

急性脊髄炎を主徴とする神経障害に 抗中性糖脂質抗体の関与が示唆された 1 例

寺澤 英夫^{1)*} 清水 洋孝¹⁾ 上原 敏志¹⁾
喜多也寸志¹⁾ 島 さゆり²⁾ 武藤多津郎²⁾

要旨：症例は 48 歳男性である。発熱の先行症状の後に急性脊髄炎を発症した。脊髄 MRI では、C6 より Th8 レベルまで連続する長大な脊髄病変をみとめ、免疫療法に奏功して脊髄病変は消退し、神経症状も軽快した。血清抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体、抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体は陰性であったが、血清と髄液の両者より抗 lactosylceramide (LacCer) 抗体が急性期に陽性で回復期に弱陽性に低下した。抗中性糖脂質抗体は、脳炎・脳症を欠く急性脊髄炎で陽性になる既報告はなく、急性脊髄炎の病態の鑑別に本抗体を考慮する必要があると考えられた。

(臨床神経 2019;59:33-36)

Key words：脊髄炎, ADEM, 抗中性糖脂質抗体

はじめに

長大な脊髄病変を有する脊髄炎では、抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体や抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体など自己抗体が関与する病態が知られている。抗中性糖脂質抗体は、encephalo-myelo-radiculo-neuropathy (EMRN) の発症に関与する新規の自己抗体として近年報告された¹⁾。しかし、抗中性糖脂質抗体陽性の症例数は非常に少なく、病態上のスペクトラムは十分に知られていない。

今回われわれは、脳炎・脳症の所見を欠いて、長大な脊髄病変を有する急性脊髄炎に対して、抗中性糖脂質抗体の関与が示唆された 1 例を経験した。急性脊髄炎を呈する病態の鑑別に抗中性糖脂質抗体測定を考慮すべき必要がある。

症 例

症例：48 歳、男性

主訴：発熱、両下肢脱力

既往歴、家族歴：特記所見なし。

現病歴：当院入院 1 週間前より 38°C の発熱が出現し、頭痛や倦怠感も出現した。入院 3 日前に、39°C の発熱に両下肢脱力感や排尿困難が出現し、前医入院した。前医での血液検査では炎症反応をみとめず、髄液検査ではウイルス性髄膜炎

が疑われ、アシクロビルの投与が開始された。しかし、アシクロビル投与後も症状は急速進行性に悪化し、前医入院の 3 日後、歩行不能、尿閉となり、当院へ転院した。

入院時現症：体温 39°C、血圧 142/85 mmHg、脈拍 75 回/分・整で、胸腹部に異常はなく、皮疹など体表上の異常もなかった。神経学的には、意識清明、項部硬直なし、脳神経に異常はなし。徒手筋力検査では両上肢の筋群は 5、両下肢の筋群は 2 で、腱反射は、両上肢は正常で両下肢は消失し、Babinski 徴候は両側陽性であった。感覚系は、乳房付近の体幹部から両下肢にかけて知覚鈍麻をみとめ、振動覚や位置覚は両下肢で低下していた。膀胱直腸障害により尿閉や便意消失をみとめたが、他の自律神経症状はみとめなかった。

検査所見：生化学検査では CRP 1.46 mg/dl 以外は異常なく、抗核抗体、抗 SS-A/B 抗体など膠原病に関連する各種自己抗体は検索範囲内すべて陰性であった。急性脊髄炎を主徴とする神経障害の原因検索目的に、患者の同意を得て抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体(いずれも cell-based assay 法)、抗ガングリオシド抗体を測定したが、いずれも陰性であった。髄液検査では、細胞数 113/μl(単核球 99%)、蛋白 247 mg/dl、IgG index 0.68、ミエリン塩基性蛋白 1,540 pg/ml と高値であったが、オリゴクローナルバンドは陰性、一般細菌培養や細胞診は陰性であった。血清と髄液の両者で抗 lactosylceramide (LacCer) 抗体が陽性(血清 1+, 髄液 2+)であった¹⁾。頭部 MRI では

*Corresponding author: 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 [〒 670-0981 兵庫県姫路市西庄 520]

¹⁾ 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科

²⁾ 藤田保健衛生大学脳神経内科学

(Received August 24, 2018; Accepted October 29, 2018; Published online in J-STAGE on December 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001219

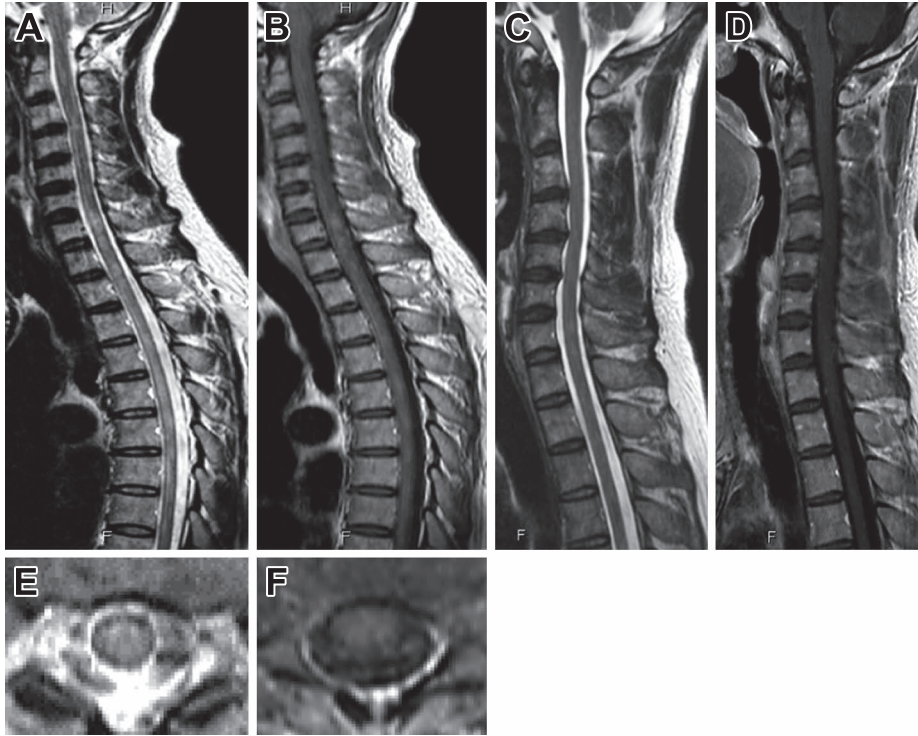


Fig. 1 MRI of the spinal cord.

T₂-weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 3,000 ms, TE 97 ms) (A) and T₂-weighted image (axial, 1.5 T; TR 5,400 ms, TE 100 ms) (E) at the Th8 level on admission reveal a gray matter-dominant lesion (hyperintensity) extending from C6 to Th8 level. Gadolinium-enhanced T₁-weighted (sagittal, 1.5 T; TR 632 ms, TE 15 ms) (B) and gadolinium enhanced T₁-weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 600 ms, TE 13.5 ms) (F) show enhancement in the same regions. After immunotherapy, T₂-weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 4,680 ms, TE 100 ms) (C) and gadolinium enhanced T₁-weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 456 ms, TE 7.2 ms) (D) show disappearance of most hyperintense lesions.

異常なし、脊髄MRIは、gadolinium 造影効果をとめない、C6 から Th8 レベルに連なる長大な脊髄病変をみとめた (Fig. 1)。神経伝導検査は、四肢の運動・感覚神経伝導速度や振幅に異常をみとめなかったが、F波は全般的に消失し、横隔神経刺激の複合筋活動電位 (CMAP) は 127 μ V と低下し、脛骨神経刺激の短潜時 SEP は誘発不能であった。

入院後経過 (Fig. 2)：発熱、頭痛に続いて急性脊髄炎をみとめ、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg \times 3 日間) を行った。しかし、症状は急速進行性で両下肢は完全麻痺となり、呼吸筋麻痺を合併して人工呼吸器管理となった。単純血漿交換療法を 4 回施行して、呼吸器から離脱して対麻痺も改善傾向をみとめた。その後も追加のステロイドパルス療法を行い、入院 1 ヶ月後には、脊髄内病変はほぼ消退して介助歩行が可能になり、血清と髄液の抗 LacCer 抗体はともに弱陽性 (\pm) に低下した。入院 40 日後に回復期リハビリ病院に転院し、発症 4 ヶ月後に自宅退院したときは、独歩可能で膀胱直腸障害も軽快した。その後も外来で経過観察中であるが、発症後 2 年間で再発はなく、現在まで单相性の経過である。

考 察

本例は、発熱、頭痛など髄膜炎症状に続いて急性脊髄炎を発症したが、意識障害や痙攣など脳炎や脳症の所見はみとめず、免疫療法に奏功して单相性の経過から、脊髄炎を主体とする急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) の病態を考えた。Marchioni らは、ADEM の病変分布を分類し、脳炎・脳症の所見を欠く脊髄炎あるいは脊髄根炎が 40% に及ぶことを報告し²⁾、本例はこれらの病態に合致すると考えた。急性脊髄炎の経過中に呼吸筋麻痺をみとめたことについては、ADEM に Guillain-Barré 症候群様の症候を合併した可能性がある。ADEM に Guillain-Barré 症候群様の末梢神経障害を合併することは少なくなく、Marchioni らの報告では、ADEM の 43% に末梢神経障害の合併をみとめている²⁾³⁾。これらの報告は、免疫学的機序によって中枢神経と末梢神経の両者に障害が生じるという EMRN の概念を支持すると考えられる⁴⁾。

抗糖脂質抗体は、Guillain-Barré 症候群など免疫性末梢神経障害の病態形成に関与することは知られているが、近年、中枢神経系の炎症にも関与することが報告された¹⁾⁵⁾。抗糖脂質抗体は、シアル酸含有の酸性糖脂質を標的抗原とするものと、

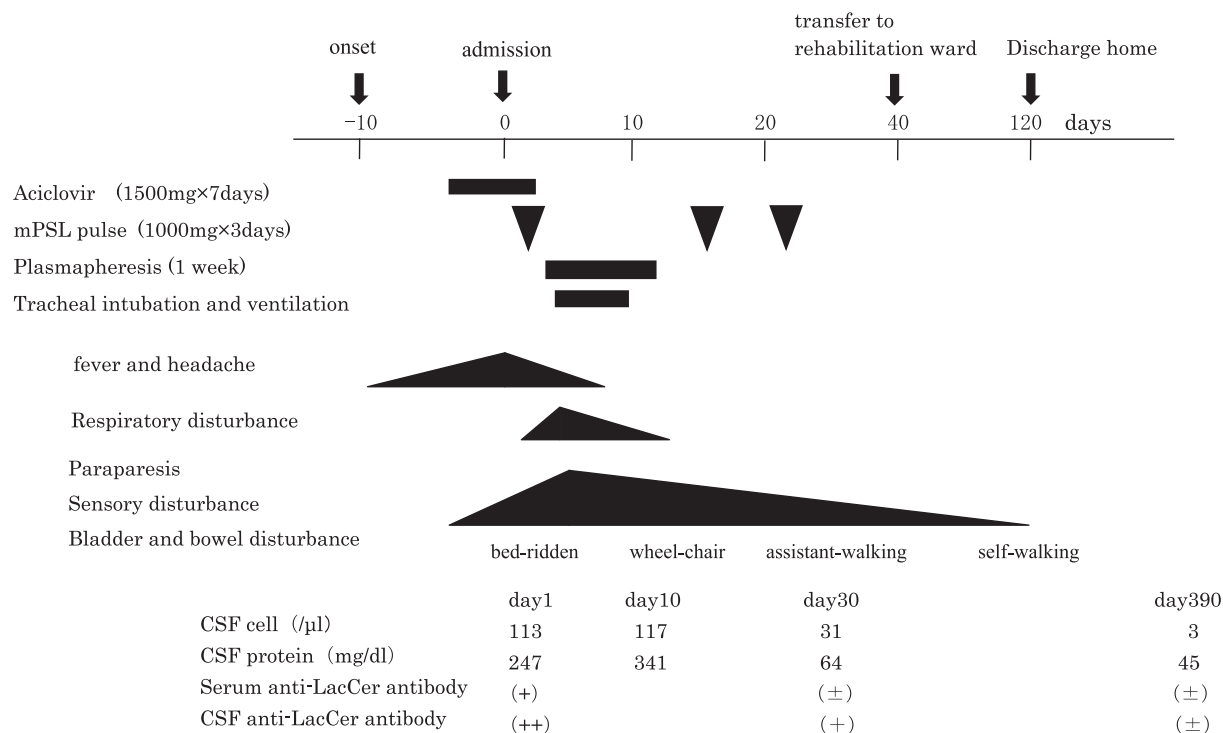


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Neurological symptoms rapidly progressed despite of initial treatment with mPSL pulse therapy. Symptoms and signs improved markedly after plasmapheresis followed by additional mPSL pulse therapy, and resolved after discharge to home, within 4 months of onset.

シアル酸を含まない中性糖脂質を標的抗原とするものがある。中性糖脂質である LacCer の詳細な分布は明らかではないが、中枢神経や末梢神経のほか、好中球など免疫細胞の細胞膜表面に分布することが報告されており⁶⁾⁷⁾、神経系の炎症に関与することが想定される。

Shima らは、EMRN の 4 例において抗中性糖脂質抗体が、急性期に上昇し回復期には低下あるいは陰性化することを報告し、EMRN の病態に抗中性糖脂質抗体が関与する可能性を報告している¹⁾。抗中性糖脂質抗体陽性の ADEM は近年報告され⁵⁾⁸⁾、その中には、本例と同様、急性期に比して回復期に抗 LacCer 抗体の抗体活性が低下する例も報告されている⁸⁾。

本例は、抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体が陰性で、血清と髄液の抗 LacCer 抗体が急性期に陽性で回復期に低下したことから、本例の病態を反映している可能性が考えられる。本例のような、脳炎・脳症の所見を欠いて長大な脊髄病変を呈する急性脊髄炎の病態の鑑別に、抗中性糖脂質抗体測定を考慮する必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 102 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗 MOG 抗体を測定して頂きました東北大学多発性硬化症治療学寄付講座高橋利幸先生、抗ガングリオシド抗体を測定して頂きました近畿大学神経内科楠進先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、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) Shima S, Kawamura N, Mutoh T. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloradiculoneuropathy. *Neurology* 2014;82:114-118.
- 2) Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow up. *Neurology* 2005;65:1057-1065.
- 3) Kinoshita K, Hayashi M, Miyamoto K, et al. Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patients with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *JNNP* 1996;60:87-90.
- 4) Blennow G, Gamstrop I, Rosenberg R. Encephalo-myelo-radiculo-neuropathy. *Dev Med Child Neurol* 1968;10:485-490.
- 5) Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J. Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody. *Neurosci Res* 2012;74:284-289.
- 6) Mayo L, Trauger SA, Blain M, et al. Regulation of astrocyte activation by Glycolipids drives chronic CNS inflammation. *Nat Med* 2014;20:1147-1156.
- 7) Iwabuchi K, Nakayama H, Oizumi A, et al. Role of ceramide from glycosphingolipids and its metabolites in immunological and Inflammatory responses in humans. *Mediators Inflamm* 2015;120748.
- 8) 林 智宏, 温井孝昌, 高嶋修太郎. 急性散在性脳脊髄炎と多発神経炎を併発した抗ラクトシルセラミド (LacCer) 抗体陽性の 1 例. *臨床神経* 2018;58:297-301.

Abstract**Acute myelitis associated with anti-neutral glycolipid antibody**

Hideo Terasawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroataka Shimuzu, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiyuki Uehara, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasushi Kita, M.D., Ph.D.¹⁾, Sayuri Shima, M.D., Ph.D.²⁾ and Tatsuro Mutoh, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Hyogo Brain and Heart Center at Himeji

²⁾Department of Neurology, Fujita Health University, School of Medicine

A 48-year-old man with rapid onset of fever elevation developed acute myelitis over a period of a week. MRI of the spinal cord revealed a longitudinal T₂-hyperintense intraspinal lesion extending from C6 to Th8 level. Clinical symptoms and findings resolved with immunotherapy. In serological analysis, no antibodies related to various collagen diseases, anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody were detected. Anti-lactosylceramide (LacCer) antibodies were detected in the acute phase of serum and cerebrospinal fluid, with titers showing decrements in the recovery phase. The present case supports the notion that acute myelitis can occur as an anti-neutral glycolipid antibody-related disorder. Anti-neutral glycolipid antibodies should be examined in future pertinent cases of myelitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:33-36)

Key words: myelitis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), anti-neutral glycolipid antibody
