

長軸に長い脊髄病変を示した 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性の 水痘・帯状疱疹ウイルス脊髄炎の 1 例

志賀 裕二¹⁾ 上村 鉄兵¹⁾³⁾ 下江 豊¹⁾
高橋 利幸²⁾ 金子 仁彦²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 69 歳の男性である。入院 10 日前頃から左下肢に帯状疱疹 (herpes zoster; HZ) が出現し、その後四肢痙性運動不全麻痺を発症した。皮疹は左腰髄 L2~4 領域と全身にも散在していた。脊髄 MRI で延髄下端~胸髄 Th2 の長軸に長い T₂ 強調像で高信号病巣を示した。髄液蛋白増加, リンパ球優位の細胞増加を示し、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) DNA が陽性であった。血清抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が陽性で抗 aquaporin4 抗体は陰性であった。肺炎と肝障害も認め、皮疹の状況から汎発性 HZ と思われた。HZ が引き金となり、抗 MOG 抗体が産生されて、脊髄炎が発症した病態が推察された。

(臨床神経 2017;57:579-583)

Key words：汎発性帯状疱疹, 脊髄炎, 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体, 抗 aquaporin4 抗体, 長軸に長い脊髄病変

はじめに

抗 aquaporin4 (AQP4) 抗体は視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) ないし視神経脊髄炎スペクトラム疾患 (NMOSD) で問題となる自己抗体である^{1)~3)}。近年、ミエリンとオリゴデンドロサイトのみが存在する糖蛋白 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) に対する抗体と急性脱髄性疾患の病態が注目されている。抗 MOG 抗体陽性患者は抗 AQP4 抗体陽性患者と比較して、男性に多く、若年であり、脊髄円錐が侵されやすく、脊髄病変の長さは両群間で差は認めないが、視神経炎と横断性脊髄炎を併発もしくは続発し、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) 様の白質病変を認めるなどの特徴があると報告された⁴⁾。我々は帯状疱疹 (herpes zoster; HZ) 後に、抗 MOG 抗体陽性、抗 AQP4 抗体陰性の脊髄炎をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

症例：69 歳, 男性, 無職

主訴：四肢の脱力

既往歴：高血圧, 脂質異常症.

生活歴：独居, 喫煙なし, 飲酒ビール 350 ml/日 週に 1 日程度.

現病歴：2015 年 9 月下旬頃から左下肢に皮疹が出現し、近医皮膚科受診し HZ の診断でバラシクロビル 1,500 mg/日の投与を受けた。3 日後から右上肢の脱力感あり、次第に進行したが、なんとか歩行できた。翌日に心配した姉が訪ねると自立歩行できず倒れているところを発見され救急搬送され入院。入院時現症：血圧 137/97 mmHg, 脈拍 90 回/分, 体温 37.6°C。左臀部から大腿 (L2~L3 領域) に HZ を認め、右下腿, 胸部, 両上肢にも点在する皮疹を認めた (Fig. 1)。神経学的所見は軽度の意識障害 (JCS I-1) があり、脳神経では視力障害はなく、他の脳神経の異常もなかった。両上肢は近位~遠位に MMT3~4 の筋力低下, 両下肢も左側優位で全体に MMT3~4 の筋力低下を認めた。左腰部~下肢で温痛覚低下があり、左下肢では位置覚の低下も認めた。腱反射は四肢で亢進し、左下肢が特に亢進し、病的反射も左側で陽性であった。また膀胱直腸障害も認めた。血液検査所見では、白血球 11,400/μl 増加と CRP 1.345 mg/dl の上昇を認めた。肝機能障害があり、T-bilirubin 2.4 mg/dl, AST 86 IU/l, ALT 129 IU/l, γ-GTP 81 IU/l, LDH 598 IU/l の上昇を認めたが、電解質、腎機能の異常は認めなかった。転倒の影響で CK 2,364 IU/l と高値であった。HIV, HTLV-1, HBV, HCV などすべて陰性。抗

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町三丁目 6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 東北大学大学院神経・感覚器病態学講座神経内科学

³⁾ 現：国立循環器病センター

(Received May 30, 2017; Accepted July 20, 2017; Published online in J-STAGE on September 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001066



Fig. 1 Rash observed in the patient.

The rash was observed on the left buttock and thigh and was also scattered in the right lower leg, chest wall, and both upper extremities.

核抗体および各種自己抗体も陰性であった。脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) は蛋白 110 mg/dl 上昇, 糖 48 mg/dl (血糖 116 mg/dl) の軽度低下, 細胞数 140/μl と増加しリンパ球優位 85%であった。オリゴクローナルバンドは陰性であったが, ミエリン塩基性タンパクは >2,000 pg/ml と著明に高値であった。IgG index 1.26 は上昇していた。入院時の水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) 抗体は EIA 法で血清 IgG > 128, IgM 0.58, CSF では IgG 12.8, IgM 0.50 であり, 髄液の VZV DNA-PCR が陽性だった。また血清抗 AQP4 抗体は陰性, 抗 MOG 抗体 (cell-based assay) が 128 倍で陽性であることが退院後に判明した。

神経伝導検査は正中神経, 尺骨神経, 橈骨神経, 腓骨神経, 脛骨神経, 腓腹神経で検討したが, 運動及び感覚神経の末梢神経障害は認めなかった。しかし, 尺骨神経の F 波の出現率の低下を認め, 3ヶ月後には回復しており, 神経根障害があったものと思われた。

画像検査: 胸部 CT で両下肺野に浸潤像を認めた。頭部 MRI は FLAIR で慢性虚血性変化を認めたが, 脱髄病変を思わせる所見はなかった。延髄下端から胸髄 Th2 で白質を中心に T₂ 強調像で高信号を認め, T₁ 強調像では低信号であった。同部位の造影効果はなかった。腰髄の信号の変化は認めなかつ

た (Fig. 2)。頸髄～胸髄の病変は, いわゆる脊髄長軸において長い領域で中心性に髄内信号変化 (longitudinally extensive transverse myelitis; LETM) に一致した所見であった。

入院後経過: HZ 後の VZV 脊髄炎と診断し, 入院時からアシクロピルの点滴加療を 3 週間継続した。この間ステロイドは使用せず, 皮疹は痂皮化し, 髄液所見は 11 日目で蛋白 59 mg/dl, 細胞数 37/μl, 20 日目で蛋白 57 mg/dl, 細胞数 22/μl に改善した。また臨床症状も軽快し, リハビリ練習で動作が安定し, 独歩可能となり, リハビリ継続のため転院した。

考 察

抗 MOG 抗体陽性の急性脱髄性疾患は, 一つの疾患単位である可能性があり, その病態が非常に注目されている。抗 MOG 抗体は小児の ADEM や多発性硬化症, 抗 AQP4 抗体陰性の NMO, 単独視神経炎, 横断性脊髄炎などで報告されている^{5)~9)}。抗 AQP4 抗体陰性の LETM 病変の 56 例中では, 13 例 (23.2%) で抗 MOG 抗体陽性で, 若年者に多く, 治療効果が良好だが視神経炎が起りやすいと報告された⁷⁾。また成人の 56 例の抗 MOG 抗体陽性例では, NMOSD (25%), 単独視神経炎 (47%), LETM (12%), ADEM (4%), 非典

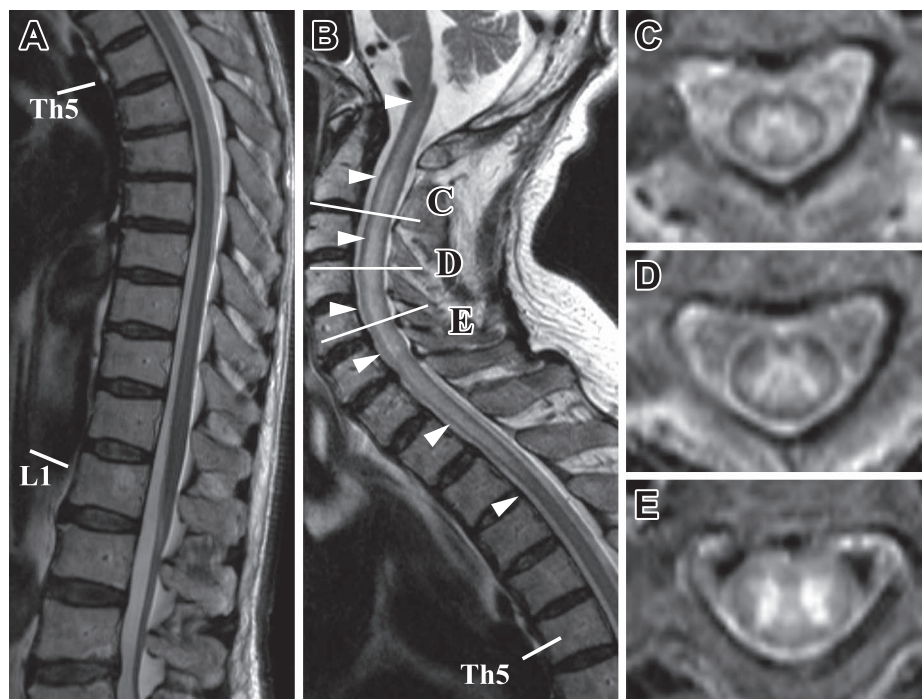


Fig. 2 Spine MRI of the patient.

Spine MRI showed no abnormal signals in the lumbar region (A); however, high signals (arrow heads) were observed in the spinal cord from the bottom of the medulla oblongata to the upper (Th 2) thoracic region (B). High signals were observed mainly in the central white matter (C, D, E). These lesions might correspond to longitudinally extensive transverse myelitis (LETM). A, B; Sagittal T₂ weighted image (1.5 T, TR 4,000 ms, TE 116 ms) C, D, E; Axial T₂ weighted image (1.5 T, TR 4,500 ms, TE 94 ms).

型的脱髄疾患（11%）であったことも報告された¹⁰⁾。いずれにしる、抗MOG抗体陽性例には少なからずLETMを示す症例が認められている。

本症例は、HZ後に抗MOG抗体陽性、抗AQP4抗体陰性の頸髄を中心にLETM病変を示した視神経炎は認めない症例である。またHZ後の発症でありCSF中にVZV-DNAを認めており臨床的にはVZV脊髄炎と診断できる^{11)~13)}。しかし、特徴はHZの皮膚病変は、腰髄レベルであるが脊髄炎は頸髄レベルが主体であり高位の解離を認めたことである。既報告でも、皮疹はS3レベルで脊髄病変はC3~4¹⁴⁾、皮疹はL2~3レベルでT10¹⁵⁾、皮疹は三叉神経3枝レベルでC3~4¹⁶⁾、皮疹はT8~9レベルでC4¹⁶⁾といずれも高位の解離を認めた症例が報告されている。特に本症例では、皮疹と脊髄病変は非常に離れており、しかも脊髄病変はLETMであり、ウイルスの直接感染浸潤とは考えにくい所見であった。本症例ではHZが引き金となり、抗MOG抗体が産生されて、脊髄炎が発症した病態が推測された。

一般に、HZは多くの場合神経節に潜伏感染したVZVの再活性化と考えられ、皮膚病変は原則として片側の神経節の dermatome に一致した限局性の疱疹である^{11)~13)}。しかし、時に、限局性の疱疹のみならず全身に皮疹が発生し、汎発性HZと呼ばれており、血液疾患、悪性腫瘍、免疫不全の患者などに見られることがある¹⁷⁾。また、近年高齢者ではVZVの再感染が多いことが指摘されており、全身症状は軽症ながら全身

に皮疹が認められ、肺炎や肝障害などの臓器障害が出現するとされている¹⁷⁾¹⁸⁾。両者の鑑別は皮疹の状態のみでは困難なことがあり、再感染の場合、病初期から血清VZVのIgG抗体が著明に高値であることが鑑別点になると報告されている¹⁷⁾。本症例では、左側のL2~3の限局的なHZ病変以外、右側の下腿、胸部や両上肢にも皮疹が認められ、軽い肺炎や肝障害も合併していた。皮疹の状態からは汎発性HZと思われるが、VZV IgG抗体値は入院時からすでに>128を示しており、VZVによる再感染であった可能性も否定できない。両者とも免疫不全状態が基礎にあることが指摘されているが、本症例では、基礎疾患は認められなかったが、生活環境や栄養状態が悪く、低体力が影響していたと考えられた。

最近、インフルエンザ感染後¹⁹⁾、chronic lymphocytic inflammation with pontine periventricular enhancement responsive to steroid (CLIPPERS)罹患後²⁰⁾、Epstein-Barr virusによる感染性単核球症の後に²¹⁾、抗MOG抗体陽性で抗AQP4抗体陰性のLETM病変¹⁹⁾²⁰⁾あるいはADEM²¹⁾が発症した症例が報告された。本症例のようなHZ後あるいはVZV感染後に発症した症例はこれまで報告されていない。これら疾患は免疫機能と強く関連する疾患であり、罹患後に抗MOG抗体を介して脊髄病変が発症した可能性のある症例であり、その発症病態が注目される。

本論文の要旨は、第100回日本神経学会中国・四国地方会（2016年6月）で発表した。

※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) Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e225.
- 2) 中島一郎. アクアポリン 4 抗体と NMO. *神眼* 2015;32:128-134.
- 3) Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, et al. The immunology of neuromyelitis optica-current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17:273.
- 4) Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014;71:276-283.
- 5) Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
- 6) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474-481.
- 7) Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: Clinical and prognostic implications. *Mult Scler* 2016;22:312-319.
- 8) Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016;15:307-324.
- 9) Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:280.
- 10) Sepúlveda M, Armangué T, Martínez-Hernández E, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol* 2016; 263:1349-1360.
- 11) Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
- 12) Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-1028.
- 13) Hung CH, Chang KH, Kuo HC, et al. Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *J Neurol Sci* 2012;318:19-24.
- 14) 熱田直樹, 安井敬三, 鈴木啓介ら. 皮疹と異なる髄節に MRI 異常所見を認めた帯状疱疹ウイルス脊髄炎の 1 例 (会). *臨床神経* 2001;41:548.
- 15) 樋口修二, 乾 俊夫, 馬木良文ら. 皮疹と脊髄障害レベルに乖離を示した帯状疱疹脊髄炎の 1 例—MRI による長期経過観察—. *神経内科* 2004;60:305-308.
- 16) 福武敏夫. 水痘—帯状疱疹ウイルス脊髄炎. *神経内科* 2007;66:422-430.
- 17) 木花 光. 水痘再感染. *臨皮増刊号* 2004;58:44-47.
- 18) 山下裕之, 上田 洋, 高橋裕子ら. 成人に発症した水痘再感染による水痘肺炎及び水痘—帯状疱疹ウイルス髄膜炎の 1 例—. *感染症学雑誌* 2012;86:306-309.
- 19) Amano H, Miyamoto N, Shimura H, et al. Influenza-associated MOG antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis: a case report. *BMC Neurol* 2014;14:224.
- 20) Symmonds M, Waters PJ, Küker W, et al. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS. *Neurology* 2015;84:1177-1179.
- 21) Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, et al. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report. *BMC Neurol* 2017;17:76.

Abstract

Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-positive varicella-zoster virus myelitis presenting as longitudinally extensive transverse myelitis: a case report

Yuji Shiga, M.D.¹⁾, Teppei Kamimura, M.D.^{1,3)}, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾,
Toshiyuki Takahashi, M.D., Ph.D.²⁾, Kimihiko Kaneko, M.D., Ph.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital

²⁾Division of Neurology, Tohoku University School of Medicine

³⁾Present address: National Central and Cardiovascular Center

A 69-year-old man was admitted to our hospital because of disturbed consciousness and gait disturbance. He had herpes zoster (HZ) in his left thigh 10 days before admission, and motor paresis of four extremities developed. A dark red rash was observed in his left buttock and thigh (L2–3 region), which was also scattered in the right lower leg, chest wall, and both upper extremities. Brain MRI showed no lesions of demyelinating plaques. Spine MRI showed no abnormal signals in the lumbar region; however, high signals in the spinal cord from the bottom of the medulla oblongata to the upper (Th 2) thoracic region were observed. High signals were observed mainly in the central white matter. These lesions might correspond to longitudinally extensive transverse myelitis (LETM). Cerebrospinal fluid (CSF) showed increased protein and cell counts of lymphocytes and was positive for varicella-zoster virus (VZV)-DNA. His serum sample tested negative for anti-aquaporin (AQP)4 antibody but positive for anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody (cell-based assay). Disseminated HZ was suspected on the basis of the widely scattered rash, and damage to the both lungs and liver. This is the first report of HZ-associated LETM with a high titer anti-MOG antibodies. Our case showed that HZ may trigger anti-MOG-IgG positive myelitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:579-583)

Key words: disseminated herpes zoster, myelitis, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, anti-aquaporin 4 antibody, longitudinally extensive transverse myelitis
