

症例報告

緩徐に進行する球麻痺症状を呈し、運動ニューロン疾患が疑われた 視神経脊髄炎関連疾患の1例

武田 清明^{1)2)*} 吉村 賢二¹⁾³⁾ 神吉 理枝¹⁾⁴⁾
森畑 宏一¹⁾ 中野 智¹⁾

要旨：症例は52歳女性。4か月の経過で緩徐に進行する嚥下・構音障害と舌萎縮を認めた。運動ニューロン疾患（motor neuron disease; MND）をまず疑ったが、神経伝導検査、針筋電図では異常はなかった。頭部MRIで延髄背側部に病変を認め、抗アクアポリン4抗体が陽性であったため、視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD）と診断した。NMOSDは、稀ながら本症例のように舌萎縮を伴う球麻痺症状が緩徐に進行する経過を呈することがある。緩徐に進行する球麻痺・舌萎縮の鑑別疾患としてNMOSDを挙げることは臨床上重要である。

（臨床神経 2019;59:139-143）

Key words：視神経脊髄炎関連疾患、抗アクアポリン4抗体、運動ニューロン疾患、難治性吃逆・嘔吐、舌萎縮

はじめに

視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD）は重度の視神経炎と長大な横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患である¹⁾。NMOSDは多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）との関連が議論されてきたが、2004年にNMOSDに特異なIgG（NMO-IgG）が発見され²⁾、さらにアストロサイトの足突起に高密度に発現する水チャネルタンパクであるアクアポリン4がその標的抗原であることが報告された³⁾。NMOSDの症状は一般的には数日から数週間の経過で進行するが⁴⁾、我々は4か月の経過で緩徐に進行し、また主症状が球麻痺症状や錐体路徴候など運動ニューロン疾患（motor neuron disease; MND）を疑うような経過をたどった症例を経験した。MNDとの鑑別を要したことから、診断上示唆に富んだ症例であったため報告する。

症 例

患者：52歳、女性

主訴：飲み込みにくい、しゃべりにくい、手足に力が入りにくい

既往歴：なし。

家族歴：なし。

現病歴：2015年12月より嚥下障害、2016年2月より構音障害・難治性の吃逆が出現し、緩徐に進行した。また食思不振・倦怠感も出現し、体重が52kgから47kgと3か月ほどで5kg減少した。同年3月下旬に精査目的でX病院に入院となり頭部MRIを含めて検査を実施されたが原因は不明で、上部消化管内視鏡検査や腹部CTから逆流性食道炎と診断されていた。また入院中に四肢筋力低下が出現し、退院時には歩行困難となり介助が必要となっていた。4月中旬に呼吸困難が出現し、Y病院に救急搬送となった。血液検査や胸部CTから誤嚥性肺炎として抗生剤が開始された。4か月ほどの経過で緩徐に進行する球麻痺症状・筋力低下からMNDを含めた神経疾患が疑われたため、精査加療目的で同日に当院に転院となった。

来院時現症：一般身体所見では、身長160cm、体重47kg、体温37.3℃、脈拍90回/分、SpO₂99%（酸素10l/分）、血圧130/81mmHgであった。呼吸音は右肺で減弱していた。

神経学的には、意識は清明で、両側で水平方向に衝動性眼球運動があり、注視方向性眼振も認めた。両側顔面表情筋の筋力は低下していた。咽頭反射は両側で消失し、口唇音、咽頭音の構音障害を認めた。舌萎縮がめだち、挺舌は歯列を超え一横指ほどで、左に偏倚していた。舌に明らかな

*Corresponding author: 大阪市立総合医療センター神経内科〔〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22〕

¹⁾ 大阪市立総合医療センター神経内科

²⁾ 現：国立病院機構京都医療センター脳神経内科

³⁾ 現：京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学

⁴⁾ 現：西宮協立脳神経外科病院神経内科

（Received August 10, 2018; Accepted December 29, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2019）

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001211

fasciculation は認めなかった。四肢の徒手筋力テストでは両上肢、両下肢の筋で4と筋力の低下を認めた。四肢の明らかな筋緊張の異常は認めなかったが、腱反射は亢進し、両側のHoffmann反射と足クローヌスはいずれも陽性であった。鼻指鼻試験で左右ともterminal tremorを認めた。右側優位で両側手掌の触覚、温痛覚の低下を認めた。

検査所見：末梢血液検査では白血球数9,100/ μ l, CRP 13.50 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 64.8 mmHg (酸素10 l/分), PaCO₂ 44.7 mmHgと酸素分圧の低下を認めた。血清angiotensin converting enzyme (ACE), 可溶性インターロイキン2受容体, 抗核抗体, 抗ds-DNA抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体はいずれも陰性であった。

入院2日目に施行した髄液検査では細胞数1/mm³ (単核球100%, 多形核球0%), 蛋白33 mg/dlといずれも上昇は認められず, IgG indexは0.72 (<0.8)であった。オリゴクローナルバンドは陰性で, ミエリン塩基性蛋白は31.2 pg/ml以下であった。同日に両側の正中・尺骨・橈骨・脛骨・腓骨・腓腹神経で実施した神経伝導検査, および胸鎖乳突筋と第一背側骨間筋, 外舌筋で実施した針筋電図では, 明らかな異常は認められなかった。

画像検査：入院2日目の頭部単純MRIではT₂強調像で延髄背側に高信号域が認められ, 翌日の造影MRIでは同病変の辺縁に淡い造影効果を認めた (Fig. 1)。

経過：数か月単位で緩徐に進行する球麻痺症状と筋力低下・体重減少に加え舌萎縮, 錐体路徴候を認め, さらに呼吸不全を呈していたことから, 鑑別疾患としてまずMNDを第一に挙げたが, 電気生理学的検査の結果からMNDは否定的となり, 頭部MRIの画像所見からNMOSDを疑った。

入院後も症状の進行が認められ, 呼吸状態が悪化したため入院第4日目に人工呼吸器管理となった。NMOSDに準じた治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日, 3日間投与)を開始したが症状の改善は限定的であった。そのため第7日目より単純血漿交換療法を開始し, 計7回施行

した。その間に舌運動, 筋力低下は徐々に改善を認め, 呼吸状態も改善したため第11日目に人工呼吸器を離脱した。

入院第14日目に血清中の抗アクアポリン4抗体がELISA法で6.9 U/ml (<5.0 U/ml)と陽性であることが判明し, Wingerchukによる診断基準に基づきNMOSDと診断した⁵⁾。第20日目より再度メチルプレドニゾロンパルス療法を3日間実施し, 第23日目からプレドニゾロン30 mg/日内服を開始した。症状増悪なく経過したため, 第48日目にプレドニゾロンを25 mg/日に減量した。その後も経過良好で, 第63日目に退院した (Fig. 2)。

考 察

本症例は4か月の経過で緩徐に進行する球麻痺症状, 四肢筋力低下が主症状であった。診察時には舌萎縮, 錐体路徴候を認め, さらに呼吸不全を認めたことから, 当初はMNDが疑われたが, 入院後の検査でNMOSDと判明した。本症例ではNMOSDの経過としては比較的長い経過である点や, 舌萎縮をきたした点など, MNDを示唆する臨床症状が認められた。一方で, 難治性吃逆などの最後野の症状を認め, かつ頭部MRIに症状に一致した病変があり, 血清中の抗アクアポリン4抗体が陽性であったことから, NMOSDと診断した。病変部と症状についてはFig. 3に示す通りで, 主に延髄背側部に病変を認めているが, 下端は一部延髄腹側部の錐体路にも病変が及んでいたことから, 筋力低下や錐体路徴候をきたしたと考えられる。

本症例のように初発症状出現から長期にわたり緩徐な経過を辿ることは, NMOSDにおいては非典型的とされる。Misuraらの報告では, 難治性吃逆・嘔吐 (intractable hiccup and nausea; IHN)を伴うNMOSDにおいて, 症状出現から治療を開始するまでの期間は, 8症例中7例が1か月未満で, 大多数が1~2週間の経過で進行 (うち2例は1週間の経過で進行し, 無治療で自然軽快した)⁴⁾しており, 今回のように4か月の経過

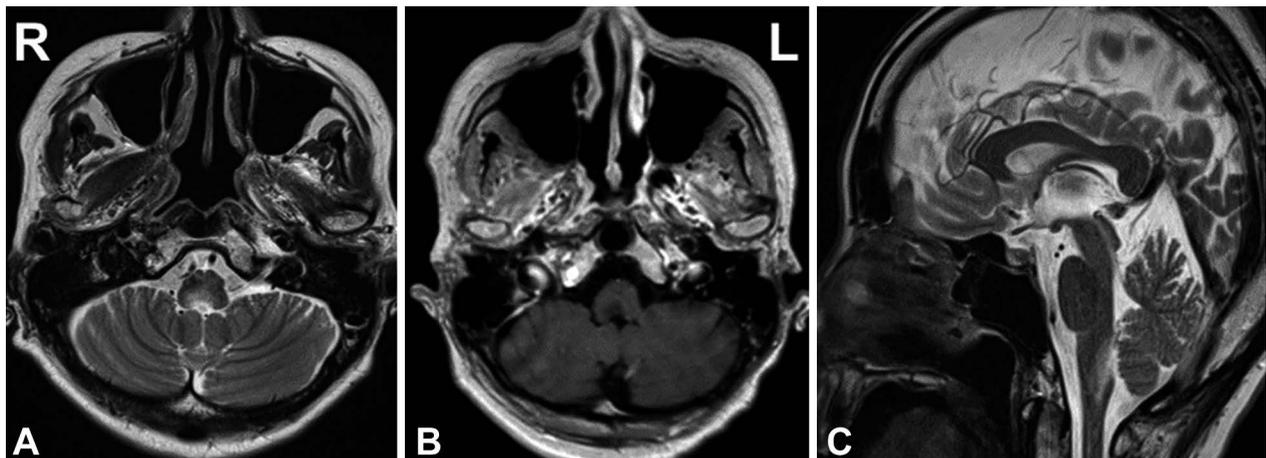


Fig. 1 Brain MRI on the 2nd day (A and C) and 3rd day (B) after admission.

A and C: Axial and sagittal T₂-weighted images (3.0 T; TR 5,000 ms, TE 87 ms), showing a high signal lesion at dorsal medulla oblongata. B: Axial gadolinium-enhanced T₁-weighted images (3.0 T; TR 500 ms, TE 12 ms), showing light enhancement around medullary lesion.

で症状が増悪した NMOSD は稀と考えられる。

また本症例の特徴として、舌萎縮も伴っていた点あげられる。NMOSD 患者では全体で約 21% の患者が延髄に病変がみられ、脳幹病変のなかでは最多である⁶⁾。症状は延髄下部の最後野病変に伴う IHN が有名だが⁴⁾、病変が延髄下部の背

側に位置する舌下神経核まで及ぶことで、舌下神経核の障害により舌萎縮もきたすと考えられる (Fig. 3)。頭部 MRI で延髄背側に病変を有し、舌萎縮をきたした NMOSD の症例は過去に 2 例報告されている⁷⁾。この 2 例と本症例を比較した表を Table 1 に示す。舌萎縮が認められた時点で、IHN や球麻痺

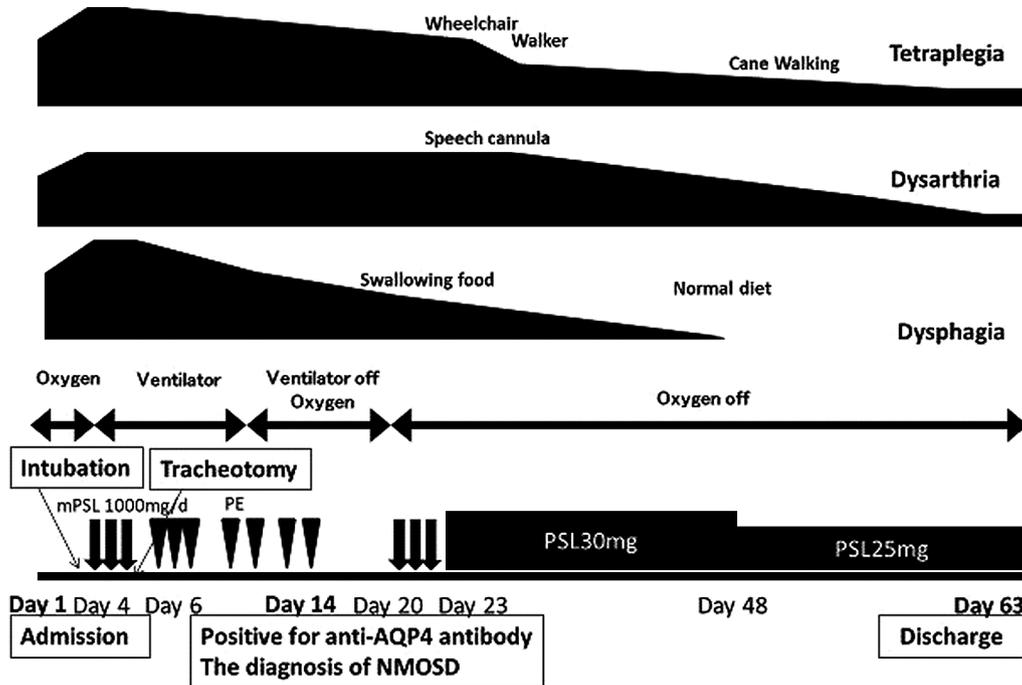


Fig. 2 Clinical course.

We diagnosed this patient as NMOSD because of her MRI, showing a medullary lesion and the presence of anti-aquaporin 4 antibody. On admission she received steroid pulse therapy (mPSL 1,000 mg/day DIV for three days), which showed only poor effect. She required intubation for mechanical ventilation. We conducted PE therapy seven times and her symptoms gradually improved thereafter. We started steroid pulse for three days again and internal use of PSL. NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorders, DIV: drip infusion in vein, mPSL: methylprednisolone, PE: plasma exchange, PSL: prednisolone.

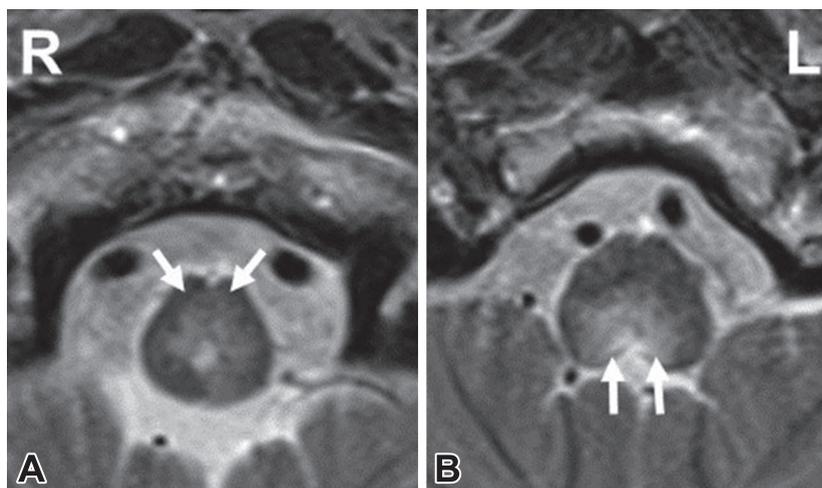


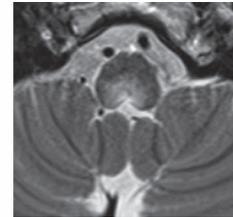
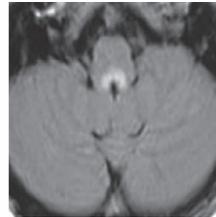
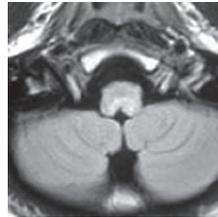
Fig. 3 Magnified images of medullary lesion on the 2nd day (A and B).

A and B: Axial T₂-weighted images (3.0 T; TR 5,000 ms, TE 87 ms), showing ventral medulla oblongata. These images show that medullary lesion involves bilateral pyramidal tracts (A, arrows) and hypoglossal nucleus (B, arrows).

Table 1 Three cases of NMOSD with tongue atrophy.

	Case1	Case2	Our case
Age/sex	17/F	51/F	52/F
Symptoms	IHN Hypogeusia	IHN	IHN Dysphagia
Durations	3months	3weeks	4months
Treatments	mPSL	mPSL PE	mPSL PE

MRI images



NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorders, IHN: intractable hiccup and nausea, mPSL: methylprednisolone, PE: plasma exchange.

症状の出現から1例目は3か月、2例目は3週間が少なくとも経過していた。この2例とも上記のNMOSDの進行期間と比較すると長期の経過であるため、舌萎縮をきたすほど神経の障害が長期に及んだとされる。いずれもNMOSDとしては珍しいとされているが、NMOSDは舌萎縮をきたしうる疾患であると認識することは重要である。

以上のように経過が比較的長く、舌萎縮を認め、来院時に呼吸不全状態をきたしていた点はNMOSDよりもむしろbulbar typeの筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)などのMNDを示唆するものである⁸⁾。NMOSDの場合は急性期治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法が第一選択とされ、症状の改善が乏しい場合は血漿交換療法を早期に開始する必要がある⁹⁾。よって診断確定のために速やかに血液検査、頭部MRI検査、筋電図検査などでMNDか、NMOSDかを鑑別する必要がある。

結 語

今回我々は4か月の経過で進行するNMOSDを経験した。緩徐に進行する球麻痺症状、筋力低下、体重減少が認められる点や、舌萎縮、錐体路徴候、呼吸不全を認めた点など、臨床的にはMNDが示唆されたが、頭部MRI検査、筋電図検査から否定され、最終的にNMOSDと診断した。NMOSDでも緩徐に進行する球麻痺症状・舌萎縮をきたす症例も認められるため、MNDを疑わせる経過をたどる場合でもNMOSDを鑑別に挙げる必要がある。

本報告の要旨は、第106回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) De Séze J, Kremer L, Collonques N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept. *Rev Neurol* 2016; 172:256-262.
- 2) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum auto-antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 3) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: A study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-1243.
- 4) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
- 5) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 6) Chan KH, Tse CT, Chung CP, et al. Brain Involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch neurol* 2011;68: 1432-1439.
- 7) Viswanathan S. Wasted tongue in neuromyelitis optica spectrum disorders due to hypoglossal nerve involvement. *Mult Scler* 2015;21:488-491.
- 8) Hillel AD, Miller R. Bulbar amyotrophic lateral sclerosis: patterns of progression and clinical management. *Head Neck* 1989;11:51-59.
- 9) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京:医学書院;2017. p. 182-183.

Abstract

A case of neuromyelitis optica spectrum disorders, with slowly progressive bulbar palsy, mimicking a motor neuron disease

Kiyooki Takeda, M.D.¹⁾²⁾, Kenji Yoshimura, M.D.¹⁾³⁾, Rie Kanki, M.D., Ph.D.¹⁾⁴⁾, Hirokazu Morihata, M.D., Ph.D.¹⁾ and Satoshi Nakano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka City General Hospital

²⁾Present address: Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

³⁾Present address: Department of Neurology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

⁴⁾Present address: Department of Neurology, Nishinomiya Kyoritsu Neurosurgical Hospital

A 52-year old woman first noted dysphagia four months before admission followed by dysarthria two months later. She then developed weakness of all limbs and became unable to walk. All these symptoms, associated with tongue atrophy, slowly progressed, leading to the initial clinical impression of a motor neuron disease, although her nerve conduction study and electromyography showed no abnormalities. Her brain MRI with T₂ weighted/diffusion weighted image (DWI)/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) revealed a high signal lesion located at dorsal medulla oblongata. She proved positive for anti-aquaporin 4 antibody, which confirmed the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). We conclude that NMOSD may initially present with progressive bulbar palsy and pyramidal tract disorder over a few months, mimicking a motor neuron disease. Awareness of this atypical presentation helps establish an early diagnosis of this treatable entity.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:139-143)

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders, anti-aquaporin 4 antibody, motor neuron disease, intractable hiccup and nausea, tongue atrophy
