

症例報告

片側大脳皮質脳炎を生じた抗 MOG 抗体陽性多相性散在性脳脊髄炎の 1 例

福嶋 直弥¹⁾ 鈴木 美紀¹⁾ 小川 諒²⁾
 林 北見³⁾ 高梨 潤一³⁾ 大橋 高志^{1)*}

要旨：症例は 20 歳女性。11 歳時に急性散在性脳脊髄炎を発症し、その後、再発を繰り返した。17 歳時には片側大脳皮質に FLAIR 高信号を伴う痙攣発作で入院。18 歳時に血清抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) 抗体陽性と判明した。今回、多相性散在性脳脊髄炎 (multiphasic disseminated encephalomyelitis; MDEM) の診断で当科に入院した。抗 MOG 抗体陽性例で MDEM がみられることは以前から知られているが、近年、痙攣を伴う片側大脳皮質脳炎を来すことが報告された。本症例のように両方の病態を呈した症例の報告はなく、抗 MOG 抗体の関連する自己免疫疾患の病態を考える上で興味深い。

(臨床神経 2017;57:723-728)

Key words：抗 MOG 抗体、多相性散在性脳脊髄炎、脳炎、痙攣、MR スペクトロスコピー

はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) はときに再発し、多相性散在性脳脊髄炎 (multiphasic disseminated encephalomyelitis; MDEM) と呼ばれている¹⁾⁻³⁾が、MDEM の患者には、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) 抗体陽性例が多いことが報告されている⁴⁾。近年、抗 MOG 抗体は、抗アクアポリン (aquaporin; AQP) 4 抗体陰性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) や再発性視神経炎の一部でも陽性になることがわかった⁵⁾。さらに、Ogawa らは、抗 MOG 抗体陽性の片側大脳皮質脳炎を報告した⁶⁾が、抗 MOG 抗体がなぜこのような多様な病態を呈するのかは明らかにされていない。

今回、我々は MDEM の経過中に片側大脳皮質脳炎を来した抗 MOG 抗体持続陽性例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：20 歳、女性

主訴：言葉が出づらい、歩きにくい

既往歴、家族歴に特記すべきことはない。

現病歴：2007 年 10 月某日 (11 歳時) に発熱、頭痛、易興

奮性がみられたため、A 病院に入院した。先行感染や直近のワクチン接種はなかった。発熱が続くため (検査内容は詳細不明)、発症 30 日目に B 病院に転院し、諸検査 (詳細不明) を行ったが原因は同定できなかった。症状は徐々に軽減したが、発症 50 日目の頭部 MRI で両側大脳白質、基底核および脳幹部に散在性の FLAIR 高信号がみられ、ADEM と診断された。症状はすでに軽快していたためステロイド治療は行わずに退院したが、発症 81 日目に外眼筋麻痺が出現し、情緒不安定になったため再び B 病院に入院した。頭部 MRI で両側大脳白質、基底核、脳幹部および小脳に広汎な FLAIR 高信号がみられた (Fig. 1)。ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone; IVMP) で症状は速やかに改善し、退院したが、発症 102 日目には小脳失調、構音障害が出現し、頭部 MRI で右小脳半球および右基底核に新規病変がみられたため、同院に入院した。IVMP で症状は順調に改善し、退院した。経口ステロイド剤による後療法は行われておらず、脳脊髄液検査が行われたかどうかは不明である。その後は明らかな再発はなく、頭部 MRI 上も FLAIR 高信号は消退した。

2014 年 2 月某日 (17 歳時) に全身強直性痙攣、右不全片麻痺、失語が出現し、当院小児科に入院した。脳脊髄液検査で単核球優位の細胞増多 (細胞数 137/μl, 単核球 73%) があり、オリゴクローナルバンド (oligoclonal band; OCB) は陽性でミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein; MBP) は 31.3 pg/ml 未満であった。脳波では左半球優位、前頭葉優位に高振幅 δ

*Corresponding author: 東京女子医科大学附属八千代医療センター内科診療部神経内科 [〒 276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96]

¹⁾ 東京女子医科大学附属八千代医療センター内科診療部神経内科

²⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

³⁾ 東京女子医科大学附属八千代医療センター小児診療部神経小児科

(Received July 9, 2017; Accepted August 7, 2017; Published online in J-STAGE on October 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001078

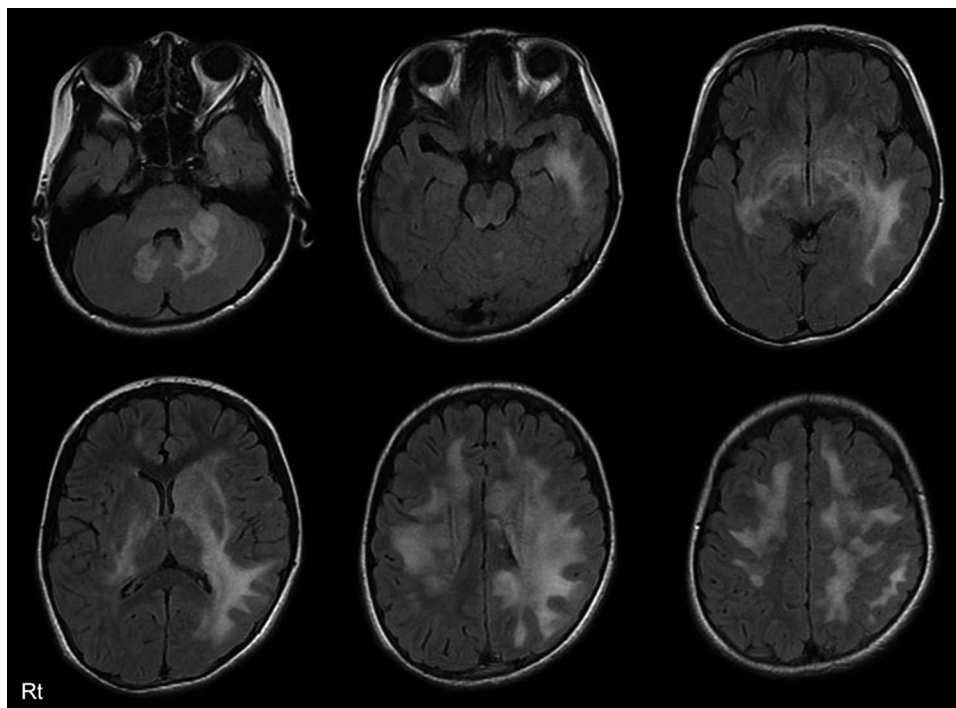


Fig. 1 Brain MRI at 81 days after an initial episode of acute disseminated encephalomyelitis in an 11 years old patient.

An axial view of FLAIR images (TR = 8,002 ms/TE = 162 ms). Hyperintense signals are widely seen in the bilateral cerebrum, basal ganglia, corpus callosum, and cerebral white matter.

波が2~3秒の律動性群発として頻回に認められた。頭部MRIで左前頭葉から側頭・頭頂葉にかけて、大脳皮質にほぼ限局するFLAIR高信号がみられた (Fig. 2)。急性脳炎と診断し、IVMPを施行したところ、症状は改善した。

2015年3月(18歳時)に当科に転科し、間接蛍光抗体法(cell-based assay)⁵⁾で測定した血清抗MOG抗体が1,024倍と陽性であることが判明した。抗AQP4抗体は陰性であった。頭部MRIで左半卵円中心に無症候のFLAIR高信号が出現したため、再発予防のためにプレドニゾロン(prednisolone; PSL) 10 mg/日の内服を開始したが、本人、家族の強い希望で2016年1月から漸減し、7月中旬には2.5 mg/日まで減量した。同年8月中旬(20歳時)に頭痛が出現し、発症6日目に食思不振、構音障害、発症8日目には歩行障害、見当識障害がみられたため、当院の救急外来を受診した。先行感染や直近のワクチン接種はなかった。頭部MRIでは右側優位に両側大脳白質、基底核、脳幹部に広汎なFLAIR高信号がみられ (Fig. 3)、ADEMの再発と診断した。外来でIVMPを開始し、発症10日目に当科に入院した。

入院時現症：血圧95/57 mmHg、心拍数74回/分、体温36.9°Cで、一般身体所見に異常はみられなかった。意識レベルはJapan Coma Scale I-2で見当識障害がみられた。会話は辻褃が合わず、ゆっくりとした発話で、語性錯語がみられた。他の脳神経系に異常はなく、左上下肢に中等度の筋力低下がみられた。腱反射は正常で、感覚障害はなかった。立位は左に偏倚し、歩行はできなかった。血液検査では白血球16,520/ μ l、

CRP 2.6 mg/dlと高値であった以外に異常はなかった。胸部X線、心電図では異常はみられなかった。

発症17日目に施行した頭部MRスペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy; MRS)では、病変部位でNアセチルアスパラギン酸塩(N-acetyl aspartate; NAA)/クレアチニン(Creatinine; Cr)比が低下、コリン(Choline; Cho)/Cr比が上昇し、ミオイノシトール(myo-inositol; mIns)/Cr比が低下しており、乳酸ピークの上昇がみられた (Fig. 4)。

IVMPを行い、経口プレドニゾロン20 mg/日の投与を開始した。症状は順調に改善し、発症19日目に退院した。頭部MRIの異常信号は徐々に縮小し、臨床症状は消失した。退院後に測定した抗MOG抗体も1,024倍と陽性であった。

考 察

MOGは主に髄鞘の最外層に存在し、Igドメインが細胞外にあるため自己抗体の標的になりやすい。長い間、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の標的抗原の一つと推察されてきた^{7,8)}が、最近ではむしろMSとの関連は否定的と考えられている⁹⁾。一方で、ADEMを含む小児の後天性脱髄症候群(acquired demyelinating syndrome; ADS)患者で抗MOG抗体がみられることは以前から知られていた^{10,11)}が、多くは一過性で病的意義は不明であった。Ketelslegersらは、小児ADS患者のうち最終的にMSと診断された患者では抗MOG抗体陽性者が2%であったのに対し、ADEM患者では42%で陽性

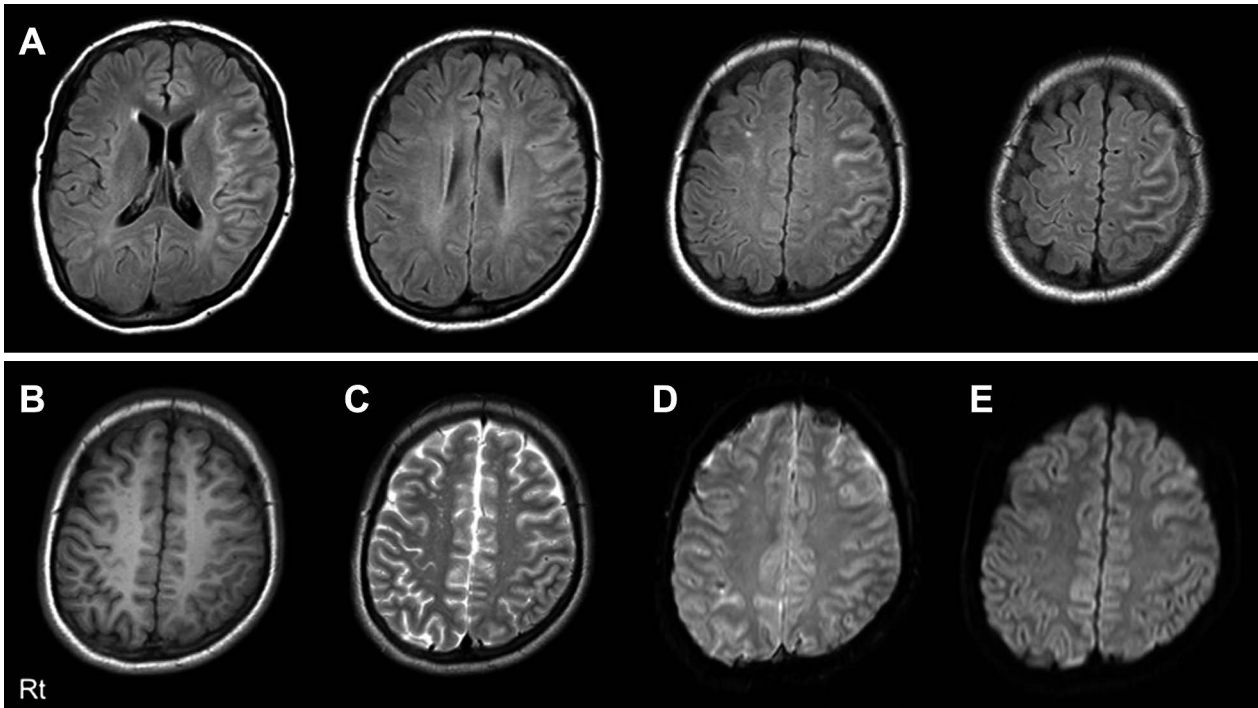


Fig. 2 Brain MRI (3 Tesla) 6 days after the onset of cerebral cortex encephalitis in a 17 years old patient.

A) Axial view of a FLAIR image (TR = 10,000 ms/TE = 120 ms). B) T₁WI axial view (TR = 2,134 ms/TE = 10 ms), C) T₂ weighted image (WD) axial view (TR = 4,200 ms/TE = 90 ms). D) DWI axial view (b = 1,000, TR = 3,690 ms/TE = 75 ms) and E) T₂*WI axial view (TR = 3,000 ms/TE = 35 ms). Hyperintense signals are observable in the left cerebral cortex of the frontal, temporal, and parietal lobes on FLAIR images. Abnormal intensities are not evident on a T₁WI, DWI, or T₂*WI.

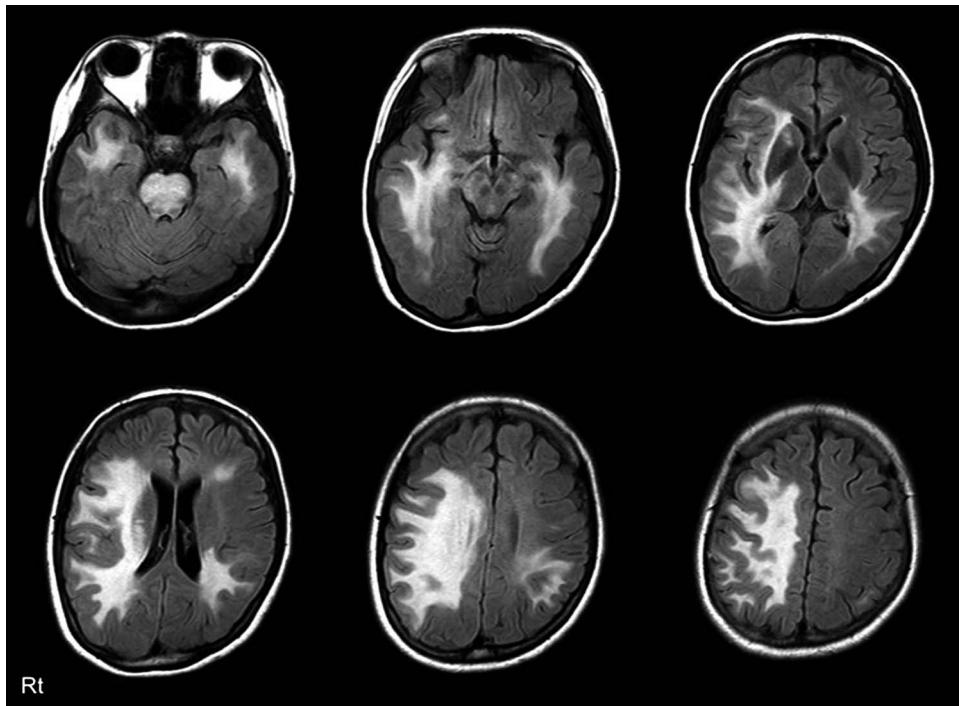


Fig. 3 Brain MRI (1.5 Tesla) 8 days after the onset of multifocal disseminated encephalomyelitis (MDEM) in a 20-year-old patient.

Axial view of a FLAIR image (TR 10,000 ms/TE 120 ms). Hyperintense signals are widely and predominantly observable throughout the right hemisphere of the bilateral cerebrum, basal ganglia, corpus callosum, and cerebral white matter.

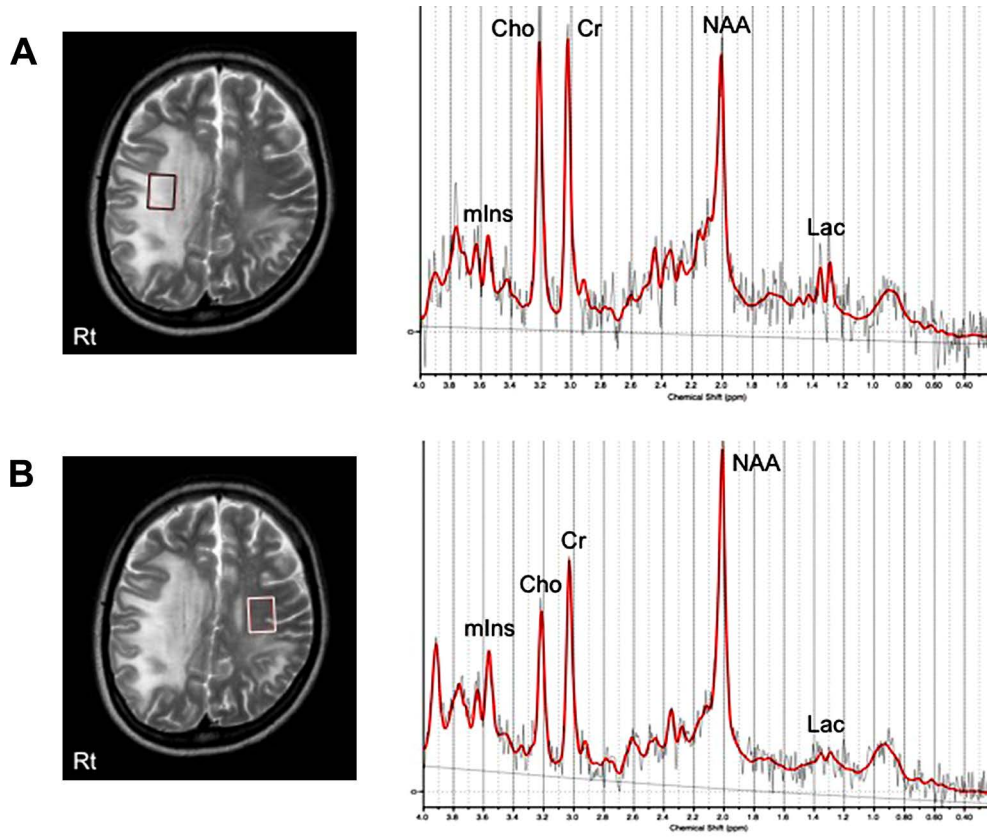


Fig. 4 Magnetic resonance spectroscopy (MRS) at 19 days after the onset of multifocal disseminated encephalomyelitis (MDEM) in a 20-year-old patient.

Single-voxel MRS was performed using point resolved spectroscopy (PRESS) with a TR of 5,000 ms/TE of 31 ms and analyzed using LCModel (version 6.3-1L)²³. The predicted mean \pm SD of NAA/Cr, Cho/Cr, and the mIns/Cr ratio is 1.89 ± 0.12 , 0.31 ± 0.03 and 0.88 ± 0.10 , respectively. A) Spectroscopic data obtained from the right cerebral white matter with a T₂ hyperintense signal (square). NAA/Cr, Cho/Cr, and the mIns/Cr ratio is 1.011, 0.371, and 0.487, respectively. (B) Spectroscopic data obtained from the left normal-appearing white matter (square). NAA/Cr, Cho/Cr, and the mIns/Cr ratio is 1.661, 0.269 and 0.903, respectively. In the affected area, the NAA/Cr and mIns/Cr ratios are remarkably reduced, the Cho/Cr ratio is increased, and the Lac peak is elevated. Abbreviations: NAA; N-acetyl aspartate, Cr; Creatinine, Cho; Choline, mIns; myo-inositol, Lac; L-Lactate.

であったと報告しており¹²⁾, 抗MOG抗体がMS以外のADSの指標となる可能性が示唆されている。また, Baumannらは, 抗MOG抗体陽性例と陰性例のADEMを比較し, 視神経炎あるいはADEMで再発をした症例は全て抗MOG抗体が持続的に陽性であったとしている¹³⁾。

近年, 抗AQP4抗体陰性のNMOSDの一部でも抗MOG抗体が陽性になることがわかり, 抗MOG抗体がMSともNMOSDとも異なる中枢神経系炎症性脱髄疾患の特異的バイオマーカーである可能性が示されている⁵⁾¹⁴⁾。

NMOSDの発症機序は抗AQP4抗体によるアストロサイト傷害であると考えられており, 髄液中ではアストロサイト傷害のマーカーであるグリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein; GFAP) が上昇する¹⁵⁾ のに対して, 抗AQP4抗体陰性, 抗MOG抗体陽性のNMOSDでは, 髄液GFAPの上昇がなく, ミエリン塩基性蛋白の上昇がみられる¹⁶⁾ ことから脱髄が主体となっていることが伺える。しかし, 抗MOG

抗体によってなぜ抗AQP4抗体陽性例と類似した病変が生じるのかは明らかにされていない¹⁷⁾。

さらに, Ogawaらは, 痙攣を伴う抗MOG抗体陽性の片側大脳皮質脳炎の4症例を報告した⁶⁾。これらは全例が成人男性で, 4例中2例で視神経炎がみられた。脳脊髄液検査で細胞, 蛋白増多がみられ, OCBは陰性で, ステロイド療法が著効した。本症例は, 経過中にOgawaらの報告と類似した片側の大脳皮質脳炎を発症しているが, 若年女性でOCBが陽性である点が異なっている。また, 本症例のようにMDEMを呈した症例の報告はない。

抗MOG抗体陽性のADEMでは陰性例に比べて頭部MRIの病巣がより広範囲に分布することが指摘されている¹³⁾が, 両者での明らかな相違は知られていない。本症例のADEM発症時の頭部MRI所見は, 広汎に病巣が分布しているもののADEMの画像として矛盾する点はなかった。また, ADEMの急性期には頭部MRSでNAA/Cr比が低下, Cho/Cr比が上昇

し、mIns/Crが低下することが報告されている¹⁸⁾が、本症例の頭部MRS所見も同様であり、抗MOG抗体陽性例においても炎症性脱髄が主体となっていることが示唆される。

ADEMの頭部MRIでFLAIR高信号が大脳皮質にもみられることはよく知られているが、大脳皮質のみが高信号を呈することは少ない。本症例においては、ADEM発症時にはFLAIR高信号が大脳皮質を避けるようにして皮質下白質に広がっている(Fig. 1, 3)のに対して、脳炎発症時の頭部MRIではFLAIR高信号は大脳皮質に限局しているようにみえる(Fig. 2)。痙攣に伴って大脳皮質にFLAIR高信号が生じることもあるが、その場合には、本症例の所見とは異なり、拡散強調画像も高信号を呈する¹⁹⁾。なぜ抗MOG抗体陽性例で大脳皮質にはほぼ限局した病変が起きるのかについては、現時点で明確な答えはないが、同時に存在している他の自己抗体が関与している可能性も考えられる。

抗NMDA(N-methyl-D-aspartic acid)受容体脳炎では3.3%の患者に脱髄病変がみられることが報告されており、その多くで抗AQP4抗体ないしは抗MOG抗体が陽性であった²⁰⁾。抗NMDA受容体脳炎で皮質のFLAIR高信号や髄膜の増強効果がみられることも知られている²¹⁾。Numaらが報告した成人の抗MOG抗体陽性MDEMの症例では、再発時の頭部MRIで髄膜に増強効果がみられている²²⁾が、通常、MDEMで髄膜の増強効果がみられることはなく、この症例でも抗NMDA受容体抗体が関与している可能性はある。

本症例では詳細な自己抗体の検索は行っておらず、抗NMDA受容体抗体が陽性である可能性は否定できないが、Ogawaらが報告した4症例では、抗AQP4抗体、NMDA受容体抗体の他、抗TPO(thyroid peroxidase)抗体、抗サイログロブリン抗体、抗GAD(glutamic acid decarboxylase)抗体、抗AMPA(a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor)抗体、抗LGI-1(leucine-rich glioma inactivated protein 1)抗体、抗CASPR2(contactin-associated protein 2)抗体および抗GABA_B(γ -aminobutyric acid receptor type B receptor)抗体はいずれも陰性であったことが確認されている⁶⁾。

今後、同様の症例が蓄積され、抗MOG抗体陽性例における片側大脳皮質脳炎が独立した疾患概念として確立されることが期待される。

結 語

MDEMの経過中に痙攣を伴う片側大脳皮質脳炎を来した抗MOG抗体持続陽性の20歳女性を経験した。これらの両方を発症した症例の報告はなく、抗MOG抗体の関連する自己免疫疾患の病態機序を考える上で興味深いと考えた。

本報告の要旨は、第219回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の抗MOG抗体を測定していただいた国立病院機構米沢病院の高橋利幸先生に感謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Young NP, Weinschenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol* 2008;28:84-94.
- 2) Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S38-S45.
- 3) 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;19:1261-1267.
- 4) Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
- 5) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474-481.
- 6) Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e322.
- 7) Bernard CC, Johns TG, Slavin A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)* 1997;75:77-88.
- 8) Iglesias A, Bauer J, Litznerberger T, et al. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001;36:220-234.
- 9) Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:371-378.
- 10) Brilot F, Dale RC, Selter RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009;66:833-842.
- 11) Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2011;77:580-588.
- 12) Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler* 2015;21:1513-1520.
- 13) Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:265-272.
- 14) Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e163.
- 15) Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010;75:208-216.
- 16) Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult Scler*

- 2015;21:656-659.
- 17) Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e62.
- 18) Ben Sira L, Miller E, Artzi M, et al. 1H-MRS for the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis: insight into the acute-disease stage. *Pediatr Radiol* 2010;40:106-113.
- 19) Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, et al. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol* 2013;82:1964-1972.
- 20) Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-428.
- 21) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 22) Numa S, Kasai T, Kondo T, et al. An adult case of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated multiphasic acute disseminated encephalomyelitis at 33-year intervals. *Intern Med* 2016;55:699-702.
- 23) Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-679.

Abstract

A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis

Naoya Fukushima, M.D.¹⁾, Miki Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryo Ogawa, M.D.²⁾, Kitami Hayashi, M.D., Ph.D.³⁾, Jun-ichi Takanashi, M.D., Ph.D.³⁾ and Takashi Ohashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

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

³⁾Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

A 20-year-old woman first developed acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) at 11 years of age. At 17 years of age, she was hospitalized due to generalized seizure and diagnosed with encephalitis. Brain MRI revealed a FLAIR-hyperintense lesion in the unilateral cerebral cortex. At 18 years of age, serum anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody was detected. At 20 years of age, she was admitted to our hospital, diagnosed with multifocal disseminated encephalomyelitis (MDEM). MDEM has been observed in patients that are seropositive for the anti-MOG antibody. More recently, unilateral cerebral cortex encephalitis with epilepsy has also been reported in such patients. The co-occurrence of MDEM and cortical encephalitis in the same patient has important implications for the pathogenesis of anti-MOG antibody-associated autoimmune diseases.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:723-728)

Key words: anti-MOG antibody, multiphasic disseminated encephalomyelitis, encephalitis, epileptic seizure, magnetic resonance spectroscopy