

図5 エンテロウイルス71型B群の系統解析

エンテロウイルス71型のB群の系統解析を示した。ウイルス株は地域ごとには集積せず、年代ごとにクラスターを形成した。中枢神経合併症を呈したウイルス株（アンダーライン）は、B-3あるいはB-4の亜群に属するものが多かった。

織にはウイルス抗原が検出されないことから、これらに対する直接的な侵襲は考えにくい。ウイルスが脊髄や延髄に浸潤して交感神経過剰興奮をきたし神経原性肺水腫を引き起こす<sup>4)</sup>、脳幹障害による神経原性心障害から肺水腫をきたす<sup>6)</sup>、血液中の炎症性サイトカインにより肺血

管透過性が亢進し血管性肺水腫をきたす<sup>7)</sup>などの説が提唱されている。

一方、脳幹脳炎をきたすウイルス側の因子に関しては、解明は進んでいない。われわれは、1983～2003年に、福島県において分離されたEV71を、VP4領域の核酸塩基配列をもとに系

統解析した。その結果(図4)、数年おきに繰り返されるEV 71の流行は、異なる亜群によって引き起こされていることがわかった。国内の福島県以外の地域や海外で分離されたEV 71を加えて系統解析すると(図5)、ウイルス株は地域ごとには集積せず、年代ごとにクラスターを形成した。すなわち、新たな亜群が出現し、これが全世界に拡散して世界規模で流行を繰り返していることが明らかになった。さらに、中枢神経合併症を呈したウイルス株をみると、B-3やB-4の亜群に属する株が多く、これらが流行した1990年代後半から2000年代前半に重症例が多発したと考えられた(図4, 5)<sup>9)</sup>。しかし、なぜ特定の亜群が脳幹脳炎に関与するのかは解明されていない。

以上のことから、EV 71には脳幹脳炎をきたしやすい亜群が存在し、それが流行した場合に神経合併症が多発すること、脳幹障害を基にして神経原性肺水腫あるいは神経原性心不全から肺水腫を呈し、または全身性炎症反応から血管原性肺浮腫をきたして、急速に呼吸不全に陥り死亡することが示唆される。

## 2. 辺縁系脳炎

辺縁系脳炎は、炎症性病変が大脳辺縁系に限局した病態の総称である。単純ヘルペスウイルスによる脳炎の好発部位は側頭葉・大脳辺縁系であり、辺縁系に病変が存在する場合にはまずヘルペス脳炎が疑われる。近年、発熱や意識障害で発症し、MRIで海馬や扁桃体を中心とする大脳辺縁系に限局した病変を認め、生命予後は比較的良好で、後遺症として健忘症候群を示し、ヘルペスウイルス感染が証明されない一群の疾患の存在が知られるようになった。このような非ヘルペス性辺縁系脳炎における他のウイルスの関与に関する報告は少ない。ヘルペス脳炎に類似した病態を呈するウイルスとしては、エンテロウイルス、アルボウイルス、ムンプスウイルス、EBウイルス、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)ウイルスなどが挙げられている。われ

われは約20例の辺縁系脳炎から採取した髄液検体を用い、PCR法にてウイルス遺伝子を検索し、再燃を繰り返した辺縁系脳炎の1例において、発症時と再燃時の髄液中にエンテロウイルス遺伝子を検出した<sup>9)</sup>。

症例は28歳の女性。1998年6月にけいれん発作、言語異常、意識障害で発症し、7月1日に入院。髄液検査では、細胞数19/ $\mu$ l、蛋白25 mg/dl、糖81 mg/dlで、頭部MRIのT2強調画像にて右海馬を中心とする辺縁系に高信号域を認めた。アシクロビル投与とステロイドパルス療法を行い、徐々に症状は軽快し退院した。PCR法では髄液中に単純ヘルペスウイルスは検出されず、非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された。経過は良好で、まったく後遺症を残さず治癒したと思われていた。2001年4月末から、締め付けられるような頭痛と近時記憶障害が出現し、5月2日にけいれん発作があり、再入院した。頭部MRIでは、初発時と同様、両側海馬を中心とする辺縁系にT2強調画像で高信号域を認め、辺縁系脳炎の再燃が疑われた。アシクロビルの投与を行い、徐々に改善傾向を示し退院した。

経時的に採取した髄液検体を用い、単純ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス、ムンプスウイルス、麻疹(SSPE)ウイルスの遺伝子を検索したところ、初回入院時(1998年7月1日)と再燃による入院時(2001年5月3日)の髄液検体からエンテロウイルス遺伝子が検出され、症状が回復した時期の検体からは検出されなかった。増幅された遺伝子の塩基配列を決定したところ非常に近似した配列を示しており、病変が初発時と再発時ではほぼ一致していること、臨床症状の悪化した時期にのみウイルス遺伝子が検出されたことなどを合わせ、エンテロウイルスの持続感染による再発性辺縁系脳炎と診断した。

## 3. 急性脳症

単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイ

ルス, ヒトヘルペスウイルス 6 型, 麻疹 (SSPE) ウイルス, インフルエンザウイルスの感染が否定された小児期急性脳炎・脳症 16 例の髄液検体を用い, PCR 法によりエンテロウイルス遺伝子の検出を試みたところ, そのうちの 2 例より陽性所見を得た<sup>10)</sup>.

第 1 例は 2 歳 11 カ月の女児. 1995 年 5 月 18 日, 突然の全身性強直性けいれんを発症し, 入院した. けいれんは約 30 分持続したため, ジアゼパムにて止座した. 19 日には覚醒し, 意識清明となったため, 熱性けいれん, けいれん重積の診断で 20 日に退院した. しかし, 22 日から意識がもうろう状態になり, 左上肢にけいれんが出現したため再入院した. 頭部単純 CT では, 全脳浮腫の所見を認めた. 病状は徐々に進行し, 全身けいれん, 昏睡状態となり, 頭部 CT では左大脳に広範囲に及ぶ低吸収域を認めた. 最終的には, 中等度の知能障害と運動麻痺を残し, 全大脳に萎縮をきたした. 5 月 25 日と 6 月 4 日の髄液検体からエンテロウイルス遺伝子が検出されたが, 回復期の検体からは検出されなかった.

第 2 例は 10 歳の女児. 1998 年 10 月 16 日, 早朝から気分不快があり, 昼に突然意識消失, 転倒したため入院した. 意識は呼びかけにかろうじて開眼する程度で, 右上肢に弛緩性麻痺がみられた. 頭部 CT では, 全脳浮腫所見を認めた. 17 日に意識が清明となり, 麻痺も改善した. しかし, 26 日から両下肢の痺れ感が出現し, 27 日には傾眠傾向になり, 痛み刺激で開眼する程度の意識障害を呈した. 頭部 CT では明らかな変化は認めなかった. 意識障害は約 10 日間続いたが, その後徐々に回復し, 回復期の頭部 CT で全大脳に軽度の萎縮が認められた. 10 月 28 日の髄液検体から, エンテロウイルス遺伝子が検出された.

当時, 急性期の髄液検体よりウイルス遺伝子を検出したため, 2 例をエンテロウイルスによる急性脳炎と診断し, 報告した<sup>9)</sup>. しかし, 髄液細胞数に増加はなく, 画像所見は大脳のびまん性

浮腫を示しており, 現在は下記に記すようにインフルエンザ脳症に近い病態と考えている.

#### 4. エンテロウイルス脳炎・脳症の病態

エンテロウイルスによる脳炎・脳症の病理像に関する報告をみると, 局所病変を呈する例と, 全大脳に病変を呈する例とがある. 局所病変の場合, 組織学的に炎症性細胞浸潤が観察され, ウイルス感染が直接に炎症性病変の形成に関与すると思われる. ポリオウイルスによる脊髄前角炎や EV 71 による脳幹脳炎は, そのよい例である. エンテロウイルスによる辺縁系脳炎は, 組織学的確証は得られていないが, 同様の 1 次性脳炎と推察される.

これに対し, 全大脳に病変を有する例は, 組織学的には浮腫性病変が主体であり, 炎症細胞浸潤は軽微である. 臨床症状や頭部 CT 所見は, インフルエンザや突発性発疹でみられる急性脳症に類似している. われわれの 2 例では髄液中にエンテロウイルス遺伝子が検出されたが, これは神経組織におけるウイルス増殖とは考えにくい. 急性脳症の病態は血管障害による脳浮腫であると推定されており, 透過性の亢進した血液脳関門を通過して, 血液から髄液に移行したウイルス遺伝子を検出したものと考えている.

---

### III. 日本脳炎

---

日本脳炎ウイルスは, プタの体内で増殖し, 高いレベルのウイルス血症を起している. 日本では 6~9 月にかけて未感染プタの間で感染が拡大する. それを吸血したコガタアカイエカの中腸で増殖し, 吸血時に唾液を介してヒトに感染する. ヒトは脳炎を発症するが, 終末宿主であり, ヒトからヒトに感染することはない.

日本脳炎ウイルス感染者の多くは不顕性感染で終わるか, あるいは軽症の熱性疾患を示す程度である. 一部が無菌性髄膜炎を呈し, 脳炎を発症するのは 300~3,000 例に 1 例程度である.

脳炎患者の病理組織所見では、血管周囲の広範なリンパ球浸潤と神経組織の破壊がみられる。大脳、脳幹、脊髄などに病変があり、特に視床や黒核の病変が強いとされている。死亡率は5~30%で、生存例の約半数に後遺症を認める。

予防には不活化ワクチンがある。これまでのマウスの脳内にウイルスを接種して作製したワクチンの有効率は81~91%とされている。脳乳剤を原料としているが、高度に精製されており、発熱率や局所反応率は高くない。しかし、極微量の神経組織成分が混入し、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) が発症する可能性が示唆されていた。2005年5月、ADEMの発症に日本脳炎ワクチン接種の関与が否定できない症例がワクチン被害と認定されたのを機に、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた。

わが国の日本脳炎の状況は、1950年代には小児と高齢者を中心に5,000例以上の発生がみられたが、最近では中高齢者を中心に10例未満の発生になっている。これには、ワクチン接種のほかに、蚊の減少、豚舎の集約化、家庭の衛生環境の改善など、感染機会の減少も関与していると考えられる。しかしながら、ブタの抗体保有状況を調査すると依然陽性率は高く、日本脳炎ウイルスは本邦の広い範囲に分布していることがわかる。ワクチン接種の勧奨が控えられている現在、十分な警戒が必要である。

#### おわりに

夏に多い急性脳炎・脳症として、エンテロウイルス脳炎・脳症と日本脳炎を概説した。かつては、夏にみられる中枢神経感染症といえば、日本脳炎とポリオが考えられたが、予防接種の普及などにより両者は減少し、現在はポリオウイルス以外のエンテロウイルスが主体になっている。エンテロウイルスによる中枢神経感染症でもっとも多いのは無菌性髄膜炎であるが、手足口病に伴う脳幹脳炎やインフルエンザ脳症様

の急性脳症の発症にも注意が必要である。さらに、単純ヘルペスウイルスの証明されない辺縁系脳炎では、エンテロウイルスの関与を考慮すべきである。

#### 文 献

- 1) 細矢光亮ほか：熱性けいれんの原因に関するウイルス学的検討。小児感染免疫 **13** : 149-153, 2001
- 2) 川崎幸彦ほか：福島県下における小児期発症急性脳炎・脳症105例の疫学的臨床的検討。日本小児科学会雑誌 **105** : 695-702, 2001
- 3) Huang C-C et al : Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med **341** : 936-942, 1999
- 4) Kao SJ et al : Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71. Clin Infect Dis **38** : 1784-1788, 2004
- 5) Shen WC et al : MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis ; An outbreak in Taiwan. Am J Neuroradiol **20** : 1889-1895, 1999
- 6) Hung FL et al : Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection ; An evaluation of the clinical course. Clin Infect Dis **34** : 1020-1024, 2002
- 7) Wang SM et al : Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients ; Roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. J Infect Dis **188** : 564-569, 2003
- 8) Hosoya M et al : Genetic diversity of enterovirus 71 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. Pediatr Infect Dis J **25** : 691-694, 2006
- 9) 法化図陽一ほか：エンテロウイルス感染が考えられた再発性辺縁系脳炎の1例。臨床神経学 **44** : 165-170, 2004
- 10) 細矢光亮ほか：PCR法により診断した非定型的経過をとったエンテロウイルス脳炎の2症例。日本小児科学会雑誌 **104** : 856-861, 2000

## 症例報告

## 拡散テンソル MRI にて経過を観察しえた メソトレキセート脳症の 1 例

寺澤 由佳<sup>1)\*</sup> 中根 俊成<sup>1)</sup> 大西 敏弘<sup>2)</sup> 原田 雅史<sup>3)</sup>  
古谷かおり<sup>4)</sup> 和泉 唯信<sup>1)</sup> 梶 龍兒<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 19 歳男性である。骨肉腫の術前化学療法中に突然の意識混濁をみとめた。メソトレキセート (MTX) 大量療法を施行しており、当日の頭部 MRI 拡散強調像にて両側半卵円中心に対称性の高信号域をみとめ MTX 脳症と診断した。その後、構音障害、四肢脱力や異常反射出現などの脳梗塞様症状が出現したがいずれも症状は一過性であった。拡散強調画像でみられた高信号域は当初、apparent diffusion coefficient (ADC) 低値を示したが、症状改善にともない第 14 病日より上昇した。また、同部の fractional anisotropy (FA) 値も正常化する傾向にあった。MTX 脳症において拡散強調画像は早期診断に有用であり、ADC 値や FA 値は一過性かつ可逆性の臨床像と相関し経過を把握する上で有用であると考えられた。

(臨床神経, 47: 79-84, 2007)

**Key words:** メソトレキセート脳症, 拡散テンソル画像, ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy)

## はじめに

メソトレキセート (methotrexate; MTX) は葉酸の類似体であり、葉酸の代謝経路を阻害することにより効果を示す抗腫瘍薬である。その作用機序は葉酸の dihydrofolate から tetrahydrofolate に還元する酵素である dihydrofolate reductase を阻害し、tetrahydrofolate を消失させ、さらに deoxyuridylylate の thymidylylate への移行過程を阻害して DNA および RNA の合成を抑制するというものである<sup>1)</sup>。現在 MTX は肉腫、急性白血病、悪性リンパ腫などの治療に使用されている。

MTX 脳症は MTX 大量療法のまれな合併症であり、失語、筋力低下、感覚障害、失調症状など亜急性の脳梗塞様症状にて発症し一過性の経過をとる。診断には MRI が有用であるとされているが、通常の T<sub>2</sub>強調画像 (T2WI) では発症時に異常をみとめないこともある。しかし近年、拡散強調画像 (DWI) により早期診断が可能であると報告されている<sup>2)3)</sup>。

今回われわれは、骨肉腫に対する化学療法中に脳梗塞様症状にて発症し、同日の頭部 MRI-DWI にて MTX 脳症と診断しえた患者を経験した。その患者につき頭部 MRI の経過を拡

散テンソル画像にて apparent diffusion coefficient (ADC) や fractional anisotropy (FA) をパラメーターとして測定し、これらによる経過の把握および病態の推測に有用であった 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：19 歳、男性 (大学生)。

主訴：先行する頭痛、意識混濁。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年 4 月より左下腿疼痛出現し、同年 6 月生検にて骨肉腫と診断された。7 月 19 日より当院小児科にて術前化学療法を開始した。化学療法のプロトコールは

①第 1 週目第 1, 2 日 (7 月 19 日, 20 日) : ADR 45mg/m<sup>2</sup>/day (842mg/day × 2days)

②第 3, 4 週目第 1 日 (8 月 2 日, 9 日) : high dose MTX 12g/m<sup>2</sup>/day (20g/day) with calcium folinate (27mg/回 × 2 回/day)

③第 5 週第 1 日, 第 8 週第 1 日 (予定) : CDDP 120mg/m<sup>2</sup>/day (224.4mg/day)

<sup>1)</sup>徳島大学 神経内科 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 18 番地の 15]

<sup>2)</sup>徳島大学 小児科

<sup>3)</sup>徳島大学 医学部保健学科診療放射線技術学講座

<sup>4)</sup>徳島大学 放射線科

\*現 川崎医科大学脳卒中医学教室 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

(受付日：2006 年 4 月 12 日)

であり、MTXを8月2日、9日に投与された。8月10日頃より頭痛があり同月15日当科受診し頭部CT施行したが異常をみとめなかった。17日の午後12時半頃に突然、口輪筋の筋力低下と流涎をみとめ、その後発声障害もみとめたため当科再受診となった。

入院時現症：身長178cm、体重75.5kg、体表面積1.76mm<sup>2</sup>、体温37.3℃、血圧132/79mmHg、脈拍70/分、整、SpO<sub>2</sub>97%。一般内科学的には特に異常所見なし。

神経学的所見としては、意識はJCS I-Iであり、命令には応じられるが軽度不隠状態であった。髄膜刺激徴候も陰性。発声努力はあるものの発声困難で自発言語はみとめなかった。脳神経系において瞳孔は左右同大で対光反射正常、眼球運動障害はなし、軽度の左口角下垂をみとめた。顔面表情筋の筋力低下はみとめず、咽頭および舌の動きは良好ではあったものの嚥下困難の状態であり流涎をみとめた。運動系では筋トーンは正常であり四肢にて明らかな麻痺はなかった。深部反射は正常であり、病的反射は陰性であった。協調運動、感覚系は正常であり、この時点では起立・歩行は正常であった。

検査所見：血算、生化学では白血球が11,800/ $\mu$ l (Seg 83%, Lym 9.5%)と軽度上昇をみとめる以外は正常であった。髄液検査では初圧が200mmH<sub>2</sub>Oと上昇、細胞6/mm<sup>3</sup>、蛋白40mg/dl、糖57mg/dlであった。

第1病日の頭部MRIではT2WIやFLAIRで異常をみとめなかったが、拡散強調画像で両側半卵円中心に高信号域を

みとめ (Fig. 1)。同部位におけるADC値の低下をADC mapでも確認した。なおMRAは正常であった。

経過：第2病日に神経学的所見は悪化した。意識レベルは不変であった。発語は不可能であり、運動系では四肢近位筋は4+程度に、遠位筋は3程度に減弱した。反射は上下肢とも亢進し左側優位であった。アキレス腱反射は左でクロースス、右で偽性クローススをみとめた。病的反射はBabinski反射、Chaddock反射とも両側で陽性であった。第3病日には神経学的所見は一部改善の傾向をみせた。意識レベルはJCS I-0、しっかり視線も合うようになった。単語の自発言語もみとめ、開口や挺舌も可能となった。運動系は3~4+程度の筋力低下は持続していたが前日にくらべると明らかに自発的な動きが多くなっていった。深部反射は亢進のまま、病的反射も両側陽性のものであったがその後神経学的所見は徐々に改善した。なお、同日に脳波検査を施行したが、特記すべき所見はえられなかった。第6病日には意識清明、自発言語もほぼ正常となった。運動系にて筋力もほぼ正常に回復し歩行可能となった。深部腱反射も正常化し、病的反射も消失した。第7病日以降は著明な神経学的所見をみとめなかった。

なお、この間1)骨肉腫に対するMTX大量療法中であること、2)脳卒中に類似した突然の神経脱落症状による発症であること、3)特徴的な頭部MRI-DWI所見(両側半卵円中心に高信号域をみとめたこと)よりMTX脳症と診断し補液にて経過を観察した。

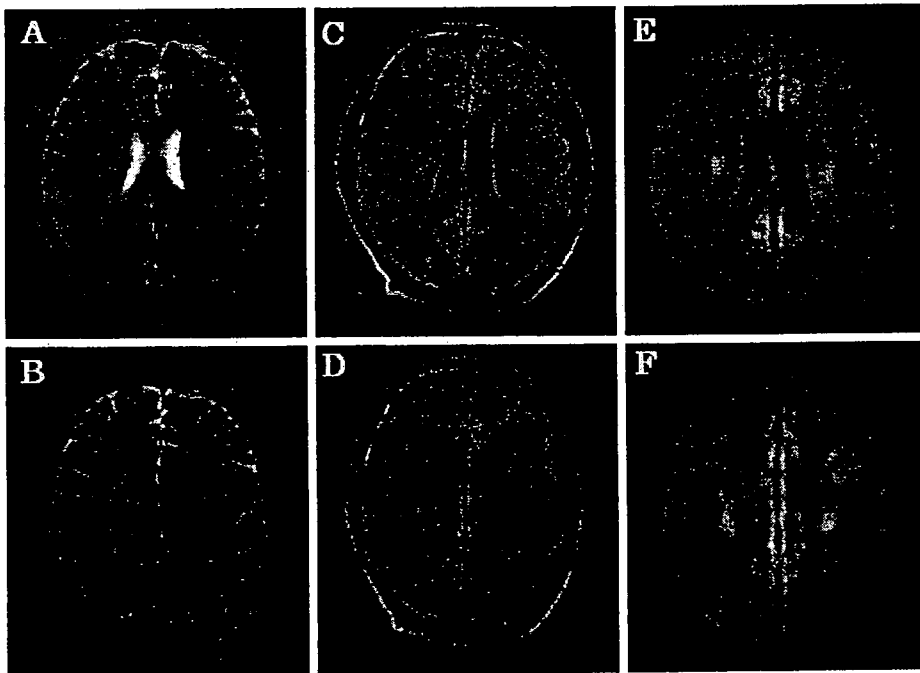


Fig. 1 Initial MRI findings. T2 weighted images (TR = 5,000 ms, TE = 106 ms) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR = 9,000 ms, TE = 88 ms) showed no abnormalities (A-D). But, diffusion-weighted images (DWI) show large areas of restricted diffusion in bilateral centrum semiovale and corona radiata (E, F), although the cortex was not affected and there was no mass effect.

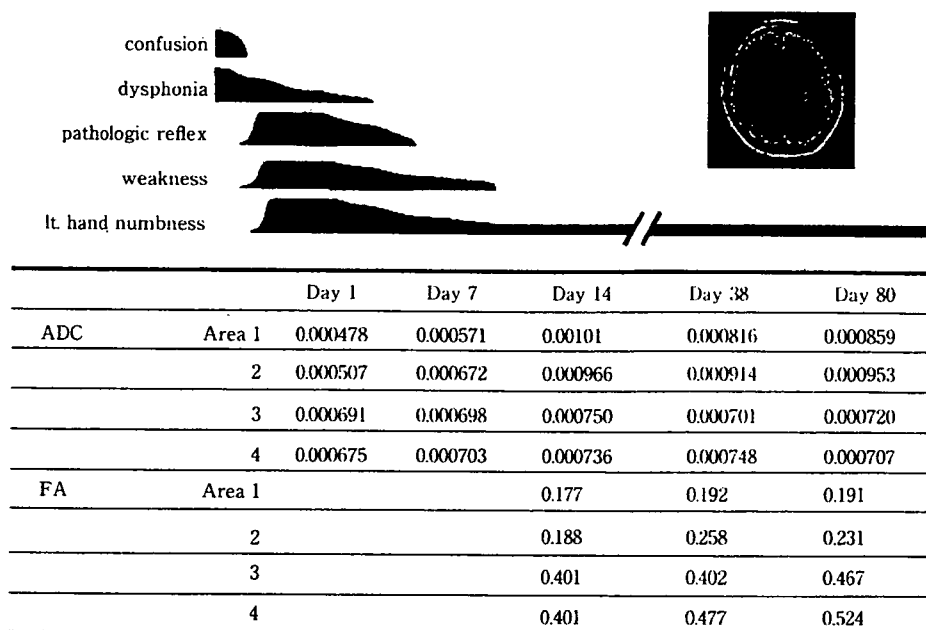


Fig. 2 Time course of the clinical symptoms and ADC (apparent diffusion coefficient)/FA (fractional anisotropy) value. The raw diffusion tensor data were transferred to workstation and processed using software to quadrate maps of ADC and FA. We set four ROIs in white matter (①: high intensity area in right centrum semiovale, ②: high intensity area in left centrum semiovale, ③: right normal appearing white matter, ④: left normal appearing white matter), and measured values of ADC and FA at three times.

第 7・11・38・80 病日に頭部 MRI を撮像した。3 テスラ MRI 装置として GE 社製 Signa 3.0T VH/i。データ処理には GE 社製 AW42 をもちいた。病変部に関心領域 (ROI) を 4 画素 (病変部である両側半卵円中心および両側正常白質) に設定した。これらの計測を ADC については 5 回 (第 1・7・14・38・80 病日)、FA については 3 回 (第 14・38・80 病日) 施行した。第 1 病日に異常をみとめなかった T2WI や FLAIR では第 7 病日から両側半卵円中心に高信号域をみとめるようになり、第 80 病日まで持続した。拡散強調画像では第 1~80 病日まで同箇所高信号は持続した (Fig. 2)。ADC map では第 1・7 病日は低下していたが第 14 病日から上昇しているため、第 14 病日から第 80 病日までは T2 shine-through と考えた (Fig. 3)。また、第 14 病日からは FA map による評価もおこなない。FA 値は徐々に上昇する傾向にあった (Fig. 2)。ADC および FA 測定は両側半卵円中心の病変部 (①、②) および両側大脳深部白質の正常部分 (③、④) でおこなった。

考 察

MTX 脳症の発生頻度は 3~10% といわれており<sup>2)</sup>。投与量や投与経路、ロイコポリンの使用の有無などにより様々である。MTX 脳症の危険因子としては、①大量療法、②髄腔内投与、③若年、④放射療法併用があげられている<sup>3)</sup>。なお、MTX 12g/m<sup>2</sup>/day や他の化学療法量は Co-operative Osteosar-

coma Study Group の COSS86 プロトコールに準拠した。

典型的な MTX 脳症は失語、筋力低下、感覚障害、失調症状など亜急性の脳梗塞様症状にて発症し一過性の経過をとる。発症時期に関する報告は MTX 投与から 2 日から 127 日と一定しないが<sup>2)</sup>、とくに 10 日から 11 日が多いとされている<sup>2)</sup>。本例では MTX 初回投与からは 15 日目、2 回目投与からは 8 日目であった。症状は意識混濁、失語様症状、筋力低下などの脳梗塞様症状で発症し、無治療にて第 6 病日には上肢のしびれ以外はほぼ完全に軽快しており、MTX 脳症としては典型的といえよう。

MTX 脳症の発症機序に関しては諸説あるが未だ明らかではない。MTX は先に述べたとおり、葉酸代謝に影響を与え細胞増殖を抑制する。しかし、葉酸は他の代謝経路でも補酵素として使われており、多くの代謝経路に影響をおよぼす。その中で MTX 脳症の原因として近年注目されているのがメチオニン合成系であり、ホモシステインをメチオニンに変換する経路で葉酸が補酵素として働くことが知られているが、MTX 投与後の髄液ではホモシステインは上昇<sup>11)15)</sup>しており、メチオニンとその代謝物質である SAM (S-adenosyl-methionine) は減少<sup>14)</sup>しているとされる。他にも髄液中のアデノシン濃度の上昇、ピオプテリンの減少<sup>14)</sup>なども報告されている。ホモシステインは神経血管の内皮の凝固亢進による微小血管症をひきおこしている可能性が指摘されている<sup>6)7)</sup>。微小血管障害は白質病変と関連すると考えられている。なお

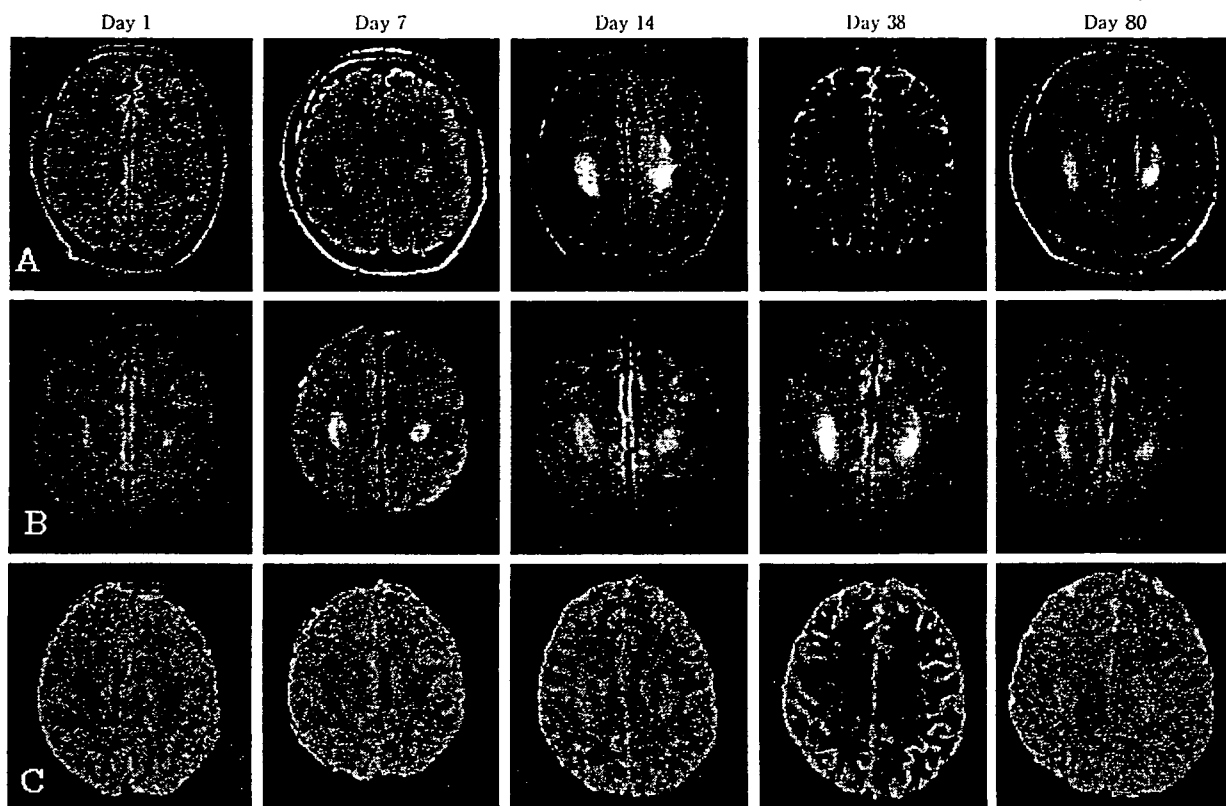


Fig. 3 Serial MR images of a patient with acute leukoencephalopathy after MTX treatment. FLAIR images (A: upper rank), DWI (B: middle rank), and ADC map (C: lower rank) are shown at five time points. Areas of restricted proton diffusion appear on DWI and hypointense on ADC. The patient suffered stroke like episode that resolved quickly without residual neurological deficit. Clinical recovery was accompanied by normalization of DWI and ADC signal. Findings on FLAIR sequences were much less prominent at the acute stage of the disease. We considered hyperintense on DWI after day14 as T2 shine-through.

SAMは髄鞘形成に不可欠であり、不足によりその過程が障害されることも機序として想定されている<sup>1)</sup>。また、アデノシンやホモシステインはグルタミン酸受容体のひとつであるNMDA (N-methyl-D-aspartate) レセプターに興奮性の作用をするため、これも何らかの関与があると考えられている<sup>3)6)9)</sup>。

MTX脳症の頭部MRI像は、比較的左右対称の限局性の大脳白質病変、とくに半卵円中心や放線冠の病変が特徴とされている。DWIでは他の撮像法より広範囲かつ早期に高信号を呈し、ADCの低下をみとめる<sup>2)3)6)</sup>。MTX脳症でDWIが高信号を呈する機序は、上記より微小血管障害が引き起こす虚血性細胞性浮腫や、NMDAレセプターの興奮による細胞性浮腫の可能性が想定される。MTX脳症ではわずかの後遺症を残す例を除けばほぼ完全に回復することから、ADC低値でありながら可逆性という意味で後者の機序による細胞毒性の浮腫を示唆するとの報告もある<sup>6)</sup>。また、細胞性浮腫はその生じる部位、細胞の種類によって分けられる。脳実質は主に神経細胞とその軸索、グリア細胞、髄鞘などからなるが、皮質の細胞性浮腫は神経細胞とグリア細胞に主に生じ、白質の細胞性浮腫はグリア細胞、髄鞘 (intramyelinic edema)、あるいは軸索

(axonal swelling) に主に生じると考えられる。細胞性浮腫の部位による違いは障害の可逆性などに影響を与えていると考えられる。MTX脳症では白質病変であり症状も可逆性であり、intramyelinic edemaをみていると推察される。このintramyelinic edemaは髄鞘内と髄鞘間の間隙 (intramyelinic cleft) の両方に生じるとされているが、画像からの鑑別は難しいとされている。しかしながら以上よりADC値からは髄鞘における細胞性浮腫による変化と考えることができる。

発症初期にADC値が低下するという報告は過去にもあり、上記のように病態の解明に寄与すると考えられてきたが、今回われわれはADC値の変化を観察しえた。第7病日には依然低値であり、症状も完全には回復していなかった。第14病日にはADC値は逆に軽度上昇しており、その時にはほぼ完全に症状は回復していた。ADC高値は経過を追えた第80病日まで持続した。脳梗塞や多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) でも慢性期にはADC高値となる。脳梗塞では血管性浮腫をともなう時期に軽度上昇をみとめ、慢性期には細胞壊死により細胞間隙が拡大しADC高値となる。MSでは一般にガドリニウムにて増強される活動性病変はADC値が低い



とされるが、慢性期脱髄巣。MRI上正常にみえる白質ではADC値が正常人に比べ上昇しているといわれている。これは脱髄により細胞の拡散を制限する力が弱まるためと考えられている。MTX脳症も白質病変であり可逆性であることから、MSと同様の機序で慢性期にADC値が高値となっている可能性を考えた。

今回われわれはFA値の測定もおこなった。FAは拡散の異方性の強さを示す指標で、特に神経線維に富む白質では神経線維が一定方向にそろって走行しているために異方性が強く、FAは1に近い値をとり深部白質では平均0.4から0.6である。FA map上では高信号域として描出される。T2WIで明らかな異常がみとめられず、ADCが正常であってもFAが低下する病変が存在する<sup>13)14)</sup>。本例でのFA値は初回0.177/0.188と低下しておりそれが経過と共に軽度上昇した。発症当日からは低値であったかは不明だが、病変部では拡散の異方性が障害されており、経過と共に正常に復する傾向をみとめた。近年、脳梗塞や多発性硬化症などでは予後予測にFAが有用であるとされてきており<sup>13)14)</sup>。白質病変をより鋭敏に検出できる可能性を示唆している。MTX脳症の本例についても白質の障害を反映した変化を拡散MRI、とくにFA mapで捉えた。FA値の上昇は臨床症状の改善と平行して推移したことから臨床経過の把握に有用である。本例はMTX脳症における白質病変が可逆性であることをFA値をもって示しはじめの報告である。

本症例では、発症当日のMRI拡散強調画像、ADC mapにて異常をみとめ早期診断が可能であった。また、ADCやFAは可逆的な臨床経過と相関を示し、また、MTX脳症の病態解明に寄与すると考えられた。

本論文の要旨は第79回日本神経学会中国・四国地方会（松山）にて発表した。

## 文 献

- 1) Vezmar S, Becker A, Bode U, et al: Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy* 2003; 49: 92—104
- 2) Rollins N, Winick N, Bash R, et al: Acute Methotrexate Neurotoxicity: Findings on Diffusion-Weighted Imaging and Correlation with Clinical Outcome. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1688—1695
- 3) Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, et al: Diffusion-Weighted MR Imaging of Early Methotrexate-Related

- Neurotoxicity in Children. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1686—1689
- 4) Quinn TC, Griener CJ, Bottiglieri T, et al: Effect of Intraventricular Methotrexate on Folate, Adenosine, and Homocysteine Metabolism in Cerebrospinal Fluid. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 386—388
- 5) Kishi S, Griener J, Cheng C, et al: Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3084—3091
- 6) Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, et al: Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol* 2006; 76: 153—157
- 7) Phanthumchinda K, Intragumtornchai T, Kasantikul V, et al: Stroke-like syndrome, mineralizing microangiopathy, and neuroaxonal dystrophy following intrathecal methotrexate therapy. *Neurology* 1991; 41: 1847—1848
- 8) Bernini CJ, Fort WD, Griener CJ, et al: Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345: 544—547
- 9) Drachtman AR, Cole DP: Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 319—327
- 10) Roychowdhury S, Maldjian AJ, Grossman IR: Multiple Sclerosis: Comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 869—874
- 11) Hunsche S, Moseley ME, Stoeter P, et al: Diffusion-tensor MR imaging at 1.5T and 3.0T: initial observation. *Radiology* 2001; 221: 550—556
- 12) Shimony SJ, McKinstry CR, Akbudak E, et al: Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 1999; 212: 770—784
- 13) 前田高宏, 石崎賢一, 由良茂樹: MRI 拡散テンソルによるテント上脳卒中機能予後予測の試み. *脳神経* 2005; 57: 27—32
- 14) Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, et al: Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 578—584

## Abstract

**A case of methotrexate encephalopathy: findings on diffusion tensor image and correlation with clinical outcome**

Yuka Terasawa, M.D.<sup>1)</sup>, Shunya Nakane, M.D.<sup>1)</sup>, Toshihiro Ohnishi, M.D.<sup>2)</sup>, Masafumi Harada, M.D.<sup>3)</sup>,  
Kaori Furutani, M.D.<sup>3)</sup>, Yuishin Izumi, M.D.<sup>1)</sup> and Ryuji Kaji, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tokushima University, Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Tokushima University, Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Radiology, Tokushima University, Graduate School of Medicine

Methotrexate (MTX) is a major cause of treatment-related acute neurotoxicity. We report on clinical and imaging findings of reversibly restricted diffusion in a patient with transient encephalopathy after high dose MTX therapy for osteosarcoma. During the chemotherapy, a 19-year-old man was introduced for the evaluation of consciousness disturbance. Neurological examination revealed confusion, inability of speak at the onset. On next day, there were still difficulties in swallowing and phonation, and furthermore deep tendon reflexes were hyperactive in bilateral lower limbs with positive Babinski responses bilaterally. By the 6<sup>th</sup> day, findings at neurological examination were completely normal. Initial imaging on presentation was performed using MRI. Diffusion weighted MRI clearly indicated areas of restricted diffusion within both centrum semiovale. These abnormalities were confirmed by the diffusion tensor (DT) technique (ADC and FA map). The follow-up MRI examinations using same protocol showed resolution of the ADC and FA abnormalities but increasing T2-signal changes. Neither contrast enhancement nor atrophy was encountered. Early detection of MTX white matter injury by DT image has the potential to alert the oncologist and neurologist to this event and provide a technique by which treatment of neurotoxicity can be monitored.

(Clin Neurol, 47: 79—84, 2007)

**Key words:** methotrexate encephalopathy, diffusion tensor image (DTI), apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA)

---

## 〈特集 1: アクアポリンと多発性硬化症〉

### 視神経脊髄型多発性硬化症患者における抗アクアポリン-4抗体の意義

小川 剛<sup>1)</sup>、神崎 真実<sup>1)</sup>、荒木 学<sup>1)</sup>、元吉 和夫<sup>1)</sup>、田中 恵子<sup>2)</sup>、鎌倉 恵子<sup>1)</sup>

### The clinical significance of anti-Aquaporin-4 antibody in the opticospinal multiple sclerosis

Go Ogawa<sup>1)</sup>, Mami Kanzaki<sup>1)</sup>, Manabu Araki<sup>1)</sup>, Kazuo Motoyoshi<sup>1)</sup>, Keiko Tanaka<sup>2)</sup>, Keiko Kamakura<sup>1)</sup>

#### Abstract

It has been reported that Japanese opticospinal multiple sclerosis (OSMS) has the same pathogenesis as neuromyelitis optica (NMO). We followed 9 patients with OSMS. We tested for anti-aquaporin-4 (AQP-4) antibody and related this to their clinical, laboratory and neuroimaging features. Five patients had anti-AQP-4 antibody. The antibody-positive patients were all female and had more frequent exacerbations, more severe disability, higher cell counts and myelin basic protein in cerebrospinal fluid and longitudinally extensive spinal cord lesions on magnetic resonance imaging. These characteristics are consistent with NMO. Furthermore, 3 of the 5 antibody-positive patients became blind compared to none of antibody-negative patients. Intensive maintenance therapy for antibody-positive patients including, for example, oral prednisolone is necessary to help prevent progression. 2 antibody-positive patients treated with interferon beta-1b (IFN beta-1b) subsequently had frequent exacerbations and new longitudinal cerebral lesion along the pyramidal tract. Hence IFN beta-1b should be used with caution in antibody-positive patients.

**Key words:** opticospinal multiple sclerosis, anti-Aquaporin-4 antibody, interferon  $\beta$ -1b

#### はじめに

我々は以前に中年発症の女性の視神経脊髄型多発性硬化症 (opticospinal multiple sclerosis: OSMS) 患者の中に、深部感覚障害が著明にもかかわらず Romberg 徴候陰性で、下肢腱反射が低下していながら Babinski 徴候を認め、脊髄に長い空洞様の病変を認める一群があることを報告<sup>1)</sup>した。また OSMS でインターフェロン  $\beta$ -1b (interferon  $\beta$ -1b: IFN  $\beta$ -1b) 導入後から新たな脳病変が出現し、病型が変化したと考えられる一例を報告<sup>2)</sup>した。近年 neuromyelitis optica (NMO) 患者血清中に見いだされた NMO-IgG 抗体がアクアポリン-4 を標的とすること<sup>3)</sup>、本邦の脊髄に長大な病変を有する OSMS にも同様に抗アクア

ポリン-4 抗体 (anti-Aquaporin-4 antibody: 抗 AQP-4 抗体) が検出され、欧米の NMO と同様の病態に基づく一群があることが提唱されている<sup>4)</sup>。当院で長期にわたり加療中の OSMS と診断してきた症例において、抗 AQP-4 抗体の有無とその臨床的差異について検討し、IFN  $\beta$ -1b 導入を契機に増悪したと考えられる抗体陽性例 2 例について、その特徴的な頭部 MRI (magnetic resonance imaging) 所見とともに報告する。

#### 方法

OSMS 9 例について、抗 AQP-4 抗体の有無を測定し、抗 AQP-4 抗体陽性群と陰性群の間で、発症年齢、初発症

1) 防衛医科大学校内科 3

2) 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

Division of Neurology, Department of Internal Medicine 3, National Defense Medical College

Department of Neurology, Clinical Neuroscience Branch, Brain Research Institute, Niigata University

状、再発回数、EDSS (the Expanded Disability Status Scale)、脳脊髄液所見、オリゴクローナルバンド (oligoclonal band: OCB) 検出の有無、頭部及び脊髄 MRI 所見、IFN  $\beta$ -1b の効果について後ろ向きに検討を行った。抗 AQP-4 抗体の測定は新潟大学脳研究所に依頼し、統計学的手法は Mann-Whitney test を用いた。

対 象

現在当科にて診療中の OSMS 患者 9 例 (男性 2 例、女性 7 例、平均年齢 49.9 $\pm$ 10.4 歳) を対象とした。9 例は Poser らの臨床的に確実な多発性硬化症の基準<sup>6)</sup>を満たす症例で、Kira らの基準<sup>7)</sup>により OSMS と判断した。

結 果

臨床的特徴について表 1 に示した。抗 AQP-4 抗体を認めた 5 例は全例女性であった。平均発症年齢は抗体陽性群で高い傾向にあった (陽性群 40.4 $\pm$ 12.9 歳、陰性群 26.8 $\pm$ 7.0 歳)。両群で罹病期間に差を認めなかったが、陽性群では再発回数 (陽性群 9.6 $\pm$ 2.2 回、陰性群 6.8 $\pm$ 1.0 回) と寛解時の EDSS (陽性群 7.1 $\pm$ 2.0、陰性群 3.3 $\pm$ 0.3) が有意に高く、経過中失明に至った 3 例も全例陽性群であった。

表 1. 抗 AQP-4 抗体陽性例と陰性例の臨床的特徴

	抗体陽性	抗体陰性
症例数	5	4
男性	0	2
女性	5	2
発症年齢 (歳)	40.4 $\pm$ 12.9	26.8 $\pm$ 7.0
初発症状 (例)		
視力障害	3	2
下肢のしびれ	2	2
罹病期間 (年)	14.4 $\pm$ 4.6	17.0 $\pm$ 5.8
再発回数 (回) <sup>a)</sup>	9.6 $\pm$ 2.2	6.8 $\pm$ 1.0
EDSS		
重症時	7.8 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.0
寛解時 <sup>a)</sup>	7.1 $\pm$ 2.0	3.3 $\pm$ 0.3
経過中に失明 (例)	3	0
髄液所見		
再発時平均細胞数 (/ $\mu$ l)	33.9	11
MBP 上昇 (例)	5	0
OCB 陽性 (例)	1	0
MRI 所見		
脳病変 (例)		
錐体路	2	0
小脳脚	2	0
側脳室周囲	3	3
脊髄病変 (例)		
3 椎体を越える病変	5	0
HLA DPB1*0501 (例)	4	2
治療 (例)		
メチルプレドニゾロン大量療法	5	4
プレドニゾロン経口投与		
シクロホスファミド	2	1
アザチオプリン	4	2
血液浄化療法	3	1
IFN $\beta$ -1b (例)		
導入	3	3
有効	0	2
悪化	2	0

<sup>a)</sup>p<0.05

髄液細胞数増多の程度は陽性群で強く、ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) の上昇も陰性群では見られなかったのに対し陽性群では全例に見られた。OCB は抗体陽性群の 1 例にのみ認められた。

MRI 所見として陽性群では頸髄及び胸髄に 3 椎体以上にわたり連続する長大な脊髄病変を認めた (図 1)。このような 3 椎体の長さを超えるような病変は陰性群では見られなかった。また今回検討の対象とした 9 例のうち陽性群 5 例と陰性群の 3 例の 8 例で経過中に無症候性の脳白質病変を認めた。

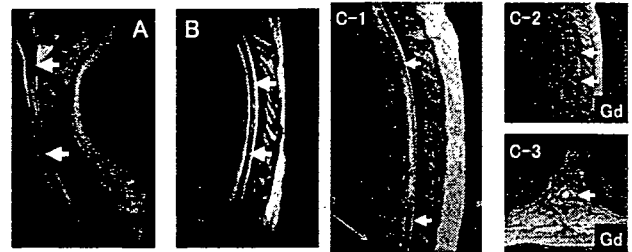


図 1. 抗 AQP-4 抗体陽性例での 3 椎体長を超える脊髄病変  
脊髄 MRI では抗 AQP-4 抗体陽性例で 3 椎体長を超える脊髄病変が胸髄を中心に T2 強調画像で確認される。C の画像は対麻痺、感覚障害、尿閉で再発した症例の急性期の画像所見であり、T2 強調画像で第 4-10 胸髄に高信号を呈し脊髄も腫脹している (C-1)。同時期の Gd-DTPA 造影画像では第 6-8 胸髄にかけて造影効果を認め (C-2)、水平断では胸髄中心部が強く造影されている (C-3)。

長大な脊髄病変を有する OSMS の疾患感受性遺伝子と推測される HLA DPB1 0501<sup>10)</sup> は陽性群 4 例に見られたが、陰性群 2 例にも見られた。

治療について両群ともメチルプレドニゾロン大量投与やプレドニゾロン経口投与、免疫抑制剤としてシクロホスファミド、アザチオプリンの投与、また血液浄化療法が行われていた。IFN  $\beta$ -1b は陽性群の 3 例、陰性群の 3 例に導入された。陰性群の 3 例では有害事象のため継続できなかった 1 例を除く 2 例で再発抑制効果があると考えられたのに対し、陽性群の 3 例では効果を認めず、そのうち 2 例ではかえって新たに特徴的な、錐体路に沿う縦長の脳病変が出現した (図 2)。

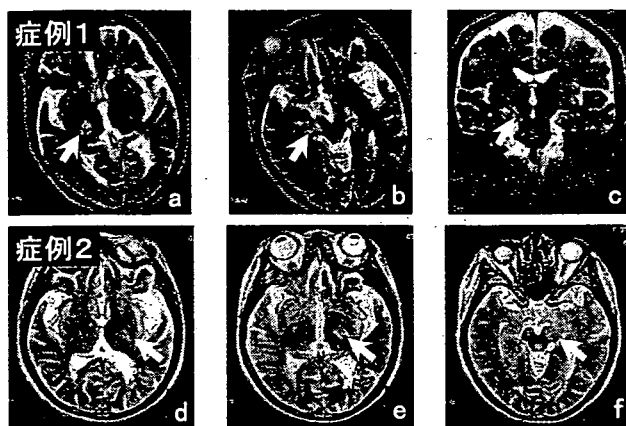


図2. 抗AQP-4抗体陽性例でIFNβ-1b導入後に出現した錐体路に沿う縦長の病変  
 IFNβ-1b導入後に脳内錐体路に沿って縦長の病変の出現を見た抗AQP-4抗体陽性の2例の画像で、症例1 (a-c) では冠状断を含めて右錐体路、症例2 (d-f) では左錐体路に沿うとT2高信号域が確認される。両例とも強い炎症を示唆して大脳脚の腫脹が目立つ。

考 察

今回検討の対象となった OSMS 患者群でも、抗 AQP-4 抗体陽性群の特徴は陰性群に比し、女性に多い、より高齢発症である、再発回数が多い、視力や日常生活動作の障害がより高度になる、再発時の髄液細胞数や MBP の上昇が高度でより強い炎症が示唆される、3 椎体長を超え連続する脊髄病変が存在するなどこれまでの報告<sup>31)</sup>に合致するものであった。特に視力障害に関しては、抗体陽性 5 例中 3 例の初発症状が視力障害であり、経過中失明に至った全例が抗体陽性であった。このことから原因不明の球後視神経炎の患者において抗 AQP-4 抗体検索を行うことは以後の治療方針の決定や予後の推定に意義があると考えた。球後視神経炎で初発した症例で抗体陽性の場合、その時点で他の神経障害が臨床的に明らかでなくとも後で述べるような積極的な再発予防を行う必要があるのではないかと考える。

治療については抗体陽性例の一部に血漿交換が有効であったとする報告<sup>32)</sup>や、抗体について記載はないが球後視神経炎や Devic 病を含むステロイド不応性の多発性硬化症再発に対して血漿交換が有効であったとする報告<sup>33)</sup>がある。当科でも抗体陽性でメチルプレドニゾロン大量投与無効と考えられた 2 例に対し、免疫吸着療法を施行し有効であった。NMO の剖検病理所見において初期の病変からアクアポリン-4 の消失が見られるとともに免疫グロブリンの沈着を認めることが報告<sup>19)</sup>されており、

抗 AQP-4 抗体は病態形成の主体となっているものと推測される。また Takahashi らは抗 AQP-4 抗体の特異性ととも、抗体価が症状や画像所見に相関すること、メチルプレドニゾロン大量投与により抗体価が緩やかに低下し、かつプレドニゾロン少量経口投与やアザチオプリン投与による免疫抑制下では抗体価が低く維持され再発を見ないことを報告<sup>19)</sup>している。今後さらに多数例での検討が必要であるが、抗体陽性例の再発・増悪時の治療としてステロイドの大量投与とともに抗体を除去する血液浄化療法は短期間で効果の期待できる治療法であり、後療法として抗体価を指標に免疫抑制療法を行うことが有用と考えられる。

我々が IFNβ-1b の導入後に症状の悪化を経験した 2 例は失明、麻痺などの症状が重篤で、縦長の脊髄病変を有するとともに、抗 AQP-4 抗体陽性であった。2 例のうち 1 例は IFNβ-1b による増悪の可能性を報告した最初の症例<sup>19)</sup>であるが、両例とも IFNβ-1b 導入後に新たな縦長の脳病変の出現を見た。Warabi らは、縦長の脊髄病変、脳脊髄液での細胞数増多、失明など NMO を支持する所見があり HLA DPB1\*0501 である MS 患者では、IFNβ-1b は再発の増加や注射部位の潰瘍により継続できなかったことを報告<sup>16)</sup>している。我々も NMO であることを支持する所見のある抗体陽性例への IFNβ-1b 投与は、増悪の原因や脳病変増加の原因になり得る<sup>17)</sup>のではないかと考えている。

一方これまでに本邦においても OSMS を含めて MS における IFNβ-1b の再発抑制効果が報告<sup>18)</sup>されている。初発患者や経過が短く視神経炎のみの症例、脊髄病変を有するが 3 椎体以上の長さがなく大脳病変がないといった症例で OSMS と考えて IFNβ-1b の早期投与を開始するか、NMO の初期と考えて投与に慎重になるかは臨床的に重要な問題となる。Wingerchuk らが新たな NMO の診断基準として視神経炎と脊髄炎を呈することと、3 椎体以上の長さの脊髄病変を有する、頭部 MRI 所見が MS の診断基準を満たさない、血清中抗 AQP-4 抗体が陽性である、うち 2 つを満たすことを提案<sup>19)</sup>している。本邦では原因不明の視神経炎または脊髄炎を呈し、NMO に合致するような縦長の脊髄病変がなく、MS に合致する脳病変もない症例では積極的に抗 AQP-4 抗体の測定を行い、陽性の場合には IFNβ-1b の投与は慎重であるべきと考える。

## 参考文献

- 1) 神崎真実、望月仁志、元吉和夫ほか. 脊髄空洞形成を伴う多発性硬化症の臨床症候の検討. 臨床神経 2001; 41: 1006.
- 2) 神崎真実、小川剛、西井貴誠ほか. IFN  $\beta$ -1b が増悪の誘因となったと思われる多発性硬化症の1例. 臨床神経 2002; 42: 268.
- 3) Vanda AL, Thomas JK, Sean JP, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202:473-477.
- 4) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1073-1075.
- 5) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain.* 2007;130:1206-1223.
- 6) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
- 7) Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol.* 1996;40:569-574.
- 8) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003;2:117-127.
- 9) Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1\*0501-associated optospinal multiple sclerosis. Clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain.* 1999;122:1689-1696.
- 10) 松岡健、三野原元澄、松下拓也ほか. 自験多発性硬化症患者の画像所見とHLAとの関連: 連続 1 2 1 例の解析結果. 神経免疫 2007; 15: 99.
- 11) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O' Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurology.* 1999;53:1107-1114.
- 12) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007;13:128-132.
- 13) Schilling S, Linker RA, König FB, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapse: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt.* 2006;77:430-438.
- 14) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130:1224-1234.
- 15) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain.* 2007;130:1235-1243.
- 16) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci.* 2007;252:57-61.
- 17) 神崎真実、四茂野はるみ、小川剛ほか. Interferon  $\beta$ -1b 導入後に視神経脊髄型から通常型への病型移行がみられた多発性硬化症. 臨床神経 47;2・3:100-104.
- 18) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients. A randomized, multicenter study. *Neurology.* 2005;64:621-630.
- 19) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66:1485-1489.

### 要 旨

本邦で視神経脊髄型多発性硬化症と考えられてきた症例において抗アクアポリン-4抗体が検出され、欧米の *neuromyelitis optica* と同様の病態に基づく一群があることが提唱されている。当院で長年加療中の視神経脊髄型多発性硬化症9例の抗アクアポリン-4抗体の有無とその臨床的差異について検討したところ、5例の抗体陽性群は全て女性で、より高齢発症であること、再発回数が多く障害がより高度になること、再発時の髄液細胞数が高度でより強い炎症が示唆されること、3椎体長を超える脊髄病変が存在することなどこれまでの報告に一致する特徴を有していた。さらに5例のうちインターフェロン $\beta$ -1bを投与された3例中2例は増悪を来し、新たに脳内に錐体路に沿う縦長の病変の出現を見た。抗体陽性例へのインターフェロン $\beta$ -1b投与は増悪や新たな脳病変を起こす可能性があり、現時点では慎重に検討すべきと考える。

キーワード：1～5 視神経脊髄型多発性硬化症、抗アクアポリン-4抗体、インターフェロン $\beta$ -1b



# 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の 1 例\*

小野陽一<sup>1)</sup> 藤川顕吾<sup>2)</sup> 高橋幸利<sup>3)</sup> 大谷恭平<sup>1)</sup>  
宮田信司 寺田整司 黒田重利

## Key words

HHES, Cerebral hemiatrophy, Adult onset, Anti-GluR $\epsilon$ 2 antibody

## はじめに

乳児期から小児期にかけて片側性けいれん重積の後に片麻痺, 片側性の脳萎縮, てんかんを来す疾患として, Gastautら<sup>4)</sup>は hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome(HHES)という症候群を唱えた。今回我々は, 全身けいれん重積状態が約1時間続いた後, 片麻痺, 片側性の脳萎縮, 部分てんかんを来し, HHES とほぼ同じ臨床経過をたどった成人の1例を経験した。本例は

基礎疾患として統合失調症が存在し, また血清抗 GluR $\epsilon$  2 抗体が陽性であった。成人例の報告はこれまでになく, 文献的考察とともに報告する。

## 症例

〈症例〉 56歳女性, 右利き。

既往歴 幼少期にけいれん発作のエピソードはなし。

40歳時に ASO(Arteriosclerosis obliterans)で手術, 46歳時に左下肢の深部静脈血栓症(DVT; deep venous thrombosis)と血管系疾患に罹患しているが, その後も特に抗凝固療法は受けていなかった。

現病歴 43歳時から昏迷, 興奮などを繰り返し統合失調症(緊張型)と診断され加療中であり, olanzapineを主剤として治療されていた。X-1年11月頃より徐々に記憶力障害が出現し, 失見当識, 徘徊などもみられたために A 精神科病院に入院した。血液検査, 脳波, 頭部 CT などの検査では異常を認めず, 徐々に臥床状態となった。12月下旬に, 発熱を伴わない右半身から始まる全身けいれん重積が約1時間続いた。B 救急病院に搬送され転院となり, 翌日の頭部 MRI では左大脳半球の腫脹を認めた。髄液検査は異常はなく, その後けいれんはなかったが, 全失語, 右片麻痺が後遺した。当初は Todd's palsy と考えられていたが, 24時間をはるかに過ぎ, A 病

2006年2月15日受稿, 2006年12月15日受理

\* A Case of Adult Onset Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy Syndrome with Anti-glutamate Receptor $\epsilon$ 2 Antibodies

- 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学(☎700-8558 岡山市鹿田町2-5-1), ONO Yoichi, OTANI Kyohei, MIYATA Shinji, TERADA Seishi, KURODA Shigetoshi: Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan
- 2) 積善病院, FUJIKAWA Kengo: Sekizen Hospital
- 3) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター, TAKAHASHI Yukitoshi: Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, National Epilepsy Center

0488-1281/07/¥500/論文/JCLS



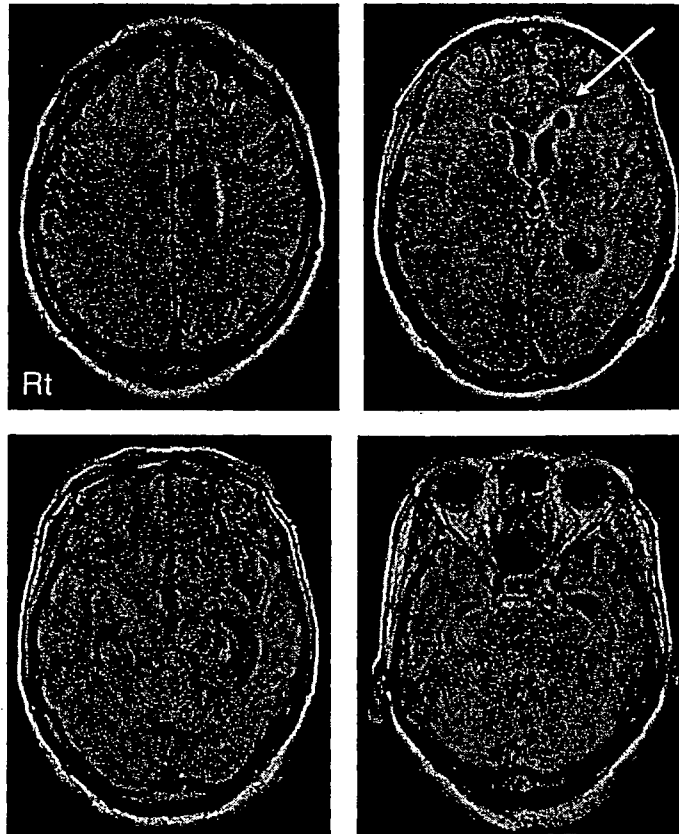


図1 頭部 MRI (FLAIR)

左大脳半球の著明な萎縮，側脳室の拡大，白質に high intensity areas を認める(⇒)。

左 sylvius 裂も開大し，海馬や右小脳の萎縮を認める。

院に転院してからも症状は改善しなかった。X 年 1 月の頭部 MRI では，左大脳半球の著明な脳萎縮を認め，精査目的にて 2 月下旬に O 大病院精神科に転院した。

#### 入院時現症

①身体所見 発熱なし。顔面・四肢・体幹に非対称性の筋萎縮を認めず。

②神経学的所見 意識は清明。全失語，右側の痙性麻痺を認め，不随意運動やけいれんはなし。反射は右側で亢進していたが病的反射は認められなかった。

③精神医学的所見 不穏状態で，全失語もあるため精神症状の詳細な評価は困難であった。

④検査所見 血液検査では各種自己抗体，プロテイン C，S など凝固系も含めて正常であった。髄液検

査一般には異常なく，各種ウイルス抗体は陰性。髄液中の神経細胞特異エノラーゼ (NSE) は 170 ng/ml と高値であり，14-3-3 蛋白も陽性。抗グルタミン酸受容体抗体の 1 つである抗 GluR $\epsilon$  2 IgG 抗体が血清で陽性，髄液では陰性。

頭部 MRI では FLAIR で一部白質に high intensity areas を伴う左大脳半球の著明な脳萎縮を認め，左海馬，右小脳の萎縮も認めた(図1)。SPECT ( $^{99m}\text{Tc}$  ECD) では左大脳半球，左視床，右小脳の血流低下を認めた(図2)。脳波では左半球の lazy activity を認めたが，てんかん性異常波および突発性異常波は認められなかった。

入院後経過 当科入院中には特に病状の変化はなく，けいれん発作は認めなかった。検査終了後は A 病院に転院した。転院して約半年後(けいれん重積か

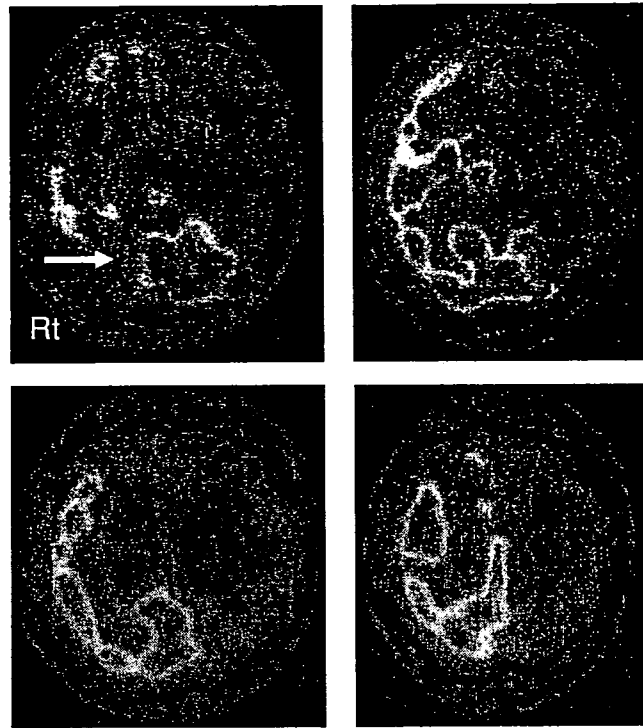


図2 SPECT ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD)

左大脳半球の著明な血流低下を認め、加えて左視床、右小脳半球の血流低下(⇒)が目立つ。

らは約1年後)、数分程度の右上下肢の部分けいれんを来すようになり、hemiconvulsion, hemiplegiaに加えてepilepsyが揃い、HHESと診断した。なお、部分てんかんはcarbamazepine, phenytoinで改善した。

## 考察

本例では、けいれん重積の後に片側性の脳萎縮を認めており、脳萎縮の原因としてけいれん重積が関与していると考えられた。けいれん重積の原因は不明であり、片側から始まる全身けいれん重積後の片側性脳萎縮、片麻痺、部分てんかんといった症状から本例をHHESと考えた。なお、本例ではけいれん重積から部分てんかんの出現まで約1年であったが、HHESでは一般的にはてんかん原性を獲得し、部分てんかんが出現するまでに1~2年かかることが多いとされる<sup>9)</sup>。

HHESとは、Gastautらが1959年に提唱した

症候群<sup>4)</sup>で、そのほとんどは出生後~2歳の発症で小児期に特徴的とされる。これまでにHHESと診断された報告例で、けいれん重積発症時の最高齢は、検索した限りでは10歳であった<sup>8)</sup>。また、成人発症の報告例としては、Vialaら<sup>15)</sup>が、脳出血の既往があり、片側性のけいれん重積を来した後、片側性の脳萎縮、片麻痺、部分てんかんを呈した48歳の成人例を報告している。またSennら<sup>11)</sup>は、片側性のけいれん重積後に片側性の脳萎縮、軽度の片麻痺を来した、症候性てんかんの既往のある53歳の成人例を報告している。この2例は、最初の片側性けいれんが全身けいれん重積に至っていない点と、脳に器質的な疾患の既往がある点で本例とは異なるが、HHESとは診断されていない。その他にも片側性のけいれん重積後に片側性脳萎縮を来した成人例の報告はあるが<sup>9)</sup>、本例のように片麻痺やその後に部分てんかんまで呈する例はまれであるといえる。

本例の画像はこれまでの HHES の既報告例と合致し<sup>9)</sup>、脳波所見については部分てんかんが出現する前には左右差を認めるのみで、てんかん性異常波を認めなかったが、HHES でも全例にてんかん性異常波が出現するわけではない。Salih らによる 6 例の検討<sup>9)</sup>では、2 例で萎縮側に、1 例では健側にてんかん性異常波を認めたが、3 例では左右差を認めるのみであった。また松浦ら<sup>7)</sup>による HHES の脳波所見についてのまとめでは、HHES の発作間欠期の脳波所見では両側性棘徐波、多焦点性棘波が多く、大脳半球のあらゆる部分から発作が起始し、一般のてんかんに比べると急速に他部位に伝播することが特徴とされている。

HHES ではその原因は不明なことが多いとされ、脳炎、脳梗塞が多いとされるが、原因が明らかとされたのは 47% である<sup>4)</sup>。本例では抗 GluR $\epsilon$  2 IgG 抗体が発症約 2 か月後の血清で認められた。抗 GluR $\epsilon$  2 抗体とは NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型のグルタミン酸受容体に対する自己抗体であり、Rasmussen 脳炎・急性脳炎などで陽性率が高いとされている<sup>12,13)</sup>。Rasmussen 脳炎と HHES は、片側性のけいれん発作を認め、慢性期に片側大脳半球が萎縮する点が似ているが、そこに行き着くまでの過程は全く異なっている<sup>1)</sup>。Rasmussen 脳炎は、局所的な脳の炎症で発症し、炎症を繰り返すことで徐々に症状、画像所見が進行していくのに対し、HHES は、初回発作時の大脳半球のダメージの大きさによって、後の大脳萎縮や片麻痺、てんかん発作の程度はほぼ決定されると考えられている<sup>1)</sup>。したがって、本例は経過から HHES と考えられ、また Creutzfeldt-Jakob 病などの急速な脳障害の際に認められる髄液中の 14-3-3 蛋白<sup>2)</sup>、NSE<sup>10)</sup> の高値はけいれん重積から約 2 か月後も続いており、脳萎縮が進行中であることを示唆していた。小児の HHES において血清の抗 GluR $\epsilon$  2 抗体について検討した報告は検索されなかったが、広汎性脳炎では回復期から抗 GluR $\epsilon$  2 抗体が出現し、てんかんなどの後遺症と有意な関連があるとされ

ており<sup>13)</sup>、HHES の病態にも関係している可能性がある。本例では背景に統合失調症があり、統合失調症の原因の 1 つにグルタミン酸神経系の機能低下が考えられている<sup>6)</sup>。ただし、本例は統合失調症の中では緊張型に分類され、NMDA 型グルタミン酸受容体の antagonist である memantine により改善した緊張型症例の報告<sup>3,14)</sup>があり、緊張型に関してはグルタミン酸神経系の機能低下ではなく機能亢進である症例もあるのかもしれないが、いずれにしてもグルタミン酸神経系に脆弱性が存在すると考えられる。HHES の病態に抗 GluR $\epsilon$  2 抗体がかかっているとすれば、本例ではグルタミン酸神経系の脆弱性のために成人でありながら HHES の発症に至ったのかもしれない。

HHES はけいれん重積の治療の進歩とともに減少しているが<sup>9)</sup>、一方では本例のように乳幼児だけでなく成人にも発症する可能性がある。通常のてんかんのけいれん重積ではこのような経過をたどることはなく、けいれん重積以外の種々の機序による脳障害の修飾が加わっていることが推測されるが、脳障害を少しでも軽減すべく早急なけいれん重積の頓挫が必要と考えられた。

#### 文献

- 1) 安達木綿子：小児のてんかん原性疾患 top 10. 画像診断 26 : 981-991, 2006
- 2) Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, et al : CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 56 : 1528-1533, 2001
- 3) Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA : Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother* 40 : 344-346, 2006
- 4) Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al : H.H.E. syndrome ; Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1 : 418-447, 1959/60
- 5) Hong KS, Cho YJ, Jeong SW, et al : Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partialis status epilepticus. *Seizure* 13 : 317-321, 2004
- 6) Jentsch JD, Roth RH : The neuropsychopharmacology of phencyclidine : From NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20 : 201-225, 1999

- 7) 松浦雅人, 梶浦真由, 坂井禎一郎, 他: HHE 症候群の脳波. 精神科治療学 13: 1173-1177, 1998
- 8) Mory Y: Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. J Neurosurg Sci 22: 17-28, 1978
- 9) Salih MA, Kabiraj M, Al-Jarallah AS, et al: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study. Child's Nerv Syst 13: 257-263, 1997
- 10) Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L: The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. J Clin Neurosci 12: 542-547, 2005
- 11) Senn P, Lövlblad KO, Zutter D, et al: Changes on diffusion-weighted MRI with focal motor status epilepticus. Neuroradiology 45: 246-249, 2003
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61: 891-896, 2003
- 13) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 1: 291-302, 2006
- 14) Thomas C, Carroll BT, Maley RT, et al: Memantine and catatonic schizophrenia. Am J Psychiatry 162: 626, 2005
- 15) Viala K, Chabriat H, Brunereau L, et al: Hemicerebral atrophy and epilepsy in an adult. Rev Neurol (Paris) 154: 45-50, 1998

## 学会告知板

### 第 31 回関東臨床神経生理研究会

テーマ MRI 検査の最前線—拡散テンソル画像

日時 2007 年 5 月 26 日(土) 14:00~17:30

会場 東京医科歯科大学医歯学総合研究棟

(最寄駅: JR 線, 東京メトロ丸の内線「御茶ノ水駅」, 東京メトロ千代田線「新御茶ノ水駅」)

#### プログラム

##### A. 基礎編

1. 初心者のための MRI 検査の基礎 松田哲也(玉川大学)
2. Diffusion Tensor Imaging の基礎 増谷佳孝(東京大学)

##### B. 応用編

3. 線条体と大脳皮質の連絡—猿とヒトとの対応— 林拓也(国立循環器センター)
4. 脳外科疾患への応用 鎌田恭輔(東京大学)
5. 拡散テンソル画像の神経変性疾患への臨床応用 渡辺宏久(名古屋大学)

※事前登録はありません。当日直接会場にお越しください。

会費 2,000 円(会場整理費・通信連絡費)

担当世話人 宇川義一(東京大学), 黒岩義之(横浜市立大学), 松浦雅人(東京医科歯科大学)

連絡先 関東臨床神経生理研究会事務局

東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学分野内(事務局担当: 清水)

e-mail: masa.mtec@tmd.ac.jp ☎ 03-5803-5372 Fax 03-5803-0165