□ 症 例 報 告

慢性関節リウマチの経過中に発症した
好酸球性髄膜脳炎

樋 口 雅 則・酒 井 由美子
小 柳 三由紀・津 田 泰 夫・本 村 正 治

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (5) : 198~205, 1998.

Eosinophilic meningoencephalitis in a case of rheumatoid arthritis

Masanori Higuchi, Yumiko Sakai,
Miyuki Koyanagi, Yasuo Tsuda and Seiji Motomura

Department of Internal Medicine, Fukuoka Teishin Hospital

【Summary】

A 56-year-old man was admitted to our hospital due to gradually developing consciousness disturbance. He had an 11-year history of sero-negative rheumatoid arthritis (Stage III) maintained by daily administration of 10 mg of prednisolone and 300 mg of actarit. On admission, he showed meningeal irritation and a marked increase in eosinophils in his cerebrospinal fluid (CSF) ($457/\mu l$), while eosinophils in his peripheral blood were not increased ($0/\mu l$). Shortly after admission he fell into a coma. Upon measurement in the coma state, his peripheral blood eosinophil count was found to be increased (max : $1742/\mu l$). Parasitic infection, *Angiostrongylus cantonensis* in particular, was excluded both by repeated microscopic examination of CSF and by immunological approaches for CSF and serum. Serum examinations showed broad cross-reaction between various parasitic antigens and positive myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (18 EU/ml). Three pulses of methylprednisolone (500 mg/day) followed by conventional prednisolone therapy (60 mg/day) was effective for alleviating the signs and symptoms of eosinophilic meningoencephalitis. In this patient, it was considered that the cerebrospinal angiitis resulting in eosinophilic meningoencephalitis had been elicited by immunological abnormalities.

Key words : eosinophilic meningoencephalitis,
rheumatoid arthritis,
MPO-ANCA

【概 要】

症例は56歳男性。11年前発症の慢性関節リウマチに対してPrednisolone 10 mg/日の内服治療中であったが、約3日間の経過で徐々に意識レベルの低下をきたして入院した。髄液は黄色に混濁しており、好酸球が著増していた。末梢血の好酸球も遅れて増加し、不穏状態に進展した。寄生虫感染、中でも広東住血線虫感染も疑われたが、髄液中にも虫体を検出し得ず、免疫学的診断にても同定できなかった。MPO-ANCAが陽性であり、既知のMPO-ANCA関連疾患は否定的ではあったが、何らかの血管炎の関与が考えられたため、Methylprednisoloneパルス療法を含むステロイド治療を行ったところ、症状は回復し、髄液所見も次第に軽快した。自己免疫学的機序による血管炎が病因として強く示唆された。

I. 緒 言

好酸球性髄膜炎は広東住血線虫感染によるものが多く、本邦でも症例報告が散見される一方、原因不明のものも少なくない。今回慢性関節リウマチ（以下RAと略す）の経過中に血管炎によると思われる好酸球性髄膜炎を併発した稀有な症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：57歳、男性

主 訴：意識レベル低下

家族歴：父母ともに悪性腫瘍（詳細不明）

生活歴：特記事項なし

既往歴：1991年よりステロイド性糖尿病

現病歴：1987年（47歳時）両手指のこわばり、腫脹および両肩から肩甲骨部にかけての皮膚硬化を生じ、Seronegative RA+限局性強皮症と診断され、Prednisolone (PSL) 30 mg/日により治療を開始された。皮膚硬化は消失したが、両側手指は尺側変形をきたした。以後はStage III, Class IIのRAとして、PSL 10 mg/日およびActarit 300 mg/日にて経過を観察されていた。

1997年10月3日朝よりふらつき、倦怠感を生じたため当科外来を受診した。頭部CTにて右視床に陳旧性小梗塞巣を認める以外に身体所見に異常を認められなかったため、一旦帰宅した。しかし同日夕刻よりふらつきが激しくなり、徐々に意識レベルの低下をきたしたため精査・加療目的にて10月6日当科入院した。入院前の魚介類の生食の既往は明確でない。

入院時現症：体温；37.3°C、血圧；112/80 mmHg、貧血・黄疸なし、胸腹部異常所見なし、皮膚潰瘍を認めず、両側第II～V指の尺側偏位、両側第V指の

Swan neck deformityを認める。神経学的所見；意識：2/Japan Coma Scale、脳神経系：聴力低下（左>右）髄膜刺激所見：項部硬直（+）、Kernig徴候（±）、Brudzinski徴候（±）深部腱反射：異常なし、Babinski反射；右（-）左（±）、眼科的に眼底、中間透光体に異常を認めなかった。

入院時検査所見：一般検査所見を表1に示す。尿蛋白は陽性、アセトン体も陽性であった。尿沈渣にて硝子円柱、硝子顆粒円柱、顆粒円柱を認めた。便中に寄生虫卵は認めなかった。血沈は81 mm/hrと亢進していた。白血球は総数14000/ μ lと増加していたが、好酸球増加は認めなかった。血清蛋白は α 2グロブリン分画が増加していた。その他はアンモニア濃度を含めて血清生化学所見に異常を認めなかった。免疫学的検査（表2）として、CRPは6.2 mg/dlと増加しており、血清補体価（CH50）も上昇していた。IgEは増加しておらず、抗核抗体、リウマチ因子、免疫複合体はすべて陰性であったが、myeloperoxidase (MPO)-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)は18 EUと陽性であった。エンドトキシン（エンドスペシー）も増加していたが、 β -Dグルカンは陰性であり、真菌感染は否定的であった。菌血症も証明できなかったため、エンドトキシン増加についての特異的意義は認められなかった。血清中トキソプラズマ抗体、エヒノコックス抗体に有意な所見は得られなかった。

髄液（表3）は初圧正常、黄色混濁しており、キサントクロミー陽性であった。総蛋白量、LDHは増加しており、Glucose濃度は血清の41%とやや低下していた。細胞数は著明に増加しており、中でも好酸球が63.0%を占めていた。髄液鏡検所見を図1に示す。髄液中には寄生虫の虫体を認めなかった。髄液細菌培養検査は陰性であった。

入院時血清・髄液を寄生虫感染について免疫学的検

表 1 入院時一般検査所見

【検尿】		【検便】		【生化学】	
蛋白	(4+)	潜血	(-)	T. prot	6.5 g/dl
糖	(-)	虫卵	(-)	Alb	55.8%
アセトン体	(2+)			α 1-gl	3.0%
潜血	(-)	【血沈】	81 mm/hr 121 mm/2 hrs	α 2-gl	11.0%
				β -gl	9.7%
				γ -gl	20.0%
【尿沈渣】		【血算】		T. bil	0.55 mg/dl
RBC	0-1/HPF	Hb	11.4 g/dl	GOT	9 IU/l
WBC	3-4/HPF	WBC	14000/ μ l	GPT	10 IU/l
扁平上皮	0-1/HPF	St	18.0%	LDH	234 IU/l
移行上皮	0-1/HPF	Seg	73.5%	BUN	20.0 mg/dl
硝子円柱	12/全視野	Mo	3.5%	Cr	1.0 mg/dl
硝子顆粒円柱	12/全視野	Eo	0.0%	Na	136 mEq/l
顆粒円柱	2/全視野	Ba	0.0%	K	3.7 mEq/l
		Ly	5.0%	Cl	102 mEq/l
		Plt	$30.2 \times 10^4/\mu$ l	NH ₃	58 μ g/dl
				FBS	111 mg/dl

表 2 入院時免疫学的検査所見

【免疫学】	
CRP	6.2 mg/dl
CH ₅₀	45.6 U/ml
IgE	<5 U/ml
トキソプラズマ抗体	
-IgG	(+)
-IgM	(-)
エヒノコックス抗体	(-)
エンドトキシン	71.4 pg/ml
β -D-グルカン	≤ 5.0 pg/ml
RF	(-)
抗核抗体	(-)
免疫複合体 [C1q]	(-)
免疫複合体 [C3d]	(-)
MPO-ANCA	18 EU
PR3-ANCA	<10 EU

表 3 入院時髄液所見

初 圧	: 15 cmH ₂ O	細胞数	: 2176/3/ μ l
性 状	: 黄色, 混濁	Seg	0.5%
キサントクロミー	: 2+	Mo	1.0%
比 重	: 1.008	Eo	63.0%
pH	≈ 8.0	Ba	2.5%
総蛋白量	: 400 mg/dl	Ly	30.0%
Glucose	: 45 mg/dl	Plasma	3.0%
クロール	: 117 mEq/l	結核菌 PCR	陰性
LDH	: 254 IU/l	一般細菌培養	陰性

を示唆する所見であった。

頭部造影 MRI 所見 (図 2) は, 左側頭葉の一部から左後頭葉領域の脳表に沿って増強域が認められ, 髄膜脳炎の所見であった。他に, 右視床に陳旧性脳梗塞所見があり, これは CT 所見と合致していた。

両手 X 線写真 (図 3) は Stage III の RA に合致する所見であった。その他胸部単純 X 線写真, 心電図, 腹部超音波検査にて特記すべき所見を認めなかった。

入院後経過 (図 4)

原因不明の好酸球性髄膜脳炎と診断, 指南力低下を主体とする意識レベルの低下が進行性であったため, 入院直後より methylprednisolone (mPSL) 125 mg/日を 3 日間投与し, ceftazidime, ST 合剤による補助的な抗生剤投与と Glycerin 投与にて経過をみた。入院時陽性であった尿蛋白, 尿アセトン体および異常

討を行った結果, Ouchterlony 法にて患者血清は雌蛔虫, 雄蛔虫, 犬蛔虫, 犬糸状虫抗原との間にすべて沈降線を認めるという, 寄生虫感染は否定的で, むしろ自己免疫疾患を示唆する結果であった。また等電点電気泳動法にては患者血清, 髄液ともに広東住血線虫特異抗体を検出なかった。

脳皮上, 基礎波は 9 Hz 前後の α 波が後頭部に出現するものの, 連続性がやや不良であり, また両側前頭部には 3 Hz 前後の三相波様の δ 波もみられ, 全脳炎

図 1 入院時髄液鏡検所見

有核細胞のほとんどが好酸球である。ギムザ染色。400 倍。

尿沈渣は3日後にはすべて陰性化した。入院時は増加していなかった末梢血の好酸球は遅れて増加し10月13日に最大 $1742/\mu\text{l}$ にまで増加した。このため、寄生虫、中でも広東住血線虫感染による髄膜脳炎が疑われたが、上述のように免疫学的にも寄生虫感染は証明されなかった。一方で患者はしだいに不隠状態に進展し、聴力も極度に低下してきた。10月16日には 38°C 代の発熱をきたし、CRPも 9.3 mg/dl にまで増加した。MPO-ANCAが陽性であることなどから、何らかの自己免疫学的機序による血管炎を基礎とした髄膜脳炎が強く疑われ、しかも生命に危険のある状態と判断し、同日からmPSLパルス療法(500 mg/日、3日間)を施行した後、PSL 60 mg/日よりステロイド治療を開始した。これに反応して意識レベルもかなり回復し、髄膜刺激症状も改善した。10月下旬より再び指南力低下をきたし、不隠状態に陥りかけたが、Diazepamを数回静注したところ奏効した。聴力も次第に回復し、11月4日には脳波も正常化した。このころには意識レベルも完全に回復した。以後は順調にPSLを漸減し、11月30日からは入院前からの維持量である10 mg/日とした。髄液所見もこれに伴って改善し、12月19日には細胞数 $45/3/\mu\text{l}$ 、総蛋白 100 mg/dl にまで回復したため、12月22日退院とした。

退院時MPO-ANCAも陰性化した。以後は外来にて慎重に経過を観察しているが、順調に経過している。

また、10月23日採取分患者髄液 0.2 ml を健常なC57 BL/6ヌードマウスの腹腔内に注入し経過を観察したが、70日間何ら臨床症状を呈さなかった。マウスを屠殺解剖したが、脳内を含めて特に異常を認めなかった。

III. 考 察

髄膜脳炎においては髄液中に様々な細胞が増加するが、好酸球が増加することは稀である。髄液中に好酸球が増加する原因として主なものは寄生虫、結核、ウイルス、真菌などによる感染、薬剤に対するアレルギー反応、悪性腫瘍などが挙げられるが¹⁾、好酸球性髄膜脳炎として、髄液中の細胞数の過半数を好酸球が占める場合は寄生虫感染であることがほとんどである²⁾。ヒトの中枢神経系に寄生する寄生虫は数多くあるものの³⁾、好酸球性髄膜脳炎の病原体としては広東住血線虫が最多である^{1,2)}。広東住血線虫をはじめとして、寄生虫感染による好酸球性髄膜脳炎は一般に予後良好とされている²⁾。広東住血線虫感染と診断するためには髄液中から直接虫体を検出するのが確実な方法であるが、検出率は $6.4\sim 30\%$ と低率である²⁾。し

A :

B :

図 2 頭部 Gd-DTPA 造影 MRI 所見

左側頭葉の一部から左後頭葉領域の脳表に沿って増強域が認められる (矢印)。右視床に小梗塞巣が認められる。A ; 冠状断, B ; 矢状断。

図3 手X線写真所見

両側ともに手根骨を含めて、骨びらん、関節近傍の骨萎縮が認められる。またMP関節をはじめとする亜脱臼みられ、Stage IIIのRAに合致する。

たがって現在は様々な免疫学的手法を用いた診断がなされている。しかし本症例では入院中十数回髄液検査を行ったが、一度も髄液中に虫体を認めず、しかも免疫学的にも広東住血線虫感染を証明できなかった。広東住血線虫の感染源となる軟体動物の生食の既往も明確でなかった。ヒトは広東住血線虫の中間宿主であり、最終宿主はマウスであるため、患者髄液をヌードマウスの腹腔に注入してみたが、なんら異常をきたさなかった。また、一般細菌、真菌および結核菌感染も否定的であった。これらのことより本症例において広東住血線虫を含めた寄生虫、その他の感染症は否定的であると考えられる。

好酸球性髄膜炎は上述のように広東住血線虫感染によることが最多であるが、原因不明のものも少なくない^{1,4)}。本症例では血清Ouchterlony法にて多種の線虫抗原との間に沈降線を形成し、自己免疫疾患を示唆する所見であった。また抗核抗体は陰性であったが、血清MPO-ANCAが陽性であった。入院直後の尿所見は糸球体腎炎を疑わせたが、数日間で正常化したため陽性所見とは考えられなかった。これも併せて、結節性多発性動脈周囲炎などの既知のMPO-ANCA関連疾患はその他の臨床所見からも否定的であった。したがって本症例は病理組織学的所見は得ら

れなかったものの中枢神経系に局限した血管炎の関与が強く疑われた。

中枢神経系における血管炎は原発性のもの^{5,6)}と感染症、薬剤、その他全身疾患に付随する二次性のもの^{7,8)}とに分けられる。二次性の原因疾患として有名なものとして、全身性ループスエリテマトーデスに伴う中枢神経ループスなどがあるが、本症例ではRA以外の自己免疫疾患は否定的であり、全身性血管炎の所見も得られなかった。また、好酸球性髄膜炎発症前に少なくとも1年間以上投与薬剤の変更もなく、薬剤の影響も否定的であった。

中枢神経系の血管炎において髄液異常を呈するのは約半数にとどまる^{6,9)}が、われわれの検索し得た限りにおいて本症例のように中枢神経系の血管炎において好酸球が髄液中に著増していたとする報告は皆無であった。

Scoldingら¹⁰⁾は中枢神経系の血管炎8例中3例がMPO-ANCA陽性であったと報告し、両者の関連を示唆しているが、MPO-ANCAの病因への関与は未だ明らかではない。

血管炎を伴わないRAの10~12%にMPO-ANCAが陽性であったとする報告^{11,12)}はあるが、RAにおいて中枢神経系の血管炎を合併することは稀であるとき

図 4 臨床経過

れる¹³⁾。本症例はRAの経過中に何らかの免疫学的要因を契機としてMPO-ANCAが陽性化し、中枢神経系を標的とした血管炎と思われる病態を生じて、好酸球性髄膜炎という特異な病態を形成したと考えられる。発症契機となった要因については明らかでなく今後の検討を待たなければならないが、貴重な症例と考え報告する。

謝辞 血清・髄液の寄生虫感染についての免疫学的検討は杏林大学医学部熱帯病・寄生虫学教室辻 守康教授に御尽力を賜りました。ヌードマウスを用いての検討は九州大学医学部第一内科教室永淵正法講師の御尽力を賜りました。また寄生虫学的考察については九州大学医学部寄生虫学教室多田 功教授および平川病院脳神経外科西村謙一先生から大変有用な御教唆を賜りました。この場を借りまして深謝いたします。

文 献

- 1) Weller, P.F. : Eosinophilic meningitis. *Am. J. Med.*, 95 : 250~253, 1993.
- 2) Hung, T-p., Chen, E-r. *Angiostrongylus cantonensis* (Eosinophilic meningitis). *Handbook of Clinical Neurology, Microbial Disease*, Edited by Harris, A.A., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 545~562.
- 3) Nishimura, K., Hung, T-p. : Current views on geographic distribution and modes of infection of neurohelminthic diseases. *J. Neurol Sci.*, 145 : 5~14, 1997.
- 4) 大石 実 : 好酸球性髄膜炎. *Clin Neurosci*, 4 : 58~59, 1986.
- 5) Calabrese, L.H., Duna, G.F., Lie J.T. : Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum*, 40 : 1189~1201, 1997.
- 6) Calabrese, L.H., Mallek J.A. : Primary angiitis of the central nervous system : report of eight new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*, 67 : 20~39, 1988.
- 7) Somer T., Finegold S.M. : Vasculitides associated with infectious immunization and antimicrobial drugs. *Clin. Infect Dis*, 20 : 1010~1036, 1995.
- 8) Grang D.W. : Central nervous systems vasculitis secondary to infections, toxins, and neoplasms. *Semin Neurol*, 14 : 313~319, 1994.
- 9) Stone J.H., Pomper M.G., Roubenoff, R., et al. : Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis : a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol*, 21 : 1277~1282, 1994.
- 10) Scolding, N.J., Jayne, D.R., et al. : Cerebral vasculitis—recognition, diagnosis and management. *QJM*, 90 : 61~73, 1997.
- 11) Cambridge, G., Williams, M., Leaker, B., et al. : Anti - myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis : prevalence, clinical correlates, and IgG subclass. *Ann Rheum Dis*, 53 : 24~29, 1994.
- 12) de Bandt, M., Meyer, O., Haim, T., et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br. J. Rheumatol*, 35 : 38~43, 1996.
- 13) Mas, J.L., Louarn, F., Degos, J.D. : Non-specific angiitis and the central nervous system. *Rev Neurol (Paris)*, 139 : 467~484, 1983.