

症例報告

特発性血小板減少性紫斑病を合併した 抗アクアポリン 4 抗体陽性脊髄炎の 1 例

水野 秀紀^{1)*} 佐藤 滋¹⁾ 大西 康²⁾ 高橋 利幸³⁾
中島 一郎³⁾ 藤原 一男³⁾ 青木 正志³⁾ 大沼 歩¹⁾

要旨：症例は 44 歳女性である。両下肢不全麻痺、両下肢および右体幹部の異常感覚をみとめ、第 4～10 胸椎レベルにわたる長大な病変の抗アクアポリン 4 (Aquaporin-4; AQP4) 抗体陽性脊髄炎を呈した。加えて本例は、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 菌感染をともなった特発性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura; ITP) を合併していた。治療としてステロイド療法にて脊髄炎の改善をみとめた。さらに、*H. pylori* 菌の除菌療法を加えたところ、血小板数の増加、抗 AQP4 抗体価の低下をみとめ、異常感覚も改善し良好な経過が継続している。ITP および脊髄炎の経過に *H. pylori* 菌の関与が示唆された。

(臨床神経 2014;54:195-199)

Key words：抗アクアポリン 4 抗体陽性脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、*Helicobacter pylori* 菌

はじめに

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経の炎症性疾患として、NMO に特異的に存在する NMO-IgG の発見や¹⁾、そのターゲットが中枢神経のアクアポリン 4 (Aquaporin-4; AQP4) であることから、抗 AQP4 抗体によって引き起こされる自己免疫疾患として疾患概念が定着した²⁾。NMO の診断基準は満たさない抗 AQP4 抗体陽性の脊髄炎は NMO spectrum disorder (NMOSD) と幅広く解釈してとらえられている³⁾。NMOSD には自己免疫疾患を合併することも報告されているが⁴⁾、今回われわれは、特発性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura; ITP) を合併した抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎を経験したので報告する。

症 例

症例：44 歳、女性

主訴：両足のしびれ、歩行困難

既往歴：28 歳時に鞍上部髄膜腫摘出術を施行された。

家族歴：類症なし。

現病歴：2010 年 7 月某日 (第 1 病日) 夕に右足先のしびれを自覚しはじめ、夜にかけて右足全体に上行してきた。第 2 病日よりしびれは腹部にまで上行し、第 3 病日には左足先に

もしびれを自覚した。第 4 病日には左足全体にしびれが上行し、両足に力が入りにくくなった。第 5 病日に自力での歩行が困難となり、当院入院となった。先行感染はみられなかった。

入院時現症：身長 160 cm、体重 53 kg、血圧 113/68 mmHg、脈拍 90/分・整、体温 37.5°C、明らかな皮疹はみられず、その他一般内科学的に特記すべき異常をみとめなかった。神経学的には、意識清明、高次大脳機能には異常なく、脳神経は正常、運動系では両下肢において徒手筋力テストで右下肢 2、左下肢 3 の筋力低下をみとめ、立位歩行不能であった。感覚系では、表在覚は右 Th8 以下、左 L1 以下で低下しており、痛覚過敏、異常感覚をともなっていた。また両下肢の振動覚と位置覚の高度障害をみとめた。尿意は存在するも排尿困難感があり、便秘をみとめた。腹壁反射は両側で消失し、腱反射は両下肢でやや亢進していたが、病的反射はみとめなかった。Expanded Disability Status Scale (EDSS) 7.5 の状態であった。

検査所見：血液検査は、白血球数 5,000/ μ l、赤血球数 $428 \times 10^4/\mu$ l と正常値であったが、血小板数が $9.9 \times 10^4/\mu$ l と低値であった。一般生化学検査や甲状腺機能検査、CRP、血沈は正常範囲であった。抗核抗体、抗 ss-DNA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、C-ANCA、P-ANCA は陰性であった。また、可溶性 IL-2 レセプター、アンジオテンシン変換酵素、リゾチーム、ビタミン B1、ビタミン B2 は正常範囲、ビタミン B12 は 186 pg/ml (基準値 180～914 pg/ml) と正常下限であった。免疫学的検査では、IgA

*Corresponding author: 広南病院神経内科 [〒 982-8523 宮城県仙台市太白区長町南 4-20-1]

¹⁾ 広南病院神経内科

²⁾ 東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

³⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

(受付日：2012 年 10 月 4 日)



Fig. 1 Thoracic cord MRI on admission.

A: T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 3,500 ms, TE 100 ms) showed longitudinally extending lesion at the level of Th4–10. B: Gadolinium enhanced T₁ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 400 ms, TE 18 ms) showed enhanced effect at the level of Th6–7. C: Gadolinium enhanced T₁ weighted image at the Th7 level (Axial, 1.5 T; TR 500 ms, TE 9 ms) showed enhanced effect in the central to dorsal regions of the spinal cord.

72 mg/dl (基準値 110~410 mg/dl) と軽度低値であった。IgG, IgM は正常範囲であった。単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルスの各 IgM は陰性であった。また, 抗 AQP4 抗体は 4,096 倍を示し陽性であった。脳脊髄液検査では, 外観は清, 水様透明, 初圧 110 mmH₂O, 細胞数 4/μl (単核球のみ), 蛋白 46 mg/dl, 糖 56 mg/dl で正常範囲であったが, IgG index は 0.72 と軽度上昇し, ミエリン塩基性蛋白は 862 pg/ml (基準値 102 pg/dl 以下) と高値であった。オリゴクローナル IgG バンド (等電点電気泳動法) は陰性, 細胞診で異型細胞は検出されなかった。

画像所見: 頭部 MRI では異常所見はみられなかった。脊髄 MRI では第 4~10 胸椎レベルにかけて長大な T₂ 高信号病変を胸髄内部にみとめ, 第 6~7 胸椎レベルでは明瞭な Gadolinium (Gd) 造影があり, 水平位断像では髄内灰白質中心から後方へ広がっていた (Fig. 1)。

臨床経過: 臨床経過の概要を Fig. 2 に示した。入院当日 (第 5 病日) よりメチルプレドニゾロン (mPSL) 1,000 mg/日によるステロイドパルス療法を 5 日間おこなった。その後, プレドニゾロン (PSL) 内服を 40 mg/日で開始した。症状改善傾向であったが, 依然として自力歩行は不能で, 下肢のし

びれ感が強かった。さらに, 第 16 病日の胸髄 MRI でも造影病変の残存をみとめたため, 第 18 病日より再度 mPSL 1,000 mg/日によるステロイドパルス療法を 3 日間追加した。リハビリテーションもおこない, PSL 内服を漸減しながら継続した。第 23 病日から自力歩行が可能となり, 感覚障害も軽減し, 第 63 病日に独歩で退院となった。

入院中, 出血傾向はなかったものの, 入院時に減少していた血小板数は $9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後で推移した。第 39 病日に測定した抗血小板抗体は陰性であったが, 血小板関連 IgG (platelet-associated IgG; PA-IgG) が $160 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ (基準値 $46 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ 以下) と高値であった。第 79 病日に骨髓穿刺をおこなったところ, 異型細胞や染色体異常をみとめず, ITP の診断となった。さらに, 抗 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体 IgG が 32 U/ml (基準値 10 U/ml 以下) と陽性で, 第 133 病日に施行された上部消化管内視鏡検査において, 迅速ウレアーゼ試験が陽性であり, *H. pylori* 菌感染が判明した。PSL では血小板数の改善が思わしくなかったため, ITP の治療としてランソプラゾール, アモキシシリン, クラリスロマイシンによる 7 日間の *H. pylori* 除菌療法を開始した。1 回目の除菌は成功しなかったため, 第 203 病日からランソプラゾール, アモキシシリン, メトロニダゾールによる 7 日間の除菌療法をおこない, 第 274 病日に尿素呼吸試験で陰性化を確認した。第 235 病日から血小板数は $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ を上回るようになり, PA-IgG も第 277 病日には $33 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と基準値内となった。神経学的には, 2 回目の *H. pylori* 除菌療法前後で, 両下肢の異常感覚が減少した。抗 AQP4 抗体価は, 第 277 病日には 1,024 倍と低下した。咽頭痛と 40°C の発熱があった第 320 病日には 2,048 倍と再上昇をみとめたが, 神経学的には著変なく, 感覚障害も落ち着いていた。血小板数も低下傾向にはなったが, $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ を下回ることはなかった。PSL は第 235 病日より 15 mg/日, 第 508 病日からは 10 mg/日と減量した。第 564 病日の時点で再発をみとめず, 神経学的には両下肢の軽度異常感覚をみとめるのみ, EDSS 2.0 で, 日常生活動作自立の状態経過している。抗 AQP4 抗体価は 1,024 倍と再度低下傾向になり, ITP においても, 血小板数 $18.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, PA-IgG $27 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と正常化している。

考 察

抗 AQP4 抗体陽性疾患では, 抗 AQP4 抗体以外の血清自己抗体が陽性になることも多く, シェーグレン症候群や慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患合併が多いことが報告されているが, 本症例のような NMOSD と ITP の合併例は 1% 程度と少ない⁴⁾。

ITP は血小板膜特異抗原に対する自己抗体が関与する自己免疫疾患と考えられており, 血小板破壊や血小板産生障害により, $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少をきたす⁵⁾。成人発症の多くは慢性型の経過をとり, 本邦では *H. pylori* 菌陽性例が多い。それらの症例では除菌により血小板が増加する例が 5~6 割に達し, *H. pylori* 菌陽性 ITP での除菌療法の有効性が報告

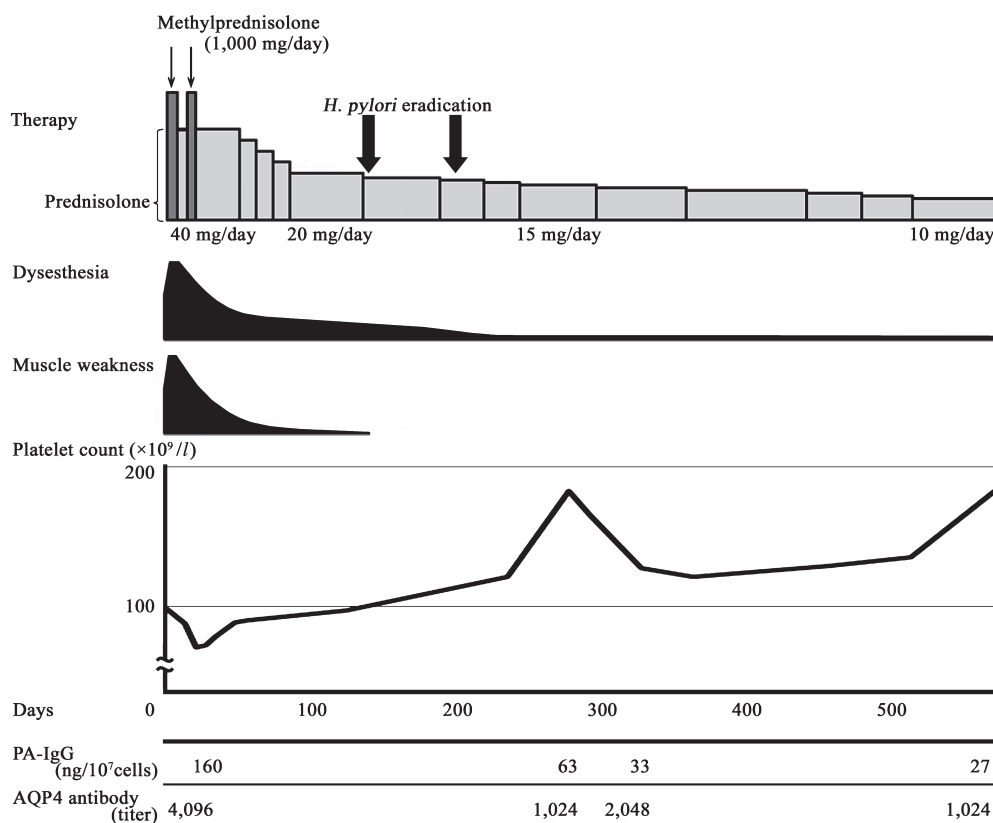


Fig. 2 Clinical course and laboratory findings.

After initiation of corticosteroid therapy, muscle weakness was largely ameliorated. Additionally, after *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy, her platelet count and platelet-associated IgG (PA-IgG) returned to normal range. Furthermore, the anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody titer declined and her symptoms were almost resolved.

されている⁶⁾。*H. pylori* 菌感染と ITP 発症についての機序は、*H. pylori* 菌に発現する病原因子の CagA (cytotoxin-associated gene A) と血小板膜抗原との分子相同性を背景として、血小板と交叉反応する抗体が生じることや、マクロファージの血小板貪食能を促進することなどが推測されているが、未だ明確にはされていない⁷⁾。

本症例では、抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎治療にもちいた副腎皮質ステロイドが ITP にも一定の効果があったと考えられるが、*H. pylori* 菌除菌の後に更に経過は良好となり、血小板数が正常化し、PA-IgG が陰性化した。また、*H. pylori* 菌除菌の後に、持続的なしびれ感が減少した経過も興味深い。

抗 AQP4 抗体陽性疾患では、多発性硬化症や他の炎症性神経疾患と比して *H. pylori* 菌感染率が約 7 割と有意に高かったとの報告がある⁸⁾ が、抗 AQP4 抗体と *H. pylori* 菌との因果関係については不明である。*H. pylori* 菌と AQP4 の分子相同性は報告されておらず、NMO と ITP の合併が比較的先例であることもあり、分子相同性といった直接関与の可能性は低い。本症例でも実際、*H. pylori* 菌除菌後においても抗 AQP4 抗体価は依然高値であった。また、40°C の発熱をともなう急性上気道炎によって、抗 AQP4 抗体価の再上昇をみとめた。NMOSD に関係する感染症として、マイコプラズマや結核菌

のほか、水痘・帯状疱疹ウイルス、HIV、サイトメガロウイルス、デングウイルス、A 型肝炎ウイルスや EB ウイルスなどが知られており、parainfectious NMO としての報告がある⁹⁾。*H. pylori* 菌もふくめ多くの感染症が抗 AQP4 抗体価の変動に関与している可能性がある。

抗 AQP4 抗体は、血清に存在するだけでは脳脊髄炎は発症しないと考えられており、blood-brain barrier 破綻から、細胞性免疫や補体の介在があり、アストロサイトの障害がおこる機序が考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち、発症には抗 AQP4 抗体の局所への流入が必要で、感染や何らかの免疫反応の活性化はそのような契機となりうると考えられている¹²⁾。*H. pylori* 菌は胃粘膜に慢性的に感染することで、様々なサイトカイン産生に関与することが知られている。なかでも *H. pylori* 菌による IL-6 の産生上昇¹³⁾ は、形質芽細胞を介して抗 AQP4 抗体産生の刺激につながった可能性が考えられる¹⁴⁾。また、*H. pylori* 菌の産生する CagA 蛋白に産生誘導された IL-8 の上昇¹³⁾ は慢性炎症をひきおこし、blood-brain barrier の破綻を介して、NMO 発症のリスクを高めた可能性も考えられる¹⁵⁾。

NMO や NMOSD の患者で *H. pylori* 菌の除菌をおこなったという症例報告はわれわれのしらべたかぎりではなかった。本症例では、PSL 長期内服および *H. pylori* 菌除菌により、ITP

のみならず、抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎においても良好な経過を示している。NMO あるいは NMOSD において、*H. pylori* 菌の慢性感染の影響を考察する上で、貴重な症例であると考え報告した。

本報告の要旨は、第 88 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CE, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
- 4) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65:78-83.
- 5) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
- 6) 藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病. *日内会誌* 2009;98:1619-1626.
- 7) Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:206-211.
- 8) Li W, Minohara M, Piao H, et al. Association of anti-*Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:1411-1421.
- 9) Sellner J, Hemmer B, Mührlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun* 2010;34:371-379.
- 10) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1224-1234.
- 11) Fujihara K, Misu T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 2012;3:58-73.
- 12) Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009;72:1960-1961.
- 13) Hasni S, Ippolito A, Illei GG. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis* 2011;17:621-627.
- 14) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3701-3706.
- 15) Hosokawa T, Nakajima H, Doi Y, et al. Increased serum matrix metalloproteinase-9 in neuromyelitis optica: implication of disruption of blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2011;236:81-86.

Abstract

A case of myelitis with anti-aquaporin 4 antibody concomitant with immune thrombocytopenic purpura

Hideki Mizuno, M.D.¹⁾, Shigeru Sato, M.D.¹⁾, Yasushi Ohnishi, M.D.²⁾, Toshiyuki Takahashi, M.D.³⁾, Ichiro Nakashima, M.D.³⁾, Kazuo Fujihara, M.D.³⁾, Masashi Aoki, M.D.³⁾ and Ayumu Ohnuma, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kohnan Hospital

²⁾Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

We report a 44-year-old woman who had anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody-positive myelitis and immune thrombocytopenic purpura (ITP). She was admitted to our hospital with paraparesis, dysesthesia below the Th8 dermatome level on her right side and lower extremities, constipation and urinary retention. Magnetic resonance imaging revealed a longitudinally extending lesion at the level of Th4–Th10. Her serum sample was positive for anti-AQP4 antibody. Corticosteroid therapy was initiated, and her symptoms were largely ameliorated. Furthermore, concurrently with the myelitis, her platelet count dropped ($99 \times 10^9/l$). A diagnosis of ITP was made with positive serum platelet-associated IgG (PA-IgG) and negative work-up for blood malignancies by bone marrow aspiration. Since a causal relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and ITP is suggested by several studies, she was also examined and diagnosed with *H. pylori*-positive ITP. After the bacteria eradication therapy, her platelet count and PA-IgG returned to normal range. Furthermore, the anti-AQP4 antibody titer declined and her symptoms were almost resolved. We considered that *H. pylori* might influence progression of the myelitis as well as induction and development of ITP.

(Clin Neurol 2014;54:195-199)

Key words: anti-aquaporin 4-positive myelitis, immune thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori*
