## 症例報告

# 髄膜炎様症状で発症した視神経脊髄炎関連疾患が疑われる1例

大達 清美 $^{1/2}$ \* 飯尾滉太郎 $^{3}$  宇野研一郎 $^{1}$  川田 憲 $^{-1}$  冨本 秀和 $^{4}$ 

要旨:20歳女性. 1週間前から頭痛, 発熱, 嘔気があり受診した. 軽度の項部硬直以外に異常所見はなかった. 単核球優位の髄液細胞増多を認め, 髄膜炎疑いで入院した. 入院3日目に過眠となり, MRI にて両側視床下部と橋内側, 頸髄から胸髄髄内の広範な異常信号を認めた. 視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) を疑い, ステロイドパルス療法を施行したところ解熱し, 傾眠および MRI の異常信号が消失した. 視床下部病変を伴う NMOSD では髄膜炎様症状で発症することがあるため, 無菌性髄膜炎と考えられる患者でも. 早期の MRI 撮像が重要と考えられた.

(臨床神経 2019;59:736-739)

Key words: 視神経脊髓炎関連疾患, 髓膜炎, 視床下部

### はじめに

視神経脊髄症関連疾患(neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD)は、2015年に NMO 診断のための国際委員会(International Panel on NMO diagnosis; IPND)において提唱された概念 $^{1)}$ で、アクアポリン4(AQP4)に対する自己抗体陰性例の診断基準が含まれたことで診断感度が高まっている。今回我々は髄膜炎様症状で発症し、抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD を疑う患者を経験した。同様の症例報告について考察し、NMOSD 以外の可能性についても検討した。

### 症 例

症例:20 歳女性

主訴:頭痛,発熱,嘔気 既往歴:特記事項なし. 家族歴:特記事項なし.

現病歴:2017年7月,7日前から発熱,頭痛,嘔気があり,近医で感冒として非ステロイド性解熱鎮痛剤,抗生剤を処方されていたが,症状の改善がないため当科外来に紹介受診した.

初診時現症: 血圧 108/66 mmHg, 脈拍 77/min 整, 体温 39.1℃ と高熱を認めた. 一般身体所見では特記すべき異常所見は認

めなかった. 意識は清明で,軽度の項部硬直を認めたが,jolt accentuation と Kernig 徴候は陰性であった. 筋力低下,協調運動障害や感覚障害はなく,腱反射も左右差なく正常で,病的反射も陰性であった. 歩行も可能で,Romberg 徴候は陰性であった

検査所見:血液検査では白血球上昇 (12,400/μ) と CRP の 軽度上昇 (0.07 mg/dl) を認めたが、その他電解質や肝腎機能 検査では異常は指摘できなかった。髄液検査は細胞数(69/μ, 単核球 68/μ, 多形核球 1/μl),蛋白 44.1 mg/dl,糖 48 mg/dlで、単核球優位の細胞数増多を認めたが、頭部 CT では特記すべき異常所見を認めず、無菌性髄膜炎として入院した。髄液 HSV-PCR は後日陰性と判明し、オリゴクローナルバンド陰性で、IgG インデックスは 0.6 であった。髄液 IL-6 は 689 pg/ml と高値であった。

入院後経過:入院前に抗生剤が投与されており、白血球上昇を伴っていたため、empiricalに抗生剤(セフトリアキソンナトリウム 2g/日)と高張グリセロールを投与した。入院3日目に過眠を認め、解熱していないため、入院4日目に脳MRI(Fig.  $1A\sim D$ )を施行した。FLAIR 画像にて両側視床下部内側と左上小脳脚から橋内側、 $C2\sim 4$  頸髄内の高信号を認めた。入院5日目には胸部( $Th8\sim 11$  レベル)の締め付けるようなしびれ感を訴えた。診察では筋力低下はなく、Babinski 反射陰性であったが、膝蓋腱反射の亢進を伴った。脊髄 MRI

(Received May 9, 2019; Accepted August 27, 2019; Published online in J-STAGE on October 26, 2019) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001316

<sup>\*</sup>Corresponding author: 桑名市総合医療センター脳神経内科〔〒 511-0061 桑名市寿町 3 丁目 11 番地〕

<sup>1)</sup> 松阪中央総合病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 桑名市総合医療センター脳神経内科

<sup>3)</sup> 松阪中央総合病院循環器内科

<sup>4)</sup> 三重大学大学院医学研究科神経病態内科学

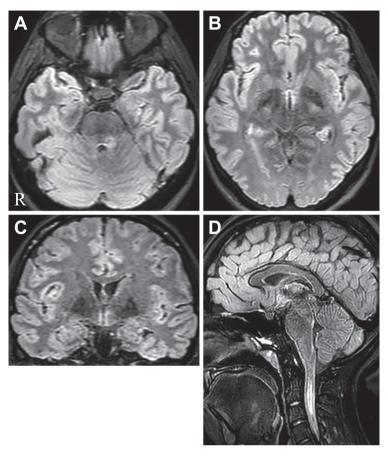


Fig. 1 Brain MRI.

FLAIR image shows high signal intensity at the left dorsal pons near the fourth ventricle (A: Axial), bilateral hypothalamus (B: Axial, C: Coronal), and cervical cord (D: Sagittal). (3.0 T; TR 6,000 ms, TE 376.593 ms).

(Fig. 2A, B) では上位頸髄 (C2~4) と、下位頸髄から胸髄 (C6~Th6) の髄内 T<sub>2</sub>WI 高信号 (一部造影効果あり) を認め たため、NMOSD、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelopathy; ADEM) を疑い。同日から ステロイドパルス療法を施行(メチルプレドニゾロン1g× 3日間)した. 開始直後から解熱し、過眠が消失した. 胸部の しびれ感も消失した. 入院8日目に胸部の掻痒感(Th3~5 レベル)を訴えたが、入院13日目からステロイドパルス2 クール目を行ったところ消失した. 入院 15 日目に撮影した 脳·脊髄 MRI では、異常信号は消失していた、その後の検査 結果では、抗 AQP4 抗体は ELISA 法、CBA 法ともに陰性で あった. また, 保存血清の抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体を測定したが、陰性であった。その他の自己抗 体では抗核抗体 40 倍(speckled パターン). 抗 SS-A·抗 SS-B· 抗 DNA・抗 Jo-1・抗 RNP・抗 Scl・抗セントロメア抗体・ MPO-ANCA・抗カルジオリピン IgG・抗 CL-β2GP・ループス アンチコアグラントは陰性であった. 2015 年に IPND が提唱 した NMOSD の診断基準 1) の主要項目 2 項目 (急性脊髄炎, 急性間脳症候群)と MRI における3椎体以上の横断性脊髄病

変,間脳病変が該当することから,抗AQP4抗体陰性のNMOSDを疑った.その後プレドニゾロンの漸減投与を継続しており,発症1年の段階で臨床的・画像的再発は認めていない.

#### 考察

本例は、頭痛、嘔気、高熱といった髄膜炎様症状で発症した NMOSD を疑った、血清抗 AQP4 抗体は CBA 法を含めて 陰性であったが、主要項目 2 項目(急性脊髄炎、急性間脳症候群)と MRI における 3 椎体以上の横断性脊髄病変、間脳病変の空間的多発を満たすことから NMOSD 診断基準に該当すると判断した。本例の髄膜炎様症状については、(1) ウイルス性髄膜炎が契機となり発症した NMOSD、(2) 感染を契機に発症した ADEM と(3)NMOSD の視床下部病変による体温調節障害の可能性を考えた。(1)について、過去には肺結核、H. pylori、大腸菌(E. Coli)、EB ウイルスや単純ヘルペスウイルス(HSV1、HSV2)感染と NMOSD 発症の関連性についての報告<sup>2)</sup>があるが、いずれも少数である。本邦でも肺炎後に発症した高齢の NMO 剖検例の報告がある<sup>3)</sup>、髄液所



Fig. 2 Spinal MRI.

 $T_2$ -weighted image shows a longitudinal hyper-intensity signal at the cervical cord (A: Sagittal, 3.0 T; TR 2,500 ms, TE 100 ms), a part of which shows gadolinium enhancement in the  $T_1$ -weighted image (B: Sagittal, 3.0 T; TR 500 ms, TE 10 ms).

見では、NMOSD は髄液細胞数・蛋白の上昇を伴うことがあり、髄液所見での鑑別は難しい。(2) については、発熱とともに急激な脳脊髄病変が出現しており、MRI の 3 椎体以上の脊髄病変やステロイドへの良好な反応性などから否定できないが、年齢が高いこと、左右対称の皮質下白質病変に乏しいことは非典型と考えた。Zhang  $6^{40}$ は、MS、NMO と ADEM の MRI 所見について比較しており、視床下部病変は NMO に多いとしている。また、本例は小児 ADEM での陽性率が高いと報告  $6^{10}$  されている抗 MOG 抗体も陰性であった。以上のことから私たちは  $6^{10}$  の可能性が高いと考えた。しかし、入院時に MRI が撮影できていないため、画像所見と発熱のタイミングが証明できていない.

過去に報告された視床下部病変を伴う NMOSD 症例を別表  $^{6)^{\sim 12)}$ にあげた(Table 1). 8 例中 2 例が発熱と頭痛を主症状としていた。また 4 例で抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH)が報告されていたが,本例では SIADH は合併していなかった。本例と類似した髄膜炎症状で発症していた 2 例は,頭痛出現から  $14\sim5$  日後に発熱や嘔気が出現していたが、いずれも SIADH の合併は報告されていなかった.無菌性髄膜炎様の経過であっても,NMOSD の可能性も考慮して,早期の段階で脳 MRI の確認が必要と考えられた.

謝辞: 抗 MOG 抗体を測定いただきました東北大学医学部神経内科学教室 高橋利幸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。

Table 1 Characteristic symptoms of NMOSD and suspected NMOSD with hypothalamic lesions.

case	reference	age	M/F	MRI findings	fever	headache	nausea	hypersomnia	LOC	SIADH	AQP4-IgG
1	Saito et al.69	39	F	Bil.thalamus, hypothalamus, basal ganglia	+	-	-	+	+	_	_
2	Sakai et al. <sup>7)</sup>	36	F	Bil.hypothalamus, cerebral cortex, striatum, right internal capsule, thalamus	-	_	-	_	+	+	+
3	Zhang et al.8)	20	F	medulla oblongata, bil.hypothalamus, Rt.posterior horn of lateral ventricle	+	_	+	-	-	-	_
4	Wang et al. <sup>9)</sup>	40	M	Rt.periventricle, corpus callosum, hypothalamus, cerebral peduncle, midbrain, upper pons	+	+	-	-	+	-	+
5	Wang et al. <sup>9)</sup>	38	F	around third ventricle, corpus callosum, bil.periventricle parenchyma, temporal lobe, thalamus, cerebellum, cerebellar peduncle	+	+	+	-	-	_	+
6	Nakano et al. <sup>10)</sup>	31	F	Bil.hypothalamus, cervical cord, Rt.middle cerebellar peduncle	+	_	+	+	-	+	+
7	Suzuki et al.11)	21	F	Bi.hypothalamus,	_	_	-	+	_	+	+
8	Nakajima et al. 12)	63	M	Lt.hypothalamus, cervical cord	_	-	-	-	_	+	+
9	our case	20	F	Bil,hypothalamus, pons, cervical $\sim$ thorathic cord	+	+	+	+	-	-	_

In case 3, the authors diagnosed anti AQP4 antibody negative opticospinal MS, however, our evaluation corresponded with the new criteria for NMOSD. NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorder, LOC: loss of consciousness, SIADH: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, AQP4-IgG: anti-aquaporin 4 antibody.

### 文 献

- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015:85:177-189.
- Zhong X, Zhou Y, Lu T, et al. Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder. J Clin Neuroscience 2018;47:14-19.
- 3) 佐藤俊一, 星 研一, 渡辺正秀ら. 先行感染後に発症した抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎 84 歳男性剖検例. 臨床神経 2011:51:583-589.
- 4) Zhang L, Wu A, Zhang B, et al. Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelopathy, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica. Mult Scler 2014;20:418-423.
- Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology 2017;89:900-908.
- 6) 斎藤奈穂子, 井上雅人, 蓮尾金博ら. 高体温, 過眠症を呈し MRI で両側視床下部病変をみとめたモダフィニルが奏功した39歳女性例. 臨床神経2014;54:550-555.

- 7) 酒井和香,松井尚子,藤田浩司ら. 抗利尿ホルモン分泌異常 症候群で発症し,橋中心・橋外髄鞘崩壊症を合併した視神経 脊髄炎関連疾患の1例. 臨床神経 2014:54:556-560.
- Zhang Y, Dong R, Fan H, et al. Hypothalamus syndrome in opticospinal multiple sclerosis. AJNR 2011;32:153-155.
- Wang JY, Wang K, Chen XW, et al. Meningoencephalitis as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. MSJ 2012;19:639-643.
- 10) 中野 健, 藤本武士, 福田安雄ら. 経過中に抗利尿ホルモン 不適合分泌症候群, 過眠を呈し, MRI で両側視床下部病変を みとめた視神経脊髄炎の1例. 臨床神経 2011;51:599-602.
- 11) 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. Arch Neurol 2012;69:1355-1359.
- 12) Nakajima H, Fujiki Y, Ito T, et al. Anti-aquaporin-4 antibodypositive neuromyelitis optica presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an initial manifestation. Case Rep Neurol 2011;3:263-267.

#### Abstract

## A case of suspected neuromyelitis optica spectrum disorder preceded by aseptic meningitis-like symptoms

Kiyomi Odachi, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Koutarou Iio, M.D.<sup>3)</sup>, Kenichirou Uno, M.D.<sup>1)</sup>, Norikazu Kawada, M.D.<sup>1)</sup> and Hidekazu Tomimoto, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Matsusaka Central General Hospital <sup>2)</sup>Department of Neurology, Kuwana City Medical Center <sup>3)</sup>Department of Cardiology, Matsusaka Central General Hospital <sup>4)</sup>Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

A 20-year-old woman was hospitalized after experiencing headaches, high fever, and nausea for 1 week. She was conscious and had no abnormal neurological findings or neck stiffness. Examination of her cerebrospinal fluid showed a pronounced elevation of mononuclear cells. She was admitted to our hospital with the diagnosis of meningitis and had hypersomnia 3 days later. Brain MRI (FLAIR) demonstrated high-intensity lesions at the dorsal pons, and bilateral hypothalamus and spinal MRI demonstrated longitudinal  $T_2$  high-intensity lesions extending from C2 to C4 and from C6 to Th6. We suspected neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and administered intravenous methylprednisolone after which her symptoms and MRI abnormalities improved immediately. Serum anti-aquaporin-4 antibody and antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibody were negative. Thus, it is important to perform MRI imaging early in the onset of aseptic meningitis due to numerous case reports of patients diagnosed with neuromyelitis optica or NMOSD with initial meningitis-like symptoms.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:736-739)

**Key words:** neuromyelitis optica spectrum disorder, meningitis, hypothalamus

.