

症例報告

中枢・末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination) の 1 例

野中 俊章¹⁾ 藤本 武士^{1)*} 江口 勝美²⁾
 福田 安雄³⁾ 吉村 俊朗⁴⁾

要旨：症例は 22 歳，男性。10 歳頃より走るのが遅くなった。2011 年 6 月より歩行時のふらつきが出現し，当科紹介入院となった。入院時，四肢筋力低下や凹足，痙性歩行がみられた。MRI で大脳深部白質や脳幹，胸髄などに多発する病変がみとめられた。末梢神経伝導検査にて上下肢の運動神経伝導速度の著明な低下と腓腹神経生検にて脱髄所見をみとめた。治療はステロイドパルス療法を 2 クール施行し，その後インターフェロンβ自己注射を継続したが，症状は徐々に改善傾向がみられた。中枢ならびに末梢神経系に著明な脱髄をきたす中枢・末梢連合脱髄症の病態には未だ不明な点も多く，治療方針も確立してはいない。更なる症例の蓄積と検討が望まれる。

(臨床神経 2015;55:389-394)

Key words：中枢・末梢連合脱髄症，多発性硬化症，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，抗 neurofascin 抗体

はじめに

中枢神経系 (central nervous system; CNS) に炎症性脱髄をきたす代表的な疾患には多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) があり，また慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) は末梢神経系 (peripheral nervous system; PNS) を主な標的とした脱髄性疾患であるが，これまで CNS と PNS の両者に脱髄性病変をきたす疾患も存在し，様々な診断名で報告されている^{1)~5)}。今回，われわれは CNS と PNS の両者に著明な慢性再発性脱髄性病変をきたした中枢・末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination; CCPD) の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：22 歳，男性

主訴：歩行障害

既往歴：特記事項なし。

生活歴：正常分娩，処女歩行は 1 歳頃であった。

家族歴：特記事項なし (近親婚なし，血縁関係に神経疾患なし)。

現病歴：出生時および幼少期に異常はみとめなかった。10 歳頃より走るのが遅くなり，長距離走ではかなり差がつくよ

うになった。2006 年 (18 歳)，右眼の眼痛と視力低下を訴えたため近医眼科で視神経炎をうたがわれ，ステロイドパルス療法を施行され，1 週間で軽快した。その後通院歴は無い。2011 年 6 月 (23 歳) より歩行時のふらつきが出現し，8 月には自力歩行が困難となってきたため近医脳神経外科を受診。頭部 MRI で多発する白質病変がみとめられたことから，多発性硬化症がうたがわれ，同年 8 月当科紹介入院となった。

入院時一般身体所見：身長 183 cm，体重 83 kg，血圧 122/72 mmHg，脈拍 77/min，胸腹部に異常をみとめなかった。

入院時神経学的所見：意識清明，脳神経は，視力は両眼とも 1.0 で，中心暗点なし。右眼は軽度の外転位を呈していたが複視，眼振はなかった。眼底は両眼とも乳頭浮腫や視神経萎縮はなかった。発語は軽度断綴性であった。運動系では両足の凹足と槌状趾をみとめたが，その他の部位に筋萎縮はみとめなかった。筋緊張は両下肢とも痙性で，両側で足クローズをみとめた。筋力は四肢近位，遠位筋ともに MMT 4 であった。Romberg 徴候は陰性，つき足歩行は困難で運動失調性歩行であった。腱反射は両下肢で亢進しており，両足で Babinski 徴候が陽性であった。感覚系は四肢末梢優位の痺れ感と軽～中等度の表在覚鈍麻および振動覚低下をみとめた。協調運動は四肢で測定異常をみとめた。明らかな自律神経障害はなかった。

検査所見：血算や一般生化学検査では特記事項はなかった。甲状腺ホルモンは正常で，リウマチ因子ならびに M 蛋白

*Corresponding author: 佐世保市立総合病院神経内科 [〒 857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9 番地 3]

¹⁾ 佐世保市立総合病院神経内科

²⁾ 佐世保市立総合病院内科

³⁾ 千住病院

⁴⁾ 長崎大学医学部保健学科

(受付日：2014 年 5 月 20 日)

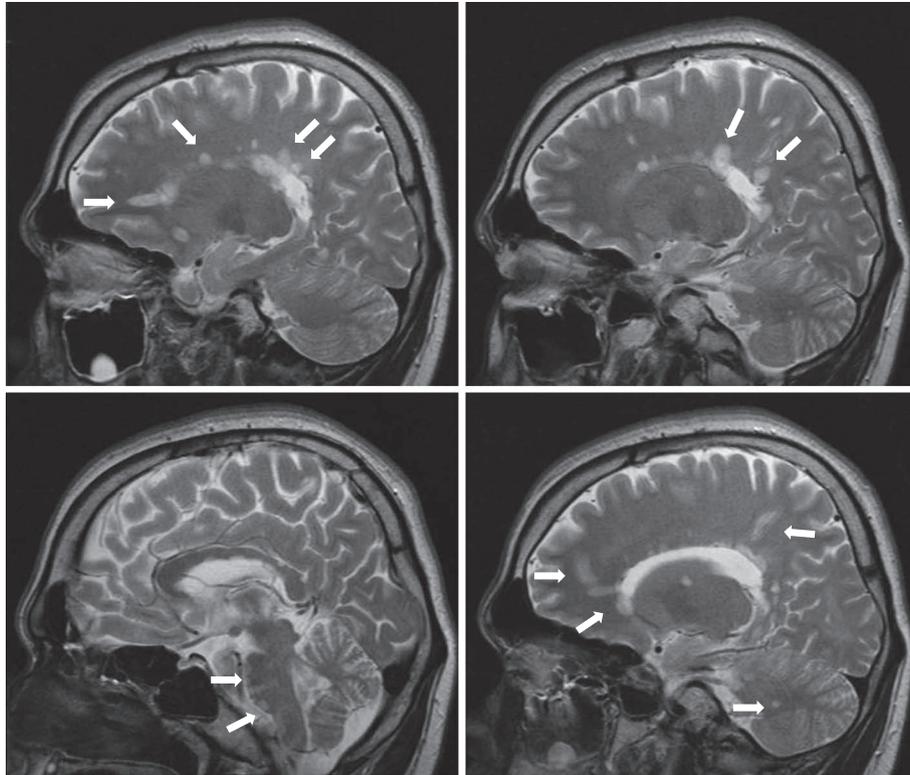


Fig. 1 Magnetic resonance imaging scan of the subject's brain in 2011.

Sagittal T₂-weighted imaging sequence (TR, 2,900 ms; TE, 111 ms) showed that the increased high-intensity signals had spread not only to the cerebrum, but also to the brainstem and cerebellum. These lesions were not enhanced in contrast T₁-weighted imaging.

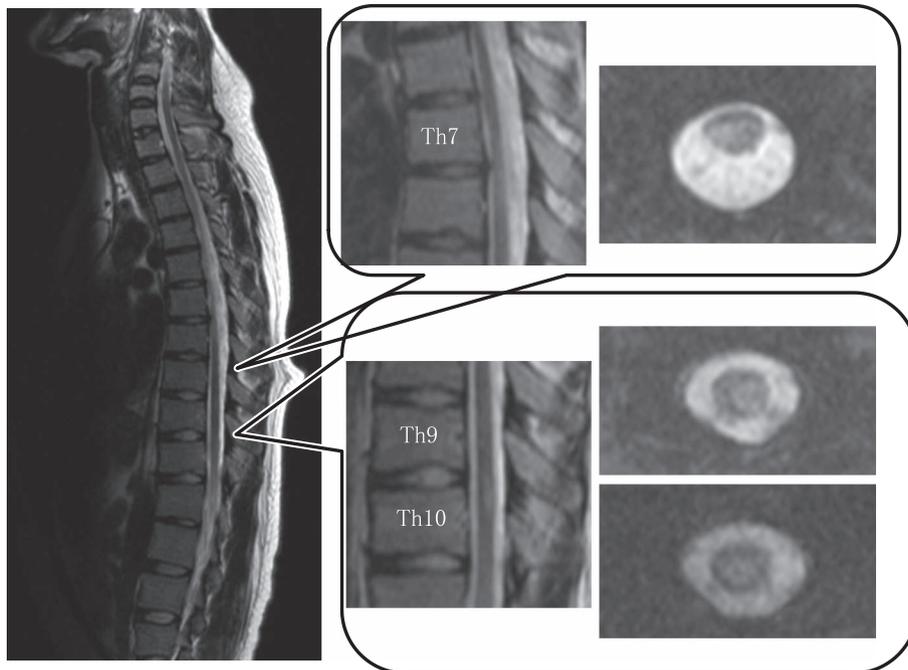


Fig. 2 Magnetic resonance imaging scan of the subject's spinal cord in 2011.

Axial T₂-weighted imaging sequence (TR, 1,100 ms; TE, 26 ms) demonstrated high-intensity signals in the thoracic cord at vertebrae 7, 9, and 10.

Table 1 Nerve conduction studies.

| | normal value | Pre treatment | Post treatment |
|----------------------------|--------------|---------------|----------------|
| Motor nerve (right side) | | | |
| DL (ms) | | | |
| Median | <4.1 | 4.7 | 5.4 |
| Ulnar | <3.0 | 5.2 | 4.7 |
| Deep peroneal | <4.6 | 7.2 | 6.9 |
| Posterior tibial | <5.0 | 10.4 | 8.3 |
| CMAP (mV) | | | |
| Median | >5.0 | 5.4 | 6.7 |
| Ulnar | >3.7 | 6.0 | 5.5 |
| Deep peroneal | >2.5 | 1.8 | 2.2 |
| Posterior tibial | >4.0 | 0.1 | 0.0 |
| MCV (m/s) | | | |
| Median | >49.0 | 31.3 | 31.0 |
| Ulnar | >49.0 | 29.5 | 25.3 |
| Deep peroneal | >42.0 | 24.2 | 26.3 |
| Posterior tibial | >44.0 | 22.6 | n.e |
| Sensory nerve (right side) | | | |
| SNAP (mV) | | | |
| Median | >48.0 | n.e | n.e |
| Ulnar | >52.0 | n.e | n.e |
| Sural | >39.0 | n.e | n.e |

Abbreviations: DL = distal latency, CMAP = compound motor action potential, MCV = motor conduction velocity, SNAP = sensory nerve action potential, n.e = not evoked

は陰性であった。髄液検査は初圧 160 mmH₂O、細胞数は多形核球 1/μl、蛋白 96.6 mg/dl、糖 60 mg/dl と蛋白細胞解離をみとめた。オリゴクローナルバンド (OB)、ミエリン塩基性蛋白は陰性であった。(2年後に脊髄炎で再発した際の髄液 OB は陽性であった)。各種自己抗体検査では抗核抗体、抗 SS-A、SS-B 抗体、抗 MPO-ANCA、PR3-ANCA 抗体、抗アクアポリン 4 抗体、抗ガングリオシド抗体 (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GQ1b, GA-1, Gal-C)、抗 SGPG 抗体はいずれも陰性であったが、抗 neurofascin 抗体は ELISA 法 (O.D 値) で 0.836 (正常 0.435 以下) と陽性であった。Charcot-Marie-Tooth 病に関する遺伝子解析 (*MZP, PMP22, SIMPLE, GJB1, TTR, HOX10, HK1, CNTF, TRPV4, MFN2, GARS, PRPS1, SETX, MED25, YARS, KARS, AARS, MTMR2, EGR2, NEFL, SOX10, GDAP1, SBF2/MTMR13, SH3TC2, NDRG1, PRX, RARB7, HSPB1, HSPB8, LMNA, GAN1, KCC3, TDP1, DHH*) もおこなったが、既知の遺伝子変異はみとめなかった。

画像検査：2006年の頭部MRIのFLAIR画像では脳室周囲に散在する類円形の小有病変をみとめた。2011年の頭部MRIでは脳室周囲の小有病変の個数が増加するとともに、脳幹や小脳にも同様に高信号をみとめた (Fig. 1)。胸椎MRIのT₂強調画像はTh7、9および10レベルで脊髄内に高信号をみとめた (Fig. 2)。造影MRIでは頭蓋内に明らかな造影効果はみとめられなかったが、Th10レベルで淡い造影効果のみとめた。

Table 2 Motor evoked potential (MEP) studies.

| | normal value | Pre treatment | Post treatment |
|------------|--------------|---------------|----------------|
| CMCT (ms) | | | |
| Upper | <10 | 10 | 11.7 |
| Lower | <20 | 30.3 | 32.3 |
| CNCV (m/s) | | | |
| Upper | >33 | 39 | 34.2 |
| Lower | >42 | 30.4 | 28.5 |

Abbreviations: CMCT = central motor conduction time, Upper CMCT = conduction time from head (motor cortex) to 7th cervical spine, Lower CMCT = conduction time from head (motor cortex) to 3rd lumbar spine.

入院後、神経生理学的検査を施行した。末梢神経伝導検査では、上下肢ともに終末潜時は軽度延長し、振幅はとくに後脛骨神経でいちじるしく低下、運動神経伝導速度は上下肢共に顕著に低下していた (Table 1)。運動誘発電位で下肢中枢運動伝導時間は 30.3 msec と著明に延長していた (Table 2)。閃光刺激による視覚誘発電位で P100 潜時は 103~111 ms で左右差はなかった。

右腓腹神経より神経生検、短腓骨筋より筋生検を施行した。筋生検 (短腓骨筋) では、HE 染色で筋線維の大小不同、群

萎縮をみとめた。ATPase 染色で checkerboard pattern の破壊をみとめた。

神経生検 (右腓腹神経) では Dyck の分類で脱髄を示す Condition C を 19.2% みとめたが、軸索変性を示す所見はみとめられなかった。また血管周囲にはごく軽度の細胞浸潤、浮腫性変化があり炎症性変化がうたがわれた (Fig. 3A, B)。ヒストグラムでは無髄線維密度は $32,900/\text{mm}^2$ と正常範囲内であったが、有髄線維密度は $4,200/\text{mm}^2$ と減少していた (Fig. 3C)。

入院後経過：歩行障害悪化の原因として脊髄をふくめた中枢神経の脱髄性病変がうたがわれ、ステロイドパルス療法 (1クール=メチルプレドニゾン $1,000\text{ mg/日}$, 3日間) を2クール施行し、プレドニゾン内服治療に切りかえた。プレドニゾンは 20 mg/日 より開始し、4週間で漸減中止した。治療後、両下肢痙性や下肢筋力の改善が徐々にみとめられ、足クローズも消失した。また両下肢の痺れは範囲の縮小と痺れ感の軽減がみとめられた。歩行は歩行器または車椅子状態から片杖での自力歩行が可能になるまで改善したが、ふらつきは残存した。右眼外転位、断続性発語には変化がなかった。IFN- β 1b の皮下注射も開始した。治療開始1年後に頭蓋内に、2年後に Th4/5 レベルに MRI で新たな病変をみとめ、歩行障害が一時悪化したためステロイドパルス療法をおこなったが、治療開始3年後も杖なし歩行が可能で、その他の脳神経、運動・感覚障害の悪化はなく、末梢神経伝導検査や誘発電位など神経生理学的検査でも悪化はみとめていない。

考 察

本例は10歳頃より走るのが明らかに遅くなり、歩行の異常に気づかれているが、18歳時にはじめて施行された頭部MRIの中中枢神経病変では歩行障害は説明困難であること、少なくとも数年前から凹足の状態であったことなどからは、末梢神経障害が初発症状として先行し、その後中枢神経系にも脱髄性病変を生じたものと推測した。今回の歩行障害の責任病巣はステロイドパルス療法により、両下肢痙性麻痺の改善が明らかであったことなどよりMRIでみとめた胸髄病変であったと考えられた。MRIでの中枢神経病変の拡がりもMSとしても McDonald の診断基準⁶⁾を満たすのみならず、疾患活動性の高いものと考えられた。そのため再発予防としてMSに準じたIFN- β を開始し、再燃時にはステロイド治療を追加する方針とした。末梢神経については神経伝導速度の著明な低下や神経生検の所見から脱髄主体の末梢神経障害であり、血管周囲に軽度の細胞浸潤、浮腫性変化など炎症性変化をみとめた。末梢神経障害に関連した抗ガングリオシド抗体をはじめとする自己抗体は抗 neurofascin 抗体を除いていずれも陰性であり、Charcot-Marie-Tooth 病に関する既存の遺伝子解析についても検討をおこなったが、病的変異はみとめられなかった。

MSに末梢神経障害をともなった報告はHassonら⁷⁾の報告に始まり、これまでも幾つか報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。本邦でのMSにおける末梢神経障害の合併率についてはMisawaらが

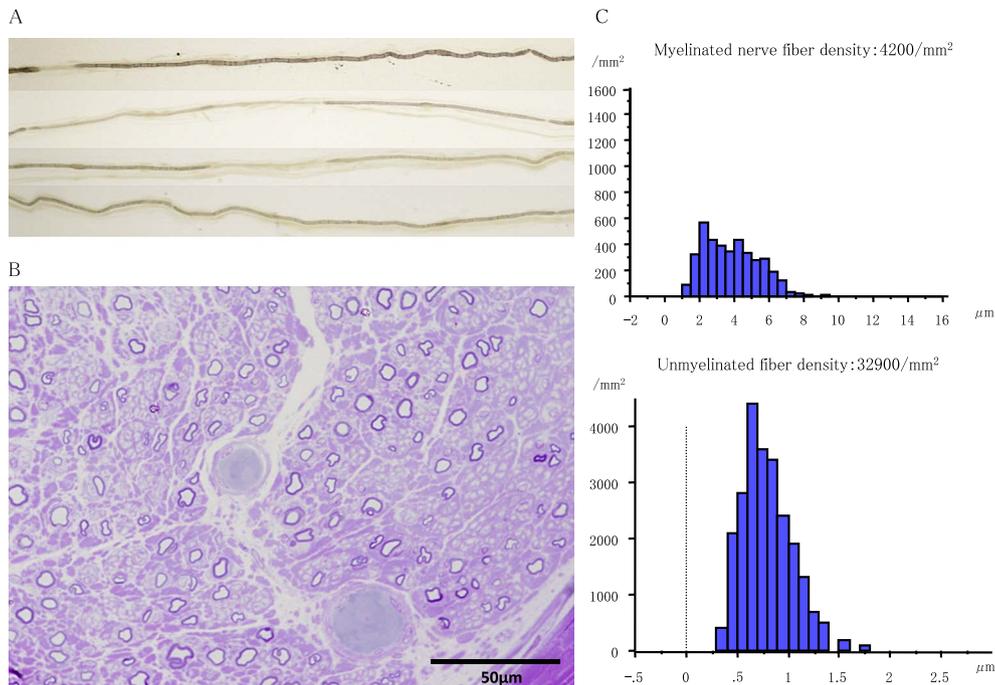


Fig. 3 Sural nerve frozen sections.

A. Teased fibers showing segmental demyelination (condition B, 1.9% and C, 19.2% in Dyck's classification). B. A semi-thin transverse section showing a reduction in the density of myelinated fibers. C. The densities of myelinated nerve fibers, including both large- and small-diameter fibers, were decreased in the histogram (upper). Unmyelinated nerve fiber density was normal (lower).

60例中3例(5%)と報告し¹¹⁾, 小森らは59例中2例(3.4%)にみとめたと報告した¹²⁾. 一方, CIDPに中枢性病変を合併したとの報告も散見され³⁾¹³⁾¹⁴⁾, MendellらはCIDP患者16例中6例にMRIで中枢性脱髄病変をみとめたと報告している¹³⁾. このような頻度でCNSないしはPNSに脱髄性病変を合併したとの立場で報告される一方で, 両者が一連のスペクトラム上にあるとの報告もある^{1)~4)}. CCPDは, これらの概念に基づいた診断名である. 両神経系病変の脱髄性機序については, 両神経系に共通するミエリン関連蛋白(myelin-associated glycoprotein; MAG)を標的としたimmune responseなどが一つの可能性として考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾. MAGはsulfate-3-glucuronyl paragloboside (SGPG)をふくむ末梢神経の複合糖質に存在しており, 慢性進行性のポリニューロパチーを呈するIgMパラプロテイン血症にともなうニューロパチーでは抗MAG抗体が約50~70%で陽性になるといわれ, 同時に抗MAG抗体陽性例のほとんどは抗SGPG抗体陽性である¹⁷⁾. 本例でも抗SGPG抗体について検討をおこなったが陰性であった. また両神経系のRanvier絞輪および近傍にはneurofascinと呼ばれる接着分子が存在し, 近年このneurofascinに対する自己抗体が血清や髄液で測定可能となった^{18)~20)}. KawamuraらはCCPDにおいて, 7例のうち本例をふくめた6例(86%)で血清抗neurofascin抗体が陽性であったことを報告している. 6例の陽性例のうち4例はCNSとPNSの脱髄性病変が同時ないしは短期間におこってきていること, ステロイドによる治療効果は限定的で, 大量免疫グロブリン療法や血漿交換療法が奏功するなどの臨床的特徴を有していることから, 抗体が脱髄のプロセスに関与している可能性があるとして報告している¹⁹⁾. 本例はCNSとPNSの発症時期に時間的な開きがあり, ステロイド治療がある程度奏功している点などが他のneurofascin抗体陽性例とはことなっていた. またIFN-βについては同抗体陽性例での使用は本例をふくめた2例のみであったが, 本例はある程度有効であったのに対し, 他の1例では効果不十分であった. さらに同抗体は多発性硬化症の10%, CIDPの25%でも陽性であったことから, CCPDに必ずしも特異性が高いとはいえず, 抗体陽性であっても両神経系への関与は一様ではないと推測される. これまでMSやCIDPでは病態との関連が明らかな自己抗体はみとめられておらず, ミエリン自己特異的T細胞などが介在した脱髄のメカニズムが支持されている. CCPDにおいても同様にT細胞依存性免疫反応に起因するメカニズムを主体とする病態が存在するのか, さらにCNSとPNSに共通抗原を有する未知の自己抗体が他にも存在し, 病態に関与しているのかなどについて今後さらに検討していくことはCCPDの発症機序やその治療戦略を考える上でも重要である. 本例はCCPDという疾患概念を考える上で, 貴重な症例であると考えられ報告した.

本報告の要旨は, 第198回日本神経学会九州地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

謝辞: 抗ガングリオシド抗体を測定していただきました近畿大学の楠進先生, 抗アクアポリン4抗体を測定していただきました東北大学の高橋利幸先生, Charcot-Marie-Tooth病の遺伝子解析をしていただ

きました鹿児島大学の高嶋博先生, 抗neurofascin抗体を測定していただきました九州大学の吉良潤一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, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmun 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) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- 7) Hasson J, Terry RD, Zimmerman HM. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *Neurology* 1958;8:503-510.
- 8) Kwon JY, Kim JY, Jeong JH, et al. Multiple sclerosis and peripheral multifocal demyelinating neuropathies occurring in a same patient. *J Clin Neurol* 2008;4:51-57.
- 9) Ro YI, Alexander CB, Oh SJ. Multiple sclerosis and hypertrophic demyelinating peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1983;6: 312-316.
- 10) Poser CM. The peripheral nervous system in multiple sclerosis. A review and pathogenetic hypothesis. *J Neurol Sci* 1987;79:83-90.
- 11) Misawa S, Kuwabara S, Mori M, et al. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:1829-1833.
- 12) 小森哲夫, 大竹敏之, 宮崎之男ら. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における中枢神経障害—多発性硬化症との対比—. *臨床神経* 1990;30:939-943.
- 13) Mendell JR, Kolkun S, Kissel JT, et al. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1987;37: 1291-1294.
- 14) Uncini A, Gallucci M, Lugaresi A, et al. CNS involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an electrophysiological and MRI study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31:365-371.
- 15) Waxman SG. Peripheral nerve abnormalities in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1993;16:1-5.
- 16) 中根俊成, 古屋孝文, 調 漸ら. 抗IgM-MAG抗体陽性ニューロパチーを合併した多発性硬化症の1例. *臨床神経* 1998;38:1042-1048.
- 17) Kuijff ML, Eurlings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of

- anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 2009;73:688-695.
- 18) 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.
- 19) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-722.
- 20) 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.

Abstract

A case of combined central and peripheral demyelination

Toshiaki Nonaka, M.D.¹⁾, Takeshi Fujimoto, M.D.¹⁾, Katsumi Eguchi, M.D.²⁾,
Yasuo Fukuda, M.D.³⁾ and Toshirou Yoshimura, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Sasebo City General Hospital

²⁾Internal Medicine, Sasebo City General Hospital

³⁾Senju Hospital

⁴⁾Health Sciences Department, Nagasaki University School of Medicine

A 22-year-old man had had difficulty running fast since about he was 10 years old. In June 2011, he was referred to us because of worsened unsteady gait. A neurological examination revealed mild ataxic speech, weakness of the four limbs, with spasticity, and pes cavus. Magnetic resonance T₂-weighted images showed multiple high-intensity lesions in the bilateral periventricular white matter, brainstem, and thoracic spinal cord. Peripheral nerve conduction studies revealed marked motor conduction velocities were markedly reduced and sensory nerve velocities were not evoked in the upper and lower limbs. A sural nerve biopsy showed highly active demyelinating lesions. The patient was treated with high-dose steroid therapy (intravenous methylprednisolone, 1,000 mg/day × 3 days) followed by self-injection of interferon β. With these treatments, his symptoms gradually improved. In this case, we could not detect the causative factors, and all autoantibodies tested, except for the anti-neurofascin antibody, were negative. The anti-neurofascin antibody might induce demyelination in the central and peripheral nervous systems. However, in the literature, the evidence of an association between this antibody and these clinical characteristics is not conclusive. We need more studies on the pathogenesis of combined central and peripheral demyelination to establish more effective therapies.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:389-394)

Key words: combined central and peripheral demyelination (CCPD), multiple sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, anti-neurofascin antibody