

症例報告

急性散在性脳脊髄炎と多発神経炎を併発した 抗ラクトシルセラミド (LacCer) 抗体陽性の 1 例

林 智宏^{1)*} 温井 孝昌¹⁾ 高嶋修太郎¹⁾
中辻 裕司¹⁾ 島 さゆり²⁾ 武藤多津郎²⁾

要旨：症例は 68 歳の男性。上気道感染に引き続き、頭痛で発症し、発症 3 日後に眼球運動障害、球麻痺、四肢麻痺となり人工呼吸器管理となった。頭部 MRI の FLAIR 画像で両側の橋・延髄境界部に高信号病変を認め、神経伝導検査で運動神経優位の軸索障害を認めた。後日、血中抗ラクトシルセラミド (LacCer) 抗体が陽性と判明し、急性散在性脳脊髄炎と多発神経炎の合併と診断した。ステロイドパルス療法、血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法を行い、意識障害、眼球運動障害は改善し MRI で脳幹部病変は縮小したが、四肢麻痺は残存した。本例は、抗 LacCer 抗体が陽性で、急性散在性脳脊髄炎と多発神経炎を併発した稀な症例である。

(臨床神経 2018;58:297-301)

Key words：抗ラクトシルセラミド (LacCer) 抗体、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM)、多発神経炎、脳脊髄根末梢神経炎 (encephalomyeloradiculoneuropathy; EMRN)

はじめに

抗糖脂質抗体が免疫性末梢神経障害の病態形成に関わっていることが知られているが¹⁾、近年、同抗体が脳炎、脳脊髄炎の患者血清中にも認められることが報告されている²⁾。抗糖脂質抗体には、Guillain-Barre 症候群でみられるように、シアル酸含有の酸性糖脂質を標的抗原とするものと、シアル酸を含まない中性糖脂質を標的抗原とするものがある³⁾。中性糖脂質のガラクトセブロシドに対する抗ガラクトセブロシド (GalCer) 抗体の関連した急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) は、しばしば免疫療法に対して治療抵抗性である^{2,4)}。一方、ラクトシルセラミドに対する抗 LacCer 抗体は、免疫学的な機序により脳脊髄根末梢神経炎 (encephalomyeloradiculoneuropathy; EMRN) を引き起こすと考えられており、免疫療法に対する反応性は比較的良好とされている^{3,5)}。

今回、われわれは抗 LacCer 抗体が陽性で急性散在性脳脊髄炎と多発神経炎を併発した稀な 1 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：68 歳 男性
主訴：めまい、頭痛、嘔気
既往歴：慢性腎不全（糖尿病性、透析）、高血圧、右椎骨動脈瘤、右被殻出血、多発性ラクナ梗塞。
家族歴：特記すべき事項なし。
嗜好歴：喫煙、40 本/日 × 30 年、4 年前から禁煙、飲酒、10 年前まで 2 合 × 30 年。
現病歴：糖尿病性慢性腎不全のため透析加療中であったが、日常生活は自立していた。上気道炎の先行感染の 1 週間後、めまい、頭痛、嘔気が出現した。翌日、左下肢麻痺、構音障害、左方への共同偏視を認め、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で右橋延髄境界部に高信号病変を認め、脳梗塞の疑いで他院に入院した。入院第 2 日目に球麻痺が進行し、CT 施行時に意識低下、呼吸停止となり、気管内挿管、呼吸器管理となった。意識は回復したが、左片麻痺が明らかとなった。第 3 日目の髄液検査で細胞数 26/μl (多形核球 94%)、髄液蛋白 122 mg/dl で、脳幹脳炎を疑い同日よりステロイドパルスを開始された。第 5 日目に精査加療目的に当科に転院した。
入院時現症：意識レベルは JCS I-2~II-10 と動揺し、時に頷きで返事可能であった。脳神経系では、瞳孔 2.5 mm/3.0 mm、

*Corresponding author: 富山大学附属病院神経内科 [〒 930-0194 富山市杉谷 2630]

¹⁾ 富山大学附属病院神経内科

²⁾ 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学

(Received December 22, 2017; Accepted March 15, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001131

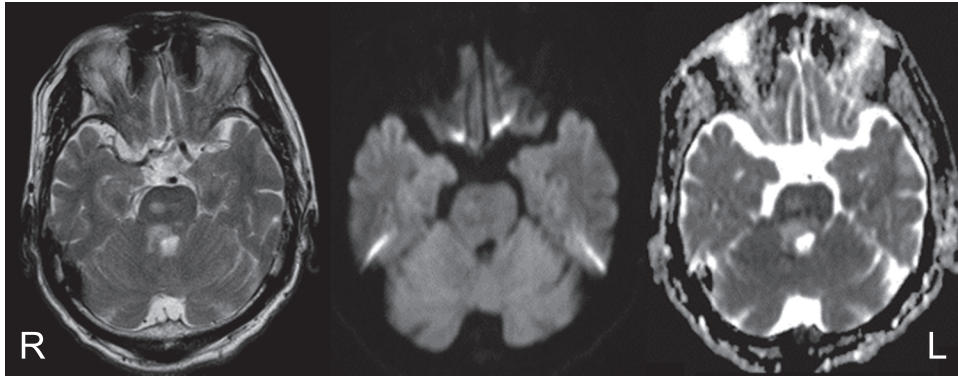


Fig. 1 Brain MRI images.

High-intensity areas in the pons and cerebellar peduncles were observed on admission in T₂WI, DWI and ADC map image (MAGNETON Avanto Siemens 1.5 T 6 mm-thick sections, Axial, TR 3,480 msec TE 96 msec).

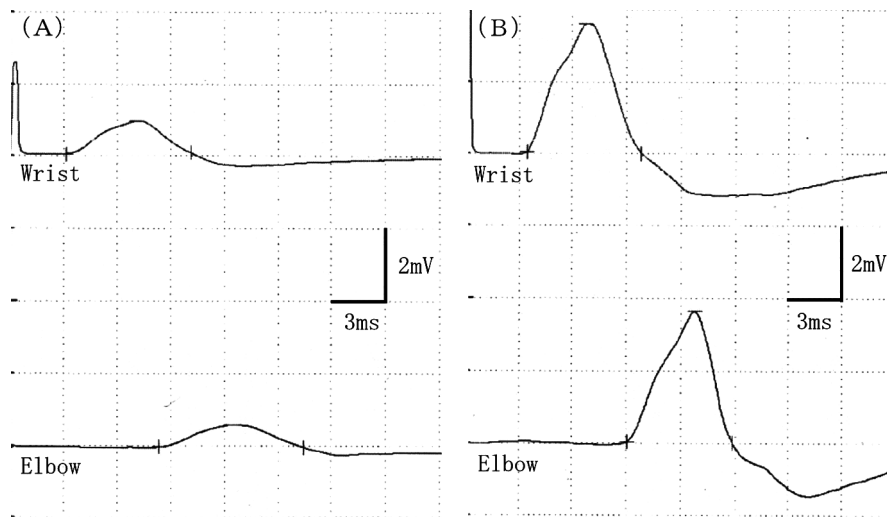


Fig. 2 Nerve conduction studies of ulnar nerve on day 35 (A), day 226 (B).

Motor conduction studies of the ulnar nerve show low amplitude, normal conduction velocity and distal latency on day 35. After immunotherapy, low amplitude improved on day 226.

対光反射 両側 鈍. 眼位は, 右眼やや内転位で左眼は正中. 両眼の全方向性眼球運動障害 (-2~-3), 右注視方向性眼振を認めた. 右前額のしわ寄せ不可, 右兎眼, 右閉口不可, 鼻唇溝は右が浅く右の末梢性顔面神経麻痺を認め, 咽頭反射は消失していた. 運動系は, 上肢 MMT 2-~3-/0~1, 下肢 MMT 2-~2/0. 四肢深部腱反射 消失 (右上腕二頭筋のみ亢進) し, 両下肢の病的反射は陽性.

検査所見: 血液検査では, WBC 13,510/ μ l, CRP 4.17 mg/dl と肺炎の合併による炎症反応を認めた. 慢性腎不全のため BUN 54 mg/dl, Cre 7.4 mg/dl と高値であり, 透析前血糖値 187 mg/dl と軽度耐糖能異常を認めた. 凝固系は D-dimer 2.6 μ g/ml と軽度上昇を認めた. 抗アクアポリン 4 抗体は陰性. 発症第 3 日目の髄液検査では, 細胞 25/ μ l (多形核 96%), 蛋白 122 mg/dl, 髄液糖 88 mg/dl (血糖 238 mg/dl), IgG index 0.57,

オリゴクローナルバンドは陰性であったが, ミエリン塩基性蛋白 1,305 pg/ml と上昇しており, 中枢神経系の脱髄が示唆された. 後日, 血清中の抗 LacCer 抗体 (IgG 分画) が陽性 (1+) と判明した⁵⁾. なお, 抗 GQ1b 抗体を含む抗ガングリオシド抗体やマイコプラズマニューモニエ抗体は陰性であった.

画像検査: 発症翌日の頭部 MRI では, 右優位に橋から中小脳脚, 延髄にかけて T₂ 高信号病変を認め, DWI では虚血を示唆する所見は認めなかった (Fig. 1).

神経伝導検査 (NCS): 正中神経 / 尺骨神経 / 脛骨神経で, MCV や遠位潜時は正常であるが, CMAP 振幅がそれぞれ 0.4/0.9/0.5 mV と低下し, 運動優位の軸索障害が示唆された (Fig. 2).

入院後経過 (Fig. 3): 発症 1 ヶ月目までステロイドパルス 2 クールと血漿交換 1 回を施行したところ, 意識障害の改

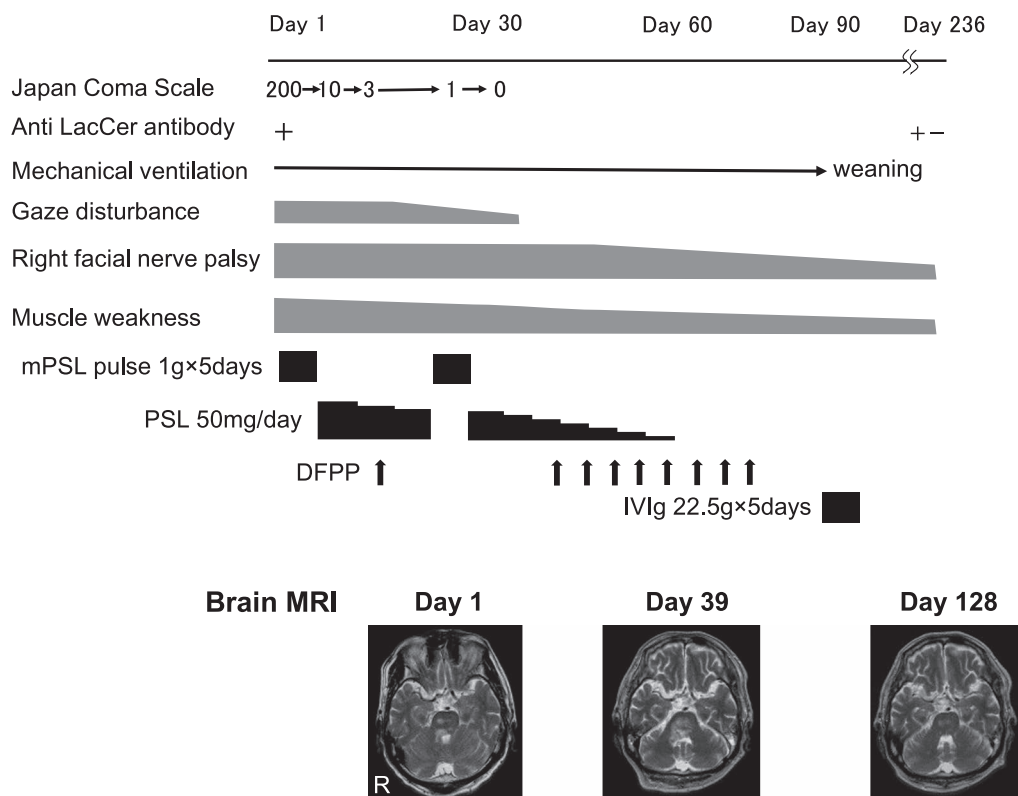


Fig. 3 Clinical course of the patient.

After the steroid pulse therapy, the consciousness disturbance and oculomotor disturbance were improved. Muscle weakness was gradually improved after plasmapheresis. mPSL = methylprednisolone; PSL = prednisolone; DFPP = double filtration plasmapheresis; IVIg = intravenous immunoglobulin

善，人工呼吸器からの部分的な離脱，眼球運動障害の改善が認められた。腱反射消失，NCSで軸索障害を認め，脳幹脳炎と多発神経炎の合併と診断した。ステロイドパルス2クールでは四肢麻痺の改善が乏しいため，血液浄化療法（double filtration plasmapheresis; DFPP）を9回施行し，四肢筋力は徐々に改善を示した。左上下肢の不全麻痺が残存していたため，第93日目より intravenous immunoglobulin (IVIg) 療法を施行したが，明らかな改善効果は得られなかった。治療後の抗 LacCer 抗体は弱陽性（±）と低下した。NCSでは，正中神経/尺骨神経/脛骨神経で CMAP がそれぞれ 2.2/3.5/6.4 mV と改善が認められ（Fig. 2），頭部 MRI 画像では脳幹部の高信号域は縮小傾向となった。リハビリを継続し，発症約7カ月目には平行棒内で立位保持が可能となり，第236日目にリハビリ病院へ転院となった。転院時の modified Rankin Scale (mRS) は grade 4 であった。

考 察

本症例は，急性発症で単相性の経過を示す意識障害及び脳幹脳炎様の症状で，髄液細胞数と髄液蛋白の上昇を認め，ADEM と診断した。また，腱反射消失と NCS 所見より軸索障害型の多発神経炎を併発していると考えた。

LacCer は，その詳細な分布は明らかではないが，中枢神経系，末梢神経系の神経細胞やグリア細胞，また好中球などの免疫細胞にも分布する中性糖脂質である。これら細胞の細胞膜上のシグナリングドメインである脂質ラフト上に局在すると考えられている。LacCer に抗 LacCer 抗体が結合することで好中球のスーパーオキシド産生や貪食能を刺激するという報告⁶⁾もあるが，抗 LacCer 抗体が本症例において病態発現に如何に関与しているのかその機序は現在のところ不明であり，今後の研究の進展が望まれる。また，多発性硬化症患者脳の病変部位では，LacCer 濃度と LacCer 合成酵素のアストロサイトでの発現が上昇している事が報告されている点は興味深い⁷⁾。いずれにしろ，LacCer 及び抗 LacCer 抗体の両者が神経系での炎症反応に深く関与している可能性が想定されている。

本症例では，まずステロイドパルスによる加療を行い，脳幹の浮腫の改善により意識障害および眼球運動障害の改善を認めた。第二選択の免疫学的治療としては，IVIg が使用されている報告が多いが，本症例では，透析患者でありシャント血管が造設されていたためステロイド治療後に速やかに血液浄化療法を行うことができた。入院後，心房細動が持続したため，単純血漿交換よりは血圧・脈拍への影響が少ないと考えられる血液浄化療法を施行した。血漿交換を繰り返す行

Table 1 Reported cases that are anti LacCer antibody-positive in encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN).

	Previously reported cases ⁵⁾	This case
Male/Female	2/2	1/0
Age	50 (26–76)	68
Antecedent event	3/4 (75%)	+
Encephalopathy	3/4 (75%)	+
Myelopathy	3/3 (100%)	
	(NA 1 例)	NA
Neuropathy	4/4 (100%)	+
Cell no. in CSF, / μ l	85 (43–116)	25
Protein level in CSF, mg/dl	128 (65–192)	122
Consciousness disturbance	3/4 (75%)	+
Artificial ventilator	1/4 (25%)	+
Neurophysiologic study A / A + D / D	2/2/0	1/0/0
Treatment: mPSL pulse	3/4 (75%)	+
Treatment: IVIg	2/4 (50%)	+
Response to immunotherapy, Good/Poor	4/0	0/1

NA = not applicable; CSF = cerebrospinal fluid; A = axonal; D = demyelinating; mPSL = methylprednisolone; IVIg = intravenous immunoglobulin.

ことで、四肢麻痺は改善傾向となり、人工呼吸器からの離脱が可能となった。抗 LacCer 抗体陽性の既報告例⁵⁾では、軸索障害または軸索障害+脱髄障害が主であり、免疫療法に対して治療反応性が比較的良好傾向がみられたが、本症例では発症7ヶ月においてもmRSがgrade 4であり治療抵抗性であった(Table 1)。本症例は軸索障害を認め、治療開始が遅れたことによる可能性は残るが、抗 LacCer 抗体がその抗体価の低下は認めたものの陰転化しなかった事と治療反応性の乏しさには何らかの相関が推定された。

ADEMは、感染やワクチン接種後にアレルギー機序で急性で单相性の経過である中枢神経系炎症性脱髄疾患と定義される。本例は髄液所見でミエリン塩基性蛋白の上昇を認めており、中枢神経の異常免疫反応を抑えるステロイドパルス療法、IVIg療法、血液浄化療法を施行することで臨床症状の改善を認めたが、歩行障害など後遺症が遷延したことからより早期にEMRNを疑い精査、加療を行う必要があった。抗中性糖脂質抗体陽性のADEMの治療法の確立のためにも今後の症例の蓄積が重要である。

※著者全員に本論文に関連し、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) Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125:2591-2625.
- 2) Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J, et al. Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody. *Neurosci Res* 2012;74:284-289.
- 3) 武藤多津郎. 抗(中性)糖脂質抗体と辺縁系脳炎. *神経内科* 2013;79:348-353.
- 4) 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.
- 5) Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, et al. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloradiculoneuropathy. *Neurology* 2014;82:114-118.
- 6) Iwabuchi K, Nakayama H, Oizumi A, et al. Role of ceramide from glycosphingolipids and its metabolites in immunological and inflammatory responses in humans. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:120748.
- 7) Mayo L, Trauger S, Blain M, et al. Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation. *Nat Med* 2014;20:1147-1156.

Abstract**A case of acute disseminated encephalomyelitis concomitant with polyneuropathy associated with anti-lactosylceramide antibody**

Tomohiro Hayashi, M.D.¹⁾, Takamasa Nukui, M.D., Ph.D.¹⁾, Shutaro Takashima, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuji Nakatsuji, M.D., Ph.D.¹⁾, Sayuri Shima, M.D., Ph.D.²⁾ and Tatsuro Mutoh, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Toyama University Hospital

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

We report a case of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) concomitant with polyneuropathy associated with anti-lactosylceramide antibody. A 68-year-old man was admitted to our hospital with ophthalmoparesis, bulbar palsy, tetraplegia after suffering from upper respiratory infection and headache. Subsequently, he developed respiratory failure requiring mechanical ventilation. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI showed high intensities in the pons and medulla, and a nerve conduction study revealed motor-dominant axonal polyneuropathy. Although the laboratory tests revealed the presence of anti-lactosylceramide antibody in his serum, he was diagnosed with acute disseminated encephalomyelitis concomitant with polyneuropathy. Whereas the intensive treatment with corticosteroids, plasmapheresis, and high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) brought a moderate improvement, his tetraparesis continued to exist.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:297-301)

Key words: anti-lactosylceramide antibody, acute disseminated encephalomyelitis, polyneuropathy, encephalomyeloradiculopathy
