

JOURNAL WATCH[®]

NEUROLOGY

From the publishers of The New England Journal of Medicine

January 2008

Vol. 10 No. 1

Does Weight Loss Precede Dementia?

The relation between body weight and dementia is complex. Some studies have found that weight loss precedes dementia onset, whereas others show that obesity is a risk factor. To further explore this issue, researchers compared the weights of patients with dementia to those of controls in the years preceding dementia onset.

The researchers determined incident cases of vascular and neurodegenerative dementia between 1990 and 1994 by reviewing records from the Rochester Epidemiology Project and matched cases by age and sex with controls who were dementia-free as of the index year (year of dementia onset in cases). Weight information was extracted from the records for time intervals of as long as 30 years before the index year.

Women with dementia weighed less than controls for up to 20 years before dementia onset. Relative to 21 to 30 years before the index year, the risk for dementia in women increased with decreasing weight at both the index year and 1 decade before the index date. No such associations were found for men. Possible explanations include the effects of preclinical dementia symptoms (e.g., apathy) on weight and links between weight loss and dementia pathophysiology (e.g., weight effects on estrogen metabolism).

COMMENT:

The link between weight and dementia has implications for both disease prevention and our understanding of dementia pathophysiology. Although the present work adds to an important literature, limitations inherent in retrospective studies temper broader implications, particularly regarding the causal association of body weight with dementia

risk. Dementia severity at onset was not known, and many patients may have had mild dementia symptoms, reflected in weight loss, years before the index year. Additionally, other comorbidities in the cases (e.g., cerebrovascular disease) may have contributed to both weight loss and development of dementia. Finally, these findings must be reconciled with other work demonstrating midlife obesity as a risk factor for dementia. — *David A. Wolk, MD*

Knopman DS et al. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. Neurology 2007 Aug 21; 69:739.

Pre-AD Decline: A Linear Progression?

Although patients who develop Alzheimer disease (AD) clearly decline before their diagnosis, the slope of that decline is unknown. To learn more,

researchers reviewed records for 199 AD patients who were evaluated multiple times before diagnosis (average, 4.2 evaluations during ≤ 10 years). The investigators examined five cognitive factors, each developed from several neuropsychological tests, and examined how the decline for each factor fit models of decline.

There were two measures of memory. "Retention" showed a plateau from about 4 to 2 years before AD diagnosis, and this best fit the model of bilogistic decline (initial linear decline, followed by a stable period, followed by further linear decline). The logistic (linear) model best fit the other four factors. The authors conclude that the plateau in "retention" may support the idea that compensatory mechanisms are engaged in the years before AD diagnosis.

COMMENT:

Clinicians routinely assume that patients with mild but worsening memory problems will develop AD, whereas patients

TABLE OF CONTENTS

Does Weight Loss Precede Dementia?	1	What is the Prime Mover in Periodic Leg Movements in Sleep?	5
Pre-AD Decline: A Linear Progression?	1	Can Transcranial Sonography Differentiate Genetic from Idiopathic Parkinson Disease?	5
Cognitive Disorders in Acute Stroke	2	<i>DOK7</i> Mutation a Cause of Congenital Myasthenia	6
Anatomical Correlates of Cognitive Impairment After Lacunar Stroke	2	Which Treatment for Carpal Tunnel Syndrome?	6
Estimating Mortality Accurately in Generalized Convulsive Status Epilepticus	3	Molecular Mimicry in Development of Guillain-Barré Syndrome	6
Does Cannabis Cause Schizophrenia?	4	Predicting Vision Loss After Optic Neuritis	7
Trigeminal Neuralgia and Nociceptive Impairments	4	Why Neurologists Frequently Miss Bilateral Vestibular Loss: Two Views	7
Assessing the Etiology of Cavernous Sinus Syndrome	4	Schadenfreude and Gloating: Localized?	8

Journal Watch (and its design) is a registered trademark of the Massachusetts Medical Society.

An editorially independent literature-surveillance newsletter summarizing articles from major medical journals. ©2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Disclosure information about our authors can be found at http://neurology.jwatch.org/misc/board_disclosures.dtl

time-consuming and expensive, a biomarker for genetic disease would be desirable. Despite the small sample size, the authors found that genetic cases and others had a significant difference in hyperechogenic areas. Still, the mean areas of hyperechogenic substantia nigra were quite similar. Therefore, transcranial sonography appears unlikely to be useful as a clinical tool for differentiating between genetic and nongenetic origins of PD in the individual patient.

— **Christine Klein, MD**

Schweitzer KJ et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007 May; 254:613.

DOK7 Mutation a Cause of Congenital Myasthenia

Congenital myasthenic syndromes are genetic disorders caused by mutations in genes critical for effective neuromuscular transmission; most commonly, these mutations involve the acetylcholine receptor subunit genes. Using the Oxford University records bank, these researchers identified 15 patients with mutations in *DOK7*, a gene responsible for clustering of acetylcholine receptors at the postsynaptic surface of the neuromuscular junction, and examined these patients to determine the syndrome's clinical characteristics.

These individuals have a distinct phenotype of weakness in a limb-girdle distribution, with some ptosis but with eye movements largely spared — a pattern that differs from that of typical neuromuscular transmission disorders, which preferentially involve ocular muscles. In addition, these patients typically present after the age of 5 years, after achieving normal motor milestones, rather than having symptomatic weakness in infancy as in other congenital myasthenic syndromes. Patients with the *DOK7* mutation respond poorly to cholinesterase inhibitors, whereas patients with a clinically similar congenital myasthenic syndrome, marked by tubular aggregates on muscle biopsy, become stronger with cholinesterase inhibition.

COMMENT:

Patients whose clinical presentations are consistent with myasthenia gravis, but who lack serum autoantibodies to the acetylcholine receptor or the muscle-

specific kinase, may have a congenital myasthenic syndrome. In particular, adults with myasthenic features but no abnormalities of ocular motility may harbor the *DOK7* mutation, which appears to be the underlying cause in about 10% of these congenital myasthenias. The investigators suggest that ephedrine may have therapeutic benefit for these patients, whereas cholinesterase inhibitors are unhelpful in such patients; they should not be treated with immunosuppression, a point poignantly underscored in this paper by the death of one patient from complications of immunosuppressive therapy.

— **Henry J. Kaminski, MD**

Palace J et al. Clinical features of the *DOK7* neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 2007 Jun; 130:1507.

Which Treatment for Carpal Tunnel Syndrome?

Carpal tunnel syndrome (CTS) commonly is treated with surgery, steroid injections, or splinting. The author of this review critically examined 34 articles to determine the outcomes of these treatment options and of no treatment.

Surgery was the most successful option, benefiting 75% of patients. Steroids helped 70% of patients, but their effect was short-lived. Splinting benefited only 30% of patients, a rate only slightly better than doing nothing; however, CTS worsened in 40% of untreated patients compared with 0% of those receiving splints.

COMMENT:

Bland emphasizes that the clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome often determines the surgery and that success is frequently measured by patients' ratings (for a description of better standards, see *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76:451). He concludes that surgery has not been 100% proven to be the answer for CTS. He also notes that endoscopic and open carpal ligament release have fairly equal rates of complication and success; however, in my experience, the danger of misadventure is greater with the endoscopic procedure.

Unfortunately, the plurality of articles was from the *Journal of Hand Surgery*. Some emphasized physical signs without addressing the specificity or sensitivity of treatment or diagnosis. The old-

est, from 1974, was a review of surgical complications before the more advanced electrodiagnostic techniques were available. Only one article (penned by the reviewer) was from *Muscle & Nerve*, and none were from the specialty literature for physical medicine and rehabilitation. The weakness of this review article is that all of the conclusions are subject to uncertainties stemming from diagnostic ambiguity. In particular, this otherwise wide-ranging critique is missing a review of the neurophysiologic findings that established diagnosis and prognosis. The author observes that some operations were performed without established diagnoses. I agree; even today I see pre-op diagnoses of "EMG-negative CTS." Clinicians need to use the latest electrodiagnostic techniques to determine sensitivity and specificity as well as severity and prognosis. — **Ernest W. Johnson, MD**

Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2007 Aug; 36:167.

Molecular Mimicry in Development of Guillain-Barré Syndrome

The association between *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome (GBS) has been established epidemiologically (*N Engl J Med* 1995; 333:1374). In this comprehensive review, Nobuhiro Yuki discusses antiganglioside antibodies in GBS and shows evidence that some antibodies are produced in response to molecular mimicry.

Immunoglobulin G (IgG) antibody against the GM1 ganglioside is typically produced in response to *C. jejuni* infection. Anti-GM1 IgG antibody is frequently present in the acute-phase sera of people with GBS, especially those with the acute motor axonal neuropathy (AMAN) type. Lipo-oligosaccharide (a cell surface component) of *C. jejuni* isolated from a patient with AMAN was shown to have a GM1-like structure. In addition, sensitizing rabbits with (1) a bovine brain ganglioside mixture including GM1 or (2) purified GM1 induced high titers of anti-GM1 IgG antibody and acute flaccid paralysis. Pathology included Wallerian-like degeneration without lymphocytic infiltration or demyelination. Sensitizing rabbits with a lipo-oligosaccharide fraction of *C. jejuni*

containing a GM1-like structure also induced anti-GM1 antibody production and limb weakness.

COMMENT:

AMAN subsequent to *C. jejuni* infection is induced by molecular mimicry, in which lipo-oligosaccharide from the microorganism mimics GM1 ganglioside. Why do only a small proportion of patients affected with *C. jejuni* enteritis develop GBS? This remains an open question. In many patients with anti-ganglioside antibodies, GBS is preceded by infection with organisms other than *C. jejuni*. The mechanism of antibody production in such cases remains to be elucidated. Further investigation is necessary to clarify these issues. Nevertheless, understanding the pathogenesis of AMAN is a big step and may give us an important clue to revealing the mechanism of other neurologic and autoimmune diseases.

— **Susumu Kusunoki, MD, PhD**

Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. Muscle Nerve 2007 Jun; 35:691.

Predicting Vision Loss After Optic Neuritis

The Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) found that regardless of treatment, visual acuity improved significantly in most patients with optic neuritis by 1 year, enabling physicians to predict substantial recovery. However, a small proportion of patients (5%) were left with a moderate-to-severe loss of visual function. Although the few patients with severe visual loss (visual acuity, $\leq 20/200$) at baseline had a greater chance of poor vision at 6 months, this pool was too small to be useful for clinical trials aiming to show a treatment effect for novel therapies. Seeking optimal cutoff points for visual function — for the benefit of both researchers and clinicians — investigators used data for 426 patients from the ONTT with evaluations at baseline and 1 month later to identify factors predicting moderate-to-severe visual loss at 6 months.

They found a significant correlation between having deficits at 1 month and at 6 months in visual acuity $\leq 20/50$, contrast sensitivity < 1.0 log units, and visual field mean deviation ≤ -15.0 dB (compared with a normative database).

Balancing ability to identify treatment effects with the need to recruit subjects easily, the investigators identified useful cutoff points for these three parameters. They found that using contrast sensitivity as the outcome measurement enabled them to detect a treatment effect with relatively small sample sizes.

COMMENT:

This analysis will help clinicians predict outcome in optic neuritis and help investigators identify eligible subjects for clinical trials of neuroprotective agents. Ideally, it will encourage more practitioners to test contrast sensitivity, which currently they do not do routinely. The criteria identified here are most useful 1 month out. Finding predictors equally useful at baseline would enable recruitment into trials that use neuroprotection up front, when it might be more efficacious. — **Marc Dinkin, MD**

Kupersmith MJ et al. Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: Predictors of visual outcome. Neurology 2007 Aug 7; 69:508.

Why Neurologists Frequently Miss Bilateral Vestibular Loss: Two Views

Bilateral vestibulopathy (BV) is a rare, frequently idiopathic, disorder. This retrospective chart review involved 255 individuals with BV (mean age, 62; age range at onset, 12-98). Participants had undergone standardized evaluations in 1988-2005 at the authors' dizziness clinic and had decreased vestibulo-ocular reflex during a head-thrust test or low caloric response on electronystagmography.

The mean delay between first symptoms and diagnosis was 65 months. Nearly all patients had gait unsteadiness, and 44% had oscillopsia (illusion that the world moves during head movements). Episodic vertigo with a stuttering course occurred in 35%; other patients had a slowly progressive course without vertigo, and 65% of these patients had idiopathic BV. BV had definite or probable causes in 25% and 24% of patients, respectively. The most common causes were ototoxic drugs (usually aminoglycosides), Ménière disease, meningoencephalitis, and primary neurologic disorders (progressive or episodic cerebellar ataxia and Creutzfeldt-Jakob disease).

Cerebellar dysfunction (ocular motor disorders, limb ataxia, and dysarthrophonia) occurred in 49% of idiopathic BV cases and 26% of nonidiopathic BV cases; peripheral neuropathy occurred in 26% and 17%, respectively. The authors suggested a possible neurodegenerative or autoimmune process for many idiopathic cases.

COMMENTS:

BV is an important syndrome for neurologists to recognize. Clinicians might not consider an inner-ear cause for gait imbalance or oscillopsia without vertigo or hearing loss. Many of the authors' findings regarding BV causes are similar to those in earlier studies, except that many patients here had cerebellar and peripheral nerve signs. The referral pattern of the authors' dizziness clinic might explain this difference. One unaddressed issue is the reliability of diagnostic tests for BV. Clearly, the head-thrust test is the best bedside test for diagnosing BV but its sensitivity has not been determined. The caloric test measures only the low-frequency range of vestibulo-ocular reflex; because of the wide range of normal responses, this test is relatively insensitive for BV. The current gold-standard test for diagnosing BV is a high-acceleration step rotation with eye-movement recording to quantify the gain and time constant of the angular vestibulo-ocular reflex.

— **Robert W. Baloh, MD**

This study reveals several key issues. First, diagnosis of BV is often delayed or missed altogether: Vertigo or head dizziness is rare, and oscillopsia, the hallmark of BV, occurs in fewer than half of patients. And, many neurologists are not adept at the head-thrust test and do not order routine caloric tests on patients with unsteadiness. Second, the level of suspicion for BV needs to increase with key symptoms: imbalance that markedly increases in the dark or while walking on uneven surfaces, oscillopsia, or vertigo lasting for more than a few minutes. Still, most causes of chronic imbalance do not involve vestibular hypofunction. At my center, only 9% of 3000 individuals with chronic imbalance had vestibular loss, and due to the center's specialty, this number might be misleadingly high. Third, all individuals with imbalance due to primary cerebellar ataxia should routinely undergo rotary chair testing; up to 4% of individuals in my

リピドラフトの自己免疫 からみた末梢神経障害：

Guillain-Barré症候群をモデルとして

Autoimmunity against lipid raft: as a possible pathogenetic mechanism of Guillain-Barré syndrome

楠 進

近畿大学医学部神経内科



楠 進 (くすのき すすむ)
1978年東京大学医学部医学科卒業。'85年～'87年エール大学留学。'99年東京大学医学部神経内科講師。2003年近畿大学医学部神経内科教授。研究テーマ：神経免疫学、糖鎖生物学、抗ガングリオンド抗体の研究。

Key Words:

Guillain-Barré症候群, ガングリオシド, アポトーシス, Guillain-Barré syndrome, ganglioside, apoptosis

■ Abstract ■

末梢神経の自己免疫疾患であるGuillain-Barré症候群(GBS)では、発症に関わる特異性の高い因子として抗ガングリオンド抗体が注目されている。GBSの亜型のひとつであるフィッシャー症候群と抗GQ1b抗体の関連はとくに強い。また近年二つのガングリオンドの糖鎖同士の間相互作用で生ずるエピトープであるガングリオンド複合体に対する抗体も見出された。とくにGD1a/GD1bおよびGD1b/GT1b複合体に対する抗体は、重症化と関連する。抗体による神経障害の機序として、ガングリオンドへの結合に続いて補体やマクロファージが細胞膜の傷害を引き起こすというものの他に、ガングリオンドやその複合体が存在するラフトへの結合を介して細胞機能障害をきたす可能性も考えられる。最近GD1b感作によるウサギ失調性ニューロパチーモデルで、大径一次感覚ニューロンのアポトーシスが見出された。抗体のラフトへの作用については、さらなる詳細な検討が必要である。

■はじめに

Guillain-Barré症候群(GBS)は急性の末梢神経障害であり、多くの場合に呼吸器感染や消化器感染などの感染が先行する。先行感染後1～2週程度を経て発症し、2～4週以内に症状はピークとなり、その後軽快に向かう。基本的に単相性の疾患であるが、まれに再発例もある。症状としては四肢の筋力低下が主体であるが、脳神経麻痺や感覚障害、

自律神経障害もしばしばみられる。また症状のピーク時には、呼吸筋麻痺のため人工呼吸器を必要とする例が20～30%ある。

GBSは、従来脱髄性多発神経炎と考えられ、急性炎症性脱髄性多発神経炎(acute inflammatory demyelinating polyneuritis, AIDP)と同義とされていたが、近年軸索を主たる標的とするタイプの存在が認められるようになり、acute motor axonal neuropathy (AMAN)とよばれている¹⁾。またGBSにはいくつかのサブタイプがあり、なかでも眼球運動麻痺・失調・腱反射消失を三徴とするFisher症候群がよく知られている。

■GBSの病態と抗ガングリオンド抗体

GBSは末梢神経を標的とする自己免疫によると考えられ、自己抗体を中心とする液性免疫と細胞性免疫の両面から数多くの解析が行われてきた。とくに治療として血漿交換が有効であることから、自己抗体をはじめとする液性因子の病態への関与が考えられた。その中で、特異性と陽性率の高いものとして、ガングリオンドの糖鎖を特異的に認識する抗ガングリオンド抗体が注目されている。ガングリオンドは糖鎖構造にもとづいて多くの分

■Susumu Kusunoki
Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

表 GBSの抗ガングリオシド抗体と関連する臨床的特徴および抗原の局在

抗体	クラス	臨床的特徴	ヒト末梢神経における抗原の局在
抗GQ1b抗体	IgG	眼球運動麻痺 失調	脳神経ⅢⅣⅥの傍紋輪部ミエリン 一部の一次感覚ニューロン
抗GD1b抗体 (GM1と交差反応のないもの)	IgG	失調 脱髄型	一次感覚ニューロン(大径優位) 傍紋輪部ミエリン
抗ガラクトセレ ブロシド抗体*	IgG, IgM	脱髄型	ミエリン
抗LM1抗体	IgG	脱髄型	ミエリン
抗GalNAc-GD1a抗体 (GM2と交差反応のないもの)	IgG, IgM	純粹運動型 軸索障害型	軸索周囲膜
抗GM1抗体	IgG	純粹運動型 軸索障害型	不明
抗GM1b抗体	IgG	純粹運動型 軸索障害型	不明
抗GM2抗体	IgG, IgM	感覚障害 脳神経障害(特にⅦ)	不明
抗GD1a抗体	IgG	軸索障害型	不明

*ガラクトセレブロシドはガングリオシドとは異なるが、抗体は同様の意義をもつと考えられるため、この表に入れている。

子種があり、抗体の反応するガングリオシドの種類も症例ごとにさまざまである。

高い抗体価の抗ガングリオシド抗体は、GBSなどの免疫性末梢神経障害の患者血中にしばしば(GBSでは約60%)みられるが、他の自己免疫疾患や神経疾患では通常みられない²⁾。したがって抗ガングリオシド抗体の上昇は、GBSをはじめとする免疫性末梢神経障害に特徴的なことである。とくにGBSでは発症直後の検体で抗体価がピークとなり、経過とともに低下・消失する。この経過から、抗体の上昇は神経障害の結果ではなく、病態と密接に関連するものと考えられる。GBSにおける抗ガングリオシド抗体産生のメカニズムとしては、先行感染の病原因子がガングリオシド類似の糖鎖構造をもつという「分子相同性機序」が提唱されている。

ガングリオシドは、細胞膜の構成成分であり、神経組織に多く含まれる。糖鎖を細胞外に向ける形で存在していることから、自己抗体の標的となり得ると考えられる。上記のように多くの分子種があり、それぞれが神経組織内で独特の分布を示す。近年、ガングリオシドなどのスフィンゴ脂質は、リン脂質の膜の中に集簇して存在しラフト

(いかだ)を形成すると考えられるようになった。こうした構造はリポドラフトあるいは脂質マイクロドメインと呼ばれ、そこには神経細胞のシグナル伝達、突起伸展、シナプス形成、接着などの重要な過程に関与するさまざまなタンパク分子が局在することが明らかになってきている。したがって、抗ガングリオシド抗体が、リポドラフトに作用する可能性も考慮する必要がある。

■GBSにみられる抗ガングリオシド抗体

GBSでは上述のように、さまざまな抗体がみられるが(表)、なかでも抗GQ1b IgG抗体は、亜型であるFisher症候群の急性期血清で90%以上の高頻度にもみられる³⁾。ヒト組織の免疫組織化学的検討では、GQ1bは眼球運動を支配する脳神経である動眼神経・滑車神経・外転神経のRanvier紋輪部周囲(傍紋輪部)ミエリンに高濃度に局在する³⁾。このことから抗GQ1b IgG抗体の同部位への特異的結合が、眼球運動麻痺をきたす可能性が強く考えられる。その他にも、抗体の伴う臨床病型が、標的抗原の局在により説明できる例が多い。したがって抗ガングリオシド抗体が標的となるガングリオシドに結合することで、そのガングリオシドが分布

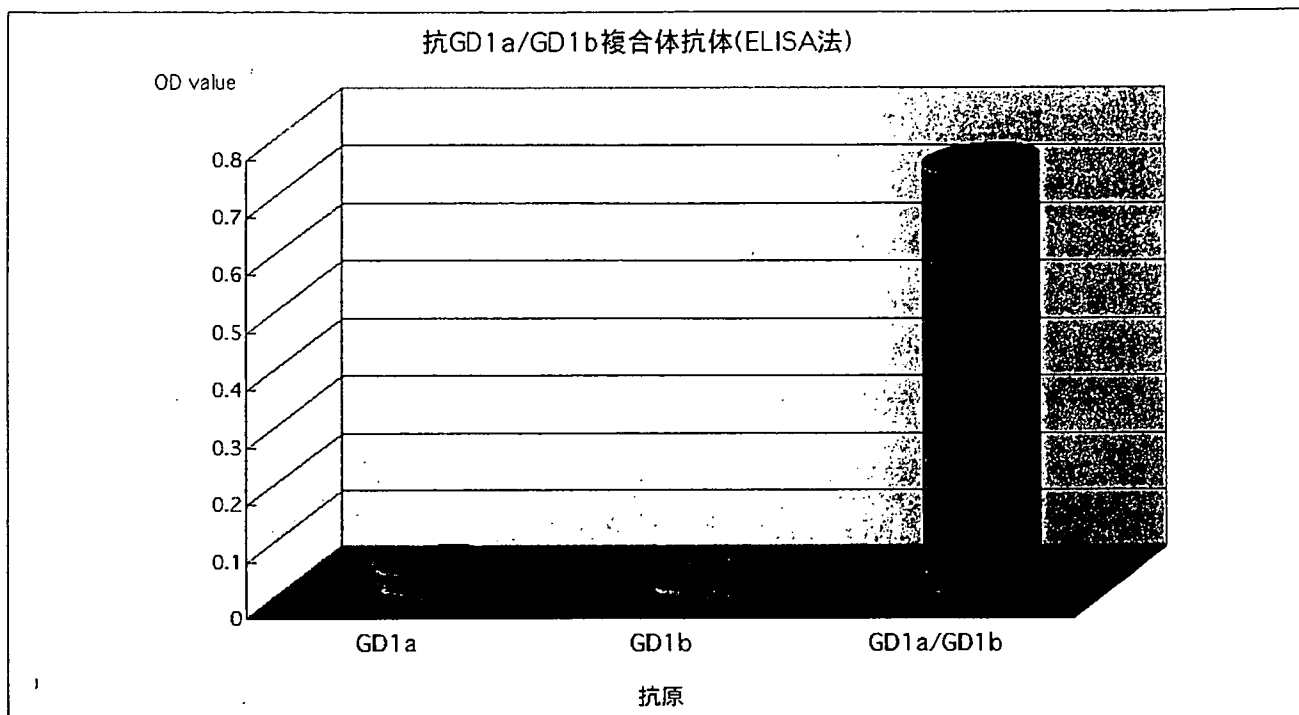


図 抗GD1a/GD1b抗体陽性血清についてのELISA法の結果

GD1aおよびGD1b単独に対しては抗体活性がみられないが、両者の混合抗原に対しては強い抗体活性がみられる(方法の詳細は文献⁴⁾を参照)。

する部位を特異的に障害するという可能性が示唆される。

■ガングリオシド複合体に対する抗体

最近われわれは、単独のガングリオシドではなく、複数のガングリオシドの糖鎖からなるあらたなエピトープ(ガングリオシド複合体)を認識する抗体の存在を明らかにした。ガングリオシド複合体に対する抗体として最初に見出されたのは、GD1aとGD1bの複合体(GD1a/GD1b)に対する抗体である。その抗体はELISA法にてGD1aあるいはGD1bのどちらか単独を抗原として用いても反応しないのに対し、両者をひとつのウェルに入れて反応させると非常に強い反応を示した(図)。この反応特性は、薄層クロマトグラム上の免疫染色にて確認され、GD1a、GD1b単独をそれぞれ別のレーンに展開して血清を反応させても反応はみられないが、両者を同じレーンに展開するとGD1aの下端とGD1bの上端のオーバーラップした部分にのみ強い反応が認められた。したがってこの抗体の標的

はGD1aとGD1bの両者により形成されるエピトープと考えられる⁴⁾。

その後、他のGBS血清でも同様の反応を示すものがあり、さらにGD1a/GD1b以外の複合体、すなわちGM1/GD1a、GD1b/GT1b、GM1/GT1bなどに対する抗体も認められることがわかった。234例のGBS血清について、抗原として、GM1、GD1a、GD1b、GT1bを用い、そのうちの2つの組み合わせの混合抗原(6種類)に対する抗体活性をみたところ、39例(17%)に何らかの複合体に対する抗体がみられた。そのうち、GD1a/GD1bとGD1b/GT1bに対する抗体はいずれも呼吸筋麻痺をきたす重症GBSにみられる頻度が有意に高いことがわかった⁵⁾。これらのガングリオシド複合体に特異性を持つ抗体は、二つのガングリオシドの糖鎖同士の相互作用により形成されたあらたなエピトープを認識すると考えられる。

一方、あるGBSにみられた抗GD1b抗体の反応の強さは、GD1bにGD1aを加えた抗原を用いると著明に減弱する。GD1aを加えるとGD1bとGD1aの糖

鎖間の相互作用で立体構造が変化し、GD1bを認識していた抗体が結合できなくなったと考えられる。

■抗体のリピドラフトに対する作用

上記のように、近年ガングリオシドはラフトの構成成分としての重要性が認識されてきている。異なる分子種のガングリオシドがラフトの上でクラスターを形成している可能性があり、実際にマウスのfibroblastではGM1とGM3の共存(coclustering)が示されている⁶⁾。

前項で述べた抗ガングリオシド複合体抗体は、ラフト上で共存して相互作用している二つのガングリオシドの形成するエピトープに反応すると考えられる。GD1a/GD1bやGD1b/GT1bに対する抗体が重症化と関連するメカニズムは不明であるが、「呼吸筋を支配する神経にそのような複合体の形成が多い」、あるいは「ラフト上に共存する二つのガングリオシドに結合することで、神経障害性が高まる」などの可能性が考えられ、今後の検討が待たれるところである。

一方、単独のガングリオシドを認識する抗体のラフトへの作用も考えられる。われわれはガングリオシドの感作により明らかな神経症状をきたした動物モデルとして、GD1b感作によるウサギ感覚障害性失調性ニューロパチーをはじめて確立した⁷⁾。このモデルでは、後根や脊髄後索には強い軸索変性がみられるが、病変の首座と考えられる後根神経節にはほとんど変化がみられないことが特徴であった。われわれは、抗GD1b抗体が後根神経節大型神経細胞に結合することによりアポトーシスをきたすという仮説を立て、TUNEL法にて検証した。その結果、罹患したウサギの後根神経節大型神経細胞の一部にTUNEL陽性の細胞を見出した⁸⁾。本動物モデルでは急性期のtrkC（後根神経節大型細胞の栄養因子の受容体）の発現抑制が示されている⁹⁾。一方培養小脳細胞では、抗ガングリオシドGD3抗体で処理することにより、シグナル伝達に関わる分子のリン酸化をきたすことが報告されている¹⁰⁾。これらの結果から、抗GD1b抗体の大型細胞への結

合により、細胞内に何らかのシグナルが入り、trkCの発現抑制を介してアポトーシスをきたすというメカニズムが考えられる。この点についても、今後の検証が必要である。

■おわりに

抗ガングリオシド抗体の研究により、GBSなどの免疫性末梢神経障害の解明は分子レベルで大いに進んだ。抗体の結合につづいて、補体の活性化やantibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)などにより、神経組織が傷害されると考えられてきたが、アポトーシスなど従来考えられていたのは異なる機序が働いている可能性も示されるようになった。リピドラフトへの抗体の作用の検討はまだ緒についたばかりであるが、今後の研究により新たな病態の解明、さらには新規治療法の開発へとつながることが期待される。

文献

- 1) Asbury AK, McKhann GM: Changing views of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 41: 287-288, 1997
- 2) Kusunoki S: Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome and autoimmune neuropathies. *Am J Med Sci* 319: 234-239, 2000
- 3) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al: Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 43: 1911-1917, 1993
- 4) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 56: 567-571, 2004
- 5) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 182:212-218, 2007.
- 6) Fujita A, Cheng J, Hirakawa M, et al: Gangliosides GM1 and GM3 in the living cell membrane form clusters susceptible to cholesterol depletion and chilling. *Mol Biol Cell* 18:2112-2122, 2007
- 7) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurology* 39: 424-431, 1996
- 8) Takada K, Shimizu J, Kusunoki S: Apoptosis of primary sensory neurons in GD1b-induced sensory ataxic neuropathy. *Exp Neurol*, in press.
- 9) Hitoshi S, Kusunoki S, Tsuji S, et al: Anti-GD1b antibody-mediated trkC downregulation of dorsal root ganglia neurons. *Neurosci Lett* 260: 157-160, 1999
- 10) Kasahara K, Watanabe Y, Yamamoto T, et al: Association of Src family tyrosine kinase Lyn with ganglioside GD3 in rat brain. Possible regulation of Lyn by glycosphingolipid in caveolae-like domains. *J Biol Chem* 272: 29947-29953.

□ XII. 末梢神経疾患

2. C型肝炎ウイルスと末梢神経障害

東京大学医学部附属病院神経内科講師 清水 潤

key words hepatitis C virus, neuropathy, cryoglobulinemia

要 旨

HCV感染に伴う末梢神経障害の多くは、本態性混合性クリオグロブリンが末梢神経内の血管に沈着し炎症を引き起こすことにより生じる。HCV自体が直接関与する機序も推定されているが機序は不明である。HCV感染に伴う末梢神経障害の多くは感覚障害優位の軸索型末梢神経障害であるが、多発単神経炎型を示す例や、ときに脱髄性末梢神経障害、脳神経障害の合併例も報告されている。治療としては、interferon α (IFN α)、ステロイド、cyclophosphamide、免疫グロブリン大量投与 (IVIG)、血漿交換、抗ウイルス薬である ribavirin などを用いた治療が組み合わされて用いられる。近年、治療抵抗性の例に対して rituximab の有効性が報告されてきている。

動 向

HCV (hepatitis C virus) に伴いさまざまな肝外症状が出現するが、末梢神経障害はHCVの肝外合併症の約10%にもおよぶとされる。以前より本態性混合性クリオグロブリン血症 essential mixed cryoglobulinemia (EMC) に伴う末梢神経障害が知られていたが、HCVが同定され、EMCと密接に関係することが明らかになって以降、EMCを伴う末梢神経障害のかなりの部分が

HCV感染を背景としていることが明らかになった。非特異的な末梢神経障害の約10%がクリオグロブリンに伴う末梢神経障害との報告もあり、原因不明の末梢神経障害では、血清中のHCVとクリオグロブリンの確認が必要である。HCVに伴う末梢神経障害の特徴は、多くは感覚障害優位の軸索型末梢神経障害で分布は対称性または軽度非対称性であり、多発単神経炎型を示す例もある¹⁻⁴⁾。ときに脱髄性末梢神経障害^{2,6)}、脳神経障害⁴⁾の合併例も報告されている。組織では、軸索障害と神経上膜の小血管周囲の炎症細胞浸潤および壊死性血管炎の所見を示す場合が多い¹⁻⁴⁾。病態機序としては、EMCが血管に沈着し炎症を引き起こすことによると推定されているが²⁾、組織に直接感染する可能性やその他の免疫学的機序の関与も推定されている。治療としては、IFN α 、ステロイド、抗ウイルス薬である ribavirin^{1,3,5)}を用いた治療が組み合わされて用いられることが多い。IFN α はHCVウイルスの除去と同時に、末梢神経障害の治療に有効であるとの報告が多いが^{1-3,12-15)}、逆にIFN α 投与後の悪化例の報告²¹⁾や視神経障害など副作用を生じた例の報告^{1,18-20)}も散見されるので注意を要する。近年では、治療抵抗性の例に対して、rituximabの有効性が報告されている²³⁻²⁵⁾。

A. HCVに伴う肝外合併症について

肝炎ウイルスの感染時の病変の主座は肝臓であるが、時に肝以外の臓器の病変の症状がめだつ場合があり、このような症状を肝外症状とよぶ。hepatitis C virus (HCV) の肝外の合併症は経過中に40~75%に出現するとされ、本態性混合性クリオグロブリン血症、膜性増殖性腎炎、末梢神経障害、悪性リンパ腫、Shögren症候群、晩発性皮膚ポルフィリン症、糖尿病、甲状腺機能障害、角膜潰瘍、扁平苔癬、肺線維症、fibromyalgiaなどが知られている。このうち、HCVとの関連性が確実なのは末梢神経障害を含む前5疾患で、その他の疾患に関しては現在の時点では関連性は必ずしも明らかとはいえない。HCVの肝外合併症では、HCV抗体陽性率が統計学的に有意に高値であること、免疫染色やRT-PCRでの標的臓器でのHCVの検出されること、HCV駆除療法に伴い他臓器病変が軽快することなどが関連の根拠とされている。

B. クリオグロブリン血症との関連

クリオグロブリンは寒冷により凝集し高温で溶解する免疫グロブリンであり、感染症、悪性疾患、免疫学的異常などの全身性の疾患に合併する。性質より3つに分類されType Iは主としてモノクローナルIgG、IgMまたは低頻度であるがIgA、Benice Jonesタンパクが寒冷により沈降物を形成するものである。Type IIは主にモノクローナルIgMが主にポリクローナルIgGに抗体活性をもち寒冷により免疫複合体を形成し沈降するもので、モノクローナルIgMがリウマトイド因子活性をもつ。Type IIIはリウマトイド因子活性をもったポリクローナルなIgMが主にポリクローナルIgGと免疫複合体を形成し寒冷により沈降するものである。Type IIとIIIが混合性クリオグロブリン

mixed cryoglobulin (MC) とよばれ、背景疾患が存在しないときに本態性混合性クリオグロブリン血症 (EMC) とよばれる。EMCでは末梢神経を含む全身性の血管炎を認めることが知られている。クリオグロブリン血症に伴う末梢神経障害は、古くからよく知られており、軸索障害と神経上膜の血管炎を認める報告が多く、障害パターンは典型的には遠位優位対称型または多発単神経炎型を示すことが多い。HCVの発見以降、HCV感染者においてはクリオグロブリンが43~90%で陽性であることが報告され、HCV感染とEMCの強い関連が注目されるようになってきた。そして、EMCに伴う末梢神経障害例では大部分がHCV感染を合併し、また、HCV関連末梢神経障害の約6割がEMCを伴い、さらにcryoprecipitates中に血清よりも高濃度の抗HCV抗体とHCV-RNAが存在することが明らかになり、HCV感染に伴う末梢神経障害でEMCが重要な関与をしていることが明らかとなった。

C. HCVに伴う末梢神経障害

HCV感染に伴う末梢神経障害に関して複数例をまとめて検討している報告があり¹⁻⁵⁾、HCVに伴う末梢神経障害の臨床像を知るうえで参考になる。

Apartisらは¹⁾ クリオグロブリン血症に伴う15例の末梢神経障害症例(10例で抗HCV抗体陽性)を報告し、HCV陽性群と陰性群を比較検討している。HCV群でクリオグロブリン値が高値、CH50が低値、リウマチ因子が高頻度で陽性であった。両群とも末梢神経障害型はsensory axonopathyが主であるが、HCV群においてより重症で運動障害の合併がめだち、亜急性の経過であった。また、組織ではHCV群にのみ壊死性血管炎(2/9例)と炎症細胞浸潤(5/9例)を認めしたが、有髄線維密度には両群に差はなかった。

Authierらは²⁾ 30症例を報告。性差はなく、平均年齢は64歳であり、末梢神経障害の型はdistal polyneuropathyが25/30例(83%) (sensory 19/25例, sensorimotor 6/25例), mono-neuropathy multiplexが3/30例(10%), CIDP 2/30例(7%)であった。MCの出現は63%で、疼痛はMC陽性例にて高頻度で認めている。組織所見の炎症性血管変化は26/30例(87%)に認め(壊死性血管炎20%, leukocytoclastic angiitis 10%, lymphocytic vasculitis 30%, perivascular infiltrates 27%)している。有髄線維病理は23例において検討され、密度正常17%, 中度減少57%, 高度減少9%, 著減17%であり、部位差のある減少を26%に認めている。

Temblらは³⁾ HCV感染に伴い神経症状を示した9症例(末梢神経障害8例, 視神経障害1例)を報告している。distal sensory polyneuropathy 3例, sensory neuropathy + multineuropathy 2例, multineuropathy 1例, 進行性非対称性 sensorimotor polyneuropathy 1例, restless legs syndrome (RLS) 1例であり、3例で中枢神経障害(脳症2例, 認知症(痴呆)1例)を合併していた。身体症状としては、紅斑性湿疹, 紫斑, 関節痛, Raynaud症状を認め、クリオグロブリンは7例で陽性であった。神経生検は4例で施行されており、1例で大径優位の慢性軸索障害と神経上膜の単核球浸潤, 2例で局所差のある急性軸索変性像と血管炎および神経周膜炎所見, RLS例で小径有髄線維の選択的脱落像を認めている。

Ijichiらは⁴⁾ 15例を報告。性差はなく、平均年齢64.6歳、HCV感染から発症まで平均24.2年。multiple mononeuropathy 8例, polyneuropathy 4例, 脳神経障害2例(Bell麻痺1例, 動眼神経麻痺1例), cervical radiculopathy 1例であった。multiple mononeuropathyでは慢性発症4例, 亜急性発症4例であり、5例で再発性であった。polyneuropathyのうち3例は慢性senso-

ry neuropathyで、1例は急性重症型 polyradiculoneuropathyを帯状疱疹ヘルペス感染後に発症した症例であった。末梢神経障害例全例で感覚異常が初発症状であり、クリオグロブリンは4/13例(30.4%)で陽性であった。

Cacoubらは⁵⁾ HCV感染症に伴い全身性血管炎症状を認めた17例を結節性多発動脈炎の診断基準を満たすPAN群(10例)と診断基準を満たさないMC群(7例)の2群に分類して特徴を比較した。PAN群では、急性発症で重症例が多く虚血に伴う身体症状がめだち、感覚症状と運動症状は高度であり同時発症し、multifocal neuropathy型が大部分(9/10例)であった。そして、全例でMC陽性かつANCA陰性で組織上壊死性血管炎を認めた。一方MC群は、亜急性発症で虚血に伴う全身症状は認めず、感覚症状がめだち運動障害は中等度で、polyneuropathy型で、小血管周囲の炎症性変化と急性軸索変性のみ認めた。PAN群はprednisone, 血漿交換, interferon α (IFN α)が有効であったが、MC群では、IFN α 中心の治療は無効であったことより、Cacoubらは症状や治療の点より2群に分類する意義を強調している。

以上のように、HCVに伴う末梢神経障害の特徴は、多くは感覚障害優位の軸索型末梢神経障害でsensoryまたはsensorimotor型で障害の分布は対称性または軽度非対称性であるが、運動症状や全身の血管炎症状を伴う多発単神経炎型を示す場合があり、組織では、軸索障害と神経上膜の小血管周囲の炎症細胞浸潤および壊死性血管炎の所見を示す頻度が高い。

一方、HCVに伴う末梢神経障害の他の病型としては、Guillain-Barré症候群やLewis-Sumner症候群などの脱髄性末梢神経障害^{2,6)}、中枢神経障害²⁾、脳神経障害⁴⁾も報告されているが、頻度は高くなく、関連性に関してはさらなる検討が必要である。また、まれな例として、緩徐進行性の経過中に急速に四肢麻痺をきたした2次性進行

例の報告もされている⁷⁾。

D. 病態機序

混合型クリオグロブリン (MC) にはHCV抗体とHCV RNAが濃縮して存在することが知られており²⁻⁵⁾、これが血管に沈着し炎症を引き起こす機序が推定されている。また、HCVが血管内皮や血管周囲の炎症性単核球に直接感染する可能性やその他の免疫学的機序の関与が推定されている。HCV関連末梢神経障害の組織中でのHCV RNAの存在はRT-PCR法で検討されており、HCV RNAの検出の報告はなされているが²⁾、replicative RNAの検出の報告は現在までなく、組織中でHCVの局所増殖は証明されていない。また、MCは、HCVの肝外の増殖の場として早くから注目されてきたが、検出方法の進歩により、最近ではHCVがMC内で増殖することがないか、あっても増殖効率はきわめて低いという報告もされている。HCVの局所増殖を示すデータは現在のところ得られていないが、現在までの検討報告例数が少ないことや、HCV関連末梢神経障害症例で髄液中にHCV RNAとHCV抗体を認めた報告もあり、症例数を増やしての検討が必要である⁸⁾。

ところで、HCV関連の末梢神経障害症例の中にはMCが陰性の例が存在する。このような症例においては、HCV感染における偶然の他の原因による末梢神経障害合併例が含まれている可能性があるが²⁾、HCV感染に伴うがMCが関与しない末梢神経障害機序も推定される。HCV関連末梢神経障害で、MCが陰性の4例中3例でRT-PCR法で組織中にHCV RNA陽性を認めたという報告も⁸⁾この機序の存在を示唆する。もともと、HCVにおいては、さまざまな自己免疫疾患が合併することが知られているが、HCV自体はリンパ球への易感染性が知られており、B細胞へ持続

感染が自己抗体および免疫複合体の形成やB細胞の免疫反応性の変化を引き起こしている可能性も推測される^{2,4)}。HCV感染に合併してCIDPなどの脱髄性末梢神経障害が合併することがあるが²⁾、このような症例ではCIDPの発症にHCV感染に伴う免疫系の変化が関与している可能性がある。近年、末梢神経組織を用いての活性物質の発現検討がなされており、HCV関連cryoglobulin陽性の末梢神経障害例ではinterferon γ (IFN γ)、tumor necrosis factor α (TNF α)、などのTh1サイトカインが多いことが指摘されている⁹⁾。

E. 治療について

HCV関連の末梢神経障害の治療に関しては、経験に基づくものが主であり、系統的な検討はなされていない。また、治療は病態により選択し、必ずしも全例での治療は必要ないという意見もある¹⁰⁾。IFN α 、ステロイド、cyclophosphamide、免疫グロブリン大量投与 (IVIG)、血漿交換、抗ウイルス薬であるribavirinなどを用いた治療が組み合わせられて用いられることが多い。IFNによるHCV除去が可能であるときは、まず行われるべきである。また、抗ウイルス薬であるribavirinの投与で症状の改善をみた例もある^{3,5)}。

血漿交換やIVIGの有効性が報告されているが^{1,3)}、効果は一時的である場合²⁰⁾、不十分な場合があり¹¹⁾、IFN α 、ステロイドやcyclophosphamideとの併用で用いられることが多い¹⁾。IFN α 投与では、血清中のクリオグロブリンおよびHCV RNAの減少を認め、同時に末梢神経障害の症状の改善を認める報告が多い^{1-3,12-15)}。

一方、IFN α 単独では症状の改善が不十分⁵⁾および無効例の報告²⁾ステロイドや血漿交換が併用されて有効である場合がある^{5,16,17)}。IFN α 療法に伴う副作用として、虚血性の視神経障害や網膜障害などのために中止せざるを得ない例^{1,18-20)}

が報告されている。小数例であるが、特に cryoglobulinを伴うHCV感染で新たな末梢神経障害を発症または増悪をとする報告もあるため^{21,22)}、投与時は慎重に行う必要がある²³⁾。最近では、ステロイド、IFN α 、ribavirinなどの治療抵抗性の症例に rituximabの有効性が報告されている²⁴⁻²⁶⁾。

文献

- 1) Apatis E, Leger JM, Musset L, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60: 661-6.
- 2) Authier FJ, Bassez G, Payan C, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology*. 2003; 60: 808-12.
- 3) Tembl JI, Ferrer JM, Sevilla MT, et al. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology*. 2000; 55: 459.
- 4) Ijichi T, Kono I, Mori S, et al. Peripheral neuropathy in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *Intern Med*. 2003; 42(5): 394-9.
- 5) Cacoub P, Maissonobe T, Thibault V, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol*. 2001; 28: 109-18.
- 6) Boukhris S, Magy L, Senga-mokono U, et al. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Eur J Neurol*. 2006; 13(9): 937-41.
- 7) Souayah N, Sander HW, Menkes DL, et al. Hepatitis C virus acute quadriparetic vasculitic neuropathy responsive to cyclophosphamide. *Neurol Neurophysiol Neurosci*. 2006; 18: 5.
- 8) De Martino L, Sampaolo S, Tucci C, et al. Viral RNA in nerve tissues of patients with hepatitis C infection and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2003; 27: 102-4.
- 9) Saadoun D, Bieche I, Maissonobe T, et al. Involvement of chemokines and type I cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2917-25.
- 10) Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2006; 81: 511-8.
- 11) Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 1221-3.
- 12) Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol*. 2005; 42(5): 632-8.
- 13) Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3): 911-5.
- 14) Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(11): 3696-706.
- 15) Koskinas J, Kilidireas C, Karandreas N, et al. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- α 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study. *Liver Int*. 2007; 27(3): 414-20.
- 16) Beuthien W, Mellinghoff HU, Kempis J. Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2005; 24(5): 507-15.
- 17) Stefanutti C, Di Giacomò S, Mareri M, et al. Immunoabsorption apheresis (Selesorb) in the treatment of chronic hepatitis C virus-related type 2 mixed cryoglobulinemia. *Transfus Apher Sci*. 2003; 28(3): 207-14.
- 18) Yaghi C, Baz P, Koussa S, et al. Ischemic anterior optic neuropathy complicating interferon alpha-2a and ribavirin treatment for acute hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29(5): 616-7.
- 19) Willson RA. Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(8): 717-22. Review.
- 20) Vardizer Y, Linhart Y, Loewenstein A, et al. Interferon-alpha-associated bilateral simultaneous

- ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003; 23(4): 256-9.
- 21) Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(10): 1410-4.
- 22) Beuthien W, Mellinshoff HU, Kempis J. Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 507-15.
- 23) Briani C, Chemello L, Zara G, et al. Peripheral neurotoxicity of pegylated interferon alpha: a prospective study in patients with HCV. *Neurology*. 2007; 68(18): 1543-4.
- 24) Sansonno D, De Re V, Lauletta G, et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003; 101: 3818-26.
- 25) Cai FZ, Ahern M, Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab. *J Rheumatol*. 2006; 33(6): 1197-8.
- 26) Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003; 101(10): 3827-34.

Neurological CPC • 133

胸腺腫に末梢神経障害を合併した後、BOOP, myokymia, てんかんを発症し、抗 VGKC 抗体の高値を認めた 62 歳男性例

橋本明子¹⁾ 國本雅也^{1,2)} 清水潤³⁾ 村山繁雄⁴⁾ 横地正之⁵⁾
 (演者) (主治医, 演者) (コメンテーター) (コメンテーター) (司会)

第 6 回 Neuro CPC 第 2 題 2006 年 2 月 24 日 於：東京慈恵会医科大学
 世話人：井上聖啓⁶⁾ 横地正之⁵⁾ 河村 満⁷⁾ 高木 誠⁸⁾ 織茂智之⁹⁾ 福田隆浩¹⁰⁾ 藤ヶ崎純子¹⁰⁾

司会 第 6 回 Neuro CPC の 2 症例目は、国立国際医療センター神経内科の症例です。

橋本明子先生から臨床と全身一般病理のところまでお話しいただいた後に、清水先生から末梢神経の病理、村山先生から脳病理についてコメントをいただきます。

橋本先生、よろしくお願ひします。

症例提示

主治医 症例は、死亡時 62 歳の男性です。初診時の主訴は、四肢遠位位置の異常感覚と筋力低下です。

既往歴は、虫垂炎で手術をされています。54 歳のときに、浸潤性の胸腺腫に対して拡大胸腺腫の摘出、また、心嚢・横隔膜・肺部分切除術を施行されています。以後、シスプラチンを混注した温水による胸腔内温熱療法、アドリアシン、シスプラチン、エンドキサンによる全身化学療法を施行されています。その後、薬剤性の間質性肺炎、肺腺腫症を併発されています。喫煙歴はありますが、飲酒歴はありません。家族歴ですが、両親ともに心疾患の既往があり、兄は高血圧とのことでした。

現病歴は、2004 年 3 月初旬、両下肢の異常感覚を自覚されました。徐々に下肢の筋力低下、上肢にも異常感覚が出現し、4 月より歩行困難となりました。6 月上旬、当院に第 1 回入院となっております。神経学的所見では、

まず、近位筋は MMT4 レベル、遠位筋は 3 レベルと四肢の遠位優位の筋力低下がありました。四肢遠位優位の表在感覚、深部感覚の低下がありました。このほか、四肢腱反射の低下から消失、また語想起、遅延再生、計算能力の低下がありました。

髄液所見では蛋白 213 mg/dl, IgG index 0.72 と上昇しておりました。電気生理学的所見としましては、運動感覚神経の伝導速度低下、振幅低下、時間的分散を認めました。また、右腓腹神経では、浮腫、有髄線維の密度の低下がありました。

以上より自己免疫性の末梢神経障害と考へて、第 14 病日より大量 γ -グロブリン療法 (IVIG) を行いました。第 15 病日より呼吸苦、腸管ガスの貯留、低ナトリウム血症、傾眠傾向の増悪が出現し、IVIG を中断しました。翌日の胸部 CT では、両肺野に air bronchogram を伴う浸潤およびすりガラス様陰影を認めまして、臨床的に BOOP (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia) と診断しました。

第 18~21 病日にメチルプレドニゾロン静注 250 mg/日を BOOP に対して施行しました。その後、呼吸症状、意識障害、イレウスは速やかに改善しました。第 22 病日よりプレドニン® を 60 mg 内服に移したところ、抑うつ、易怒性、幻覚、妄想、また下腿に myokymia が出現し、四肢の筋力低下の増悪、髄液蛋白の上昇が認められ

* An Autopsy Case of Peripheral Neuropathy, Complicated by Status Epilepticus, Associated with High Titer of Anti-VGKC Antibodies

1) 前国立国際医療センター神経内科 2) 済生会横浜市東部病院脳神経センター 3) 東京大学医学部神経内科 4) 東京都老人総合研究所老年病ゲノム、ブレインバンク 5) 東京都立荏原病院神経内科 6) 東京慈恵会医科大学神経内科 7) 昭和大学医学部神経内科 8) 東京都済生会中央病院神経内科 9) 関東中央病院神経内科 10) 東京慈恵会医科大学神経病理
 [連絡先] 橋本明子：東京大学医学部神経内科 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

Table 電気生理学的検査

	加療前			加療後 (PSL 60 mg 内服中)	
	総指伸筋	前脛骨筋	小母指外転筋	長趾伸筋	前脛骨筋
Spontaneous activity					
Fibrillation	-	-	-	+	-
Positive sharp wave	-	-	-	-	-
Fasciculation	-	+	-	++	++
Myotonic discharge	-	-	-	-	-
Bizarre high frequency discharge	-	-	-	-	-
Volitional activity					
Quantity of discharge	N~↓	↓~↓↓	↓	↓↓	↓↓
Normal MUP	++~++++	+~++	+~++	++	+
Polyphasic MUP	-	-	-	-	+
High amplitude MUP	-	+~++	+	+	+
Low amplitude MUP	-	-	-	-	-
Long duration MUP	-	+	+	-	+
Short duration MUP	-	-	-	-	-

ました。末梢神経障害の増悪と考えまして、第2回のIVIGを施行しました。その結果、7月下旬より筋力および認知症の改善を認め、8月下旬に退院されております。

下腿 myokymia を撮ったビデオでは、さざ波を打つかのように這うような小さな不随意運動が前脛骨筋にみられます。腹壁や小指外転筋等には fasciculation を頻回に認めました。

第1回入院時の検査所見です。白血球は7,300, CRP 0.26 と炎症所見の上昇は認めておりません。また、ナトリウムは132と軽度低下を呈しています。ADHは1.8, HbA1cは5.9と正常範囲内でした。この方は来院時、夜間の在宅酸素療法を行っておりましたが、動脈血液ガスでは、pH 7.468, PO₂ 68 と酸素分圧の低下がありました。感染症はいずれも陰性、血清学的所見としては、抗核抗体、抗DNA抗体、P-ANCA, C-ANCA, 抗Achレセプター抗体はすべて陰性でした。また、髄液所見としては、total proteinは213, IgG indexが0.72でした。

その他の検査です。抗グングリオシド抗体に関して、抗GM, GD, GT抗体などすべて陰性でした。また、抗神経抗体は抗Yo, Hu抗体などは陰性でしたが、神経系および全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体は陽性でした。しかし、非特異的な反応と考えられました。抗VGKC抗体は、鹿児島大学の有村公良先生に測定していただきましたが、デンドロトキシンを用いた免疫沈降法で895 pM (基準値は100 pM以下) ということで、こちらは強陽性の判断をいただいております。

その他に、VEGFが100と若干の高値を呈しておりました。M蛋白は陰性でした。

司会 この方は、重症筋無力症が疑われるような経過

はあったのでしょうか。

主治医 易疲労性もなく抗体も陰性だということで、そちらのほうは考えていませんでした。

司会 抗AChレセプター抗体も陰性ですね。

長谷川(横浜市大センター病院) この方は、少し熱が出て、脈が速くなったとレジユメには書いてありますが、いつも熱が出ているんですか。

主治医 来院時は確かにその値でしたが、いつもというわけではありません。

長谷川 代謝が亢進していることを示す症状、発汗が多いとか、脈拍がいつも速いとかはなかったですか。

主治医 その点に関しては本題とも重なってくるのですが、実は治療後に発汗低下は一過性に増悪を呈しましたが、その時発汗が明らかに低下したため、retrospectiveに見てみると、入院したときはむしろ発汗が過多だったという記載が残っています。ただ、それを定量的にみるような検査はしておりません。

司会 それでは、生理検査、画像所見をご紹介いただきますが、もう一度、この症例の特異的検査をお示しいただいて、そのうえで生理検査結果をお願いします。

主治医 グングリオシド抗体は陰性で、抗神経抗体は非特異的なものが陽性、抗VGKC IgG抗体が895と強陽性、VEGFが100と若干陽性を呈しておりました。

電気生理学的検査では、median, ulnar, tibial, peroneal nerveの運動神経の伝導速度が低下しております。また、遠位遷時が延長、複合活動電位が低下しておりました。Tibial nerve, peroneal nerveではtemporal dispersionが認められております。MedianのF-waveのconduction velocityは23.1と低下しておりました。

Sural nerve に関しては、速度は保たれていましたが、SNAPが $3.0\mu\text{V}$ と振幅低下していました。

針筋電図所見に移りますが、総指伸筋、前脛骨筋、小指外転筋について検査しています。安静時の活動電位としては、前脛骨筋で fasciculation がありました。そのほか随意収縮時では、前脛骨筋、小指外転筋では高振幅、長持続性の MUP を認めております。また、この方は、動員パターンの減少を認めております (Table)。

BOOP に対してメチルプレドニンのパルス療法を行ったあと、プレドニン® を 60 mg に下げたとき、myokymia が現れてきた時期の針筋電図所見では、前脛骨筋、長趾伸筋で行っておりますが、豊富な fasciculation potential を認めました。また、随意収縮時では、発火頻度の低下と高振幅、長持続性の MUP を認めております。

また長趾伸筋においては、単一運動単位が 2~5 Hz で約 1 秒間持続して、短く停止する grouped discharge を認めておまして、myokymic discharge と判断しました。

IVIG 開始 3 日目、呼吸症状が悪化したときのステロイド投与前の CT では、両側の胸郭直下に air bronchogram を伴うすりガラス様病変を認めております。ステロイド投与後では改善を認めております。

腰椎の MRI ですが、L 2~L 5 椎体レベルに至って骨棘が認められ、硬膜の圧排があります。ガドリニウム造影の T 1 強調像の axial 像では、L 5 の腰神経、L 3、L 4 の腰神経に結節状の造影効果を認めております。頸椎の MRI では、アラインメントの不整はありますが、髄内に異常信号は認めませんでした。頭部の MRI も、明らかな異常信号はありません。

筋の CT では、大腿筋群で volume の減少を認めましたが、明らかな内部の density の変化はないと判断しました。

その後の経過です。この方は、2004 年 8 月の退院後、1~2 分間の意識障害を伴う全身性痙攣が発現しましたが、すぐに消失しました。9 月に低ナトリウム血症の精査加療を目的に腎臓内科に入院し、精査にて SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH) と診断され、水制限で改善しました。また、深部静脈血栓症があり、ワーファリン投与が開始されております。

12 月、同様の全身性痙攣が出現しました。翌年 1 月、バルプロ酸投与が開始され、2005 年 2 月に再び全身性痙攣で第 2 回目の入院となりました。フェニトイン投与を開始し、脳波上後頭葉の左優位に poly-spike を数秒から数十秒ごとに認めました。バルプロ酸を増量され、退院されております。

同年 4 月、悪寒・発熱にて当院救急外来を受診されました。顆粒球の減少、血小板減少、炎症所見高値を認め、同日入院となっております。この第 3 回入院 19 時間後には、体温が 38.1°C 、血圧は 116/100、脈拍は 122 でした。SpO₂ は、room air で 94%、眼球結膜は貧血様で、軟口蓋の発赤があり、咽頭炎と判断しました。神経学的所見では、意識レベルは JCS で III-200、左上肢に間代性痙攣が持続しておりました。セルシン 10 mg 静注後、痙攣は消失しましたが、約 3 分後には再び痙攣が出現するというような重積状態でした。

脳神経系は、頭位変換眼球反射は両側とも消失しており、運動系では四肢の遠位に筋萎縮があり、感覚系には前回のカルテ記載時と比較して、新たな感覚障害というような所見はありませんでした。足底反射は、左は伸展型でした。

検査所見ですが、白血球は 700、プレート (Plt) が 6.7 万と顆粒球減少および血小板減少を認めております。凝固系ですが、fibrinogen が 401、FDP 8.6、TAT が 14.4。生化学所見ですが、CRP は 8.72 でした。このとき、ナトリウムの値としては 136 と、当院では正常範囲内に入っている値でした。

培養で動脈血、喀痰培養で MRSA が認められております。骨髓吸引生検を行いました。低形成と推定されております。胸部 X 線では、全肺野にすりガラス様陰影と両側の上中下肺野に網状影を認めております。心電図では、非特異的な ST-T change がありました。脳波では、基礎活動が 5~6 Hz と増悪を認めており、右半球優位に約 $200\mu\text{V}$ の棘波が出現していました。頭部 CT 上、明らかな異常吸収域は認められませんでした。

入院後の経過です。咽頭炎に対し、ピクシリン投与を開始しました。第 2 病日に全身性痙攣が出現し、ホリゾン静注、また、喘鳴様の呼吸、SpO₂ 低下に対しステロイド投与を行いました。翌日のラボデータでは、CRP は 28.6 まで上昇しました。第 3 病日、SpO₂ が低下し、気管挿管を行いました。血性痰が出現し、胸部 X 線上、右上肺野の透過性の低下がありました。9 時頃より意識レベルが III-300 へ低下し、カテコラミン類を投与するも血圧の低下がありました。13 時 51 分死亡確認となっております。ご家族のご了承を得て、同日病理解剖を行いました。

鑑別診断

司会 ありがとうございます。全身痙攣発作から速い経過を辿って亡くなられたわけですね。この直前の抗

痙攣剤は何を使っておられたんですか。

主治医 フェニトインです。パルプロ酸は中止して、フェニトインに変えました。

司会 経過中、カルバマゼピンは使っておられないのですか？

主治医 そうですね。

長谷川 途中でγグロブリンを使ったら間質性肺炎が起こったということですが、hyper-IgM syndromeの要素はまったくなかったですか。γグロブリンが多いとか、そういうことはまったくなかったのですか。

主治医 そうですねえ。Hyper-IgM syndromeを何で評価するかということになると思いますが。

長谷川 少なくとも血管透過性は高くなったのですか。

主治医 そういった変化はありませんでした。

中瀬(虎の門病院) 投与前のIgGの数値はどうなっていますか。

主治医 投与前は971で、投与後1カ月の値は512になっています。その間は測定していません。

司会 経過中、血漿交換療法を検討されたことはないんですか。

主治医 実は、この症例についてはprobable CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)と考えていまして、当院ではIVIGを第一選択に行っているのですが、血漿交換はこのときには考えませんでした。

司会 いま、CIDPというお話が出ましたけれども、データが出てきても、なおかつ最後までCIDPの診断で押してこられたんですか。

主治医 この方の電気生理学的所見で、脱髄がメインの変化と考えたということと、経過、髄液中の蛋白の上昇等を、それぞれ診断基準に当てはめていくと、probable CIDPとなったので治療したという経過なのです。実は、VGKC抗体等は、この方が亡くなられた後に判明したもので、myokymiaというタームで思いついて出したところがあったので、後になって気づいたというところがあります。

長谷川 VEGFのほうも亡くなった後わかったのですか。

主治医 その前からわかっていました。

長谷川 VEGFが、たいしたことはないけれども上がっていて、脱髄性のニューロパチーで、髄液の蛋白が高い。そうすると、いわゆるCrow-深瀬的な要素はどうかということが出てくるんですけど。

胸腺というのは免疫の基のところだから、そこから派

生している抗体が出て、1つはVGKC、そしてmyokymia、発汗と起こしてくるような症候群。もう1つは、臨床的にはほかの要素は伴っていないけれども、Crow-深瀬的な脱髄性のニューロパチー。そういった意味で、いろいろな抗体が出てくるような病態なのかな、と思いますが、いかがですか。

主治医 そうですね。後で述べますが、確かに今考えてみれば、関連づけてもいいところもいくつかあると思いますが、浮腫やM蛋白といった1つ1つを拾ってみると、Crow-深瀬症候群でよくみられるような症状はありましたが、診断には至らなかったんです。

司会 生理検査所見からは、脱髄性ニューロパチーもあるんですか。生検データから、どの程度なのか教えてください。

長谷川 脱髄病変はかなりあって、当然のことながら軸索変性も伴っているわけですよ。だから、筋萎縮もみられたのだと思います。

司会 ビデオ画像は見事なmyokymiaだと思いますが、あの映像所見から、何を一番に考えたらいいのでしょうか。通常のCIDP症例で、あんなきれいなmyokymiaを経験するということはないと思います。

経過中myokymiaに視点を置いて、myokymiaを主徴とする病気を考える必要を示唆しているのでしょうか。

それでは、剖検所見とまとめのご意見をいただきます。

主治医 全身剖検結果は死後1時間16分で行われました。直接の死因は敗血症。肝臓・肺に感染症を認めました。浸潤性の胸腺腫の術後状態で、一部に胸腺腫の残存がありました。間質性肺炎の終末像を呈しており、慢性肺閉塞性の気管支炎や、BOOPの像はありませんでした。骨髄は低形成骨髄と診断されました。

こちらが今回のエピソードの経過を示したものです(Fig.1)。まず、感覚低下、異常感覚、下肢筋力低下、上肢筋力低下で来院されています。それらが3カ月程度の経過をもって増悪してきたために、IVIGを行いました。その翌日から呼吸器症状、呼吸症状の増悪があり、傾眠傾向、便秘や起立性低血圧、発汗などの自律神経障害が顕著で、イレウス状態となりました。

そのような経過があり、呼吸器症状からBOOPと診断されたために、メチルプレドニゾンパルス療法を行ったところ、呼吸器症状は速やかに改善、傾眠傾向、便秘も改善されました。しかし、プレドニン®を減量中に起立性低血圧、発汗低下などの自律神経症状、また易怒性や抑うつ状態、幻覚・妄想などの精神症状が起こってきました。

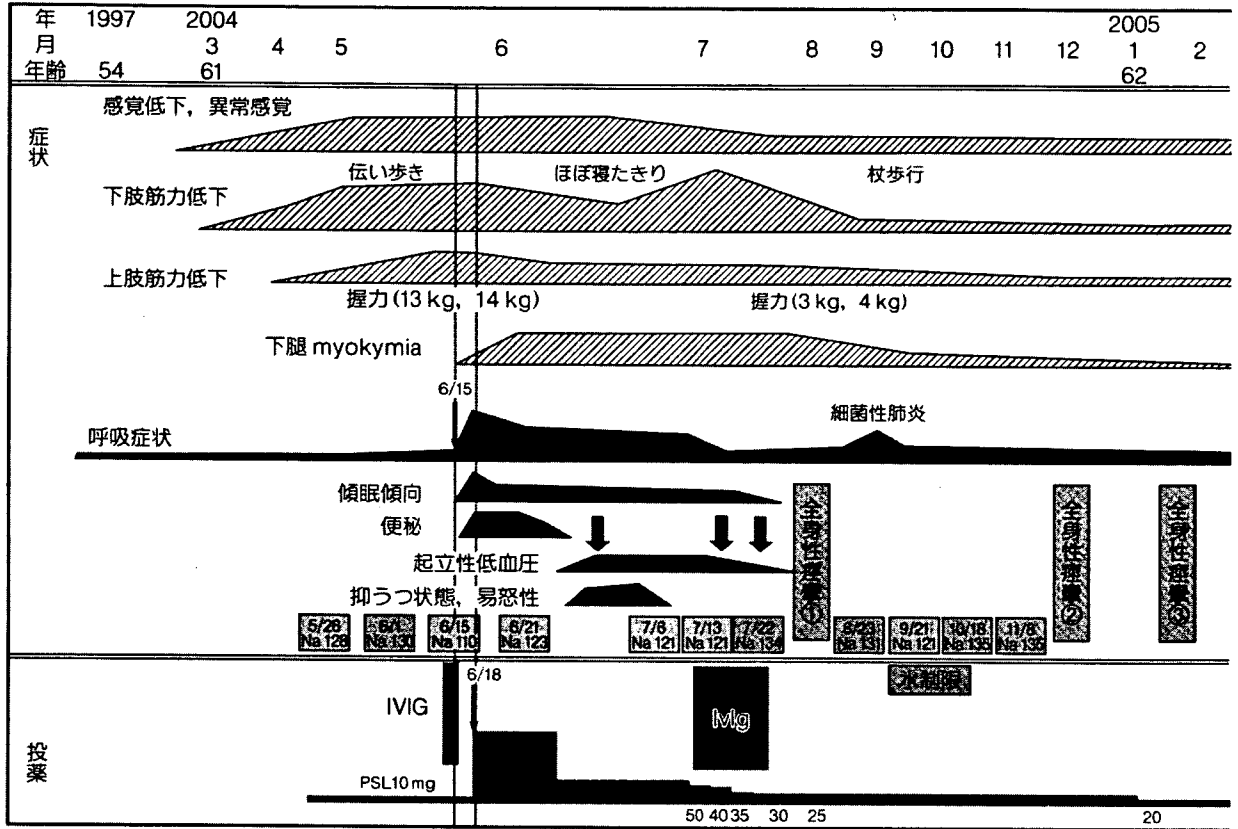


Fig. 1 臨床経過

また、下腿の myokymia が出現し、下肢筋力低下の悪化を認め、ほぼ寝たきりとなってしまう、このときに髄液検査では、蛋白が 500 と上昇しており、末梢神経障害の増悪というふうに考えました。これに対して第 2 回の IVIG を行ったところ、下肢の筋力低下は改善してきておりまして、杖歩行で退院となりました。退院後に全身性痙攣を頻回に起こして、最終的に痙攣重積状態ということで死亡されております。

ナトリウムの値については、退院時から 128, 130 と低下しました。経過中に 110 まで低下しております。

2 回目の IVIG 後には、ナトリウムが 134 と改善しております。この方は、1 度、細菌性肺炎で入院されておられて、そのときにナトリウムが 121 まで下がりました。それに対して当院腎臓内科で水制限を行ったところ、ナトリウムは 135 まで改善し、その後の低下はありません。また、痙攣時に一致した電解質の異常等のデータの異常はありませんでした。

全経過の電気生理学的所見ですが、2 回目の IVIG の前後で症状が改善したと考えられます。Median, tibial nerve に関してですが、伝導速度が 28 だったものが、最終的に 41 まで改善しています。また、遠位遷時も 7.6 が

3.9 まで改善しています。Median, right ulner の感覚神経は、初めは導出不能でしたが、最終的には導出可能となっております。

本症例のまとめですが、まず、9 年前に胸腺腫の摘出術を施行され、その後、薬剤性間質肺炎、肺線維症と診断されました。また、四肢の遠位優位の運動障害、感覚障害がありました。生理学的検査で、伝導速度低下と振幅低下、時間的分散を認めました。髄液蛋白が高値を呈し、IgG index が上昇していました。VEGF は高値、血清抗 VGKC 抗体は強陽性を呈しておりました。腓腹神経生検では浮腫が強く、有髄線維密度の低下、中間径 thin myelinated fibler の増加がありました。

また入院後より低ナトリウム血症、認知機能障害、具体的には語想起の低下、遅延再生の低下、計算能力の低下がありました。

以上の経過から、自己免疫性疾患と判断し IVIG を行いましたが、IVIG 後、呼吸症状、便秘、意識障害が増悪しました。ステロイドでこれらの症状は改善しました。しかし、ステロイド減量中に、精神症状、自律神経障害が出現し、運動感覚障害も増悪しました。IVIG 療法追加後、これらの症状は改善しております。この改善の約 1

カ月後から全身性痙攣が発現しまして、バルプロ酸投与を開始しました。しかし、その3カ月後に血球減少および重症感染症で再入院し、痙攣重積状態で血圧低下し、死亡されております。死因は、肺炎および菌血症でした。

本症例の問題点について、3点挙げさせていただきます。まず1つ目は、低ナトリウム血症の原因について、2つ目が抗VGKC抗体陽性、VEGFの上昇の意味、3つ目に末梢神経障害、精神症状、痙攣などの多彩な神経症状と抗VGKC抗体との関連です。

司会 それでは、診断等についてご討論をお願いいたします。

井田(虎の門病院) この方は、第3回の入院のときにMRIを撮るチャンスはなかったのですか。

主治医 ありませんでした。CTでは異常はみられませんでした。それ以上の検査もしたかったのですが、入院後3日で亡くなりました。

井田 前半のほうは、末梢神経の脱髄性の、CIDPといってもいいような症状が主体ですけれども、後半はむしろ中枢神経の症状が主体になっていまして、その間に低ナトリウム血症を繰り返しているものですから、鑑別の1つとしてはcentral pontine myelinolysisもしくはextrapontine myelinolysisとか、そういったことも考える必要があるかなと思ってお聞きしました。

司会 橋本先生としては、CIDPにこれらの問題点が合併したという考え方でよろしいんですね。

主治医 実はその点に関しても、病理所見を含めて、皆さんにご意見をいただければと思っています。初めはprobable CIDPの診断基準に当てはめていくと、いちおう項目を満たしたのでそう診断したんですが、CIDPでこのような中枢の障害は起こらないわけですし、すべてを関連づけると、一元的に説明できるものとして何かほかに原因があったのではないかと、そういう反省点も含めてこの症例を発表させていただきました。

司会 これから病理所見をうかがいますが、抗VGKC抗体高値でmyokymiaがあつて、後半には痙攣発作の合併があつて、さらにさかのぼれば、重症筋無力症症状があつたというふうには考えてはおられないですか。

主治医 いえ、病理をお示した後に、そういったことが一元的に説明できる1つの方法かと思っていますと述べようと思っているのですが、そう多い症例ではないので、簡単に決めつけていいのか、ご意見をうかがいたいと思っています。

長谷川 まず、VGKCが考えられます。抗体ができると、神経あるいは神経興奮性異常が強くなってきて、神経の膜の不安定さが生じます。その結果、myokymiaに

なったり、自律神経の障害により、hyperhidrosisとか、いろいろな問題を起こしていく。もしかして、そのVGKC抗体がアイソザイムというか、target organが違うようなもので、中枢神経系にも影響を与えるとすれば、こういった受け入れ動作の精神症状を起こしてもおかしくないのかなと思うのです。以前、そんな症例報告を聞いたことがあるような気もしますが、はっきり覚えていません。それが1つの流れです。

もう1つの流れとしては、VEGFを1回測っただけだというのは少し弱いですし、それがどう関係するのかわかりませんが、とにかく一方で脱髄性のニューロパチーがあつて、もしVEGFと関連づけて考え得るのであれば、ほかの症状は伴っていないけれども、一種のCrow-深瀬的な要素があると捉えることもできます。その基としては、胸腺腫が遺残しているの、それに基づいたいろいろな免疫性の攪乱が起こっている、というふうに考えることができるのかもしれないです。

石川(東京医科歯科大学) いまの長谷川先生のコメントに付け加えてですが、確かにVEGF抗体で、側頭葉、非依存性になってくるということと、末梢神経系障害でhyperhidrosisとなるということで、僕たちも経験した症例がありますが、それに似ているなと思います。後からVGKC抗体の結果が出たということですが、この患者さんの抗体で、実際に培養細胞下で、抗体が悪さをするかどうかを、もっと調べられたと思うんですね。先生は結果をお持ちなのかもしれませんが、実際にこの抗体はただ単に上がっているんじゃないかと、長谷川先生がおっしゃったように、機能的に障害する、影響を与えているかが、もう少しわかるのではないかと思います。

低ナトリウム血症に関しては、僕たちが経験した症例で、こんなに強い低ナトリウム血症を合併した人がいないので、仮説ですけれども、下垂体などにこの抗体が関与して、SIADHをきたしたのかもしれないと考えています。

司会 ありがとうございます。多分先生のまとめは、Isaacs syndromeとして捉えよというご意見だと思うのですが、ほかにございますか。

それでは、病理の結果をうかがいたいと思います。

病理所見

村山(東京都老人研) 脳ですけれども、私は固定後脳からの病理所見を拝見しました。

これは固定前の脳の所見ですけれども、軟膜が肥厚しているようにみえますが、組織学的にははっきりした所

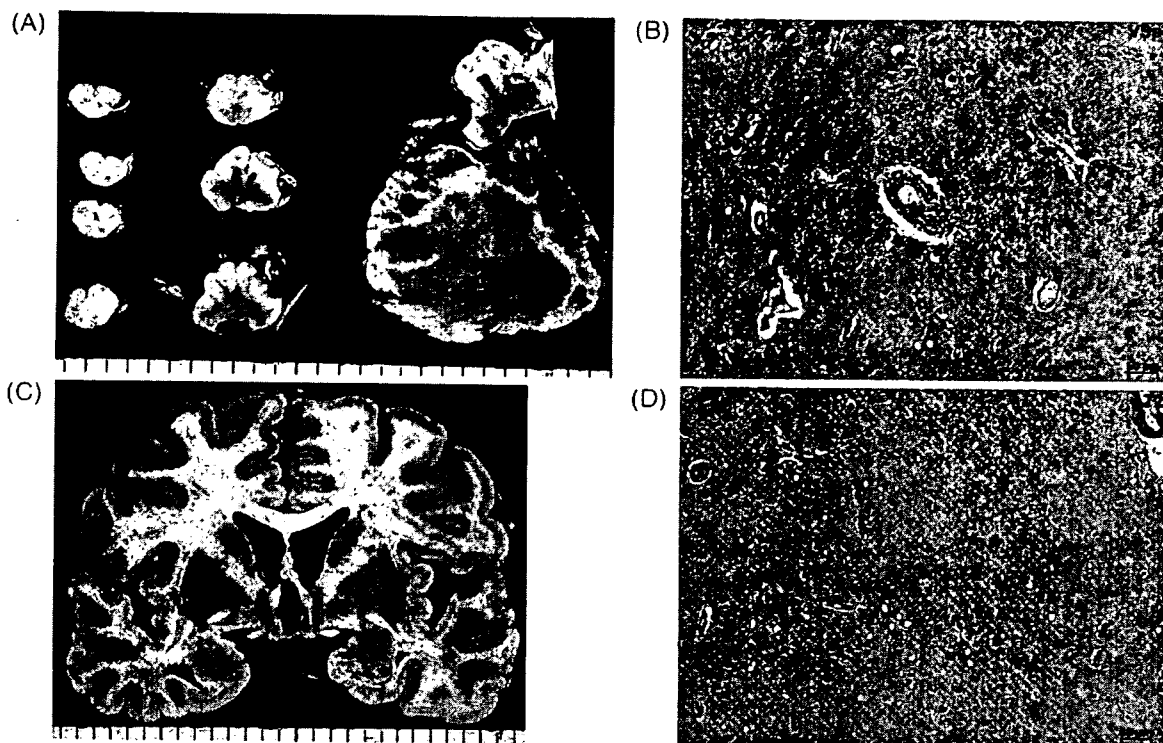


Fig. 2 中枢神経系病理

A；下部脳幹・肉眼像。著変を認めない。B：三叉神経脊髄路核（HE染色）。血管周囲にリンパ球の cuffing を認める。C：乳頭体前端を通る剖面。扁桃核・前方海馬に著変を認めない。D：第二側頭回（HE染色）。局所的に海綿様変化とアストログリアの増加を認める。

見としては取れません(Fig. 2)。肉眼的には粗大病変を指摘することはできません。

16カ所切り HE 染色の所見のみですが、三叉神経脊髄路核のところに cuffing がありますが、ここ1カ所だけです。これは、末梢からつながっているのかもしれないなと思いました。

小脳に関しても、あまり大きな所見はない。痙攣重積などがひどいときに、歯状回にグルモース変性が出てきますが、この症例もだとは思いますが、そういうものが見えています。

皮質も非常にいいし、脳室もあまり広がっていない。この方は SIADH を起こしていた可能性があります。この方はロートのところで切ってもあまりはっきりした所見もない。扁桃核ではちょっとグリアが増えているかな、という感じがあります。あと、この症例はいろんなところが、少し spongy になって、アストログリアが反応しているようにみえます。これは後でも言いますが、原因というより痙攣の結果ではないかと思えます。

第二側頭回も同様にアストログリアが増えており、少し spongy になっていて、血管が反応しているかどうかはよくわからない、という印象です。皮髄境界部に比較

的目立つというかたちのものが、focal にはっきり見えています。海馬硬化はぜんぜん示していないし、脳炎の所見もありません。血管炎の破壊がある血管が1個だけあり、アミロイドβ蛋白で染めると、内弾性板を欠き、軽度陽性を示しました。Tau で染めると、tangle がちょっと出ていて、プラークステージでは1ぐらい。老人性の所見は非常に軽い。海馬の白質のところも少し spongy になっていて、アストログリアが反応しているところがあります。

後方にいきましても、粗大病変は認められません。頭頂葉には、やはり皮質と白質の境界周囲が少し spongy になっていて、アストログリアが反応しているようなところがあるという所見です。そして、血管の内皮も少し反応しているかなという感じです。

脊髄ですけれども、少しグリアが増えているかなという感じがありますが、これも特異所見とは言えない。ただ、末梢になったとたんに、病変が激変します。てんかんを起こしておられたので、中枢神経系の所見も重要なかもしれませんが、捉えどころが非常に乏しい。それに対し末梢にはともかく明らかに、非常に強い所見をもっていることがわかります。