

Fig. 3 生検時の腓腹神経の光顕像

A：神経生検では明らかな炎症性変化や血管変化はない(HE染色)。B：神経束内の有髄線維密度は保たれるが、神経束により間質の浮腫の程度が異なる(エポソ包埋トルイジンブルー染色)。C：神経束内には著明な浮腫を認め、軸索変性と軸索径に比較して髄鞘の薄い線維(thin myelinated fiber)を散見する(エポソ包埋トルイジンブルー染色)。

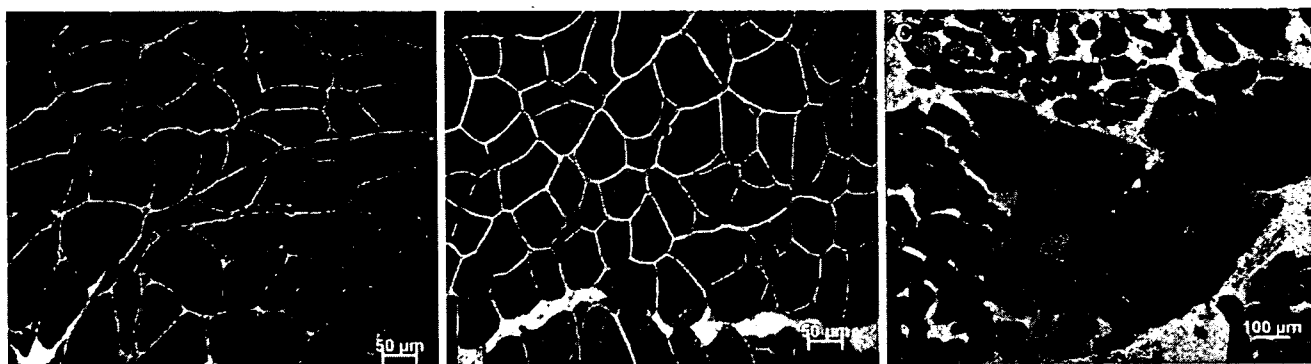


Fig. 4 生検時の短腓骨筋の光顕像

A：筋線維の大小不同を認め、小角化線維が散見される(HE染色)。B：小角化線維は濃染され活動性のある神経原性変化を示唆する(NSE染色)。C：筋線維のモザイクパターンは保たれる(myosin ATPase染色PH 4.6)。

後根神経節も、血管がかなり増えている。血管も、内皮細胞およびペリサイトが増殖しているような変化がある。血管周囲に、epithelioid cellが出ており、MRIで根が造影されていて、腫大していたというのを反映している所見なのだろうと思われます。

同様に、サブペイノイディアール、あるいは神経上膜などに、かなり結合織およびepithelioid cellが出ている印象があります。末梢神経はスカスカになっていて、有髄線維が落ちていることも確かです。

Sympathetic ganglionを取り出してみると dystrophic axon が認められます。末梢神経に関しては清水先生に後ほど生検も含めてプレゼンテーションをお願いします。

清水 2004年の生検の所見と、剖検のときの所見をお示しします。生検のときは、実際に患者さんが生存されておられたのですが、剖検のときは、神経・筋のアクティビティは決して高くない時期ですので、それを念頭に置きながら評価しなければいけないと考えております。

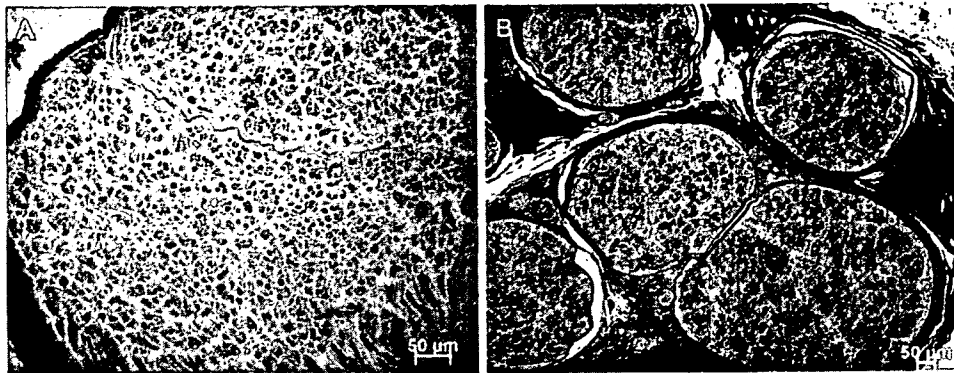
2004年6月の生検です(Fig. 3 A)。右の腓腹神経のパラフィン切片の弱拡大ですけれども、神経束ごとに少し様相が違って、やや間質が開いて edematous なもの、そうでないものと、神経束ごとに差があります。神経上膜の血管には、明らかな炎症細胞浸潤や血管の変化はみられていません。エポソ包埋トルイジンブルー染色で見ましても、少し edematous になった神経束、そうでないような神経束と差があります(Fig. 3 B)。

その神経束を拡大して見てみますと endoneurium が開いて、少し浮腫があることがわかります。ところどころに軸索変性があると同時に、少し thin myelinated fiber があるけれども、この方は63歳なので、年齢に気をつけて評価しなければいけないであろうと思います。さらに強拡大していきますと、バックグラウンドに無髄の軸索が見えていて、63歳という年齢にしては無髄線維の脱落はそんなに強くないということがわかります。

電顕を見てみますと、やはり光顕で見たのと同じように、無髄の軸索が比較的よく保たれています(Fig. 3 C)。

Fig. 5 剖検時の腓腹神経の光顕像

A: 神経束内には著明な浮腫を認め、神経束内有髓線維が局所的に脱落している (Masson Trichrome 染色)。B: 有髓線維密度は中等度に低下し、神経束ごと、および神経束の部位ごとに有髓線維の脱落の程度はことなる。神経束内には浮腫を認める (エポン包埋トルイジンプルー染色)。



が、無髓の軸索を失った, denervated schwann cell subunit が散見されます。ただ、年齢を考慮すると、無髓の軸索は比較的好く残っているほうなので、これだけで本当に無髓が異常かは言えないと思います。有髓線維には thin myelin で軽く onion bulb を形成しているものも認めます。Collagen pocket も散見しますが、年齢から考えると、これだけで異常な頻度とは言えませんでした。

ときほぐしでの検討結果です。神経束ごとに所見の差があるので、“ときほぐし”ですべてを代表させるのは、困難ですが、正常が81%で、軸索障害は8.6%、節性脱髓が5.2%で、年齢を考慮しますと、軸索障害に関しては異常といえますが、脱髓に関しては、明らかに異常とは言うことはできません。

短腓骨筋の中拡大ですが、小角化線維が散見されて、一見して neurogenic な change を疑わせます (Fig. 4 A)。そして、Gomori-Trichrome 染色ではあまり特異的な変化はなく、筋内神経密度は比較的好たれています。

NSE (非特異的エステラーゼ) 染色で濃染する筋線維が散見され、活動性のある neurogenic な change はありますが (Fig. 4 B)、筋内神経の神経束内には NSE 染色で濃染するマクロファージの増加はありませんでした。

次に myosin ATPase 染色でモザイク構造が保たれているかを見てみると、type grouping はなくて、慢性の神経原性の変化はないであろうと考えました (Fig. 4 C)。

一方、type 1 の萎縮の傾向はどの部位でもみられたのですが、これに関しては、脱髓性の過去の症例を見てみますと、その中の何例かは type 1 の萎縮がみられた例がありますので、そういった点では、矛盾はしないかもしれません。以上の所見からは、慢性の neurogenic change はないであろうと、ongoing の neurogenic change が多少くすぶってあるだろうということが言えます。

次に剖検検体です。これも、神経・筋の活動度がなく、もう1年ぐら経っている時期のもので、ですから、

おそらくここでは、1年前にあったものが示唆されるような所見があるのか、それから何か新しい所見が加わっているか、それがポイントになると思います。

まず、左の腓腹神経を見ます。これはパラフィン切片ですが、やはり神経束ごとに差があります。赤くみえるのが有髓線維ですが、このようにセクター状に一部分、有髓線維が脱落しており、神経束においては非常に間質が開いていて、edema が目立ちます (Fig. 5 A)。

これはエポン包埋トルイジンプルー染色ですけれども、やはり有髓線維密度が、年齢を考慮しても中等度には低下してしまっていて、しかも神経束の中でも局所的に脱落しているところもあります (Fig. 5 B)。拡大しますと、有髓線維が極端に落ちて、その近傍では軸索障害が散見されます。ところどころで、軸索に対して thin myelin の有髓線維が散見されています。

先ほどの有髓線維の脱落がみられたところの電顕写真です。有髓線維ばかりでなく、無髓の軸索が落ちた変化が目立つ所見です (Fig. 6)。“ときほぐし”での検討を見てみますと、軸索障害5.3%、節性脱髓が20%。年齢を考慮しますと、これは異常にはあたりません。

S1の前根のほうは、やや edematous も見えますが、基本的に密度は比較的好く保たれています。

エポン包埋トルイジンプルー染色でも見てみますと、非常に有髓線維の密度が保たれています。明らかな軸索障害も、脱髓性の変化もこの部位ではみられていない。ただし、所見の部位差がある可能性があり、前根1本だけで評価するのは注意が必要です。

次にL4の脊髄神経ですが、神経束が腫大、間質が開いて浮腫が目立ち、その程度には神経束ごとの差が目立ちます。ここでも、やはり病気の活動性は必ずしもないかもしれませんが、非常に浮腫があるという点は、いまだにそこにくすぶっているということを示し、神経束ごとに差があることがわかります。拡大して見てみますと、

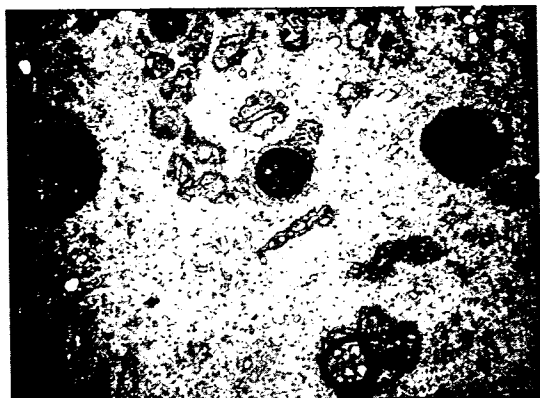


Fig. 6 剖検時の腓腹神経の電顕像

間質には著明な浮腫を認め、有髄線維、無髄線維の変性を認める。

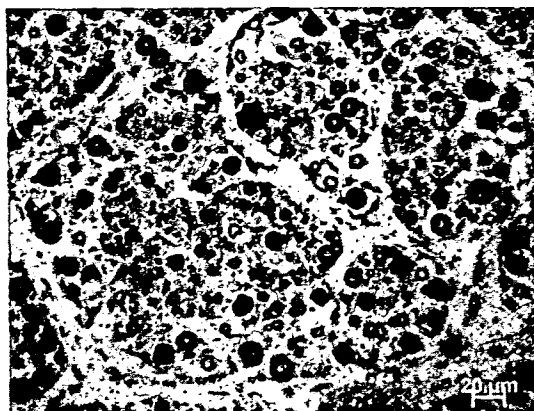


Fig. 7 脊髄神経像 (L4)

間質には著明な浮腫を認め、随所に軸索径に比較して髄鞘の薄い線維 (thin myelinated fiber) を認める (エポソニ包埋トルイジンブルー染色)。

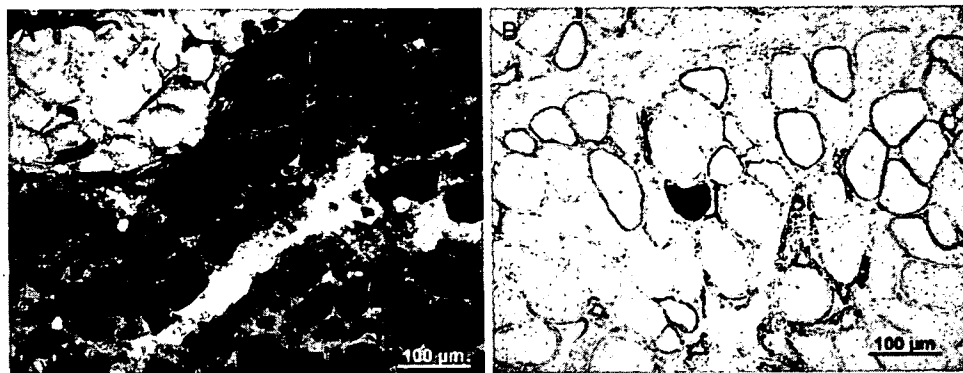


Fig. 8 剖検時の短腓骨筋の光顕像

A: 筋線維の著明な大小不同と間質の増加および脂肪浸潤を認める (HE 染色)。B: 筋線維の細胞膜に一致して補体複合体に対する染色性を認める線維が散見される (抗 C5b9 抗体染色)。

軸索系に対して随所に thin myelin の有髄線維が散見されます (Fig. 7)。

電顕で見えますと、比較的無髄線維が保たれているようにみえるところもあります。1個1個の thin myelin の有髄線維を見えますと、basal lamina が厚く、中には Schwann 細胞の胞体が扁平化して突出しているもの、basal lamina が Schwann 細胞の胞体からはずれ残っているものがある。こういった形からいうと、いままさにこの脱髄がアクティビティをもっている変化だとはみえません。

次に、筋肉ですけれども、短腓骨筋は神経・筋のエピソードがあって1年経ったところですが、かなり脂肪化がきています。非常に萎縮した筋線維があって、筋線維が大小を示して、脂肪がかなり浸潤しています (Fig. 8 A)。そして、萎縮した筋線維は、これは NSE 染色ですけれども、濃染しており、神経原性を疑わせる所見です。ただ、筋肉内にみられた有髄線維は、比較的密度が保たれていました。

NADH-TR 染色では、内部構造の乱れた線維が散見されますが、神経原性変化があるとして、それ以外の筋原性変化が加わっているかに関しては、これだけでは判断ができません。ただし、炎症細胞浸潤などはみられておりませんでした。

一方、myosin ATPase 染色で見えますと、1年経っているにもかかわらず、かなりモザイク構造が保たれていました。

筋肉に何らかのプライマリーの炎症がある場合に、主要組織適合抗原である HLA-AB 抗原に対する抗体染色が役立ちますが、異常な染色性はなく、筋炎や血管炎といったものは疑えませんでした。ただし、補体の複合体である抗 C5b9 抗体での染色をして見えますと、どうも、筋肉を1個1個取り巻くような形で染色されまして、壊死線維だけではなく、比較的保たれた筋線維も染まっているという変化はあまり見ない所見なので、これに関してはもう少し検討しなければいけないなと思っています (Fig. 8 B)。

より近位の筋である腸腰筋の変化です。こちらのほうは、比較的脂肪化などはなくて、神経原性の変化がありまして、筋原性を疑わせる所見はありませんでした。多少の小角化、神経原性がありますが、筋の神経は小さいながら、いちおう保たれていました。こちらにも、何らかの炎症を示すものはありませんでした。

一方、抗C5b9染色では、通常は大きな血管は染まりますが、小さい血管は染まりません。このケースでは、小さい血管が染まっていますので、これもやはり何らかの免疫学的な変化を示しているのかと考えました。

この病理で何を考えるかですが、CIDPは非常に、いろいろhetero-geniusなものを含んでいる可能性があるのですが、もし、ほかの因子がなければ、CIDPだけにしては部分的にセクター状が落ちてしまったり、軸索障害が無髄まで及んでいるというのは、少し当てはまらないなと感じます。一方、血管炎のようなものを考えるにしても、私が検索したものの中には血管変化がまったくありませんでした。では、Crow-深瀬症候群としてはどうか。私の経験したケースでは、浮腫と同時に軸索萎縮の所見が末梢で目立ってくるので、そういった点では、経験の中のCrow-深瀬とは少し違うと感じております。

先ほど、村山先生と分けながら検討したDRGの所見がポイントでして、epithelioid cellのようなものがどういう位置づけにあるかということが、今後検討しなければいけない点です。いくつかの点で、今まで知っているtypicalな病態に合わないの、そういったことを踏まえて、何らかの新しい免疫学的な機序が関与した病態である可能性も含めて検討していく必要があると考えている状況です。以上です。

## ディスカッション

司会 ありがとうございます。ご質問はありますか。

中野 ぜひお聞きしたいのは、病変の主座は、ganglionよりもproximalなのか、distalなのか、ということです。

清水 主座ですね。Ganglion自体だけで、例えばあそこに村山先生が示してくださったような血管変化だけでは、この病変はこないと思います。

中野 Gangliopathyではない？

清水 ないと思います。

中野 それから、神経根の障害はどうですか？

村山 神経根障害はたいしたことがないです。だから、後根神経節からすぐdistalというのが、一番考えられる場所です。

中野 すると、運動神経のほうはどうですか。

清水 運動神経のほうは、私がいただいた前根には、特に変化はありませんでした。

村山 前角もたいしたことは……。

清水 筋肉に関しても、強い病巣はあまりありませんでした。

中野 要するに、central chromatdysisもないから、あんまり近いところで運動神経がやられてることも、激しく起こっていることも考えにくい。そういう理解でいいですね。

清水 あとは、血管変化とか、組織破壊といったものも剖検の時点ではあまり強くない。

中野 画像で、髄内というか、脊柱管内のenhanceはないんですね。

主治医 はい。

中野 外に出てから……。

村山 硬膜内から出てすぐです。だから、非常に薄かったのですよ。

司会 蛋白形成は400でしたか。

主治医 6月3日が200で、7月20日は500代に上昇しました。

長谷川 先ほど提示された、電気生理学的な所見をみると、これは電気生理学的には脱髄性ニューロパチーの範疇であって、その病変の場所は、少なくとも末梢の神経幹にあると考えていいと思います。少なくとも、おそらくルーチンで測ったのであれば、下腿前腕のレベルに脱髄を伴う病変はあると考えていいと思います。

織茂(関東中央病院) 剖検の筋所見で、壊死線維だけでなく、正常とみられる筋線維にも補体が染色されるというのはおもしろいと思いました。生検筋所見ですが、中心核が増えていませんか。したがって、アクティブな再生機転があると思います。首座はやはりニューロパチーだと思うのですが、何か免疫がらみの病態により、筋線維が攻撃されているのではないかという気がしました。

清水 私が自信をもっていえるのは、CIDPで筋肉を補体に対する抗体で染めたときには、ああいう変化は出ません。血管が多少染まってくることはありますけど、筋線維に染まってくることはありませんそれは確実にいえます。

村山 生であれば、僕らはいくらでも扱えるんだけど、この症例はホルマリン固定なので、凍結保存検体があればよかったなと思います。残念ですね。

司会 少し時間が過ぎました。遅くまで、ありがとうございました。(症例2・終了)

## 膠原病 (SLE, MCTD, PN) による ミエロパチー\*

清水 潤\*\*

### はじめに

膠原病に伴い、まれに脊髄障害を合併することがある。ここでは、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE), 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease ; MCTD), 結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa ; PN) に伴う脊髄障害の特徴とこれらの病態の診断に重要な脊髄外の所見に関して概説する。

### SLE に伴う脊髄障害

#### ① SLE の脊髄障害の特徴：どのようなミエロパチーの時に疑うか？

SLE に伴う脊髄障害は、まれであるが知っておくべき重要な病態である。SLE に脊髄障害が合併する頻度は、2/52~4/500 例などの報告があり、SLE の患者の 1% 以下であると考えられている。20~40 歳の女性に多く認め、発症は SLE の他徴候の病勢の増悪期に並行してみられるとの指摘もあるが、必ずしも病勢と並行せず出現するとの報告もある<sup>8)</sup>。

#### Key words

膠原病 (collagen disease)  
脊髄障害 (myelopathy)  
全身症状 (systemic manifestation)

症状は、突然発症の対麻痺、不全対麻痺、レベルのある感覚障害、膀胱直腸障害対麻痺であり、しばしば短時間に病態が完成する。発症の初期に発熱を認める例もあり、また、背部痛を伴う例もある。しばしば横断性脊髄炎が初発であり、発症時には SLE の診断がついていない例<sup>8)</sup>も多い。障害レベルに関しては、頸髄、胸髄、またはレベルによらないとの指摘<sup>2,8)</sup>がある。SLE における脊髄炎では、半数の例で視神経炎を伴うとされ、また、SLE に伴う視神経炎の 51 例中 41% で脊髄障害の症候を伴っていたとの報告もあり、SLE による視神経炎と横断性脊髄炎の密接な関連が知られている<sup>2)</sup>。

髄液検査では、大部分の例で蛋白、細胞数の増加を認める。糖の低下を認める場合もあり、ほかの原因による横断性脊髄炎との鑑別に役立つとされる。また、myelin basic protein, oligoclonal band を認める例も報告されている<sup>8)</sup>。一部のケースで抗リン脂質抗体を認め、同抗体の病態への関与を疑う報告もあるが、すべての例で陽性というわけではなく、脊髄炎の有無で抗リン脂質抗体の出現頻度は変わらないという報告もある<sup>8)</sup>。また、最近、視神経脊髄型の多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) や NMO (neuromyelitis optica) では、抗アクアポリン抗体や抗 NMO 抗体との関連

\* Myelopathy in Collagen Disease

\*\* 東京大学医学部附属病院神経内科 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1) / Jun SHIMIZU : Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

表 1 全身性エリテマトーデス (SLE) 分類のための 1997 年改訂基準 (アメリカリウマチ協会)

1. 顔面 (頬部) 紅斑
2. 円板状皮疹 (ディスクイデオ疹)
3. 光線過敏症
4. 口腔潰瘍 (無痛性で口腔あるいは鼻咽喉に出現)
5. 非びらん性関節炎 (2 関節以上)
6. 漿膜炎
a) 胸膜炎, または, b) 心膜炎
7. 腎障害
a) 0.5 g/日以上または+++以上の持続性蛋白尿, または, b) 細胞性円柱
8. 神経障害
a) 痙攣, または, b) 精神障害
9. 血液異常
a) 溶血性貧血, b) 白血球減少症 (<4000/ $\mu$ l), c) リンパ球減少症 (<1500/ $\mu$ l), または, d) 血小板減少症 (<100,000/ $\mu$ l)
10. 免疫異常
a) 抗二本鎖 DNA 抗体陽性, b) 抗 Sm 抗体陽性, または, c) 抗リン脂質抗体陽性
1) IgG または IgM 抗カルジオリピン抗体の異常値,
2) ループス抗凝固因子陽性,
3) 梅毒血清反応生物学的偽陽性, のいずれかによる
11. 抗核抗体陽性
上記項目 4 項目以上を満たす場合, 全身性エリテマトーデスと診断する

が明らかになってきているが<sup>6)</sup>, これらの抗体との関連についてはまだ明らかではない。脊髄 MRI は 70% で異常を認め, 障害部位に一致して脊髄実質内に T2 高信号を認め, 脊髄の腫脹, 造影効果を認める。

SLE による脊髄炎の診断は臨床的になされる。脊髄 MRI は, 椎体骨折, 椎間板ヘルニア, 腫瘍, 膿瘍, 血腫による圧迫性の脊髄障害との鑑別に有用である。そのほかの鑑別すべき疾患としては, 前脊髄症候群, 感染や MS など, ほかに原因による脊髄炎を鑑別する必要がある。

病態機序としては, 主に, 血管炎に基づく脊髄の虚血壊死が考えられている。病理学検討は乏しいが, 血管炎, 血管周囲の炎症細胞浸潤と脊髄炎, 小および大血管の血栓, 脊髄虚血性壊死, 微小出血, 硬膜下血腫<sup>8)</sup>などが認められ, 病態背景はさまざまである可能性がある<sup>2,8)</sup>。

## ② SLE の脳障害の合併の有無, 合併する場合の特徴

SLE の病態で, 中枢神経をおかす中枢神経 (CNS) ループスの頻度は 10~60% と報告により異なるが, 軽症の SLE の診断率の向上と早期治

療により CNS ループスの発生率は減少している。病態機序としては, 自己抗体ないし免疫複体の関与した血流障害と考えられ, かなりのものが抗リン脂質抗体の関与した動静脈血栓で, 一部が血管炎によると考えられている。症状としてよくみられるものとしては, 頭痛, 精神症状, 痙攣, 末梢神経障害, 脳神経症状, 脳血管障害があり, まれなものとしては, 不随運動 (舞踏病), 横断性脊髄炎, 無菌性髄膜炎, 良性脳圧亢進, 自律神経性ニューロパチー, ギランバレー症候群などがある。CNS ループスは, ほかに SLE の症状の増悪に伴い起きる場合と単独で起きる場合がある。単独で起きる場合には, しばしば, 全身症状の悪化を伴わず出現してくる。中枢神経ループスとして初発する場合や, 未治療でのフォロー中, 投薬コントロールが不十分の時に発症する。特に抗リン脂質抗体症候群が関与する場合には, 脳梗塞や不随運動が突然生じてくる場合がある<sup>2,8)</sup>。

## ③ 全身の症候: どのような症候に注意すべきか

SLE における神経症状は, 多くの場合には, そのほかの SLE 症状を伴いながら出現してくるた

表 2 混合性結合組織病 (MCTD) 診断の手引き (1996 年厚生省)

<p><b>概念</b>                  全身性エリテマトーデス, 強皮症, 多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し, 血清中に抗 U1 RNP 抗体がみられる疾患である</p> <p><b>I 共通所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Raynaud 現象</li> <li>2 指ないし手背の腫脹</li> </ol> <p><b>II 免疫学的所見</b>                  抗 U1-RNP 抗体陽性</p> <p><b>III 混合所見</b></p> <p><b>A 全身性エリテマトーデス様所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 多発性関節炎</li> <li>2 リンパ節腫脹</li> <li>3 顔面紅斑</li> <li>4 心膜炎または胸膜炎</li> <li>5 白血球減少 (4000/<math>\mu</math>l) 以下または血小板減少 (10 万/<math>\mu</math>l 以下)</li> </ol> <p><b>B 強皮症様所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 手指に局限した皮膚硬化</li> <li>2 肺線維症, 拘束性換気障害 (%VC=80%以下) または肺拡散能低下 (%DLCO=70%以下)</li> <li>3 食道蠕動低下または拡張</li> </ol> <p><b>C 多発性筋炎様所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 筋力低下</li> <li>2 筋原性酵素 (CK 等) 上昇</li> <li>3 筋電図における筋原性異常所見</li> </ol> <p><b>診断</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 I の 1 所見以上が陽性</li> <li>2 II の所見が陽性</li> <li>3 III の ABC の項目のうち, 2 項目異常につき, それぞれ 1 所見以上が陽性</li> </ol> <p>以上の 3 項目を満たす場合</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

めに, ほかの臓器症状としての全身症状 (発熱, 易疲労感, 体重減少), 皮疹 (蝶形紅斑, 脱毛, 光線過敏), 関節痛, 腎症状 (蛋白尿, 尿沈渣異常), 心膜炎, 胸膜炎, Raynaud 現象に注意する。

#### ④ 検査所見: どのような検査をすべきか

脊髄炎に対しては, MRI が他疾患の除外のために必要である。CNS ループスの評価のためには, 脳 MRI, 髄液検査, 脳波を行う。SLE の診断のためには, 血算 (赤血球, 白血球, 血小板の 3 系統とも) に減少を示し, 血沈の亢進,  $\alpha 2$  グロブリン,  $\gamma$  グロブリンの増加, 血清補体 (C 3, C 4, CH 50) の低値 (活動性を反映), 抗核抗体 (特に抗 ds-DNA, 抗 Sm 抗体), 抗リン脂質抗体を認める。また, CNS ループスに対しては, 抗 ribosomal P 0 抗体は陽性率が高く, 抗 neuronal 抗体は中枢神経病変に特異性が高い。CNS ループスの多くは, ほかの SLE 病態を伴い活動期にみられるが,

CH 50, 抗 ds-DNA 抗体, 血算異常などの一般的な SLE の活動指標が, CNS ループス自体の病勢を反映しないため注意する必要がある。

診断基準を表 1 に提示する。

### MCTD に伴う脊髄障害

#### ① MCTD の脊髄障害の特徴: どのようなミエロパチーの時に疑うか?

MCTD による脊髄炎はまれな病態であり, 過去に 8 例のみ報告されている (女性 7 例, 男性 1 例)<sup>1)</sup>。過去の報告例では, MCTD を発症してから 1~3 年目に脊髄炎を発症する例が多い。病巣は胸髄レベルに認め, 症状は緩徐進行性であり, 発症から数カ月たってから受診し, 発症時期を明らかに示せないケースが多い。また, 脊髄炎の症状が前景にたっていることは少なく, 予後はよい例が多い。壊死性血管炎や抗リン脂質抗体の存在が病

表 3 結節性多発動脈炎 (PN) の改定診断基準 (1998 年厚生省)

1) 主要症候	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発熱 (38 度以上, 2 週以上), 体重減少 (6 カ月以内に 6 kg 以上)</li> <li>2. 高血圧</li> <li>3. 急速に進行する腎不全, 腎梗塞</li> <li>4. 脳出血, 脳梗塞</li> <li>5. 心筋梗塞, 虚血性心疾患心膜炎, 心不全</li> <li>6. 胸膜炎</li> <li>7. 消化管出血, 腸梗塞</li> <li>8. 多発性単神経炎</li> <li>9. 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑</li> <li>10. 多発関節痛 (炎), 筋痛 (炎), 筋力低下</li> </ol>
2) 組織所見	中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
3) 血管造影所見	腹部大動脈分枝, 特に腎内小動脈の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
4) [判定]	<p>確実 (definite)</p> <p>主要症候 2 項目以上と血管造影所見または組織所見のある例</p> <p>疑い (probable)</p> <p>主要症候の 1. を含む 6 項目以上ある例</p>
5) 参考となる検査所見	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 白血球増加 (1 万/<math>\mu</math>l 以上)</li> <li>2. 血小板増加 (40 万/<math>\mu</math>l 以上)</li> <li>3. 赤沈促進</li> <li>4. CRP 強陽性</li> </ol>
6) 鑑別診断	Wegener 肉芽腫症, AGA, MPA, 川崎病血管炎

態に関与し, 脊髄のくも膜小動脈の血管炎と動脈血栓が脊髄梗塞を起こす機序が推定されている。大量プレドニゾロン治療, azathioprine により, 改善がみられ, 軽微な後遺症を残し良好の経過をとるが, 診断が遅れると改善は悪いとの報告もある。過去の報告例が少なく, 適切な治療に関しての指針は定まっていない<sup>17)</sup>。

## ② MCTD による脳障害の合併の有無, 合併する場合の特徴

MCTD における神経所見の合併は約 10%といわれ, 無菌性髄膜炎, 三叉神経痛, 末梢神経障害, 小脳失調, 精神症状, 痙攣など, さまざまな中枢および末梢の障害が合併することが知られている。しかし重度の合併症はまれである。特に無菌性髄膜炎は MCTD に特徴的な症状の 1 つであり, SLE の部分症状としての CNS ループスとは異なる。MCTD の全身症状の悪化に伴い出現する。

## ③ 全身の症候と検査所見: どのような症候と検査所見に注意すべきか

MCTD は膠原病重複症候群の 1 つであり, 強皮症, 多発筋炎 (polymyositis; PM), SLE のそれぞれの症状を少しずつ併せもつ。いずれの疾患の診断基準も満たさずに, 血清学的にも予後, 治療の面でも特徴をもち, 抗 U1-RNP 抗体が陽性で, ほかの疾患特異的抗体がないという特徴をもつ。SLE 様症状としては, 関節炎, 顔面紅斑, 発熱, 漿膜炎, リンパ節腫脹がみられ, 強皮症様症状としては, Raynaud 現象, 手指硬化・腫脹 (ソーセイジ様手指), 肺線維症, 食道蠕動低下, PM 様症状としては, 筋炎, 筋力低下がみられる。抗 U1-RNP 抗体が単独で強陽性, RF 陽性, CPK 上昇, 白血球減少を認める。

診断基準を表 2 に提示する。



## PNに伴う脊髄障害

### ① PNに伴う中枢神経障害および脊髄障害

全身性の壊死性血管炎では、約8割において神経所見を認めるが、主に末梢神経系の障害であり、中枢神経所見を臨床的に示すことはまれである。PNにおいて、中枢神経系が障害される頻度に関しては、検討症例の差や方法にもよるが、8~30%と頻度に関してはさまざまな報告がある<sup>5)</sup>。

臨床的には23%、剖検レベルでは27%の頻度で中枢神経系の障害を認め、最も頻度の高い中枢神経系の障害の徴候は脳梗塞(11%)であり、そのほか、意識変容(10%)、痙攣(4%)、脳神経麻痺の徴候を認めるとする報告がある<sup>4)</sup>。一般に中枢神経徴候は末梢系の徴候より遅れて出現する。PNによる脊髄障害を臨床的に認める頻度はきわめて少ない。しかしながら、剖検レベルではしばしば病変を認め<sup>4,5)</sup>、脊髄は扁平化し萎縮を示し、脊髄動脈にしばしば炎症性破壊性の変化を認める。動脈の障害の程度により、脊髄にはさまざまなレベルの虚血性変化と脊髄の細胞脱落を認める。髄膜の小血管に血管炎が起こり、閉塞し、動脈瘤を形成して破裂することで、くも膜下出血を起こすことがある<sup>5)</sup>。虚血による脊髄単独の障害<sup>3)</sup>の報告があるが、まれである。

### ② 全身の症候：どのような症候に注意すべきか

40~60歳に多く、2:1で男性に多い。症状としては、長期間の発熱、体重減少、高血圧がみられ、小動脈レベルに壊死性血管炎が生じ、多臓器に及び多彩な症状を起こす。腎では糸球体腎炎、腎不全、心臓では狭心症、心筋梗塞、消化器では腸間膜動脈閉塞、肝障害、神経では多発単神経炎、眼では網膜病変、皮膚では皮下結節、出血斑、紫斑を認める。

末梢神経障害は50~70%に認め、ときに初発症状となりうる<sup>4,5)</sup>。単神経炎で発症し、進行に伴い多発単神経炎の形となり、さらに進行することに

より左右対称の感覚運動障害を示す多発神経炎型となる。一方、緩徐進行性の遠位優位感覚障害型の病型をとる場合もある。

### ③ 検査所見：どのような検査をすべきか

生検、血管造影が必要で、組織では動脈壁のフィブリノイド壊死、硝子化、血管内腔の血栓を認め、血管造影では動脈瘤、内腔の狭小化、途絶像を認める。

血液検査では、貧血、白血球増加、好酸球増加、血小板増加を認め、炎症所見を反映しγグロブリン、血沈の増加を認める。Microscopic PNではp-ANCAの上昇がみられる。

診断基準を表3に提示する。

### 文献(太字番号は重要文献)

- 1) Bhinder S, Harbour K, Majithia V: Transverse myelitis. A rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease—a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol* 26: 445-447, 2007
- 2) Carcia-Cavazos R, Brey R: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. in Lahita RG (ed): *Systemic Lupus Erythematosus*. Academic Press, 2004, pp 757-783
- 3) Carr J, Bryer A: Isolated myelopathy as a presentation of polyarteritis nodosa. *Br J Rheumatol* 32: 644, 1993
- 4) Cupps TR, Fauci AS: Systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group. in Cupps TR, Fauci AS (eds): *The Vasculitides*. Saunders, London, 1981, pp 20-27
- 5) Goetz CG: Polyarteritis nodosa. in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology* 39. North-Holland, Amsterdam, 1980, pp 295-311
- 6) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112, 2004
- 7) Weatherby SJ, Davies MB, Hawkins CP, et al: Transverse myelopathy, a rare complication of mixed connective tissue disease: comparison with SLE related transverse myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 532-533, 2000
- 8) West SG: The nervous system. in Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 707-736

## 脊髄サルコイドーシスを疑う 47 歳男性例

発表

清水 潤\*

第 35 回 Spinal Cord Club (2007 年 3 月 16 日) 於：ベルサール九段 ROOM4 収録

## 症例提示

## 【臨床経過】

清水：症例は 47 歳の男性で、両上肢の異常感覚と歩行障害です。既往歴は高血圧と糖尿病があり、現在もインシュリンを使用しています。

現病歴は以下のとおりです。

2004 年の初旬から右の小指のジンジンするしびれ感が出現し、持続。

2005 年の 7 月にしびれは左手の小指にも出現。同年 11 月には右下肢のツッパリ感、階段の降りにくさも自覚しています。

2006 年に頻尿傾向が出現し、当院に紹介受診後、整形外科、脳神経外科にて頸髄の C5-7 の腫大

表 1 当科初診時の神経学的所見

脳神経：異常なし
頸部：ROM：full, Lhermitte sign (-)
筋力：Delt. (5, 5), Bic. (5, 5), Tric. (5-, 5), WF (5, 5), WE (5, 5) FF (5-, 5), FE (4+, 5), APB (4+, 5-), APL (4+, 5-), Opp (5, 5), IOD (4+, 5-), IOP (4+, 5-), IP (5-, 5), GM (5, 5), Quad (5, 5), Ham (5-, 5), TA (5-, 5), GC (5-, 5)
筋萎縮なし。Fasciculation なし。
深部反射：Bic. (N-↑, ↑), BR (N-↓, ↑), Tric. (↑↑, ↑)
FFR (++) : polykinetic, +)
PTR (↑↑, N-↑), ATR (↑, N-↑)
感覚神経：右優位の C8 領域中心の感覚異常
病的反射：Babinski (ext., ext.), Chaddock (ext., ind.-ext.)
歩行：右の軽度速性歩行
自律神経：一回尿量の減少, 頻尿

表 2 当科初診時の検査所見

【血算】 W 9500/μL (Neu 56.6%, Ly 30.5%, Eo 3.2%)
【生化学・血清】 CK 172 IU/l, CRP 0.06 mg/dl, ESR 8 mm/h, Alb 437 g/dl, LDH 164 IU/l, GOT 17 IU/l, GPT 15 IU/l, ALP 171 IU/l, Ca 9.8 mg/dl, IgA 236 mg/dl, IgG 1048 mg/dl, IgM 52 mg/dl, ANA (-), SS-A : <1.0, SS-B : 3.4, sIL-2R 337 U/ml (167-497), ACE 2.9 ↓ IU/ml (8.3-21.4), HbA1c 6.2% IgG 1048 mg/dl, IgM 52 mg/dl, IgE 140 IU/ml, STS (-), HB-Ag (-), HCV-Ab (-), ATLA (-), HIV (-)
【髄液】 Cell 2/μl, TP 82 mg/dl, Alb 48.3 mg/dl, IgG 75.7 μg/ml (4-35), IgA 11.4 μg/ml (0-3.5), IgM 0.8 μg/ml (0-0.6), IgG index 0.69, Glu 68 mg/dl
【唾液腺シンチ】 両側耳下腺で集積中度低下するが、シナールの酸刺激に対する反応は良好
【腹部 Echo】 異常なし
【末梢神経伝導検査】 上下肢：NCS, 上下肢 SEP 異常なし
【針筋電図】 Triceps で高度, Biceps で中度の神経原性変化
【眼科, 耳鼻科】 特異的な異常所見なし
【左上腕二頭筋生検】 免疫組織学的検討も含めて異常なし
【Ga シンチ】 (2006 年 7 月：PSL 15 mg 下) 異常集積なし (2007 年 3 月：PSL 5 mg 下) 異常集積なし
* 唾液腺生検, 気管支鏡, TBLB は希望されず, 未施行

\* 東京大学医学部附属病院神経内科

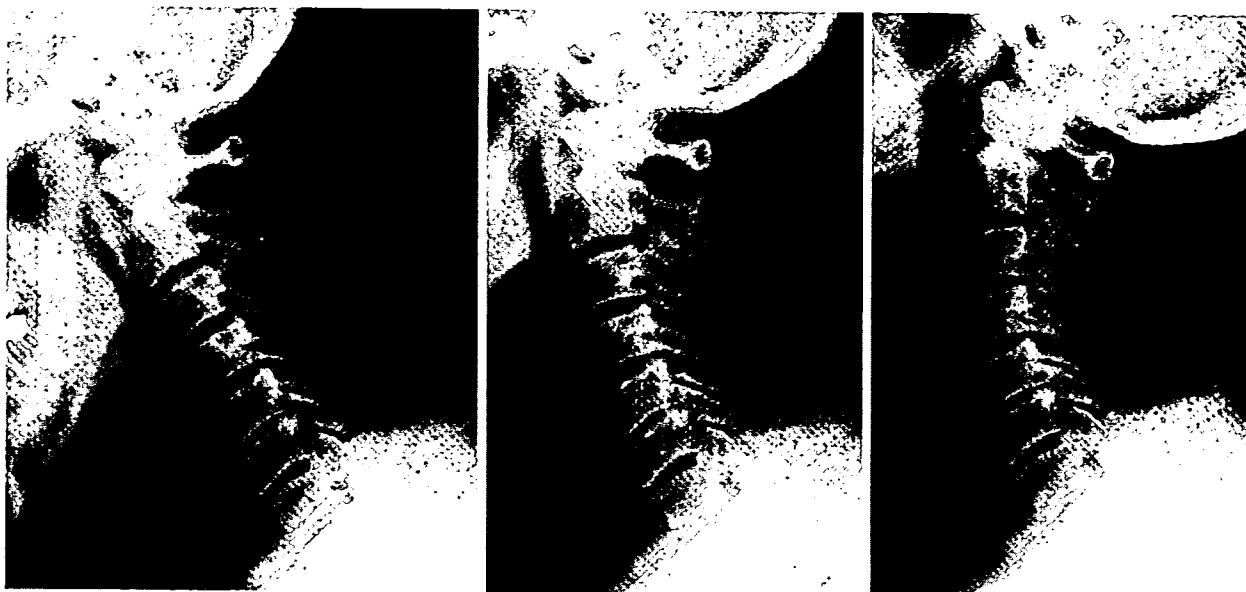


図 1 初診時単純 X 線動態撮影

を指摘され、背景にある内科的疾患の精査目的のため当科に紹介となりました。

当科初診時の神経学的所見ですが、右優位の C8 領域の感覚異常と右上手指の筋力低下、右優位の上下肢の錐体路徴候、右下肢外側の異常感覚、排尿障害がありました (表 1)。

検査所見を表 2 に示します。この中で何か内科的な原因疾患を示唆する所見がないか検討したのですが、抗核抗体、シェーグレンを疑わす抗体、それから sIL-2 など lymphoma を疑わせる検査所見はなく、サルコイドーシスを疑わせる ACE は低値で、ATLA、HIV も陰性でした。髄液では蛋白が上昇しており、IgG が高値を示していますが IgG index は 0.69 と正常でした。

画像所見は、胸部 X 線写真、CT では特にサルコイドーシスを示すような所見はありませんでした。唾液腺シンチグラフィ、骨格筋 MRI、腹部エコーも撮りましたが、異常ありませんでした。筋生検も行いましたが、明らかな granuloma など炎症性変化は認めることはできませんでした。Ga シンチはステロイド投与中に行いましたが、異常集積は認められていません。

図 1 に頸部の単純 X 線像を示します。C5/6 間の椎間板の狭小が認められ、脊柱管スペースがやや狭くなっています。alignment は動態撮影をし

てもそれほどずれてはきていません。

MRI 矢状断像 (図 2a~c) では T2 強調像で見比べると C5/6 に一致して狭窄があります。脊髄は C5-7 にかけて腫大し、T2 強調像では髄内に高信号を認め、T1 強調像では同腫大部位には低信号を認めます。一方、ガドリニウム増強像では、造影部位は腫大部位の中心からは外れた C5/6 に一致して認め、腫大部位の中心からは外れた部位にあります。矢状断像で左右にふって増強像をみてみますと、染まり方は不規則な形をしています。

横断像で C5/6 間をみてみると、T2 強調像では、一番強いところではブーメラン状に変形して高信号になっています (図 2e)。T1 強調像ではやや低信号となります (図 2d)。T1 強調ガドリニウム造影像でも、狭窄部位に一致した高信号域がみられました (図 2f)。

鑑別診断としては表 3 のものを考えました。この時点で井上先生、安藤先生にご相談しましたところ、やはりサルコイドーシスが一番考えやすいのではないかとということで、治療を開始しています。

経過です。患者さんが、気管支鏡、TBLB、Ga シンチ、脊髄生検を希望しなかったため、行っていません。

画像からサルコイドーシスを考え、まず、頸椎

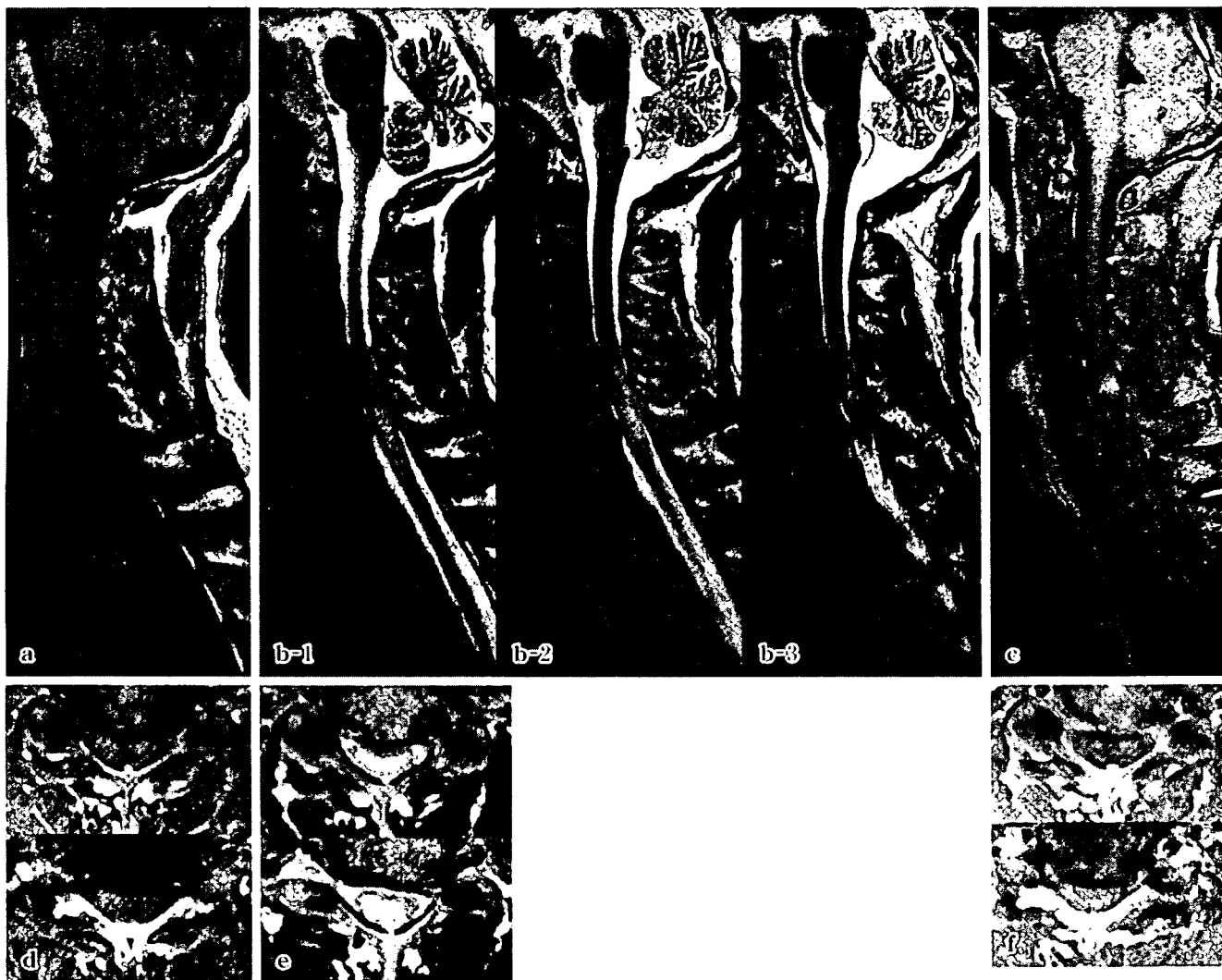


図 2 初診時 MRI 所見

a～c：矢状断像. T1 強調像 (a), T2 強調像 (b), T1 ガドリニウム増強像 (c).  
d～f：横断像. T1 強調像 (d), T2 強調像 (e), T1 ガドリニウム増強像 (f).

カラーを処方し頸部の安静を図りましたが、患者さんが退院を非常に急いだために2週間の装着となり、明らかな変化はありませんでした。同時にステロイドパルス療法を1クール行い、その後はプレドニゾン 30 mg——これはサルコイドーシスへの投与量としては少ないと思っていますが——より開始し、外来経過観察としました。一時改善を認めましたが症状は増悪しており、2006年7月に患者さんと話をしまして、大量ステロイド長期間投与の承諾を得ました。ところが、治療を開始直後に虚血性腸炎を合併し、大腸切除、腸再建術となり、ステロイド投与は中止し、低量を維持し、現在では隔日 5 mg で投与中の状況で、

表 3 鑑別に挙げた疾患

- ・ 脊髄腫瘍 (ependymoma, astrocytoma)
- ・ 脊髄の炎症性疾患
  - 脊髄サルコイドーシス
  - 脊髄炎
    - シェーグレン症候群
    - SLE
    - 多発性硬化症 (neuromyelitis optica)
    - ADEM
    - アトピー性脊髄炎
    - HTLV-1 関連脊髄症
    - HIV-1 関連脊髄障害
    - 寄生虫

症状はゆっくりと増悪しています。

図 3 は、初診から約1年の画像所見です。この間に大きな変化はないと考えています。ガドリニ

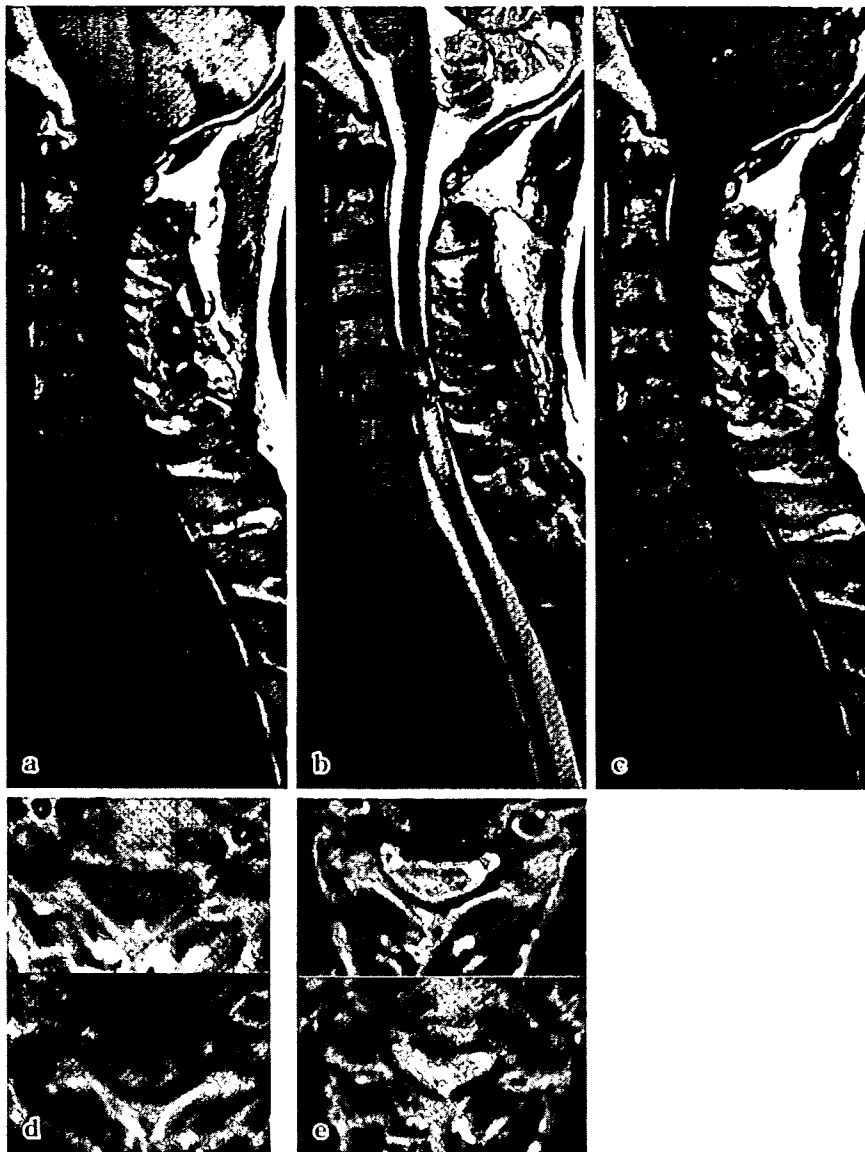


図 3 初診より約1年経過時のMRI所見

a～c：矢状断像. T1強調像 (a), T2強調像 (b), T1 ガドリニウム増強像 (c).  
d, e：横断像. T1強調像 (d), T2強調像 (e).

ウム造影像の変化に関してもスライスのしかたによって違うのですが、狭窄部位によっては中に増強があったり、中が少し低信号になったりイレギュラーな染まり方をしています。

#### 【論点、教えていただきたい点】

1点目は、診断はサルコイドーシスでよろしいでしょうか。私自身はあまり経験がないものですから、先生方にお聞きしたいのです。脊髄生検などすべきだったのか、その辺もお聞きしたいところです。

2点目は、C5/6の狭窄は症状に関与しているのでしょうか。この患者さんにみられるC5/6狭窄部分に一致した脊髄圧迫の程度では、普通症状はあまり出さないことが多いのですが、同部位でガドリニウム造影がみられます。このガドリニウム造影像はいわゆるミエロパチーの造影像とはちょっと違うように思うので、サルコイドなどによる変化もあるのではないかと考えています。特にサルコイドーシスは血管を通して浸潤していくので、double crush的な要素で、画像の変化や本症例の病態にC5/6の狭窄は関与しているのではないか。

ご意見をお伺いしたいです。

3点目は、病因をなるべく単純にするという意味では整形外科的な手術の可能性があるのかどうかという点です。

普通では外科適用がないような程度の狭窄ですが、この方は長期にステロイド大量療法を行う可能性があります。すると、この狭窄部位に何らかの外科的治療を条件よく行うことのできる最後のチャンスなのかと思えます。このことは整形外科の星地先生に無理を言ってご相談に乗ってもらっているのですが、この場を借りて皆さんのご意見も伺いたいと思ひましてまいりました。よろしくお願ひします。

### 質疑応答

**青木 (司会) :** 質問はございますか。サルコイドーシスは狭いところでできやすいというのがありますが、話が難しくなると思うので……。どうでしょう。

**金 :** この患者さん、insulin dependent の糖尿病で、なおかつ今後サルコイドーシスをコントロールしていくためにステロイドは長期的に使うのでしよう。そのことを視点に入れたときに、5-FUを使った免疫抑制療法が選択肢に入ってくるのではないかと思うのです。欧米ではよく行われているという話を聞いていますが、神経内科の先生方にその辺の現況をまず教えていただきたいのですが。

**清水 :** 私は5-FUについて経験がないのでわかりません。

**安藤 :** 5-FU は私も経験がないのですが、免疫抑制剤はいろんなものがトライされています。私はアザチオプリンが一番慣れていて、使い

やすいので使用しています。だいたいプレドニゾロンを35 mg 以下に減量してくると悪くなるのです。アザチオプリンを最初から…悪くなった頃でも良いのですけれども…投与すると、2~3カ月してから効果がでます。ですから、ちょうどそのくらいのときにプレドニンを減量ができるようなスケジュールを取っています。最初からやる方法、悪化した時点でアザチオプリンをやるという、上乘せしてステロイドの減量を目指すというような方法があると思います。

治療に関してですが、脊髄サルコイドーシスの治療は、ステロイド、そして免疫抑制剤を非常に長期にわたって投与していかなくてははいけませんので、命懸けの治療ですね。ですから、できるだけ確実な診断をつけておいたほうがよいと思います。神経組織以外のどこかで生検で証明できればよいですが、ない場合には脊髄生検を視野に入れるべきだと思います。

診断についてです。まずこの人、頸椎の変形があり、脊柱管が少し狭いですが、それほど著明ではないと思います。サルコイドーシスというのは頸椎部にできて脊髄が腫大して相対的に脊柱管狭窄となりますから、一見すると頸椎症のように見えてしまうことがあります。頸椎症だと思って手術されて、後で脊髄が腫れてくるという場合が非常に多い。私の診ている患者さんも4割くらいは手術後に悪くなって紹介されて来た方です。しかし頸椎症だけでは説明できないわけですから、腫大がありますので。圧迫の部位のところちょっと造影があり、あれはサルコイドーシス的な造影だと思います。この症例は手術せずに治療ができるくらいの脊柱管の狭さだと思うのですが、もし脊柱管拡大術をするのでしたら、ぜひ脊髄生検をその場で一緒にやっけて対応するのが良いと思います。

私は最初内科的にずっとステロイドを使っていた非常に脊柱管が狭い脊髄サルコイドーシスの症例で、随分脊髄は小さくなったのですが、それでもまだ症状が変動しているものですから、30 mg くらいステロイドを飲んだままで拡大術をしてもらったところ、非常に安定しました。そういう人の経験がありますので、biopsy するときに脊柱管拡大と一緒にするのも選択肢の1つだと思います。

**福武**：安藤先生が非常に詳しくおっしゃったので、付け加えることは特になのですが、筋生検ですけれども、何スライスくらい組織を染めたのでしょうか。

**清水**：パラフィン切片に関しては裏返して染めて、凍結切片に関しても深切りして切りすずめ、100枚取ったくらいですから、1000 $\mu$ くらいの深さまで検討しています。

**福武**：100枚くらい切ってどこにもなかった？

**清水**：なかったです。免疫染色をしてみても変化はありませんでした。

**安藤**：脊髄サルコイドーシスに筋サルコイドーシスを合併することが時々あるのです。その場合、筋の病変は結節状になっていることが多い気がします。ですから、あるところにはあるけど、ないところはまったくない。だから筋の造影MRIをしてその場所を筋生検する必要があると思います。ブラインドでやってもおそらく当たりません。

**清水**：一応造影の筋MRIをしたのですが、変化のある部位はありませんでした。

**金**：画像的にT2高信号の領域と、サルコイドかもしれないガドリニウム造影領域が、特に水平断像において微妙に違っているのがちょっと気になるのです。サルコイドーシスならsubpialを主座とする病態が多いわけですから、T2高信号は何かちょっとそうではなくて、cervical myelopathyのような感じに私には見えました。そこで、私たちならどうするかというと、まさしく安藤先生がおっしゃったように、脊柱管拡大をして脊髄生検をします。biopsyって……と思われるで

しょうけれど、脊髄には1カ所だけbiopsyしてもまったく症状を出さない場所があるのです。

一同：……。

**金**：white commissure（白交連）です。spinothalamic tractはLissauerのtractで分散してから交差するために、white commissureは2セグメント分くらいいただいてきてもまったく症状が出ません。spinothalamicの症状はまったく出ません。出るのは、そのときに後索を左右に分けることで出る、後索の一番内側の症状、すなわち下肢の内側、distalに出るピリピリ感だけです。それで私たちはこれまで十数例にbiopsyをしてきて、特にサルコイドーシスなど確診できています。これは私たちだったら躊躇することなく筋層構築的な脊柱管拡大に加えてwhite commissureをbiopsyするというケースです。

**青木**：画像上で病変のあるところをbiopsyするのはなくてよいのですか。

**金**：それをよく聞かれますが、多発性硬化症の重症例などでお受けするときに、必ずしもwhite commissureというのは画像上の病変の主座ではないのです。だけどはずれたことはないです。病変をはずして診断ができなかったことは、今まで十数例の中ではございません。

**星地**：私は清水先生とディスカッションしている外科医という立場です。今の私は、脊髄生検をまったくやる気にならないのです。鑑別として、髄内腫瘍の可能性は残っていますか。

**金**：髄内腫瘍ではないと思います。

**星地**：CSMにしては圧迫の程度は強くないけれど、これくらいの画像所見でも脊柱管拡大術をやったとよくなった経験がおありになると、安藤先生はおっしゃっています。私の今のスタンスは、症例提示の際に清水先生も言われたとおり、圧迫というファクターを取り除くことで診断確定に寄与できるかどうか迷っている、というものです。脊柱管拡大術はリスクの高い手術ではないですから、そこまではやって良いかと思う。ただ、金先生、どうですか。サルコイドーシスを疑ってbiopsyをしたケースで……術前の画像診断がはず

れたということは、ありますか。もし、私が拡大術までやってだめだったら、次は金先生にお願い!というかもしれません(笑)。

金：それは非常に大事な質問、良い質問です。私が biopsy を行うのは、biopsy で確診することが患者さんにとって非常に有意義であるという病態だけです。このことは井上先生もディスクッションされておられます。つまり「これは何だかわからないけど、リンパ球浸潤を伴った myelitis」と病理学者が言うだろうな、というようなケースは biopsy しません。「これはたぶんサルコイドーシスだろうな、だけど筋肉で捕まらない、肺で捕まらない」、そういうケースをきちんと確診してあげるのです。患者さんに「あなたはサルコイドーシスですよ」と言ってあげて、その上で先ほど安藤先生おっしゃった命懸けの治療に一生持ち込むということの“覚悟づけ”とする。何だかわからないものを治療していたら、患者さんも何だかわからない、こっちも何だかわからないです。だから、何だかわかるようにしてあげるのが目的なので、実は、ほとんどのケースはサルコイドーシスだと思っているケースを biopsy しています。その代わり他でわからないケースがあります。その代わり 100%の確診をつける。

星地：この画像はいかがですか。

金：わからない。

星地：わからないですか。

金：ええ。でも、これだけで命懸けの抗免疫療法に曝せるかということ、僕はできないです。それから糖尿病のある人にステロイドパルスをはんぼんできるかということ、私はちょっと倫理的に問題を覚えますね。

久保田：私も今までのディスクッションに賛成です。抗がん剤やアザチオプリンは非常にリスクの高い治療ですから、きちんとした確定診断をつけるために biopsy は必要だと思います。青木先生もさっきおっしゃったように、サルコイドーシスは狭窄のある場所に起こりやすいのですが、なぜ狭窄のある場所に起こりやすいのでしょうか？狭窄がサルコイドーシスの原因になっているので

しょうか？ もう一つ質問は、サルコイドーシスを合併した症例は、laminoplasty をして一時的に症状が良くなっても、それは一過性で、その後だんだん悪くなりますよね。laminoplasty は実際に役に立っているのでしょうか。

安藤：私が答えて良いのかどうか。まず除圧しても効果は一過性ですね。一過性でちょっと良くなるのですが、やっぱり腫大してきてまた悪くなりますので、いずれにしろ長期大量ステロイドあるいは免疫抑制剤が絶対必要な病態だと思います。それから狭いところに起こりやすいかどうかはちょっとわかりません。頸髄部にだいたい起こるものですから、非常にひどい人の場合は頸椎症と間違えることはないのですが、もともと中高年で頸椎症のある人に脊髄サルコイドーシスが起これば、脊髄が腫大して相対的に脊柱管狭窄が起こって MRI 上で頸椎症のように見えてしまうのですね<sup>1)</sup>。本当に狭いところに起こりやすいかどうか私はわかりません。もともと脊柱管が狭いと頸椎症と間違われるだけではないかなという気がします。

星地：この方にとって laminoplasty は何のメリットもないということなのでしょうか。biopsy をやらない laminoplasty はやらないほうが良いということになりますか。

安藤：メリットは非常に少ないと思います。ですから biopsy のための laminoplasty、というふうに思います。

星地：僕はこういう biopsy の経験はないのですけれど……。うちの脳神経外科の先生もやる気が起きないと言っています。

金：これは脊髄を正中線上で分割して2枚におろして何も症状が出ないということ、多数経験している人たちでないとやる気が起きないだろうし、やれないだろうと思います。私たちは脊髄を2枚に割る——向こうに前脊髄動脈があるよ、というところまで完全に真っ二つ——ということ、年がら年中やっていますので、好きでやっているわけではないですけどね(笑)。そういう日常臨床からすると、これはあまり躊躇なくて、そのと



きに出る症状はさっきお話したように、下腿の内側の dysesthesia, これは必ず出ます。後索の一番内側のところの仙髄から腰髄レベルにかけての線維がこすれて痛むのです。ちなみに、MEP ではまったく影響はありません。

星地：私はこれから清水先生と一緒に、患者さんが今後のステロイド治療を命懸けの治療と認めているどうかの認識を確認してみます。もし、これが命懸けの保存治療だと認識が必要でしたら、そのためには「biopsy くらいやらないと大変だよ」という説得が要るといことがよくわかりました。その上で今後の治療方針を決めたいと思

ます。

青木：よろしいでしょうか。ありがとうございました。

#### 引用文献

- 1) 井上聖啓, 安藤哲朗, 金 彪, 他: 座談会: 脊髄 biopsy—その適応をめぐる提言. 脊椎脊髄 18: 749-764, 2005

#### 参考文献

- 安藤哲朗, 亀山 隆, 鈴木和広, 他: 脊髄サルコイドーシス—診断上の問題点と患者への情報提供. 脊椎脊髄 19: 694-701, 2006

# Severe Hypokinesia Caused by Paraneoplastic Anti-Ma2 Encephalitis Associated with Bilateral Intratubular Germ-Cell Neoplasm of the Testes

Lumine Matsumoto, MD,<sup>1</sup>  
 Tomotaka Yamamoto, MD, PhD,<sup>1\*</sup>  
 Mana Higashihara, MD,<sup>1</sup> Izumi Sugimoto, MD,<sup>1</sup>  
 Hisatomo Kowa, MD, PhD,<sup>1</sup>  
 Junji Shibahara, MD, PhD,<sup>2</sup>  
 Koichiro Nakamura, MD, PhD,<sup>1</sup>  
 Jun Shimizu, MD, PhD,<sup>1</sup>  
 Yoshikazu Ugawa, MD, PhD,<sup>1</sup> Jun Goto, MD, PhD,<sup>1</sup>  
 Josep Dalmau, MD, PhD,<sup>3</sup> and Shoji Tsuji, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Pathology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Neurology (Division Neuro-Oncology), University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Video



**Abstract:** We report a 40-year-old man with severe hypokinesia as paraneoplastic manifestation of a microscopic “carcinoma *in situ*” of the testis. The young age of the patient, along with progressive neurologic deterioration, detection of anti-Ma2 antibodies, and ultrasound findings of bilateral microcalcifications, led to bilateral orchiectomy, revealing the tumor in both testes. After orchiectomy, neurological symptoms stabilized, but the patient eventually died of systemic complications caused by his severe neurological deficits. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis should be considered in patients with severe hypokinesia, and intensive investigation and aggressive approach to treatment is encouraged to prevent progression of the neurological deficits. © 2007 Movement Disorder Society

**Key words:** anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis; hypokinesia; Parkinsonism; intratubular germ-cell neoplasia.

Paraneoplastic anti-Ma2-associated encephalitis usually results in limbic, diencephalic, and brainstem dysfunction. Predominant hypokinesia, however, has been rarely reported.<sup>1</sup> We report a patient with this

disorder who developed severe hypokinesia as predominant clinical features, and whose underlying neoplasm was a microscopic “carcinoma *in situ*” of the testis.

## CASE REPORTS

A 40-year-old Japanese man developed diplopia and unsteadiness of gait in July 2004. Within the next 2 months he developed progressive difficulty in moving his extremities, and by the middle of August, he could not get out from bed. His facial expression became markedly reduced and the voice barely audible. He also developed severe micrographia. The patient was initially seen by a psychiatrist who prescribed antidepressants, without significant improvement of symptoms. By the end of August, he had difficulty in swallowing, and tremor when holding objects. He looked anxious, irritable, and became very sensitive to auditory stimuli. In September, the patient was seen at a local hospital and found to have reduced spontaneous speech with inaudible voice, limitation of eye movements, hypokinesia, and rigidity of the limbs. He became bedridden and was transferred to our hospital for further investigation in October 2004.

On admission, the patient was alert and able to follow verbal commands, although all movements were extremely slow. It took him a few minutes to raise his left arm without any weakness. The voluntary eye movements were limited in vertical and horizontal directions, but the oculocephalic reflex was intact. Intermittent conjugated or skewed deviation of the eyes to alternating directions was observed. Verbal output was extremely reduced and barely audible. He managed to answer questions by opening his eyes, mouth, or protruding his tongue. Severe rigidity, spasticity, and fluctuating dystonic postures of the limbs and neck were observed. Reflexes were hyperactive and he had bilateral upgoing toes. Episodes of diaphoresis with tachycardia and tachypnea were sometimes observed, but he did not develop generalized seizures. Owing to the long-term bedridden status, the patient had developed upper and lower limb contractures.

CSF examination showed increased protein concentration (70 mg/dl), with normal cell count (1/mm<sup>3</sup>) and glucose concentration (72 mg/dl). IgG index was elevated to 0.89. Cytology was negative for malignant cells. The EEG showed background activity of 8 to 10 Hz  $\alpha$  wave, intermixed with frequent 6 to 7 Hz  $\theta$  waves. No epileptic activities were detected. Brain MRI showed hyperintense abnormalities in pons, bilateral globus pallidus, medial thalami, pulvinars, and medial temporal lobes on T2-weighted and fluid-attenuated inversion re-

This article includes Supplementary Video, available online at <http://www.interscience.wiley.com/jpages/0885-3185/suppmat>

\*Correspondence to: Tomotaka Yamamoto, MD, PhD, Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8655, Japan. E-mail: tyama-ky@umin.ac.jp

Received 9 June 2006; Revised 6 September 2006; Accepted 6 October 2006

Published online 30 January 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.21314

covery (FLAIR) sequences. These abnormalities were not enhanced with contrast (Fig. 1A).

Based on the clinical and MRI findings, the following possible diagnoses were considered: viral encephalitis, metabolic encephalopathy including Wilson's disease, mitochondrial encephalopathy, lymphoma, Creutzfeldt-Jakob disease, and paraneoplastic disorders. Antibodies to Japanese encephalitis, Mumps, Epstein-Barr, Varicella-Zoster, and West-Nile viruses were all negative. Serum copper, ceruloplasmin, pyruvate, and lactate levels were in the normal ranges. Prion gene analysis showed only a polymorphism of Glu/Lys at codon 219. The 14-3-3 protein level in CSF was in the borderline level.

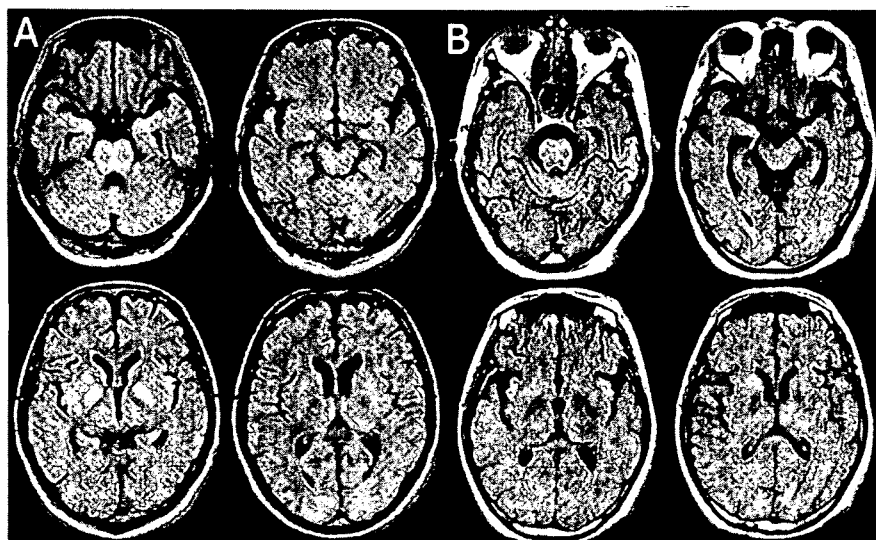
Paraneoplastic antibody studies revealed the presence of anti-Ma2 antibodies in serum and CSF; Ma1 antibodies were not detected. This finding led to extensive investigations to identify a tumor, particularly focusing on a testicular cancer. Tumor markers such as CEA, CA19-9, CA125, SCC, Pro-GRP, NSE, SLX, sIL-2R, and  $\alpha$ -FP were all negative.  $\beta$ -HCG and highly sensitive PSA were slightly elevated to 0.4 mIU/ml ( $<0.3$  mIU/ml) and 5.45 ng/ml ( $<4.0$  ng/ml), respectively, but they were normalized on the following examinations. Whole-body CT and FDG-PET studies were negative. While the screening for cancer was performed, the patient was empirically treated with intravenous immunoglobulin, which did not result in improvement. Repeated testicular ultrasonogram showed bilateral equivocal microcalcifications. Given these subtle abnormalities and the high prevalence of testicular cancer in young men with anti-Ma2 immunity, we performed bilateral orchiectomy with approval of the IRB and consent of family members.

Histopathological studies showed that both testes were atrophic, but no nodules were noted at macroscopic examination. The microscopic evaluation revealed atrophic seminiferous tubules with reduced spermatogenesis, and dysplastic cells that expressed placental-like alkaline phosphatase (PLAP), which has a diagnostic value for carcinoma in situ or intratubular germ-cell neoplasia (IGCN) (Fig. 2). There were numerous infiltrates composed of lymphocytes, neutrophils, and macrophages, surrounding the seminiferous tubules. Neoplastic cells and inflammatory infiltrates were identified in both testes. The neoplastic cells were reactive with anti-Ma2 antibodies on immunohistochemical analysis (data not shown).

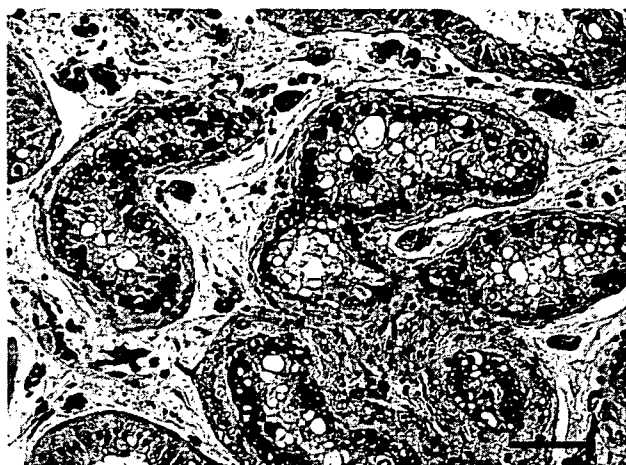
A follow-up MRI obtained 10 months after the onset of symptoms showed a reduction of the signal hyperintensities with progressive atrophy of the affected regions (Fig. 1 B). After orchiectomy, the neurological symptoms stabilized for a few months, but the patient's poor general condition resulted in multiple systemic complications and infections; he died of septic shock seven and a half months after orchiectomy. Autopsy was not performed.

## DISCUSSION

The anti-Ma2 antibody is a well-known, specific marker of paraneoplastic limbic, diencephalic, and brainstem encephalitis.<sup>1</sup> The target antigen, Ma2, is a 42-kDa protein predominantly expressed in the nuclear paraspeckles of neurons and at a lesser degree in the cytoplasm. It has been postulated that Ma2 plays a role in mRNA biogenesis.<sup>2</sup> The expression of Ma2 is restricted to brain in normal tissues and in tumors of patients with



**FIG. 1.** Consecutive brain MRI. **A:** MRI on admission showing FLAIR hyperintensities in pons, bilateral globus pallidi, medial thalamic nuclei, pulvinars, and medial temporal lobes (TR: 9999.00 ms, TE: 105.00 ms). These abnormalities did not enhance with gadolinium. **B:** MRI FLAIR images (TR: 8002.00 ms, TE: 146.12 ms) obtained 10 months after the onset of neurological symptoms. Residual FLAIR hyperintensities are present in bilateral middle cerebellar peduncles, pons, and thalamic pulvinars. Brainstem and globus pallidi are atrophic.



**FIG. 2.** Pathological findings at orchietomy. Microscopic findings in the testis. The seminiferous tubules are atrophic and with hypospermatogenesis. The brown cells correspond to the neoplastic cells immunolabeled with PLAP, a marker of germ-cell neoplasms. Note that the neoplastic cells are restricted to the seminiferous tubules and not invasive. Scale bar is equivalent to 100  $\mu$ m.

paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis.<sup>3</sup> In men younger than 50 years, the tumor is almost always in the testis.<sup>1,3,4</sup>

The main clinical feature of our patient was severe hypokinesia with reduced verbal output. So far, two patients with anti-Ma2 encephalitis and severe hypokinesia have been reported,<sup>1</sup> which is a very rare presentation of paraneoplastic encephalitis, and an additional case has been identified recently.<sup>5</sup> Neurological, radiological, and oncological features of these three cases and our patient are summarized in Table 1.

Except for patient no. 2, the other three cases have several common clinical features such as young age, male gender, testicular tumor, and temporal stabilization of symptoms after the treatment, including orchietomy. In these patients, the MRI showed multifocal abnormalities, including in all cases substantia nigra or globus pallidus or both. It has been well documented that bilateral lesions of globus pallidus can cause Parkinsonism.<sup>6-8</sup> Thus it is reasonable to attribute the hypokinesia and slowness of initiation or completion of movement identified in our patient to the damage of this major output structure of basal ganglia.

**TABLE 1.** Cases with anti-Ma2 encephalitis presenting with severe hypokinesia

Case	Age, gender	Clinical features (other than hypokinesia)	MRI	Type of tumor	Treatment	Outcome
1 (Dalmau et al. <sup>1</sup> )	38, M	Lethargy, loss of libido, diabetes insipidus, hypothyroidism, severe spasticity and rigidity, reduction of verbal output, excessive daytime sleepiness, tendency to continuous eye closure	Bilateral hippocampi, amygdala, midbrain (substantia nigra), internal capsule, globus pallidi	Seminoma of the testis	Orchietomy, corticosteroids, IVIg, plasma exchange	Stabilization, 8-month follow-up
2 (Dalmau et al. <sup>1</sup> )	69, M	Loss of self-confidence, unexplained sense of fear and diplopia, excessive daytime sleepiness, vertical gaze paresis, tendency to continuous eye closure, reflex blepharospasm, hypophonia, able to follow commands, short-step gait, reduction of verbal output	Bilateral hippocampi, dorsal midbrain, colliculi + medial thalami (later)	PET + in colon and prostate (no tissues obtained for histological diagnosis)	Corticosteroids, IVIg	Progressive deterioration, died in nursing home 10 months after symptom presentation
3 (Castle et al. <sup>5</sup> )	39, M	Personality change, social withdrawal, bradykinesia and rigidity, hypophonia, narrow-based gait, retropulsion, vertical and horizontal supranuclear gaze palsy, autonomic dysfunction	FLAIR hyperintensity of right substantia nigra and left temporal lobe (frontal encephalomalacia secondary to remote head injury)	Embryonal carcinoma of the testis	Orchietomy, corticosteroids, IVIg, mycophenolate mofetil, plasmapheresis, chemotherapy, muscle relaxants	Transient stabilization; died ~14 months after symptom presentation (see autopsy findings below) <sup>a</sup>
4 (our case)	40, M	Hypokinesia, vertical and horizontal supranuclear gaze palsy, rigidity and spasticity, fluctuating dystonia, reduction of verbal output, hyperreflexia and upgoing toes, paroxysmal diaphoresis	Bilateral globus pallidi, medial thalami, thalamic pulvinars, pons	Bilateral testicular, IGCN	IVIg (not effective), orchietomy	Transient stabilization; died ~16 months after symptom presentation (7.5 months after orchietomy)

<sup>a</sup>Autopsy findings: Reactive astrocytosis in the amygdala, basal forebrain, and septum. Microglial nodule in the basal forebrain and mild perivascular cuffing. The midbrain showed inflammatory changes with microglial nodules and perivascular cuffing. The pons and medulla had mild microglial proliferation and perivascular cuffing.