<症例報告>

無菌性髄膜脳炎で発症し、末梢神経根炎を伴った

Sjögren 症候群の高齢女性例

宮地 隆史 酒井 孝裕 徳井 真紀
渡辺 千種 中村 重信

＜要 約＞ 症例は76歳女性。意識障害、髄膜刺激症状、単核球優位の髄液細胞数の増多、頭部 CT 上右側頭葉、視床下部の腫脹を認め急性無菌性髄膜脳炎と診断した。その後亜急性に両下肢筋力低下、排尿障害が出現した。髄液蛋白の上昇、末梢神経伝導検査で F 波の遅延を認め、炎症が脊髄神経根を含め広範囲に拡がったものと思われた。乾燥症状は認めなかったが、口唇生検で唾液腺の萎縮とリンパ球、形質細胞の浸潤を認めたこと、高 γ グロブリン血症および抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体が高値であったことより Sjögren 症候群と診断し、その神経合併症として無菌性髄膜脳炎を呈したと考えた。近年 Sjögren 症候群に伴う無菌性髄膜脳炎の報告が散見されるが本症例のように高齢発症例はない。高齢者でも無菌性髄膜脳炎が Sjögren 症候群の初発症状となりうることを示唆した点でも重要と思われる報告した。

Key words : Sjögren 症候群、無菌性髄膜脳炎、神経合併症、高齢発症

(日老医誌 1997 ; 34 : 415—420)

はじめに

Sjögren 症候群（以下 SjS と略す）は乾燥性角結膜炎、慢性唾液腺炎などの腺症状を主徴とする自己免疫性疾患と考えられているが、神経系病変などの腺外症状を合併することが知られている^{1)~5)}。近年、無菌性髄膜脳炎の合併例も報告され注目を集めているが比較的若年者の報告が多く^{7)~11)}、また初発症状となることは稀である。今回我々は無菌性髄膜脳炎で発症した SjS の高齢女性例を経験したので報告する。

症 例

症例：76歳、女性。

主訴：頭痛、左下肢脱力、排尿障害。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：上気道症状、消化器症状などの前駆症状は認めなかった。1995年9月中旬、頭痛、発熱、嘔気、嘔吐が出現し某院を受診した。意識障害、項部硬直を認め、髄液検査で細胞数 $2,096$ 個/ 3mm^3 （単核球 60% 、多核球 40% で異型単核球も混在）、蛋白 910mg/dl と上

昇し髄膜脳炎と診断された。その後、抗生剤治療を開始され発熱は軽快し、意識障害・髄膜刺激症状も改善した。9月末には左下肢筋力低下と排尿障害が出現し、髄液細胞増多が遷延するため11月22日精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 143cm 、体重 37kg 、体温 36.4°C 、血圧 $118/70\text{mmHg}$ 、脈拍 $88/\text{分}$ 、皮疹、リンパ節腫脹は認めなかった。神経学的所見は意識清明で転院時には髄膜刺激症状は消失していた。脳神経領域では両側の軽度の難聴を認めた。明らかな筋萎縮は認めなかったが、左下肢に中等度、左上肢と右下肢に軽度の筋力低下を認め歩行不能であった。深部反射は両側膝蓋反射が低下し、病的反射は認めなかった。小脳失調、感覚障害は認めなかった。無緊張性膀胱、便意消失を認めた。

入院時検査所見：血算・一般生化学では軽度の貧血と低アルブミン血症を認めた。IgG $3,730\text{mg/dl}$ 、免疫電気泳動で IgG λ 型の M 蛋白血症を認めたが骨髓穿刺では形質細胞の増加は認めなかった。抗核抗体 $2,560$ 倍 (speckled type)、抗 SS-A 抗体 128 倍、抗 SS-B 抗体 128 倍と上昇し、抗 DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数 72 個/ 3mm^3 、蛋白 71mg/dl と上昇を認めた。髄液一般細菌、

T. Miyachi, T. Sakai, M. Tokui, C. Watanabe, S.

Nakamura : 広島大学医学部第三内科

受付日：1996. 12. 10, 採用日：1997. 2. 6

表1 検査所見のまとめ.

末梢血液		ESR	96 mm(1h) ('95.11.27)	髄液
WBC	5,500 /mm ³		110 mm ('95.12.4)	albumin ratio 16.6×10 ⁻³
RBC	319万 /mm ³		78 mm ('96.1.18)	IgG index 0.75
Hgb	10.3 g/dl	RF	6.0IU/l 以下	一般細菌・真菌・抗酸菌培養陰性
Hct	29.8 %	IgG	3,730 mg/dl	細胞診 class I
Plt	29.4 万/mm ³	IgA	163 mg/dl	PCR によるウイルス同定
生化学		IgM	145 mg/dl	EBV, VZV, HSV-1, CMV 陰性
T.B.	0.5 mg/dl	IgE	28.4 IU/ml	骨髄(胸骨)
GOT	19 IU/l	C3c	90 mg/dl	細胞数 142,500/mm ³
GPT	17 IU/l	C4	27 mg/dl	顆粒球系 68.5%
LDH	323 IU/l	補体価	50 U/ml	赤芽球系 18.5%
ALP	171 IU/l	dsDNA	25.0 U/ml 以下	リンパ球系 9.0%
CK	131 IU/l	ssDNA	25.0 U/ml 以下	単核球 2.0%
T.P.	7.6 g/dl	RAHA	40 倍以下	形質細胞 2.5%
Alb	3.1 g/dl	抗核抗体(speckled type)	2,560倍	EBV : Epstein-Barr virus
Amy	196 IU/l	SS-A	128倍	VZV : 带状疱疹ウイルス
FBS	106 mg/dl	SS-B	128倍	HSV 1 : 単純ヘルペスウイルス 1 型
BUN	10 mg/dl	LE test	陰性	CMV : サイトメガロウイルス
Cre	0.45 mg/dl	抗 RNP 抗体	陰性	
Na	139 mEq/l	抗 SM 抗体	陰性	
K	4.2 mEq/l	抗ミトコンドリア抗体	10倍以下	
Cl	105 mEq/l	免疫電気泳動		
血清		血清 IgG-λ 型 M 蛋白陽性		
梅毒反応陰性		EBV, VZV, HSV 1, 風疹ウイルス, ムンプスウイルスにて有意なウイルス抗体価の上昇をみない.		
CRP	0.7 mg/dl			

真菌，結核菌培養は陰性，各ウイルス抗体価の有意な上昇はなく，PCR によるウイルス DNA 検査は陰性であった（表 1）．脳波では軽度徐波が混入し，頭部 CT では右シルビウス裂と迂回槽，四丘体槽の狭小化と右側頭葉，右視床下部の腫脹を認めた（図 1）．Schirmer 試験で軽度涙液分泌低下を認めたが蛍光色素試験，Rose-bengal 試験は陰性であった．口唇生検では小唾液腺組織の萎縮と中等度のリンパ球，形質細胞の浸潤を認めた（図 2）．その他末梢神経伝導検査では尺骨神経，腓骨神経，脛骨神経で F 波終末潜時の遅延を認めた．針筋電図では多相性の筋活動電位を軽度認めた．

経過：入院後，自然経過で徐々に排尿障害は改善し 1996 年 1 月には自立歩行も可能となり，髄液所見も正常化した（図 3）．

考 察

本症例は髄膜刺激症状，意識障害などの臨床症状および遷延する単核球優位の髄液細胞増多やその他の髄液所見，CT 上脳実質の腫脹を認めたことから無菌性髄膜炎と診断した．本症例のように髄液中の単核球

優位の細胞増多を呈する場合，ウイルス性，結核性，真菌性，癌性髄膜炎などを考慮する必要があるが，検査所見および経過より結核や真菌，悪性腫瘍に伴うもの是否定的であった．ウイルス性髄膜炎は完全には否定できない．しかし，本症例では感冒などの前駆症状はなく，血清・髄液中のウイルス抗体価，髄液中のウイルス PCR 検査陰性であったこと，口唇生検で唾液腺の萎縮とリンパ球，形質細胞の浸潤を認めたこと，高 γ グロブリン血症と抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体が高値を示したことから乾燥症状を欠くが SjS を潜在的に有していたといえる．また，SjS に伴う髄膜炎の場合，発症のごく初期に髄液中の異型単核細胞の検出が診断に有用と報告されており⁵⁾⁶⁾，本症例でも初期に髄液中に異型単核球を認めている．以上より無菌性髄膜炎は SjS の一部分症状であると考えた．さらに，本症例では CT にて脳実質の腫脹，深部反射の低下，尿意・便意消失，髄液蛋白の著明な上昇，末梢神経伝導検査で F 波の終末潜時の遅延も認めた．そのため，脳実質や脊髄神経根を含めた広範囲に炎症が及んだと思われた．

図1 単純頭部CT像. a・b) 第2病日, c・d) 第21病日. c・dでは右迂回槽, 四丘体槽および右シルビウス裂が狭小化し, 右側頭葉および視床下部の腫脹を認める.

European Community⁴⁾の SjS の診断基準では乾燥症状を有することは必須ではないが本邦では原因不明の乾燥症状を呈することが必須となっている¹⁰⁾. 本症例のように自覚的乾燥症状を欠く例は, subclinical SjS と診断され, SjS の基準が欧州とは若干異なっている. 本邦における乾燥症状を有する SjS の疫学調査¹²⁾では, 年齢分布は75歳以上は2,947人中4.9%の143人, 75歳以上の発症は1,335人中2.8%の37人であり割

図2 口唇生検組織像. 小唾液腺組織の萎縮と間質にリンパ球および形質細胞の中等度の浸潤を認める (HE 染色, 弱拡大像).

図3 臨床経過

表2 Sjögren 症候群に無菌性髄膜炎を合併した文献例と本症例の比較.

報告者(年)	無菌性髄膜炎合併例数 /Sjögren 症候群例数	年齢	性	再発	髄膜炎以外の神経合併症	乾燥症状
Alexander EG et al(1981) ²⁾	2/8	50	F	—	脳脊髄炎, 末梢神経障害	+
Alexander LE et al(1983) ⁵⁾	5/25	52 52 50 46 33 33	F F F F F F	+ 3 — 4 3 3	脳炎 脳波異常 中枢, 末梢神経障害 中枢, 末梢神経障害 末梢神経障害 末梢神経障害	+ + + + + +
種市ら(1987) ⁷⁾	5/34	25 52 56 19 42	F F F M F	— — — 3 2	傾眠 傾眠 — せん妄	— — + — —
中嶋ら(1992) ¹¹⁾	1	27	F	—	—	—
Mauch E et al(1994) ³⁾	1/20	58	F	+	脳皮質萎縮	+
本症例	1	76	F	—	脳炎, 根神経炎	—

合としては少ないものの高齢者の罹患も無視できないといえる。とくに本症例のように高齢者においても髄膜脳炎を初発症状とすることもあり注意が必要である。近年 SjS に無菌性髄膜炎を合併する症例が注目され⁸⁾ (表2), Alexander ら⁵⁾は SjS 25例中 5例 (20%) に, 種市ら⁷⁾は35例中 4例 (11.4%) に無菌性髄膜炎の合併を認めており, 稀な神経合併症ではないといえる。年齢は19歳から58歳と比較的若年の発症が多く本症例ほどの高齢発症の例はない。また種市ら⁷⁾の 5例中 4

例, 中嶋ら¹¹⁾の 1例は乾燥症状を欠き subclinical SjS と診断されている。このことは本症例とともに無菌性髄膜炎が SjS の初発症状となりうることを示すとともに, 乾燥症状などの腺症状の出現に注意する必要を促している。また, 無菌性髄膜炎の再発を繰り返す例が多いのも特徴と考えられ²⁾⁵⁾⁷⁾本症例も今後の経過観察が重要である。

文 献

- 1) Pittsley AR, Talal N: Neuromuscular complications of Sjögren's syndrome, In: Handbook of Clinical Neurology, Vinken JP and Bruyn WG (eds), North-Holland, New York, 1980, p419—433.
- 2) Alexander EG, Provost TT, Stevens BM, Alexander LE: Sjögren syndrome: Central nervous system manifestations. Neurology 1981; 31: 1391—1396.
- 3) Mauch E, Voct C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, et al: Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. Acta Neurol Scan 1994; 89: 31—35.
- 4) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos MH, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein MR, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1993; 36: 340—347.
- 5) Alexander LE, Alexander EG: Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Neurology 1983; 33: 593—598.
- 6) de la Monte MS, Hutchins MG, Gupta KP: Polymorphous meningitis with atypical mononuclear cells in Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1983; 14: 455—461.
- 7) 種市幸二, 芝木秀俊: 無菌性脳脊髄膜炎を併発したシェーグレン症候群 5 症例の臨床的検討. 日臨免誌 1987; 10: 207—14.
- 8) 山根一秀: 膠原病に伴う無菌性髄膜炎. 医学のあゆみ 1995; 173: 43—46.
- 9) 宮坂信之: シェーグレン症候群の疫学と病因研究の動向. 日本臨床 1995; 53: 2367—70.
- 10) 宮脇昌二, 西山 進: シェーグレン症候群の診断基準—厚生省基準(1977年)とヨーロッパ基準(1993年)の感度と特異性の検討—. 日本臨床 1995; 53: 2371—5.
- 11) 中嶋秀人, 福本吉人, 蓬萊卓磨, 河村 宏, 寺内陽, 磯井 健: 無菌性髄膜炎を併発したシェーグレン症候群の 1 例. 大阪医大誌 1992; 51: 104—8.
- 12) 若井建志, 大野良之, 川村 孝, 玉腰暁子, 青木利恵, 宮坂信之ほか: シェーグレン症候群・成人スチル病の全国疫学調査成績, 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 平成 6 年度研究業績集, 1995; 34—40.

Abstract

**Sjögren's Syndrome with Presenting as Aseptic
Meningoencephaloradiculopathy
in an Elderly Woman**

Takafumi Miyachi, Takahiro Sakai, Maki Tokui, Chigusa Watanabe
and Shigenobu Nakamura

A 76-year-old woman was found to have acute aseptic meningoencephalitis with meningeal irritation, disturbance of consciousness, elevation of cell counts in cerebrospinal fluid, and swelling of a right temporal-lobe lesion on a CT scan of the head. Muscle weakness in the lower extremities and urinary dysfunction developed and progressed gradually. The protein content of cerebrospinal fluid was high, and the distal latencies of F waves were prolonged, which suggested that the inflammation extended to the nerve roots. Sjögren's syndrome was diagnosed on the basis of atrophy of the labial salivary glands; invasions of lymphocytes and

plasma cells to the intercellular space; and elevation of the titers of serum antinuclear antibody, anti-SS-A antibody, and anti-SS-B antibody. The patient had no xerosis. Aseptic meningoencephalitis was the first manifestation of Sjögren's syndrome. In recent years, several cases in which Sjögren's syndrome was associated with aseptic meningitis have been reported. However, we know of no previous report of such a case in a patient of this age. Aseptic meningoencephalitis can be the first manifestation of Sjögren's syndrome.

Key words: *Sjögren's syndrome, Aseptic meningoencephalitis, Neurological complication, Elderly patient*

(Jpn J Geriatr 1997; 34: 415—420.)

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima
University School of Medicine