

初発症状として低体温，記銘力障害を呈し，MRI で間脳のみに 病変をみとめた抗アクアポリン抗体関連疾患の 69 歳女性例

仲野 達^{1)*} 出井 ふみ¹⁾ 川本 裕子¹⁾
高橋 利幸²⁾ 田中 章景³⁾ 小山 主夫¹⁾

要旨：症例は 69 歳女性である。約 1 ヶ月の経過で日中の眠気，もの忘れが徐々に進行した。入院時は徐脈 (55 回 / 分)，低体温 (32.5°C) が存在し，記銘力障害，軽度の構音障害，動作緩慢をみとめた。脳 MRI FLAIR 画像では側脳室，第三脳室に接する領域で高信号域がみとめられ，血清抗アクアポリン 4 (Aquaporin 4; AQP4) 抗体が陽性であった。視神経炎，脊髄炎の既往・所見はなく，抗 AQP4 抗体関連疾患と診断した。視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) で初発として間脳病変や間脳症状を呈した症例の報告はまれである。第三脳室に接する病変あるいは間脳症状がみとめられたばあいは抗 AQP4 抗体関連疾患を鑑別する必要がある。

(臨床神経 2014;54:653-656)

Key words：抗アクアポリン 4 抗体，低体温，記銘力障害，間脳，視神経脊髄炎

はじめに

抗アクアポリン 4 (Aquaporin 4; AQP4) 抗体は視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) において高い特異性をもって陽性を示す。NMO でも経過中に脳病変を呈することが明らかになっており，とくに AQP4 が多く存在している視床下部や脳室周囲の病変は頻度的にはまれであるが特徴的とされている¹⁾²⁾。今回われわれは，視神経炎や脊髄炎の既往や所見がなく，眠気，もの忘れで初発し，MRI で側脳室，第三脳室に接する間脳のみに病変をみとめ，血清抗 AQP4 抗体が陽性であった 69 歳女性例を経験した。視神経や脊髄に病変がない抗 AQP4 抗体関連疾患において初発症状として間脳症状を呈した症例の報告はまれであり^{3)~6)}，診断および治療上十分な注意を払うべきと考え報告する。

症 例

症例：69 歳，女性

主訴 (家人より)：ぼーっとしている。記憶ができない

既往歴：C 型肝炎 (インターフェロン治療歴なし)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 1 月中旬から日中の眠気を自覚するようになり，下旬からはめまい感が出現し，動作はゆっくりになっ

た。2 月初旬からはろれつの回りにくさを感じるようになった。さらに，もの忘れがめだつようになり，ふらつきも強くなり一人での外出が困難になった。その頃体温を測定したところ 32°C 台でありその後も同程度の低体温が持続した。2 月中旬当科を紹介受診し，同月下旬に精査入院した。

入院時一般身体所見：身長 158 cm，体重 46.1 kg，血圧 155/87 mmHg，脈拍数 55 回 / 分・整，体温 32.5°C (腋窩温)。その他特記所見なし。

入院時神経学的所見：意識レベルは JCSI-2 (受け答えがゆっくりで，ややぼーっとしている印象)。HDS-R 9/30 点 (日時 -3，場所 -1，計算 -1，逆唱 -2，遅延再生 -6，5 物品 -3，語想起 -5 点)，MMSE 16/30 点 (日時 -3，場所 -2，計算 -4，遅延再生 -3，文章 -1，五角形 -1 点)。脳神経では視野異常，視力低下なく，眼球運動は正常で眼振，複視はみとめないが，軽度の構音障害がみられた。運動系では麻痺や筋力低下はみとめず，動作緩慢であったが筋強剛，痙性はみとめなかった。四肢腱反射は正常で病的反射もみとめなかった。歩行はゆっくりだが左右へのふらつきはなかった。感覚障害，協調運動障害，病的反射，膀胱直腸障害は明らかではなかった。

検査所見：血算，凝固機能，一般生化学検査に異常なく，抗核抗体，抗 SS-A 抗体は陰性で TSH，freeT4，ACTH，コルチゾール，ADH はいずれも基準値内であった。後日，血清抗 AQP4 抗体が陽性と判明した。脳脊髄液検査では細胞数 1/μl (単核球)，蛋白 47 mg/dl，糖 55 mg/dl (血糖 76 mg/dl)，IgG

*Corresponding author: 藤沢市民病院神経内科 [〒 251-0052 神奈川県藤沢市藤沢 2-6-1]

¹⁾ 藤沢市民病院神経内科

²⁾ 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座

³⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

(受付日：2013 年 3 月 30 日)

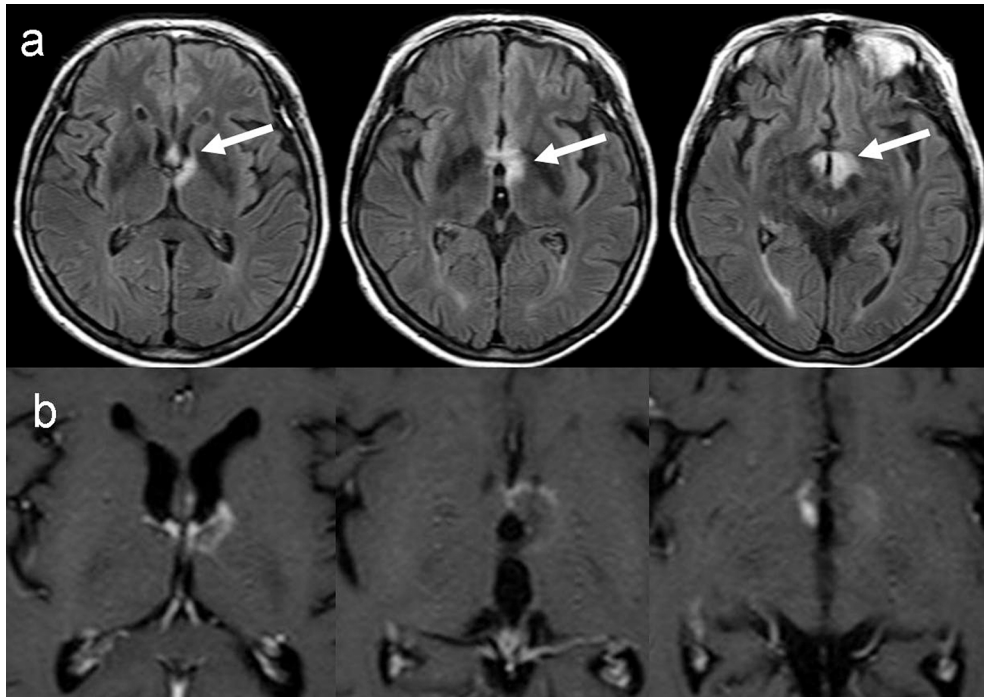


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (1.5 T; TR 11,000 ms, TE 140 ms) showed signal hyperintensity in the regions of thalamus and hypothalamus bordering the lateral and third ventricles (a). The margins of the lesion were enhanced by gadolinium (b) (1.5 T; TR 660.8 ms, TE 12.5 ms).

index 0.64, オリゴクローナルバンド陰性であり、ミエリン塩基性蛋白は 469 pg/ml と高値であった。

画像所見：脳 MRI では側脳室、第三脳室に接する間脳に T₂ 強調画像、FLAIR 画像で高信号を呈する病変をみとめた (Fig. 1a)。病変の内部にはガドリニウム造影効果はみとめないが、辺縁は淡く造影された (Fig. 1b)。一方、脊髄 MRI では異常所見はみとめなかった。

入院後経過：入院時に低体温であったが、悪寒の訴えもなく、また、入院一週間程度前から体温は 32°C 台であったとのことであり経過観察とした。自然経過で体温は徐々に 36°C 台まで回復し、脈拍数も増加した。しかし、意識障害、動作緩慢、記憶力障害は改善しなかったため、免疫介在性脳炎をうたがいステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1 g/日点滴静注、3 日間）を開始した。1 コース終了後から、応答、自発動作が速くなり、意識状態も改善傾向となった。計 3 コースおこなったところ、活気が戻り、歩行も安定した。また、HDS-R 20 点（日時 -2、計算 -1、逆唱 -1、遅延再生 -3、五物品 -1、語想起 -2 点）、MMSE 22 点（日時 -2、場所 -1、計算 -4、遅延再生 -1）と認知機能の著明な改善をみとめた。脳 MRI 画像で間脳の病変は、造影効果はみとめられなくなったが、FLAIR 画像では病変に変化はみられなかった。

考 察

間脳に病変をみとめ、低体温、記憶力障害を呈した脳炎・脳症を検討したところ、NMO/NMO spectrum disorder (NMOsd) の報告があり³⁾⁶⁾⁷⁾、本例でも抗 AQP4 抗体が陽性と判明した。視神経炎や脊髄炎の既往や所見がないことから、NMO の診断にはいたらず、脳病変のみを呈した抗 AQP4 抗体関連疾患である cerebral aquaporinopathy⁵⁾ と同じ範疇の疾患と考えた。Pittock らは欧米人 120 例の NMO/NMOsd で経過中に視床下部、第三脳室周囲に病変をみとめたのはそれぞれ 3 例と報告し¹⁾、Kim らはアジア人において初発時に第三、四脳室周囲に病変をみとめたのは 4% (2/49)、経過中に 22% (17/78) と報告しており²⁾、AQP4 が多く存在している視床下部や第三、四脳室周囲の病変は NMO/NMOsd に特徴的な脳病変であることが示唆されている。本例でも側脳室、第三脳室に接する視床、視床下部を中心に MRI で異常信号域をみとめ、抗 AQP4 抗体陽性患者における特徴的脳病変と一致することから、抗 AQP4 抗体が本症例の脳病変に強く関与していると考えられた。

初発時に間脳病変にともなう症状をみとめ、脊髄炎や視神経炎の既往がなく、抗 AQP4 抗体が陽性であった症例を Table 1 にまとめた。本例における初発時主症候は、日中の眠気、低体温、記憶力障害であった。Baba らはナルコレプシーを呈した 35 歳女性例において、脳脊髄液中のヒポクレチン-1 低下

Table 1 Clinical characteristics of anti-AQP4 antibody-associated disorder patients with symptoms derived from a diencephalon lesion at the onset.

Study	Sex/Age at onset	Hypersomnia	Poikilothermia	Memory impairment	Hypotension/Bradycardia	Other symptoms	Acute lesions in brain MRI at the first manifestation
Viegas et al, 2009 ⁹⁾	F/17	+	Hypothermia	–	NA	Body weight loss, behavioral change, disorientation	Hypothalamus, pons and medulla adjacent to fourth ventricle
Baba et al, 2009 ⁹⁾	F/35	+	–	–	NA	–	Hypothalamus
Tanaka et al, 2010 ⁹⁾	F/35	NA	Hyperthermia	NA	NA	Headache, impaired consciousness, medial longitudinal fasciculus syndrome, facial palsy	Hypothalamus, periaqueductal region, pons adjacent to fourth ventricle, periventricular lesion adjacent to right temporal horn, left parietal cortex
Suzuki et al, 2012 ⁶⁾	F/41	+	Hypothermia	+	+/+	Increased appetite, obesity	Bilateral hypothalamus and thalamus
Present case, 2014	F/69	+	Hypothermia	+	+/+	Dysarthria	Thalamus and hypothalamus bordering the lateral and third ventricles

F, female; NA, not available

が原因と報告している⁴⁾。本例では入院時には眠気の訴えがなかったため、ヒポクレチン-1の測定はおこなっていないが、視床下部病変をみとめたことより、入院前の日中の眠気はBabaらの症例と同様の機序に基づく可能性が考えられた。低体温症を呈した症例は2例³⁾⁶⁾あり、低体温となる原因の一つとして、ヒポクレチン陽性細胞の障害に基づいて体温調節中枢が間接的に障害される機序が推測されている⁷⁾。本例では入院前には日中の眠気を訴えていたことから、このヒポクレチン陽性細胞の障害が低体温に関与していた可能性が考えられるが、一方で視床下部後野に存在する体温調節中枢の直接的障害に起因する可能性も否定できない⁸⁾。また、意識障害、記憶力障害をみとめたのは1例であり⁶⁾、新しい記憶と関連することが知られているPapez回路の一部をなす視床前核や、情動にかかわるYakovlev回路の視床背内側核の障害に起因する可能性が推定された⁹⁾。

本例は脳病変で発症した抗AQP4抗体関連疾患と考えられ、今後脊髄炎や視神経炎を発症する可能性がある。Kimらは初発時に脳症状をみとめた抗AQP4抗体陽性の13症例では初発から平均21ヵ月で視神経炎または脊髄炎あるいは両方を全例でみとめたと報告しており¹⁰⁾、本症例のような脳病変のみで発症したばあいでもNMOに準じて経口ステロイドの長期内服などの再発予防療法が必要であると考ええる。また、AQP4の高発現部位である間脳に由来する症状または病変をみとめたばあいには、視神経炎や脊髄炎の既往がなくても抗AQP4抗体の測定を検討し、適切な治療法を選択すべきである。

本報告の要旨は、第201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。

※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) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
- 2) Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010;16:1229-1236.
- 3) Viegas S, Weir A, Esiri M, et al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:679-682.
- 4) Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* 2009;256:287-288.
- 5) Tanaka A, Yoshida T, Yamada T, et al. A case of cerebral aquaporinopathy. *Mult Scler* 2010;16:1252-1254.
- 6) Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 2012;9:1-5.
- 7) Carlander B, Vincent T, Le Floch A, et al. Hypocretinergic dysfunction in neuromyelitis optica with coma-like episodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:333-334.
- 8) Gertz SD. 依藤 宏訳. リーズマン神経解剖学第3版. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル; 2008. p. 97-99.
- 9) 平井俊策. Thalamic dementia. *Clin Neurosci* 2000;18:920-921.
- 10) Kim W, Kim SH, Lee SH, et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2011;17:1107-1112.

Abstract

**Hypothermia and memory disturbance as initial manifestations associated
with lesions of the diencephalon in a patient with anti-aquaporin 4 antibody-associated disorder:
a case report**

Tatsu Nakano, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumi Dei, M.D.¹⁾, Yuko Kawamoto, M.D.¹⁾,
Toshiyuki Takahashi, M.D., Ph.D.²⁾, Fumiaki Tanaka, M.D., Ph.D.³⁾ and Kazuo Koyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fujisawa City Hospital

²⁾Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 69-year-old woman was admitted due to gradual progression of daytime sleepiness and forgetfulness over a period of approximately 1 month. Bradycardia and hypothermia were observed on admission, and neurological examination revealed memory disturbance, mild dysarthria, and bradykinesia. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of the brain magnetic resonance imaging (MRI) indicated signal hyperintensity in the region bordering the lateral and third ventricles. Serum anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody was detected. The patient had no history or findings of optic neuritis or myelitis, and she was diagnosed as anti-AQP4 antibody-associated disorder. Diencephalon lesion and/or symptoms are rarely observed at the onset of neuromyelitis optica. Differential diagnosis of this disorder is necessary in cases manifesting diencephalon symptoms or involving lesions bordering the third ventricle without evidence of previous optic neuritis or myelitis.

(Clin Neurol 2014;54:653-656)

Key words: anti-aquaporin 4 antibody, hypothermia, neuromyelitis optica (NMO) spectrum disorder, diencephalon, memory disturbance
