



中枢脱髄性疾患にはどのようなものがありますか

1. 脱髄性疾患とは

髄鞘 (myelin sheath) は中枢神経系・末梢神経系に存在する有髄神経の軸索 (axon) を取り巻く髄鞘形成細胞 (中枢神経系ではオリゴデンドログリア, 末梢神経系では Schwann 細胞) の細胞質で構成される **図 1**。髄節と髄節の間を Ranvier 絞輪と呼び、跳躍伝導に重要な役割を果たす。髄鞘の障害は Ranvier 絞輪の機能障害をきたし、伝導ブロックや伝導遅延による神経症状を引き起こす。脱髄疾患とは、この髄鞘が一次的に障害される疾患の総称である。

脱髄 (demyelination) は先天的に髄鞘形成不全をきたす dysmyelination といったん形成された髄鞘が何らかの原因で破壊される demyelination に分けられる。前者は主に遺伝性代謝異常や特定のタンパク形成不全によるものである。本稿では、脱髄性疾患、特に中枢脱髄性疾患に焦点を絞り、主な疾患と鑑別すべき疾患群について概説する。

2. 中枢脱髄性疾患のメカニズムによる分類

中枢神経の髄鞘が破壊されるためには、髄鞘自体の構成が内的要因により変性するか、外的要因により正常な髄鞘が攻撃を受け破壊される必要がある。要因はいくつかに分類できる。すなわち、①炎症、②ウイルス感染、③(後天性)代謝異常/中毒、④低酸素/虚血、⑤局所圧迫、などである **表 1**。これらの分類はしばしば互いにオーバーラップする。

1 炎症性脱髄

最も多い。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS)、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)、アトピー性脊髄炎 (atopic myelitis: AM)、中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination: CCPD)、Fisher 症候群 (Fisher syndrome: FS)/Bickerstaff 型脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE) などが挙げられる。各々の疾患については本誌の各論を参

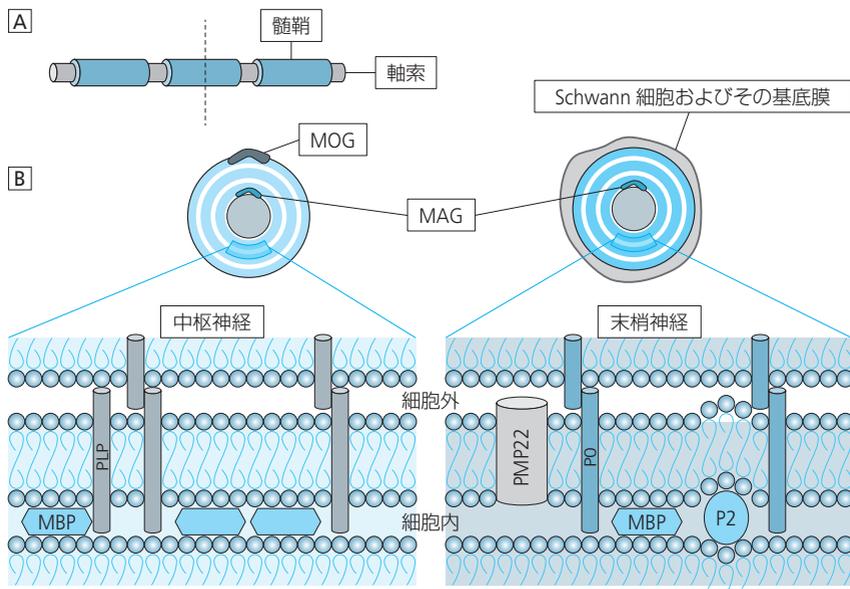


図1 有髄神経の髄鞘構成蛋白

A: 中枢、末梢神経ともに有髄線維は髄鞘に覆われている。

B: 中枢神経および末梢神経の断面構造 (A: 点線)。MBP は中枢・末梢神経ともに細胞質側に発現しているが、発現量は中枢神経に多い。末梢神経は最外層を Schwann 細胞の細胞質と基底膜に覆われている。

MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein, MAG: myelin-associated glycoprotein, PLP: proteolipid protein, MBP: myelin basic protein, PMP22: peripheral myelin protein-22

(山崎 亮, 吉良潤一. 先天異常/先天奇形 破壊性獲得性二次性障害 遺伝性脱髄性疾患. In: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 29 神経症候群. 第2版. IV. 日本臨床社; 2014. p331-5 より改変して転載)

照いただきたい。MS、NMO、ADEM は比較的頻度も多く日常診療でも遭遇する可能性がある。1つの局所病変では説明困難な多彩な神経症状を呈し、CTやMRIで多発性脳病変をみた際は必ず鑑別診断に挙げるべき疾患である。可能な限り中枢神経系の造影MRIを撮影し、病変部の時間的・空間的多発を確認できればMSの可能性が高まる。一方、すべての病巣が造影される、もしくは全く造影されない場合や、灰白質にも病変が及んでいる場合はADEMを疑う。中高年の女性で比較的大きな病巣や脳梁病変、脊髄の長大病変、視神経病変を認めた場合はNMOの可能性が高くなる。CCPDは中枢神経および末梢神経に脱髄病変を認める疾患である。MSもしくはCIDPの診断基準を満たす患者で、両上肢の振戦、

表 1 中枢脱髄性疾患のメカニズムによる分類

原因	代表的疾患
炎症性脱髄	多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 急性散在性脳脊髄炎, アトピー性脊髄炎, 中枢末梢連合脱髄症, Fisher 症候群/Bickerstaff 型脳幹脳炎
ウイルス感染	進行性多巣性白質脳症, HTLV-1 関連脊髄症, HIV 関連白質脳症, 亜急性硬化性全脳炎
代謝異常/中毒	浸透圧性脱髄症候群, 亜急性脊髄連合変性症, 中毒性(薬剤性)白質脳症
その他	[血管性] 動脈硬化性, 慢性高血圧性, 脳アミロイドーシス [遺伝性] CADASIL, MELAS, HDLS, Fabry 病, Leber 遺伝性視神経症 [血管炎性] SLE, Sjögren 症候群, Susac 症候群, primary angiitis of the CNS (PACNS) [その他] 放射線治療後など

四肢遠位部の脱力, 小脳症状などを認める場合は積極的に疑い, 誘発電位検査などに加えて抗NF155抗体価測定も検討すべきである。アトピー素因(アレルギー性鼻炎, 気管支喘息, アトピー性皮膚炎)を持つ患者で四肢の感覚障害, 錐体路徴候を呈する場合や頸髄MRIで頸髄後索の造影を伴うT2延長病変をみた場合は, アトピー性脊髄炎の可能性がある。

中枢炎症性脱髄疾患は再発寛解を繰り返す場合がほとんどである。これらの疾患の急性期では高用量の副腎皮質ステロイドパルス治療(ソル・メドロール500~1,000 mgを3~5日連日投与)を行う。血漿交換などの血液浄化療法が併用されることもある。再発予防薬として, MSやNMOについては様々な分子標的薬が実用化され, もしくは治験が行われている。ただし, これらの薬剤選択を間違えると原疾患の悪化や合併症, 感染症をきたす危険性もあるため, 処方にあたっては専門医による慎重な診断が必要である。

FSSやBBEはどちらかというとき末梢脱髄性疾患のGuillain-Barré症候群の一群と考えられている。先行感染ののち, 外眼筋麻痺, 運動失調, 腱反射消失の3徴を認める場合はFSS, これに意識障害を伴う場合はBBEを念頭におき, 血清IgG抗GQ-1b抗体価を測定することが診断のために必要である。

2 ウイルス感染

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML), HTLV-1 関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy: HAM), HIV 関連白質脳症(HIV related white matter changes), 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)などが知られている。

PMLは免疫不全を呈する基礎疾患（HIV感染症、血液系悪性腫瘍、自己免疫疾患など）を持つ患者でみられる脳症で、精神症状、片麻痺、視覚異常で初発し、認知機能障害、失語、構音障害、嚥下障害、四肢麻痺、失調症状などを呈し、数カ月で無動性無言に陥る。髄液検査PCRでJCV-DNAが検出される。本疾患は比較的稀な疾患とされていたが、AIDSの出現で50倍に増加し、さらに免疫抑制薬、特にMSの再発予防薬として使用されるナタリズマブやフィンゴリモドを使用している患者に一定の割合で発症することが明らかとなり、新たな問題となりつつある。これらの薬剤で治療中の患者にMSとは異なる印象の神経症状、MRI所見を認めた場合はすぐに使用を中止し、適切な治療が必要である。HAMはhuman T-lymphotrophic virus type I (HTLV-1)感染による脊髄炎で、HTLV-1感染CD4陽性T細胞が脊髄へ浸潤し、これらの感染細胞とHTLV-1特異的細胞障害性T細胞との相互反応による炎症の結果、周囲の神経組織がbystander作用により障害される。胸髄病変が多く、進行性で有効な治療法は確立されていないが、近年いくつかの臨床治験が進行中である。SSPEは小児あるいは若年成人に発症し、亜急性の神経精神症状（知能低下、性格変化、ミオクロームス、痙攣発作など）を呈する。血清および髄液中の麻疹抗体価が上昇する。脳波では特徴的な周期性同期性高振幅徐波結合を認め、脳MRIでは進行性の白質病変を認める。

1 中枢脱髄性疾患にはどのようなものがありますか

3 代謝異常/中毒

浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome: ODS)、亜急性脊髄連合変性症 (subacute combined degeneration of spinal cord)、中毒性白質脳症 (toxic encephalopathy) などがよく知られている。

ビタミンB₁₂ (VB₁₂, コバラミン) は十二指腸で内因子と結合し、遠位回腸で吸収される。胃壁細胞の障害や胃全摘による内因子分泌障害はVB₁₂欠乏症を引き起こす。VB₁₂欠乏は巨赤芽球性貧血や白髪化、舌炎など全身にあらゆる影響を及ぼす。中枢神経系ではメチオニン合成路障害による後天性髄鞘形成不全による亜急性脊髄連合変性症 (subacute combined degeneration of spinal cord) や大脳深部白質、視神経の脱髄をきたす。末梢神経障害もしばしばみられる。

橋中心髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis: CPM) は全身疾患に伴い発症した低Na血症の急速補正 (浸透圧上昇) を契機とし、1から数日後に意識低下、嚥下障害、四肢運動障害、痙攣、呼吸障害をきたす。MRI拡散強調画像 (DWI) で橋中心部の楕円形もしくは十字形の脱髄巣を認めることがある。橋以

外の部位に脱髄を生じる場合は橋外髄鞘崩壊症 (extra-pontine myelinolysis: EPM) と呼ばれる。近年はこれらを総称し、浸透圧上昇に伴う浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome: ODS) と呼ばれるようになった。ミクログリアの集積が炎症を惹起するという説やオリゴデンドログリアのアポトーシスなどが脱髄の機序と考えられている。

中毒性 (薬剤性) 白質脳症は化学療法薬や免疫抑制薬で起こることが多い。フルオロウラシル (5-FU) の誘導体であるカルモフルやテガフル、メトトレキサートによる白質脳症が知られている。その他にも、シスプラチン、シクロスポリン、インターフェロン α 、アシクロビルなどでも白質脳症が発症することがある。いずれも発症時期や症状は症例ごとに異なる。

4 低酸素/虚血

血管性のものとしては、動脈硬化性、慢性高血圧性、脳アミロイドーシス、遺伝性のものでは CADASIL, MELAS, HDLS, Fabry 病, Leber 遺伝性視神経症病が挙げられる。血管炎性のは SLE, Sjögren 症候群, Susac 症候群などの膠原病関係, primary angiitis of the CNS (PACNS) が考えられ, その他放射線治療後などを鑑別, 除外する。

Pearls

中枢脱髄性疾患は治療可能である場合が少ない。治療機会を見逃さないためには、1つの病巣では説明できない多彩な神経症状をみた時に、本稿で提示した様々な疾患を鑑別する意識を持つことが重要である。特に代謝異常/中毒による脱髄症は見逃さないよう、病歴や職歴、住環境なども念頭においた、丁寧な病歴聴取が正しい診断につながる。

文献

- ① 辻 省次, 総編集. アクチュアル脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて. 東京: 中山書店; 2016.
- ② 吉良潤一, 総編集. 免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—. 大阪: 日本臨社; 2015.
- ③ 田村 晃, 他編. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針. 第4版. 東京: メジカルビュー社; 2016.

〈山崎 亮〉