□ 症 例 報 告

再発性横断性脊髄炎を呈し、抗神経抗体を認めた 慢性関節リウマチに随伴したシェーグレン症候群の1例

藤 本 陽 子^{1*,2*}・荒 井 完 周^{1*}・石 田 和 之^{2*}
横 田 隆 徳^{2*}・柳 沼 将 公^{1*}・村 瀬 弘^{1*}

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (1) : 76~82, 1995.

A case of Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis manifesting transverse myelitis with antineuronal antibody

Yoko Fujimoto^{1*,2*}, Sadachika Arai^{1*}, Kazuyuki Ishida^{2*},
Takanori Yokota^{2*}, Masakimi Yaginuma^{1*,2*} and Hiroshi Murase^{1*}

^{1*}*Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital*

^{2*}*Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University*

【Summary】

We report a sixty-year-old woman with transverse myelitis who had suffered from rheumatoid arthritis since age of 52. She was admitted to our department because of muscle weakness and painful tonic spasm in the bilateral lower extremities, sensory disturbance below the mamillary level and bladder disturbance. She had sicca symptoms. As a result of sialography, Sjögren's syndrome was diagnosed. Antineuronal antibody was found in the sera of the patient. She had no symptom of systemic vasculitis. Lupus anticoagulant and anticaldiolipin antibody were negative. The pathogenesis of transverse myelitis in rheumatic disease is still uncertain. Vasculitis and the immunological reaction of antineuronal antibody have been suggested as possible causes. This report suggests the influence of direct immunological reaction on the central nervous system.

Key words : Sjögren's syndrome,
transverse myelitis,
rheumatoid arthritis,
antineuronal antibody

^{1*}都立墨東病院内科 ^{2*}東京医科歯科大学神経内科 (1994・8・3 受付)

【概 要】

52歳時より慢性関節リウマチにて通院加療中の60歳の女性で、両下肢の筋力低下および有痛性筋痙攣、第6胸髄以下の表在覚・深部覚障害、排尿障害が生じ、横断性脊髄炎と診断された1例を経験した。乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症の存在を認め、Sjögren症候群と診断された。さらに血中より抗神経抗体が証明された。皮疹、発熱等全身の血管炎を疑わせる所見はなく、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントは陰性であった。横断性脊髄炎を呈したSjögren症候群の報告は国外では数例あるが本邦ではなく、その病態に関してもSjögren症候群との関連が明確にされたものはない。血管炎に基づくとする説や、自己抗体による直接作用が原因とする説などがある。本例においては神経系に対する液性抗体の関与を考えた。

I. はじめに

Sjögren症候群(SS)における末梢神経障害の合併は広く知られているが、近年、全身性エリテマトーデス(SLE)と同様にSSにおいても種々の中枢神経症状が合併することが注目されている^{1,2)}。SLEでの横断性脊髄炎の合併は多くみられるが、SSでの合併例の報告は国外に数例みられるのみで^{3,4)}、慢性関節リウマチ(RA)に伴ったSSでは報告例はない。われわれは横断性脊髄炎の像を呈した慢性関節リウマチに随伴したSSの1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：61歳、女性。

主 訴：両下肢の筋力低下・有痛性筋痙攣、胸部から両下肢にかけての感覚障害、排尿障害。

家族歴：母親がRA、長女がRA、SS。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1985年(52歳)、右手首関節痛よりRAが発症し、以後金製剤、lobenzarit、mizoribineの投薬をうけてきたが、D-penicillamineの服用歴はない。1992年10月より胸部から両下肢にかけてのしびれ、筋力低下が出現、やがて排尿困難となり、ときに尿失禁を認めるようになった。12月に両下肢の筋力低下が急速に増悪し整形外科入院となった。入院時、徒手筋力テストにて右下肢で1/5、左下肢で2/5の筋力低下、第6胸髄以下の感覚鈍麻、異常知覚、深部覚障害、膀胱直腸障害が認められた。安静のみで軽快し2ヵ月後には感覚障害を残すのみとなり、1993年2月退院した。1993年5月から同様の感覚障害、両下肢の4/5レベルの筋力低下に加え有痛性筋痙攣が出現し内科入院となった。

内科入院時現症：身長150cm、体重38kg、体温35.9℃、脈拍72/min、血圧124/62mmHg、貧血・黄疸なく、表在リンパ節触知せず、皮疹も認めなかった。右手首関節の骨性強直(図1)・左第5指PIP関

図1 入院時 両手X線像

表 入院時検査所見

検尿	蛋白	(-)	CH 50	38 IU/ml
	沈渣	n.p.	IC(C 1 q)	1.5 μ g/ml
便潜血		(-)	IC(C 3 d)	17 μ g/ml
RBC		363 万/mm ³	RF	133.9 IU/ml
Hb		8.5 g/dl	RAPA	160 倍
Hct		26.4%	ANA	(-)
WBC		6,700/mm ³	抗 DNA 抗体	(-)
Platelet		13.2 万/mm ³	抗 ENA 抗体	(+)
血沈		88 mm(1 時間値)	抗 RNP 抗体	(-)
Total protein		6.7 g/dl	抗 Sm 抗体	(-)
Alb		3.0 g/dl	抗 SS-A 抗体	(-)
GOT		14 U	抗 SS-B 抗体	(-)
GPT		6 U	抗カルジオリピン抗体	(-)
CK		30 U	ループスアンチコアグラント	(-)
LDH		358 U	IL-2	1.4(-)
BUN		14 mg/dl	IL-6	19.1(<4)
creatinin		0.6 mg/dl		
Total bilirubin		0.2 mg/dl		
CRP		4.2 mg/dl	髄液検査	
Wasserman 反応		(-)	細胞数	2/3(mono)
TPHA		(-)	蛋白	34.0 mg/dl
IgG		1,859 mg/dl	IgG	4.8 mg/dl
IgA		448 mg/dl	IgA	<1.6 mg/dl
IgM		211 mg/dl	IgM	<1.4 mg/dl
C 3 c		83.7 mg/dl	oligoclonal band	(-)
C 4		32.3 mg/dl	myelin basic protein	(-)

節腱断裂，両側膝関節腫脹を認めた。胸腹部その他には異常所見を認めなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系異常なし。運動系では両下肢ともに 4/5 程度の筋力低下を認め，感覚系では両側第 5 胸髄レベルおよびそれ以下の一部感覚過敏を伴った温痛覚低下，触覚低下，両下肢振動覚消失，および軽度の位置覚障害を認めた。両側上下肢で深部腱反射は亢進しており，両側 Babinski 徴候陽性であった。また難治性の便秘，軽度の反射性膀胱による尿失禁，尿意切迫を認めた。その他小脳症状，不随意運動，髄膜刺激症状は認めなかった。また，知能は正常で，高次脳機能障害は認めなかった。

内科入院時検査所見（表 1）：血沈は一時間値が 88 mm と亢進。末梢血では，小球性低色素性貧血を認めた。凝固系は正常，血液生化学検査では，Albumin が 3.0 g/dl と若干低下していた他は異常所見を認めなかった。血清学的には，CRP 4.2 mg/dl，IgG 1,859 mg/dl と軽度の上昇を認めた。補体価は正常，免疫複合体は陰性であった。リウマトイド因子は

133.9 IU/ml と高値。抗核抗体，抗 DNA 抗体ともに陰性であり，抗 ENA 抗体は陽性であったものの，抗 RNP 抗体，抗 Sm 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体いずれも陰性であった。また，抗カルジオリピン抗体，ループスアンチコアグラントは陰性であった。以下の各種ウイルスについて発症時にペア血清で抗体価を測定したが優位の上昇を示したものはなかった（エコー 1，3，4，6，7，9，13，17，25，30，コクサッキー A 7，A 9，A 16，B 1，B 2，B 3，B 4，B 5，B 6）。内科入院時の髄液検査では明らかな異常所見は認めなかった。整形外科入院時は，細胞数 425/3 mm³（単核球），蛋白 86.0 mg/dl であった。髄液中の結核菌，真菌の塗抹培養の結果は陰性であった。

唾液線造影では，腺管の拡張と，腺葉への造影剤の漏出を認めた。また Schirmer's test では左右とも 2 mm と涙量の著明な減少を認め，Rose bengal test は陽性であった。

心電図，胸部 X 線は正常。頸椎，胸椎レントゲン写真は異常所見を認めなかった。頭部 MRI では，明ら

図 2-A 整形外科入院時 (1993 年 1 月, 歩行不能時) に撮影した胸椎 MRI
T1 強調画像では, 第 3~6 胸椎の脊髄中心部に, 低信号域を認め, T2 強調画像では, 同部位に低信号域を認めた。

図 2-B 内科入院後, 症状軽快時 (1993 年 9 月) に撮影した胸椎 MRI
T2 強調画像では, 整形外科入院時と同様に高信号域を認めたが, T1 強調画像での低信号域は不明瞭であった。

かな病変なく, ミエログラフィーでも異常は認めなかった。頸部 MRI では, 第 5~6 頸椎椎間板の軽度の突出の他は異常を認めなかった。整形外科入院時に施行した胸椎 MRI 水平断 (図 2-A) では, 第 3~6 胸椎において, 脊髄中心部に, T2 強調画像で高信号域, T1 強調画像で低信号域の異常陰影を認めた。内科入院時に施行した胸椎 MRI (図 2-B) では, T2 強調画像では整形外科入院時と同様の高信号域を認めたが, T1 強調画像での低信号域は不明瞭であった。

神経電気生理学的検査では, 末梢神経に明らかな異常所見を認めなかった。感覚神経誘発電位では, 左正中神経刺激では正常, 左脛骨神経刺激では, 第 12 胸椎導出の潜時 (N_{19}) は 21.6 msec と正常範囲, 第 5 頸椎での波形 (N_{28}) は導出できず, 大脳皮質感覚野

導出 (P_{35}) では, 46.5 msec と潜時の遅延を認めた。聴性脳幹反応は正常であった。脳波検査では, 明らかな異常所見を認めなかった。

Western blotting 法⁵⁾にて抗神経抗体を検索した。ウシの脳 (Cbr), 小脳 (CbII) および脊髄 (SC) から, Hanson らの方法⁶⁾に準じて膜抗原を調整し, 7.5% の SDS page 展開後, 患者血清と反応させ, ^{125}I で標識したモノクローナル抗ヒト免疫グロブリン抗体を 2 次抗体として用いて検出したところ, 分子量 38~39 kD の共通抗原と反応する抗体を認め (図 3) 抗神経抗体陽性と判定した。

治療に関しては, Prednisolone を 60 mg/日より投与したところ筋力低下, 排尿障害の改善を認めた。

図3 Western blotting 法による血清中抗神経抗体の検出

ウシの脳皮質 (Cbr) 小脳 (Cbl) および脊髄 (SC) 中の分子量 38~39 kD の共通抗原と反応する抗体を認めた。

III. 考 察

本症例では、複数の関節において疼痛、腫脹を認め、特に右手関節X線で関節変形、骨性強直を認めたこと、およびリウマトイド因子が陽性であったことより、RA Stage IVと診断された。さらに、唾液腺造影で特徴的な腺管破壊像を認めたこと、Rose bengal test, Schirmer's test で乾燥性角結膜炎を認めたことより SS の合併が明らかになった。中枢神経症状を合併する全身性の自己免疫疾患として SLE が代表的であるが、本症例では抗 DNA 抗体、抗核抗体は陰性であり、臨床的にも SLE を示唆する所見はなかった。

本例の呈した横断性脊髄炎の原因として、脊髄の血管障害の可能性も考えられたが、経過、髄液所見、胸椎 MRI 上の病変部位が血管支配領域と一致しないことより考え難い。変形性脊椎症、脊髄腫瘍、脊髄空洞症、亜急性連合性脊髄変性症、神経梅毒、ウイルス性脊髄炎は血液検査、画像診断の結果いずれも否定的であった。RA に伴う中枢神経症状としては血管炎症状や脊椎病変を認めず、またこれまでに慢性関節リウマチで横断性脊髄炎を合併したという報告もない。症状が軽快、増悪を繰り返したことより多発性硬化症 (MS) との鑑別が最大の問題となった。以前より SS で MS 様の中枢神経症状をきたしたという報告があり、SS に MS が合併しやすいのではと議論された時期もあった^{7,8)}。しかしながら、Alexander は、SS は

その腺外症状として MS と類似の中枢神経症状を呈し、病態上、脱髄疾患である MS とは区別されるべきものであるとし、MS の診断が症候学的であるため実際に MS の診断基準を満たす場合もあるが、MS の鑑別診断として SS を考えるべきだと付け加えている^{9,10)}。また、MS と診断された 192 症例について調査した結果、SS と診断された症例はなく、MS と SS は合併しやすいということはないとする報告もある¹¹⁾。本例は視神経障害・眼球運動障害を伴わず、発症年齢が 60 歳と高齢であり、髄液所見を欠くなど、MS を示唆する所見に乏しいこともあり、本例の呈した横断性脊髄炎は SS に伴う神経症状と考えた。

近年、SS において種々の中枢神経症状の合併例の報告があるが^{1,2)}、国内での報告は少数で、横断性脊髄炎を呈したという報告例はわれわれの検索しえたかぎりではなかった。しかし SS は SLE と異なりその主要症状である乾燥症状が目立たないことも多く、SS 発症の初期、ときには初発症状として神経症状が現れることもあるため、SS の存在を見逃されることも少なくないと思われる。また SS と診断されていても神経症状との関連が見すごされている例も多いように思われる。本例においても入院前より眼球乾燥症に気づかれていたが整形外科入院時には脊髄横断症状との関連は考慮されなかった。

SS に伴う中枢神経障害の病態に関して、抗神経抗体による直接の神経障害によるとする説¹²⁾、あるいは血管炎に基づくものであるとする説¹³⁾とがあり、現在までに統一の見解は得られていない。SLE においては、脳炎、髄膜炎、精神障害、知能障害などは抗神経抗体が原因で、末梢神経障害、脊髄炎、片麻痺などは血管炎やループスアンチコアグulant による局所の血管障害によるものとする考え方もある¹⁴⁾。SS においても同様に複数の機序が存在することも考えられる⁴⁾。本例では横断性脊髄炎を呈し、病変部位が局限していたこと、および MRI 所見^{15,16)}から血管炎による機序がより考えやすいが確診の手段はない。また、本例の血清中より認められた抗神経抗体は対応抗原の分子量 (38~39 kD) から、傍腫瘍性脳脊髄炎 (paraneoplastic encephalomyelitis) を伴う悪性腫瘍患者血清中に認められる抗 Hu 抗体¹⁷⁾と同一の抗体である可能性がある。Hu 抗原は正常組織では神経系に特異的に存在することが確認されている^{18,19)}。最近、神経症状を伴う SS において抗 Hu 抗体を認めたとの報告がある²⁰⁾。その意義についてはまだ議論されている段階で

あるが、本例において横断性脊髄炎の発現に同抗体による中枢神経に対する直接障害機序の関与の可能性が考えられた。

最後に SS に伴う横断性脊髄炎の治療に関しては、発症初期にはステロイドが有効な場合があり、パルス療法が著効したという報告も見受けられる。本例で

も、再燃時 prednisolone 60 mg の投与により症状の改善を認めている。横断性脊髄炎に限らず病因が明らかでない中枢神経症状を呈した症例をみた場合、治療可能である SS の可能性を疑ってみることがときに重要であると思われた。

文 献

- 1) Alexander, E.L. : Central nervous system disease in Sjögren's syndrome : New insight into immunopathogenesis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 18 : 637~672, 1992.
- 2) Alexander, G.E., Thomas, T.P., Stevens, M.B. et al. : Sjögren syndrome : Central nervous system manifestations. *Neurology*, 31 : 1391~1396, 1981.
- 3) Rutan, G., Martinez, A.J., Fieshko, J.T. et al. : Primary biliary cirrhosis, Sjögren's syndrome, and transverse myelitis. *Gastroenterology*, 90 : 206~210, 1986.
- 4) Konttinen, Y.T., Kinnunen, E., von Bonsdorff, M. et al. : Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 30 : 339~344, 1987.
- 5) Laemmli, U.K. : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T 4. *Nature (Lond.)*, 227 : 680~685, 1970.
- 6) Hanson, V.G., Horowitz, M., Rosenbluth, D. et al. : Systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement show autoantibodies to a 50-kD neuronal membrane protein. *J. Exp. Med.*, 176 : 565~573, 1992.
- 7) Alexander, E.L., Malinow, K.L., Lijewski, J. E. et al. : Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann. Intern. Med.*, 104 : 323~330, 1986.
- 8) Moore, P.M., Lisak, R.P. : Multiple sclerosis and Sjögren's syndrome : A problem in diagnosis or in definition of two disorder of unknown etiology ? *Ann. Neurol.*, 27 : 585~586, 1990.
- 9) Miro, J., Pena-Sagredo, J., Berciano, J. et al. : Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 27 : 582~584, 1990.
- 10) Alexander, E., McFarland, H., : Sjögren's syndrome mimicking multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 27 : 587~588, 1990.
- 11) Noseworthy, J.H., Bass, G.H., Vandervoort, M.K. et al. : The prevalence of primary Sjögren's syndrome in multiple sclerosis population. *Ann. Neurol.*, 25 : 95~98, 1989.
- 12) Alexander, E.L., Lijewski, J.E., Jerdan, M.S. et al. : Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 29 : 1223~1231, 1986.
- 13) 佐々木毅・新井川勝久・小野寺清寿・他6名 : 多発性硬化症と酷似する臨床経過を呈した Sjögren 症候群の1剖検例. 最新医学, 第31巻, 第7号 : 1394~1401, 1976.
- 14) Zvaifler, N.J., Bluestein, H.G. : The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 862~866, 1982.
- 15) Boumpas, D.T., Patronas, N.J., Dalakas, M.C. et al. : Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus : magnetic resonance imaging and review of the literature. *J. Rheumatol.*, 17 : 89~92, 1990.
- 16) 小原克之・田中耕太郎 : 横断性脊髄炎を呈し、パルス療法が著効を示した MCTD の一例. 臨床神経, 31 : 1197~1201, 1991.

- 17) Graus, F., Cordon-Cardo, C., Posner, J.B. : Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*, 35 : 538~543, 1985.
- 18) Dalmau, J., Furneaux, H.M., Gralla, R.J. et al. : Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer : a quantitative western blot analysis. *Ann. Neurol.*, 27 : 544~552, 1990.
- 19) Dalmau, J., Furneaux, H.M., Cordon-Cardo, C. et al. : The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am. J. Pathol.*, 141 : 881~886, 1992.
- 20) Moll, J.W.B., Markusse, H.M., Pijnenburg, J. J.J.M. et al. : Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurology*, 43 : 2574~2581, 1993.
-