症例報告

多彩な症状を呈した中枢神経性ループス，ループス脊髄炎に対しステロイドパルス療法およびシクロホスファミドパルス療法が奏功した一例

平野 亨^{*1}，萩原圭祐^{*1}，河合麻理^{*1}，桑原裕祐^{*1}，山鳥大材^{*1}
嶋 良仁^{*1}，緒方 篤^{*1}，田中敏郎^{*1}，吉崎和幸^{*2}，川瀬一郎^{*1}

Successful therapy with steroid and cyclophosphamide pulse for CNS lupus and lupus myelitis

Toru HIRANO^{*1}, Keisuke HAGIHARA^{*1}, Mari KAWAI^{*1}, Yusuke KUWAHARA^{*1}, Tomoki YAMADORI^{*1},
Yoshihito SHIMA^{*1}, Atsushi OGATA^{*1}, Toshio TANAKA^{*1}, Kazuyuki YOSHIZAKI^{*2} and Ichiro KAWASE^{*1}

^{*1}Department of Respiratory Medicine, Allergic and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*2}Health center, Osaka University

(Received April 10, 2007)

summary

The patient was a 33 year female. In 2001, she was diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) and treated with prednisolone and ciclosporin. In May 2006, she noticed slight muscle weakness in the bilateral lower limbs. In July of the same year, she experienced gait difficulty and was admitted to our hospital because of fatigue, appetite loss, fever and disorientation. Soon afterwards, she had a fit of general convulsion and suffered from urinary retention and fecal incontinence. A brain magnetic resonance image revealed atrophy of the thoracic cord in T2 weighted images, and cerebrospinal fluid examination showed high total protein and interleukin-6 concentration, indicating complication of lupus myelitis as well as cerebral involvement. Steroid pulse and oral prednisolone treatment resulted in amelioration of cerebral complications such as disorientation and convulsion, but muscle weakness and paresthesia in the lower limbs and urinary retention persisted. Cyclophosphamide pulse therapy was started and resulted in a marked recovery from muscle weakness, paresthesia and urinary retention, and she could discharge. We conclude that steroid and cyclophosphamide pulse therapy for a SLE patient with CNS lupus and lupus myelitis is effective for amelioration of symptoms such as disorientation, convulsion, urinary retention, fecal incontinence, muscle weakness and paresthesia in the lower limbs as well as elevated level of serum anti-ribosomal P antibody.

Key words——CNS lupus; Lupus myelitis; Intravenous cyclophosphamide

抄 録

症例は33歳女性，2001年，全身性エリテマトーデスと診断され，ステロイド剤とciclosporinの投与にて治療されていた．2006年5月頃より，両下肢の脱力を自覚し，徐々に自立歩行が困難となった．7月より全身倦怠感，発熱，食欲不振，見当識障害を認め，入院となった．入院後もなく，全身性痙攣が出現し不穏状態となった．さらに同時期より尿閉，便失禁，下肢末端の強いしびれが出現した．MRI上，脳に異常所見はなく，胸髄の萎縮所見が認められた．血中の抗リボソームP抗体の上昇と髄液の蛋白およびIL-6の増加所見をあわせ，中枢神経性ループス，ループス脊髄炎と診断した．ステロイドパルス療法および経口ステロイド療法を行い，痙攣，意識障害の改善を認めた．その後も尿閉，下肢の感覚運動障害は遷延したが，cyclophosphamideパルス療法の併用により，10月頃より自尿の再開，下肢の脱力としびれの改善を認めた．自立歩行が可能となり11月退院となった．本症例は，中枢神経性ループスによる意識障害，痙攣，膀胱直腸障害，下肢の運動，感覚障害等の多彩な症状と血中抗リボソームP抗体の高値を認め，ステロイドパルス療法およびcyclophosphamideパルス療法が著効した症例である．

はじめに

中枢神経性ループスの発症において，稀に横断性

脊髄炎の発症をみることがあり，障害脊髄レベルに対応した運動障害，感覚障害，自律神経障害を認める．とくに膀胱直腸障害や深部腱反射の亢進，病的反射の出現，四肢の脱力やしびれ，感覚鈍麻を認めることが多い¹⁾．これらの所見に加え，脊髄MRIで，脊髄の肥厚あるいは萎縮，T2強調像での脊髄

^{*1}大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫アレルギー内科学

^{*2}大阪大学保健センター

内の高信号域の散在などの所見が見られる^{6,7)}。髄液検査では、細胞数増加、蛋白増加、炎症性サイトカインである Interleukin-6 (IL-6) や TNF- α 上昇が見られる。ループス脊髄炎の治療経過に関しては、ステロイド大量内服に加え、ステロイドパルス療法や cyclophosphamide パルス療法、血漿交換などの報告があるが、一部の症例では治療抵抗性を示し、症状が不可逆的となりうる^{2~5)}。

今回、脊髄障害に特徴的な症状をきたし、MRI 上は胸髄の萎縮所見のみが認められたが、髄液蛋白および IL-6 の上昇や血清抗リボソーム P 抗体の高値から、中枢神経性ループスとこれによる横断性脊髄炎と診断し、ステロイドパルス療法および cyclophosphamide パルス療法が奏功した一例を経験したので報告する。

症 例

症 例：33 歳，女性

主 訴：見当識障害，下肢脱力感，下肢のしびれ，尿閉

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：1993 年，全身倦怠感，浮腫が出現し，近医にて膠原病と診断され，ステロイド剤を投与された（詳細不明）。2001 年，発熱，全身倦怠感，浮腫，皮膚潰瘍，低補体血症，血小板低下などから全

身性エリテマトーデスと診断され，以後 prednisolone および ciclosporin を投与されていた。たびたび下腿の皮膚潰瘍の増悪を認め，入退院を繰り返していた。2006 年 5 月頃より，両下肢の脱力を自覚し，徐々に自立歩行が困難となった。また尿意を感じるものの尿が出にくいことを自覚していた。7 月初めより全身倦怠感，発熱，食欲不振，見当識障害を認め，入院となった。

入院時現症：身長 158 cm，体重 46.4 Kg，体温 39.7°C，血圧 86/56 mmHg，脈拍 108/分・整，意識は軽度混濁し見当識障害を認める，口腔に異常なし，頸部に異常なし，胸部に異常なし，腹部は平坦軟で圧痛なし，両下腿前面に 5×10 cm 大の皮膚潰瘍を認める，深部腱反射は両下肢において亢進し両バビンスキー反射陽性である，両下肢筋力低下を対称性に認める（MMT (rt/lt) Iliopsoas 3+/3+，Quadri. 3+/3+，Gastro. 3+/3+，Ham. 4-/4-，Tib. Ant. 4-/4-），四肢感覚障害は明らかではない，脳神経系に明らかな異常所見なし

入院時検査所見（表 1）：入院時，尿中白血球多数，細菌多数，CRP 陽性と尿路感染所見があり，感染による白血球増多と脱水による血液濃縮所見を認めた。生化学検査では肝腎機能，電解質，糖脂質代謝に異常はなかった。免疫学的検査においては C3 46 mg/dl，C4 11mg/dl，血清補体価 22.8 U/ml と低下，抗 ds-DNA 抗体 65.5 IU/ml と上昇，抗リン

表 1 入院時検査所見

【末梢血】		【生化学】		【免疫学】	
WBC	5160/ μ l	TP	7.0 g/dl	抗核抗体	×1280 (homogenous)
st	2%	Alb	3.6 g/dl	抗 dsDNA 抗体	65.5 IU/ml
seg	92%	GOT	23 IU/l	抗カルジオリピン抗体	<10 U/ml
ly	4%	GPT	11 IU/l	抗 CL- β 2GPI 抗体	<1.30 U/ml
RBC	376×10 ⁴ / μ l	LDH	320 IU/l	Lupus anti coagulant	(-)
Hb	10.4 g/dl	CK	175 IU/l	抗リボソーム P 抗体	35 U/ml
Ht	31.0%	BUN	28 mg/dl	【髄液】	
Plt	10.0×10 ⁴ / μ l	Crn	1.1 mg/dl	水様無色透明	
【凝固系】		CRP	4.9 mg/dl	細胞数	0/ μ l
PT	91%	IgG	1140 mg/dl	蛋白	192 mg/dl
PT/INR	1.04	IgA	304 mg/dl	糖	72 mg/dl
APTT	25 sec	IgM	608 mg/dl	Interleukin-6	140 pg/ml
Fibrinogen	214 mg/dl	C3	46 mg/dl		
FDP (DD)	3.06 mg/ml	C4	11 mg/dl		
【尿】		CH50	22.8 U/ml		
Prot (+2), Gluc (-), OB (+3)					
RBC 多数，WBC 多数					
Cast (-)

図1 経過

脂質抗体は、抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta 2$ GPI 抗体はいずれも陰性、血清中抗リボソーム P 抗体は、35 U/ml と上昇を認めた。髄液では、細胞増多はなく、蛋白 192 mg/dl, IL-6 140 pg/ml と増加を認めた。頭部 MRI では、脳に明らかな病変を指摘できなかった (図 2)。脊髄 MRI では、胸髄の萎縮所見が認められたが、cord 内の信号強度の異常や cord の肥厚像は認められなかった (図 3, 4)。

入院経過 (図 1)：入院後、尿路感染、腎盂腎炎に対し、抗生物質と補液により加療を行い、発熱および食欲不振の改善を認めた。この後、白血球数 1960/ μ l, 赤血球数 307 万/ μ l, ヘモグロビン値 8.0 g/dl, 血小板数 5.4 万/ μ l と汎血球減少を認めた。7月 24 日、突然に意識障害を伴う全身性の強直間代痙攣を生じた。頭部 CT, MRI 上、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍が否定的で、髄液での蛋白、IL-6 上昇や血中抗リボソーム P 抗体上昇から、中枢神経性ループスの増悪と判断し、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g $\times$ 3 日間) を施行し、後療法として prednisolone 40 mg/日を内服投与した。これらにより速やかに意識障害の改善と痙攣の消失

図2 頭部 MRI (Flare 像)
中枢神経性ループスの明らかな病変は認められない

を認めた。しかしながら同時期より尿閉と便失禁、下肢の強いしびれが出現した。膀胱直腸障害と下肢の運動、感覚障害、脊髄 MRI での胸髄萎縮の所見から、横断性脊髄炎による症状と考えられた。ステロイドパルス療法を計 3 クール施行したが症状は増悪傾向を示し、低補体血症、抗 ds-DNA 抗体価の高値も持続したため、中枢神経性ループスに対するさらに強力な治療を導入することとし、cyclophosphamide パルス療法を開始、月毎に継続した。1 回

図3 脊髄 MRI (T2WI, 矢状断)
胸髄の萎縮を認めるが明らかな肥厚性病変や信号強度の異常は認められない

図4 脊髄 MRI (T2WI, 冠状断)
胸髄の萎縮を認める

目の cyclophosphamide 投与後には症状および検査値の改善は明らかではなかったが、2 回目の投与後から下肢のしびれ、脱力の改善傾向が明らかとなり、血清補体価の上昇、抗 ds-DNA 抗体価の低下傾向が認められた。徐々に皮膚潰瘍、便失禁、尿閉も改善し、導尿が不要となった。11 月には自立歩行可能、皮膚潰瘍の治癒、血清補体価および抗 ds-DNA 抗体の正常化、抗リボソーム P 抗体の陰性化を認め、退院となった。

考 察

横断性脊髄炎は、中枢神経性ループスにおいて、1~2%に見られる比較的稀な病態であり、20%程度の症例において治療抵抗性を示し、膀胱直腸障害や四肢の運動障害、感覚障害が残存しうる¹⁾。これまでもループス脊髄炎に対し、cyclophosphamide パルス療法が奏功したとする報告が見られる

が^{2~5)}、本症例においてもループス脊髄炎による膀胱直腸障害、運動障害、感覚障害は、後遺症を残さない程度まで改善した。横断性脊髄炎では、MRI 上 T2 強調像で cord 内の高信号域の出現や cord の浮腫を反映すると思われる肥厚像を認めることが多いとされる^{6,7)}。この病態に抗リン脂質抗体の関与を指摘する報告も見られるが^{8~10)}、本症例では抗リン脂質抗体は陰性であった。ステロイドパルス療法と cyclophosphamide パルス療法により症状は著明に改善し、血清補体価の上昇や抗 ds-DNA 抗体価の低下、血中抗リボソーム P 抗体価の低下を認めた。血中抗リボソーム P 抗体は、CNS ループスにおける psychosis や depression などの精神症状と関連することが報告されており¹¹⁾、また CNS ループスの疾患活動性と平行し出現し病因的意義も示唆されている¹²⁾。本症例においては、抗体価の推移が中枢神経性病変、横断性脊髄炎の改善を反映したものと思われた。

しかしながら入院前から認められていた下肢筋力の低下や軽度の排尿障害については、当初、両下腿の難治性皮膚潰瘍による下肢筋の廃用性萎縮やループス膀胱炎が関与するものと考えていたが、意識障害や痙攣、下肢の感覚障害の明らかでない段階ではあったものの、既に横断性脊髄炎の発症を見たものと思われ、今後、同様の症例に対する診断において注意すべき点と考えられた。

これまでのところ、ループス脊髄炎に対してはステロイドおよび cyclophosphamide パルスの併用療法が有効であったとする報告が多い。本症例においても cyclophosphamide のパルス療法で加療後、膀胱直腸障害、下肢の運動障害、感覚障害が改善しており、ループス脊髄炎では早期の cyclophosphamide パルス療法の導入を考慮すべきと考えられた。最近、抗 CD20 抗体 (Rituximab) が cyclophosphamide 治療抵抗性のループス脊髄炎による四肢筋力低下、感覚障害に即効性をもって奏功したとする報告も見られ¹³⁾、cyclophosphamide パルス療法の奏効例も含め、B 細胞機能の抑制が病態の改善に関与している可能性が示唆される。

今回、我々は中枢神経性ループスによる痙攣とループス精神病、横断性脊髄炎による膀胱直腸障害と下肢運動障害、感覚障害をきたした一例を経験した。ステロイド剤のみでは治療抵抗性とされている病態の治療において、ステロイドパルス療法と cyclophosphamide パルス療法が著効し、中枢神経病

変改善のマーカーとして、抗リボソーム P 抗体価の推移が有用であったと考えられた。

文 献

- 1) Kovacs, B., et al. : Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus : an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* **59** : 120–124, 2000.
- 2) Tokunaga, M., et al. : Successful treatment of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for lupus myelitis with urinary disturbance and acute confusional state. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* **27** : 338–344, 2004.
- 3) Barile, L., et al. : Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus- the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J. Rheumatol.* **19** : 370–372, 1992.
- 4) Berlanga, B., et al. : Response to intravenous cyclophosphamide treatment in lupus myelopathy. *J. Rheumatol.* **19** : 829–830, 1992.
- 5) Barrile, L., et al. : Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **64** : 620–625, 2005.
- 6) Boumpas, DT., et al. : Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus : magnetic resonance imaging and review of the literature. *J. Rheumatol.* **17** : 89–92, 1990.
- 7) Provenzale, JM., et al. : Lupus-related myelitis : serial MR findings. *Am. J. Neuroradiol.* **15** : 1911–1917, 1994.
- 8) Lavalley, C, et al. : Transverse myelitis : a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* **17** : 34–37, 1990.
- 9) Schantz, V., et al. : Shrinking spinal cord following transverse myelopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and the phospholipids antibody syndrome. *J. Rheumatol.* **25** : 1425–1428, 1998.
- 10) Smyth, AE., et al. : Transverse myelitis : a complication of systemic lupus erythematosus that is associated with the antiphospholipid syndrome. *Ulster. Med. J.* **65** : 91–94, 1996.
- 11) Eber, T., et al. : Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus : myth or reality? *Lupus.* **14** : 571–575, 2005.
- 12) A, Hirohata. : Central nervous system involvement in connective tissue disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* **27** : 109–117, 2004.
- 13) Armstrong, DJ., et al. : SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol. Int.* **26** : 771–772, 2006.