症例報告

三叉神経障害, 外転神経麻痺をきたしたシェーグレン症候群疑い, 関節リウマチ, 不全型ベーチェット病の一例

南 家 由 紀, 小橋川 剛, 八 子 徹, 山 中 寿, 小 竹 茂

A case of Sjögren syndrome suspected, rheumatoid arthritis and Behcet's disease complicated with cochlear nerve and trigeminal nerve disorders

Yuki NANKE, Tsuyoshi KOBASHIGAWA, Toru YAGO, Hisashi YAMANAKA and Shigeru KOTAKE

Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University

(Received January 25, 2012)

summary

We described a patient with secondary Sjögren's syndrome suspected showing multiple cranial neuropathies at the different time. A 68-year old woman has been treated as rheumatoid arthritis since 1963. In 2001, she was also diagnosed with Sjögren's syndrome suspected. Afterward, abducent and trigeminal neuropathies and uveites occurred. This case is important to insight into the cranial neuropathy with Sjögren's syndrome.

Key words——cranial nerve; Behcet' disease

抄 録

症例は68歳女性。1963年に多関節痛出現し関節リウマチの診断で他医にて加療されていた。2001年にシェーグレン症候群疑い合併と診断された。その後、外転神経麻痺、三叉神経障害出現。さらにぶどう膜炎と多彩な症状を呈した。シェーグレン症候群の神経症状を考えるうえで示唆に富む症例と考え文献的考察を加え報告する。

I. はじめに

今回、関節リウマチ(RA)の経過中シェーグレン症候群(SS)疑いを合併し外転神経麻痺、三叉神経障害、ぶどう膜炎と多彩な症状を呈した一例を経験した。SSの神経病変を考えるうえで貴重な一例と思われ文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患者: 68歳, 女性

主訴: 関節痛

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1963年(21歳時)に多関節痛出現。以来RAの診断にて他医にて金製剤, プレドニゾロン(PSL)で加療。1981年治療を自己中止。1983年, 関節痛悪化し当科初診。Stage III, class 2のRAと診断(Fig. 1)。金剤再開も1984年RA活動性増悪のためD-penicillamine(D-PC)開始。以後RAは

寛解となった。2001年夏頃より眼乾燥を自覚, 10月右外転神経麻痺の診断で神経内科でPSL 30 mg投与された。2002年1月当科に精査入院となり病理診断をへてSS疑いと診断。以後外来にて経過観察されていた。2006年霧視出現。近医眼科でぶどう膜炎と診断された。その後当科外来経過観察中, さそう様皮疹出現, HLA-B51陰性もIgD 20~40 mg/dlと高く, 再発性口腔内潰瘍あり, 不全型ベーチェット病(BD)と診断した。ぶどう膜炎や不全型BDは活動性が低く口腔内潰瘍に対してレバミピドを投与し経過観察としていた。2009年9月三叉神経痛出現。なお経過中, 2001年より口腔内の苦い感じを自覚。2007年白血球減少でD-PC中止もRAは寛解状態が続いていた(Fig. 2)。2001年入院時, 身長150 cm, 体重45 kg。血圧104/66 mmHg。口腔内潰瘍なし。皮疹なし。両側顎下腺の軽度腫脹あり。胸腹部異常なし。手指にスワンネック変形あり。神経学的異常なし。

Fig. 1 (a)初診時手, (b)足レントゲン写真 Stage III

CLINICAL COURSE

Fig. 2 経過表

入院時検査所見：尿 異常なし．血沈 44 mm/h.
WBC 4200/mm³

Hb 13.0 g/dl, TP 7.6 g/dl, アミラーゼ 145 IU/l, 血清学的検査では CRP 0.1 mg/dl, IgG 1486 mg/dl, ANA 2560 倍 (speckled), 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 RNP 抗体 陰性．ガムテスト 12 ml, シルマーテスト：右 4 mm, 左 4 mm．眼科にて点状表層角膜症を認めた．唾液腺生検で間質の線維化あり．リンパ球浸潤が認められ, 導管の拡張あり, Chronic sialoadenitis および Chronic glanditis の所見であった (Fig. 3)．以上よりアメリカ-ヨーロッパ基準 (2002 年) では続発性 SS の確定診断にはいたらずヨーロッパ分類予備基準 (1993 年) にて続発性 SS 疑いと診断し, 点眼薬にて経過観察となった．

III. 考 察

RA の経過中 SS 疑いを合併し外転神経麻痺, 三叉神経障害, ぶどう膜炎と多彩な症状を呈した一例

Fig. 3 唾液腺病理写真 x4 HE 染色

である．BD に関してはぶどう膜炎, 経過中再発性口腔内潰瘍あり, さそう様皮疹あり．陰部潰瘍なし．HLA-B51 陰性, HLA-A26 陰性, 針反応陰性も IgD 20~40 mg/dl と上昇．以上より厚生省ベーチエト診断基準より不全型 BD と診断できる．2001

年の右外転神経麻痺は PSL で改善した。また 2009 年の三叉神経麻痺は同年 9 月左側口腔内知覚異常、その後左顔面知覚異常が出現した。MRI, MRA では異常なし。Motor Nerve Conduction Study 異常なし。本症例では三叉神経障害が片側性であったが、Blink test には左右差は認められなかった。

本症例は経過中全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病や強皮症を示唆する臨床的所見を認められなかった。さらに胸部レントゲン像も正常で血清学的にもサルコイドーシス等は否定的であった。SS, RA と BD の合併は調べた限り英文での報告はなかった。SS と BD の合併については Kanazawa H ら¹⁾が HTLV-I 関連 myelopathy の患者の一例を報告しているがこの 2 疾患の合併はまれと考えられる。

SS には、末梢、中枢神経障害を含む多彩な神経系の合併が報告されているが、末梢神経障害は Siamopoulos KC ら²⁾は約 10%, Goransson LG ら³⁾は平均罹病期間 12 年の原発性 SS の 62 例の検討で 27%に何らかの末梢神経障害を認めると報告している。本症例は外転神経麻痺と三叉神経障害を数年の経過中に出現した。SS に伴うニューロパチーでは三叉神経障害が臨床的に重要な所見ですでに 1965 年 Kaltreider らによって報告されている⁴⁾。日本 SS 研究会発行のシェーグレン症候群の診断とマニュアルでも脳神経障害では三叉神経障害が最も頻度が高いと明記されている。さらに複数の脳神経が同時に障害されることがあり、顔面、内耳、動眼、外転神経なども障害されうると記載されている⁵⁾。Delalande S らは原発性 SS 82 例の神経障害について検討し 5 例に三叉神経障害を認めた⁶⁾と報告しているが外転神経麻痺は認められなかった。

SS の神経病変についての我が国の報告はいくつかあるが、Tajima ら⁷⁾は神経内科を受診した 21 例の日本人原発性 SS の神経病変を解析し 21 例中 16 例に神経障害を認めそのうち 8 例が三叉神経障害であり、外転障害は認められなかったと報告している。また多発性脳神経障害はみられなかった。Mori ら⁸⁾はニューロパチーを合併した原発性 SS 92 例を報告した。15 例に三叉神経障害を 1 例に外転神経麻痺を認め、5 例に多発性脳神経障害を認めた。動眼と外転神経麻痺合併 1 例、動眼、顔面、三叉、外転、迷走神経麻痺合併 1 例であった。よって複数の脳神経障害合併は比較的まれといえる。我々の教室の検討では原発性 SS の 32 例中 20 例に神経

病変あり 2 例に三叉神経障害を認めた⁹⁾。また症例報告では我が国から髄膜炎に三叉神経、両側の外転神経、顔面神経、動眼神経と多発性脳神経障害をきたし、MRI で多発性に脳神経が造影された原発性 SS の一例が報告されている¹⁰⁾。以上より SS に外転神経麻痺が合併すること、さらに多発性脳神経障害は比較的まれと考えられる。SS に伴う三叉神経障害は三叉神経節への炎症細胞浸潤が原因と考えられる。その他の脳神経障害の機序は不明であるが血管炎や、軸索への炎症細胞浸潤が考えられる⁸⁾。

本症例は SS の診断のための唾液腺シンチやローズベンガルテストなど精査ができなかったが、病理検査にて間質の線維化あり。リンパ球浸潤が認められ、導管の拡張あり、Chronic sialoadenitis および Chronic glanditis の所見であった。シルマーテスト陽性、眼自覚症状よりアメリカ-ヨーロッパ基準 (2002 年) では続発性 SS の確定診断にはいたらずヨーロッパ分類予備基準 (1993 年) にて続発性 SS 疑いと診断できる。免疫学的には SS-A, SS-B 共に陰性であり、血清学的にはマイナーなサブセットと考えられる。原発性 SS の神経症状合併例では Deande ら⁶⁾が 82 例の SS を検討し神経症状非合併例や中枢神経合併例より末梢神経合併例にクリオグロブリンや高ガンマグロブリン血症、ANA、リンパ球減少などの血清学的異常が多いと報告されているが、SS-A, SS-B については特に違いはなかった。我々の施設の検討では神経症状合併 SS と非合併 SS で特に ANA, SS-A, SS-B 陽性率に有意差はなかった⁹⁾。

この症例はぶどう膜炎が認められたが、SS の眼症状ではぶどう膜炎は通常みられず、また RA もぶどう膜炎合併はまれであり、再発性口腔内潰瘍、ざそう様皮疹、IgD 上昇があり不全型 BD の合併と考えた。中枢神経症状合併 BD は特殊病型の神経 BD であるが¹¹⁾、Akman-Demir ら¹²⁾は 200 例の BD の神経障害の検討をしているがそのうち 164 例が実質性の神経 BD であった。非実質性/二次性では頭蓋内圧亢進症を伴うことが多く、両側の外転神経麻痺を認めることがある。外転神経は脳底と頭蓋底の間を長く走るの障害を受けやすく、外直筋の麻痺となり眼球は内側変位を呈するためである。BD と外転神経麻痺の合併については脳神経障害のなかでは頻度が比較的大きい。Lew ら¹³⁾は神経 BD で外転神経麻痺をきたした 2 症例を、Camoin-Jau ら¹⁴⁾も 9 歳の男児 BD に外転神経麻痺をきたした症例を報

告している。BD と三叉神経麻痺の合併については Farah ら¹⁵⁾は 41 例の BD を検討し、24 例に神経症状あり、うち 1 例に三叉神経障害を認めたと報告している。症例では Karandreas N ら¹⁶⁾が頻尿の神経 BD に瞬目反射検査で左三叉神経根に病変を認めた 1 例を報告しているが、BD により三叉神経障害をきたすことは比較的まれといえる。

結 語

RA の経過中 SS を合併し外転神経麻痺、三叉神経障害、ぶどう膜炎と多彩な症状を呈した一例を経験した。SS と外転神経麻痺合併はめずらしく、さらに 8 年間の期間をへて三叉神経障害をきたした。複数の脳神経障害を数年の経過できたした症例はめずらしく SS の神経病変を考えるうえで示唆に富む一症例と考えた。

要旨は第 19 回日本シェーグレン症候群学会 (2010 年 9 月、浦安) にて報告した。

文 献

- 1) Kanazawa, H., et al. : Behcet's disease and Sjögren syndrome in a patient with HTLV-1-associated myelopathy. *J Neurol Sci.*, **119**(1) : 121-122, 1993.
- 2) Siamopoulos, K.C., et al. : *Scand J Rheumatol* (supple) **61** : 156-160, 1986.
- 3) Goransson, L.G., et al. : *Arch Neurol*, **63** : 1612-1615, 2006.
- 4) Kaltreider, H.B., et al. : The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med.*, **70** : 751-762, 1969.
- 5) 川端 大, 三森経世 : 神経病変. 住田孝之 江口勝美編. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 日本シェーグレン症候群研究会 診断と治療社, 東京 pp 127-131, 2009.
- 6) Delalands, S., et al. : Neurological manifestations in primary sjögren's syndrome. A study of 82 patients. *Medicine*, **83**(5), 2004.
- 7) Tajima, Y., et al. : Neurological manifestation of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Internal Med.*, **36** : 690-693, 1997.
- 8) Mori, K., et al. : The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*, **128** : 2518-2534, 2005.
- 9) Gono, T., et al. : Clinical manifestations of neurological involvement in primarily Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, **30**(4) : 485-490, 2011.
- 10) Sakai, K., et al. : Multiple cranial nerve enhancement on MRI in primary Sjögren's syndrome. *Internal Med.*, **49** : 857-859, 2010.
- 11) Serdaroglu, P. : Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol.*, **245** : 197-205, 1998.
- 12) Akman-Demir, G., et al. : Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease : evaluation of 200 patients. *Brain.*, **122** : 2171-2181, 1999.
- 13) Lew, H., et al. : Neuro-Behcet's disease presenting with isolated unilateral lateral rectus muscle palsy. *Yonsei Medical Journal.*, **40**(3) : 294-296, 1999.
- 14) Camoin-Jau, L., et al. : Circulating endothelial cells in Behcet's disease with cerebral thrombophlebitis. *Thromb Haemost.*, **83** : 631-632, 2001.
- 15) Farah, S., et al. : Behcet's syndrome : a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, **64** : 382-384, 1998.
- 16) Karandreas, N., et al. : Urinary frequency in a case of neuro-behcet disease involving the brainstem clinical, electrophysiological and urodynamic features. *Clin Neurology Neurosurgery.*, **109** : 806-810, 2007.