

意識障害と視床下部症候群を生じた視神経脊髄炎関連疾患の1例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 神経内科²⁾千葉 雄太¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾

要 旨

視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) は視神経炎や脊髄病変により様々な症状を来す。今回、意識障害と視床下部症候群を生じた NMOSD を経験したので報告する。症例は 30 代女性、頭痛と高熱、尿失禁、意識障害があり救急搬送された。徐脈、低体温、四肢や顔面の不随意運動を認めた。CT でびまん性の脳腫脹、髄液検査で髄圧上昇と細胞、蛋白増加を認めた。痙攣重積があり鎮静し、髄膜脳炎として抗ウイルス薬、ステロイドパルス療法、 γ グロブリンを投与した。第 3 病日の MRI で視床下部、脳幹の異常信号を認め、髄液のミエリン塩基性蛋白が強陽性であり、中枢性脱髄性疾患として血漿浄化療法、次いで γ グロブリン大量療法を行った。尿崩症に対し合成バソプレシン等で対応した。意識障害のために自覚症状が聴取できず、視力検査等は施行できなかった。抗アクアポリン 4 抗体は陰性であった。1 か月後の頭部 MRI で視神経病変を認め、NMOSD と診断した。

キーワード

視神経脊髄炎関連疾患、意識障害、視床下部症候群、尿崩症、血漿浄化療法

はじめに

視神経脊髄炎関連疾患 (以下 NMOSD) は、視神経炎による視力低下や脊髄病変による運動・感覚障害とともに、間脳・視床下部病変に伴う症状が報告されている¹⁾。今回、意識障害を主訴に来院し、視床下部症候群を生じた NMOSD の 1 例を経験したので報告する。

症 例

【患者】30 代、女性

【主訴】意識障害

【既往歴】気管支喘息

【内服歴】クラリスロマイシン、サルメテロール・フルチカゾン吸入剤、鎮咳薬、カルボシステイン、桔梗湯、ロキソプロフェン。

【家族歴】特記事項なし。

【生活歴】ADL 自立、会社員。喫煙歴はなし。飲酒歴は機会飲酒。

【現病歴】X-1 年 12 月 22 日より感冒症状があり、12 月 31 日より高熱と頭痛があり、X 年 1 月 2 日

に近医を受診した。消炎鎮痛剤、鎮咳薬を処方されたが症状は改善せず、1 月 4 日には頭痛、嘔気、めまいと 39℃ 以上の高熱があり再度近医を受診し、1 月 5 日に当院を紹介受診した。38.5℃ の高熱と悪寒、咳嗽を認めたが、頭部を含む全身 CT に異常なく、血液検査の結果に特記すべき異常はなく、高熱の原因は特定できず対症療法として消炎鎮痛剤を処方された。その後も体調不良が続き、1 月 10 日 (第 1 病日) 朝 10 時頃、意識が朦朧として意味不明の言動、尿失禁があり当院に救急搬送された。

【入院時現症】

身長 165cm, 体重 94.0kg, BMI34.5

意識: JCS I-3, GCS E4V3M6, 眼球を上転させて反応がなくなったり、意味不明な言動をしたりと意識レベルに変動あり。

体温 26.3℃ (直腸温) (腋窩温は測定できず), 血圧 164/109mmHg, 心拍数 47/分, 呼吸数 19 回/分, SpO₂ 97% (室内気)。

脳神経所見: 対光反射は異常なし, 視野・視力障害, 眼球運動障害は評価困難。眼振あり。明らか

表1 血液検査

<血算>		<生化学検査>			
WBC	13.12 × 10 ³ /μL	TP	8.1 g/dL	Na	129 mEq/L
RBC	5.67 × 10 ⁶ /μL	ALB	4.7 g/dL	K	3.6 mEq/L
Hb	17.6 g/dL	T-Bil	0.6 mg/dL	Cl	85 mEq/L
Ht	49.5 %	D-Bil	0.2 mg/dL	Ca	9.4 mg/dL
PLT	288 × 10 ³ /μL	ALP	190 IU/L	T-Cho	148 mg/dL
		ChE	292 IU/L	BS	163 mg/dL
<凝固系>		AST	23 IU/L	Alc	5.7 %
PTINR	1.0	ALT	15 IU/L	CK	122 IU/L
PT 活性	100 %	LDH	351 IU/L	S-AMY	55 IU/L
APTT	23.5 sec	r-GTP	19 IU/L	Vit.B1	43.8 ng/mL
FDP	5.8 μg/mL	CRP	0.29 mg/dL	<内分泌>	
D-dimer	2.4 μg/mL	BUN	14.1 mg/dL	TSH	1.56 μIU/mL
		UA	3.3 mg/dL	F-T4	1.86 ng/dL
		Cre	0.25 mg/dL	F-T3	1.80 pg/mL
		eGFR	228.3 mL/min /1.73m ²	ACTH	< 1.5 pg/mL
				コルチゾール	56.0 μg/dL
				ADH	2.2 pg/mL
<動脈血ガス>		<尿検査>			
pH	7.302	尿比重	1.028		
PCO ₂	59.9 mmHg	尿色調	黄色		
PO ₂	69.5 mmHg	尿混濁	(1 +)		
HCO ₃	24.9 mmol/L	ウロビリノゲン	(1 +)		
BE	0.7 mmol/L	尿蛋白	(1 +)		
SO ₂	92.2 %	尿 pH	6.0		
<細菌培養>		尿糖	(2 +)		
血液	陰性	尿潜血	(-)		
髄液	陰性	尿中 RBC	1 ~ 4 個		
<抗酸菌培養>		尿中 WBC	(-)		
髄液	陰性	尿中亜硝酸	(-)		
<迅速検査>		尿ケトン体	(-)		
インフルエンザ A/B (-)		尿中ビリルビン	(-)		

な構音障害，顔面神経麻痺はなし．明らかな四肢の運動麻痺はなし．

右顔面のびくつきが持続．顔面ジスキネジア様の不随意運動，四肢に粗大な不随意運動あり．

身体所見：胸部・腹部に特記すべき所見なし．

【入院時検査所見】

血液検査：WBC，CRP は軽度上昇（表1）．

髄液検査：髄圧上昇，軽度の蛋白，細胞数増加あり，ミエリン塩基性蛋白が高値（表2）．

免疫検査：抗アクアポリン（AQP）4 抗体陰性，抗 MOG 抗体陰性，抗 NMDA 受容体抗体陰性（表2）．

脳波：突発性異常波なし（ジアゼパムでの鎮静下）．

心電図：徐脈性心房細動，心拍数 58/分，QT 延長，J 波あり．

心エコー：左室壁運動異常なし．

神経伝導検査（第7病日）：明らかな脱髄・軸索障害を示唆する所見なし．

内分泌検査：コルチゾール，甲状腺ホルモンが低値（表3）．

【画像検査】

頭部 CT：（第1病日）入院5日前の頭部 CT と比較し，皮髄境界が不鮮明で，びまん性に脳腫脹を認めた（図1）．（第2病日）第2病日に著しい多尿を認めたため再検したところ，両視床下部，第三脳室下部～中脳水道～第四脳室壁に沿った領域に浮腫性変化を認めた（図2）．

表2 髄液検査, 免疫

<髄液検査>			<免疫(血清)>		
髄圧	38	cmH ₂ O	HSV-IgG	(-)	
色調	無色透明		HSV-IgM	(-)	
細胞数	32	/μL	VZV-IgG	(+)	
単核球率	98	%	VZV-IgM	(-)	
多核球率	2	%	抗核抗体	(-)	
蛋白	126.4	mg/dL	HHV6	< 2 × 10 ² コピー/mL	
糖	66	mg/dL	CMV	< 2 × 10 ² コピー/mL	
HSV 定量	< 2 × 10 ²	コピー/mL	抗 AQP4 抗体	(-)	
HSV-IgG	(-)		抗 MOG 抗体	(-)	
HSV-IgM	(-)		sIL-2R	325 U/mL	
VZV 定量	< 2 × 10 ²	コピー/mL	リゾチーム	5 U/mL	
VZV-IgG	(-)		ACE	10.8 μg/mL	
VZV-IgM	(-)		PR3-ANCA	(-)	
sIL-2R	791	U/mL	MPO-ANCA	(-)	
ACE	0.4	U/L			
IgG index	0.56		<免疫(髄液)>		
OB	(-)		抗 NMDA	(-)	
MBP	1076.7	pg/mL	受容体抗体		

※ OB : oligoclonal IgG bands MBP : myelin basic protein

表3 内分泌検査

		1	16	27	41 (病日)
ACTH	pg/mL	1.5	6	1.5	1.5
コルチゾール	μg/dL	56	3.1	1	12.8
TSH	μIU/ mL	1.56	0.058	0.178	0.398
F-T4	ng/dL	1.86	1.15	0.53	0.54
ADH	pg/mL	2.2	-	0.8	0.5

頭部 MRI : (第 1 病日) 特に異常所見を認めない (図 3)。(第 3 病日) 両視床下部, 第三脳室下部 ~ 中脳水道 ~ 第四脳室壁に沿った領域に浮腫性変化を認めた (図 4)。(第 30 病日) 視交叉, 視索の萎縮を認めた (図 5)。

頸椎 MRI (第 7 病日) : 頸髄病変は認めなかった (図 6)。

胸腹部 CT : (第 15 病日) 胸腹部に腫瘍性病変は認めない。

【臨床経過 (図 7)】

第 1 病日, 痙攣重積を認め人工呼吸管理下で鎮静しレベチラセタムを投与し, 髄膜脳炎としてセフトキシム, アシクロビルを開始し, ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾン 1000mg/day, 重症感染症としてγグロブリンを投与した。第 2, 3 病日の頭部 CT・MRI で視床下部, 脳室周囲の浮腫性変化を認めた。尿崩症と血清 Na 濃度異常を認め, 合成バソプレシンで適

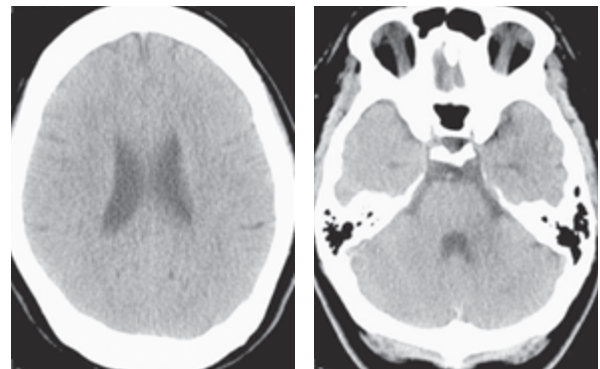


図1 第1病日 頭部 CT: 皮髄境界が不鮮明であり, びまん性に脳腫脹を認めた。

宜対応した。意識障害が遷延し, 第 9 病日にステロイド治療に加え, 血漿浄化療法を開始した。同日気管切開を行った。第 10 病日頃から鎮静を浅くすると呼名に対し反応がみられ, 第 14 病日に鎮静を終了すると, 口頭指示に従ったり四肢の自動運動がみられたりしたが, 意識障害は遷延し, 意識レベルに変動がある状態が続いた。第 17 病日までに血漿浄化療法を 5 回施行したが, その後発熱が続き, 原因としてカテーテル感染が考えられたため中止した。血漿浄化療法の効果が明らかではなかったため, 第 22 病日からγグロブリン大量療法を実施した。全身状態が安定したため第 30 病日に再度 MRI 検査を行い, 視交叉・視索の病変を認め, NMOSD と確定診断した。

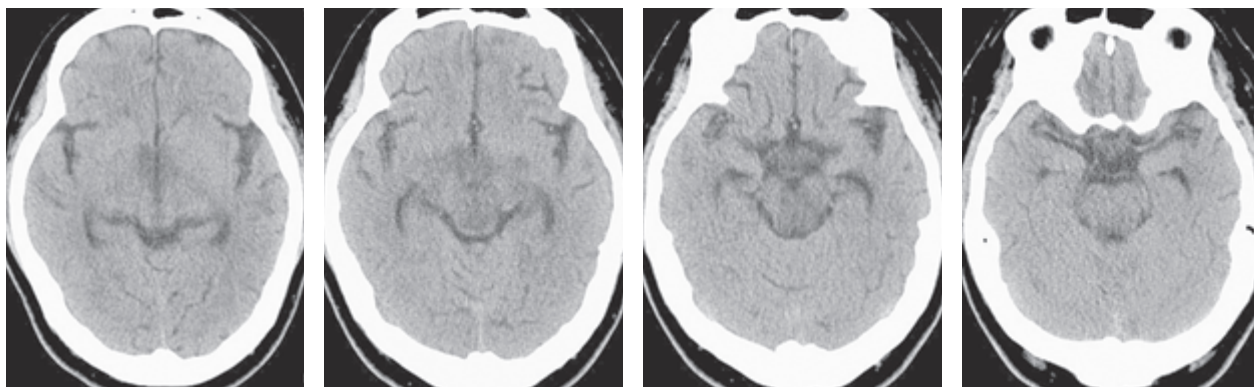


図2 第2病日 頭部CT: 両視床下部, 第三脳室下部~中脳水道~第四脳室壁に沿った領域に浮腫性変化を認めた.

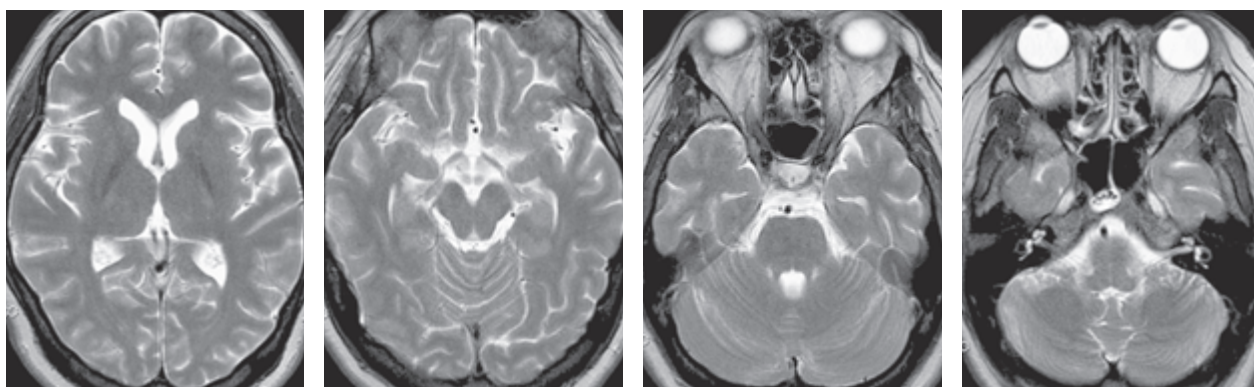


図3 第1病日 頭部MRI (T2WI): 明らかな異常所見を認めない.

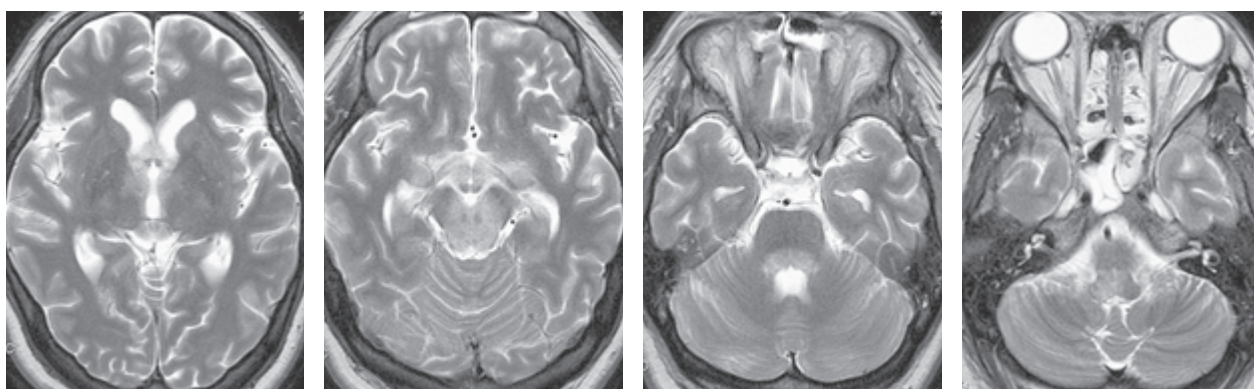


図4 第3病日 頭部MRI (T2WI): 頭部CTと同様, 両側視床下部, 第三脳室下部, 中脳水道, 第四脳室壁に沿った領域に浮腫性変化を認めた.

考 察

中枢性脱髄性疾患には多発性硬化症やNMOSDなどがある。NMOSDは抗AQP4抗体陽性のものが多く、これが中枢神経のアストロサイト上のAQP4に結合し、補体活性化を介してアストロサイトの細胞死を引き起こすと考えられている。主症状は視神経炎による高度の視力障害や視野欠損、脊髄炎による横断性脊髄障害、最後野症候群

による難治性の吃逆・嘔吐、間脳視床下部病変による抗利尿ホルモン分泌異常症や過眠症などである。最近では抗AQP4抗体陰性例において、抗MOG抗体陽性例が報告されており、未知の自己抗体が関わっている病態も想定されている¹⁾。内分泌異常は間脳・視床下部病変に伴い二次性ナルコレプシー、抗利尿ホルモン分泌異常症、高プロラクチン血症などを来し、視神経脊髄炎、多発性硬化症といった脱髄病変の他、脳梗塞、脳腫瘍、

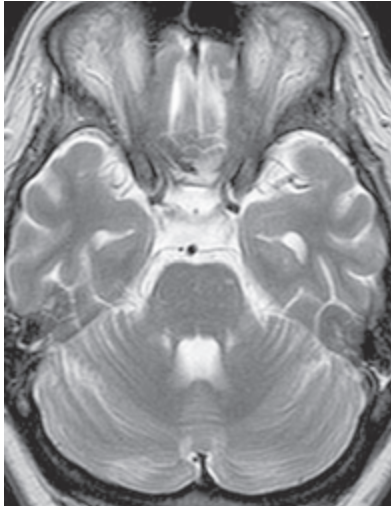


図5 第30病日 頭部MRI (T2WI) : 視交叉, 視索の萎縮を認めた.



図6 第7病日 頸椎MRI (STIR) : 頸髄病変は認めない.

パーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患が原因となる²⁾。

本症例は意識障害で発症し, 視床下部症候群を呈したNMOSDの1例である。当院搬送時には意識障害, 痙攣重積発作, 不随意運動に加え, 低体温, 徐脈を認め, 血液検査で軽度の白血球増多, CRP上昇, 低Na血症, 呼吸性アシドーシス, 髄液検査で髄圧上昇と細胞数, 蛋白増加, 頭部CTでびまん性脳腫脹を認めた。第2, 3病日の頭部CT・MRI検査で視床下部から脳幹に至る脳室周囲の病変, 髄液検査でミエリン塩基性蛋白の高値を認め, 中枢性脱髄疾患と診断した。第2病日には尿崩症やNa濃度異常を来した。NMOSDは視神経炎, 脊髄炎による症状が主であるが, 間脳・視床下部病変による内分泌症状も

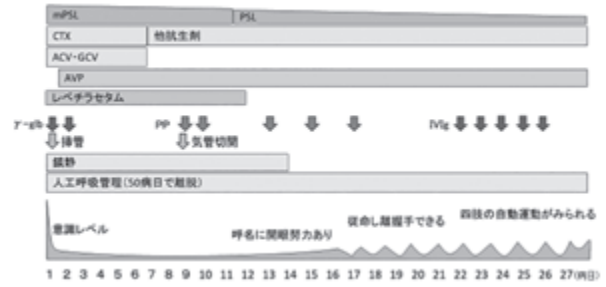


図7 臨床経過

第1病日に痙攣重積を認め人工呼吸管理下で鎮静, 抗菌薬, 抗ウイルス薬, γ グロブリンを投与, ステロイドパルス療法を開始した。第2病日に著しい多尿あり, 合成バソプレシンで適宜調整を行った。第9病日から血漿浄化療法 (PP) を開始した。症状の改善が乏しく, 第22病日からIVIgを実施した。第10病日頃からは意識レベルの変動があった。

報告されており, 鈴木らは過眠, 徐脈²⁾, 仲野らは低体温³⁾, 斎藤らはAQP4抗体陰性例での高体温, 痙攣, 意識障害後の傾眠傾向⁴⁾, 高林らは抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を呈した例⁵⁾をそれぞれ報告している。またKimらは抗AQP4抗体陽性のNMOSD78症例のMRI所見について, 経過中に第三, 第四脳室の病変を22%で認めたと報告しており, AQP4が多く存在する視床下部や第三, 第四脳室周囲の病変がNMOSDに特徴的としている⁶⁾。本症例はAQP4抗体陰性であるため必ずしも同一機序とは言えないが, NMOSDに特徴的な視床下部症候群および画像所見を呈した1例と考えた。NMOSDの診断は抗AQP4抗体陽性の場合1つの主要臨床症候で診断できるが, 本症例は抗AQP4抗体陰性であり, 視神経炎, 横断性急性脊髄炎, 最後野症候群を含む2つの主要症候が必要であった。本症例は主要症候として視床下部症候群を来していたが, 意識障害が遷延したため眼症状や運動・感覚障害の評価が困難であり, 視神経炎, 横断性急性脊髄炎の自覚症状からの診断は困難であった。第29病日, 全身状態が改善し施行した頭部MRIの再検で, 視神経炎によると考える視交叉病変を認め, NMOSDと確定診断した。

治療について, 本症例では尿崩症に対して合成バソプレシン等で適宜対応しつつ, ステロイドパルス療法を施行し, 中枢性脱髄性疾患として血漿浄化療法を加えて行った。呼名に対して開眼努力がみられたり, 従命による離握手がみられたりしたが, カテーテル感染を起こしたため中止し, γ グロブリン大量療法を実施した。ガイドラインで

は NMOSD の急性期治療はステロイドパルス療法が第一選択であるが、症状改善が乏しい時には血漿浄化療法を早めに開始するとされている¹⁾。辻本ら⁷⁾や杉崎ら⁸⁾はステロイドパルス療法後も症状の改善に乏しかった例、またはステロイドによると考えられる有害事象が生じた例に血漿浄化療法を施行し、臨床症状および画像所見で効果がみられたと報告している。γグロブリン大量療法については MS では明らかな有効性は証明されていないが NMO 急性期に対しては有効性を示す方向が散見されており、Elsone らは NMOSD 再発に対しγグロブリン大量療法を使用した 11 例中 5 例 (45.5%) で改善が見られ、他の例でも増悪はみられなかったとしている⁹⁾。本症例ではステロイドパルス療法で救命はできたと考えるが、症状の改善はみられず、血漿浄化療法およびγグロブリン大量療法を開始した。開始後意識障害の改善はみられたが、社会復帰できる程には至らず、本症例は報告されている NMOSD の中でも重症例であったと考えられた。

おわりに

意識障害を主訴に来院し、視床下部症候群を呈した NMOSD の 1 例を経験した。意識障害で自覚症状による主要臨床症候の評価が困難であり、抗 AQP4 抗体は陰性であったが、MRI で視床下部病変、視神経病変の所見があり診断に至った。ステロイドパルス療法に加えて、血漿浄化療法、大量ガンマグロブリン療法を行ったが、ADL が著しく低下した重症例であった。NMOSD には未知の自己抗体が関与している可能性もあり、本症例のように重症に至る前に早期に NMOSD を検出できるバイオマーカーの発見が望まれる。

●文献

- 1) 日本神経学会, 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017: 医学書院, 東京, 2017.
- 2) 鈴木圭輔, 松原健朗, 椎名智彦, 他: 視床下部病変と体温調節障害. 神経内科 84: 36-42, 2016.
- 3) 仲野 達, 井出ふみ, 川本裕子, 他: 初発症状として低体温, 記憶力障害を呈し, MRI で間脳のみ病変をみとめた抗アクアポリン抗体関連疾患の 69 歳女性例. 臨床神経 54: 653-656, 2014.
- 4) 斎藤奈穂子, 井上雅人, 蓮尾金博, 他: 高体温, 過眠症を呈し MRI で両側視床下部病変をみとめモダフィニルが奏効した 39 歳女性例. 臨床神経 54: 550-555, 2014.
- 5) 高林杏奈, 船水章央, 西嶋春生, 他: 抗利尿ホルモン分泌症候群を呈した抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患の一例. 青島病誌 61: 109-113, 2016.
- 6) Kim W, Park MS, Lee SH, et al: Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. Mult Scler 16: 1229-36, 2010.
- 7) 辻本育子, 宮城 愛, 常世田智明, 他: 急性横断性脊髄炎を主徴とする視神経脊髄炎関連疾患に対して単純血漿交換が著効した 1 例. 日本アフェレンス学会雑誌 33: 221-224, 2014.
- 8) 杉崎健太郎, 中林 巖, 小島 糾, 他: 免疫吸着療法 (IAPP) により軽快しえた視神経脊髄炎 (NMO) 関連疾患の 2 例. 透析会誌 44: 969-975, 2011.
- 9) Elsone L, Panicker J, Mutch K, et al: Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. Mult Scler 20: 501-4. 2014.