

Fig. 1 Crow-深瀬症候群の特徴的臨床症状の数と血清 VEGF 値

その後の追試でも、血清 VEGF は本症候群で特異的に高値を示し、その病態・病因の関連が強く示唆された^{11,12)}。筆者らは血清 VEGF 値と 6 つの特徴的臨床症状、所見 (多発神経炎、臓器腫大、浮腫・胸腹水、内分泌障害、皮膚症状、M 蛋白) の関連について検討した。その結果、血清 VEGF 値は多発神経炎、臓器腫大、浮腫・胸腹水、皮膚症状の諸症状と関連し、3 つ以上の症状があれば血清 VEGF 値は高値を示すことが明らかになった (Fig. 1)。さらに異常高値を示す血清 VEGF は病変の摘出、放射線照射、ステロイドなどの免疫療法による臨床症状の軽快とともに有意な減少を示し、VEGF が本症の病態と密接な関係を示すのみならず、臨床症状の変動にも関連することも明らかとなった¹³⁾。

VEGF の産生部位としては、抗 VEGF ポリクローナル抗体を用いた免疫染色により、骨硬化性病変に存在する形質細胞が主な起源と考えられている¹⁴⁾。過剰産生された VEGF は血中では主に血小板中に存在し、末梢での血小板凝固により血清中に放出される¹⁵⁾。このため血中 VEGF 値は血漿に比較して、血清中ではるかに高値を示す。一方、Crow-深瀬症候群では、従来より慢性的血液凝固亢進状態が存在することが報告されている¹⁶⁾。この血液凝固異常の原因の 1 つとして、VEGF は血管内皮に作用して tissue factor を発現させる作用があり¹⁷⁾、この tissue factor により凝固系が活性化され、凝固亢進状態が持続し、さらにその部位で血小板から VEGF が放出されるという悪循環に陥っていると考えられる¹⁸⁾。

II. Crow-深瀬症候群の臨床症候と VEGF

1. Polyneuropathy

いずれの報告でも polyneuropathy は全例にみられ、診断の中核である (Table 1)。臨床的には sensori-motor type であるが、特に下肢遠位部から始まる上行性の筋力低下が優位で、このためしばしば歩行不能となる。この polyneuropathy は神経伝導検査の検討では、末梢神経の中間部がよりび慢性に脱髄を起こしており、しかも神経の長さ按比例してその障害が強い¹⁹⁾。病理学的には、神経根を含む近位部の著明な脱髄と髄鞘再生がみられ、遠位部では軸索変性が著明であることが特徴である^{19,20)}。この polyneuropathy に VEGF がどのように関連しているかはまだ不明の点が多いが、以下のような機序が考えられている。

1) VEGF による血液神経関門の破綻

Crow-深瀬症候群の末梢神経では、神経周膜下・神経内鞘内の浮腫がみられる。VEGF はヒスタミンの 50,000 倍の血管透過性亢進作用があり、血液脳関門の *in vitro* のモデルで、その透過性を亢進させることが報告されている。ラット坐骨神経に *in vivo* でリコンビナント VEGF-165 を、 10^5 pg/ml の濃度で 20 μ l を intraneural injection すると、注射後 6 時間で生食を注射したものに比較して、VEGF-165 を注射した坐骨神経では明らかな神経周膜下および神経内鞘内に浮腫が認められた²¹⁾。また Kanda ら²²⁾ は、*in vitro* の blood-nerve barrier (BNB) model で VEGF が強力な BNB の透過性亢進作

用を有することを報告し、Crow-深瀬症候群の末梢神経病変でみられる神経内浮腫に VEGF が関与することが強く示唆されている。

2) VEGF による神経障害因子の過剰産生

Matrix metalloproteinase (MMP) は Guillain-Barré 症候群や experimental allergic neuritis (EAN) の初期に血中で増加し、病態、特に BNB の破綻と脱髄に関与することが知られている。筆者らは Crow-深瀬症候群でも血中 MMP 濃度が、その抑制物質である TIMP-I とともに有意に増加していることを明らかにした²⁹⁾。筆者らは VEGF 産生腫瘍 (glioblastoma multiforme) を移植後、高 VEGF 血症をきたすヌードマウスを作製し、末梢神経についても病理学的に検討した。しかし高 VEGF 血症ヌードマウスでは、わずかな神経内浮腫のみで明らかかな末梢神経障害は認められなかった。このことは末梢神経障害の発症には、より長い時間が必要であるか、または VEGF 以外の factor が必要であることを示している。ヌードマウスは元来 T 細胞機能が欠落している系であり、このことから末梢神経障害の発症には T 細胞機能が重要である可能性も示唆されている。

3) VEGF による微小血管障害

Saida ら²⁵⁾ は、神経内微小血管障害による機序を報告しているが、この原因として Crow-深瀬症候群においては、従来より血液凝固異常が存在することが関係している¹⁹⁾。Scarlato ら²⁶⁾ は血清で VEGF の増加と erythropoietin (EPO) の低下を認めた 11 例の Crow-深瀬症候群患者で、その末梢神経では VEGF が血管ならびに non-myelin-forming Schwann cell に強く発現し、一方、VEGF receptor 2 は down-regulation されていることを報告した。光学顕微鏡では神経内血管内腔の狭小化、基底膜の肥厚があり、電子顕微鏡では内皮細胞の増殖と tight junction の開大がみられている²⁶⁾。この所見から、末梢神経内の微小血管障害には VEGF の過剰産生が関与している。

2. 浮腫

四肢の浮腫、胸水、腹水などを含めた全身性浮腫 (anasarca) は本症に極めて高頻度で、特徴的である。VEGF は当初 vascular permeability factor と呼ばれたことから、全身の浮腫をきたすことは容易に理解できる。本症候群でときにみられる、変動する浮腫 (systemic leak syndrome like) が VEGF の増減と平行してみられることが報告されている²⁷⁾。さらに下肢の血管新生あるいは血管再狭窄を防ぐ目的で、naked DNA を用いて一過性の VEGF gene transfer による治療を行ったとこ

ろ、一過性に下肢注射部位の浮腫をきたしたことが報告され、局所での VEGF 上昇が浮腫をきたすことを示している²⁸⁾。脳腫瘍に伴う浮腫は dexamethasone で抑制されるが、これは glucocorticoid receptor を介した VEGF の発現抑制によることが報告されており²⁹⁾、同じ機序で Crow-深瀬症候群患者では、ステロイドの投与により VEGF は低下すると考えられる。

3. 皮膚症状

Crow-深瀬症候群の特徴的な皮膚症状として、軀幹、四肢近位部に多発性にドーム状の紫紅色の堅い小血管腫がある。組織学的には、glomeruloid hemangioma, cherry-type hemangioma, lobular capillary hemangioma, tufted nagiona-like lesion として報告されている^{30,31)}。Glomeruloid hemangioma は真の腫瘍ではなく、angiogenic な刺激に対する反応性の内皮の増殖によると考えられている。当然のことながら強力な angiogenic な生理活性を持つ VEGF は、その原因となる。もう 1 つの重要な所見である剛毛に関しては、VEGF を介した angiogenesis が毛髪成長をコントロールすることが明らかになっており、関連が強く示唆される³²⁾。そのほか臨床的には皮膚毛細血管の増殖がみられることがあり、VEGF が低下すると早期に消退する。

4. 臓器腫大

Crow-深瀬症候群では肝腫大、脾腫、腎腫大などの臓器腫大の頻度が高いが、剖検例での病理学的な記載は非常に少ない。肝臓の病理所見では sinusoid の拡大はあるが、肝細胞に特異的な変化はみられない^{33,34)}。肝機能検査では ChE 低値、低アルブミン血症など肝機能不全状態が特徴的である。脾臓に関しての病理学的な検討はなされていない。腎臓に関しては、特に本邦から詳細な腎生検による病理学的報告がなされている。Crow-深瀬症候群の腎病変の特徴は、membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)-like changes と呼ばれる糸球体病変であり、そのほかにメサンギウムや血管病変もみられる³⁵⁾。腎病変を呈した Crow-深瀬症候群患者において、Nakamoto ら³⁵⁾ は VEGF を測定した 26 例中 24 例 (92.3%) で VEGF の上昇を認め、病態に関与する可能性を強く指摘している。これらの臓器病変と VEGF の関連についての報告がほとんどないため、筆者らは次のような実験を行った。

浮腫 [高 VEGF 血症マウス]



VEGF 産生ヒト neuroblastoma 移植部位

	高 VEGF	対照
血清 VEGF 濃度 (pg/ml)	3,356	0
腫瘍重量 (g)	3.55	0
脱血量 (ml)	4.2	1.1
肝重量 (g)	2.55	1.88
脾重量 (g)	0.32	0.14
腎重量 (g)	0.43	0.36
肺重量 (g)	0.16	0.17
心重量 (g)	0.18	0.16

Fig. 2 高 VEGF 血症ヌードマウスでの浮腫と臓器腫大

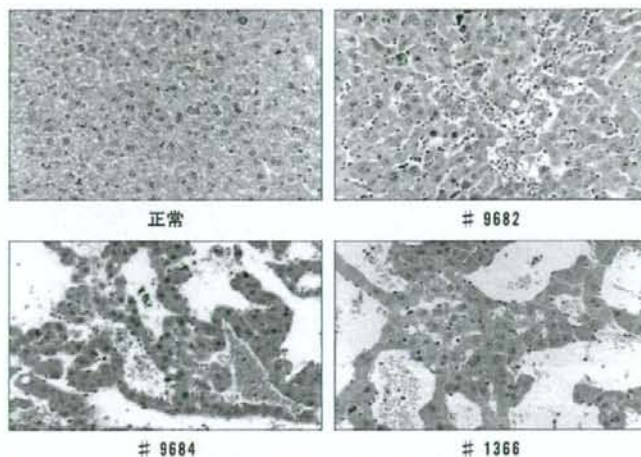


Fig. 3 正常および高 VEGF 血症ヌードマウスの肝組織所見 (HE×400)

III. VEGF 産生 glioblastoma を移植して作製した高 VEGF 血症ヌードマウス

筆者らは VEGF 産生腫瘍を移植することにより、高 VEGF 血症をきたすヌードマウスを作製し、その病理所見を Crow-深瀬症候群の剖検所見と比較することで、VEGF の病態への関与を検討した。VEGF を産生するヒト glioblastoma multiforme を移植したヌードマウスを(財)実験動物中央研究所より供与していただき、その腫瘍をヌードマウスに継代し血清 VEGF を測定するとともに、3匹で各臓器の病理標本作製した。その結果、腫瘍を移植したヌードマウスは移植後2カ月頃より弱り始め、3カ月以内にほとんどが死亡した。腫瘍移植後2～3カ月の間に測定した血清 VEGF 濃度は3,000～30,000 pm/ml (剖検マウスでは3,550, 3,063, 4,462)と著明に増加していた。抗 VEGF 抗体を用いた Western blot にて、ヌードマウス血清中の VEGF isoform

は、移植した腫瘍が産生するもの、および Crow-深瀬症候群でのものと同じ VEGF165 が優位であり、Crow-深瀬症候群の動物モデルとなりうると考えられた。ヌードマウスでは、循環血漿量は対照群の2～6倍に増加し、また剖検時に皮下の浮腫が著明であった。臓器腫大は肝臓(対照群の1.3～1.5倍)、脾臓(同1.9～2.7倍)、腎臓(1.1～1.3倍)にみられたが、その他の臓器では明らかではなかった(Fig. 2)。病理所見(HE染色)では、肝臓、脾臓、腎臓に以下のような明らかな病変が認められた³⁶⁾。

1) 肝臓病理所見

肉眼的腫大、sinusoid の著明な拡張と相対的肝細胞の減少(periosis hepatis)。グリソソ鞘の変化、肝細胞自体の変性はみられない(Fig. 3)。

2) 脾臓病理所見

肉眼的腫大、血管腔の著明な拡大、リンパ濾胞の減少、髄外造血における megakaryocyte の増加がみられた(Fig. 4)。

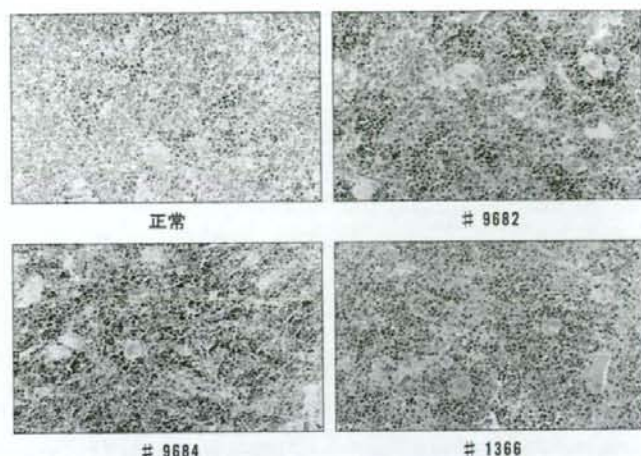


Fig. 4 正常および高 VEGF 血症ヌードマウスの脾組織所見 (HE×400)

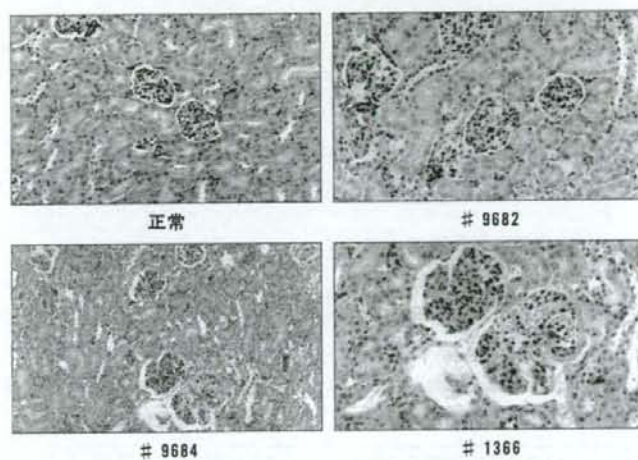


Fig. 5 正常および高 VEGF 血症ヌードマウスの腎組織所見 (HE×400)

Table 3 腎病理所見の比較

	nude mouse	patients
腎糸球体の腫大	あり	あり
糸球体毛細血管拡大	著明	軽度
基底膜の肥厚	なし	軽度あり
mesangium area の拡大・肥厚	～軽度	あり
毛細血管内皮の TM 染色性亢進	—	あり

3) 腎臓所見

糸球体の著明な腫大, capillary (特に糸球体内) の拡大と sinusoid 様に血管内皮細胞の増殖, mesangium matrix の増殖があった (Fig. 5)。

4) その他の臓器

肺, 心臓, 膵臓, 小腸, 脳, 末梢神経には明らかな異常は認められなかった。鹿児島大学の Crow-深瀬剖検標本の病理所見では, 肝臓, 膵臓, 腎臓にその程度は軽いものの, 同様の病理変化が認められた。特に筆者らが作製した高 VEGF 血症ヌードマウスの腎病変は, これまで Nakamoto らが報告していた CSF の腎病変と酷似していた²⁹⁾ (Table 3)。今後, 臓器病変の形成に VEGF がどのように関連しているのかを, より多数の剖検例で詳細に検討する必要がある。

IV. その他の症候・症状

内分泌障害はCrow-深瀬症候群において頻度が高く、かつ多彩である。内分泌異常には性腺機能異常（陰萎、女性化乳房、無月経あるいは月経不順）、耐糖能異常、甲状腺機能低下が多くみられるが、この内分泌異常の病態・機序はまったくわかっておらず、VEGFとの関連も不明である。

乳頭浮腫は、本邦では欧米に比して高率にみられる。また、ときにchoroidal neovascularizationがみられることも報告されている³⁷⁾。糖尿病の網膜症では前眼房中のVEGF濃度が高く、このために網膜の血管新生が促進され、網膜症が発症、進行することが知られている。本症候群における血管新生にもVEGFが関連していることが十分考えられる。一方、乳頭浮腫とVEGFとの関連は明らかではない。筆者らの検討では髄液中のVEGFは高値を示しておらず、また血液脳関門は血液神経関門に比較してバリアー機能はより強固であり、本症候群で脳浮腫もみられないことからバリアーの開大によるとは考えにくい。髄液蛋白の上昇はほぼ全例で増加しており、おそらく、脊髄神経根の病変を反映していると考えられる。

M蛋白血症はCrow-深瀬症候群のもう1つの重要な検査所見であるが、病態への直接の関与はいまだ明らかではない。これまでCrow-深瀬症候群のM蛋白を神経内に注射しても末梢神経障害は起こっていない。M蛋白もVEGFも同じ形質細胞で産生されると考えられるが、この両者はそれぞれ独立して産生されている¹⁰⁾。さらにAPBSCT治療を行った症例の中には、M蛋白の消失を伴わずに臨床症状および血清VEGF値が著明に改善する例が報告されている³⁸⁾。

最近、重症化や予後との関連で肺高血圧症、うっ血性心不全や心筋症、大血管の閉塞が注目されている。2004年の全国調査でも、心血管合併症が28%に、脳血管合併症が17%に認められている。心血管合併症の中で、特にVEGFとの関連が強く示唆される肺高血圧症は17%にみられている。Lespritら³⁹⁾は20例中5例で肺高血圧症を認め、Crow-深瀬症候群の主要症候の1つに挙げている。この肺高血圧症の原因として、彼らはIL-1 β 、IL-6、TNF- α などのサイトカインを挙げているが、筆者らの肺高血圧を示した症例ではIL-1 β 、IL-6、TNF- α が正常でVEGFのみが著しい高値を示し、治療によるVEGFの正常化とともに肺高血圧症が改善しており、VEGFと肺高血圧症の発症との関連を示唆している⁴⁰⁾。また大血

管の閉塞が重要であることを指摘したのもLespritら⁴¹⁾で、その後心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症などの報告が相次いでいる。筆者らの全国調査でも、脳血管合併症の86%は脳梗塞である。

V. Crow-深瀬症候群の治療とVEGF

治療は孤発性の病変であれば、切除あるいは放射線治療で改善し、VEGFも正常化する。多発性病変の場合、ステロイドの投与で一時的に症状の改善とVEGFの低下がみられる。他方、治療の標的はM蛋白やVEGFを産生する異常な形質細胞で、標準的治療法としてメルファラン・プレドニゾン(MP)療法が従来用いられ、その長期の有効性も報告されている⁴²⁾。しかしMP療法による血清VEGFの減少は一過性で、神経症状の改善も不十分である。また長期的には骨髄抑制のため治療の継続が困難となることも少なくない。最近、自己のAPBSCTを併用した高用量の化学療法が、Crow-深瀬症候群に有効であることが次々と報告されている^{38,43-45)}。Kuwabaraら⁴⁶⁾は、本治療を行った症例では、急速に血清VEGF値の低下とともに臨床症状の著明な改善を認めている。特記すべきことはAPBSCT治療で、これまでのMP療法では改善に乏しかった末梢神経症状が短期間に著明に改善することである。筆者らも完全な四肢麻痺を呈した症例が、本治療法により1年あまりで装具を用いながら自力歩行が可能となった症例を経験している。このことは、Crow-深瀬症候群における末梢神経障害のかんりの部分は可逆的であり、それにはVEGFが強く関与していることを示しているように思われる。また最近、7年後に再発を示した症例が報告されたが、その際も症状の再発に先立って血清VEGFが再度上昇することが明らかになっており、これらの治療の有効性のよい指標になると考えられる⁴⁶⁾。

一方、抗VEGF作用のあるthalidomide⁴⁷⁾やlenalidomide⁴⁸⁾が有効であったという症例報告がある。抗VEGFモノクローナル抗体であるbevacizumabについては、有効であったという報告と無効という報告に分かれている^{49,50)}。これはステロイドと同様に高濃度で持続性でなければ、十分にはVEGFを抑えきれないかも知れない。しかしAPBSCTの適応とならない骨髄抑制患者や高齢者ではVEGFをターゲットとした、このような分子標的治療は重要な治療手段と考えられる。

おわりに

最近、難治性で予後不良と考えられてきた Crow-深瀬症候群の病態が VEGF を中心に、少しずつ明らかになってきつつあるが、いまだ全体像を説明できるまでには至っていない。しかし、APBSCT などの画期的な治療法の出現により、Crow-深瀬症候群がもはや致死性、難治性の疾患でなくなる日も近いように思われる。

文 献

- Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, et al: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **59**: 311-322, 1980
- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, et al: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* **34**: 712-720, 1984
- Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJM: POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome. *Am J Med* **97**: 543-553, 1994
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lancy MQ, Rajkumar SV, Themeau TM, et al: POEMS syndrome: definition and long-term outcome. *Blood* **101**: 2496-2506, 2003
- 有村公良, 橋口照人, 梅原藤雄: Crow-Fukase 症候群と VEGF. *神経進歩* **47**: 545-554, 2003
- Dispenzieri A: POEMS syndrome. *Blood Rev* **21**: 285-299, 2007
- 有村公良, 納 光弘, 上原明子, 橋口照人, 吉良潤一, 他: Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生科学研究費補助金, 免疫性神経疾患に関する調査研究班, 平成 16 年度総括・分担報告書, 2005, pp141-144
- Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, et al: Overproduction of cytokines imbalanced by their antagonists in POMS syndrome. *Blood* **87**: 1458-1465, 1996
- Hitoshi S, Suzuki K, Sakuta M: Elevated serum interleukin-6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease. *Intern Med* **33**: 583-587, 1994
- Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I: Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* **347**: 702, 1996
- Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Sauvesie B, et al: Growth factors in POEMS syndrome: evidence for marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* **40**: 786-787, 1997
- Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, et al: Overproduction of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* **21**: 1390-1397, 1998
- 有村仁志, 渡邊 修, 有村公良, 丸山征郎, 法化図陽一: Vascular endothelial growth factor (VEGF) の上昇を認めた POEMS 症候群の 2 症例. *臨床神経* **37**: 817-823, 1997
- Nakajima H, Ishida S, Furutama D, Sugino M, Kimura F, et al: Expression of vascular endothelial growth factor by plasma cells in the sclerotic bone lesion of a patient with POEMS syndrome. *J Neurol* **254**: 531-533, 2007
- Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, et al: Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* **23**: 2370-2378, 1999
- 中原啓一, 法化図陽一, 佐野雄二, 新名主宏一, 井形昭弘: Crow-Fukase 症候群; 補体系および血液凝固系の異常の検討. *臨床神経* **25**: 755-759, 1985
- Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP, Papadopoulos-Sergiou A, Peruzzi CA, et al: Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the alphavbeta 3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol* **149**: 293-305, 1996
- Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T: Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* **26**: 189-193, 2002
- Sobue G, Doyu M, Watanabe M, Hayashi F, Mitsuma T: Extensive demyelination changes in the peripheral nerves of Crow-Fukase syndrome: a pathological study of one autopsied case. *Acta Neuropathol* **84**: 171-177, 1992
- Umehara F, Izumo S, Zyounosono M, Osame M: An autopsied case of the Crow-Fukase syndrome: a neuropathological study with emphasis on spinal root. *Acta Neuropathol* **80**: 563-567, 1990
- 有村公良: Crow-Fukase 症候群と VEGF. *臨床神経* **38**: 84-85, 1999
- Kanda T, Iwasaki T, Yamawaki M, Tai T, Mizusawa H: Anti-GMI antibody facilitates leakage in an in vitro blood-nerve barrier model. *Neurology* **55**: 585-587, 2000
- Michizono K, Umehara F, Hashiguchi T, Arimura K, Matsuura E, et al: Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9, and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome. *Neurology* **56**: 807-810, 2001
- 有村公良: Crow-Fukase 症候群の発症機序と VEGF. *臨床神経* **41**: 1144-1145, 2001

- 25) Saida K, Ohta M, Kawakami H, Ohta M, Iwamura K: Cytokines and myelin antibodies in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* **19**: 1620-1622, 1996
- 26) Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, et al: Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* **128**: 1911-1920, 2005
- 27) Endo I, Mitsui T, Nishino M, Oshima Y, Matsumoto T: Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. *Intern Med* **41**: 1196-1198, 2002
- 28) Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, Wuensch D, Magner M, et al: Lower-extremity edema associated with gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor. *Ann Intern Med* **132**: 880-884, 2000
- 29) Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, et al: Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. *J Clin Invest* **98**: 1400-1408, 1996
- 30) Chan JK, Fletcher CD, Hicklin GA, Rosai J: Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol* **14**: 1036-1046, 1990
- 31) Tsai CY, Lai CH, Chan HL, Kuo Tt: Glomeruloid hemangioma - a specific cutaneous marker of POEMS syndrome. *Int J Dermatol* **40**: 403-406, 2001
- 32) Yano K, Brown LF, Derman M: Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* **107**: 409-417, 2001
- 33) 齊藤光典, 平山恵造, 榎林博太郎, 朝永正徳, 桑原紀之: 皮膚色素沈着・剛毛・疣状腫瘍・浮腫・うっ血乳頭・全身リンパ節腫脹・肝腫大・耐糖能低下・陰萎・単クローン性 IgG 増加・孤立性骨髄腫を伴う多発性神経炎の 1 剖検例. *神経内科* **7**: 543-547, 1977
- 34) 才川貞厚: PEP 症候群 (皮膚色素沈着, 浮腫, plasma cell dyscrasia を伴う多発性神経炎) の成因に関する研究. *鹿児島大学医学部雑誌* **32**: 219-243, 1980
- 35) Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Miura AB: A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 2370-2378, 1999
- 36) Arimura K, Hashiguchi T: Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: *Current Topics in Neuroimmunology*, Tabira T, Yamamura T, Kira J (eds). Medimond, Bologna, 2006, pp241-246
- 37) Diduszyn JM, Quillen DA, Cantore WA, Gardner TW: Optic disk druzen, peripapillary chorioidal neovascularization, and POEMS syndrome. *Am J Ophthalmol* **133**: 275-276, 2002
- 38) Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, et al: Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol* **80**: 397-406, 2008
- 39) Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, Soubrier M, Zuber M, et al: Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* **157**: 907-911, 1998
- 40) Niimi H, Arimura K, Jonosono M, Hashiguchi T, Kawabata M, et al: VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* **39**: 1101-1104, 2000
- 41) Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, Belec L, Paris D, et al: Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome? *Medicine* **75**: 226-232, 1996
- 42) Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I: Long term melphalan-prednisolon chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **63**: 385-387, 1997
- 43) Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fernandez JP: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* **99**: 3057-3059, 2002
- 44) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* **104**: 3400-3407, 2004
- 45) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* **66**: 105-107, 2006
- 46) Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L, Barbui T, Ciano C, et al: POEMS syndrome: relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscul Disord* **17**: 980-982, 2007
- 47) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O: Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* **76**: 66-68, 2004
- 48) Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML: Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* **110**: 1075-1076, 2007
- 49) Badros A, Porter N, Zimrin A: Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* **106**: 1135, 2005
- 50) Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T: Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* **46**: 311-313, 2007

症例報告

介護従事者にみられた水痘脊髄炎

鈴木(武井)真理子¹⁾ 林 祐一¹⁾ 木村 暁夫¹⁾
 永澤 守²⁾ 香村 彰宏¹⁾ 櫻井 岳郎¹⁾
 田中 優司¹⁾ 保住 功¹⁾ 犬塚 貴¹⁾

A Case of Varicella Myelitis for Nursing Care Worker

Mariko Takei-Suzuki¹⁾, Yuichi Hayashi¹⁾, Akio Kimura¹⁾,
 Mamoru Nagasawa²⁾, Akihiro Koumura¹⁾, Takeo Sakurai¹⁾,
 Yuji Tanaka¹⁾, Isao Hozumi¹⁾, Takashi Inuzuka¹⁾

Abstract

Varicella myelitis is very rarely observed in healthy adult. We report the case of 25-year-old nursing care worker who suffered from chickenpox for the first time. Approximately 2 weeks prior to the development of the symptoms, she cared for an old man who suffered from herpes zoster. She was admitted to our hospital, and she complained of weakness and paresthesia in the lower limbs. Subsequently, she experienced vesicorectal disorders: this was followed 5 days later by the appearance of a rash. Spinal T₂-weighted MR images showed a high-intensity lesion in the spinal cord at the level of Th9/10, and both IgM-type anti-VZV antibodies and VZV-DNA were present in her cerebrospinal fluid. Treatment comprising a combination of acyclovir at 1,500 mg/day for 14 days and γ -globulin with high titer of IgG-type anti-VZV antibodies at 5 g/day for 5 days result in remarkable improvement. She was able to walk again. The high-intensity lesion in the spinal T₂-weighted MR images disappeared. Urinary dysfunction disappeared completely after 5 months. Care persons without anti-IgG antibodies against VZV are at a high risk of contracting varicella infection. Guidelines for infection control in home care, as well as hospitals, are necessary for caregivers.

(Received: February 3, 2007, Accepted: September 18, 2007)

Key words : varicella-zoster virus, varicella, myelitis, spinal MRI, nursing care worker

はじめに

近年、小児期に水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) に感染する機会が少なくなっているため、成人の水痘発症は増加の傾向にある。また一般的に成人発症の水痘は、肺炎を合併するなど、小児例に比して重篤になりやすい^{1,2)}。

われわれは、水痘発症5日後に高度な対麻痺、膀胱直腸障害を呈し、5カ月後に回復した水痘脊髄炎の1成人例を経験したので報告する。

I. 症 例

〈患者〉25歳、女性、介護福祉士

主訴 両下肢筋力低下による歩行困難、排尿・排便

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine

2) 美濃市立美濃病院内科 Department of Internal Medicine, Mino City Hospital

【連絡先】林 祐一＝岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野[〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1] Yuichi Hayashi, Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1, Yanagido, Gifu-city, Gifu 501-1194, Japan

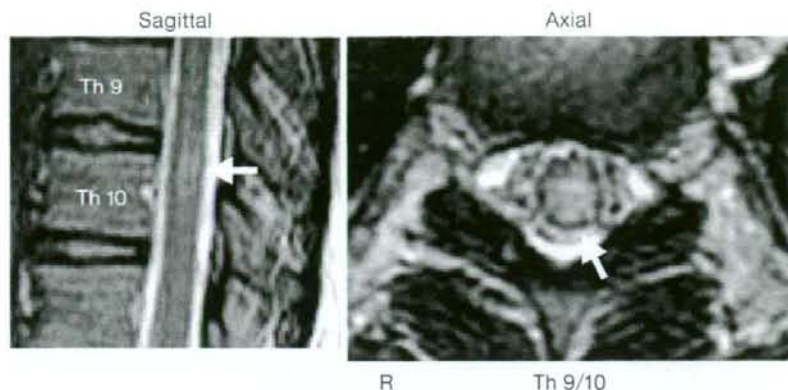


Fig. 1 Spinal MRI

Spinal T₂-weighted MR images (axial slice: TR 3,600; TE 94, sagittal slice: TR 3,000; TE 102) show high-intensity lesion in the spinal cord at the level of Th 9/10.

障害

家族歴 特記すべきことなし

既往歴 18歳：虫垂炎，22歳：声帯ポリープ切除，水痘罹患の既往はなし

現病歴 生来健康で，介護福祉士として主に在宅療養者の介護に従事していた。2006年7月中旬から下旬頃，体幹部に帯状疱疹様の発疹を呈していた高齢者の介護を担当していた。8月上旬，顔面，体幹，四肢に水疱が出現した。その翌日より，39°C台の発熱を認め，近医で水痘と診断された。水痘発症4日目より，腰背部に強い痛みを生じ，5日目より急速に両下肢筋力低下が進行し，歩行困難となった。また同時に尿意，便意の消失を認めたため当科に入院した。

入院時現症 身長147 cm，体重44 kg，血圧125/72 mmHg，脈拍89回/分・整，体温39.5°C，顔面および軟口蓋，体幹，四肢に散在する水疱を認めた。心肺腹部の理学的所見に異常はなく，浮腫はみられなかった。神経学的には，意識清明で脳神経領域に異常は認めなかった。運動系では，両下肢筋力低下（遠位，近位ともMMT 1レベル）があり，両下肢の腱反射消失を認めたが，病的反射は認めなかった。自律神経系では，尿意，便意は共に消失し，尿閉，便秘の状態であった。感覚系では，L2以下の両下肢錯覚を認め，軽く触れただけで痛みとして感じる状態であり，振動覚検査は評価不能であった。小脳系に異常はなかった。項部硬直を認めたが，Kernig徴候は陰性であった。

検査所見 白血球は6,000/ μ lで分画に異常はなかったが，血沈は29 mm/hと中等度促進し，CRPは1.38 mg/dlと軽度陽性を認めた。肝機能，腎機能，電解質を

含めて異常を認めなかった。抗核抗体，リウマチ因子，抗DNA抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体はすべて陰性であった。感染症については，梅毒，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HTLV-1抗体，抗HIV-1/2抗体はすべて陰性であった。血清ウイルス抗体価については，抗VZV-IgM抗体（EIA法）は9.6 MI（基準値<1.0 MI）と陽性で，抗VZV-IgG抗体（EIA法）は26.0 GI（<1.0 GI）であった。また髄液検査では，細胞数387/ μ l（単核球363/ μ l，多核球24/ μ l），蛋白279 mg/dl，糖43 mg/dlと単核球優位の細胞数増多と蛋白上昇，糖の低下がみられた。髄液中の抗VZV-IgM抗体（EIA法）は，2.4 MI（<1.0 MI）と陽性で，抗VZV-IgG抗体（EIA法）は，2.0 GI（<1.0 GI）であった。また髄液中のVZV-DNA（PCR法）は陽性を示した。脊髄MRIでは，第9/10胸椎体レベルに脊髄の腫大とT₂強調画像で同部位に異常高信号域を認めた（Fig. 1）。また，頭部MRIでは異常所見を認めなかった。

入院後経過 水痘感染の既往がなく，全身に散在する水疱を生じ，血清抗VZV-IgM抗体の上昇を認めたことから水痘と診断した。また水痘発症5日後より神経症状をきたし，髄液の抗VZV-IgM抗体が陽性でかつPCR法でVZV-DNAが陽性であり，画像上，胸髄に異常信号を認めたことから水痘による脊髄炎と診断した。アシクロビル1,500 mg/日を14日間， γ -グロブリン（ポリグロビンN^註）5 g/日を5日間，二次感染予防のため抗生物質を併用した。入院後第5病日（以下，第5病日）には解熱し，第7病日には筋力に改善がみられ，ベッドから車

註）ポリグロビンNは現在，製造，販売中止となっている。

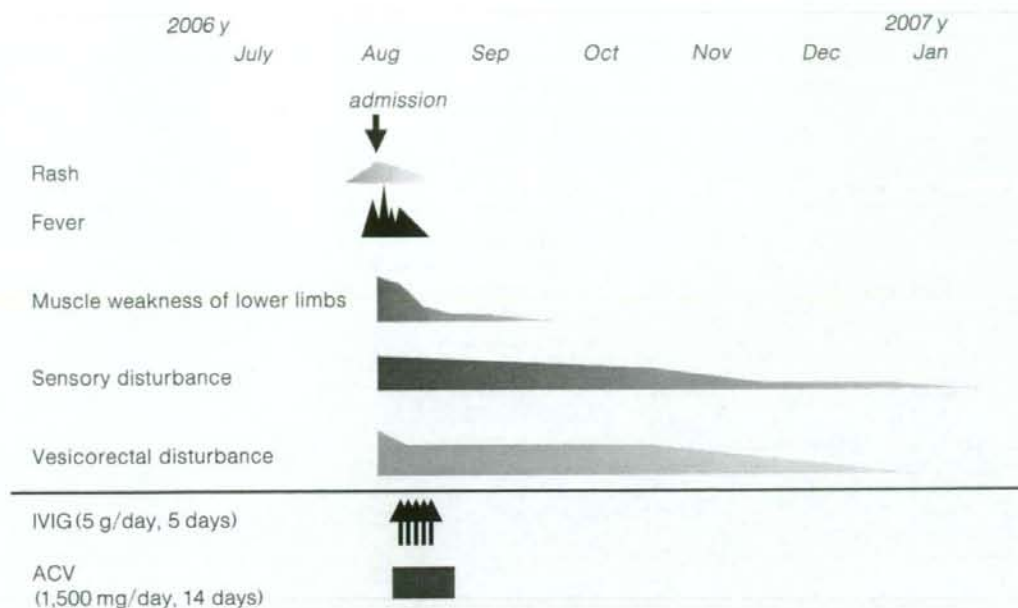


Fig. 2 Clinical course

Neurological complications began 5 days after following the appearance of rash. [Abbreviation] ACV: acyclovir, IVIG: intravenous immunoglobulin.

椅子にやっと移乗できる程度になった。感覚障害についてもやや改善し、両足底部に限局した痛覚過敏およびL2以下のしびれ感へと変化した。排便障害は数日で改善したものの、排尿障害は遷延し、尿閉が続いていたので膀胱内にバルーンカテーテルを留置し、家族の希望もあり、近医に転院した。その後は、近医でリハビリテーションを行い、第14病日には、手すりを用いれば歩行可能となった。第20病日には、手すりにつかまれば階段を昇れるようになったので近医を退院した。発症から1カ月後には手すりがなくても歩行可能となった。感覚障害については、L2以下のしびれ感が続いていたものの、発症から約1カ月後には、しびれ感が半減し、次第に足趾に限局するようになり、発症5カ月後では、両足の第5趾に限局した軽度のしびれ感を残すのみとなった。一方、排尿障害についてはその後も遷延し、定期的自己導尿を行っていたが、発症から5カ月後には軽快した(Fig. 2)。

II. 考 察

水痘はVZVの初感染によって起こる感染症で、帯状疱疹は、VZVの再活性化により起こるため、同じVZVに関連した脊髄炎ではあるが、発症機序の観点から両者

の呼称を区別している¹⁾。本邦の過去の水痘脊髄炎の報告はすべて小児例^{1,2)}であるが、帯状疱疹に伴う脊髄炎は成人例を中心に本邦でも報告が散見されている³⁾。

本邦では、9割強の人が幼小児期に水痘を発症またはVZVに不顕性感染しているといわれており、成人でVZVに初感染することは稀であった。しかし近年、社会環境の変化などから、小児期にVZVに感染する機会が少なくなっており、成人になって初感染する可能性が高まり、水痘の5%を占めるまでになった²⁾。

水痘に神経症状を合併する頻度は、0.01~1.5%¹⁾といわれており、本邦の小児水痘の神経合併症の報告のほとんどは脳炎、小脳失調である。また脊髄炎は稀であり、神経症状を合併した小児水痘の4.2%と報告されている¹⁾。また神経症状合併と発症年齢の関係については、小脳失調は主に乳幼児期が多いのに対し、脳炎、脊髄炎は、幼児期から学童期に起こり、中枢神経系の障害であっても年齢により障害部位に差がみられた¹⁾。また、小児例に比べ、成人例では広範な神経障害を呈するといわれている²⁾ものの、成人水痘の神経合併症の頻度や脊髄炎の頻度については明らかではない。1935年、Underwood⁴⁾は、32歳女性、34歳男性の2例の成人水痘脊髄炎を報告し、成人にも起こりうる合併症として報告している。MRI登

Table 1 Varicella myelitis in healthy adult

Author(year)	Age/Sex	Symptoms/MRI findings	Therapy/Prognosis
Rosenfeld, et al (1993) ⁷⁾	18/F	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(Th3-) urinary disturbance /C4-5, Th2-8 multiple long lesions	ACV, mPSL /improvement after 14 days
Gilden, et al (1994) ⁸⁾	23/M	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(Th10-) urinary disturbance /no obvious findings of MRI	ACV, DXA /improvement after 7 days
Yang, et al (1994) ⁹⁾	22/M	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(C5-) urinary disturbance /MRI findings were not written	not written /improvement slowly(months)
Çelik, et al (2001) ¹⁰⁾	30/M	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(L1-) urinary disturbance /no obvious findings of MRI	ACV was not used /improvement after 1 month
Our case	25/F	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(L2-) vesicorectal disturbance /Th9-10 high intensity lesion	ACV, IVIG /improvement after 5 months

Varicella myelitis is very rarely observed in healthy adult: 4 cases have been reported previously. Earlier patients received combination therapy of acyclovir and intravenous steroid showed improved. [Abbreviation] ACV: acyclovir, mPSL: methylprednisolone, DXA: dexamethasone, IVIG: intravenous immunoglobulin.

場以降、18歳以上の健康な成人に発症した水痘脊髄炎は、渉猟し得た限りにおいて、これまでに4例の報告⁷⁻¹⁰⁾しかなく、すべて30歳以下の比較的若年症例である(Table 1)。水痘脊髄炎の予後については、小児例を中心に後遺症なく治癒する例が多く報告されている^{1,3,4,7,8,11)}が、本例では運動障害の回復に1カ月、排尿障害の回復に5カ月を要し、社会復帰の妨げとなった。

発疹出現から神経症状発症までの期間は、椎原¹⁾によれば、発疹後10日以内に神経症状を発症することが多いと報告されており、本例でも発疹5日後に神経症状が発症していた。

皮疹の分布においては、帯状疱疹に伴う脊髄炎の場合、免疫不全者を除けば皮疹を認める領域と、脊髄罹患部位がほぼ一致する例が多いのに対し、水痘脊髄炎では全身性の発疹であり、脊髄の障害部位とはまったく関係がないといえる。

治療は、アシクロビルに加え、γ-グロブリン製剤、副腎皮質ホルモンの投与が有効である。本例で使用したγ-グロブリン製剤のポリグロビンN[®]は、水痘に対する抗体価が高い製剤であり、アシクロビルと本剤を併用したほうがより効果的である。しかし、本例を含めた成人水痘脊髄炎5例⁷⁻¹⁰⁾(Table 1)を検討してみると、症状、

重症度はほぼ同じであるものの、ステロイドを早期から用いた症例では、回復が1~2週間と早い傾向^{7,8)}がみられた。本例では、アシクロビルおよびγ-グロブリンの投与により運動症状の劇的な回復がみられたため、ステロイドの使用を見合わせた。全経過からは排尿障害が遷延した1つの要因となっていた可能性は否定できない。

われわれは、院内感染対策ガイドラインに則り、治療・ケアにあたったが、ガイドラインは病院内で適応されることを想定しており、在宅医療・介護の現場では、感染対策は徹底されていない。したがってこのような症例が再び起こらないよう、介護者への感染症に関する知識の啓蒙ならびにワクチン接種など感染対策が重要である。

結 語

- 1) 介護従事者に発症した水痘脊髄炎の1例を報告した。
- 2) 在宅医療・介護の現場においても、ワクチンの接種などの感染対策、介護者への感染症に関する知識の啓蒙が重要である。

謝辞

本例の感染対策につきましてご教授いただきました岐阜大学医学部附属病院生体支援センター村上啓雄先生に深謝いたします。また、在宅医療・介護現場における感染対策の現状などにつきましてご意見を賜りました宮坂医院 宮坂圭一先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第201回日本内科学会東海地方会（2007年2月10日、津）で発表した。

文 献

- 1) 椎原弘章: 水痘・帯状疱疹ウイルス, 脳と発達 25: 128-134, 1993
- 2) Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S: Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 9th ed, Public Health Foundation, Washington DC, 2006, pp171-175
- 3) 鈴木義之, 鈴木昌樹, 福山幸夫: 水痘の神経合併症について. 神経進歩 11: 887-896, 1967
- 4) 隅 清臣, 後藤まり子, 長浦智明, 杉田隆博, 塩見正司, 他: 水痘脳炎. 小児内科 13: 693-699, 1981
- 5) 福武敏夫: 水痘-帯状疱疹ウイルス脊髄炎. 神経内科 66: 422-430, 2007
- 6) Underwood EA: The neurological complication of varicella. Brit J Child Dis 32: 83-107, 177-196, 1935
- 7) Rosenfeld J, Taylor CL, Atlas SW: Myelitis following chickenpox: a case report. Neurology 43: 1834-1836, 1993
- 8) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstein EM, Stommel E, Swenson R, et al: Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. Neurology 44: 1818-1823, 1994
- 9) Yang CH, Yiang TG, Peng MY, Hsu GJ: Neurological complication of Varicella: A report of two cases. Chin Med J (Taipei) 53: 253-256, 1994
- 10) Çelik Y, Tabak F, Mert A, Çelik AD, Aktuğlu Y: Transverse myelitis caused by Varicella. Clin Neurol Neurosurg 103: 260-261, 2001
- 11) Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P: Infection of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 40: 72-84, 1997

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約（個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約）の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者（ドキュメントサプライヤー＝DS）が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約（自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用）分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
 (株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
 電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本（実物は直径17mm）

短 報

血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた
glioblastoma の 1 例六反田 拓¹⁾ 稲富雄一郎¹⁾ 米原 敏郎¹⁾
高橋 幸利²⁾ 平野 照之³⁾ 内野 誠³⁾

要旨：53歳の男性例を報告する。意識消失や地誌的障害の発作が計4回出現した。初発3カ月後の抗グルタミン酸受容体抗体（抗GluR抗体）が髄液IgG₂、血清IgM₂で陽性であり、臨床症状と合わせて辺縁系脳炎がうたがわれた。頭部MRIではT₂強調画像とFLAIRで脳梁膨大部から側頭葉内側白質にかけて高信号を呈し、側脳室周囲白質では、その一部が拡散強調画像で高信号を呈し、Gd-DTPAで淡く増強される病変をみとめた。発症4カ月後には右手の感覚障害も出現し、血清IgG₂が陽性となった。MRIで後角周囲白質病変はより強いリング上増強像を呈し、脳生検にてglioblastomaと診断された。

（臨床神経，48：497—500，2008）

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，glioblastoma，辺縁系脳炎，MRI

はじめに

抗グルタミン酸受容体（GluR）の一型である $\alpha 2$ 受容体に対する抗体はRasmussen脳炎、急性脳炎、非ヘルペス性非腫瘍性辺縁系脳炎患者の血清、髄液中から検出され、それらの疾患発症に自己免疫学的機序で関与していると考えられている^{1)~3)}。しかし一方で、本抗体陽性例の中に偽陽性例の報告もある⁴⁾。

今回、初期に臨床経過、抗GluR抗体陽性より辺縁系脳炎もうたがわれたが、MRI上はglioblastomaの画像所見を呈し、病理学的に同疾患の診断にいたった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳、男性、事務職。

主訴：意識消失、道がわからなくなる。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：第1病日、運転中に一時的に道がわからなくなった。第30病日頃、運転中に急に呼びかけに答えなくなり、同時に冷汗、蒼白が数分間出現した。第46病日、集會中に座り込み10分程意識消失し、冷汗が出現した。第53病日、車を運転中に数分間頭がぼろっとなり冷汗が出現した。これらの発作時の記憶はなかった。前医にておこなったMRIで異常を指

摘され、第92病日に当科に入院した。

入院時身体所見：身長166.4cm、体重63.3kg、体温36.5℃、血圧115/62mmHg、脈拍58/分、その他神経学的所見をふくめ特記事項なし。

検査所見：入院時の一般血液検査では異常はなく、血清中可溶性IL-2受容体、水痘帯状ヘルペス・単純ヘルペス・ヒトヘルペス6型・サイトメガロ・EBウイルスのIgM、G抗体価はいずれも有意な上昇をみとめなかった。第93病日の髄液検査では細胞数 $15/\mu\text{m}^3$ （リンパ球100%）、蛋白37mg/dl、糖69mg/dl（同時血糖93mg/dl）であった。髄液中単純ヘルペス、ヒトヘルペス6型、EBウイルスDNA-PCRは陰性であった。血清抗voltage-gated potassium channel抗体も陰性であった。抗GluR抗体を測定したところ髄液IgG₂、血清IgM₂が陽性であった（Table 1）。

第48病日の頭部CTでは異常所見はみとめなかった。第73病日の頭部MRIではT₂強調画像とFLAIRで脳梁膨大部から側頭葉内側白質にかけて高信号を呈し、側脳室周囲白質では、その一部拡散強調画像で高信号を呈し、Gd-DTPAで淡く増強される病変をみとめた（Fig. 1A~D）。脳梁膨大部は腫大し、脳梁膨大後溝は圧排され消失していた。

脳血流シンチでは側頭葉内側から脳梁部に軽度の血流増加をみとめたが、その他有意な所見はみとめなかった。脳波、胸部造影CTは異常なく、全身ガリウムシンチも脳の病変部に一致して集積をみとめる以外に異常はみとめなかった。

経過：第73病日を最後に発作はみとめず、第99病日に退

¹⁾ 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 [〒861-4193 熊本市近見5-3-1]

²⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

³⁾ 熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野

（受付日：2007年3月30日）

Table 1 Serial studies of anti-glutamate receptor antibody

	Serum				Cerebrospinal fluid			
	IgGe2	IgMe2	IgG82	IgM82	IgGe2	IgMe2	IgG82	IgM82
2005/10					+	-	-	-
2005/10	-	+	+	-				
2005/11	+	+	-	-	+	-	-	-

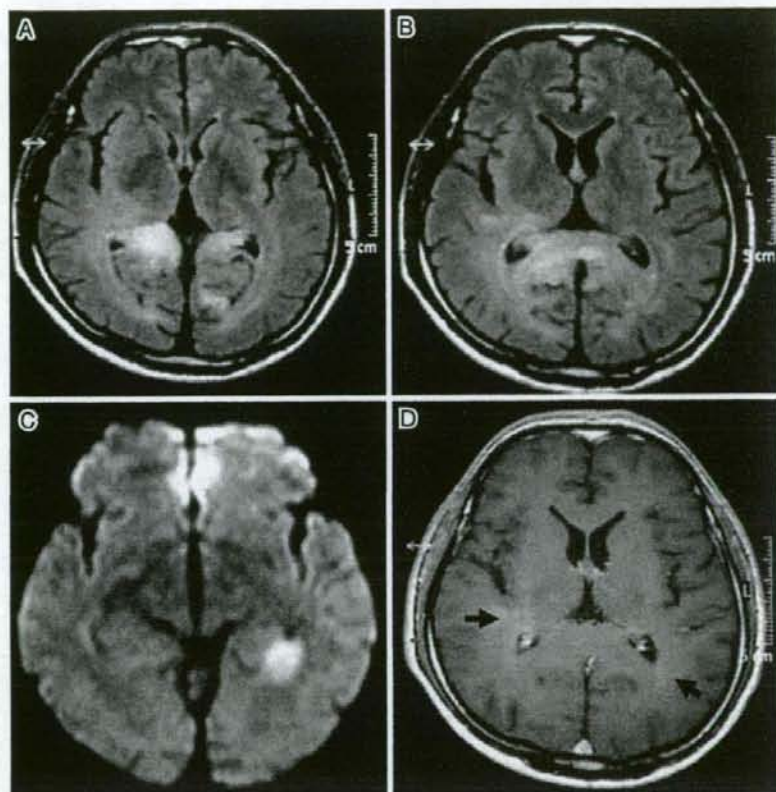


Fig. 1 MRI study 3 months after the first attack

Axial MRI of the brain demonstrated a high intensity area on FLAIR (A, B) images (L5T; TR 6,000 msec, TE 120 msec; VISART EX, Toshiba Medical, Tokyo) in the medial regions of the bilateral temporal lobes and splenium. Diffusion weighted (C) ($b = 1,000$) image revealed a high intensity area in the deep white matter beside the left posterior horn. A T1-weighted image with Gd-DTPA enhancement (D) (TR 500 msec, TE 15 msec) revealed multifocal enhanced lesions (arrows) and the retrosplenial sulci obliterated by the enlarged splenium.

院した。第110病日頃、意識が遠のくような発作があった。第126病日朝、路上運転中に10分程度道がわからなくなり、この時より右上下肢先端にしびれ感が出現した。第128病日に精査治療のため再入院した。

第113病日の髄液検査は細胞数 $42/\text{mm}^3$ 、蛋白 $48\text{mg}/\text{dl}$ 、第133病日の検査では $381/\text{mm}^3$ (リンパ球 89%)、蛋白 81

mg/dl であった。第133病日には血清抗 GluR 受容体 IgGe2 が陽性となった (Table 1)。また、同日の造影 MRI では前回の左後角周囲白質病変はより強いリング状の増強効果を呈していた。

第136病日に熊本大学病院脳神経外科にて、同病巣に対して定位的脳生検が実施され、病理学的に glioblastoma と診断



Fig. 2 Pathological findings of brain biopsy

Photomicrograph of the brain biopsy specimen (hematoxylin-eosin stain) revealed necrosis in the glioblastoma (arrows).

された (Fig. 2)。

その後放射線治療, 化学療法をおこなったが, 第 274 病日の頭部 MRI では脳梁部から両側側頭葉にかけて T₂ 強調画像と FLAIR の高信号病変の拡大をみとめ, 発症から約 1 年後に呼吸不全で死亡した。

考 察

本症例では初期の臨床経過, 抗 GluR 抗体陽性から当初は辺縁系脳炎もうたがわれたが, MRI 上は glioblastoma の画像所見を呈し, 病理学的に同疾患の診断にいたった。

症状は意識消失や地誌的障害の発作が計 4 回みとめられ, 発作時の記憶はなかった。これらは辺縁系脳炎としても矛盾しない経過であった^{10,11)}。

抗 GluR 抗体の経過としては, 第 99 病日に髄液 IgG₂, 血清 IgM₂ が陽性であったのに加え, 第 133 病日には血清 IgG₂ が陽性となっている。今回われわれがしらべたかぎりでは, glioblastoma の症例において抗 GluR₂ 抗体をふくめた自己抗体を産生するとの報告はみとめられなかった。このことは, 本抗体の関連が報告されている辺縁系脳炎を示唆する所見であったが, 本抗体の偽陽性例の報告もある⁴⁾。

本症例の画像所見は初期の MRI にて側頭葉白質のみならず脳梁部にも T₂ 強調画像高信号病変をみとめていた。辺縁系に限局するといわれる辺縁系脳炎の所見としては非典型的であり^{7,8)}, Glioblastoma で浸潤性増殖により, 脳梁腫大, あるい

は butterfly pattern を示すことがあることから, むしろ glioblastoma の可能性がうたがわれる所見であった。また本症例のように glioblastoma で初期に造影効果をとまわない急速に発育するものが報告されている⁹⁾, なお当時の当院では PET 検査をおこなえる体制はなかったが, もし PET 検査を施行できれば診断に有用であったと考えられた¹⁰⁾。

今回の症例により, 炎症性疾患に特異的であるとされている抗 GluR₂ 抗体が glioblastoma でも陽性となりうる事が示唆された。本抗体が初期に陽性であっても, 画像診断や経過観察から, 多角的かつ経時的に症例を観察する必要がある。なお本症例において glioblastoma と抗 GluR₂ 抗体の関連性は明らかにできなかった。今後本抗体の臨床的意義について, より多様な疾患・病態群に対する検討が望まれる。

文 献

- 1) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891-896
- 2) Takahashi Y: Infectious causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291-302
- 3) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利ら: 抗グルタミン酸受容体 2, 2 抗体を認めた非ヘルペス性脳炎の 1 例. *臨床神経* 2005; 45: 657-662
- 4) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子ら: てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clinical Neuroscience* 2006; 24: 219-221
- 5) 楠原智彦, 庄司敏史, 加地正英ら: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 1994; 34: 1083-1088
- 6) 佐藤 温, 島田幸彦, 河村 満ら: 地理的記憶障害を呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例 (会). *臨床神経* 1997; 37: 947
- 7) Urbach H, Soeder BM, Jeub M, et al: Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380-386
- 8) Asaoka K, Syouji II, Nishizaka S, et al: Non-herpetic Acute Limbic Encephalitis: Cerebrospinal Fluid Cytokines and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Internal Medicine* 2004; 43: 42-48
- 9) Cohen-Gadol AA, DiLuna ML, Bannykh SI, et al: Non-enhancing de novo glioblastoma: report of two cases. *Neurosurgical Review* 2004; 27: 281-285
- 10) 藤巻高光, 小淵正博, 北條俊太郎: Glioma の補助診断—PET 診断の有用性. *脳外誌* 2003; 12: 10-15

Abstract

A case of glioblastoma misdiagnosed initially due to positive finding of anti-glutamate receptor antibody

Taku Rokutanda, M.D.¹⁾, Yuichiro Inatomi, M.D.¹⁾, Toshiro Yonehara, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾, Teruyuki Hirano, M.D.³⁾ and Makoto Uchino, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Stroke Center, Saisaikai Kumamoto Hospital

²⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

³⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 53-year-old man was admitted to our hospital after suffering four attacks with loss of consciousness and/or topographic agnosia. Three months after the first attack, the cerebrospinal fluid analysis showed no abnormal findings. IgG-autoantibodies and IgM-autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ (GluRe2) were detected in cerebrospinal fluid and serum respectively. At that time, we diagnosed him as having limbic encephalopathy. Brain MRI revealed a high intensity lesion on T2-weighted and FLAIR images in the medial regions of the bilateral temporal lobes and splenium. A diffusion-weighted image revealed high intensity lesions which were also weakly enhanced by Gd-DTPA in the deep white matter beside the posterior horns. The patient then developed numbness in the right hand. The cerebrospinal fluid analysis, four months after the onset of the disease, exhibited slight pleocytosis and elevated protein. IgG-autoantibodies against GluRe2 were detected in the serum. The lesions beside the posterior horns were ring-like enhanced more strongly. Brain biopsy led to a diagnosis of glioblastoma. We suggest that patients with autoantibodies against GluRe2 should be carefully diagnosed with limbic encephalopathy associated with autoimmune mechanisms even if radiological findings are typical of the disease.

(Clin Neurol, 48: 497-500, 2008)

Key words: Anti-glutamate receptor antibody, glioblastoma, limbic encephalopathy, MRI

症例報告

Creutzfeldt-Jakob 病と類似の臨床経過を示した、
Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例櫻井 岳郎¹⁾ 田中 優司¹⁾ 香村 彰宏¹⁾ 林 祐一¹⁾
木村 暁夫¹⁾ 保住 功¹⁾ 米田 誠²⁾ 犬塚 貴¹⁾Case Report of a Patient with Hashimoto's Encephalopathy Associated with
Basedow's Disease Mimicking Creutzfeldt-Jakob DiseaseTakeo Sakurai¹⁾, Yuji Tanaka¹⁾, Akihiro Koumura¹⁾, Yuichi Hayashi¹⁾,
Akio Kimura¹⁾, Isao Hozumi¹⁾, Makoto Yoneda²⁾, Takashi Inuzuka¹⁾

Abstract

A 79-year-old female was admitted to our hospital because of unconsciousness and convulsion following mental deterioration. On admission, she exhibited myoclonic movement of the right side of the face and right fingers in addition to rigospasticity and tremors in the right arm and leg. Laboratory tests revealed hyperthyroidism with an increased anti-TSH-R antibody titer. In addition, an echogram indicated excessive blood flow at the thyroid; hence, the patient was diagnosed with Basedow's disease. Interestingly, the tests also revealed increased titer of anti-TPO antibody, anti-Tg antibody, and anti-NH₂ terminal of α -enolase (NAE) antibody; in addition, an EEG showed abnormal findings potentially indicating periodic synchronous discharge. Brain MRI showed cerebral atrophy, and brain ^{99m}Tc-ECD-SPECT images demonstrated an overall decrease in the accumulation of ^{99m}Tc in the cerebrum. The abovementioned findings are common to patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). We initiated treatment for hyperthyroidism with thiamazole and lugol, but this did not regain consciousness. Because she had anti-thyroid antibody was observed, we considered a differential diagnosis of Hashimoto's encephalopathy and, in fact, methylprednisolone pulse therapy alleviated her symptoms and normalized the EEG findings.

The condition in this case clinically mimicked CJD; therefore, the differentiated diagnosis is important because Hashimoto's encephalopathy is treatable disease.

(Received: June 1, 2007, Accepted: December 14, 2007)

Key words : Hashimoto's encephalopathy, Basedow's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, anti α -enolase antibodies

はじめに

橋本脳症は甲状腺自己抗体と臨床症状が相関する、自己免疫性の脳症と考えられている。意識障害、ミオクローヌスなど多彩な神経症状を示し、時に脳波で periodic synchronous discharge (PSD) 様の突発異常波を伴うこ

とから Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) と鑑別を要することがある。橋本脳症では、CJD と異なりステロイド治療などが有効であるため、その鑑別は非常に重要である。近年、橋本脳症では血清抗 N 末端 α -enolase (NAE) 抗体が高率に陽性であることから、その診断に有用と報告されている^{1,2)}。

また橋本脳症は基礎疾患として一般に橋本病を伴う

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野 [〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1] Department of Neurology and Geriatrics, Division of Neuroscience, Research Field of Medical Sciences, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan

2) 福井大学医学部第二内科 Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

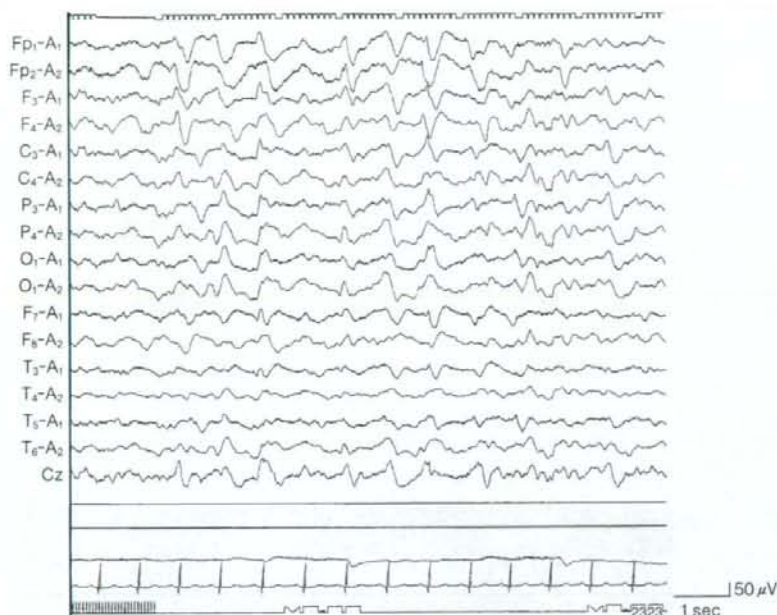


Fig. 1

The electroencephalogram (EEG) on admission at monopolar recording showed paroxysmal abnormal EEG like power spectral density (PSD) at monopolar recording.

が、時に Basedow 病を伴う報告もある³⁻⁵⁾。われわれは臨床症候と脳波所見が CJD に類似し、Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

I. 症 例

〈患者〉76 歳、女性

主 訴 意識障害、全身痙攣

既往歴 74 歳時に脳梗塞（左片麻痺）、症候性てんかん、数年前より、高脂血症、高血圧症にて近医通院中

家族歴 特記すべきことなし

現病歴 74 歳時に脳梗塞を発症し、左不全麻痺は残存したが独歩可能な状態であった。その頃から、時計が読めない、日付がわからないなどの認知障害があったが、意思疎通は可能で日常生活は自立していた。

76 歳時の 4 月頃から徐々に発語が減少し、寝たきりの状態となった。「ありがとう」「ごちそうさま、ご飯おいしかった」など数語の発語程度になった。5 月上旬、30 秒間ほどの全身性の強直性間代性痙攣を認め、近医に入院した。その後も意識障害（GCS E1V2M4）は遷延し、数回の痙攣発作を認めたため、6 月上旬当科に転院した。

入院時現症 身長 147 cm、体重 34 kg、体温 37.2°C、血圧 112/76 mmHg、脈拍 103/min。頸部リンパ節腫大、

扁桃腺部の発赤・腫張は認めなかった。眼球突出はなく、明らかな甲状腺腫大は認めなかった。心音、呼吸音に異常なく、腹部は平坦かつ軟であった。皮疹はなく、下腿浮腫も認めなかった。

神経学的所見では、意識レベルは GCS E1V2M4 で、呼びかけに対して時に「ハイ」と返事をするのみであった。脳神経領域では、瞳孔は左右同大で、対光反射は両側とも迅速であった。左共同偏視を認めた。運動系では、脳梗塞後遺症による左上下肢の筋力低下を認めた。頸部の rigidity、右上下肢の rigospasticity、右上下肢の振戦様不随意運動に加えて、顔面右側・右手指のミオクローヌス様不随意運動を認めた。四肢の腱反射は正常で、病的反射は認めなかった。感覚系、協調運動は不明で、髄膜刺激徴候は認めなかった。自律神経系では、明らかな異常を認めなかった。前頭葉徴候として、snout reflex、両側 palmomental reflex を認めた。

入院時検査所見 検血および一般生化学検査では、TSH 0.01 μ IU/mL 以下（正常 0.35~4.94 μ IU/mL）と低下し、freeT3 5.93 pg/mL（正常 1.71~3.71 pg/mL）、freeT4 2.16 ng/dL（正常 0.70~1.48 ng/dL）と上昇し、甲状腺機能亢進を認めた。抗 TPO 抗体 155 U/mL（正常 0.3 U/mL 以下）、抗 Tg 抗体 13.9 U/dL（正常 0.3 U/dL 以下）、抗 TSH-R 抗体 23.4%（正常 15% 以下）と上昇を認めた。抗核抗体、他の各種自己抗体（リ

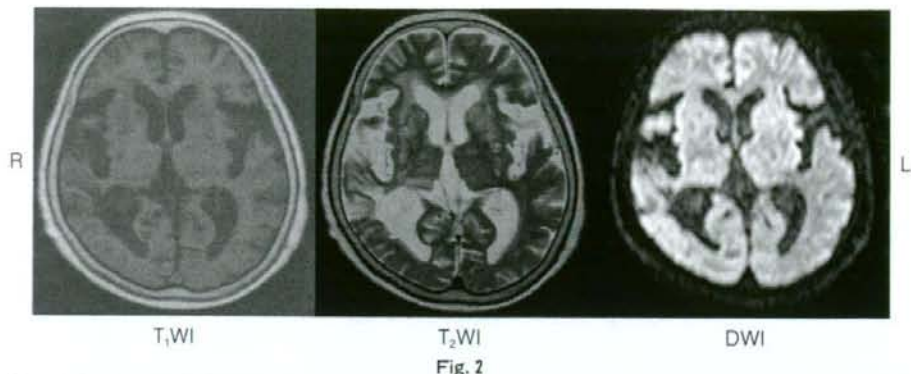


Fig. 2

T₁-weighted image (TR 522ms, TE 11ms) showed cerebral atrophy, and T₂-weighted image (TR 4,075 ms, TE 100 ms) showed high intensity at the periventricular lesion and basal ganglion. Diffusion-weighted image (TR 2,675 ms, TE 66 ms) demonstrated no high-intensity lesion.

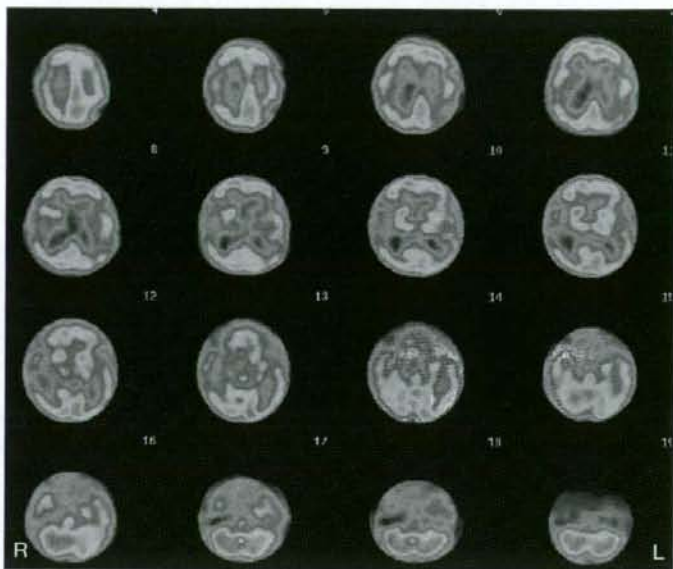


Fig. 3

Brain ^{99m}Tc-ECD-SPECT image on admission demonstrated an overall decrease in the accumulation of ^{99m}Tc in the cerebrum.

ウマチ因子, 抗DNA抗体, 抗Sm抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, P-ANCA, C-ANCA)は陰性であった。髄液検査では, 細胞数1/mm³(単核球), 蛋白24 mg/dL, 糖58 mg/dLと正常範囲であり, 髄液抗TPO抗体は0.3 U/mL以下であった。甲状腺エコー検査では, 甲状腺のび慢性の腫大と, 内部血流の著明な増加を認めた。これらの所見はBasedow病の診断ガイドラインで“確からしいBasedow病”に該当するものであった。

脳波では, 時にPSD様の異常波を認めた(Fig. 1)。頭部MRIでは, T₁WIで大脳の全体的な萎縮を認め, T₂WIで両側側脳室周囲白質, 基底核領域, 右側頭葉に高信

号域を認めた(Fig. 2)。DWIで有意な異常高信号域は認めなかった。Evans indexは0.3以下であり, 高位円蓋部の脳溝, くも膜下腔の狭小化は認めなかった。脳血流^{99m}Tc-ECD-SPECT(Fig. 3)では, 大脳皮質, 基底核領域を含む, 全体的な血流の低下を認めた。

入院後経過(Fig. 4) 入院時, 甲状腺機能亢進状態に対し, チアマゾール(15 mg/day), ルゴール(3 mL/day)を投与し, freeT₃は正常範囲内となったが, 症状の改善は認めなかった。甲状腺に対する自己抗体が検出され橋本脳症と診断し, 入院19日後よりステロイドパルス療法(methylprednisolone 1g/day×3days)と, 後療法として

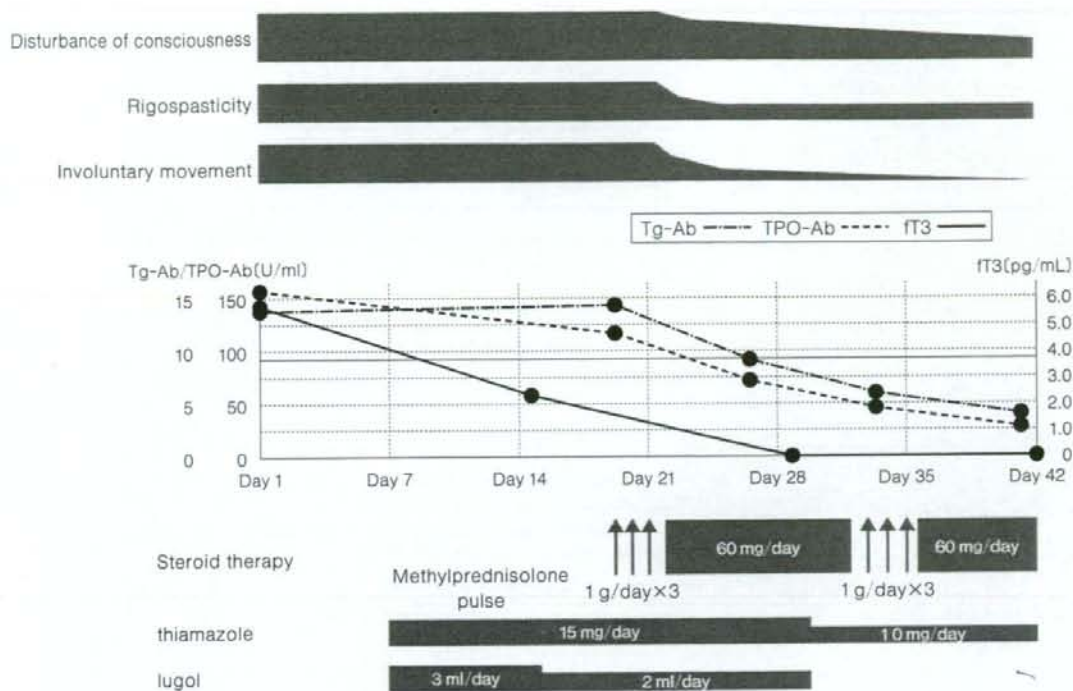


Fig. 4 Clinical course

Although we treated the patient with thiamazole and lugol, she didn't recover. She recovered rapidly after the initiation of steroid therapy.

経口プレドニンを60 mg/日から開始，漸減した。ステロイド治療開始3日目より意識レベルの改善を認め，名前，年齢を言うことができるようになり，自発語を認めるまでに改善した。また，右上肢のrigospasticityは軽減し，顔面右側・右上肢の不随意運動は消失した。ステロイドパルス療法後，抗甲状腺抗体の抗体価は低下傾向となった。ステロイド治療開始12日目の脳波では9 Hz前後の α 波を基礎波に認め，PSD様の異常波はまったく消失した(Fig. 5)。後に，治療前の患者血清中にNAEに対する抗体が免疫プロット法にて強陽性と確認された(Fig. 6)。なお，プリオン蛋白遺伝子ではcodon129 Met/Met, codon219 Glu/Gluの正常多型であり，髄液中14-3-3蛋白は陰性であった。

ステロイド療法による症状改善後，神経症候は不変であったため，2006年8月上旬，長期療養目的で転院となった。

II. 考 察

1966年Brainら⁶⁾が，橋本脳症について，甲状腺自己

抗体に関連する脳症として報告し，何らかの自己免疫機序を想定した。その後同様の報告が散見され，副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制剤が著効することが明らかとなった⁷⁾。

橋本脳症の臨床症状に関しては，急性ないし亜急性に進行する多彩な神経症状を呈する。意識障害(73.2%)，精神症状(50.4%)，知能低下(34.6%)，全身痙攣(66.1%)，不随意運動〔ミオクローヌス(33.9%)，振戦(様)不随意運動(26.0%)など〕がよく認められる⁷⁾。脳波では，76.3%で全般性徐波を認め，三相波，棘波，棘徐波，てんかん性脳波，突発性徐波を数%に認める⁷⁾。三相波の陰性波が鋭くなると鋭波徐波複合に類似した波形となることがあり，周期性同期性放電様所見が認められることがある⁸⁾。頭部CTないしMRI画像では，34.7%で非特異的な所見を伴うとされる⁷⁾。側頭葉，前頭葉優位の全般性脳萎縮が軽度認められることがある⁹⁾。SPECT検査では，93.3%で脳全体の低灌流所見が認められる⁷⁾。

一方，CJDの臨床症状に関して，急速に進行する認知症，ミオクローヌスを主に認め，数カ月で無動性無言になる。また，広範な中枢神経系の障害を示し，錐体路，