

症例報告

急性に発症し非典型的な病巣分布を示したアトピー性脊髄炎の1例

田中 公二¹⁾ 柴田 護¹⁾ 野沢 悠子¹⁾
駒ヶ嶺朋子¹⁾ 森田 陽子¹⁾ 五味慎太郎²⁾

要旨：症例は23歳の女性である。4歳時からアトピー性皮膚炎，小学生時から気管支喘息に罹患していた。200X年7月に歩行障害，下肢感覚異常，膀胱直腸障害を急激に発症し入院した。神経学的所見では，下肢筋力低下，下肢の温痛覚と位置覚障害，下肢腱反射低下ないし消失，および弛緩性の膀胱直腸障害をみとめた。入院時のMRIでは，円錐上部の腫脹がみとめられ，髄液検査では細胞・蛋白・IgGは正常であったが，IgE (8IU/ml) とMBP (7.8ng/ml) は高値であった。血液検査ではダニ特異的IgEが強陽性であった。以上の所見からアトピー性脊髄炎と診断した。入院後，ステロイド・パルス療法と血漿交換療法で臨床所見は改善した。第21病日以降に施行されたMRIでT₂強調画像にて高信号を示す散在性病変が腰髄～仙髄レベルに確認された。髄液と血液のIgEおよびアルブミンの測定結果から，IgE髄内産生の可能性が示唆された。髄液IgEを経時的に測定したが，病勢との相関は明らかでなかった。本例のような病巣部位と急性の経過は従来の報告に比し，非典型的と考えられた。

(臨床神経，48：130—134, 2008)

Key words：アトピー性脊髄炎，横断性脊髄炎，脊髄円錐上部，IgE，肥満細胞

はじめに

アトピー性脊髄炎(以下AM)は，アトピー性素因が発症に関与すると考えられる脊髄炎で，Kiraらによってその特徴的な臨床症状および検査所見が記載されてきた¹⁾²⁾。病変は頸髄後索に出現する頻度が高く，多発性硬化症などとことなった分布を示す¹⁾²⁾。今回われわれは，腰仙髄レベルに病変が限局し急性の経過で発症した非典型的なAMの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：23歳女性。

主訴：下肢の感覚異常と筋力低下，排尿障害。

既往歴：アトピー性皮膚炎(4歳時発症，22歳より悪化傾向)。

喘息(小学校時に発症，季節の変わり目や感冒時に出現)。

家族歴：父 アトピー性皮膚炎(幼少時)。

現病歴：200X年7月X日午前中から殿部～下肢に違和感および倦怠感を自覚するようになった。同日18時頃には通常通りに排尿したが，その後は尿意があるものの排尿困難となった。21時頃には歩行困難となり，その後起立不能となった。翌日の起床後も起立不能状態が持続したために近医を受診した。ミエロパチーがうたがわれたため同日当科に精査

加療目的で入院した。

入院時身体所見：血圧100/58mmHg，脈拍56/分(整)，体温36.7℃。尿閉による下腹部の膨満をみとめた。全身にアトピー性皮膚炎をみとめた。その他特記すべき異常所見はなかった。

神経学的所見：意識は清明，脳神経系に異常なく，徒手筋力テスト(MMT)では，大腿四頭筋(右/左)4/4，膝関節屈筋群3/3，腓腹筋・前脛骨筋2/2と低下し，その他の筋は正常であった。また，筋トーンスは弛緩性であった。位置覚は左右足関節以下にて障害されていたが，振動覚は正常であった。Fig. 1に示すように触覚・温痛覚障害をみとめたが，その分布は必ずしもデルマトームに一致していなかった。腱反射は右膝蓋腱反射が消失，両側アキレス腱反射も消失していた。Babinski反射およびChaddock反射は陰性であった。尿閉をみとめ，膀胱カテーテル挿入により約2,000mlの排尿をみとめたことから弛緩性の膀胱障害と考えられた。さらに，肛門のトーンスも低下していた。

入院時検査所見：(末梢血) WBC：10,300/μl (Seg 86.0, Band 2.0, Lympho 10.0 Mono 2.0, Eosino 0, Baso 0)，RBC：489万/μl，Hb：14.7g/dl，Hct：42.9%，PLT：29万/μl，IgG：1,109mg/dl，IgA：221mg/dl，IgM：171mg/dl，IgE：954IU/ml。

(生化学)異常所見なし。

(各種免疫検査) ANA<40倍，RF<15.0U/ml，SS-A・SS-B(-)，可溶性IL-2受容体198U/ml，ACE20.5IU/l，M蛋白

¹⁾国立病院機構東京医療センター神経内科〔〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1〕

²⁾青山学院大学健康管理センター

(受付日：2007年7月27日)

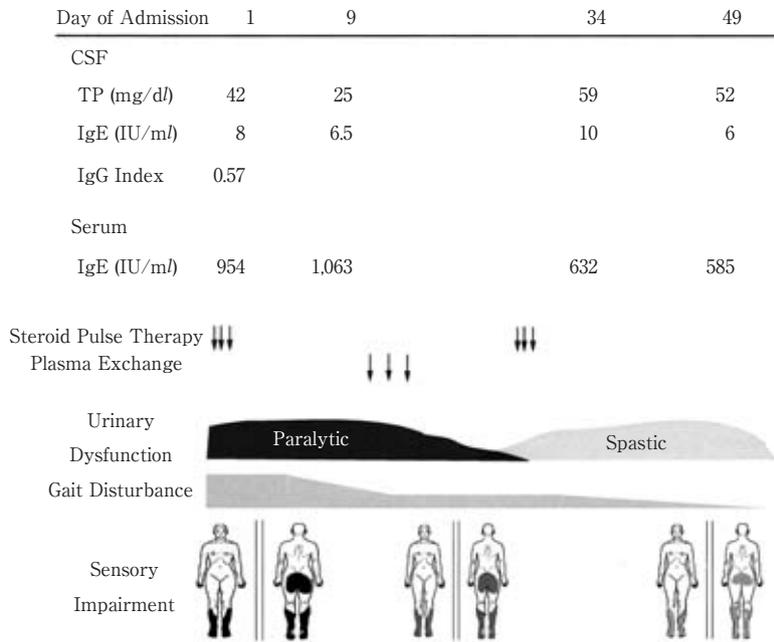


Fig. 1 Temporal profiles of the laboratory data and disease activity

The gait disturbance and sensory impairment gradually improved after steroid pulse therapy and plasma exchange. As depicted in the figure, the pattern of her urinary dysfunction was transformed, such that her urinary bladder, which was initially paralytic, began to exhibit spasticity during admission. Her sensory impairment was ameliorated following the above treatment. The density of the affected body area reflects the magnitude of sensory impairment.

(-)、抗カルジオリピン β 2GPI 複合体抗体 $<0.7\text{U/ml}$ 。

(IgE-RAST)ヤケヒョウヒダニ: 89U/ml (5+)、コナヒョウヒダニ: $>100\text{U/ml}$ (6+)。

髄液所見: 水様透明, 初圧 $170\text{mmH}_2\text{O}$, Queckenstedt 試験正常, 単核球 $1/\mu\text{l}$, 多核球 $1/\mu\text{l}$, TP 42mg/dl , 糖 62mg/dl , IgG 4.4mg/dl , IgG index 0.57, Oligoclonal band (-), MBP 7.8ng/ml , IgE 8IU/ml (正常値 $<6\text{IU/ml}$), HSV-PCR (-)。

胸部 X 線, 胸部 CT, 頭部 MRI, 頸椎・胸椎 MRI: 明らかな異常所見なし。

腰椎 MRI: 円錐上部中心に腫脹あり。

神経伝導速度検査: 右腓骨神経において FWCV が 50.2m/sec (MCV 53.4m/sec) と軽度低下していた。

針筋電図: 右前脛骨筋において安静時に脱神経電位の出現なく, 随意収縮時の電位にも明らかな異常なし。

入院後経過: 臨床症状と MRI 所見から腰髄下部～仙髄レベルの脊髄炎が考えられた。感覚障害の分布は臀部と下腿後面に連続性がなく厳密なレベルを示さなかった(Fig. 1)。したがって, 脊髄内でも脊髄視床路レベルの障害より髄内神経根障害の可能性がより高いと考えられた。なお, 髄液蛋白の上昇をみとめなかったことから, 髄外の神経根障害の可能性は低いと思われた。入院第2日から3日間ステロイド・パルス療法(メチルプレドニゾロン $1,000\text{mg/日}$ 点滴静注)を施行した。感覚障害には著変をみとめなかったが, 筋力は軽度改善した(Fig. 1)。一方で, アトピー性皮膚炎の既往があり, 血清およ

び髄液 IgE が高値であること, ダニ特異的 IgE が強陽性であること, 髄液細胞数と蛋白に顕著な異常をみとめないことから AM と診断した。抗 dsDNA 抗体や抗 SS-A 抗体が陰性であることから, SLE や Sjögren 症候群は否定的と考えられた。ADEM は髄液細胞数と蛋白の増加がなかった点から可能性が低いと考えられ, 脊髄梗塞に関しては動脈硬化のリスク・ファクターに乏しい点や抗リン脂質抗体が陰性であることから否定的と考えた。

ステロイドによる症状改善が軽度に留まったため, 血漿交換療法を入院第13日から計3回施行した。その結果, 感覚障害は有意に改善した。入院当初弛緩性の膀胱障害がみとめられたため, 入院3週間後より臭化ジスチグミン (5mg/日) を投与開始したが, 入院4週間後には頻尿傾向をみとめたため, 弛緩性から痙性に変化したと判断し, 塩酸オキシブチニン (6mg/日) に変更した。排便に関しては入院第10日以降は正常におこなえるようになった。また, 当初低下していた下肢深部腱反射は入院後約3週間後より亢進を示すようになった。Babinski 反射と Chaddock 反射はこの時期にもみとめられず, 低下していた筋力はいずれも MMT で4程度まで回復していた。以上の経過から病初期にみとめられた弛緩性膀胱直腸障害と腱反射異常は脊髄ショックによるものと考えられた。MRI 上は, 当初腫脹以外の異常をみとめなかったが, 入院第21日以降の検査では L1～円錐上部にわたって T₂強調画像で高信号を示し, 一部リング状を呈する散在性病変をみとめた

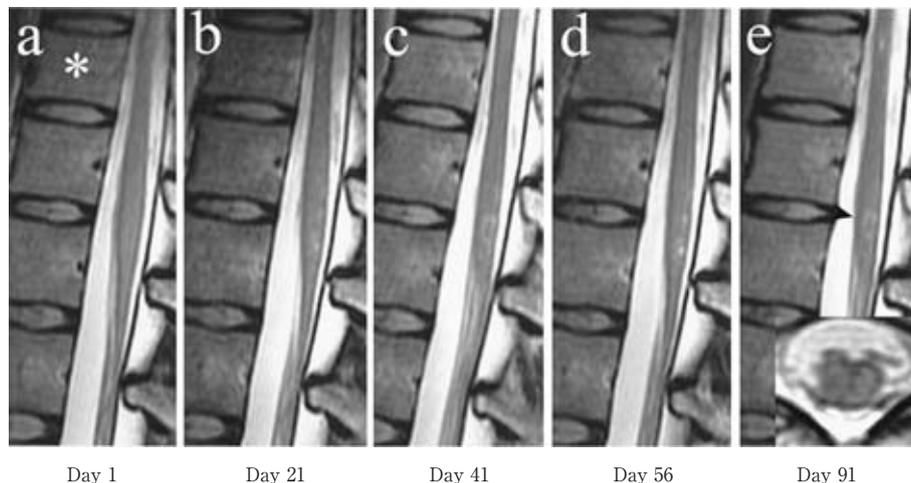


Fig. 2 Sequential changes in the lumbar spine MRI findings

On Day 1, although the spinal cord portion corresponding to the epiconus appeared swollen, there were no discernible intra-parenchymal lesions (a). The subsequent MRI examinations revealed several scattered foci that exhibited high-intensity signals on T₂-weighted images (1.5 T, TR 2,280 msec, TE 90 msec) in the spinal cord regions ranging from the L1 segment to the epiconus (b-e). The inset in (e) shows an axial section of the spinal cord, exhibiting a ring-shaped lesion. The arrowhead in (e) indicates the site of axial section. Here, we define Day 1 as the first day of admission. We assume that the L1 spinal cord segment begins at the upper border of the Th11 spine. The asterisk denotes the Th11 spine.

(Fig. 2). T₁強調画像では明らかな異常を指摘できず、ガドリニウムによる造影効果は明らかでなかった。入院第22日から再度ステロイド・パルス療法を施行し、歩行障害と感覚障害はさらに改善傾向を示した。入院第49日の血液検査ではIgEが585IU/mlと減少し、髄液検査でもIgEが6IU/mlに減少した。MMTはほぼ回復し、下肢遠位部で軽度の異常感覚や感覚障害が残存するのみとなり、入院後約2カ月で退院した。

その後外来で経過観察したが、退院後約1カ月のMRIでも依然としてL1～円錐上部にT₂強調画像で高信号を示す散在性病変がみとめられたが、症状は下肢末端の軽度の異常感覚のみであった。

考 察

アトピー性脊髄炎 (AM) は Kira らによって提唱された疾患であり、①アトピー性皮膚炎が先行する、②四肢遠位部の異常感覚を主徴とする、③臨床的に上部頸髄病変が高率である、④MRIでは上部頸髄背側に限局した病変が高率である、⑤高IgE抗体血症をとともなう、⑥ダニ特異的IgEの上昇がみられる、⑦髄液所見は正常である、⑧経過は軽い脊髄症候が長く残存しMRI上も小病変が長く残存する、といった項目が本疾患の特徴としてあげられている¹⁾²⁾。腰仙髄レベルに病変がみとめられた点是非典型的であり、AM97症例を解析した全国調査でも、MRIで腰髄レベルに病変をみとめた症例は1例しか存在しない³⁾。

本症例の脊髄MRI検査では、入院時には円錐上部に相当す

る下部腰髄～仙髄レベルに腫脹がみとめられたのみであり、入院後第21日にT₂強調画像で高信号を示す局所性病変がはじめて描出された。山下らは、臨床症状から胸髄レベルに責任病巣が想定された55歳男性のAM症例を報告しているが、発症直後と発症2カ月後に撮影されたMRIでは病変が検出されず、発症5カ月後のMRI検査でようやく第8,9胸髄後索に責任病巣が描出されている⁴⁾。さらに、前述のAMに関する全国調査の結果でもMRIによって病変の局在が確認された症例は全体の58.2%にとどまっている³⁾。したがって、“MRIで確認されにくい”ということはAM病変の特徴のひとつであり、AMの診断を念頭においたばあいには、病初期のMRIで病巣が確認できなくても、適宜再検することが重要であるといえる。

また、本例では急性の発症様式を示した点も特徴的である。前述の全国調査では、急性の発症経過を呈した症例は全体の57%であったが、急性の定義は最高の病勢に達するまでの期間が1週間以内とされており、個々の症例の詳細は記述されていない。われわれが文献を渉猟した範囲で、本例に匹敵するような急性発症を示したのは前述の山下らの報告した55歳男性のみで、数十分の間に下肢の感覚障害が進展したと記載されている⁴⁾。われわれの経験と併せると、まれではあるもののAMは急性のミエロパチーを呈する症例の鑑別診断において考慮すべき疾患と思われる。なお、Hopkins症候群は、アトピー素因を基盤におもに小児に発症する急性脊髄炎である¹⁾⁵⁾。基礎疾患としては喘息を有することが多く、脊髄前角細胞障害をきたして、ポリオ様の症状を呈する。また、主とし

て成人にみとめられる AM に比較して劇症である点が大きな特徴である⁶⁾。本例では、脊髄の病変の首座は白質にあると考えられ成人発症の Hopkins 症候群ではないと考えられる。しかし、急性の発症様式は、若年発症であったことも考慮すると、AM と Hopkins 症候群との移行性をうかがわせる興味深い所見と思われる。

最後に、本例の髄液所見について考察したい。MBP は 7.8 ng/ml と上昇していたが、Kikuchi ら⁷⁾による AM 病巣の病理解析では MBP に対する免疫染色の結果から脱髄の存在が確認されている。MBP 上昇は、この Kikuchi らの報告を支持する所見と解釈できる。興味深いのは入院時の髄液検査で IgE が 8IU/ml と高値を示していたことであり、さらに経過中に血中 IgE が低下したにもかかわらず髄液 IgE の増加をみとめている（入院第 34 日の検体）。これらの所見は IgE の髄内産生を示唆する所見である。Reiber ら⁸⁾は、各種免疫グロブリンの血液脳関門の透過性や分子学的性質を考慮して髄液と血清の免疫グロブリンとアルブミンの値から、髄液免疫グロブリンが血液中からの拡散によるものか、あるいは髄内産生によるものかを判定するグラフ (Reibergram) を考案した。さらに、IgE の Reibergram が Dorta-Contreras ら⁹⁾によって作成された。このグラフにしたがうと入院時の髄液 IgE のうちの約 60% が髄内産生由来と判定される。他の神経疾患における IgE の髄内産生の報告は、検索したかぎりでは広東住血吸虫による髄膜炎以外にない⁹⁾。多発性硬化症においては髄内 IgG 産生が診断を支持する所見であり、髄膜(とくに軟膜)に B 細胞をふくむ濾胞形成が病理組織学的に確認されている¹⁰⁾。CD20 陽性の B 細胞のみならず、形質細胞のマーカーである CD138 や免疫グロブリンが陽性の細胞もみとめられたことから、局所での免疫グロブリン産生がおこなわれていることも実証されている¹⁰⁾。AM においては、そのようなリンパ濾胞の存在は現在のところ報告されていないが、今後さらに検討されるべき点と思われる。なお、本例では髄液 IgE と病勢との間に明らかな相関をみとめなかった。AM において IgE が脊髄炎発症に果たす役割についてはあまり検討されていない。IgE のアトピー性疾患における役割は、アレルゲンと免疫複合体を形成して肥満細胞の Fcε 受容体に結合することでヒスタミンやプロスタグランジンなどの放出を促進し、炎症発症に寄与することである¹¹⁾。中枢神経系において肥満細胞はとくに血管周囲に多く存在することが知られている¹²⁾。AM 発症の初期段階で、血液脳関門が破綻して血中由来の IgE が血管周囲に到達すると、局所の肥満細胞が活性化され、その結果ひきおこされる血管透過性亢進を介して血液中からの炎症細胞の髄内浸潤が促進されることは容易に想像できる。しかし、Kikuchi ら⁷⁾の検討では、AM の病巣における主要浸潤細胞は好酸球と CD8 陽性 T 細胞であり、トルイジン・ブルー陽性細胞として確認できる肥満細胞は病巣周囲にごく少数みとめられるのみであった。Gregoire ら¹³⁾の報告でも、AM 病巣における主要浸潤細胞は、好酸球と T 細胞であることが確認されている。これらの所見は、ひとつは病巣が形成されると炎症の活動性を左右するのは好酸球とリンパ球の

作用であり、肥満細胞の果たす役割は小さい可能性を示唆する。本例で髄液 IgE が病勢と相関しなかった原因はこの点にあるのではないかと推測される。

本症例は第 180 回日本神経学会関東地方会（平成 19 年 3 月 3 日、東京）において発表した。

謝辞：九州大学神経内科村井弘之講師には、本症例の診断と治療に関して貴重な助言をいただきました。ここに謹んで深謝いたします。

文 献

- 1) 吉良潤一：アトピー性脊髄炎とその周辺。炎症 2000；20：137—144
- 2) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, et al: Acute myelitis with hyperIgEaemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1998; 64: 676—679
- 3) Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, et al: Myelitis with atopic diathesis: a nationwide survey of 79 cases in Japan. J Neurol Sci 2003; 209: 5—11
- 4) 山下泰治, 矢部勇人, 立花一朗ら：発症 5 カ月後に初めて MRI で異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎。神経内科 2004；61：303—305
- 5) 吉良潤一, 越智博文, 小副川学：アトピー性脊髄炎と Hopkins 症候群。臨床神経 2001；41：331
- 6) Horiuchi I, Yamasaki K, Osoegawa M, et al: Acute myelitis after asthma attacks with onset after puberty. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000; 68: 665—668
- 7) Kikuchi H, Osoegawa M, Ochi H, et al: Spinal cord lesions of myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE (atopic myelitis) manifest eosinophilic inflammation. J Neurol Sci 2001; 183: 73—78
- 8) Reiber H: Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF). A concept common in normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci 1994; 122: 189—203
- 9) Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Escobar-Pérez X, et al: IgG₁, IgG₂ and IgE intrathecal synthesis in *Angiostrongylus cantonensis* meningoencephalitis. J Neurol Sci 2005; 238: 65—70
- 10) Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al: Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain 2007; 130: 1089—1104
- 11) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, et al: Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 178—189
- 12) Bebo BF Jr, Young T, Orr EL, et al: Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci Res 1996; 45: 340—348
- 13) Gregoire SM, Mormont E, Laloux P, et al: Atopic myelitis:

a clinical, biological, radiological and histopathological di-

agnosis. J Neurol Sci 2006; 247: 231—235

Abstract

A case of atopic myelitis of acute onset with atypical distribution of spinal cord lesions

Kohji Tanaka, M.D.¹⁾, Mamoru Shibata, M.D.¹⁾, Yuko Nozawa, M.D.¹⁾,
Tomoko Komagamine, M.D.¹⁾, Yoko Morita, M.D.¹⁾ and Shintaro Gomi, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

²⁾Health Administration Center, Aoyamagakuin University

A 23-year-old woman was admitted to our department because of gait disturbance, sensory impairment in the lower limbs, and sphincter disturbance, all of which had been developing within 24 hours before admission. Neurological examination disclosed symmetric muscle weakness, sensory impairment, and diminished tendon reflexes in the lower limbs. The urinary bladder was hypoactive, and the anal tone was reduced. The spinal cord MRI performed on the day of admission revealed swelling of the epiconus. The CSF findings were not remarkable, except for the elevated levels of IgE (8 IU/ml) and MBP (7.8 ng/ml). Besides, there was a marked increase in the serum mite-specific IgE titers. Collectively, we made a diagnosis of atopic myelitis. She was treated with steroid pulse therapy and plasma exchange, which led to a significant amelioration of her neurological manifestations. The repeat MRI carried out on the 21st day of her admission displayed several foci scattered in the lumbar and sacral spinal cord segments, which exhibited high intensity signals on the T2-weighted images. The values of IgE and albumin in the CSF and serum raised the possibility of intrathecal IgE synthesis. We measured her CSF IgE levels at several time points during admission. The temporal profile of her CSF IgE levels was not correlated with that of her neurological disabilities.

(Clin Neurol, 48: 130—134, 2008)

Key words: atopic myelitis, transverse myelitis, epiconus, IgE, mast cell
