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

種 市 幸 二・芝 木 秀 俊

Jpn. J. Clin. Immun., 10(2) : 207~214, 1987.

Aseptic meningoencephalitis in Sjögren's syndrome

Kohji Taneichi and Hidetoshi Shibaki

Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital

【Summary】

Clinical studies and typing for HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DR loci on five cases with Sjögren's syndrome with aseptic meningoencephalitis were performed. In our cases, four of the five patients had sicca syndrome alone without other connective tissue disease. Only one patient had Sjögren's syndrome with adult Still's disease. Three of the five patients had clinical manifestation of Raynaud's phenomenon and non-deforming arthritis. Two of the five patients had renal tubular acidosis. Four of the five patients were subclinical Sjögren's syndrome. No HLA antigens specific for Sjögren's syndrome were found out in all patients. The CSF pressure was normal. There was mild to moderate pleocytosis in each case with mononuclear cell predominance. The CSF protein concentration was elevated in five of the eight episodes. The initial CSF : blood glucose ratios was low in four of the five episodes. Recurrent episodes of aseptic meningoencephalitis were documented in two of the four patients. Viral, fungal, and bacterial cultures were uniformly negative.

The association of Sjögren's syndrome with aseptic meningoencephalitis is discussed.

Key words : Sjögren's syndrome,
meningoencephalitis/aseptic

【概 要】

著者らの経験した無菌性脳脊髄膜炎（AME）を合併したシェーグレン症候群（SjS）の 5 症例の臨床像の検討を行った。

自験例は男性 1 例女性 4 例で、年齢は 19 歳～56 歳（平均 38.8 歳）であった。成人スチル病の合併が 1 例のみ認められたが、その他は SjS 単独であった。臨床所見としてはレイノー現象および関節炎を呈したものが 5 例中 3 例、尿

細管性アシドーシスの合併は5例中2例に認めた。HLA 抗原に共通するものはなかった。5例中4例は subclinical SjS であった。髄液所見は、細胞数は中程度の増加でリンパ球優位、タンパクは8回中5回増加、糖は5回中4回に低下が認められた。AME は4例中2例が再発性であった。

AME が SjS の多臓器病変の1つとして位置づけられるかどうかを論じ、AME を合併した SjS の症例の蓄積とその長期にわたる観察が AME と SjS の関連を明らかにすることを強調した。

I. 緒 言

シェーグレン症候群 (SjS) の多臓器病変として慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、尿細管性アシドーシス、橋本病、線維化性肺炎が知られている。しかし、SjS における中枢神経系病変の報告例^{1,2)}はほとんどないのが現状である。本論文では著者らの経験した無菌性脳脊髄膜炎 (AME) を合併した SjS の5症例を詳述し、AME を含む中枢神経系病変が SjS の多臓器病変になり得るかどうかを推論する。

II. 症 例

症例 1. 25 歳, 女性

昭和56年3月、発熱、嘔吐、脱力感を呈し入院。入院後まもなく傾眠状態および四肢の弛緩性麻痺出現。検査成績では、高クロール血性アシドーシス、高ナトリウム血症 (188 mEq/l)、低カリウム血症 (1.8 mEq/l)、高ガンマグロブリン血症 (3.0 g/dl)。高ナトリウム血症は、AME による本態性高ナトリウム血症と診断され、低張の輸液とカリウム剤およびデキサメサゾン (8 mg/日) 投与により、意識障害および麻痺の改善をみた。原因検索により尿細管性アシドーシスを合併した SjS と診断された。

症例 2. 52 歳, 女性

昭和53年頃よりレイノー現象出現。昭和54年5月、発熱、頭痛、傾眠状態および項部硬直を呈し入院。AME と診断され、プレドニゾロン (40 mg/日) と抗結核剤投与により軽快した。昭和55年某病院で膠原病疑とされた。昭和56年多関節痛出現し、発熱と耳下腺腫脹をくり返した。原因検索により SjS と診断され、プレドニゾロン 5 mg/日投与後軽快。現在、プレドニゾロン 5 mg 隔日で経過良好である。

症例 3. 56 歳, 女性

昭和50年頃よりレイノー現象出現。昭和52年口腔内乾燥感出現。昭和56年多関節痛出現し、原因検索により SjS と診断された。昭和60年3月髄膜腫で手術を施行。2ヵ月後、発熱、頭痛続き、検査の結果無菌性髄膜

炎 (AM) と診断され、抗ウイルス剤およびγ-グロブリン製剤投与後軽快した。

症例 4. 19 歳, 男性

数年前よりレイノー現象出現するも放置していた。昭和58年9月発熱、頭痛、リンパ節腫脹を呈し、入院。AM と診断され、軽快した。昭和59年5月と10月発熱、リンパ節腫脹を呈し、入院。抗核抗体および RA テスト陽性を認め、原因検索により SjS と診断された。同年12月発熱続き、入院。弛張熱、関節炎、リンパ節腫脹、リウマトイド疹、脾腫より成人スチル病の併発と診断され、さらに AM および尿細管性アシドーシスを合併していた。アスピリン投与により劇的な臨床症状の改善を認めたが、著明な肝障害を生じたため中止。インドメサシン投与後、経過順調であったが、自分で服用中止。昭和61年2月発熱、頭痛、リンパ節腫脹を呈し、某病院に入院。AM と診断され、プレドニゾロン 30 mg/日で軽快中である。

症例 5. 42 歳, 女性

昭和45年よりシーハン症候群としてハイドロコーチゾンおよび甲状腺末の投与を受けていた。昭和59年より耳下腺の腫脹を呈するようになり、原因検索により SjS と診断された。同年11月発熱、悪心、嘔吐、全身倦怠感、血糖 40 mg/dl、血圧 60~mmHg の状態で入院。AM を併発した副腎クリーゼと診断し、大量のハイドロコーチゾン (1,200 mg/日) により軽快した。その後、耳下腺の腫脹と発熱をくり返していた。昭和60年5月発熱、譫妄状態を呈し、入院。AME と診断され、大量のハイドロコーチゾン (200 mg/日) とプレドニゾロン 60 mg/日、抗ウイルス剤およびγ-グロブリン製剤投与後軽快した。現在、プレドニゾロン 15 mg/日で経過良好である。

AME の臨床所見 (表1)

年齢は19歳~56歳で、平均年齢は39歳であり、男女比は1:4であった。臨床症状は全例に頭痛、発熱、5例中3例に傾眠または譫妄状態を認めた。5例中2例が再発性であり、その間隔は7~15ヵ月であった。イブプ

表 1 AME の臨床所見

Patient	Age	Sex	Meningeal Signs	Fever	Consciousness	Number	Interval	Corticosteroid therapy
1	25	F	+	+	Somnolence	1	—	+
2	52	F	+	+	Somnolence	1	—	+
3	56	F	+	+	Clear	1	—	—
4	19	M	+	+	Clear	3	15.14 mo	—, —, +
5	42	F	+	+	Delirium	2	7 mo	+, +

Number; AME の回数

Interval; 再発例の間隔 (mo=month)

Corticosteroid therapy; 副腎皮質ステロイドホルモン投与の有無 (episode ごとについて)

表 2 髄液所見

Patient	Pressure (mmH ₂ O)	Pleocytosis (cell per cmm)		Protein (mg/dl)	CSF/blood glucose (mg/dl)
		Total	Monos(%)		
1	130	100/3	100	80	62/ND
2	210	556/3	70	80	63/ND
3	ND	314/3	100	104	45/110
4 ①	210	212/3	100	55	56/ND
②	180	84/3	30	43	68/129
③	405	480/3	71	196	52/157
5 ①	160	482/3	100	38	103/155
②	ND	1984/3	98	108	54/126

Monos; Mononuclear leukocytes

ND; not done

表 3 SjS に関する検査

Patient	Xerostomia	Xerophthalmia	Schirmer's Test (mm) (R/L)	Rose Bengal	Parotid Sialography
1	(—)	(—)	2/3	(+)	Punctate
2	(—)	(—)	15/15	(—)	Globular
3	(+)	(—)	8/2	(+)	Cavitary
4	(—)	(—)	15/15	(—)	Globular
5	(—)	(—)	3/3	(+)	Punctate

Sialography; Rubin and Holt の分類による

ロフェン、スリンドック、トルメチンなどの抗炎症剤は 1 例も使用されていなかった。治療は 5 例中 4 例（8 回中 5 回）に副腎皮質ステロイドホルモンが投与され、著効を呈した。現在、症例 1, 3 は未治療、症例 2, 4, 5 はプレドニゾン継続投与で経過良好である。

た。細胞数は症例 5 の 2 回目以外中程度の増加を示し、症例 4 の 2 回目以外リンパ球優位であった。タンパクは 8 回中 5 回に増加が認められた。糖は 5 回中 4 回に低下が認められた。細菌、結核菌、真菌、ウイルス抗体価の有意な上昇を認めなかった。

髄液所見(表 2)

初圧は 130~405 mmH₂O で一定の傾向を示さなかつ

SjS に関する検査 (表 3)

SjS の診断は SjS の厚生省研究班による診断基準に準

Patient 2

Patient 4

図 1 唾液腺造影

表 4 SjS の臨床所見

Patient	Raynaud's phenomenon	RTA	Non-deforming arthritis	Others
1	(-)	(+)	(-)	essential hypernatremia
2	(+)	(-)	(+)	(-)
3	(+)	(-)	(+)	meningioma
4	(+)	(+)	(+)	Still disease in adult
5	(-)	(-)	(-)	Sheehan's syndrome

RTA; renal tubular acidosis

表 5 免疫学的検査

Patient	1	2	3	4	5
T.P. (g/dl)	8.5	7.4	7.4	7.4	7.4
r-gl (%)	35.3	21.1	25.1	19.6	23.3
CH ₅₀ (U/ml)	70.4	50.5	32.7	34.1	44.6
RA test	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)
LE cell	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
a-DNA (U/ml)	8	5	2	2	4
ANF	(-)	2560× speckled	80× speckled	5120× speckled	40× speckled
a-RNP	(-)	64×	(-)	64×	(-)
a-Sm	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
a-SS-A	256×	(-)	256×	(-)	256×
a-SS-B	1×	(-)	(-)	(-)	2×
HLA					
A, B, C	A26, A2 BW35	A26 B27, B40 Cw2	A11, A24 BW52 Cw1, Cw3	A2, AW24 BW35 Cw3, Cw7	AW31 BW51
DR	DRW9 DN1	DR1 DR4	DR2 DRW8	DR4 DRW8	DRW6

したが、乾燥症状の欠くものを subclinical SjS とした。シャーマテストは 5 例中 3 例、ローズベンガルテストは 5 例中 3 例に異常を示し、蛍光色素テストにより 3 例に乾燥性角結膜炎の所見を認めた。また、唾液腺造影では症例 1, 5 は punctate sialectasis, 症例 2, 4 は globular sialectasis (図 1), 症例 3 は cavitory sialectasis の像を呈した。また、口腔内乾燥感を呈したものは症例 3 のみで 5 例中 4 例は乾燥症状を欠く subclinical SjS であった。

SjS の臨床所見 (表 4)

レイノー現象および関節炎を呈したものが 5 例中 3 例に認めた。遠位尿管性アシドーシスの合併は 5 例中 2 例に認めた。その他の合併症として症例 1 は本態性高ナトリウム血症, 症例 3 は髄膜腫, 症例 4 は成人スチル病, 症例 5 はシーハン症候群を認めた。症例 4 以外その他の膠原病を示唆する所見を認めなかった。

免疫学的検査 (表 5)

5 例中 4 例に高ガンマグロブリン血症が認められ, 5 例に RA テスト陽性, 4 例に抗核抗体陽性(すべて speckled type) であった。抗 RNP 抗体は 5 例中 2 例に陽性, 抗 SS-A 抗体は 5 例中 3 例, 抗 SS-B 抗体は 5 例中 2 例に陽性であった。また, HLA クラス I 抗原およびクラス II 抗原に共通性はなかった。

III. 考 察

SjS はさまざまな臓器病変を伴うことが知られており, 特に胆管, 腎尿管および甲状腺との関係は実験的には Wojcika ら³⁾, Tsantoulas ら⁴⁾, Epstein ら⁵⁾の報告によりその発症に共通の抗原性が考えられており, 臨床的にも原発性胆汁性肝硬変, 尿管管性アシドーシス, 橋本病を含む他臓器の疾患の組み合わせ⁶⁻¹³⁾により確認されている。

primary SjS における神経障害のうち末梢神経系の障害は 10~32% に認められるが^{11,14)}, 中枢神経系の障害はきわめてまれである。primary SjS の中枢神経系病変の発症機序として, ① 中枢神経系組織への単核球浸潤, ② 血管炎, ③ 脳血管のスパズムが考えられている。Shearn¹⁵⁾ は SjS の剖検例で脳組織への単核球浸潤を呈したことを報告し, SjS の中枢神経系病変は唾液腺, 胆管, 腎尿管などと類似の病理組織像を呈する可能性を示唆した。一方, Kaltreider ら¹⁴⁾ はけいれんを呈した SjS の剖検例でびまん性脳血管炎を見出し, Alexander ら¹¹⁾は中枢神経系病変を伴った SjS は高頻度に末梢血管炎を合併することや剖検例で壊死性脊髄動脈炎を伴った例を報告した。さらに, 最近 Molina ら¹⁶⁾は皮膚血管炎を合併した SjS 50 例中 33 例に中枢神経系病変を伴うことを報告し, SjS の中枢神経系病変の発症機序として血管炎の重要性を強調した。また, Alexander¹¹⁾ らは中枢

神経系病変を伴った SjS 16 例中 8 例にレイノー現象を認めたことより脳血管のスパズムが中枢神経系病変の発症の引き金となり得ることを推察している。

SjS の臓器病変が導管に対する共通抗原性に立脚していると考えらるならば、SjS の中枢神経系病変はその共通抗原性の枠を越えなければ説明できない。確かに SjS の多くの臓器病変は共通抗原性に基づくことが実験的にも臨床的にも証明されている。しかし、中枢神経系病変を伴った SjS の剖検例や Molina らの報告を考え合わせると SjS の中枢神経系病変の発症機序として、その引き金は不明であるが、血管炎と推定するのが合理的と思われる。

次に、Alexander ら²⁾は AME を併発した 5 例の primary SjS について検討し、中枢神経系病変を伴う SjS の 20% にみられ、その特徴は再発性であること、髄液所見で糖の低下および IgG の上昇を認めること、局所的な中枢神経症状および末梢神経障害を合併することを報告し、SjS と AME の合併の偶然性を次のように否定している。全身性エリテマトーデス (SLE) の AME¹⁷⁻¹⁹⁾ は多くの剖検例²⁰⁾に存在するが、臨床的にはまれであり、その臨床像は十分に検討されていないが、髄液所見は糖が正常、IgG の産生亢進はないとされている。また、ウイルス性髄膜炎²¹⁾は中尾ら²²⁾の報告では再発例は 1,319 例中 56 例 (4%) ときわめて少なく、SjS の AME の特徴の再発性とは異なっている。さらに、SjS の AME と類似している Mollaret 髄膜炎²³⁾は神経症状の欠如がみられることで否定している。

Alexander ら²⁾は SjS 75 例中 11 例 (15%) に中枢神経系病変を伴うことを報告しているが、自験例の primary SjS 35 例中 4 例 (11.4%) に AME の合併がみられたことより本症例が SjS による中枢神経系病変とすれば本邦においても SjS の中枢神経系病変はまれなことではないかもしれない。本論文の未治療で経過観察の 4 例中 2 例が再発性であり、髄液所見では 5 回中 4 回に糖の低下を認めたが、神経症状および皮膚血管炎を認めたものが 1 例もなく、髄液所見でリンパ球優位であり、Alexander ら²⁾の報告とは異なっており、個々の症例の問題を提起した。また、イブプロフェンなどの抗炎症剤^{24,25)}を使用した症例はなかった。さらに、レイノー現象が 5 例中 3 例に認められたが AME の発症の引き金となったかどうかはわからない。本症例と Alexander らとの相異が SjS の病因の heterogeneity²⁶⁾ によるもの

か、人種間における免疫遺伝学的背景の相異¹²⁾によるものか、個々の症例に内在する偶然性の否定という問題点によるものか全く不明である。

また、個々の症例を検討すると、症例 1, 2 は大量のステロイド療法を要したこと、症例 3 は髄液所見で糖の低下を認めたこと、症例 4, 5 は再発性で髄液所見で糖の低下を認め、大量のステロイド療法を要したことは偶然性よりむしろ SjS による中枢神経系病変の可能性を示唆している。一方、症例 1, 2, 3 は再発性でないこと、症例 3 は髄膜腫との関連、症例 4 は成人スチル病の問題、さらに全例に神経症状および皮膚血管炎が欠如していたことは偶然性の否定を困難にしている。しかし、症例 3 は髄膜腫手術後約 2 ヶ月を経て AM を発症しているため術後髄膜炎の可能性は少なく、症例 4 の 1, 3 回目の AM 時は成人スチル病の所見を認めず、成人スチル病による AM とは考えにくい。さらに、本症例はアメリカリウマチ協会による新旧両 SLE 分類基準を満たさず、その他の膠原病を示唆する所見もなく、成人スチル病合併例以外の 4 症例は primary SjS と診断される。primary SjS と SjS-SLE 合併例の差異が明確でない症例も存在する²⁷⁾が、年齢よりみて今後症例 2, 3, 5 が SLE に伴う SjS の病像を呈してくる可能性はきわめて少ないと思われる。

AM または AME が確実に SjS によって発症していることを証明することは困難をきわめるとともに偶然性も否定できないが、AM または AME を合併した SjS が 5 例存在したことがより重要と思われる。著者らはこの論文を契機に SjS と中枢神経系病変の関係が注目され、SjS の多彩な臨床像をさらに明らかにすることを期待して、個々の症例に問題点はあるが、あえて AM または AME を合併した SjS 5 症例を呈示し、読者の御批判を仰ぎたく思う。今後、AM または AME が SjS の多臓器病変の 1 つに位置づけられるかどうかはこれらの症例の長期にわたる観察と subclinical SjS を含めた症例の蓄積が重要と思われる。

IV. 結 語

著者らの経験した AME を合併した SjS の 5 症例の臨床像の検討を行い、AME が SjS の多臓器病変の 1 つとして位置づけられるかどうかを論じ、SjS の中枢神経系病変の発症機序として血管炎の可能性を推察した。

文 献

- 1) Alexander, E.L., Provost, T.T., Stevens, M. B. et al. : Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine*, 61 : 247~257, 1982.
- 2) Alexander, E.L., Alexander, G.E. : Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology (Cleveland)*, 33 : 593~598, 1983.
- 3) Wojcicki, B. : Separation and characterization of bile antigens: Immune Reactions in liver disease, (Eddleston A.L.W.F. et al. ed.), Pitman Medical, 1979, pp. 154~156.
- 4) Tsantoulas, D.C., McFarlane, I.G., Portmann, B. et al. : Cell-mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. *Br. Med. J.*, 30 : 491~494, 1974.
- 5) Epstein, O., Thomas, H.C., Sherlock, S. : Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet*, 1 : 1166~1167, 1980.
- 6) Golding, P.L., Smith, M., Williams, R. : Multisystem involvement in chronic liver disease. studies on the incidence and pathogenesis. *Am. J. Med.*, 55 : 772~782, 1973.
- 7) Pavlidis, N.A., Karsh, J., Moutsopoulos, H. M. : The clinical picture of primary Sjögren's syndrome : A retrospective study. *J. Rheumatol.*, 9 : 685~690, 1982.
- 8) 児玉龍彦・赤塚俊隆・山本一彦・他 : 腎尿細管性アシドーシスと Sjögren 症候群の合併をみた一家系. *日内会誌*, 69 : 1320~1326, 1980.
- 9) 古賀暉人・江畑浩之・谷川久一・他 : 尿細管性アシドーシスを伴った Sjögren 症候群の一卵性双生児姉妹例. *日内会誌*, 69 : 1458~1462, 1980.
- 10) 種市幸二・今野孝彦・芝木秀俊 : 母子例にみられた尿細管性アシドーシスを伴うシェーグレン症候群. *リウマチ*, 23 : 221~227, 1983.
- 11) 種市幸二・今野孝彦・芝木秀俊 : 無症候性原発性胆汁性肝硬変, 潜在性尿細管性アシドーシスを合併したシェーグレン症候群の 1 例. *リウマチ*, 26 : 23~28, 1986.
- 12) 種市幸二・今野孝彦・中林 透 : 家族内発症シェーグレン症候群の 3 家族例と本邦報告例の臨床的検討. *日臨免誌*, 9 : 44~50, 1986.
- 13) 今野孝彦・種市幸二 : 家族性尿細管性アシドーシスの病因論. *日本臨牀*, 43 : 1974~1977, 1985.
- 14) Kaltreider, H.B., Talal, N. : The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann. Intern. Med.*, 70 : 751~762, 1969.
- 15) Shearn, M.A. : Major problems in internal medicine. Vol. II. Sjögren's syndrome. Saunders Co. Philadelphia, 1971.
- 16) Molina, R., Provost, T.T., Alexander, E.L. : Peripheral inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. association with nervous system complications. *Arthritis Rheum.*, 28 : 1341~1347, 1985.
- 17) Keefe, E.B., Bardana, Jr.E.J., Harbeck, R.J. et al. : Lupus meningitis: antibody to deoxyribonucleic acid (DNA) and DNA: anti-DNA complexes in cerebrospinal fluid. *Ann. Intern. Med.*, 80 : 58~60, 1974.
- 18) Canoso, J.J., Cohen, A.S. : Aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus: report of three cases. *Arthritis Rheum.*, 18 : 369~374, 1975.
- 19) Finelli, P.F., Yockey, C.C., Hebert, A.J. : Recurrent aseptic meningitis in an elderly man: unusual prodrome of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 235 : 1142~1143, 1976.
- 20) Budka, H. : Brain pathology in the collagen vascular disease. *Angiology*, 32 : 365~372, 1981.
- 21) Anderson, J.P. : Recurrent virus meningitis. *Br. Med. J.*, 4 : 786, 1969.
- 22) 中尾 亨・日沼頼夫 : 無菌性髄膜炎の反復罹患. *日小会誌*, 70 : 12~14, 1966.
- 23) Hermans, P.E., Goldstein, N.P., Wellman, W. E. : Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. *Am. J. Med.*, 52 : 128~140, 1972.
- 24) Widener, H.L., Littman, B.H. : Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythema-

- tosus. J.A.M.A., 239 : 1062~1064, 1978. ca syndrome): current issues. Ann. Intern. Med., 92 : 212~226, 1980.
- 25) Stephen, J.D. : Trimethoprim-induced aseptic meningitis. J.A.M.A., 252 : 2865~2866, 1984. 27) 東條 毅・早川正勝 : 病型分類と臨床的意義. 免疫と疾患, 6 : 401~407, 1983.
- 26) Moutsopoulos, H.M. : Sjögren's syndrome (sic-
-