

両側視神経炎と三叉神経中枢性髄鞘病変を認め 多発性硬化症と考えられた 70 歳女性例

清水 文崇¹⁾ 水本 悠希¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：70 歳女性。2018 年に両側視神経炎と左三叉神経障害で入院した。血清と髄液の aquaporin 4 抗体陰性、myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体陰性、頭部 MRI で両側視神経の腫大と造影病変、左三叉神経 intramedullary trigeminal tract と起始部から 3 mm 末梢側に伸びて途絶する病変を認めた。Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder と多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) が鑑別に挙げたが、三叉神経中枢性髄鞘に局限した病変から MS と考え、フマル酸ジメチル投与により再発が抑制された。

(臨床神経 2022;62:157-160)

Key words：多発性硬化症、三叉神経中枢性髄鞘病変、両側視神経炎

はじめに

両側性視神経障害は視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder, 以下 NMOSD と略記) と多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) の双方で認められ、両者の鑑別は再発予防薬が大きく異なるため重要である。今回、我々は両側性視神経炎と顔面の感覚障害を呈し、aquaporin 4 (AQP4) 抗体陰性/myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陰性 NMOSD (seronegative NMOSD) と MS との鑑別を必要とした症例を報告する。頭部 MRI 所見から三叉神経中枢性髄鞘に局限した病変と考えられ、MS の診断に有用であった。

症 例

患者：70 歳、女性

主訴：両眼の視力低下、左顔面の感覚低下

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2018 年 2 月頃より左口唇、左頬部の触覚低下、違和感が出現し、1 日かけて次第に左顔面前頭部、眼輪部まで感覚異常が拡大した。6 日後に半日かけて左眼が見えなくなり、9 日後に起床時に右眼が全く見えなくなったことに気づいた。頭部 MRI で橋左側、左視床と両側視神経に異常信号を認めたため、当科に入院した。発症前に明らかな先行感染やワクチン接種はなかった。

入院時現症：一般身体所見は血圧 138/73 mmHg、脈拍 84/分、整、体温 36.7°C。神経所見では、左眼は失明、右眼は光覚弁、両側散瞳 (右 5.0 mm、左 4.5 mm)、対光反射は両側消失、顔面感覚は左前頭部、眼周囲、口角周囲で触覚痛覚低下があった。その他に異常はなかった。

検査所見：末梢血は WBC 6,620/ μ l、CRP 0.06 mg/dl で、各種自己抗体は陰性であった。血清・髄液ともに AQP4 抗体は陰性 (ELISA 法/CBA 法)、MOG 抗体は陰性 (CBA 法) であった。脳脊髄液検査では、細胞数 2/ μ l、蛋白 61.0 mg/dl、IgG Index 0.59 であり、オリゴクローナル IgG バンドは陰性、ミエリン塩基性蛋白は 2,000 pg/ml と高値であった。眼底検査で乳頭浮腫を認めた。頭部 MRI では両側視神経の視交叉以遠はほぼ全長にわたって腫脹し、造影効果を伴っていた。左視床に造影効果を伴う T₂ 高信号があり、左橋三叉神経起始部から 3 mm 末梢側に伸びて途絶する T₂ 高信号を認めた (Fig. 1)。頸髄/胸髄/腰髄 MRI では異常がなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：急性期治療としてメチルプレドニゾロンパルス (intravenous methylprednisolone pulse [IVMP] 1 g/day, 3 日間) を 2 クール施行した。単純血漿交換療法は本人が拒否されたため施行できなかった。IVMP 2 クール終了後に多型滲出性紅斑が出現したため、コハク酸アレルギーを疑ってデキサメタゾンパルスに変更して 3 クール追加した。IVMP 2 クール後から左顔面感覚障害は改善し始め、口角の違和感を残す程度へ軽減し、視力は両側光覚弁となった。デキサメタゾンパルス終了後には左眼は眼前 10 cm 指数弁、右眼は眼前 10 cm 手動弁まで改善した。31 病日に撮影した頭

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒 745-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

(Received June 26, 2021; Accepted September 21, 2021; Published online in J-STAGE on January 31, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001658

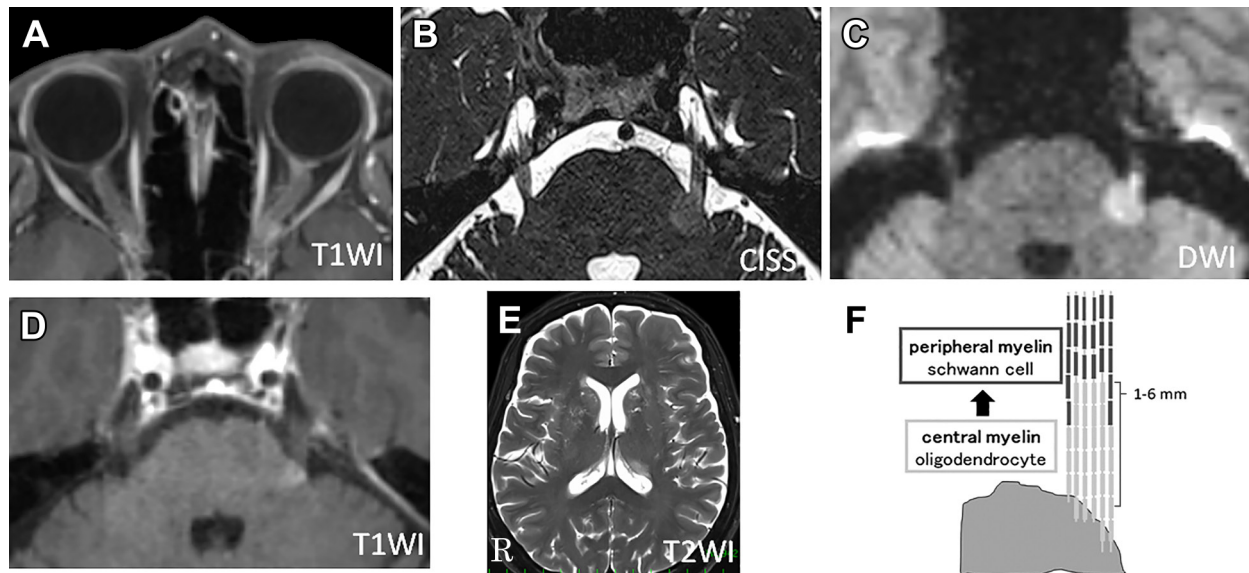


Fig. 1 Brain MRI findings in this patient.

(A) Swelling and contrast enhancement in the bilateral optic nerve on T₁-weighted image with gadolinium enhancement (T₁WI). (B)–(D) A high signal intensity on constructive interference in steady state (CISS) (B) and diffusion-weighted imaging (DWI) (C) and contrast enhancement on T₁WI (D) in the intramedullary tract and central myelin lesion of the trigeminal nerve. A high signal intensity of the trigeminal nerve 3 mm from the pons was observed. (E) A high signal intensity in the left thalamus on T₂WI. (F) Diagram modified from Ref 3 showing the central-peripheral myelin transitional zone in the trigeminal nerve.

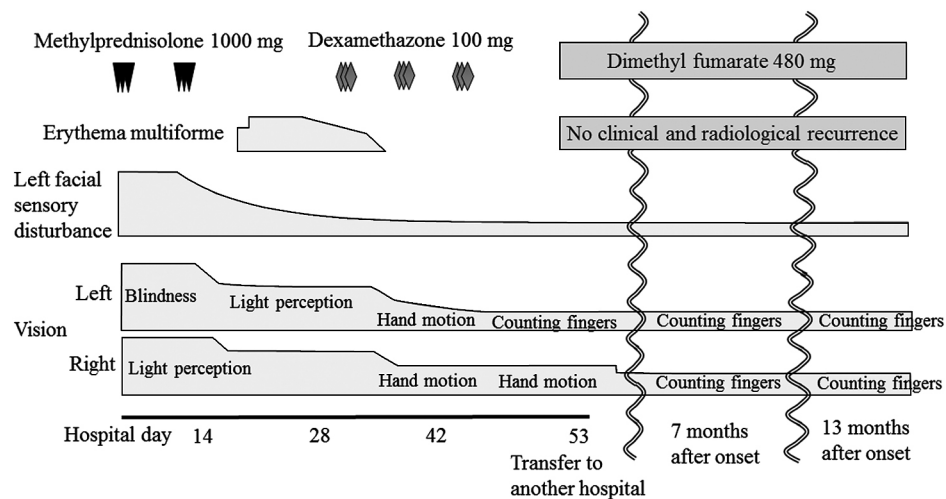


Fig. 2 Clinical course in this patient.

Following intravenous methylprednisolone or dexamethasone pulse therapy, the visual impairment and facial sensory disturbance were gradually improved. Since starting dimethyl fumarate, the patient had shown no clinical or radiological exacerbations.

部 MRI では両側視神経の T₂ 高信号は軽快し、視床病変は縮小、三叉神経病変は変化が無かった。53 病日で転院し、再発予防としてフマル酸ジメチル (dimethyl fumarate, 以下 DMF と略記) 480 mg/日の内服を開始した。発症 7 か月後に右眼視力は眼前 10 cm 指数弁へ改善し、頭部 MRI 所見もほぼ消失した。視覚誘発電位では左眼の P100 潜時が 126.9 ms と延長していた。発症 13 カ月後の時点で再発はみられていない。

考 察

本例は、両側視神経炎と左三叉神経中枢側病変がそれぞれ約 1 日で完成し、AQP4 抗体と MOG 抗体が血清・髄液ともに陰性であった。seronegative NMOSD と MS が鑑別疾患として考えられたが、頭部 MRI で中枢性髄鞘に局限した左三叉神経病変があること、脳脊髄液ミエリン塩基性蛋白高値であ

ることより MS の可能性がより高いと考えられた。発症前に先行感染やワクチン接種が無く、全身性の炎症所見が無かったこと、脊髄病変が無かったことから acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) は考えにくかった。本症例は McDonald2017 診断基準で脳室周囲と脳幹の 2 領域での病変を認め空間的多発性が確認されたが、再発間隔、オリゴクローナルバンド、MRI 所見から時間的多発性が確認できず clinically isolated syndrome (CIS) と診断した。

三叉神経痛や三叉神経領域の感覚障害は MS でよくみられる症状の一つで、MRI では橋内の三叉神経「intramedullary trigeminal tract」に一致した線状の高信号域がみられ、同部の脱髄が想定されている¹⁾。一方で、NMOSD でも MS より頻度が低いながらも MRI で「intramedullary trigeminal tract」の信号変化が報告されており、MS に特異的な所見では無いと考えられている²⁾。三叉神経は、脳幹から出て 1~6 mm 伸びた後に、神経髄鞘が中枢性髄鞘 (oligodendroglial myelin sheath, オリゴデンドロサイト) から末梢性髄鞘 (neurilemmal myelin sheath, シュワン細胞) に移行し、辺縁部から末梢性髄鞘へ移行することが知られている (Fig. 1F)³⁾⁴⁾。本例では左橋三叉神経起始部から 3 mm 末梢側に伸びて辺縁部から途絶していく T₂ 高信号を認め、三叉神経中枢神経髄鞘に局限し末梢性髄鞘には及んでいない病変と考えられた (Fig. 1B, C, F)。三叉神経中枢神経髄鞘, intramedullary trigeminal root とその周辺に及ぶ病変を認め、オリゴデンドロサイト障害が病態として考えられ、MS と診断する一助となった。これまでに NMOSD と鑑別を要する MS 症例で三叉神経中枢神経髄鞘病変が MS 診断の根拠とされた報告は無く、この着眼点は両者の鑑別に有用である可能性が示された。

本例は再発治療薬として DMF を選択した。DMF の再発寛解型 MS に対する効果は、年間再発率/EDSS で評価される身体機能障害の進行と脳 MRI での新規 T₂ 病変数での有効性が確認されており⁵⁾⁶⁾、最近では視神経炎での再発抑制効果も報告されている⁷⁾。DMF の作用機序としては、Nrf2 抗酸化経路の活性化を介して、血中総リンパ球数を減少させ、特に CD8 陽性 T 細胞、炎症性サイトカインを放出する Th1/Th17 細胞を減少させ、抗炎症作用がある Th2/制御性 T 細胞のリンパ球における割合を増やす作用が報告されている⁸⁾。一方で、NMOSD に DMF を投与すると症状が増悪した症例が報告されている⁹⁾。DMF が NMOSD を増悪させるかについてはまだ分かっていないが、その病態としては DMF 投与により生じた Th1/Th17 細胞のアンバランスが液性免疫を誘導し AQP4 抗体産生を促す機序が想定されている¹⁰⁾。NMOSD の再発予防としては副腎皮質ステロイド、アザチオプリンが選択され

る。本例では MS を考えて DMF を投与し臨床的再発が 13 か月抑制されているが、今後 AQP4 抗体の陽転化が無いかを経時的に観察する必要がある。

本論文の要旨は、第 106 回日本神経学会中国・四国地方会 (2019 年 6 月 29 日、米子) にて発表した。

謝辞：血清・髄液の AQP4 抗体、MOG 抗体を測定頂きました東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座 金子仁彦先生、高橋利幸先生に深謝致します。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Nakashima I, Fujihara K, Kimpara T, et al. Linear pontine trigeminal root lesions in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging studies in 5 cases. Arch Neurol 2001;58:101-104.
- 2) Sugiyama A, Mori M, Masuda H, et al. Trigeminal root entry zone involvement in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. J Neurol Sci 2015;355:147-149.
- 3) Peker S, Kurtkaya O, Uzün I, et al. Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. Neurosurgery 2006;59:354-359.
- 4) Nomura K, Ryu H, Ohno K, et al. Varying length of central myelin along the trigeminal nerve might contribute to trigeminal neuralgia. Clin Anat 2019;32:541-545.
- 5) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-1107.
- 6) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-1097.
- 7) Zyla K, Larabee CM, Georgescu C, et al. Dimethyl fumarate mitigates optic neuritis. Mol Vis 2019;25:446-461.
- 8) Mills EA, Ogronnik MA, Plave A, et al. Emerging understanding of the mechanism of action for dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis. Front Neurol 2018;9:5.
- 9) Popiel M, Psujek M, Bartosik-Psujek H. Severe disease exacerbation in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder during treatment with dimethyl fumarate. Mult Scler Relat Disord 2018;26:204-206.
- 10) Kira JI. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? Mult Scler 2017;23:1300-1302.

Abstract

A patient with multiple sclerosis who developed bilateral optic neuritis and central trigeminal myelin lesionFumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuki Mizumoto, M.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

A 70-year-old woman was admitted to our hospital due to bilateral optic neuritis and left facial sensory disturbance that became exacerbated over 10 days. Both serum and cerebrospinal fluid (CSF) were negative for aquaporin 4 antibody and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody. A high level of myelin basic protein (MBP) in her CSF was observed. Brain MRI showed a high T₂ signal and contrast enhancement of the bilateral optic nerve, intramedullary tract and central myelin lesion in the trigeminal nerve. After intravenous methylprednisolone pulse therapy, her visual impairment and facial sensory disturbance gradually improved. She was diagnosed with clinically isolated syndrome, based on 2017 McDonald criteria. A diagnosis of multiple sclerosis (MS) was suspected due to the trigeminal myelin lesion confined to the central myelin portion and high level of MBP in the CSF. Treatment with dimethyl fumarate has been effective for preventing recurrence in 13 months in this patient. The central-peripheral myelin transitional zone at the trigeminal nerve is located 1–6 mm from the pons, where central myelin changes to the peripheral myelin. This patient showed a high T₂ signal at the trigeminal nerve 3 mm from the pons on MRI, suggesting the involvement of a central trigeminal myelin lesion. Findings of a central trigeminal myelin lesion on MRI may aid in differentiating between MS and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:157-160)

Key words: multiple sclerosis, central trigeminal myelin lesion, bilateral optic neuritis
