

## 第2回 信州 NeuroCPC

平成22(2010)年11月9日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催: 信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

### 症例1 臨床診断: アテトーゼ型脳性麻痺・頸椎症性頸髄症による四肢麻痺と呼吸筋麻痺

- ・司 会: 中山 淳 (信州大学・分子病理学)
- ・臨床所見: 武井洋一 (まつもと医療センター中松本病院・神経内科)
- ・剖検・一般内臓器所見: 青柳大樹 (現 佐久総合病院・臨床病理部) (紙上報告)
- ・神経病理所見: 小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・質問/コメント: 伊東清志 (信大・脳神経外科)

森田 洋 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
 多田 剛 (信大・医学教育センター)  
 吉田邦広 (信大・神経難病学)  
 池田修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

#### 臨床所見

死亡時48歳男性。家族歴に特記事項なし。45歳時に腸閉塞にて開腹手術の既往あり。出生時から学童期の病歴の詳細は不明。中学は養護学級に通い高校は特別支援学校高等部卒業。その後「おしぼり洗浄」の仕事に就職。自転車通勤だったが首が曲がり正面を向けなため、横を向いて乗っていた。40歳頃両上下肢のしびれと両下肢脱力を自覚。その後数年の経過で階段状に症状が悪化し、47歳時には歩行不能となり身体障害者施設に入所。入所時点では食事や喫煙は自立していたが、しばしば自覚なしに手に火傷を負っていた。48歳、意識障害を来したため某総合病院に入院。動脈血液ガス分析でCO<sub>2</sub>ナルコーシスを認めたため非侵襲的陽圧換気(NPPV)開始。入院中けいれん発作を起こしたためバルプロ酸投与。数週間には呼吸状態が安定し、日中は自発呼吸可能となった。

代謝性疾患, 神経筋疾患を疑われ当院転院。転入院時一般身体所見は腹部手術創以外に特記すべき異常なし。意識清明, しかめっつら, 口をすぼめる, 舌の捻転様の不随意運動(choreo-athetotic movement)と左へ頭を傾げる痙攣性斜頸を認めた。顔面筋随意運動が困難で発声不可。中等度の難聴があったが口頭(大声)または書字での指示の理解は良好。上肢で両側背

側骨間筋, 母指球筋, 小指球筋の高度の萎縮と前腕上腕筋が中等度萎縮, 下肢でびまん性中等度の筋萎縮。

**第2回**

## 信州NeuroCPC

**症例1 臨床診断: 頸椎症性頸髄症・脳性麻痺**  
(症例: 48歳, 男性)

主治医: 武井洋一 (まつもと医療センター中松本病院・神経内科)  
 一般病理: 青柳大樹 (現 佐久総合病院・臨床病理部)  
 神経病理: 小柳清光 (信大・神経難病学)  
 司 会: 中山 淳 (信大・分子病理学)

**症例2 臨床診断: 感染後脳脊髄炎疑い**  
(症例: 84歳, 男性)

主治医: 佐藤俊一 (長野赤十字病院・神経内科)  
 一般病理: 渡辺正秀 (長野赤十字病院・病理部) (紙上報告)  
 神経病理: 日根野晃代 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
 小柳清光 (信大・神経難病学)  
 司 会: 矢彦沢 裕之 (長野赤十字病院・神経内科)

**特別講演: 視神経脊髄炎 (NMO): その新たな疾患概念と病理形態**

レビューアー: 藤原一男 (東北大・多発性硬化症治療学)  
 司 会: 池田修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

日時: 2010年11月9日(火) 午後5時から

場所: 信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室  
 医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。観覧ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。

問い合わせ: 信州大学医学部 神経難病学講座 小柳 清光  
 電話: 0263-37-3185 (内線 5731)  
 電子メール: k123yam@shinshu-u.ac.jp

主催: 信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

図1 第2回信州NeuroCPCポスター

徒手筋力検査では右上肢2レベル，左1レベル，両下肢1-2レベルでほぼ四肢麻痺状態。上下肢とも第4頸髄レベル以下で表在感覚はほぼ脱失。深部腱反射は両側上肢で低下，下肢で亢進，Babinski 徴候は両側陽性。頻尿と便秘あり。入院時検査所見：白血球  $3,300/\text{mm}^3$ ，血小板  $9.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。生化学は異常なし。動脈血液ガス分析では pH 7.34，酸素分圧 53.3 Torr，二酸化炭素分圧 75.9 Torr，重炭酸塩 39.9 mmol/L，酸素飽和度 85.1% と II 型呼吸不全を示した。胸部 X 線では肺野に異常なく，頭部 CT にも異常なし。胸腹部 CT で腸管ガス増加。頸椎 X 線で高度の椎体変形を伴う後彎，側彎を認めた。

不随意運動 (choreo-athetotic movement) が若年より認められ，鑑別として大脳基底核を主におかす Wilson 病や Lesch-Nyhan syndrome その他の代謝性疾患，筋萎縮と呼吸不全から運動ニューロン疾患などが挙げられたが，40歳まで神経症状の進行がなかったことからアテトーゼ型脳性麻痺を最も疑った。さらに40歳以降階段状に神経症状が悪化し，入院時所見で首以下の高度の運動障害，感覚障害と膀胱直腸障害があったことから頸髄症合併を疑い検査を進めた。頸椎 CT では第2-3頸椎，第3-4，5-6，6-7椎間板の高度な変性と関節破壊，脊柱の後彎と側彎を認め，高位頸椎から下部頸椎に至る，広範かつ高度な脊柱管狭

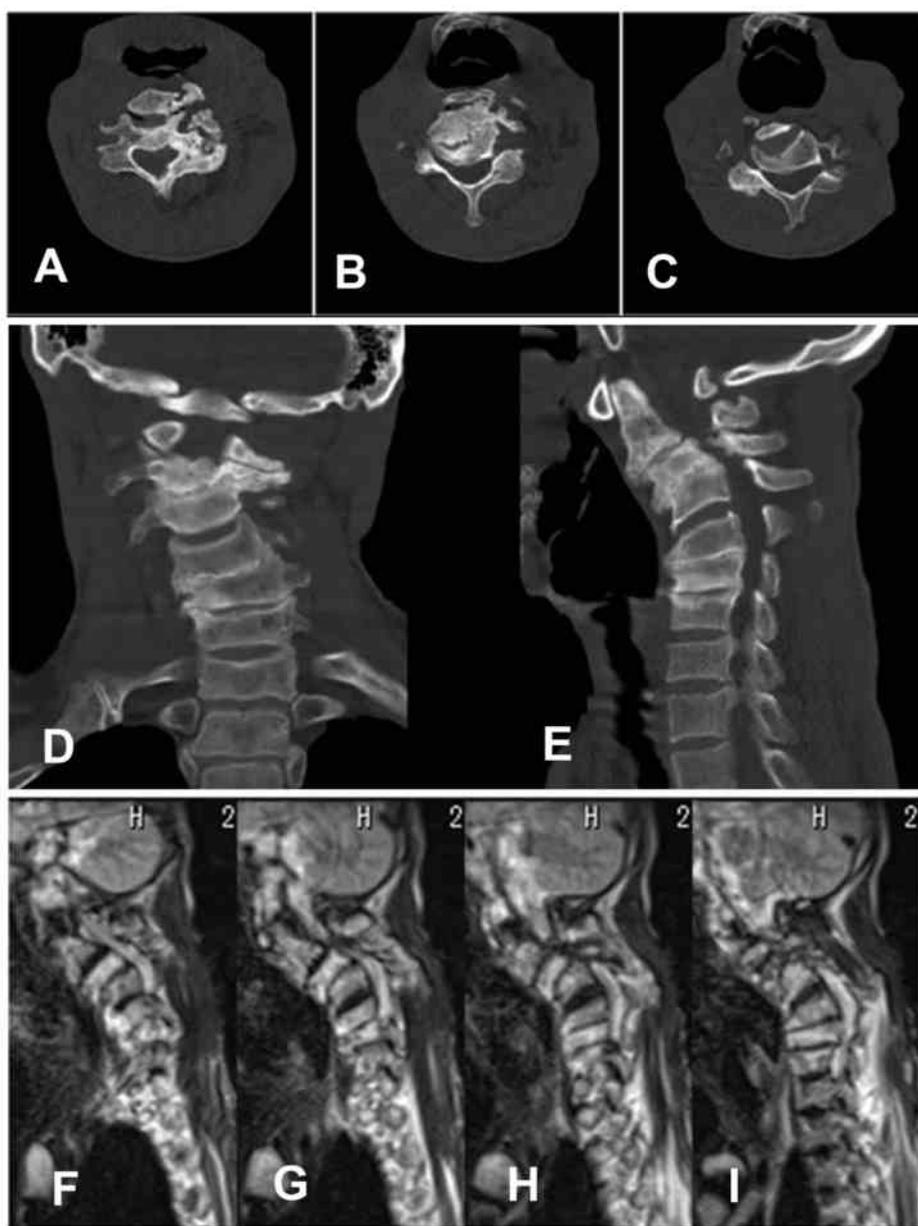


図2 症例1，A-C：頸椎 CT。A：第3頸椎。B：第3/4椎骨。C：第5頸椎。D，E：頸椎 CT 再構成画像。F-I：頸髄 MRI。

窄と変形を認めた (図2 A-C, D, E)。頸髄 MRI で C3-4レベルの脊髄圧迫を認めた (図2 F-I)。

入院時は夜間のみ NPPV を使用し日中は自発呼吸。顔面、頸部の不随意運動は緊張すると容易に増悪し、右を向く動作となった。経口摂取が徐々に困難となり経管栄養に移行。入院4カ月頃から低アルブミン血症、胸腹水貯留が出現し終日 NPPV となり、入院6カ月後に呼吸不全のため永眠。

#### 検索希望事項

1. アテトーゼ型脳性麻痺の責任病巣および発生異常の可能性について
2. 頸髄病変の有無と程度、頭頸部の不随意運動との関連について

#### 剖検・一般内臓器所見

身長160 cm, 体重33 kg の男性。体格はやせ型で栄養状態は不良。肺胞の器質化・虚脱, 肺気腫, 肺出血, 胸水を認め, 呼吸不全が確認された。骨髄過形成と髄外造血が見られ, 高度な貧血が示唆された。

#### 病理組織学的診断

1. 両側肺の肺胞器質化・虚脱+両側肺上葉の肺気腫+右肺中葉の巣状肺出血
2. 腹水, 胸水 (黄色透明2,800 ml)
3. 肝臓 (680 g) と脾臓 (40 g) の髄外造血
4. 骨髄過形成: 腫瘍性変化は認めない
5. 諸臓器の萎縮, 肺, 肝臓, 脾臓, 副腎
6. 脂肪組織の膠様変性
7. 慢性膀胱炎, 中等度

#### 神経病理所見

ブレインカッティングと標本作製は中信松本病院大原慎司副院長らによってなされ, 今回の NeuroCPC に際して小柳らが所見を再検討した。脳重は1,355 g で大脳と小脳の比率に異常ない。脳幹の形状と大きさにも異常なく, 脳底部の動脈に硬化性変化は見られない。両側前頭葉後部を覆うクモ膜が軽度肥厚している。両側前頭葉の脳溝は軽度不規則な走行を示し開大している。しかし中心溝などは明瞭に分別可能であり, 中心前回, 中心後回の幅と走行に異常ない (図3 A)。大脳左半球は凍結保存され右半球を病理学的に検索した。右大脳半球に厚さ7 mm 程度の冠状断を加えた。皮質の厚さと白質の大きさ, 脳梁の厚さに異常ない。基底核と視床の形状, アンモン角にも異常ない。脳室拡大は見られない (図3 B)。中脳の横断面で, 右黒質の網状層の厚さが減少していた (図3 C)。小脳は大きさに異常なく, 小葉の形成に異常なかった。

大脳, 小脳, 脳幹の組織学的検索では, 前頭葉後部のクモ膜が線維性肥厚を示しヘモジデリンが散在性に認められた。時間を経たクモ膜下出血と思われる。前頭葉皮質神経細胞には apical dendrite が横や下向きなのが認められた (図3 D)。右被殻では外背側部に大理石状態が見られ, 内腹側部では Wilson's pencil fiber が血管周囲に多数集簇するなどの走行異常が見られた (図3 E)。中脳では被蓋部分には左右差がほとんどないにも関わらず, 右黒質では網状層の厚さが薄く (図3 F, 3 G), サブスタンス P の免疫染色性 (サブスタンス P 陽性の線条体-黒質路線維) が少なかった (図3 H, 3 I)。またメラニン顆粒を持つ色素細胞 (多くはドパミンニューロンと言われる) の数が右で極めて少数であった (図3 H, 3 I)。これらの所見は, 右被殻, 右線条体黒質路および右黒質という, 解剖学的機能的に連関する構造物に発生異常が生じたことを示唆している (参考: Oyanagi et al. 1989 and 2001)。小脳皮質ではプルキンエ細胞と顆粒細胞の数に異常は見られなかったが, 分子層に位置し横向きになった異所性プルキンエ細胞が散在性に見られた (図3 J)。青斑核神経細胞の数に異常はないが, メラニン色素を持った神経細胞の数が少なかった。これはメラニン産生障害の存在を示唆している。以上が発生異常と考えられた所見である。

線維性グリオシスが視床, 淡蒼球, 視床下核に見られ (図3 K), 年余を経た古い病変が示唆された。一方肥胖性アストロサイトが大脳皮質から皮質-白質境界部に認められ (図3 L), 死亡数週~数年前に生じた病変である可能性が考えられた。

脊髄では生前示された頸椎の異常箇所 (図4 A) に一致して第4頸髄が切れ込みを示して細くS字型に屈曲していた (図4 B, 4 C)。この上下の頸髄は太さを軽度減じていたが, 胸髄と腰髄の太さは正常に見えた。脊髄根の走行に異常はなかった。第4頸髄では灰白質が極めて萎縮し神経細胞が強く脱落していた。白質も横断面積を極めて減じ, 側索と前側索が変性していたが前索部分には有髄線維束が見られた (図4 D, 4 E)。これは, 私どもが報告した頸椎症性頸髄症の進展パターン (Ito et al. 1996) の「b」または「c」 (図4 F) に合致する所見であり, 前脊髄動脈症候群の所見とは異なる。後角部分にオリゴデンドログリアの集簇が見られ血管が増加していた。第4頸髄直上レベルでは側索や楔状束に変性が見られたが, 薄束は比較的保たれていた (図4 D)。本症例で下肢の深部知

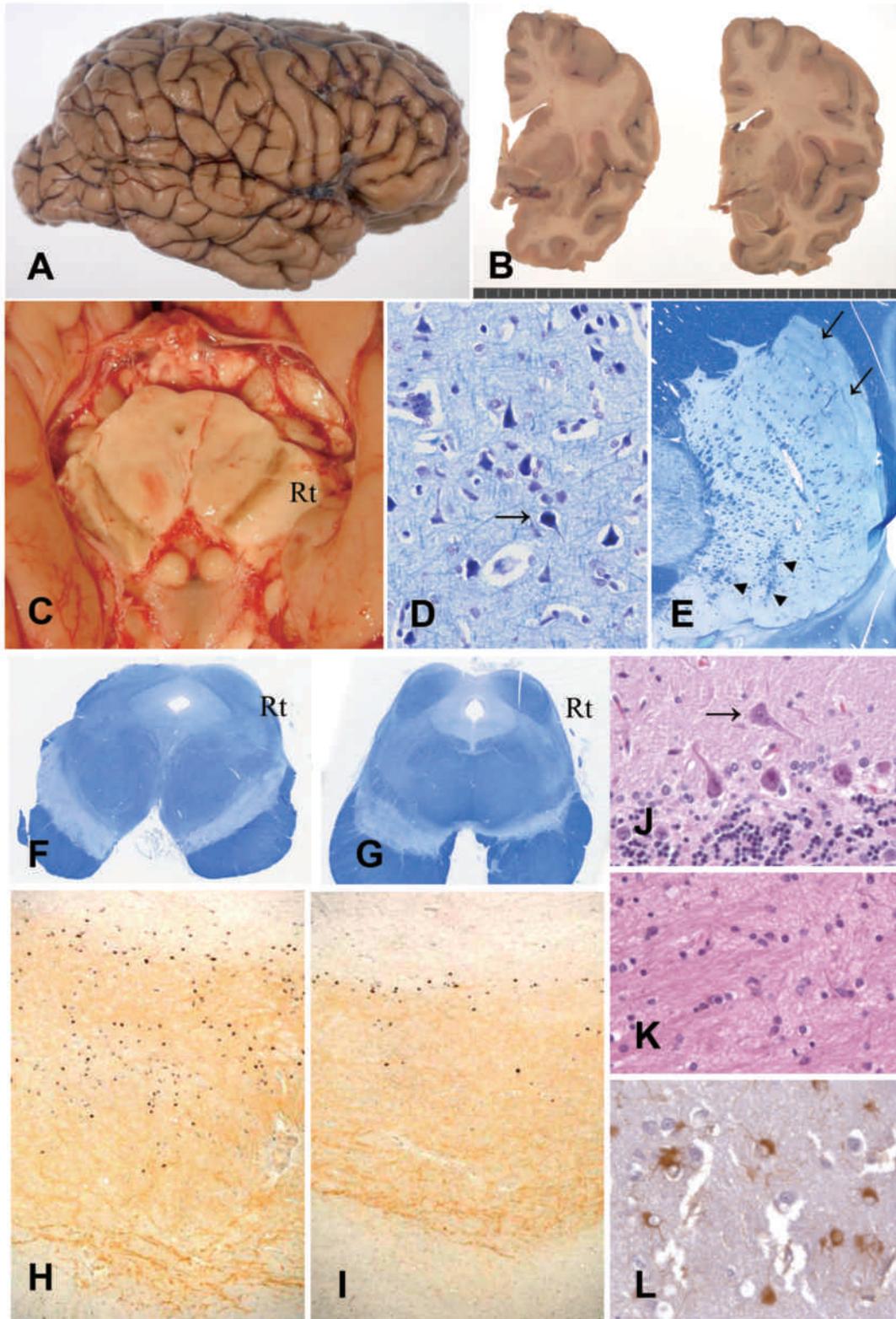


図3 症例1, A:右大脳半球。前頭葉の脳溝の軽度走行異常と開大。B:右大脳半球。C:右黒質の厚さの狭小。D:前頭葉皮質ニューロンのapical dendriteの向きの異常(矢印)。E:被殻の軽い大理石状態(矢印)とWilson's pencil fiberの異常走行(三角)。F, G:右黒質の幅の薄さ。D-G:KB(クリューバー-バララ染色)。H:左黒質。I:右黒質。H-I:サブスタンスP免疫染色。右でサブスタンスP陽性線条体-黒質路線維の少数と、黒い点に見えるメラニン色素含有ニューロン(多くはドパミンニューロン)の少数。J:小脳分子層内の位置異常を示すブルキンエ細胞。K:淡蒼球内節の線維性グリオーシス。J-K:HE(ヘマトキシリン-エオジン)染色。L:島の肥腫性グリオーシス。GFAP(神経膠酸性蛋白)免疫染色。

覚が保たれていた可能性が考えられる。第5頸髄以下には側索にワーラー変性が見られた(図4D)。脊髓運動ニューロンや脳幹運動ニューロンに、ALSで出現するブニナ小体やスケイン封入体は認められなかった。

#### 神経病理所見のまとめ

1. 大脳脳回の走行異常(軽度)
2. 大脳神経細胞の配列異常(軽度)
3. 小脳プルキンエ細胞の配列異常(軽度)
4. 被殻大理石状態, Wilson's pencil fiberの走行異常, 右線条体黒質路線維の少数
5. 黒質神経細胞の片側性(右側)の少数
6. グリオシス: 大脳皮質(肥胖性), 淡蒼球, 視床, 視床下核(線維性)
7. 小脳プルキンエ細胞の脱落とグリオシス
8. 頸椎症性脊髄症(C4)

#### 神経病理学的考察

本症例には大きく三種類の神経病理学的所見が見られる。すなわち発生異常と頸椎症性脊髄症, 死亡前数週~数年と考えられる神経細胞脱落である。

1. 胎生期から周産期, 新生児期の出来事と思われる所見: 大脳脳回の軽度走行異常, 大脳および小脳皮質神経細胞の軽度配列異常と, 被殻の大理石状態とペンシルファイバーの走行異常, 右線条体黒質路の形成不全(黒質網状層の薄さ)と右黒質神経細胞の少数, および淡蒼球, 視床, 視床下核の線維性グリオシスが挙げられる。これらの成因としては周産期循環障害の可能性もあり, また病変の多くが「核黄疸」とも一致する。しかし本症例新生児期の高ビリルビン血症の有無は不明とのことである。これらの病変がアテトーゼ型脳性麻痺症状を惹起していた可能性が考えられるが, 「責任病巣」かどうかも踏み込むことは出来ない。
2. 第4頸髄を中心とした頸椎症性脊髄症: 第4頸髄は強く萎縮変性して脊髄神経細胞脱落があり, これによる上下降路の変性が見られる。脊柱管狭窄の圧迫に基づく所見であり(Ito et al. 1996), 生前の椎骨画像所見(高度の椎体変形)と合致する。
3. 死亡数年~数週前の, 乏血によると思われる所見: 大脳皮質の肥胖性グリオシス, 小脳プルキンエ細胞の脱落とグリオシス。

#### 文 献

- 1) Oyanagi K, Takeda S, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F: A quantitative investigation of the substantia nigra in Huntington's disease. Ann

Neurol 26: 13-19, 1989

- 2) Oyanagi K, Tsuchiya K, Yamazaki M, Ikeda K: Substantia nigra in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and parkinsonism-dementia complex of Guam: specific pathological features. J Neuropathol Exp Neurol 60: 393-402, 2001
- 3) Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, Takahashi HE, Ikuta F: Cervical spondylotic myelopathy. Spine 21: 827-833, 1996

#### 討 論

##### 臨床所見について

司会(中山): 脳性麻痺が基盤にあって, 40歳位から神経症状があり, 筋力低下と筋萎縮が主体で感覚障害もあった症例です。ALSと頸椎症のKeegan型との鑑別はどうお考えになりますか。

武井: この患者さんで最も目立った点はタバコを吸いながらやけどを作っていたことです。感覚障害があったとしますと運動ニューロン疾患は考えにくいと思います。Keegan型は筋萎縮が主体の頸髄症ですので, Keegan型とも言えないと思います。

司会: 深部感覚障害はどうですか。

武井: 患者さんはある程度話の理解は出来るのですが, 上手く話せず詳細な深部感覚障害は判別困難でした。

小柳: 頸部から下の運動・感覚障害があった, とのことですが, 感覚で保たれていた機能は何かありましたでしょうか。

武井: 表在感覚より深部感覚のほうが多少保たれているようでした。具体的には関節の位置覚は保たれていたようですが, 痛覚はかなり落ちているように思いました。

小柳: 神経病理学的所見との関連という点でお伺いします。「CTスキャンで頸椎脊柱管が狭い」と言われましたが, 一番狭い部位の椎体のレベルとその狭さは何ミリ位だったでしょうか。

武井: 画像からは正常の半分位と思いました。正常値は14mm~15mmとしますので, 本症例で最も脊柱管が狭い部位での前後径は8mm程度ではないかと思えます。

伊東: 呼吸不全は内科的にはどのようなタイプだったでしょうか。中枢性でしょうか。画像所見では, 第一頸椎がかなり上方にのめり込んでいますので脳幹障害による中枢性呼吸障害の可能性があると思えます。中枢性呼吸障害はなかったのでしょうか。昼間は普通に

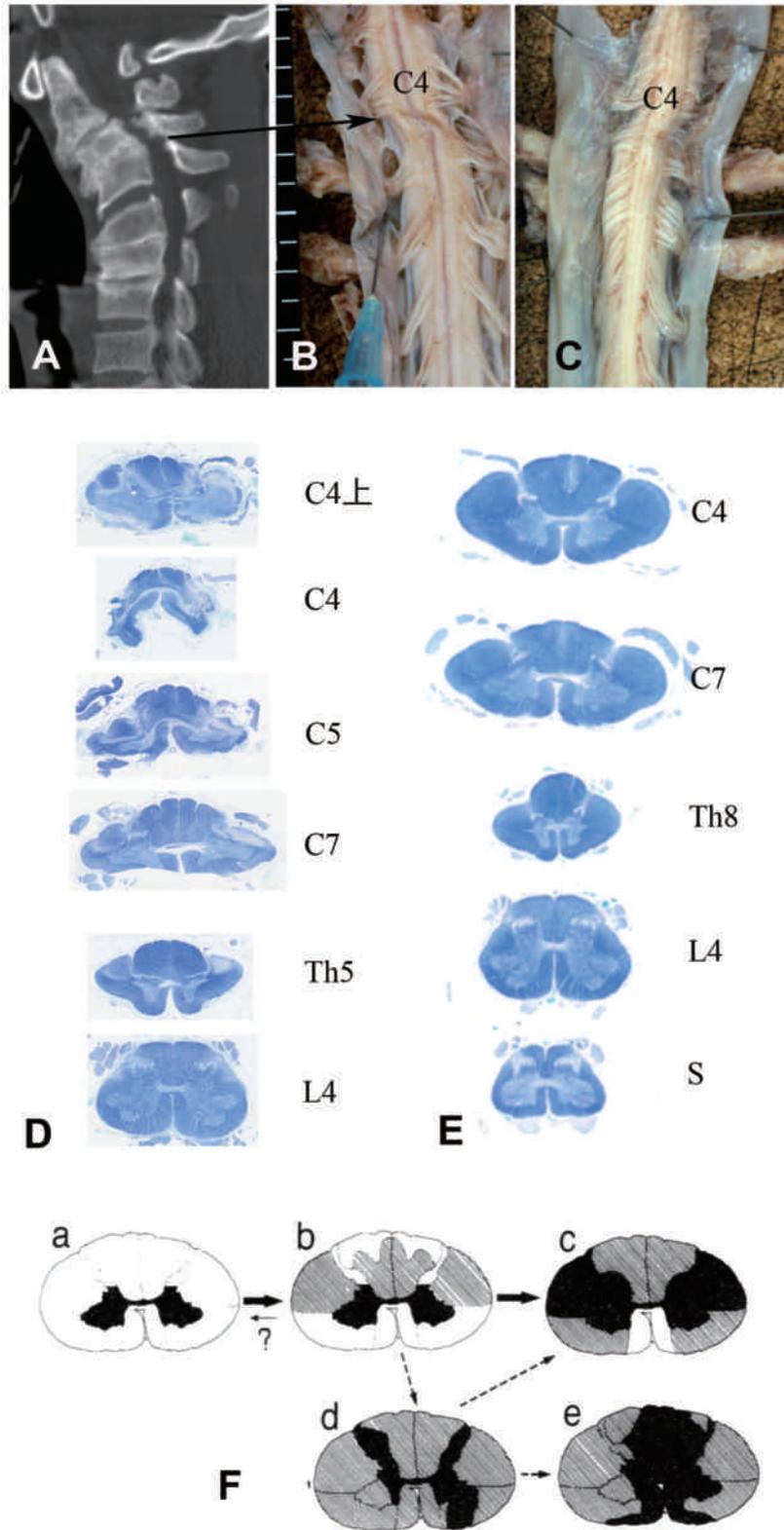


図4 A：頸椎 CT。B：頸髄前面。C：頸髄後面。D：本症例脊髄。E：対照脊髄。  
D-E：KB 染色，ほぼ同倍率拡大。F：頸椎症性頸髄症の進展パターン（Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, Takahashi HE, Ikuta F: Cervical spondylotic myelopathy. Spine 21: 827-833, 1996より許可引用）。

換気をされていたのですか。

武井：昼間の換気時に SpO<sub>2</sub> は80%台でした。90%までは達しないことが多かったです。換気状態は CO<sub>2</sub> が溜まっていくタイプでした。胸郭が動かず横隔膜もほとんど動かさないので、上位頸髄レベルの障害を考えていました。

伊東：胸郭が動かないのが上位頸髄の障害による、という解釈ですか。

武井：呼吸筋麻痺による換気障害ではないかと思いました。Pco<sub>2</sub> が80 mmHg 位で、酸素化はされていたようですが、CO<sub>2</sub> が溜まってしまふ状態でしたので II 型呼吸不全だと思います。

森田：脳性麻痺の場合にはジストニアやアテトーシスのために、肋間筋も横隔膜も運動機能が低下して呼吸が低下し呼吸不全になっていく場合と、頸髄症を合併して上位頸髄麻痺、横隔神経麻痺を生じて横隔膜の運動が障害される場合と、2つがあります。本症例では脳性麻痺によって呼吸不全になったところに頸髄症が加わって横隔膜の運動が更に障害され呼吸不全になったと考えるのが普通だと思います。

武井：入院時には肋間筋が全然動いていない状態でした。頸部から上はよく動くのですが、頸部から下は、胸郭、横隔膜も含めてほとんど動かない状態でした。横隔膜、肋間筋がいつからどのように悪かったかは情報がありません。

小柳：経過中に心停止か低血圧/乏血はありませんでしたでしょうか。

武井：当院に来る前に呼吸が危なくなつて別の病院に運ばれたりしていますので、血圧低下の既往もあったのではないかと思います。最終的には血圧が60 mmHg から70 mmHg の死戦期状況が数日続きました。

#### 神経病理学的所見について

多田：クモ膜下出血について、側面のクモ膜はきれいなので diffuse な出血は考えにくいのではないかと思います。左右対称性にクモ膜肥厚があるようですから「お産の時になかなか出てこなくて、鉗子などで引っ張る時にクモ膜下出血を生じ、その時の低酸素で脳障害が起きたのではないか」と考えたのですが、いかがでしょうか。

小柳：コメント有り難うございます。本症例の脳弓隆面で見られたクモ膜肥厚は、言われるように生下時に母体から鉗子で引き出される際に生じた出血としても矛盾はないように思います。しかし病気の経過中に何度か転倒された既往を持つ壮・老年期剖検例の検索

で、このような左右対称性のクモ膜肥厚とヘモジデリン沈着を示す症例を何例も経験して来ましたので、本症例もその可能性が高いのではないかと考えました。

吉田：臨床的にみられたヒョレアアテトーシスの責任病変は、線条体の大理石状態やペンシルファイバーの走行異常ということになるのでしょうか。それらは実際にどのような所見で、どのような病的意義を有しているのでしょうか。

小柳：被殻の大理石状態は、被殻体内を有髄線維が不規則に走行することによって地図状の模様を示す所見で、Wilson's pencil fiber は被殻内の有髄線維の束です。従って被殻の大理石状態とペンシルファイバーの異常は被殻の入出力系の異常を示しており、黒質の変化（右で網状層が薄く黒質ニューロンが少数）との関連が考えられ、本症例の不随意運動を惹起していた可能性が考えられます。しかし「責任病変である」と断定することは、神経病理学的所見からは無理があらうかと思えます。

池田：上位頸髄の標本では錐体路の変性があるようです。第4頸髄レベルで錐体路の軸索が切断されたための dying-back 病変、という理解でよいのでしょうか。

小柳：その所見は私も注目して検索しました。本症例の脊髄で最も強く障害されていたのは第4頸髄です。その上のレベルの側索には上向きの retrograde 変性が見られました。しかし延髄錐体の変性は明瞭ではありませんでしたので今回の発表では側索つまり皮質脊髄路の retrograde 変性には触れませんでした。

司会：大脳皮質神経細胞の apical dendrite の向きが不正であること、小脳分子層にプルキンエ細胞が位置するなどの異常を提示されましたが、神経細胞の移動の異常と考えたときに、いろいろな細胞接着分子、例えば NCAM (neural cell adhesion molecule) 等の関与が考えられると思います。文献的にでも結構ですが、核黄疸や胎生期の低酸素症などの胎生期の病変で、具体的に機能が落ちるような神経細胞接着分子は報告されているのでしょうか。

小柳：発生異常との関連でこれまで報告がありましたのはムコ多糖 (glycosaminoglycan) で、神経管縫合障害との関連性が指摘されており (Rocco et al. Childs Nerv Syst 1987)、実験的にはコンドロイチン硫酸の過硫酸化 (oversulfated) が大脳皮質ニューロンの移動を障害することが報告されています (Ishii et al. J Biol Chem 2008)。蛋白では大脳皮質表層近くに位置するニューロンからの reelin が減少/欠乏するこ

とによる神経芽細胞の移動の異常がマウスなどで多数報告されています。本症例の胎生期・周産期の大小脳においてどんな問題があったのか、剖検48年前に遡る本症例の異常物質をお答えできる神経病理学的所見を擲んではおりませんが、本症例の大小脳は「胎生期から周産期、新生時期の何かしらの原因により、大脳皮質の形成と被殻の入出力線維の障害、黒質の異常、小脳皮質プルキンエ細胞の移動の異常が生じた脳」と纏めることができるかと思えます。

#### 追加発言「脳性麻痺と頸髄症の関係について」

国立病院機構まつもと医療センター中信松本病院  
神経内科 武井洋一

脳性麻痺は「受胎から生後4週以内までに生じた脳の非進行性病変に基づく、永続的なしかし変化しうる運動・姿勢の異常」と言われ、進行性疾患は除外され、頻度は出生1,000人あたり1から2人とされています。胎生期、周産期、出生後の様々な原因によって生じ得ます。生理学的には痙直型 (spastic form) が全体の70から80%を占めるとされています。以前はアテトーゼ型は30%程度との記載がありますが、現在では減少傾向にあります。アテトーゼ型脳性麻痺の主な原因は新生児無酸素症と核黄疸の2つですが、出生に伴う新生児無酸素症や核黄疸に対する治療の進歩がアテトーゼ型減少の原因と言われています。新生児無酸素症では尾状核、被殻に見られる大理石様紋様 (Status marmoratus)、淡蒼球の細胞脱落とグリオース、視床、大脳半球の病変が主な病理所見です。一方、核黄疸では被殻、淡蒼球、視床下核、歯状核、小脳虫部、

オリブ核の変性が主体とされています。今回の症例では被殻の status marmoratus が存在する一方、軽度ながら淡蒼球、視床下核、歯状核の変性が指摘され、いずれの可能性も考えうると思われました。

アテトーゼ型脳性麻痺は頸髄障害を合併しやすいことはよく知られています。健常人に比して頸椎運動の速度、加速度が大きいことに加え、突然の運動の変化、円滑さを欠く運動により早期に頸椎症を発症、進行させると考えられています。Harada らの報告によれば、アテトーゼ型脳性麻痺では35歳までに、ほぼすべての患者が頸椎症を来します<sup>1)</sup>。主にC 5/6レベルからはじまる点は一般的な頸椎症と同様ですが、進行性に椎間板変性が上下へ拡大し、45歳では半数以上の症例でC 2/3やC 7/T1にまで椎間板の変性を生じます。また椎間板の変性だけでなく、椎体の変性或脊柱管狭窄を生じる頻度も高いことが報告されています。今回の症例ではアテトーゼ型脳性麻痺の不随意運動により常に頸椎、頸髄が障害を受け、高位頸椎レベルの頸椎頸髄症が進行し、呼吸不全に至ったものと考えられます。病理学的に本症例のような高度な頸髄症を確認したアテトーゼ型脳性麻痺の報告は稀であり、本症例は貴重な1例と考えられました。

#### 文 献

- 1) Harada T, Ebara S, Anwar MM, et al.: The cervicel spine in athetoid cerebral palsy. A radiological study of 180 patients. J Bone Joint Surg 78-B: 613-619, 1996

### 症例2 臨床診断：感染後脳脊髄炎疑い

- ・ 司 会：矢彦沢裕之 (長野赤十字病院・神経内科)
- ・ 臨床所見：佐藤俊一 (長野赤十字病院・神経内科)
- ・ 剖検・一般内臓器所見：渡部正秀 (長野赤十字病院・病理部) (代：佐藤俊一)
  - ・ 神経病理所見：日根野晃代 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
  - 小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・ 質問/コメント：中山 淳 (信大・分子病理学)
  - 関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
  - 黒川 徹 (信大・眼科)
  - 武井洋一 (まつもと医療センター中信松本病院・神経内科)
  - 池田修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
  - 藤原一男 (東北大・多発性硬化症治療学)

### 臨床所見

死亡時84歳男性。既往歴74歳時胃癌手術，80歳時頸椎症手術。200X年3月末から上気道炎症状出現，内服薬で軽快。4月15日から両側視力低下を自覚（第1病日），4月20日当院眼科を紹介され緊急入院。網膜中心動脈閉塞症を疑われウロキナーゼ点滴を開始。4月22日嘔吐後，右肺炎を発症し急性呼吸不全となり内科転科。4月23日左半身の動きが悪く，頭部CTで右放線冠に低吸域を認めたため4月25日（第11病日）神経内科に転科。転科時入院時現症は脈84/min不整，血圧135/92 mmHg，体温35.8度，両側全肺野にラ音聴取。神経学的には意識状態JCS I-2，両側光覚なし，瞳孔径5 mmで正円同大，対光反射消失，眼球運動は両側とも全方向性に制限あり，顔面感覚正常，顔面麻痺なし，軟口蓋挙上は正常，挺舌正中，嗝声と嚥下障害を認めた。腱反射は四肢で左右差なく低下，両側Babinski 徴候陽性，左上肢3レベルと両下肢1から2レベルの筋力低下あり。両側第4胸髄レベル付近以下の痛覚低下あり，触覚および振動覚は四肢で保たれていた。便秘で，排尿困難により膀胱カテーテル留置。白血球数11,200/ $\mu$ l（好中球92%），凝固系はプロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間， $\beta$ -トロンボグロブリン，血小板第4因子など基準範囲内であった。生化学検査ではアルブミン2.7 g/dlの低栄養以外は問題なし。血清CRP3.09 mg/dl，抗核抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体，抗DNA抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，抗カルジオリピン抗体はすべて陰性でC3，C4，CH50など血清補体価も正常範囲。腫瘍マーカーではCA19-9 89 mg/dlと可溶性IL-2レセプター1,600 U/mlが基準値を超えていた。脳脊髄液検査では圧は90 mmH<sub>2</sub>O，水様透明で細胞数2/ $\mu$ l（単核球2），蛋白113 mg/dl，IgG 18.6 mg/dl，糖70 mg/dl， $\beta$ -2MG 3.2 mg/lでIgGインデックスは0.66。ミエリン塩基性蛋白（MBP）は2,000 pg/ml以上の高値でoligoclonal IgG bandは陰性，細胞診では異常細胞は見られなかった。心電図，心臓超音波検査では異常なく，胸部レントゲンでは両側上肺野に肺炎像を認めた。

経過：神経学的に両側視力低下，左不全麻痺，両下肢筋力低下を認めた。転科日に施行した脳MRIではT2強調画像で右視床，左右放線冠，両側橋底背側，右小脳半球に高信号の病変を認め，これらは拡散強調画像（DWI）でも高信号を示していたがガドリニウムでは増強されなかった（図5 A-L）。視神経には明

らかな信号変化は見られなかった。また翌日施行した頸髄MRIではT2強調画像でC5からTh6レベルの髄内に連続性の高信号域病変を認めた（図5 M-P）。これらの多発性脳・脊髄病変・視神経病変の原因としては，先行感染後に発症した経過から感染後脳脊髄炎の可能性が考えられた。そのほか鑑別疾患としては可溶性IL-2レセプターが高値で腹部CTで左副腎の腫大が見られたことから血管内リンパ腫（intravascular lymphomatosis: IVL）を疑ったが骨髄生検ではこれを積極的に示唆する所見は見られなかった。また胃痛の既往がありCA19-9も高値で傍腫瘍性神経症候群も念頭に置き全身精査したが，腫瘍再発の徴候は見られなかった。ミエロパチーについては症状から前脊髄動脈症候群の可能性があり原因として血管炎症候群も考慮していた。

治療は転科翌日よりメチルプレドニンによるステロイドパルス療法を3日間2クール施行，下肢麻痺が少し改善したがMRIで病変改善は見られなかった。パルス終了3日後（第21病日）には頭部MRIで新たに中脳前外側にDWIで高信号病変が出現。第34病日からは右上肢の筋力低下も出現。ステロイドパルス3クール目を開始。一時的に右上肢麻痺は軽度改善，髄液蛋白は入院時113 mg/dlから61 mg/dl，IgGも18.6 mg/dlから7.8 mg/dlと減少したが，その後全身状態が悪化した。第41病日頃からは呼吸不全に陥り意識レベルが低下，第47病日には橋左寄りに新病変が出現（図5 Q-X）。ご本人ご家族は延命治療をご希望されず第50病日に永眠。

### 剖検・一般内臓器所見

1. 脳・脊髄炎ステロイド治療後：脳は軽度萎縮（1,050 g）しているが表面は脊髄とも著変なし。割面で大小脳に限局病巣は明らかでないが，脊髄では胸髄上～中部に軟化がある。組織学的にはこれらの他，視交叉，橋（左>右），左大脳脚，左小脳虫部，左被殻などにも軟化壊死巣を散見する。左被殻の軟化巣近傍の血管周囲にはリンパ球，形質細胞浸潤を見るが，他病巣には時に大食細胞浸潤を伴うにすぎない。
2. 胃癌術後1)約13年前に某病院にて胃幽門側亜全摘術施行（Billroth 1法再建），2)局所再発，遠隔転移なし。
3. 肺線維症，気管支肺炎。両肺（380：425 g）は背部を中心に実質性である。組織学的には下葉背部を中心に広範な線維症を示し，骨化巣もみられる。所々拡張した気管支や気管支上皮化生を示す肺胞腔内に壊死

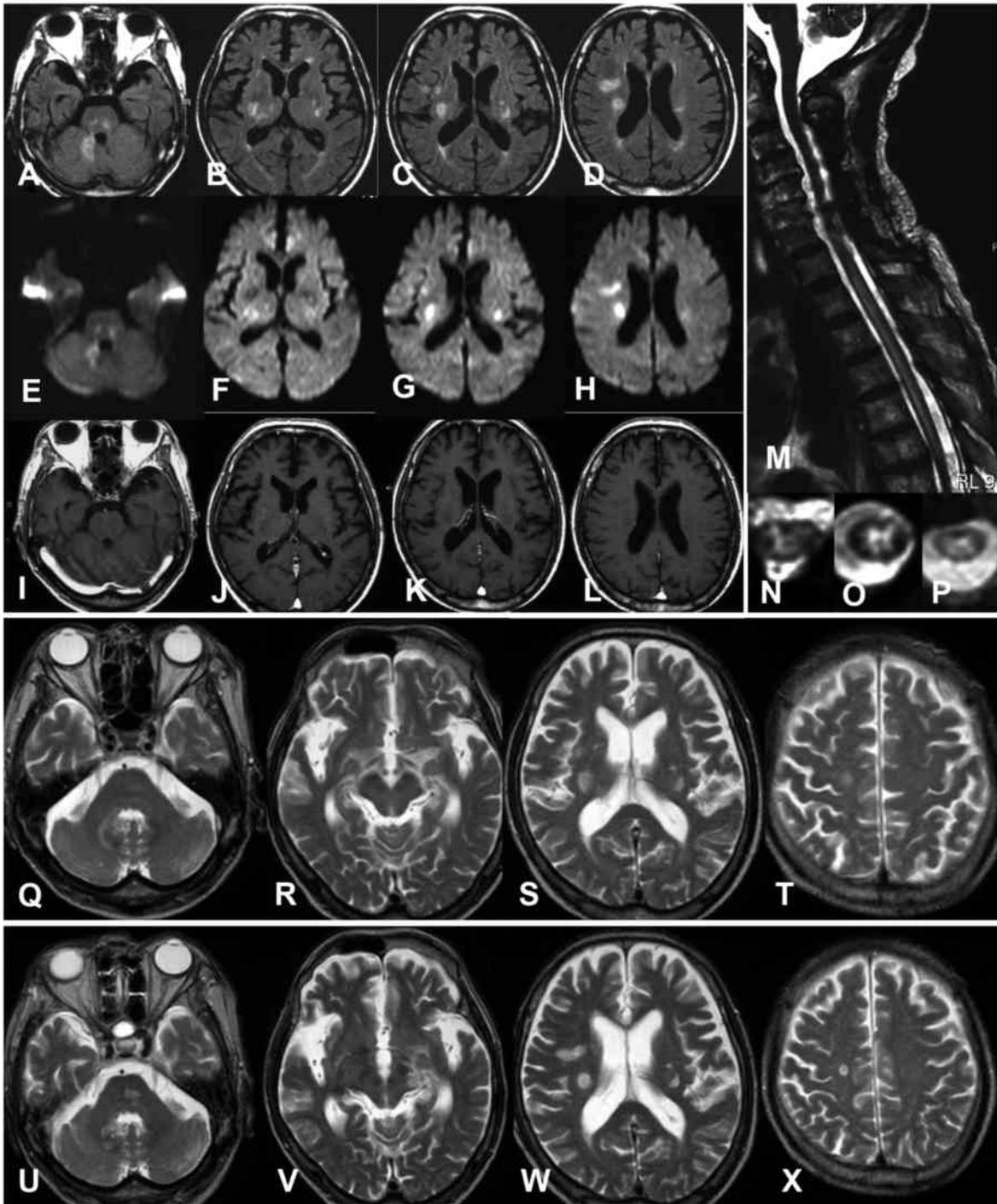


図5 症例2, A-L: 転科時MRI。A-D: FLAIR, E-H: 拡散強調, I-L: Gd造影。M-P: 頸部MRI (頸椎術後の artifact あり)。M: T2WI, N: C5, O: Th2, P: Th6。Q-X: MRI T2WI。Q-T: 第13病日, U-X: 第47病日。

物質や粘液の貯留があり, 好中球浸潤を伴う所もある。左上葉には肺胞内の浮腫, 硝子膜形成 (早期器質化肺炎像) やアスペルギルス感染もある。

剖検により IVL や血管炎, 傍腫瘍症候群の可能性は否定的となった。中枢神経病変部の所見は壊死性変化と空胞形成を認めるが, ADEM としては血管変化

や炎症細胞浸潤は乏しかった。病理所見と病変分布から視神経脊髄炎の可能性を疑い, 第10病日に採取した保存血清を用いて抗 AQP4抗体を検査 (金沢医科大学神経内科田中恵子先生に依頼) したところ陽性であった。GFAP と MBP について免疫組織染色を追加し, 病変部においては GFAP の免疫染色性の低下と比べる

と MBP の免疫染色性は比較的保たれており視神経脊髄炎に合致する所見であった。

### 病理解剖学的診断

脳・脊髄炎ステロイド治療後，胃癌術後，肺線維症，気管支肺炎

### 神経病理所見

ブレインカッティングと標本作製は長野赤十字病院病理部渡辺正秀部長らによって行われ，今回の NeuroCPC に際して日根野・小柳らが所見を再検した。脳重は1,050 g との記載があり，脳溝は軽度拡大して見える。脳奇形，ヘルニアは見られない。脳底の動脈に動脈硬化はない（図 6 A，6 B）。固定後の脳には冠状断が加えられ，脳幹と小脳は一塊に連続横断され，脊髄にも多くのレベルで横断が加えられていた。大脳の断面では側脳室は軽度拡大し，右視床外側に 5 mm × 1 mm 大の（図 6 C），また橋底左から右にかけて（図 6 D）灰白色の軟化病変を認めた。脊髄では前角から側索，後索部分を侵す白色の軟化病変が上下頸髄から中部胸髄レベルで連続して見られた（図 6 E）。

KB 染色では視神経，左被殻，左中脳大脳脚に多発性の，脊髄では頸髄から胸髄に連続して染色性が脱落した病巣を認めた（図 6 F）。被殻病変内の一部の血管周囲には炎症細胞の浸潤が認められたが，軽度でありそれ以外の病巣ではほとんど目立たず，ADEM は否定的であった。

橋や脊髄の KB 染色性が脱落した病巣とほぼ一致してアクアポリン（AQP）4（図 6 G）と神経膠線維酸性蛋白（GFAP）（図 6 H）免疫原性が高度に脱落していた。しかしミエリン塩基性蛋白（MBP）は KB 染色の低下に比べ比較的保たれる傾向を示した（図 6 I）。胸髄の病変は軟膜まで達しており，pia surface 基底膜を裏打ちするアストロサイトの突起は消失し（図 6 J 矢頭），マクロファージが見られたが（図 6 J アスタリスク），基底膜と思われる PAS 陽性の層は連続して認められた（図 6 K 矢頭）。病巣内には PAS 染色陽性のマクロファージを認め（図 6 K 矢印），特に血管周囲に集簇していた。これらの病巣内外で反応性アストロサイトはほとんど認めず，アストロサイトの数が減少して見えた。病巣の強拡大観察では，数十ミクロン程度の大きさでマクロファージが集簇し MBP 染色性も消失した微小壊死巣（図 6 L アスタリスク）が多数見られた。弱拡大観察では MBP が比較的保たれて見える軟化病巣であるが，その中には

数十ミクロン単位の壊死病巣が集簇していた。

病巣内には一部 KB 陽性（図 6 M）・MBP 陽性（図 6 N）の髄鞘が管状に見える部分もあり，本病変が「脱髄」ではないことを示唆する所見と考えられた。また橋病巣周辺の境界部では AQP4 の免疫原性が亢進して見られ（図 6 O 矢頭），病巣内血管の一部には，その周囲で AQP4（図 6 P）・GFAP（図 6 Q）が保たれたものも認め，これらはアストロサイトの再生所見である可能性が考えられた。

脳内血管の動脈硬化は軽度であり，海馬ではリン酸化タウ陽性の神経原線維変化を散在性に認め，嗜銀性顆粒も限局性に見られた。Aβ 免疫染色ではごく一部の血管に陽性，後頭葉にわずかに老人斑を認めた。これらの所見の程度は軽度であり加齢性変化の範囲内と考えられた。

### 神経病理所見のまとめ

1. 視神経脊髄炎（NMO）：多発性（左被殻，左大脳脚，橋，胸髄，視神経など）壊死巣，マクロファージ集簇，AQP4・GFAP の免疫原性低下
2. 加齢性変化：神経原線維変化（海馬，扁桃体，乳頭体，淡蒼球，被殻，青斑核，視床など），嗜銀性顆粒

### 神経病理学的考察

NMO では AQP4 と GFAP の免疫原性が高度に脱落する一方，MBP は比較的保たれると言われており（Misu T et al. Brain 2007），本症例の所見も NMO に合致する所見であった。GFAP はアストロサイトマーカーであり，AQP4 も脳内ではアストロサイトに多く発現していると言われていたことから，本症例ではアストロサイトが高度に障害されたことが示唆された。これに比較し AQP4 と GFAP が脱落した病巣内でも MBP 陽性・KB 陽性の髄鞘が認められる箇所があることから，本病巣を脱髄とみなすことは出来ない。病巣の高倍率観察では微小壊死巣が多数見られ，ここでは MBP 染色性も脱落しており，微小壊死巣での MBP の崩壊が本症例での髄液中の MBP が著増に関連していると思われた。

## 討 論

### 臨床所見について

司会（矢彦沢）：高齢の男性が感染後に視力障害を起こし大脳に散在性の病変を生じた症例とします。死亡の原因は何だったのでしょうか。

佐藤：慢性呼吸器感染による呼吸器不全だと思います。

中山：鑑別診断で多発性硬化症（MS）を除外した理

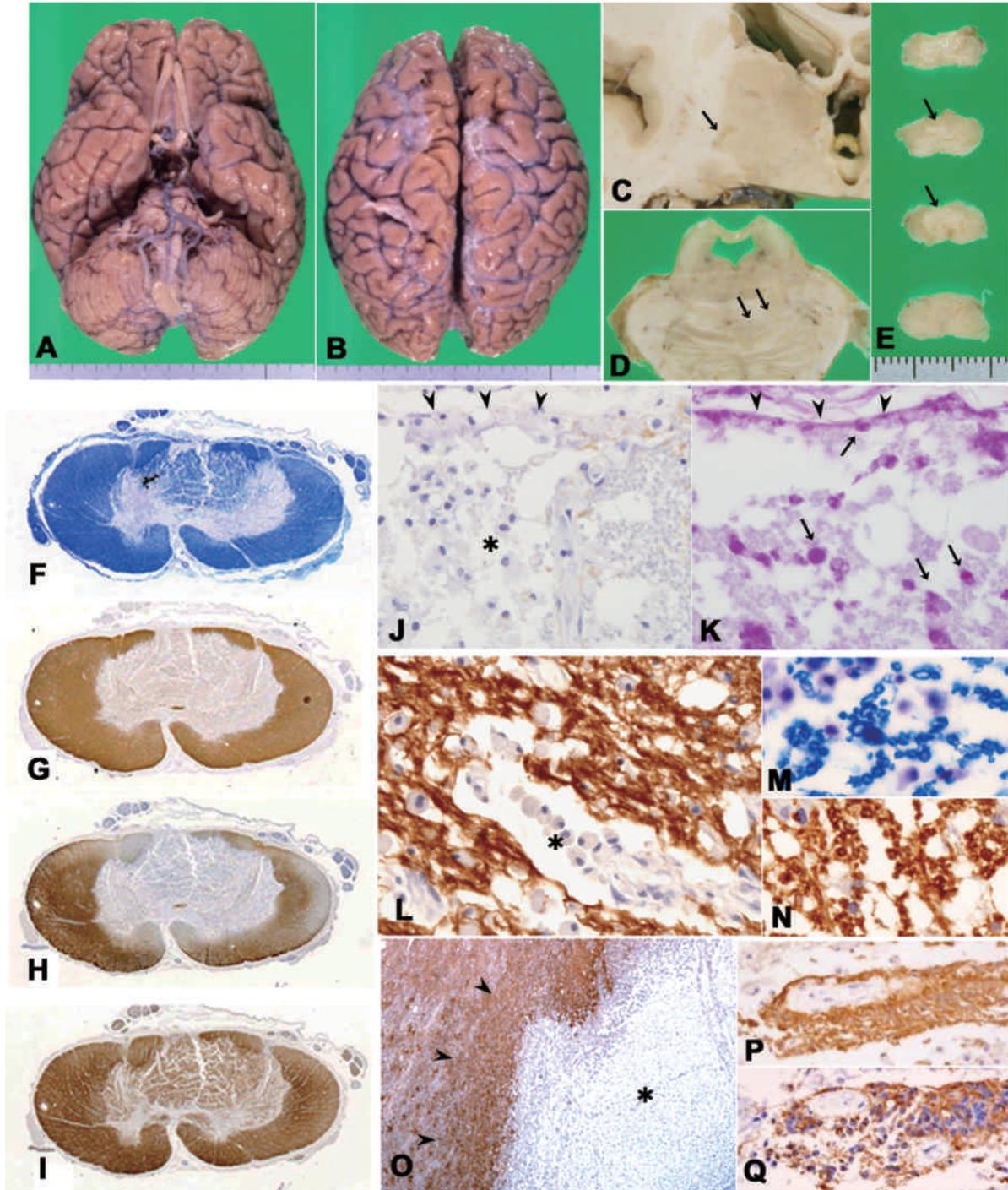


図6 症例2, A, B: 固定前の脳。C, D: 剖面像。右視床 (C), 左橋 (D) の灰白色病変 (矢印)。E: 胸髄の軟化巣 (矢印)。F-I: 胸髄病変。KB 染色性の低下範囲とほぼ一致して AQP4 (G) と GFAP (H) の脱落を認めるが, MBP (I) は比較的保たれて見える (F: KB 染色。G: AQP4免疫染色, H: GFAP 免疫染色, I: MBP 免疫染色)。J: 胸髄 GFAP 免疫染色。病巣内 (アスタリスク) の GFAP 免疫原性は脱落し, 基底膜直下にもマクロファージが集簇し, アストロサイトの突起の裏打ち構造は消失している (矢印)。K: 胸髄 PAS 染色。PAS 陽性のマクロファージを認める (矢印) が, PAS 陽性の軟膜基底膜構造は保たれて見える (矢印)。L: 視神経 MBP 免疫染色。軟化巣には MBP 陽性の髄鞘も脱落した数十ミクロン単位の微小な壊死巣 (アスタリスク) が多数認められる。M, N: 髄鞘の管状構造が見える (M: KB 染色, N: MBP 免疫染色)。O: 橋底部 AQP4 免疫染色。病変 (アスタリスク) 境界部では AQP4 免疫原性が亢進して見える (矢印)。Q, R: 病巣内の一部血管周囲では AQP4 (P) と GFAP (Q) が保たれて見える (P: AQP4 免疫染色, Q: GFAP 免疫染色)。

由は何でしょうか。高齢発症であること、先行感染があったことから除外されたのでしょうか。

佐藤：MSも考えなければいけないと思いますが、数週間以内に続発した症状を单相性だと判断すると時間的な多発性をはっきりしません。両側性の視神経炎は急性散在性脳脊髄炎（ADEM）がMSより出やすいと思います。

中山：Lhermitte 徴候はなかったのですか？

佐藤：確認できませんでした。

関島：血管内悪性リンパ腫（IVL）にしては経過が急速すぎるのではないかとということ、両側性視神経障害は考えにくいのではないかと思います。本症例ではADEMやMSなどの自己免疫性脱髄性疾患が考えられると思いました。最初の診断の網膜中心動脈血栓症では両側性の発症は考えづらいと思います。いかがでしょうか。

佐藤：側頭動脈炎などを含めた血管炎を疑い、網膜中心動脈閉塞があったのか確認したかったのですが、眼科に資料がなく確認できませんでした。IVLとしても、両側性に突然目が見えなくなるというのは合致しにくいと思います。

黒川：両眼に同時性の動脈閉塞は起きてもいいかと思いますが、頻度は低いと思います。臨床歴からは皮質盲に類する症状か、と思いました。MRIで眼窩部のT2強調画像で視神経の高信号は見られましたか。

佐藤：萎縮が疑われる所見でした。高信号は分かりませんでした。

#### 治療について

武井：元々肺が悪くて入院されているにも関わらず、何度もステロイドパルスをしています。感染のコントロールとして抗生剤以外に免疫グロブリンの大量投与などの治療をされたのでしょうか。

佐藤：入院時の肺炎はステロイドと抗生剤で治癒し、再燃することはありませんでした。IVIgですとか血漿交換なども考えるべきであったかとも思いますが、ステロイド2回パルス治療後に肺炎が良かったことと、全身検索で副腎腫瘍が見つかり、IVLの鑑別診断をしてCHOP療法をするかということ念頭に置いておりました。ステロイドは効いた印象でしたので、悪化する度に使用したのですが何回も再燃するかたちになりました。

#### 神経病理学的所見について

司会（矢彦沢）：研修医の先生方もいらっしゃっているので、視神経脊髄炎（NMO）におけるアクアポリ

ン（AQP）4の病的意義とか、GFAPが染まらなかった意味とか、NMOと多発性硬化症（MS）との違いなどを説明していただけないでしょうか。

日根野：GFAPは神経膠線維性酸性蛋白のことです。アストロサイトが特異的に保有しているタンパク質でアストロサイトのマーカーです。GFAPの免疫染色性が低下しているということは、GFAPのエピトープの減少、すなわちGFAPの減少を示唆しますが、多くの場合アストロサイトが脱落していることと同意義です。MBPは髄鞘塩基性蛋白で、髄鞘の構成成分です。MBP免疫染色は髄鞘を染める免疫染色です。MSは脱髄性疾患ですので、脱髄病巣ではMBPの免疫染色性は下がり、マクロファージが壊れた髄鞘を貪食し、その後反応性アストロサイトが出現しグリオシスになります。つまりMSでは、GFAPの染色性は保たれ、MBPの染色性が落ちることになります。一方NMOはアストロサイトが一義的に障害される疾患と考えられており、そのためアストロサイトに存在するGFAPとAQP4の免疫染色性が落ちますが、MBPは比較的保たれることが報告されています。

司会：この疾患でAQP4の染色性が下がることを実際に評価するには陽性コントロールが必要になりますが、正常ではAQP4はどのような細胞に染まるのでしょうか。また病変が脳だけではないということは、一般臓器での発現はどのようなのでしょうか。

日根野：AQP4はアストロサイトに良く発現していません。正常コントロール脳でも染まりますし、NMOでも病巣から離れた部分では良く染まりますので、それらが陽性対照となります。脳脊髄以外の一般臓器については、私どもは検索していませんが、文献報告では腎尿細管、胃、肺上皮細胞、筋肉にも発現しているようです（Matsuzaki T, et al.: Anat Sci Int 2002）。関島：臨床経過で髄液のMBP測定値は非常に高いのに、病理ではMBPの染色性が保たれていることについての整合性はどのようなのでしょうか。時期的な問題なのか、あるいはMBPの測定感度が非常に高すぎて、ある程度以上、少しでも壊れると数値が上がってしまうような検査なのか、どのように解釈すればいいのでしょうか。

日根野：本症例でも、またこれまでのNMO症例でも、「MBPはGFAPやAQP4に比較すれば保たれる」という病理所見が報告されています。しかし本症例の視神経や脊髄の軟化巣には顕微鏡的な微小壊死巣があり、この部分では髄鞘が破壊されMBPも染まり

ませんので、このような病巣から髄液中に MBP がしみ出したことが考えられます。

池田： NMO では MRI で多髄節が非常に浮腫性になります。ステロイドで良くなります。しかしこの症例の病理所見では、胸髄は壊死病巣で、症状が改善する感じではないと思います。この症例は、脊髄、視神経の病理所見を含めて、NMO と言われている概念の中でどのような位置づけなのか、すなわち典型的な変化なのか、より激しい変化で壊死に向かっているのか、を知りたいのです。

藤原：この患者さんは非常に重症で、壊死を起こしているというのは、その通りだと思います。非常に回復も悪からうということが想像できます。NMO ではアストロサイト、ミエリン、ニューロンが障害されますが、アストロサイトが飛び抜けて強く障害されます。一方、長い脊髄病変があつて、ステロイドを投与することによって、慢性期にはその多くが消えてしまうような、浮腫かと思われる病例もあつて、そこにどのような違いがあるかということはまだはっきりとは分かっていません。明らかに言えることは予後のファクター

として年齢があることです。若い時に再発したときは軽症だった人でも年を取って再発すると予後は不良です。本症例は84歳と、非常に高齢です。86歳位が初発の最高齢だと思いますが、本症例は日本でもトップクラスの高齢発症ですのでそれも影響しているのではないかと思います。それ以外に何が本当に関係あるかということについては、よく分かっていないと思います。質問ですが、本症例の脳病変は視神経脊髄炎と同様だったのでしょうか。

日根野：左被殻外側の病変が標本化されており、脊髄、視神経と同様、ともに GFAP・AQP4は落ちていました。

司会：今回の症例を踏まえて、臨床へのフィードバックという点ではいかがでしょうか。

佐藤：脳病変の有無に関わらず、NMO を念頭に置くべきことと、NMO が疑われステロイド抵抗性の場合には早期に血漿交換を行うべきであることも印象に残りました。また NMO が感染発症後に発症し得ることも参考になりました。

## 特別講演：Neuromyelitis Optica (NMO)：その新たな疾患概念と病理形態

東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 藤原一男

司会：池田修一（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

### 1. 視神経脊髄炎 (NMO) とは

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica, NMO) は重症に視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患である。フランスの内科医である Eugène Devic (1858-1930) が1894年に45歳女性で急性の両眼性視覚障害と対麻痺、排尿障害を呈した症例を報告しており、デビック病という名称も NMO と同義である。この症例は約1カ月後に死亡し剖検が行われ、視神経と脊髄に重篤な脱髄と壊死が見られたが、脳には病変は見られなかった (Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. Bull Med 8: 1033-1034, 1894)。なおこれより3年早く、東京大学内科の青山胤通が34歳、男性で両眼視力低下と急性横断性脊髄症を併発し4日目に呼吸不全で死亡した症例を報告しているが (急性脊髄炎ニ黒内障ヲ併發シタルモノ、實驗. 東京醫學會雑誌, 5: 827-830, 1891)、青山の論文には同様特徴を持つ過去の主にドイツ語圏からの症例報告が引用されている。これらの報告はいずれも

単相性で重篤であるが、Devic は弟子の Gault とともに1894年に上記自験例を含む文献例17例の特徴をまとめており、その中には再発例、脳症候や比較的軽症例も含まれている。

視神経炎と脊髄炎は中枢神経の炎症性脱髄疾患の代表である多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) でも頻繁に見られるため、NMO が視神経と脊髄に病変が限局する重症の MS であるか、あるいは別の疾患であるかどうか長い間議論があつた。

### 2. アクアポリン4抗体の発見

2004年に Mayo Clinic の Lennon らと我々は NMO に特異な血中の自己抗体 NMO-IgG を報告した<sup>1)</sup>。この NMO-IgG はマウスの脳組織の小血管周囲、軟膜および軟膜下組織に結合し、翌年 Lennon らによりその標的抗原が、中枢神経における主要な水チャンネルであり、アストロサイトの endfeet に高密度に発現しているアクアポリン4であることが分かった<sup>2)</sup>。すなわち NMO-IgG はアクアポリン4 (AQP4) 抗体で

ある。MS 症例は AQP4 抗体陰性である。その後、NMO の臨床および病態解析が一気に進み、MS と異なる特徴も次々に明らかにされた。

### 3. AQP4 抗体と NMO の神経症候, MRI, 検査所見と治療

AQP4 抗体は、典型的な NMO の 80 % 程度で陽性であるが<sup>3)</sup>、陽性率は抗体アッセイ法や症例の選択によっても変化する。NMO の視神経炎はしばしば重篤で自験例では 1/3 程度の症例で片眼は無光覚である。神経眼科で用いられる Optical Coherence Tomography による網膜神経層の厚さは NMO の視神経炎では MS のそれより有意に薄く、より重度の神経障害であることが示されている。また MS と異なり両眼同時の視覚障害も稀ではなく、その際病変は視交叉にあることが多い。NMO の脊髄炎はしばしば横断性で重症であり、MRI では 3 椎体以上の長い病変で、横断面では脊髄中心部すなわち中心灰白質に病変が見られることが多い。MS の脊髄病変は 1 椎体以下のものが多く、側索や後索など白質に病変が分布する<sup>34)</sup>。また NMO では脳病変も稀ではないことが明らかになってきた。中には MS と区別がつかないものもあるが、難治性吃逆や嘔吐を呈する延髄病変、過眠を起こす両側視床下部病変や意識障害を呈する広範な大脳白質病変など比較的 NMO に特徴的と思われる病変もある<sup>3)</sup>。

AQP4 抗体陽性症例の中には視神経炎あるいは脊髄炎のみを繰り返す症例や脳病変で発症する症例もあり、抗 AQP4 症候群とも呼ぶべきこの疾患概念は視神経と脊髄を選択的に冒す NMO の概念を超えるものである。AQP4 抗体が陽性なら無治療では平均で年 1 回は再発するため、免疫抑制療法を開始する必要がある。治療では<sup>5)</sup>、急性増悪期にはステロイドパルス療法を行うがこれが無効のこともしばしばあり、その場合は早急に血漿交換療法を施行する必要がある。またステロイドや免疫抑制剤の長期投与により再発率は低下する。

### 4. NMO の神経病理学的特徴：免疫介在性アストロサイトパチー

NMO の病理所見は、従来 MS に比べて壊死性変化や空洞形成などより重篤な組織障害が起こっていることが指摘されてきた。その後小血管周囲に免疫グロブリンや活性化補体が沈着していることが報告され、液性免疫が病態に重要であることが分かった。さらに 2006 年、2007 年に NMO 病変では脊髄中央部を中心

に主に血管周囲に AQP4 とやはりアストロサイトのタンパクである GFAP の染色性が広範に欠失しており、一方ミエリンの染色性は比較的保持されていることから、アストロサイトの傷害が主体であることが報告された<sup>6)</sup>。最近の実験的研究では AQP4 抗体を実験的自己免疫性脳脊髄炎のラットに投与すると NMO 様の病変が惹起されることから、AQP4 抗体自体の病原性も明らかにされている<sup>7)</sup>。しかし単にラットの血中に AQP4 抗体を投与しただけではこのような病変は惹起されず、中枢神経に炎症を起こす T 細胞は反応が発症には必要と考えられる。In vitro の実験系では、主に IgG1 のサブクラスである AQP4 抗体は補体を効率的に活性化し培養アストロサイトを破壊することも報告されている。また NMO 患者の急性増悪期の髄液 GFAP 濃度は著明に上昇しており<sup>8)</sup>、これも NMO における重度のアストロサイト傷害を支持する知見である。以上の知見から NMO は血中の AQP4 抗体が何らかの刺激により血液脳関門を越えアストロサイト上に発現している AQP4 に結合し補体を活性化し、アストロサイトを傷害することが特徴的な病態である。NMO におけるミエリンや軸索傷害はより二次的な現象ではないかと考えられる。したがって、NMO は炎症性脱髄疾患である MS とは異なる疾患であると考えられる。なお AQP4 抗体陰性の NMO 症例が確かに存在するが、その免疫病態は現時点では明らかではない。

### 文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112, 2004
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202: 473-477, 2005
- 3) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y: Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain* 130: 1235-1243, 2007
- 4) Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Naka-

- shima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y: Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: an MRI study. *J Neurol* 255: 163-170, 2008
- 5) Carroll WM, Fujihara K: Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 12: 244-255, 2010
- 6) Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y: Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130: 1224-1234, 2007
- 7) Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, Adzemovic M, Bauer J, Berger T, Fujihara K, Itoyama Y, Lassmann H: Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 66: 630-643, 2009
- 8) Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y: Astrocytic damage is far severer than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 75: 208-216, 2010

#### 特別講演についての討論

質問/コメント：中山 淳（信大・分子病理学），増本純也（信大・病理組織学講座），黒川 徹（信大・眼科），下島恭弘（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），宮崎大吾（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），大原慎司（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

#### 診断と発症機構について

中山：血清中の補体値は低下するのでしょうか。

藤原：我々が調べた所では明確な低下は見られません。恐らく SLE 等に比べれば NMO はより限局的な病巣であることに因るのだと思います。ちなみに髄液中 C5 は NMO で高い結果を得ています。

中山：それは将来，この疾患の診断の criteria になり得ますか。

藤原：そうですね。メイヨークリニックでは実際 C5a に対するモノクローナル抗体を治療として使おうという動きがあります。

中山：先生は最後に補体を介さない抗体特性を細胞培養の実験で示されましたが，これは AQP4 抗体が AQP4 の機能をブロックして培養アストロサイトを破

壊したのでしょうか。もしそうだとしたら siRNA で AQP4 をノックダウンした時同じような結果が出るのか，検討しておられますか。

藤原：大変重要なお質問だと思います。siRNA を使った実験は阪大のグループがなさっていて，細胞は壊れなくなるという結果を得ています。

中山：siRNA で細胞が壊れないということは，抗体そのものに毒性があると考えて良いのでしょうか。

藤原：AQP4 分子そのものが膜の中に入ってしまうので，AQP4 としての役割を果たせなくなっているということになります。ただ，慶応大学でリポソーム等に発現させて，それに抗体を結合させた実験では水分子の移動には影響しないということを伺っています。

増本：AQP4 抗体を作るような特定の MHC (major histocompatibility complex) や HLA との関連はあるのでしょうか。IgG1 が主な AQP4 の抗体だとおっしゃいましたが，他の Ig サブタイプを持つ患者さんもいらっしゃるのでしょうか。またエピトープが決まっている場合もあるのでしょうか。

藤原：エピトープはまだ良く分かっていません。AQP4 は 6 回膜貫通型蛋白なので，外に出ている箇所が複数あり，これらのいろいろなところに結合するのか，特定のところだけに結合するのかということはまだ良く分かっていません。HLA は特定のものは知られていないと思います。日本人に多い HLA があると言う報告がありますが，外国ではいずれも否定されています。抗体のサブタイプについては，どの症例でも圧倒的に IgG1 がドミナントで，これが補体を活性化していると思ったほうが一番考えやすいと思います。もしほかの免疫グロブリンがドミナントになり補体を活性化しにくくして，病気が改善するというのであれば興味深いと思います。しかし今までの NMO 患者さんのほとんどが圧倒的に IgG1 ドミナントでした。

黒川：NMO と MS の違いが大変良くわかりました。AQP4 抗体測定を先生のところでは年間 3,000 例位されているということです。眼科でも視神経炎については全例調べないといけないと思いましたが，将来この測定が一般病院で出来るようになるとか，簡単に出来るようにキットを開発中であるとか，いかがでしょうか。

藤原：現時点で，ある会社がイギリスで開発された ELISA の測定系を出そうとしています，感度が劣ります。陽性になった場合は診断出来ますが，陰性になった場合にはどう診断すべきか分かりません。現在その会社と協力して感度を上げることを試みておりま

す。

下島：SLEやシェーグレン症候群は、MSの鑑別では必ず除外するように言われていると思うのですが、最近NMOとシェーグレン症候群を合併した症例報告がありました。問題となるのは横断性脊髄炎だと思います。AQP4抗体が陽性だった症例があり、膠原病や広く自己抗体が絡む疾患との合併に関して教えてくださいたいのです。

藤原：結論から言えば、SLEとかシェーグレンの中では、横断性脊髄炎やNMOがある症例にしかAQP4抗体が陽性にならないということです。すなわち仰った症例はSLEとNMOが合併していると基本的には考えております。ですから今まで幾つもの論文でSLEとかシェーグレン症候群の広範な中枢病変を来した症例報告が成されていますが、それはたまたまNMOが合併していた、と考えた方が良くと思います。実際NMOの中枢神経系でシェーグレン症候群の唾液腺などで見られるような病変が証明されていることはほとんどないと思います。

#### 治療について

宮崎：患者さんを長期間安定化させるためにはステロイドを長く使用する必要がありますが、できれば使用を少なくして行きたいところです。免疫抑制剤などで、有効なものがあれば教えてください。

藤原：免疫抑制剤との併用ですとか免疫抑制剤のみの使用では、世界的にイムランが一番使われていると思います。他にアメリカやヨーロッパではセルセプトという腎移植後に使うものも使用されていますし、先生方もご経験があるかと思いますがMG（重症筋無力症）との合併例では、FK506とかネオーラルが有効であった例があります。ステロイドの減らし方は、10

mgより多い投与症例が10mg以下の症例より再発しにくい傾向が分かっていたのですが、最近の解析では再発から1年半以内に10mg以下に減らすと再発しやすいことが分かっています。ですので1年半以上は10mg以上を保って、それからゆっくりと減らしていくほうがいいのではないかと思います。再発から次に再発する症例のほとんど7割位が割と早い時期にステロイドを減らした症例で起こっていることが私たちの経験で分かっています。

大原：ステロイドが効く機序についてお聞きします。「急性期でも慢性期でも有効」とのことですが、細胞接合部のタイトジャンクションに作用するとか、それともアストロサイトに働くとか、どういう機序が考えられるのでしょうか。

藤原：難しい質問ですが、1つはBlood Brain Barrier（血液脳関門）を安定化させる作用があるのではないかと思います。そしてもう1つは先ほどお話ししたように抗体価を下げる作用です。しかし多くの症例で陰性になる程度まで下げる訳ではありませんので、抗体がある限りはその抗体が中枢神経に入れば病気は起こると思います。従ってむしろ抗体以外の物質が中枢神経に入るところをブロックしていると考えたほうが良いと思います。大変重要な点だと思います。

以上

信州NeuroCPC問い合わせ・連絡先：信州大学医学部  
神経難病学講座（キッセイ薬品寄附講座）

小柳（おやなぎ）清光

390-8621 長野県松本市旭3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp