

## 抗アクアポリン4抗体陽性を伴った急性散在性脳脊髄炎の1例

橋本美香, 北村太郎, 内田 崇  
高橋俊成, 新妻 創, 田邊雄大  
二瓶真人, 宮林拓矢, 鈴木力生  
西尾利之, 高柳 勝, 村田祐二  
大浦敏博, 大竹正俊

### はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) は、中枢神経系の免疫性炎症疾患で、感染やワクチン接種で出現した抗体が、自己抗原に反応し、T細胞が活性化してミエリンを攻撃し脱髄を生じる疾患である<sup>1)</sup>。一方、抗アクアポリン4抗体は、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) で高い特異度で検出される<sup>2)</sup>。小児 ADEM において抗アクアポリン4抗体の検出症例は、本邦で報告されていないが、今回、抗アクアポリン4抗体陽性の ADEM を経験したので報告する。

### 症 例

患児：4歳、女児

主訴：発熱、意識障害

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

予防接種歴：過去1年間予防接種歴なし

現病歴：入院2日前（第1病日）朝より頭痛および37.7°Cの発熱が出現し、午後より食欲不振となった。翌日近医を受診し、輸液を受け、抗菌薬の投与を受けた。しかし改善みられず第3病日に同院を再診し、傾眠傾向が認められたため、当院救命救急センターに救急搬送され入院となった。

入院時身体所見：身長100.0 cm、体重16 kg、

体温37.5°C、心拍数102/分、呼吸数24/分、血圧101/58 mmHg、SpO<sub>2</sub> 98%。意識レベルは単語の発語はみられるも、不機嫌で泣き続けており、またうとうとした状態となり、Japan coma scale (JCS) でII-10と判断した。顔色不良で口唇は乾燥し、咽頭は軽度発赤を認めた。胸腹部に異常はみられず、髄膜刺激徴候は認められなかった。

入院時検査所見 (表1)：検血一般では白血球数は14,000/μl、CRP値は0.57 mg/dlと炎症反応は軽度上昇していた。尿一般検査では尿中ケトン体が2+であり、血液生化学検査では尿酸値の軽度上昇を認め、脱水症の存在を示唆した。血液ガス検査 (静脈血) ではpH 7.508、PCO<sub>2</sub> 29.0 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.2 mmol/l、BE -0.1 mmol/lと呼吸性アルカローシスを認めたが強い啼泣の結果と考えられた。脳CTには異常所見は認められなかった。

入院後経過 (図1)：補液およびceftriaxone (CTRX) の投与で治療を開始したが、38.2°Cまでの発熱は持続し夜間は良眠できず、ずっとうなっていた。翌日回診時の意識レベルはJCSでII-30と悪化が認められ、急性脳症疑いとして検査を行った。脳波ではびまん性徐波が認められ脳症の所見に一致した。髄液検査では細胞数は238/3 μlと増加し、髄液蛋白の上昇も認めた。IgG indexは0.70であった (表1)。脳MRI画像ではT2強調像およびFLAIR像で両側半球の皮質下白質を主体とする斑状高信号域が多発し、ADEMが疑われた (図2-A)。以上の検査所見、画像所見および臨床経過より ADEM と診断し、

表 1. 入院時検査所見

WBC	14,000 / $\mu$ l	AST	23 IU/l	CSF	
RBC	$482 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	12 IU/l	Cell	238 /3 $\mu$ l
Hb	12.9 g/dl	LDH	218 IU/l	Prot	52 mg/dl
Ht	36.2%	$\gamma$ -GTP	11 IU/l	Glu	66 mg/dl
Plt	$29.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	0.3 mg/dl	Culture	(-)
CRP	0.57 mg/dl	TP	7.4 g/dl	IgG index	0.70
PT	79.8%	Alb	4.2 g/dl	MBP	136.9 U/ml
APTT	29.8 sec	BUN	6 mg/dl	OCB	(-)
Fibg	347 mg/dl	Cre	0.25 mg/dl	HSV DNA	(-)
AT III	119%	UA	7.1 mg/dl		
FDP	< 2.5 $\mu$ g/ml	Na	135 mEq/l	血清クリプトコッカス抗原	(-)
D-dimer	0.82 $\mu$ g/ml	K	4.3 mEq/l		
BGA (静脈血)		Cl	98 mEq/l	血清抗体価	
pH	7.508	Ca	9.5 mg/dl	エンテロウイルス 71 (NT)	< $\times$ 4
PCO <sub>2</sub>	29.0 mmHg	IP	3.6 mg/dl	アデノウイルス (CF)	< $\times$ 4
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.2 mmol/l	CK	90 IU/l	ポリオウイルス (CF)	< $\times$ 4
BE	-0.1 mmol/l	Ferritin	54 ng/ml	日本脳炎ウイルス (CF)	< $\times$ 4
Urinarysis		IgG	1,257 mg/dl	麻疹 (HI)	$\times$ 8
Prot	(-)	IgA	138 mg/dl	風疹 (HI)	$\times$ 16
Glu	(-)	IgM	207 mg/dl	ムンプス (CF)	< $\times$ 4
OB	(-)	C3c	135.3 mg/dl	単純ヘルペス (CF)	< $\times$ 4
Ketone body	2+	C4	39.9 mg/dl		
Sediments	normal	CH50	59.2 U/ml	抗アクアポリン 4 抗体	(+)

同日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL パルス療法), D-mannitol, ulinastatin, aciclovir, edaravone および phenytoin による治療を開始した。翌日には解熱傾向が見られるも、せん妄状態が持続し経口摂取は不能で経鼻胃管を挿入して、phenytoin および抑肝散の投与を行った。第 6 病日には一時的に意識状態の改善がみられたが、第 7 病日には不穏状態となり、痙性が強まり、深部腱反射の亢進が認められた。痙性に対しては eperisone を経鼻胃管より注入した。第 8 病日になり、意識レベルの改善がみられ、発音は不明瞭ながら発語がみられ、支えれば座位可能となった。第 9 病日には痙性は改善し、経口摂取が可能となり発語も増加した。意識レベルは JCS で I-3 と判断した。しかしながら同日施行した脳波では依然びまん性徐波の所見を認め、第 10 病日の脳 MRI 画像では両側半球白質の T2 強調像および FLAIR 像の斑状高信号域の拡大が認められた (図 2-B)。同日の髄液検査では細胞数は 31/3  $\mu$ l に減

少したが、髄液蛋白は 79 mg/dl に増加していた。後日報告された血清クリプトコッカス抗原は陰性であり、髄液単純ヘルペス DNA も陰性であった。また髄液中オリゴクローナルバンドは陰性であったが、ミエリン塩基性蛋白は 136.9 pg/ml (基準値 102.0 以下) と増量が認められた。臨床経過、脳波および画像所見より mPSL パルス療法のみでは病変の拡大を抑えられないと判断し、第 11 病日より mPSL パルス療法の 2 クール目を開始するとともに、難治性 ADEM に有効と報告されている<sup>3)</sup> 免疫グロブリン大量療法 (IVIg 療法, 1 g/kg, 2 日間) を併用した。第 10 病日には座位が可能となり、第 12 病日に意識清明となった。第 16 病日の脳波では徐波が減少し、第 17 病日の MRI 画像では明らかな病変の改善を認めた (図 2-C)。第 18 病日より 3 クール目の mPSL パルスを開始し、後療法として prednisolone (PSL) の投与を継続し、漸減中止とした。第 20 病日に独歩が可能となり、第 25 病日には会話もほぼ発病

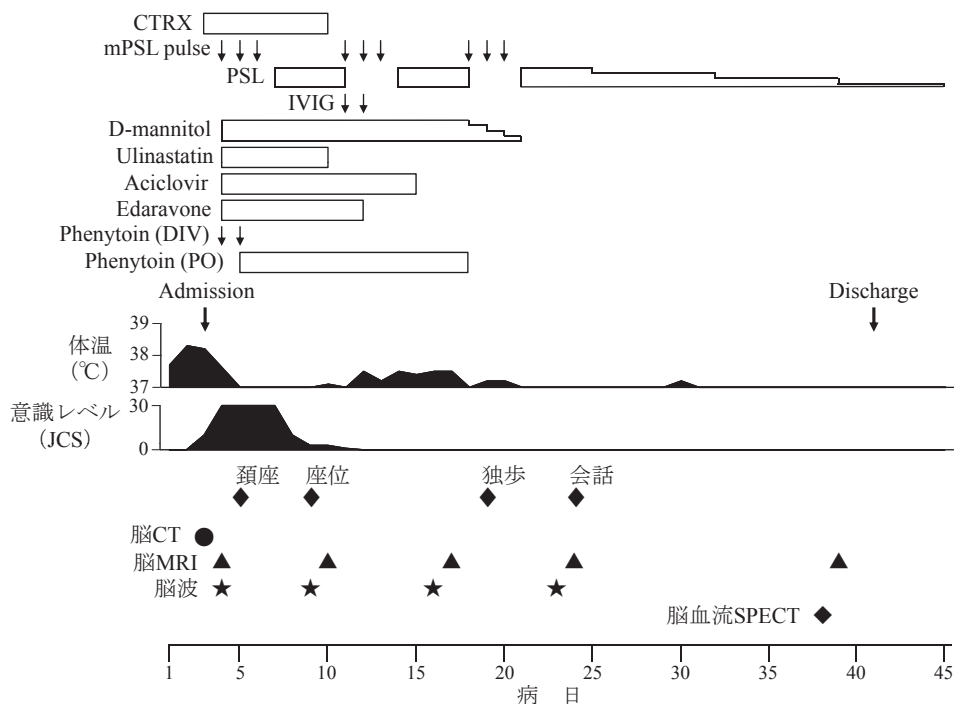


図 1. 臨床経過

CTRX : ceftriaxone, mPSL pulse : methylprednisolone pulse, PSL : prednisolone, IVIG : intravenous immunoglobulin, CT : computed tomography, MRI : magnetic resonance image, SPECT : single photon emission computed tomography

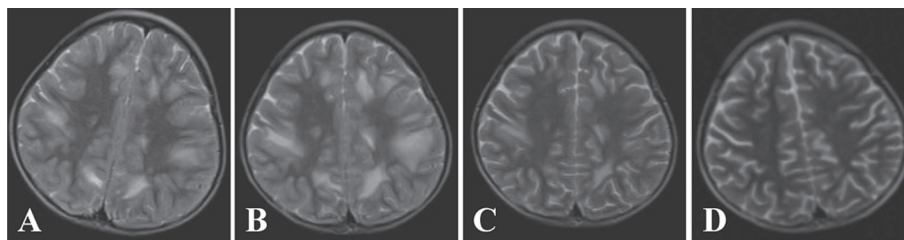


図 2. 脳 MRI 画像所見の推移

- A : 第 4 病日 (T2 強調像) : 両側半球の皮質下白質を主体とする斑状高信号域の多発が認められた。  
 B : 第 10 病日 (T2 強調像) : 同部位の斑状高信号域の拡大が認められた。  
 C : 第 17 病日 (T2 強調像) : 同部位の斑状高信号域の縮小が認められた。  
 D : 第 39 病日 (T2 強調像) : 同部位の斑状高信号域はほぼ消失した。

前の状態となった。第 39 病日の脳 MRI 画像ではわずかに高信号域が残存するまでに改善し (図 2-D), 第 41 病日に退院した。後日, 血清における抗アクアポリン 4 抗体が陽性であることが判明した。

## 考 察

ADEM は中枢神経系の白質病変を主体とする炎症性脱髄性疾患である。病因としてウイルスやワクチンなど, 外来性抗原による自然免疫系の活性化あるいは分子相同性などによる獲得免疫系の

一過性の活性化が考えられている。発症 1-3 週間前に先行感染や予防接種が施行されていることが多い。一方で、本症例のように、発症前にワクチン接種や明らかな感染症状は認めない特発性も 20-30% 認められる<sup>4)</sup>。

予後の違いから ADEM と多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の初発例や NMO との鑑別が重要となってくる。ADEM の診断は 2007 年に International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) から「小児脱髄性疾患の定義」が提案されている。これに基づく本症例は、意識障害があり、脳 MRI 画像にて白質に多発性斑状高信号域を認めたことから、IPMSSG の定義における意識変容など脳症様症状および脳 MRI 画像上の多巣性の白質病変に一致した。本症例では ADEM の治療の第一選択である mPSL パルス療法の効果は不十分であったが、IVIG 療法の併用により臨床所見および画像所見の改善が得られ、投薬中止後 6 カ月間再発をみていない。従って本症例は ADEM に矛盾しない臨床症状、画像所見および経過を示したと考えられる。ただし NMO に多く陽性となる抗アクアポリン 4 抗体が陽性であった。

アクアポリンは中枢神経系で、視神経、脊髄、間脳、脳室周囲、小脳などの毛細血管周囲に豊富に存在する。特に血液脳関門を裏打ちするアストロサイトの foot process に高密度に発現しており、血液脳関門における水のやりとりに重要な役割を果たしている<sup>5)</sup>。近年、抗アクアポリン 4 抗体は、NMO の病態を説明する中心に位置すると考えられており、抗アクアポリン 4 抗体がアストロサイトを補体依存性に傷害することで病変が形成されていると考えられている<sup>6)</sup>。成人では NMO の大部分の症例で抗アクアポリン 4 抗体が陽性であり、特異度 90%、感度 73% と高い<sup>2)</sup>。また NMO において予後測定マーカーとなりうること<sup>7)</sup>、重症度と相関を認めること<sup>8)</sup>、大脳に病変が見られる場合もあること<sup>9)</sup> が報告されている。小児の抗アクアポリン 4 抗体陽性例では、アクアポリンの分布に一致した MRI の異常所見を認めることが示されている<sup>10)</sup>。本症例の脳 MRI 画像の異常所

見は、アクアポリンの分布に一致するものかどうかは不明である。重症度についても、ステロイドパルス療法には抵抗性であったが IVIG 療法では著効し、また再発も認めていない。当初、腱反射亢進や意識変容などの症状は認めるものの、けいれんはなく、臨床所見でも神経画像でも視神経炎や脊髄病変の所見はなく、退院時に明らかな後遺症は認めなかった。抗アクアポリン 4 抗体陽性の ADEM は、米国において少数の小児例、または成人のみで見受けられるもの<sup>9)</sup>、その経過についての詳細な報告はなく、小児 ADEM で抗アクアポリン抗体が陽性である臨床的意義については検討が難しい。本症例でも、症状や経過は ADEM と矛盾せず、また視神経炎や脊髄炎がないことから、现阶段で NMO を疑う所見はない。しかしながら、今後の経過によっては、NMO へ移行していく可能性はあると考えられるため、今後のきめ細やかな経過観察は重要である。

## 結 語

- 1) 抗アクアポリン 4 抗体を認めた ADEM の 1 例を報告した。
- 2) mPSL パルス療法の効果は不十分で、IVIG 療法の追加により改善が得られた。
- 3) ADEM における抗アクアポリン 4 抗体陽性の意義は不明であるが、今後注意深く観察していく必要がある。

稿を終えるにあたり、脳 MRI 画像所見につきご教示頂きました当院放射線科、石井清先生、当症例にて抗アクアポリン 4 抗体を測定し御助言頂きました、東北大学医学部神経内科、高橋利幸先生に深謝致します。

尚、本論文の要旨は第 214 回日本小児科学会宮城地方会 (2012 年 11 月、仙台市) において報告した。

## 文 献

- 1) Tenembaum S et al: Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* **68** (16 Suppl 2) : S23-S36, 2007

- 2) Lennon VA et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364** : 2106-2112, 2004
- 3) Sahlas DJ et al : Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* **54** : 1370-1372, 2000
- 4) 山口 結 他 : 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の現状. *脳と発達* **42** : 227-229, 2010
- 5) Amiry-Moghaddam M et al : An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* **100** : 2106-2111, 2003
- 6) Lennon VA et al : IgG maker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* **202** : 473-477, 2005
- 7) Weinshenker BG et al : Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* **59** : 566-569, 2006
- 8) Takahashi T et al : Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO : a study on antibody titre. *Brain* **130** : 1235-1243, 2007
- 9) Weinshenker BG : Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol* **64** : 899-901, 2007
- 10) 福與なおみ 他 : 小児期発症の抗アクアポリン4抗体陽性症例の臨床像. *脳と発達* **43** : 359-365, 2011