

症例報告

原発性胆汁性胆管炎を合併した視神経脊髄炎スペクトラム障害の1例： 12年間の経過観察

坂井 利行^{1)*} 近藤 昌秀¹⁾ 川名 陽介¹⁾ 井上 隆一¹⁾

要旨：51歳女性。38歳時に頭痛と排尿障害が出現し大脳と頸髄病変を認め、発症2か月後に胸髄病変、6か月後と9か月後に頸髄病変を認めたがいずれもステロイドパルス療法にて軽快した。39歳時から胆管系酵素が上昇し始め、40歳時に右視神経炎を、41歳時に頸髄と胸髄病変を認めた。51歳時にふらつきと排尿障害が亜急性に出現し脳幹病変と3椎体に及ぶ頸髄病変を認め、抗アкваポリン4抗体（anti-aquaporin 4 antibody, 以下抗AQP4抗体と略記）、抗ミトコンドリアM2抗体（anti-mitochondrial antibody subtype M2, 以下AM2抗体と略記）と抗核抗体が陽性と判明した。本例は抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害とAM2抗体陽性原発性胆汁性胆管炎を同時期に合併した本邦最初の症例で、両疾患に共通する発症要因としてinterleukin-6, 形質芽細胞と細胞傷害性T細胞の関与が推定された。

（臨床神経 2022;62:190-197）

Key words：視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、自己抗体、interleukin-6（IL-6）、形質芽細胞

はじめに

視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorders, 以下NMOSDと略記）¹⁾では、自己免疫性機序により視神経と脊髄を中心に中枢神経系に炎症性疾患を生じ、抗アкваポリン4抗体（anti-aquaporin 4 antibody, 以下抗AQP4抗体と略記）は診断特異度が高いことが特徴的である。NMOSD発症に際しては抗AQP4抗体のみならず補体²⁾³⁾、interleukin-6（以下IL-6と略記）⁴⁾及び細胞傷害性T細胞（cytotoxic T lymphocyte, 以下CTLと略記）³⁾⁵⁾の関与が推定されている。

一方、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, 以下PBCと略記）⁶⁾は、非化膿性破壊性胆管炎と肝小葉間胆管破壊が特徴的で、病態として同様に自己免疫性機序が推定され、抗ミトコンドリア抗体 subtype M2（anti-mitochondrial antibody subtype M2, 以下AM2抗体と略記）の診断特異度が高い。胆管上皮においてIL-6等のサイトカイン⁷⁾やCTL⁸⁾⁹⁾の関与が重要視されている。

NMOSDとPBCはそれぞれ他の自己免疫疾患を随伴することとも知られているが、抗AQP4抗体陽性NMOSDとAM2抗体陽性PBC合併例の報告は極めて稀有であり¹⁰⁾、これまでに本邦での報告はない。本例は抗AQP4抗体陽性NMOSDと

AM2抗体陽性PBC合併を同時期に認めたことが特異的である。その概要を報告し推定される病態に関して考察を加える。

症 例

患者：51歳。女性

主訴：頭痛、ふらつき、排尿障害

既往歴：小学生時 右股関節脱臼。

現病歴（Fig. 1）：38歳時に頭痛、排尿障害と便秘が亜急性に出現し、頭部magnetic resonance imaging（MRI）拡散強調画像（diffusion weighted image, 以下DWIと略記）（Fig. 2A）とT₂強調画像（T₂ weighted image, 以下T₂WIと略記）（Fig. 2B）で左側頭葉深部白質に高信号域を、頸髄MRI T₂WI（Fig. 2C～E）でC4とC6レベルに高信号域を認めた。抗核抗体（anti-nuclear antibody, 以下ANAと略記）は40倍未満、SS-AとSS-Bは陰性であった。髄液検査では、細胞数が249/μlと増加し蛋白は38 mg/dlと正常であった。原因の特定はできなかったが、多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下MSと略記）等の脱髄疾患やウイルス性髄膜炎を疑い、経静脈的メチルプレドニゾロン（intravenous methyl prednisolone, 以下IVMPと略記）1 g/日を3日間投与のステロイドパルス療法とアシクロビルを投与したところ奏効した。後日の検査結果に

*Corresponding author: 済生会松阪総合病院脳神経内科〔〒515-8557 三重県松阪市朝日町1区15-6〕

¹⁾ 済生会松阪総合病院脳神経内科

(Received July 12, 2021; Accepted September 27, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001668

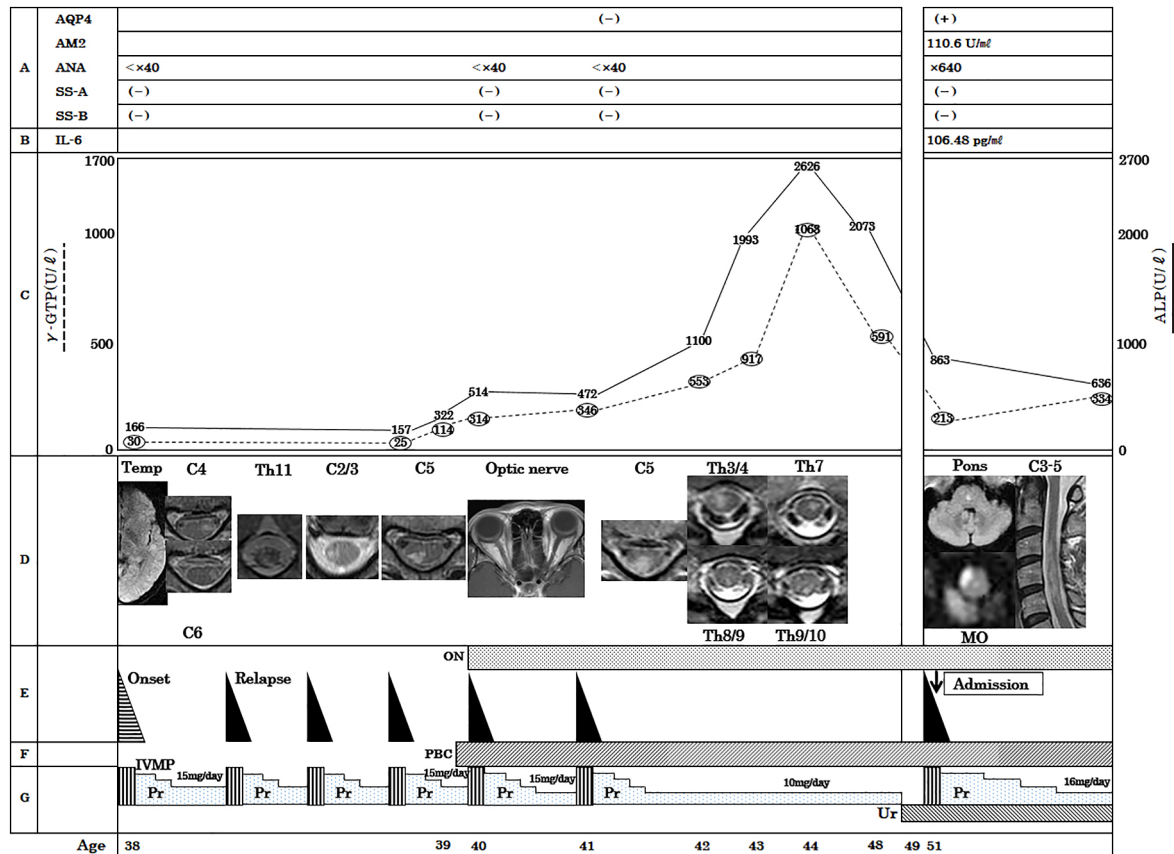


Fig. 1 Clinical course of the present case.

The A row shows the changes in the levels of serum autoantibodies. At the age of 51 years, she underwent serological testing for autoantibodies, which was positive for AQP4, AM2, and ANA. The B row shows the level of IL-6 in the cerebrospinal fluid. The C row shows the transitions of the serum levels of biliary enzymes. The serum levels of γ -GTP and ALP began to elevate at the age of 39 years, and they markedly elevated after the age of 40 years. The D row shows MRI findings of the brain, orbita and spinal cord. The E row shows the course of the NMOSD. The F row shows the course of the PBC. The G row shows the treatment progression. Each time the patient develops neurological symptoms, administration of a course of IVMP for three days (1 g/day) results in improvement of her symptoms but optic neuritis. At the age of 49 years, she was prescribed ursodeoxycholic acid for PBC in another hospital. At present, she remains in good condition with oral prednisolone (16 mg/day).

[Abbreviations] APQ4, anti-aquaporine 4 antibody; AM2, anti-mitochondrial antibody subtype M2; ANA, anti-nuclear antibody; IL-6, interleukin-6 in the cerebrospinal fluid; Temp, left temporal white matter; MO, medulla oblongata; ON, optic neuritis; PBC, primary biliary cholangitis; IVMP, intravenous methylprednisolone; Pr, prednisolone; Ur, ursodeoxycholic acid.

においてオリゴクローナルバンドと HSV-IgM は陰性であった。38 歳時発症の 2 か月後に両下肢しびれをきたし胸髄 MRI T₂WI (Fig. 3A, B) で Th10 と Th11 レベルに高信号領域を、6 か月後に右頸部～肩部のしびれをきたし頸髄 MRI T₂WI (Fig. 3C, D) で C2 と C3 レベルに高信号域を、9 か月後に右手のしびれをきたし頸髄 MRI T₂WI (Fig. 3E, F) で C4 と C5 レベルに高信号域を認めた。これらの症状は IVMP にて後遺症を残すことなく軽快した。その後はプレズニゾロン 50 mg/日から漸減し経口プレズニゾロン 15 mg/日で維持した。

中枢神経症状発現 1 年後の 39 歳時から、 γ -GTP 35 U/l, ALP 329 U/l と胆管系酵素が上昇し始め、40 歳時から γ -GTP 314 U/l, ALP 514 U/l とさらに上昇するようになった。40 歳時に右眼痛と右視力低下が急性に出現し、眼窩 MRI T₁強調

画像造影検査 (Fig. 4A, B) において右視神経の軽度腫脹と造影効果が認められ、右視神経炎と診断された。IVMP を施行されたが右眼は指数弁 (30 cm) の後遺症を残した。41 歳時に右手、腹部と両側大腿部にしびれ感が出現した。頸髄 MRI T₂WI (Fig. 5A) において C4 と C5 レベル (Fig. 5B) に高信号域を、胸髄 MRI T₂WI (Fig. 5C) において Th3/4 レベル (Fig. 5D), Th7 レベル (Fig. 5E), Th8/9 レベル (Fig. 5F) と Th9/10 レベル (Fig. 5G) に高信号域を認めた。この時点において ANA は 40 未満で、抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体はともに陰性であり、抗 AQP4 抗体 (M1 抗原を用いた live cell-based assay 法、以下 CBA 法と略記) は陰性であった。IVMP を施行したところ症状は軽快し、病状安定後に経口プレズニゾロン 10 mg/日で維持した。しかし、48 歳時に当科を受診しなく

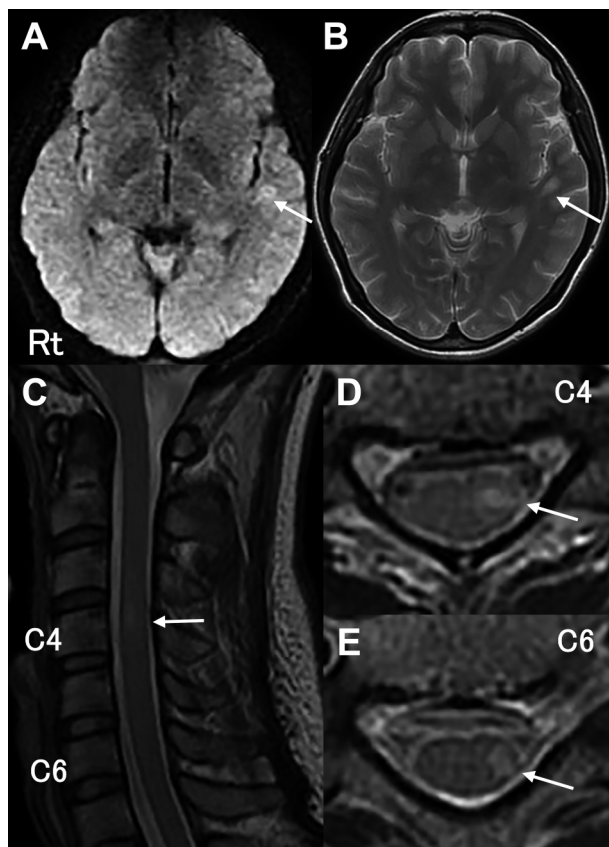


Fig. 2 Brain and spine MRI findings at the age of 38.

Axial DWI (A) and T₂WI (B) on brain MRI at the age of 38 revealed high signal intensities in the left temporal white matter (arrows). A: (1.5 T: TR 8,000 ms, TE 74 ms, b value = 1,000 sec/mm²). B: (1.5 T: TR 4,100 ms, TE 90.44 ms). Sagittal T₂WI on cervical spine MRI at the age of 38 (C) revealed high signal intensity in the spinal cord on C4 vertebral level (arrow). C: (1.5 T: TR 2,500 ms, TE 84.864 ms). Axial T₂WI on cervical spine MRI at the age of 38 revealed high signal intensities in the spinal cord on C4 (D) and C6 (E) vertebral levels (arrows). D and E: (1.5 T: TR 2,616.66 ms, TE 98.23 ms). [Abbreviations] DWI, diffusion weighted image; T₂WI, T₂ weighted image.

なった。49歳時、肝障害のため近隣病院の消化器内科を受診し、PBCが疑われウルソデオキシコール酸を投与された。

51歳時に頭痛とふらつきが亜急性に出現し尿閉もきたすようになったため、当院へ救急搬送され即日当科へ入院した。

一般身体所見：眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に肉眼的黄疸を認めなかった。顔面と胸部腹に異常なく、両側下腿に浮腫を認めなかった。

神経学的所見：意識レベルは清明で、失見当識は認めなかった。脳神経系では、視力は右が指数弁（30 cm）、左が1.0であり、眼球運動に制限なく眼振はみられなかった。四肢において徒手筋力テストで両側上肢が5/5、下肢は右側が4/5（右側股関節脱臼後遺症による筋力低下）で左側が5/5であった。腱反射は両側膝蓋腱反射が軽度亢進し両側アキレス腱反射は

正常で、Babinski徴候が両側陽性であった。指鼻試験と膝踵試験による協調運動機能には異常がなかったが、Romberg徴候は陽性であり体幹失調と考えられた。四肢と体幹の感覚系は異常がなく、尿閉と便秘を認めた。

入院時検査所見：血液検査では、白血球数 7,900/μl、総リンパ球数 1,680/μl、血色素 HGB 13.7 g/dl、C反応性蛋白 0.54 mg/dl、総ビリルビン 1.9 mg/dl、AST 92 U/l、ALT 82 U/l、γ-GTP 224 U/l 及び ALP 904 U/l であった。甲状腺機能は正常で、RF は陰性であった。自己抗体では ANA が 640 倍と上昇し、AM2 抗体 110.6 U/ml 及び抗 AQP4 抗体（M23 抗原を用いた enzyme-linked immuno-sorbent assay 法、以下 ELISA 法と略記）8.4 U/ml と陽性を示した。抗 AQP4 抗体は M23 抗原を用いた CBA 法においても陽性を示した。抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体は CBA 法において陰性であった。抗 dsDNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体、抗 CCP 抗体と抗 LKM1 抗体は陰性であった。C3 170 mg/dl、CH50 58 と軽度増加し、C4 27.5 と基準値内であった。可溶性 IL-2R 227 U/ml、IL-6 8 pg/ml 未満、tumor necrosis factor-α（以下 TNF-α と略記）1.3 pg/ml、チミジンキナーゼ 5.3 U/l であった。髄液検査では細胞数 9/μl、蛋白 41 mg/dl、IgG index 0.42 で、オリゴクローナルバンドは陰性であったが、ミエリンベースック蛋白 500.8 pg/ml 及び IL-6 は 106.48 pg/ml と高値⁴⁾を示した。

頭部 MRI DWI において橋（Fig. 6A）と延髄（Fig. 6B）に高信号域を、fluid-attenuated inversion recovery（Fig. 6C, D）で両側大脳白質に散在性の高信号域を認めた。頸髄 MRI T₂WI（Fig. 6E, F）で C3～C5 レベルの3椎体及び高信号域を認めた。胆・膵 MRI+MRCP では肝変形、一部の肝内胆管壁不整と多発性胆石を認めた。大脳誘発検査では聴性脳幹反応と正中神経刺激による上肢短潜時体性感覚誘発電位は異常なかったが、視覚誘発電位において右側は誘発不能で、左側では N75 潜時が 89 ms、P100 潜時が 112 ms と軽度延長を認めた。中心フリッカー値は右側が測定不能であり、左側が 39 Hz であった。視力は右側が指数弁（30 cm）で、左側が 1.0 であった。

入院後経過（Fig. 1）：IVMP 1 g/日を入院当日から3日間連日投与した。体幹失調と排尿障害は IVMP 後6日、排便障害は IVMP 後11日に回復した。後療法としてプレドニゾロン 50 mg/日を経静脈的に投与し、その後漸減し経口剤に切り替えた。現時点において経口プレドニゾロン 16 mg/日を内服中であり、再発はみられない。この時点において、mini-mental state examination は 24/30 点と年齢に比しやや低下を示しており軽度認知障害が疑われた。Expanded disability status scale は 5.0 であった。IVMP 後に AST 147 U/l、ALT 261 U/l、γ-GTP 414 U/l 及び ALP 1006 U/l と上昇を示したが、5か月後には AST 70 U/l、ALT 84 U/l、γ-GTP 327 U/l 及び ALP 613 U/l に低下した。

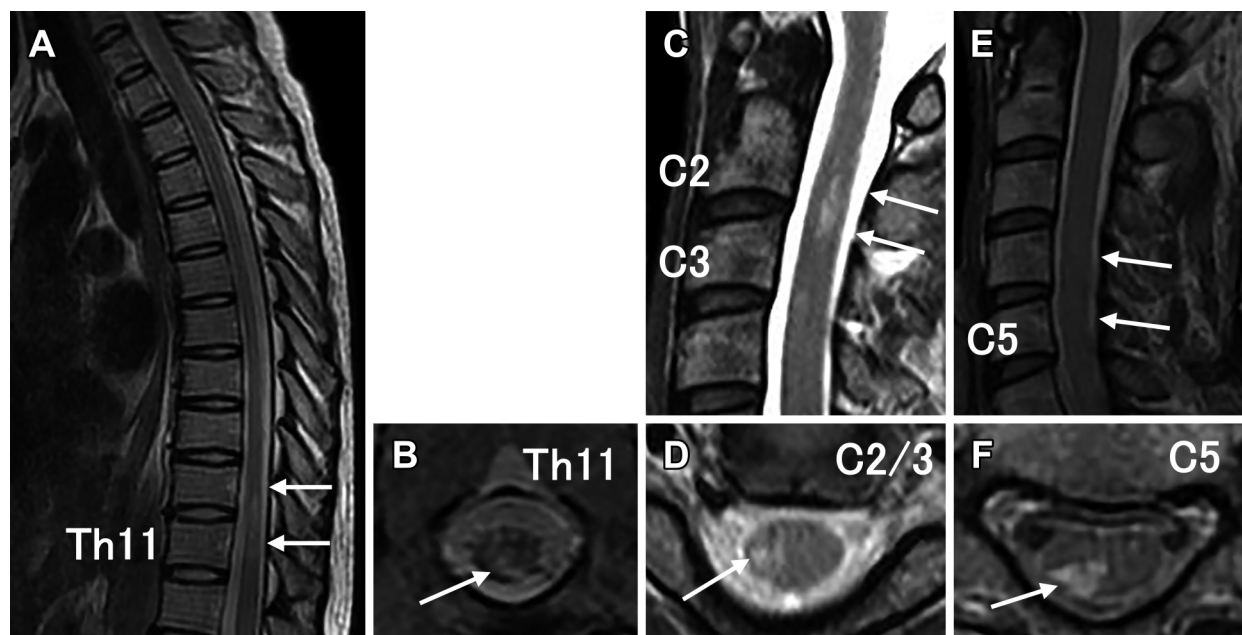


Fig. 3 Spine MRI findings 2, 6 and 9 months after the initial event.

Sagittal T₂WI on thoracic spine MRI 2 months after the initial event (A) revealed high signal intensity in the spinal cord between Th10 and Th11 vertebral levels (arrows). A: (1.5 T: TR 3,000 ms, TE 92.24 ms). Axial T₂WI on thoracic spine MRI 2 months after the initial event (B) revealed high signal intensity in the spinal cord on Th11 vertebral level (arrow). B: (1.5 T: TR 4,000 ms, TE 100.928 ms). Sagittal T₂WI on cervical spine MRI 6 months after the initial event (C) revealed high signal intensity in the spinal cord between C2 and C3 vertebral levels (arrows). C: (1.5 T: TR 3,500 ms, TE 78.991 ms). Axial T₂WI on cervical spine MRI 6 months after the initial event (D) revealed high signal intensity in the spinal cord on C2/3 vertebral level (arrow). D: (1.5 T: TR 4,000 ms, TE 80 ms). Sagittal T₂WI on cervical spine MRI 9 months after the initial event (E) revealed high signal intensity in the spinal cord between C4 and C5 vertebral levels (arrows). E: (1.5 T: TR 2,500 ms, TE 84.8 ms). Axial T₂WI on cervical spine MRI 9 months after the initial event (F) revealed high signal intensity in the spinal cord on C5 vertebral level (arrow). F: (1.5 T: TR 2,650 ms, TE 98.838 ms).

[Abbreviations] T₂WI, T₂ weighted image.

考 察

本例は最初の中樞神経症状発現後1年以内に再発を3回繰り返し、1年後から胆管系酵素が上昇し2年後に視神経炎も加わった。当初、疾患の特定はできなかったがMSを疑い¹¹⁾ IVMPを施行した。その後にNMOSD¹⁾とPBC⁶⁾の合併が診断された。本例でみられた中樞神経症状は軽度ではあるが再発を繰り返し、IVMP施行後に視神経炎以外はいずれも後遺症を残さず回復した。これらの経過はNMOSDとして矛盾しないと考えられる³⁾⁵⁾。本例では発症時に脳と脊髄に免疫介在性病変が繰り返しみられたが確定診断が得られなかったため、MSに対する疾患修飾薬を使用せずにステロイドのみの治療を継続して経過観察したことが特異的であると考えられる。結果的に脊髄炎の経過観察中に胆管系酵素の上昇が認められAM2抗体陽性が判明しPBC合併が診断された。本例では上述のごとく、当初は抗AQP4抗体陰性のNMOSDにPBC合併がみられた。NMOSDとPBC合併例において、本例の治療経験からNMOSDに準じたステロイドのみによる治療が脊髄炎に対して有効性を示したことから、ステロイド投与が治療選択肢の一つになりうると考えられる。

抗AQP4抗体検査に関して、1回目は41歳における再発時にM1抗原を用いたCBA法で施行したが陰性であった。2回目は51歳における再発時にM23抗原を用いたELISA法とM23抗原を用いたCBA法において陽性を示した。1回目の抗AQP4抗体検査においてM1抗原を用いたCBA法では陰性を示したことにに関して、2通りの解釈が考えられる。一つは抗AQP4抗体力価が当時は検出感度以下の低値であった可能性、もう一つはM1抗原を用いたCBA法の検出感度による要因が考えられる¹²⁾。本邦において2012年頃まではM1抗原を用いたCBA法が施行されていたため、その当時抗AQP4抗体が陰性であったとしても病状経過やMRI画像所見がMSとしては非典型的な場合、あるいはNMOSDが疑われる場合などは、M23抗原を用いたCBA法において再検することが望ましい。

本例では51歳の再発時にASTやALT等の肝酵素がIVMP後にさらに上昇したことから、この原因として薬剤性肝障害¹³⁾もしくは自己免疫性肝炎合併増悪の可能性が考えられる。但し、肝の組織学的検査が未施行のため自己免疫性肝炎合併の特定には至らなかった。また、本例におけるPBC発症の背景として、中樞神経症状発現毎にIVMPが施行され、後療法と

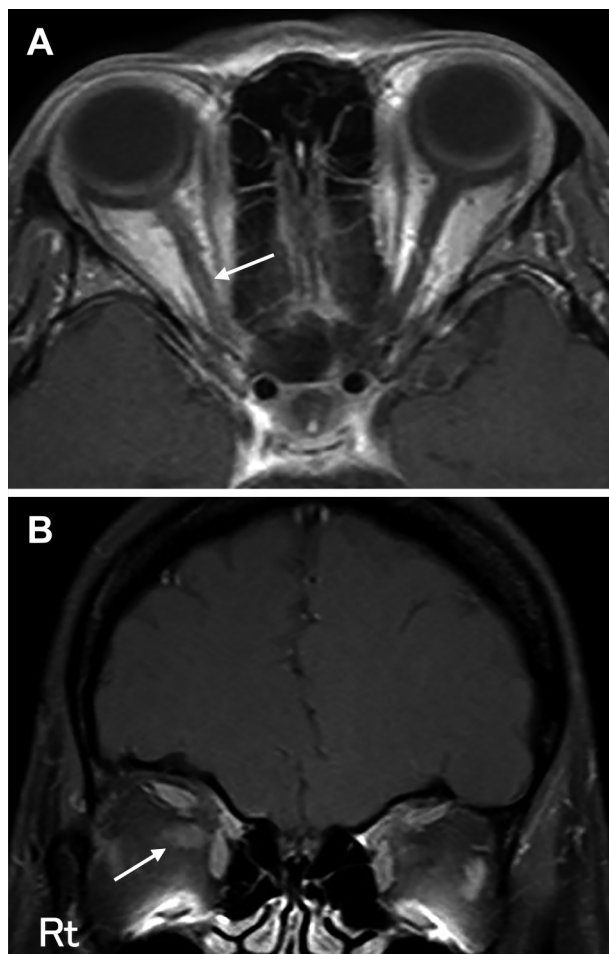


Fig. 4 Orbita gadolinium enhanced MRI findings at the age of 40. Axial (A) and coronal (B) T₁WI on orbita gadolinium enhanced MRI at the age of 40 revealed post-contrast enhancement and slight swelling in the right optic nerve (arrows). A: (3 T: TR 406.631 ms, TE 16 ms). B: (3 T: TR 569.283 ms, TE 16.0594 ms). [Abbreviations] T₁WI, T₁ weighted image.

してプレドニゾロンも継続投与されていることから、これらのステロイドが肝胆免疫系へ作用し PBC 発症に何らかの影響を及ぼした可能性は否定できない¹³⁾。

NMOSD 及び PBC の病態に関してともに自己免疫性機序が推定されており、いずれも他の自己免疫疾患を随伴することでも知られている。NMOSD では 24.5% に自己免疫疾患の合併が報告され¹⁴⁾、シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, 以下 SS と略記)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE と略記)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis, 以下 RA と略記)、橋本病や重症筋無力症等がみられ、一方、PBC¹⁵⁾ では RA, SS, SLE, レイノー症候群、橋本病、強皮症、多発筋炎や MS¹⁶⁾ の合併が報告されている。抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と AM2 抗体陽性 PBC 合併例に関して、既報告において極めて希少である¹⁰⁾。Zhao ら¹⁰⁾ の症例では、最初に橋本病を、8 年後に PBC を発症し、その 2 年後に NMOSD を発症したことが報告されている。本邦におい

ては、これらの 2 抗体がともに陽性と証明された合併例の報告はみられないが、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と抗ミトコンドリア抗体陰性 PBC (肝生検では原因不明) の合併例として 1 例報告されている¹⁷⁾。したがって、本例は抗 APQ4 抗体陽性と AM2 抗体陽性が証明され 3 椎体以上の脊髄病変を呈した点に関して、文献上本邦最初の NMOSD と PBC 合併例と言える。

本例では中枢神経症状発現後に PBC が発症し、その後に抗 APQ4 抗体陽性が判明した。また ANA 抗体価の推移に関しては 38 歳～41 歳まで陰性であったが 51 歳時に陽性化を認めた。SLE における CD180⁺ B cell や CD27^{high}CD38^{high} B cell の B cell subpopulation は、自己抗体を産生できる活性化 B cell として知られている⁵⁾。一方、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 再発時においても、CD19^{int}CD27^{high}CD38^{high} CD180⁺ B cell の B cell subpopulation は明らかに増加している⁵⁾。B cell subpopulation は形質芽細胞の特性を示し抗 AQP4 抗体を産生することが知られている⁵⁾。したがって、本例は SLE の診断¹⁸⁾¹⁹⁾ には適合しないが、高力価の ANA を随伴していることから潜在的に SLE と同様な免疫介在性病態を有していると推定される。

NMOSD 発症の病態基盤として血液脳関門破壊をきたすことが重要である²⁰⁾。さらに発症に際しては抗 APQ4 抗体のみでは発症しないことが報告されており、補体²⁾³⁾、IL-6⁴⁾ 及び CTL³⁾⁵⁾ の関与が重要視され、病態として補体依存性細胞傷害が考えられている²¹⁾。NMOSD 急性期には髄液 IL-6 が有意に高値を示すことが報告され²²⁾、IL-6 は末梢血において抗 APQ4 抗体を産生する形質芽細胞の活性化や存続に重要な役割を果たしていると考えられている⁵⁾。したがって、本例においても NMOSD 再発時に髄液 IL-6 は高値を示していることから中枢神経系免疫病態に IL-6 の関与が推定され、同様な免疫介在性病態を呈していることが考えられる。

一方、PBC では AM2 抗体の診断特異度が高い。抗ミトコンドリア抗体は形質芽細胞から産生され、トランスサイトシスにより胆管上皮細胞を通過しミトコンドリア機能を障害している可能性がある⁶⁾。小型胆管には陰イオン交換輸送体 (Anion Exchanger 2, 以下 AE2 と略記) が存在し胆管細胞を保護しているが、PBC の胆管細胞では AE2 活性低下により自己免疫担当細胞の遊走と胆管細胞障害が引き起こされると考えられている²³⁾。胆管上皮細胞には IL-6 や IL-8 などのサイトカインがみられ、胆管周囲に CD4 陽性と CD8 陽性活性化 T 細胞、すなわち CTL 浸潤²⁴⁾ がみられる。さらに、傷害された肝内小胆管上皮細胞にも IL-6 や TNF- α のサイトカインの異常な分泌がみられることが報告されている⁷⁾。小胆管上皮細胞の細胞質中に IL-6mRNA と TNF- α mRNA シグナルが、PBC の胆汁中にも IL-6 と TNF- α がしばしばみられ、その力価は他の肝胆疾患より有意に高い。肝内胆管上皮細胞の培養においても IL-6 と secreted IL-6 がみられる。つまり、肝内胆管上皮細胞では IL-6 と TNF- α を合成できることを示しており、小胆管病巣形成に関与することが考えられる⁷⁾。

このように、本例における NMOSD と PBC 併存の発症要因として IL-6、自己抗体を産生する形質芽細胞及び CTL の関

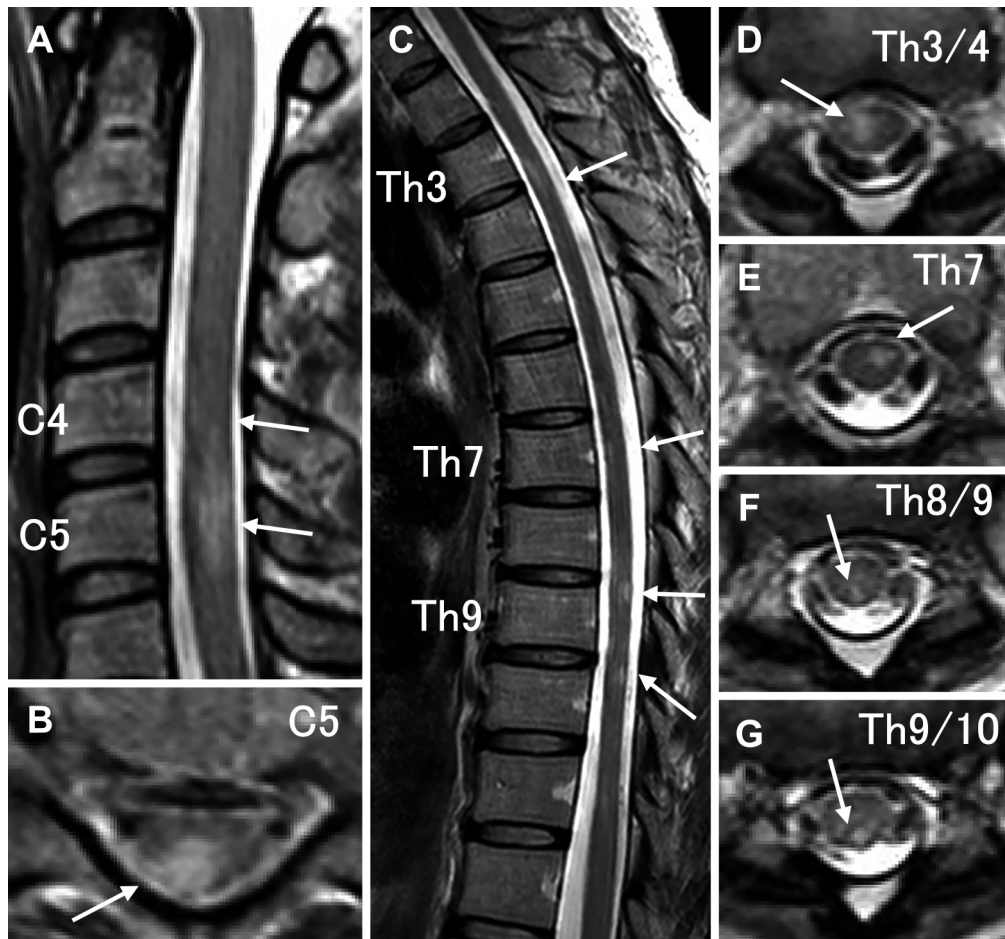


Fig. 5 Spine MRI findings at the age of 41.

Sagittal T₂WI on cervical spine MRI at the age of 41 (A) revealed high signal intensity in the spinal cord between C4 and C5 vertebral levels (arrows). A: (3 T: TR 3,500 ms, TE 74.3193 ms). Axial T₂WI on cervical spine MRI at the age of 41 (B) revealed high signal intensity in the spinal cord on C5 vertebral level (arrow). B: (3 T: TR 4,752.73 ms, TE 80 ms). Sagittal T₂WI on thoracic spine MRI at the age of 41 (C) revealed high signal intensities in the spinal cord on Th3/4, Th7, Th8/9 and Th9/10 vertebral levels (arrows). C: (3 T: TR 3,000 ms, TE 100 ms). Axial T₂WI on thoracic spine MRI at the age of 41 revealed high signal intensities in the spinal cord on Th3/4 (D), Th7 (E), Th8/9 (F) and Th9/10 (G) vertebral levels (arrows). D–G: (3 T: TR 6,628.19 ms, TE 90 ms).

[Abbreviations] T₂WI, T₂ weighted image.

与が推定され、両疾患において免疫介在性病態を共有していることが示唆される。

今後、NMOSD 患者の経過中に胆管系酵素の上昇がみられる場合は、PBC 合併の可能性を念頭に置き AM2 抗体の積極的検索が必要と考えられる。

謝辞：本例の血清抗 AQP4 抗体を測定していただき、貴重な御助言をいただいた東北大学脳神経内科（国立病院機構米沢病院）高橋 利幸先生に深謝いたします。本例の検体検査に御協力いただいた当院臨床検査課 林 豊氏に深謝いたします。本例のデータ処理に御協力いただいた当院医療情報システム室 小川 修彦氏、medical assistant 泉 千枝里氏に深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 2) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6: 805-815.
- 3) Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol* 2009;66:1164-1167.
- 4) Uzawa A, Mori M, Ito M, et al. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:2082-2084.
- 5) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling

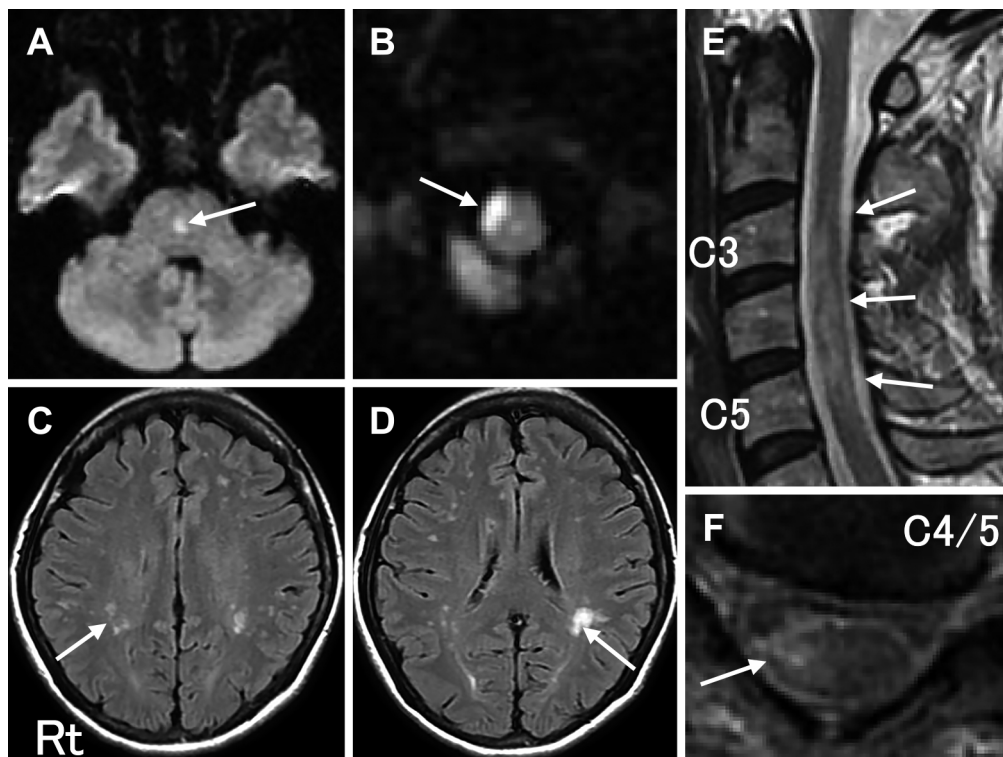


Fig. 6 Brain and spine MRI findings at the age of 51.

Axial DWI on brain MRI at the age of 51 reveal high signal intensities in the pons (A) and the medulla oblongata (B) (arrows). A and B: (1.5 T: TR 6,000 ms, TE 81.2 ms, b value = 1,000 sec/mm²). Axial FLAIR images on brain MRI at the age of 51 (C, D) reveal multiple high signal intensities in the bilateral cerebral white matters (arrows). C and D: (1.5 T: TR 8,000 ms, TE 123.66 ms). Sagittal T₂WI on cervical spine MRI at the age of 51 (E) reveals longitudinally extensive high signal intensity in the spinal cord between C3 to C5 vertebral levels (arrows). E: (1.5 T: TR 2,500 ms, TE 89.056 ms). Axial T₂WI on cervical spine MRI at the age of 51 (F) reveals high signal intensity in the spinal cord on C4/5 vertebral level (arrow). F: (1.5 T: TR 3,000 ms, TE 96.88 ms).

[Abbreviations] DWI, diffusion weighted image; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; T₂WI, T₂ weighted image.

promotes anti-aquaporine 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad U S A* 2011;108:3701-3706.

- 6) Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
- 7) Yasoshima M, Kono N, Sugawara H, et al. Increased expression of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α in pathologic biliary epithelial cells: in situ and culture study. *Lab Invest* 1998;78:89-100.
- 8) Harada K, Ozaki S, Gershwin ME, et al. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:1399-1405.
- 9) Matsumura S, Kita H, He XS, et al. Comprehensive mapping of HLA-A*0201-restricted CD8 T-cell epitopes on PDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1125-1134.
- 10) Zhao M, Zhang M, Zhou S, et al. Transverse myelitis associated with primary biliary cirrhosis: clinical, laboratory, and neuroradiological features. *Int J Neurosci Advance Publication*, 2020; <https://doi.org/10.1080/00207454.1815735>.
- 11) Lennon VA, Wingerchuck DM, Kryzer TJ, et al. A serum

autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.

- 12) 高橋利幸, 狩野俊吾, 池本圭輔ら. M23 抗原を用いた AQP4 Ab ELISA「コスミック」II キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 2016;73:1297-1300.
- 13) Nociti V, Biolato M, De Fino C, et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav* 2018;8:e00968.
- 14) Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol Advance Publication*, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.577236>.
- 15) Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42: 1194-1202.
- 16) Sattar M, Poursadeghfar M. Concurrence of multiple sclerosis and primary biliary cholangitis: report of 3 cases. *Casp J Intern Med* 2020;11:223-226.
- 17) 高橋牧郎, 永田理絵, 尾崎彰彦ら. 不全型 CREST 症候群に複数の自己免疫疾患を合併し, 非連続性多発脊髄病変を呈した抗 AQP4 抗体陽性再発性脊髄炎の 1 例. *臨床神経*

- 2009;49:115-118.
- 18) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.
 - 19) Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393:2344-2358.
 - 20) Uzawa A, Mori M, Masuda S, et al. Markedly elevated soluble intercellular adhesion molecule 1, soluble vascular cell adhesion molecule 1 levels, and blood-brain barrier breakdown in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011;68:913-917.
 - 21) Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuro-myelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG. *Acta Neuropathol* 2014;127:539-551.
 - 22) Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* 2010;16:1443-1452.
 - 23) 下田慎治. AE2 発現低下と PBC, PSC の胆管病変—酸化ストレス, 細胞老化を中心に—. *肝胆膵* 2017;74:877-883.
 - 24) Krams SM, Van de Water J, Coppel RL, et al. Analysis of hepatic T lymphocyte and immunoglobulin deposits in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:306-313.

Abstract

A case of neuromyelitis optica spectrum disorders associated with primary biliary cholangitis: a twelve year follow-up study

Toshiyuki Sakai, M.D.¹⁾, Masahide Kondo, M.D.¹⁾, Yosuke Kawana, M.D.¹⁾ and Ryuichi Inoue, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Saiseikai Matsusaka General Hospital

We report the case of a 51-year-old woman who developed neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) associated with primary biliary cholangitis (PBC). When she was 38 years old, she subacutely developed headache and urinary retention. A diffusion weighted image (DWI) on brain MRI showed high signal intensity in the left temporal white matter, and T₂ weighted image (T₂WI) on spine MRI showed high signal intensities in the spinal cord. After the initial event, follow-ups at 2, 6 and 9 months revealed that she developed neurological symptoms, and T₂WI on spine MRI showed high signal intensities in the cervical and thoracic regions of the spinal cord. On each episode, she was treated a course of intravenous methylprednisolone which resulted in improvement of her symptoms. At the age of 39 years, the serum levels of biliary enzymes began to elevate, and the serum levels were markedly elevated after the age of 40 years. When she was 40 years old, she developed optic neuritis of the right eye. At the age of 41 years, spine MRI again showed the cervical and thoracic spinal cord lesions. At the age of 51 years, she subacutely developed dizziness and urinary retention. DWI on brain MRI showed high signal intensities in the pons and medulla oblongata, and T₂WI on spine MRI showed longitudinally extensive high signal intensities in the spinal cord, specifically between the C3 and C5 vertebral levels. The serological tests for autoantibodies revealed positive anti-aquaporin 4 antibody (AQP4-Ab), positive anti-mitochondrial antibody subtype M2 (AM2-Ab) and positive anti-nuclear antibody, and the interleukin-6 (IL-6) level was elevated in the cerebrospinal fluid. Simultaneous occurrence of AQP4-Ab-positive NMOSD and AM2-Ab-positive PBC is extremely rare, and has never been reported in Japan. The present case is the first case with simultaneous occurrence of AQP4-Ab-positive NMOSD and AM2-Ab-positive PBC in Japan. We suspect that IL-6, plasmablast and cytotoxic T lymphocyte were involved with the occurrence of NMOSD with PBC in the present case.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:190-197)

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), primary biliary cholangitis (PBC), autoantibody, interleukin-6 (IL-6), plasmablast