudinally extensive myelitis associated with anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody and other autoantibodies.

An 89-year-old woman presented with progressive numbness and weakness of the extremities which had acutely developed. She also complained of neck pain and gait disturbance. The results of a general physical examination were unremarkable. Neurologic examination disclosed right optic atrophy, an absence of touch sensation, pain, and muscular weakness in all her extremities. Her deep tendon reflexes were decreased, and the Babinski sign was bilaterally positive.

Immunoserologic study yielded positive titers for anti-nuclear antibody (ANA), anti-double-stranded DNA, anti-Sjögren syndrome (SS)-A, anti-SS-B, and anti-ribonucleoprotein (RNP) antibodies. A lumbar cerebrospinal fluid examination showed a protein concentration of 54 mg/dL, a glucose concentration of 50 mg/dL (simultaneous blood concentration, 140 mg/dL), and a cell count of 2/mm³. Chest radiography revealed interstitial pneumonia. Magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine showed spondylotic cervical canal stenosis with cord impingement. T2-weighted MR images demonstrated increased signal intensity extending from C2 to C6, while contrast enhancement was noted in T1-weighted MR images upon gadolinium-DTPA administration.

We suspected longitudinally extensive myelitis associated with the autoimmune disorders systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. After intravenous methylprednisolone administration, her neurologic abnormalities gradually decreased, while MRI no longer showed increased signal or contrast enhancement. Anti-AQP4 antibody titers were positive.

We consider that this patient had a neuromyelitis optica (NMO) spectrum disorder which was associated with systemic autoimmune disease. The possibility of NMO should be considered in similar patients with autoimmune disease, and anti-AQP4 antibody should be assessed.

Key words: *Longitudinally extensive myelitis, Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, Anti-aquaporin 4 antibody, Neuromyelitis optica spectrum disorders*

(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2012; 49: 491–495)

1) Department of Neurology, National Hospital Organization Minamikyushu National Hospital

2) Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine