

症例報告

Human leukocyte antigen (HLA) タイピングから神経 Sweet 病が疑われた
抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の 1 例竹内 陽介^{1)2)*} 幸崎弥之助¹⁾

要旨：症例は 73 歳男性。持続性吃逆，発熱に続き対麻痺が出現した。入院時に構音障害，完全対麻痺，両大腿以下の感覚脱失を認めた。頭部，脊髄 MRI で非対称性の白質，基底核，脳幹病変，多発する脊髄病変を認めた。抗 AQP4 抗体陰性，human leukocyte antigen (HLA)-B51 陰性，B54 陽性であった。皮疹を欠く神経 Sweet 病を念頭に 2 クールのステロイドパルスとプレドニゾン内服で加療した。吃逆は消失し第 30 病日には杖歩行が可能となった。後に血清抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性が判明した。皮疹を欠く神経 Sweet 病疑いの症例では抗 MOG 抗体関連疾患の可能性も考慮する必要がある。

(臨床神経 2020;60:51-56)

Key words：抗 MOG 抗体関連疾患，神経 Sweet 病，HLA タイピング，吃逆，SIADH

序 論

抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が陽性となる症例は抗 MOG 抗体関連疾患と呼ばれ，再発性の急性散在性脳脊髄炎や抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎が多いことが知られている¹⁾²⁾。しかし近年，上述以外に大脳皮質脳炎の報告も相次いでおり³⁾⁴⁾，臨床像や画像所見は非常に多彩で未だ流動的な疾患群と言える。一方，神経 Sweet 病でも中枢神経系の様々な部位に左右非対称，散在性に病巣を認める⁵⁾⁶⁾。

今回，我々は神経 Sweet 病に類似した臨床像を呈し，診断に苦慮した抗 MOG 抗体関連疾患の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：73 歳，男性

主訴：吃逆，両下肢の筋力低下

既往歴：白内障。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2018 年 6 月下旬（第 1 病日）に持続性の吃逆と嘔気が出現した。第 2 病日に 38°C 台の発熱を認め，熱中症の疑いで近医へ入院した。補液後も発熱が持続するため抗菌薬を開始されたが改善しなかった。第 4 病日に両下肢の筋力低下が出現し，第 5 病日には完全対麻痺となったため，精査

加療目的に同日当科入院した。

入院時現症：体温 37.3°C，脈拍 124/分，整，血圧 102/66 mmHg，SpO₂ 98%（室内気）。仙骨部に褥瘡を認めたが，その他に皮疹はなかった。口腔内アフタを認めず，針反応は陰性であった。神経学的には意識清明で，脳神経では持続性の吃逆，構音障害を認めた。視力は軽度低下していたが，以前より白内障を指摘されており，第 1 病日より前と比べて著変はなかった。運動系では，右上肢に拳上保持で回内する程度の軽度筋力低下を認め，両下肢は近位部，遠位部ともに徒手筋力テスト (MMT) 1 であった。感覚系では両大腿以下の表在覚脱失，異常感覚を認め，近位部と遠位部で差はなかった。協調運動は両上肢で拙劣，下肢は評価困難であった。腱反射は右上腕二頭筋，上腕三頭筋，腕橈骨筋で軽度亢進，両側膝蓋腱，アキレス腱で消失していた。下顎反射，口尖らし反射は陰性，Babinski 反射は右側で陽性であった。また，尿意切迫感を認めた。modified Rankin Scale (mRS) 5，Expanded Disability Status Scale (EDSS) 9.0 であった。

検査所見：血算，凝固系で白血球増多 (10,700/ μ)，D-dimer 上昇 (3.07 μ g/ml)，生化学で Na 低値 (131 mEq/l)，CRP 高値 (11.1 mg/dl) を認めた。プロカルシトニンは陰性であった。アンギオテンシン変換酵素の上昇はなく，膠原病や血管炎関連の自己抗体，抗サイログロブリン抗体，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体，抗 AQP4 抗体 (ELISA 法) はいずれも陰性であった。内分泌系では甲状腺機能の異常はなかった。低 Na 血

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構熊本南病院 [〒 869-0593 熊本県宇城市松橋町豊福 2338]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター脳神経内科²⁾ 独立行政法人国立病院機構熊本南病院脳神経内科

(Received August 24, 2019; Accepted September 26, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001360

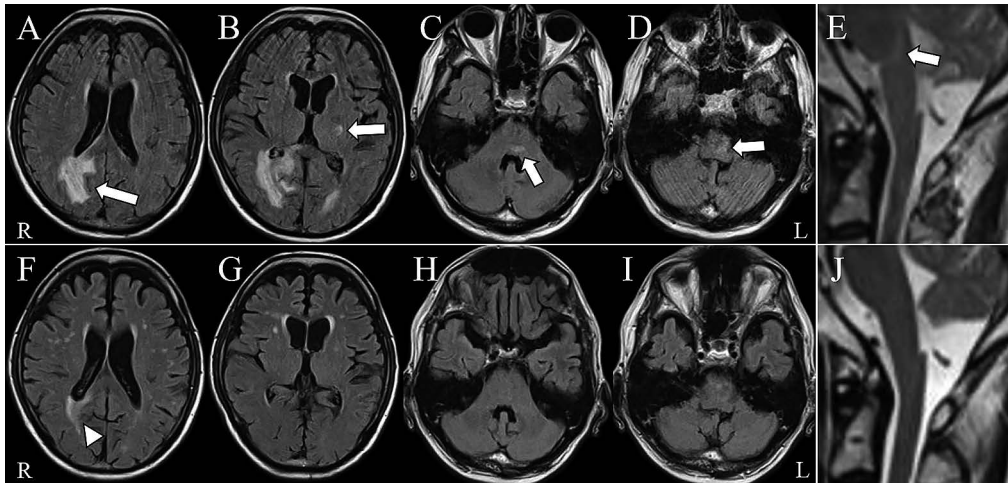


Fig. 1 Brain MRI findings before and after treatment.

Axial FLAIR and sagittal T₂-weighted brain MRI on admission shows high intensity lesions in the white matter of the occipital and posterior lobes (A, arrow), left side of the basal ganglia (B, arrow), and pons from dorsal side of the middle part to ventral side of the lower part (C-E, arrows). The lesions showed significant reduction on day 29 (F-J, arrowhead). FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

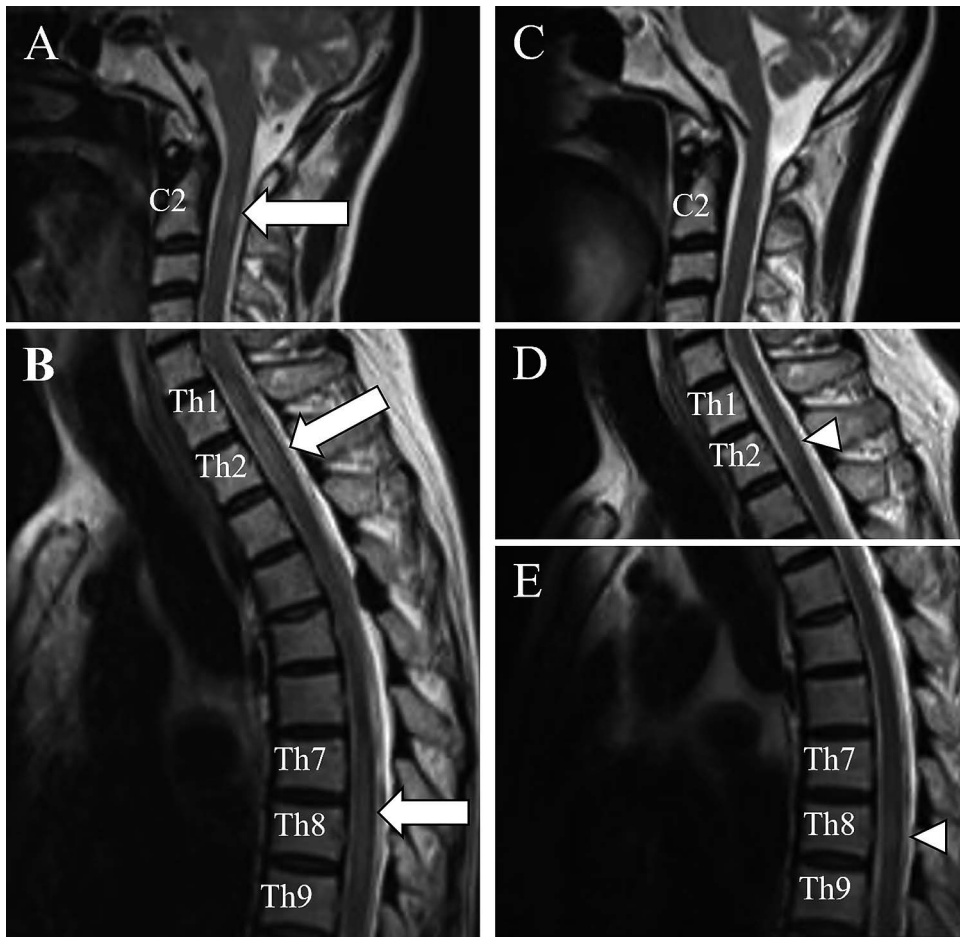


Fig. 2 Spinal MRI findings before and after treatment.

Sagittal T₂-weighted spinal MRI on admission reveals multiple high-intensity lesions with swelling in the cervical cord (C2; A, arrow) and thoracic cord (Th1-2, Th7-9; B, arrows). After steroid therapy, the lesions and swelling decreased (C-E, arrowheads).

症の存在下で抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone; ADH) の分泌は抑制されず (13.1 pg/ml), 尿中 Na 排泄は 160 mEq/l と持続し, 尿浸透圧上昇 (792 mOsm/kg/H₂O) を認めた. 脳脊髄液検査で単核球優位の細胞増多 (34/mm³), 蛋白上昇 (98 mg/dl) を認め, IgG index 0.58 と上昇なく, オリゴクローナルバンド陰性であったが, ミエリン塩基性蛋白は著明高値 (1,340 pg/ml) であった. 一般細菌, 抗酸菌, 真菌の培養はいずれも陰性で, 細胞診で悪性細胞を認めなかった. HLA タイピングは B51 陰性, B54 陽性であった (Cw1 は未評価).

前眼部の観察で明らかなブドウ膜炎を認めなかった. 持続性の吃逆のため, 眼底部の観察や中心フリッカー値の測定は困難であった. 経胸壁心エコーで左室壁運動の異常はなく, 疣贅の付着や心室中隔の菲薄化, 心室瘤を認めなかった. ホルター心電図で心伝導障害を認めなかった. 神経伝導検査を含む電気生理学的検査は未実施であった. 胸腹部単純 CT で肺野病変やリンパ節腫大, 悪性腫瘍, 感染源となり得る病変を認めなかった. 頭部単純 MRI で右優位に両側の頭頂葉, 後頭葉白質, 左内包後脚, 橋中部背側から下部腹側にかけて異常信号域を認めた (Fig. 1A~E). 明らかな視神経の腫大や視床下部の病変はなかった. 脊髄単純 MRI で頸髄 C2 および胸髄 Th1~2, Th7~9 にそれぞれ連続する異常信号域を認め, 同部位は腫大していた (Fig. 2A, B). 持続性の吃逆があり, 長時間の検査による苦痛を考慮して造影 MRI は実施しなかった.

入院後経過 (Fig. 3): 皮疹を欠く点が非典型的だが, 大脳白質, 基底核, 脳幹, 脊髄に多発する病変を認め, 抗 AQP4

抗体陰性, HLA タイピングで B51 陰性, B54 陽性であることから神経 Sweet 病を鑑別疾患の一つとして検討し, 第 7 病日よりステロイドパルス (methylprednisolone; mPSL 1,000 mg/日 × 3 日間) を実施した. 第 9 病日には吃逆は消失し, 下肢の水平運動が軽度可能となった. 第 14 病日から 2 回目のステロイドパルスを実施し, 第 17 病日から PSL 1 mg/kg 体重の内服を開始した. 第 20 病日の脊髄 MRI (Fig. 2C~E) で頸髄および胸髄病変は縮小し, 腫大も改善したため第 22 病日から PSL を漸減した. 第 29 病日の頭部 MRI (Fig. 1F~J) でも大脳白質, 基底核, 脳幹部の病変は著明に縮小していた. 第 30 病日には下肢筋力は MMT で右 4, 左 5 まで改善し, 杖歩行が可能となった. また, 徐々に下肢の表在覚も回復し, 異常感覚は軽減した (mRS 3, EDSS 3.5). 経過中, 視力の変化はなかった.

また, 低 Na 血症 (131 mEq/l) に関しては, 尿中の浸透圧, Na 排泄率が上昇し, 血中 ADH の非抑制から, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate ADH secretion; SIADH) が考えられた. 生理食塩水で補正を開始し, PSL 内服後には補正なしで 138 mEq/l まで改善, 以降は PSL 漸減中も血中 Na 値は低下することなく経過した.

リハビリテーションの継続目的に第 35 病日, 回復期病院へ転院した. 転院後, 血清抗 MOG 抗体陽性 (cell-based assay 法定性, コスミックコーポレーション [株] 会社) が判明し, 抗 MOG 抗体関連疾患と診断した.

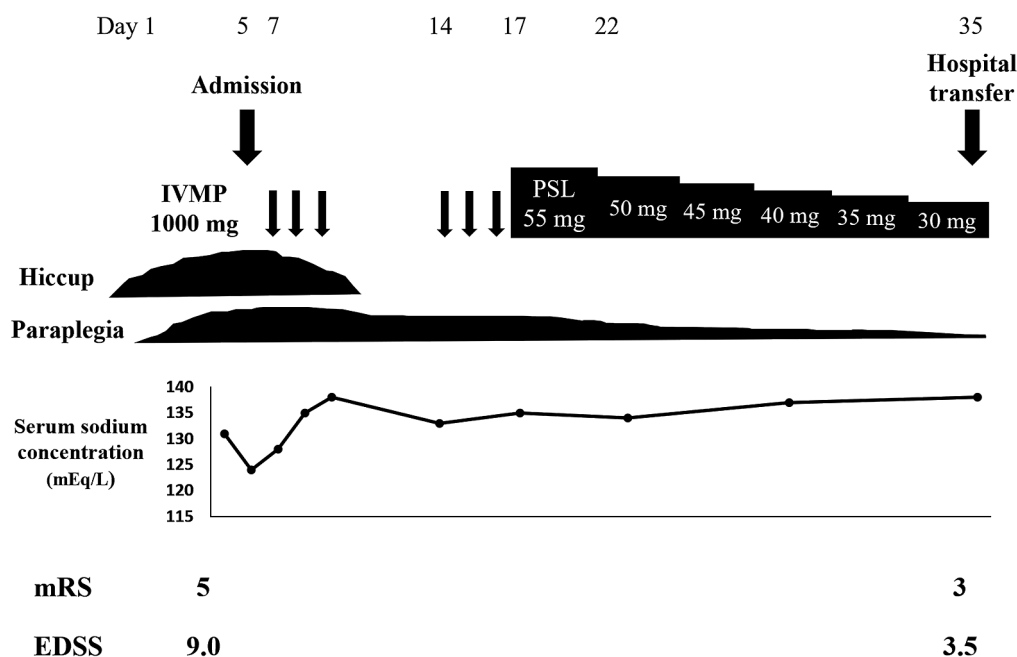


Fig. 3 Clinical course.

After intravenous methylprednisolone therapy (IVMP; 1,000 mg/day, 3 days), the hiccup disappeared, and he could move his legs slightly. Additional IVMP and oral prednisolone therapy (1 mg/kg) gradually improved the paraplegia to enable walking with a cane. Moreover, hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion also improved after steroid therapy. PSL; prednisolone, mRS: modified Rankin Scale, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

考 察

本例は特徴的な皮疹を欠く以外の臨床所見，治療経過は神経 Sweet 病に矛盾せず，HLA タイピングもそれを支持したが，後に血清抗 MOG 抗体陽性が判明し，診断に苦慮した 1 例である．神経 Sweet 病と抗 MOG 抗体関連疾患は，いずれもステロイド反応性の急性脳脊髄炎を呈し得るが，神経 Sweet 病では皮疹を認める点が両者の相違点である．しかし，神経 Sweet 病の約 12% で神経症状が皮疹に先行するとされており⁷⁾，鑑別に難渋する場合があると考えられる．

また，本例では SIADH を合併した点，持続性の吃逆を呈した点も特徴的であったが，SIADH を生じ得る視床下部の病変や，吃逆反射の中枢とされる延髄⁸⁾の病変は画像検査で確認されず，ともに病態は不明であった．

そこで，以下に神経 Sweet 病と抗 MOG 抗体関連疾患，両者の臨床像や診断に関して考察するとともに，本例における SIADH および吃逆の病態について検討した．

まず，神経 Sweet 病の診断では，Hisanaga らの診断基準⁵⁾が一般的に用いられている．臨床経過に加えて皮疹の病理学

的評価が主要項目として含まれるが，皮疹を欠く場合，HLA タイピングが重要視される．その背景として，神経 Sweet 病での HLA-B54 陽性率 (75%) は日本人全体における陽性率 (14%) と比べて有意に高い^{6,9)}ことが挙げられる．ただし診断に際しては，その他の脳脊髄炎の除外が必須である．本例は上述の診断基準では possible に相当するが，抗 MOG 抗体陽性から神経 Sweet 病の診断には至らなかった．

我々が渉猟した限り，神経症状が皮疹に先行し，HLA タイピングから神経 Sweet 病 (possible) と診断された既報告は 7 例^{10)~15)}あり，その特徴と本例の結果を Table 1 に示す．2 例¹⁰⁾¹¹⁾で神経症状出現の数年後に特徴的な皮疹を認めた．3 例¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾で病理学的診断が行われ (脳 1 例，皮膚 2 例)，主に血管周囲への好中球浸潤を認め，脳生検例¹⁵⁾でも明らかな脱髄所見はなかった．また，既報告の全例で HLA-B54, Cw1 陽性を認める一方，抗 AQP4 抗体陰性が確認された症例は 1 例¹⁵⁾に過ぎず，抗 MOG 抗体が測定された症例は 1 例もなかった．病理学的診断が未実施の 4 例^{12)~14)}に関しては，脱髄疾患の除外が不完全であり，本例と同様に抗 MOG 抗体関連疾患が混在している可能性がある．

Table 1 Cases of neuro-Sweet disease with neurological deficits before the manifestation of skin lesions.

Age, Sex	Clinical course	Neurological deficits	HLA typing	Anti-AQP4 antibody	Anti-MOG antibody	Abnormal lesions in MRI	Pathological diagnosis	Outcome of steroid therapy	Reference
32, M	Acute Recurrent	Seizure, diplopia	B54, Cw1	ND	ND	White matter, basal ganglia, hypothalamus, midbrain	Skin lesion (2 years after neurological deficits) Neutrophil infiltration in the dermis	Effective	10)
34, M	Subacute Recurrent	Disturbance of consciousness, diplopia, hemiparesis, truncal ataxia	B54, Cw1	ND	ND	White matter, basal ganglia, midbrain, pons	Skin lesion (5 years after neurological deficits) Neutrophil infiltration surrounding the small blood vessels	Effective	11)
51, F	Acute	Diplopia, dizziness, dysarthria, hemiparesis, cerebellar ataxia	B54, Cw1	ND	ND	Hypothalamus, midbrain, pons, medulla oblongata	NE	Effective	12)
42, F	Subacute	Disturbance of consciousness, hemiparesis, cerebellar ataxia	B54, Cw1	ND	ND	Caudate nucleus, cerebellar hemisphere	NE	Effective	12)
58, M	Chronic	Disturbance of consciousness, facial nerve palsy, dysphagia	B54, Cw1	ND	ND	White matter (atrophy of the hippocampus)	NE	Effective	13)
28, M	Chronic Recurrent	Psychosis, diplopia, dysarthria, weakness, dyskinesia	B54, Cw1	ND	ND	White matter, basal ganglia, pons (atrophy of the cerebral cortex and pons)	NE	Effective	14)
72, F	Subacute	Disturbance of consciousness, hemiparesis	B54, Cw1	negative	ND	White matter, basal ganglia, midbrain	Brain lesion Infiltration of neutrophils surrounded blood vessels	Effective	15)
73, M	Acute	Hiccup, dysarthria, paraplegia, anesthesia, spastic bladder	B54 (NE for Cw1)	negative	positive	White matter, basal ganglia, pons, spinal cord	NE	Effective	Present case

HLA: human leukocyte antigen, MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein, ND: not described, NE: not evaluated.

一方、抗 MOG 抗体関連疾患は上述のように多彩な臨床像を含んでおり、明確な診断基準はない。本例は経過と検査結果から視神経炎の併存は考えにくく、臨床像は急性散在性脳脊髄炎あるいは視神経脊髄炎関連疾患であり、抗 MOG 抗体関連疾患として矛盾しなかったが、HLA タイピングの結果に議論の余地があった。本例のように神経 Sweet 病に特徴的な HLA タイピングを呈した抗 MOG 抗体関連疾患はこれまで報告がなく、抗 MOG 抗体関連疾患と HLA-B54 との関連も示されていない。さらに、上述のように日本人全体の 14% で HLA-B54 が陽性であるため、本例において HLA-B54 が病態に関与していない可能性が考えられた。また、血液、髄液中インターロイキン-6 の測定により、HLA-B54 の病態への関与や、神経 Sweet 病と抗 MOG 抗体関連疾患の併存に関して推察できた可能性があるが、本例では未評価である。

次に、本例の SIADH 合併の病態に関して考察する。抗 MOG 抗体関連疾患と SIADH の合併例の報告はないが、同様の中枢神経系脱髄疾患である多発性硬化症や視神経脊髄炎では合併が散見される^{16)~21)}。本例のように MRI で視床下部の病変がない症例もあり²¹⁾、SIADH を合併した多発性硬化症の剖検例では視床下部の視索上核や室傍核にリンパ球浸潤、グリオシスを認めている¹⁶⁾。同様の病態が本例でも生じた可能性はあるが、それを示すには病理学的な検討を含む症例の蓄積が必要である。

最後に、本例における吃逆の発生機序に関して考察する。吃逆の反射弓は延髄網様体を中枢として、求心路は舌咽神経咽頭枝、遠心路は横隔神経、迷走神経とされ、これらの反射を視床下部などの上位中枢が抑制している²²⁾。吃逆を呈した抗 MOG 抗体関連疾患の報告は本例以外に 1 例あるが、やはり延髄に病巣を有していた²³⁾。一方で、延髄に病巣のない本例で吃逆を生じた機序としては、上述のごとく SIADH を合併したことから、何らかの視床下部の機能障害を生じていた可能性があり、吃逆反射の抑制が起らず、持続性の吃逆を生じたことが推定される。

以上から、神経 Sweet 病を示唆する中枢神経病変、HLA タイピングを認める一方で特徴的な皮疹を欠く場合、抗 MOG 抗体関連疾患の可能性も考慮する必要がある。また、抗 MOG 抗体関連疾患においても持続性の吃逆、SIADH を生じることがあるため注意すべきと考えられた。

※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) Reindl M, Pauli F, Rostásy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
- 2) 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.
- 3) Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, et al. Bilateral frontal cortex

- encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:534-536.
- 4) Fukushima N, Suzuki M, Ogawa R, et al. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. *Clin Neurol* 2017;57:723-728.
- 5) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease: Clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 6) 久永欣哉. 神経 Sweet 病. *日本内科学会雑誌* 2010;99:1815-1820.
- 7) 久永欣哉. 神経 Sweet 病の概念, 臨床症候, 診断基準. *神経内科* 2006;64:121-126.
- 8) Arita H, Oshima T, Kita I, et al. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett* 1994;175:67-70.
- 9) Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1988;124:1069-1073.
- 10) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-Sweet disease": benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. *Arch Neurol* 1999;56:1010-1013.
- 11) Kokubo Y, Kuzuhara S, Isoda K, et al. Nuro-Sweet disease: report of the first autopsy case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:997-1000.
- 12) Makimoto G, Manabe Y, Yamakawa C, et al. Two cases of possible neuro-Sweet disease with meningoencephalitis as the initial manifestation. *Neurol Int* 2012;4:5.
- 13) 仲谷利栄, 那波一郎, 川崎裕子ら. 遷延性意識障害にステロイドが著効し神経 Sweet 病の human leukocyte antigen (HLA) タイピングを示した若年性認知症の 1 例. *臨床神経* 2014;54:130-134.
- 14) 向井馨一郎, 田中真由美, 清野仁美ら. 進行性の経過を辿った神経 Sweet 病の 1 例. *精神科* 2014;25:680-684.
- 15) 中西悦郎, 澤村正典, 丸浜伸一郎ら. Human leukocyte antigen (HLA)-B54, Cw1 を有し, 脳生検により, 神経好中球病がうたがわれた 1 例. *臨床神経* 2015;55:13-17.
- 16) Sakai N, Miyajima H, Shimizu T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with multiple sclerosis. *Intern Med* 1992;31:463-466.
- 17) Liamis G, Elisaf M. Syndrome of inappropriate antidiuresis associated with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;172:38-40.
- 18) Tsui EY, Yip SF, Ng SH, et al. Reversible MRI changes of hypothalamus in a multiple sclerosis patient with homeostatic disturbances. *Eur Radiol* 2002;12:28-31.
- 19) Sabatino JJ Jr, Werner JK, Newsome SD. A rare case of hyponatremia from a hypothalamic lesion in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:662-665.
- 20) Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, et al. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics* 2008;122:1039-1047.
- 21) Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis may herald or accompany neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77:1644-1646.
- 22) 近藤 司. シャっくり(吃逆). *Clinical Neuroscience* 2005;23:464-465.
- 23) Akaishi T, Konno M, Nakashima I, et al. Intractable hiccup in demyelinating disease with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. *Intern Med* 2016;55:2905-2906.

Abstract**A case of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-related disease with human leukocyte antigen (HLA) positivity indicative of neuro-Sweet disease**Yosuke Takeuchi, M.D.¹⁾²⁾ and Yanosuke Kouzaki, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamotominami National Hospital

A 73-year-old man with a 5-day history of continuous hiccup, fever, and rapidly progressing paraplegia was admitted to our hospital. On admission, he exhibited dysarthria, complete paraplegia, and insentience of both lower limbs. Head and spine MRI showed abnormal, asymmetric lesions in the white matter, basal ganglia, and brainstem, and multiple spinal cord lesions. Test for serum anti-AQP4 antibody was negative. Evaluation of human leukocyte antigen (HLA)-B51 was negative; however, HLA-B54 was positive. Although skin lesions were absent, we considered neuro-Sweet disease and high-dose steroid therapy was initiated. The hiccup disappeared gradually, and he regained the ability to walk with a cane 30 days after the onset. Subsequently, the patient tested positive for serum anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. It is important to consider MOG antibody-related disease as potential diagnosis in patients exhibiting clinical features of neuro-Sweet disease except for the absence of skin lesions.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:51-56)

Key words: anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disease, neuro-Sweet disease, human leukocyte antigen typing, hiccup, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
