

症例報告

抗 Galactocerebroside 抗体陽性の中枢末梢連合脱髄症に ステロイドパルス療法が奏功した 1 例

星野 俊^{1)*} 鈴木 祐¹⁾ 秋山 久尚¹⁾ 山田 浩史¹⁾
島 さゆり²⁾ 武藤多津郎²⁾ 長谷川泰弘¹⁾

要旨：59 歳男性。複視・口渇で前医入院し糖尿病性ケトアシドーシスと診断。インスリン治療で血糖値改善後に四肢筋力低下・構音障害・嚥下障害・両上肢感覚障害が出現。C4～5, Th10 髄内造影 MRI 病変, ミエリン塩基性蛋白高値, 神経伝導速度で 2 領域以上の脱髄所見を認め, 血清・髄液抗 Neurofascin155 抗体陰性ながら所見より中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination; CCPD) と診断。ステロイドパルス療法後に脊髄病変は消失し退院。後に血清 IgG 抗 Galactocerebroside 抗体陽性を確認。CCPD は血漿交換やステロイド療法が有効だが, 血清抗 Galactocerebroside 抗体陽性例の報告はなく症例の蓄積を要する。

(臨床神経 2017;57:747-752)

Key words：中枢末梢連合脱髄症, 抗 Neurofascin 抗体, 抗 Galactocerebroside 抗体, ステロイドパルス療法

はじめに

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) や急性散在性脳脊髄炎 (Acute Disseminated Encephalo Myelitis; ADEM) は中枢神経選択的な炎症性脱髄性疾患, 慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; CIDP) やギランバレー症候群 (Guillain-Barré Syndrome; GBS) は末梢神経選択的な炎症性脱髄性疾患だが, 以前より中枢神経障害を伴う CIDP や末梢神経障害を伴う MS 等の報告が散見された^{1)~5)}。この様な中枢, 末梢神経両者に非化膿性脱髄症をきたす一群は中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination; CCPD) と呼ばれ, MS・ADEM や CIDP・GBS と違う免疫学的機序が推測される。治療法は血漿交換やステロイド療法が有効と報告はあるが血清抗 Galactocerebroside 抗体陽性 CCPD 例へ対する治療法の報告は少ない⁶⁾。

今回我々は脳幹 (延髄)・頸胸髄・神経根病変の同時発症を認め, 抗 Galactocerebroside 抗体陽性 CCPD と診断し, ステロイドパルス療法が奏功した 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：59 歳, 男性 道路工事現場監督

主訴：四肢脱力, 両上肢感覚障害, 排尿障害

既往歴：高血圧, 脂質異常症, 糖尿病 (2005 年～未治療)。

家族歴：母・叔母が糖尿病。

個人歴：アレルギーなし, 喫煙 30 本/日 × 28 年, 機会飲酒。

現病歴：2015 年 3 月上旬に間欠の後頭部痛に加え, 物が二重に見え, 口渇を自覚し前医入院。糖尿病性ケトアシドーシスと診断, インスリン治療開始後の 3 月中旬から急速に下肢優位四肢筋力低下, 両上肢感覚障害, 構音障害, 嚥下障害, 排尿障害が出現した。その後も両下肢筋力は約 1 週間に亘り徒手筋力検査 (manual muscle testing; MMT) 1 レベルに低下し 3 月下旬に精査加療目的で転院となった。

入院時現症：血圧 135/97 mmHg, 脈拍 101/分・整, 体温 36.1°C。一般内科学的所見異常なし。神経学的所見は意識清明で高次脳機能障害なし。脳神経は視力障害や眼球運動制限なく, 瞳孔径 2.5 mm 左右同大で対光反射両側迅速, 両側外方視で再現性に乏しい極軽度非交叉性複視, 構音障害, 嚥下障害を認めた。咽頭反射の消失や舌偏位なし。運動系は MMT で両上肢 4 レベル, 両下肢 1 レベルと下肢優位四肢筋力低下。感覚系は両下肢振動感覚低下, 両側肘関節・両側股関節以遠の異常感覚を認めた。反射は両下肢腱反射消失も病的反射陰性。起立性低血圧や発汗異常はなかったが, 排尿障害を認めた。

入院時検査所見：血算は血球数異常なく, 1 時間赤沈値は 40 mm と亢進, 凝固系は D-dimer が 12.9 mg/dl と高値。生化

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学神経内科 [〒 216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1]

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

²⁾ 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学

(Received October 27, 2016; Accepted September 12, 2017; Published online in J-STAGE on November 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000977

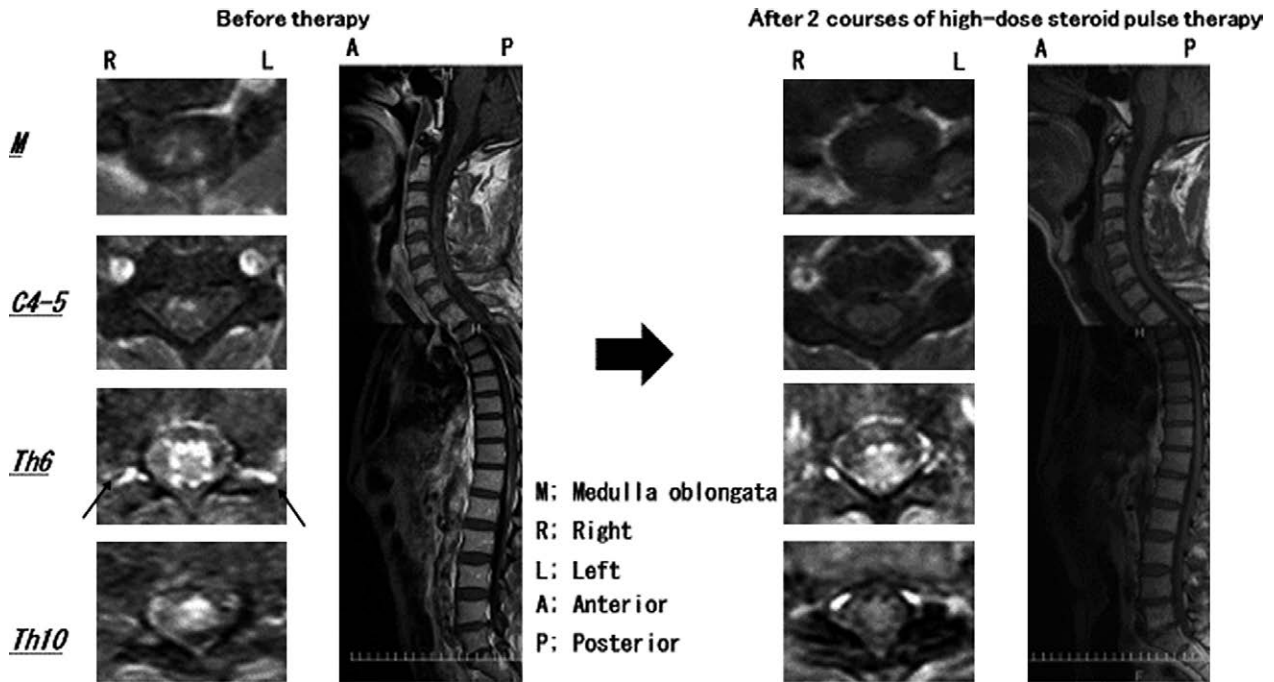


Fig. 1 Spinal MRI (T_2 WI and Gd enhanced T_1 WI) at pretreatment and posttreatment.

Each spinal lesion was at central gray matter and the length was within 2 vertebral bodies. After 2 courses of steroid pulse therapy, spinal cord lesions with Gd enhancement disappeared. Arrows point nerve roots of Th6.

学は CRP 0.10 mg/dL, 肝機能障害 (ALT 59 IU/L), コントロール不良な糖尿病 (PG 163 mg/dL, 前医 HbA1c 9.3% → HbA1c 8.3%) を認めた. 免疫・血清学的検査は抗核抗体, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), 抗ガングリオシド抗体, 抗 AQP4 抗体, 抗 MOG 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 CCP 抗体, 抗 GAD 抗体全て陰性. 感染症検査は麻疹, 単純ヘルペス, 水痘帯状疱疹ヘルペス, EB, サイトメガロウイルスいずれも既感染で, 結核, HIV, HTLV-1 も陰性, 血液培養・脳脊髄液培養も細菌・真菌・抗酸菌いずれも陰性. 脳脊髄液は細胞数 $36/\text{mm}^3$ (単核球 100%), 蛋白 137 mg/dL, 糖 53 mg/dL で IgG index < 0.6. Chemokine ligand (CXCL) 10 濃度は 485.8 pg/ml (正常値 < 200.0 pg/ml) と高値, Myelin Basic Protein (MBP) が 1,260 pg/ml と高値, オリゴクローナル IgG バンド (Oligoclonal IgG Bands; OB) も陽性.

胸部単純 X 線と胸腹部単純 CT に異常なく, 頭部単純 CT や頭部造影 MRI で頭蓋内テント上脳実質内や中脳・橋に異常信号認めず. 入院第 2 病日の脊髄造影 MRI で Th10 レベルに髄内造影効果と Th6 レベルに髄内と両側神経根の前根・後根に造影効果を伴う異常信号を認めた (Fig. 1). 第 4 病日の脊髄造影 MRI は T_1 WI 横断像で延髄腹側, C2 腹側, C4~5 前角に造影効果を示す高信号が散在, T_2 WI 矢状断像で頸髄病変の軸長は各々 2 椎体以下だった. Th10 レベルの髄内高信号も残存. 脊髄円錐部病変はなかった. 神経伝導検査は EFNS/PNS の CIDP 電気診断基準を用い, 2 神経以上の運動神経伝導速度が正常下限値の 70% 以下, 2 神経以上の F 波潜時が正常上

限値の 20% 以上延長, 2 神経以上の F 波消失あり definite だった (Table 1, Fig. 2).

入院後経過: MBP 高値, OB 陽性より脱髄性疾患を疑い, 造影脊髄 MRI で 2 椎体以下病変が脊髄髄内複数部位にあり, 神経根の造影を疑う所見と延髄病変, 神経根炎, 脊髄炎を認め, 神経伝導速度で 2 神経以上の脱髄所見が証明され Kawamura らの診断基準案より同時期発症の CCPD と診断. 入院第 4 病日よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg/日) 3 日間施行し, 両下肢 MMT1 レベルから 4 レベルに回復, 構音障害や嚥下障害も改善した.

ステロイドパルス療法 1 回終了時点で脳脊髄液は細胞数 $49/\mu\text{l}$ と著変なく蛋白は 33 mg/dL と改善. 第 18 病日脊髄造影 MRI で Th6 レベル神経根造影効果は減弱, Th10 レベルの髄内造影効果は軽度残存も改善 (Fig. 1). 臨床経過と神経放射線の経過からステロイド反応性良好と判断し同治療を更に 4 回追加. 計 5 回のステロイドパルス療法後の神経伝導速度で compound muscle action potential (CMAP) 振幅の改善は認めなかったが, 両側腓骨神経の運動神経伝導速度が 30 m/s 前後から 40 m/s 前後へ改善. 糖尿病既往により経口ステロイド後療法は施行せず, 自己導尿を要する排尿障害残存も失禁や便漏出なく ADL は杖歩行可能までに回復, 第 67 病日自宅退院した (Fig. 3). 血清と髄液の抗 Neurofascin155 抗体は陰性. Far-Eastern blot 法と NIH image を用いた陽性バンド/背景の比で算出された抗体価測定で血清 IgG 抗 Galactocerebroside 抗体陽性, 血清 IgG 抗 Lactosylceramide 抗体 ±, 抗 Glucosylceramide

Table 1 Summary of nerve conduction study.

	DL (ms)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	SNAP (μ V)	SCV (m/s)	F-latency (ms)	F-frequency (%)
L. Median N	4.6	3.3	46.7	15.1	48	32.7	25
R. Median N	4.5	6.0	45.3	11.8	42.6	34.7	19
Normal values	< 4.2	> 3.5	> 48	> 10	> 49.8	> 31	
L. Ulnar N	3.3	5.6	47.9		45.6	32.4	13
R. Ulnar N	3.0	6.2	45.9		46.8	35.4	6
Normal values	< 3.4	> 2.8	> 44		> 44	> 32	
L. Peroneal N	4.7	2.1	31.5			5.9	6
R. Peroneal N	3.8	3.3	30.2			51.8	31
Normal values	< 5.5	> 2.5	> 40			> 43	
L. Tibial N	5.1	3.1	37.4			45.8	56
R. Tibial N	5.5	11.6	37.1			42.9	31
Normal range	< 6.0	> 2.9	> 41			> 44	
L. Sural N				13	47.9		
R. Sural N				6.6	47.3		
Normal range				> 10.5	> 45.2		

L; left, R; right, N; nerve, DL; distal latency, CMAP; compound muscle action potential, MCV; motor nerve conduction velocity, SNAP; sensory nerve action potential, SCV; sensory nerve conduction velocity.

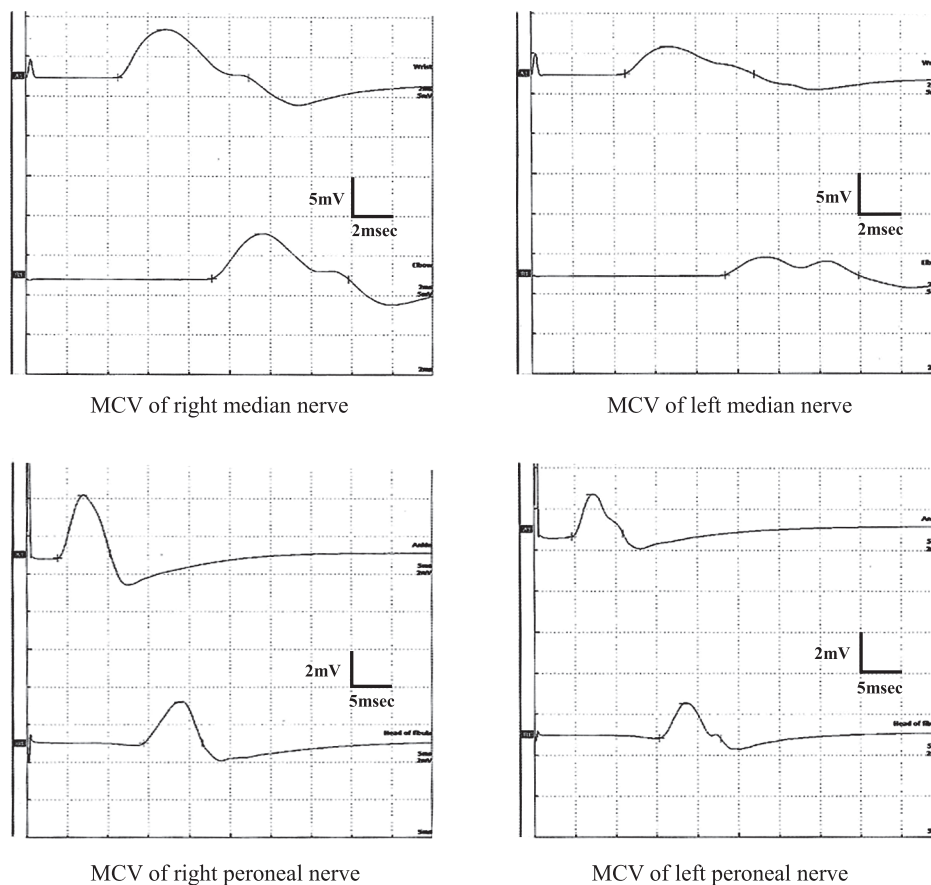


Fig. 2 Motor nerve conduction velocity on admission.

Nerve conduction study showed the findings of demyelination at least 2 regions. MCV; motor nerve conduction velocity.

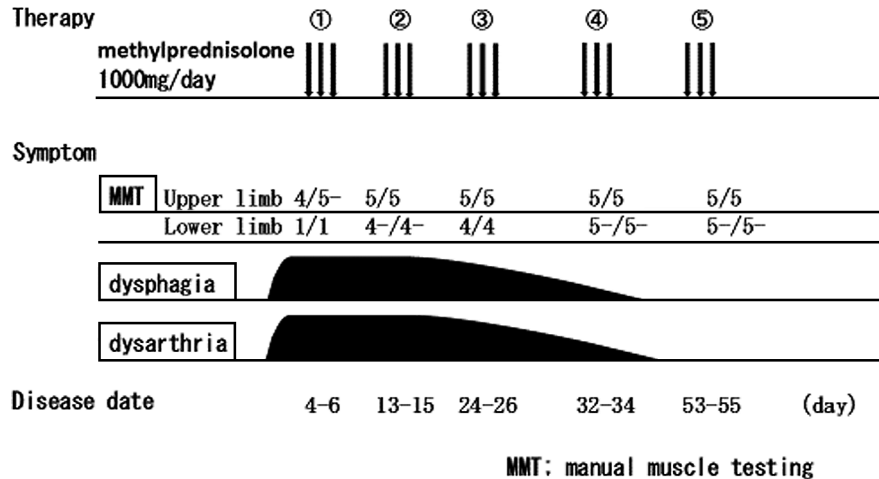


Fig. 3 Clinical course of the patient.

Marked improvement of limb paresis, dysarthria, and sensory impairment of his upper limbs was observed after the intravenous methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg/day for 3 days) for 5 times.

抗体と抗 Ceramide 抗体は陰性だった^{7)~8)}。

退院後経過：1.5年経過後も臨床症状再発なく、両側腓骨神経の運動神経伝導速度も更に改善した。退院2年後に再検した抗 Galactocerebroside 抗体は陰性化していた。

考 察

近年、中枢と末梢神経両者に非化膿性炎症性脱髄をきたす一群を CCPD と呼び^{1)~6)}、臨床的特徴を Ogata らが日本国内 40 例調査報告した。女性 29 例と男性の 2.6 倍多く、発症年齢は平均 31.7 ± 14.1 (8~59) 歳、発症様式は急性 19.4%、亜急性 45.2%、慢性 35.5%。臨床経過は単相 26.3%、再発寛解 52.6%、慢性進行 21.1%、神経症状は感覚障害 (94.9%) が最多、筋力低下 (92.5%)、歩行障害 (79.5%) が続き、腱反射低下 (65.0%) や視野障害 (47.5%) もみられる。検査は脳脊髄液の蛋白増加 (82.5%) と蛋白細胞解離 (57.5%) が多く、細胞増加 (27.5%)、OB 陽性 (7.4%)、IgG index 上昇 (18.5%) は少なく、糖尿病合併はなかった⁹⁾。同報告の発症時期による臨床的特徴は、中枢と末梢神経症状が同時期の発症群 (simultaneous onset group)、異時期の発症群 (temporarily separated onset) に分類すると同時期発症群は異時期発症群より単相性経過が多いため再発率が低く、視力障害や感覚障害が少ない一方で重症化し呼吸障害をきたし易い⁹⁾。本症例は亜急性、単相性、運動障害や感覚障害を呈したことは CCPD として矛盾しない。一方、比較的高齢男性発症で糖尿病合併の点が非典型的で、発症時期も同時期発症群と考えたが重症化や呼吸障害もなかった点が過去の報告と異なる。これは早期からの積極的なステロイドパルス療法が奏功したと考えた。

CCPD 確定診断基準は未だ作成されていないが、本症例の様に中枢と末梢神経の脱髄病変の存在を画像的、電気生理的に証明する基本的概念はどの報告も同様で、Kawamura らは、

①感染症等明らかな原因を除外、②MRI や電気生理検査で客観的脱髄所見を中枢神経に認める、③神経伝導検査で脱髄所見を二つ以上の末梢神経で認める、の 3 項目を満たすことを診断基準と提唱した⁶⁾。一方で補助診断とされる自己抗体として抗 Neurofascin155 抗体が報告されているが⁶⁾、本症例は陰性。Neurofascin は中枢、末梢神経両者の Ranvier 絞輪・傍絞輪部に発現する膜貫通型蛋白で、髄鞘と軸索の接合に必要でこれを標的とした自己抗体反応による脱髄変化が CCPD の病態と推測される⁶⁾。近年、この抗体が診断に利用されるが^{10)~12)}、一方で Ogata らの報告では CCPD 11 例で抗 Neurofascin155 抗体陽性例は 5 例 (45.5%) のみと陽性率は高くない⁹⁾。

この自己抗体の中で CCPD 治療効果に影響し得るものに抗 Galactocerebroside 抗体^{13)~18)}の報告がある。Galactocerebroside は中枢と末梢神経のミエリンに豊富に存在するスフィンゴ糖脂質で、Saida らは Galactocerebroside でウサギを免疫すると脱髄性末梢神経障害を¹³⁾、抗 Galactocerebroside 抗体の神経内注入で脱髄をきたすと報告し¹⁴⁾、Shima らは脂質ラフト中に局在し細胞内外の情報伝達に関与する中性糖脂質に対して抗 Galactocerebroside 抗体等が形成されるとラフト機能が障害され得ると報告した⁷⁾。疾患や治療への関連として Nishimura らは抗 Galactocerebroside 抗体が上昇する疾患に MS、GBS、マイコプラズマ肺炎等を、葛目らや Samukawa らは ADEM を挙げ抗 Galactocerebroside 抗体が脱髄増悪や神経症状発現の修飾因子である可能性や、抗 Galactocerebroside 陽性 GBS 例は陰性 GBS 例に比べ感覚脱失、自律神経障害、マイコプラズマ肺炎の先行感染を伴うことが多く抗 Galactocerebroside 抗体陽性例はステロイド療法が有効等と報告したが、いずれも機序不明で治療戦略に結びついていない^{15)~17)}。実臨床では CCPD 治療法にステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法、経口ステロイド、血漿交換療法の有効例が報告され、特に血漿交換が有効でステロイド反応性良好例も多い¹⁸⁾。一

方でインターフェロンβの効果は明確でない⁶⁾。本症例もステロイドパルス療法反応性良好で構音障害・嚥下障害・四肢筋力低下等の重篤な運動症状が改善した点は前述の葛目らの報告を支持し¹⁶⁾、抗 Galactocerebroside 抗体陽性が治療の奏功した理由と考えた。

本症例は、マイコプラズマ感染症を契機としていないが抗 Galactocerebroside 抗体陽性 CCPD の一つの特徴的臨床像としての可能性があり、今後同様な症例の更なる蓄積が望まれる。

本報告の要旨は、第 33 回日本神経治療学会総会で発表した (2015 年 11 月)。

謝辞: 本症例の抗 Neurofascin155 抗体を測定していただいた九州大学大学院医学研究院神経内科学 緒方英紀先生・吉良潤一先生、抗 AQP4 抗体と抗 MOG 抗体を測定していただいた東北大学医学部神経内科 高橋利幸先生に深謝いたします。

※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) Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmune Rev* 2012; 11:196-202.
- 2) Zéphir H, Stojkovic T, Lacour A, et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1032-1039.
- 3) Rubin M, Karpati G, Carpenter S. Combined central and peripheral myelinopathy. *Neurology* 1987;37:1287-1290.
- 4) Pareyson D, Ciano C, Flacchino F, et al. Combined central and peripheral acute demyelination. *Ital J Neurol Sci* 1993;14:83-86.
- 5) Butzkueven H, O'Brien TJ, Sedal L. Combined peripheral nerve and central nervous system demyelination in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci* 1999;6:358-360.
- 6) Kawamura N. Neurofascin: a novel target for combined central and peripheral demyelination. *Clin Neurol* 2014;54:978-980.
- 7) Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, et al. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloradiculoneuropathy. *Neurology* 2014;82:114-118.
- 8) Ueda A, Shima S, Miyashita T, et al. Anti-GM1 antibodies affect the integrity of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci* 2010;45:355-362.
- 9) Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:29-36.
- 10) Kriebel M, Wuchter J, Trinks S, et al. Neurofascin: a switch between neuronal plasticity and stability. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44:694-697.
- 11) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-722.
- 12) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-886.
- 13) Saida T, Saida K, Dorfman SH, et al. Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 1979;204:1103-1106.
- 14) Saida K, Saida T, Brown MJ, et al. In vivo demyelination induced by intraneural injection of antigalactocerebroside serum. *Am J Pathol* 1979;95:99-116.
- 15) Nishimura M, Saida T, Kuroki S, et al. Postinfectious encephalitis with anti-galactocerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Neurol Sci* 1996;140:91-95.
- 16) 葛目大輔, 佐島和晃, 今野優子ら. 抗ガラクトセレブロシド (Gal-Cer) IgG 抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2015;55:550-554.
- 17) Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J, et al. Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody. *Neurosci Res* 2012;74:284-289.
- 18) Katchanov J, Lünemann JD, Musuhr F, et al. Acute combined central and peripheral inflammatory demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1784-1786.

Abstract

Efficacy of high-dose steroid pulse therapy for anti-galactocerebroside antibody-positive combined central and peripheral demyelination

Masashi Hoshino, M.D.¹⁾, Yu Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Hisanao Akiyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Kouji Yamada, M.D., Ph.D.¹⁾, Sayuri Shima, M.D., Ph.D.²⁾, Tatsuro Mutoh, M.D., Ph.D.²⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine

A 59-year-old man had been admitted to another hospital because of diplopia and thirst at the beginning of March and was diagnosed with diabetic ketoacidosis. He was referred to our hospital because he had limb weakness, dysarthria, and bilateral sensory impairment of the upper limbs, which worsened rapidly from the middle of March, although plasma glucose had been well controlled after the initiation of insulin therapy in the previous hospital. Contrast spinal MRI in our hospital revealed hyperintense lesions at the level of C4 to C5 and T10. The level of myelin basic protein was high (1,260 pg/ml) in the cerebrospinal fluid and serum anti-neurofascin antibody was negative. Nerve conduction study showed typical findings of demyelination at least 2 regions. Although anti-neurofascin antibody was negative, he was diagnosed with combined central and peripheral demyelination (CCPD) based on these clinical findings. After the repeated methylprednisolone pulse therapy for five times, the hyperintense lesions of the spinal cord disappeared gradually. He was bedridden at the beginning of his hospitalization but could ambulate with a cane on discharge 2 months after the admission. Then we received the result of anti-galactocerebroside antibody test as positive. This case suggested that high-dose steroid pulse therapy is safe and may be effective for anti-galactocerebroside antibody-positive CCPD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:747-752)

Key words: combined central and peripheral demyelination, the anti-neurofascin antibody, the anti-galactocerebroside antibody, high dose steroid pulse treatment
