

症例報告

中枢神経症状で発症した再発性多発軟骨炎にともなう 血管周囲炎を主体とした髄膜脳炎の1剖検例

今村 栄次¹⁾⁵⁾ 山下 拓史²⁾ 福原 敏行³⁾
長嶋 和郎⁴⁾ 郡山 達男²⁾ 時信 弘^{1)*}

要旨：症例は76歳女性である。発語の減少、意欲低下で発症し、意識障害の進行と平行して両側耳介腫脹が出現した。発熱、項部硬直をみとめ、髄液細胞数、蛋白、IgG indexの上昇、頭部MRIで進行性の脳白質病変と脳萎縮をみとめた。耳介軟骨生検の病理所見から再発性多発軟骨炎(RP)と診断した。意識障害と炎症所見は、ステロイド治療にて一時的に改善したが、ふたたび増悪し、多剤による免疫抑制療法をおこなったが改善しなかった。剖検脳では、軟膜および脳実質の血管周囲にびまん性のリンパ球浸潤と炎症性髄鞘破壊をみとめた。RPに関連した髄膜脳炎の剖検例はきわめてまれであるが、病変の主座は炎症性血管周囲炎であることが示唆された。

(臨床神経, 49: 172—178, 2009)

Key words：再発性多発軟骨炎, 髄膜脳炎, 血管周囲炎, 剖検

はじめに

再発性多発軟骨炎(Relapsing polychondritis: 以下RP)は全身の軟骨組織に炎症が生じ、しだいに進行していく原因不明の疾患である¹⁾。RPにまれに中枢神経症状をともなうことが報告されている。ステロイド治療が奏功した症例がほとんどであり、本邦では剖検例は未だ報告がない。今回われわれは、発語の減少、意欲低下で発症し、免疫抑制療法により髄液所見は改善したものの意識障害が改善しなかった、髄膜脳炎を呈したRP症例を経験した。その生検組織および剖検脳の病理学的検討を加えて報告する。

症 例

症例：76歳、女性。

主訴：発語の減少、意欲低下。

現病歴：2006年4月上旬までは何も症状なく普通に日常生活を送っていた。4月中旬から言葉をあまり話さなくなり、動作緩慢と意欲の低下がみられた。症状は徐々に進行し、4月下旬から歩行が困難になり、4月末には歩行不能になった。5月初旬当科を受診し入院した。

既往歴・家族歴・生活歴：特記事項なし。

入院時現症：体温37.3℃、血圧148/80mmHg 脈拍76/分、整、表在リンパ節触知せず、心音、呼吸音に異常なし。

神経学的所見：意識障害をみとめ、開眼しているが名前がいえ、発語はほとんどなかった。意思疎通が困難で、認知機能検査や失語症検査は実施不可能であった。項部硬直をみとめた。脳神経領域では対光反射は異常なく、顔面神経麻痺、舌萎縮はみとめず、それ以外は正確な評価が困難であった。運動系では、膝立て保持は不可能であった。四肢の筋固縮をみとめた。腱反射は両下肢で低下し、Babinski徴候は陰性であった。感覚系の評価は困難であったが、四肢や体幹の皮膚を刺激すると体を動かす、顔をしかめるといった反応がみられた。

入院時検査所見：血算では貧血なく、白血球数16,200/mm³と増加をみとめた。CRP 0.5mg/dlと軽度上昇し、血沈1時間値63mmと亢進していた。血液生化学検査では、Na 131mEq/l、K 2.8mEq/lと低下をみとめた以外には異常はなかった。梅毒血清反応陰性で、抗核抗体40倍、抗DNA抗体、P-ANCA、C-ANCA、RF、抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体は陰性であった。可溶性IL-2レセプター946U/ml(正常:220~530)は上昇していた。ACE、甲状腺機能は正常で、コルチゾール23.2μg/dlと軽度上昇していた。胸部X線写真、心電図、心エコーでは異常所見はみとめなかった。髄液検査では圧は正常で、細胞数73/μl(すべて単核球)、蛋白123mg/dlと上昇し、IgG 44.7mg/dl(正常:0.5~4mg/dl)、

*Corresponding author: 県立広島病院神経内科〔〒734-8530 広島市南区宇品神田1-5-54〕

¹⁾ 県立広島病院神経内科

²⁾ 広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

³⁾ 県立広島病院臨床研究検査科

⁴⁾ 札幌東徳洲会病院病理

⁵⁾ 現 翠清会梶川病院脳神経内科

(受付日: 2008年8月22日)

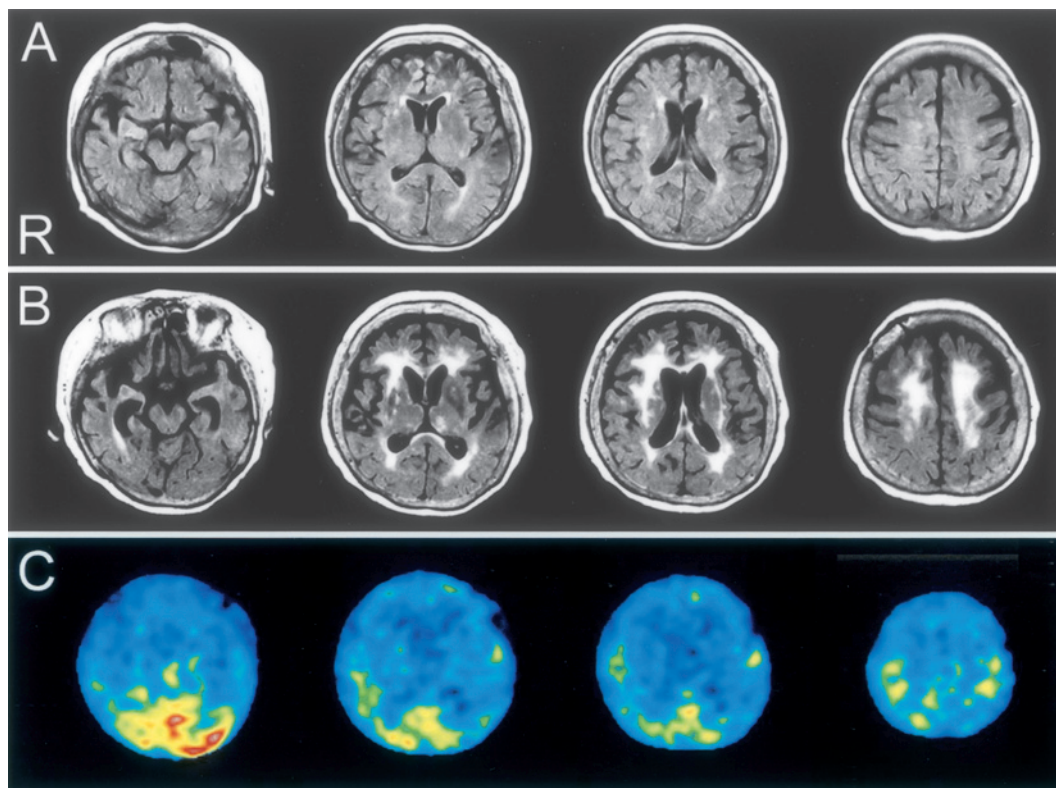


Fig. 1 MRI images in May 2006 (A) and November 2006 (B), and ^{123}I -IMP SPECT image in October (C). FLAIR MRI (TR 9,000, TE 150, Siemens Magnetron Symphony 1.5T) shows multiple high intensity lesions in the cerebral white matter (A). Enlargement of the white matter lesions and brain atrophy were observed after 6 months (B). ^{123}I -IMP SPECT demonstrated a severe decrease of tracer uptake in the brain (C).

IgG-index 2.07 (正常: <0.7) と著明な上昇をみとめた。髄液細胞診では悪性所見はなく、細菌、抗酸菌、真菌培養および結核菌 PCR は陰性で、墨汁染色も陰性であった。髄液の各種ウイルス抗体価は有意な上昇をみとめなかった。頭部 MRIT₂ 強調画像および FLAIR 画像で、大脳白質に斑状の高信号域を少数みとめた (Fig. 1A)。ガドリニウム増強病変はみられなかった。脳波では徐波の混入をみとめた。

入院後経過 (Fig. 2) : 輸液により血清 Na, K 値は正常化した。意識障害は悪化し (JCS III-100~200), 時期を合わせて両側耳介腫脹が出現した。肺炎と右下葉無気肺をみとめたが、抗菌薬治療により軽快した。しかし、発熱、意識障害、炎症所見と髄液所見は改善しなかった。

検索した範囲では自己抗体の有意な上昇はみとめなかったが、髄液 IgG, IgG index の著明上昇から免疫機序による髄膜脳炎を考え、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日の3日間点滴静注によるステロイドパルス療法をおこなった。意識障害は急速に改善し、多少の会話が可能になった。しかし、プレドニゾロン 40mg/日の内服に変更したところ、発熱、炎症所見が再燃し、意識障害はふたたび悪化した。遷延性意識障害と可溶性 IL-2 レセプターの上昇をみとめたことから intravascular malignant lymphomatosis (IVL) が鑑別に挙げられた。前胸部に約 1cm 大の紅斑が出現したため7月上旬に皮膚生検を

行った。その組織では血管周囲炎をみとめたが、血管内に異型細胞はみとめなかった。7月中旬に右前頭葉で施行した脳生検組織 (Fig. 3A) では、軟膜 (Fig. 3B) および脳実質の小血管周囲 (Fig. 3C) にリンパ球、形質細胞、および少数の好中球、好酸球の浸潤をみとめたが、異型細胞はみとめなかった。また血管壁のフィブリノイド壊死や血栓形成などはみられなかった。膠原病などでみられる白血球破砕性血管炎の所見も無かった。免疫組織染色では浸潤細胞には CD20 陽性 B リンパ球と CD3 陽性 T リンパ球が混在していたが、T リンパ球が多くみられ、そのサブセットは CD8 が優位であった。また κ 型および λ 型の形質細胞がみとめられた。

両側耳介腫脹もステロイド治療開始後すみやかに改善し、漸減後悪化した。ステロイド治療反応性の耳介腫脹から軟骨炎を考え、耳介軟骨生検をおこなった。組織では軟骨辺縁を中心に炎症細胞浸潤、軟骨の破壊をみとめ、軟骨炎の所見と軟骨周囲結合組織への炎症細胞浸潤をみとめた (Fig. 3D)。浸潤細胞には CD68 陽性の組織球が多く占めることが確認された (Fig. 3E)。またリンパ球の浸潤もみとめられ (Fig. 3H)、免疫組織化学ではそのほとんどが T リンパ球で、そのサブセットは CD8 主体であった (Fig. 3F, G)。

プレドニゾロン (60~50mg/日)、メトトレキサート (6~8 mg/週)、シクロスポリン (100~200mg/日) を併用した免疫

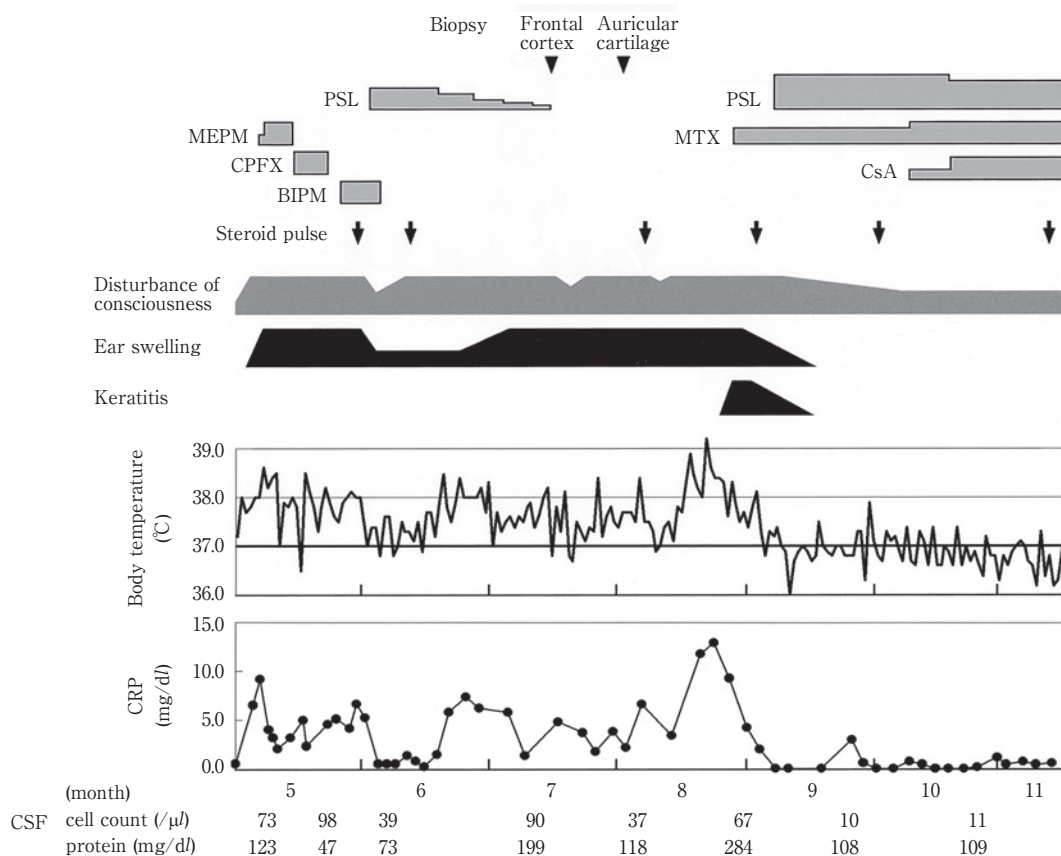


Fig. 2 Clinical course

Meropenem (MEPM), ciprofloxacin (CPFXX) and biapenem (BIPM) were used for antibiotic therapy for pneumonia. Steroid pulse therapy, prednisolone (PSL), methotrexate (MTX) and cyclosporin (CsA) were used for immunosuppressive therapy for relapsing polychondritis.

抑制療法により両側耳介腫脹は軽快し、炎症所見と髄液所見も改善した。しかし、発語はみられず意思疎通は不可能であった。頭部MRI上の白質病変は拡大し、両側前頭葉および側頭葉の萎縮が進行した (Fig. 1B)。8月下旬から角膜炎が出現した。聴性脳幹反応では第I波以外は導出されなかった。脳波は基礎律動が3~5Hzで全散性徐波をみとめた。10月下旬の脳血流スペクトルでは、RIの取り込み低下を大脳に広範にみとめた (Fig. 1C)。11月中旬、突然出現した腹部膨満と原因不明の心肺停止により永眠された。

病理所見

脳の肉眼病理所見：硬膜は平滑、軟膜は前頭部から側頭部で部分的に軽度肥厚していた。脳重量は940gと軽く、脳回には萎縮性であった。剖面では海馬の萎縮をみとめた (Fig. 4A)。

脳の組織病理所見：軟膜と軟膜の血管周囲にびまん性に軽度のリンパ球浸潤をみとめた。軟膜の一部に軽度の線維化をみとめた (Fig. 4B)。大脳白質でも血管周囲にリンパ球主体の炎症細胞浸潤がみられた (Fig. 4C)。Klüver-Barrera 髄鞘染色では、血管周囲の髄鞘の消失をともなう脱髄性小病変が多数散在性にみとめられた (Fig. 4D)。病巣にはLuxol fast blue

陽性の髄鞘崩壊産物を貪食するマクロファージがみとめられたが、リンパ球浸潤はみとめられなかった。血管壁の破壊や血栓形成などの血管炎を示す所見はなかった。脱髄性病変は大脳白質に散在性にみとめたが、内包や脳梁、前交連、視索、脳幹部白質ではみられなかった。まれではあるが大脳皮質にも限局性に血管周囲の炎症性組織破壊がみられ (Fig. 4E)、病巣にはリンパ球やマクロファージの浸潤がみとめられた (Fig. 4F)。免疫染色ではリンパ球はT細胞が主体で、そのサブセットはCD8であった。マクロファージはCD68陽性で、大脳白質にはCD68陽性細胞が血管周囲に集簇している所見が諸所にみとめられた。

全身の病理所見：気管、喉頭などの軟骨には明らかな炎症所見はみとめなかった。心は重量410gと肥大性であったが心筋炎、心臓弁膜症の所見はなかった。また、全身性の動脈硬化は軽度から中等度で、動脈瘤や特記すべき大血管病変等はみとめられなかった。腎は著変をみとめなかった。肺は右肺に中等度、左肺に軽度の気管支肺炎像がみとめられた。また、小腸は高度の鼓腸を示し、広汎な嚢状気腫症がみとめられた。また嚢状気腫症は膀胱にも中等度のものがみとめられた。

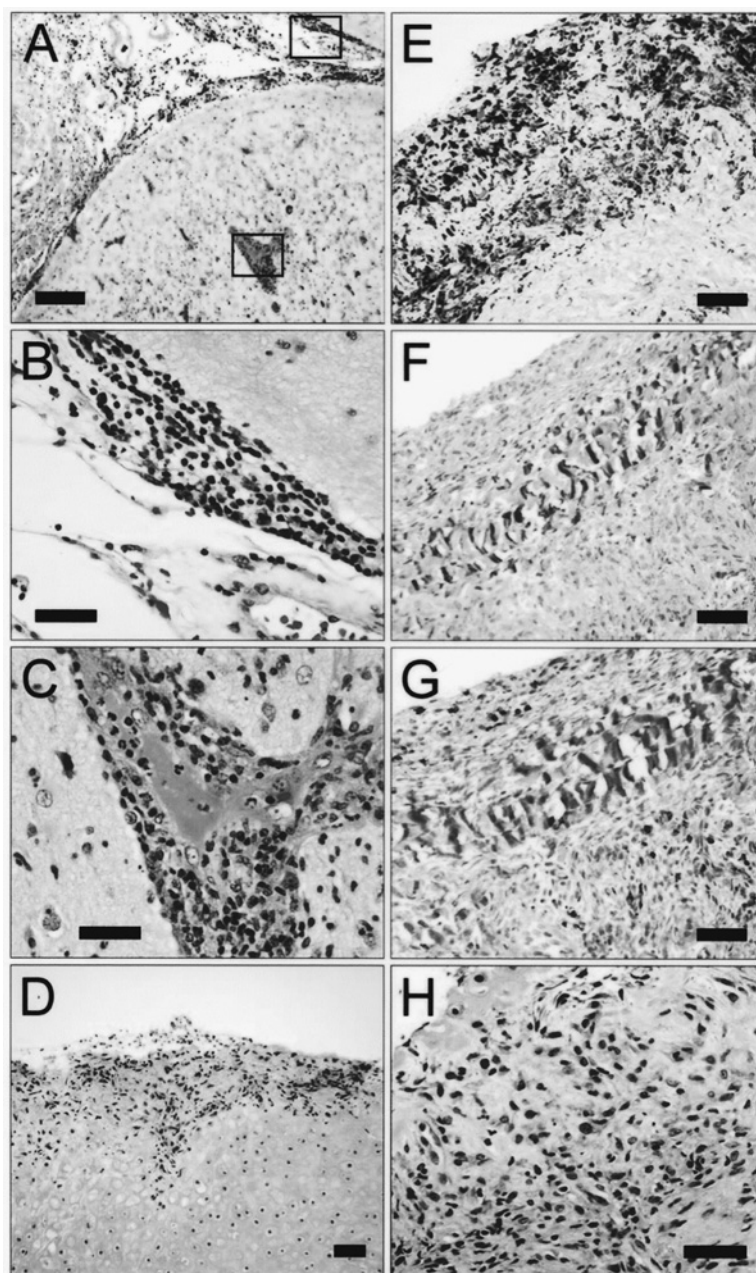


Fig. 3 Histopathology of biopsy samples obtained from the right frontal cortex (A-C) and auricular cartilage (D-H). (A) Histology of brain biopsy samples (H&E). Upper and lower boxed areas were shown in B and C, respectively. (B) Lymphocyte and plasma cell infiltration in the pia mater. (C) Perivascular lymphocyte infiltration in small vessels. (D) Inflammatory cell infiltration in auricular cartilage (H&E). (E) Immunohistochemical staining with an anti-CD68 antibody revealed that most of inflammatory cells in auricular cartilage were histiocytes. (F) Immunohistochemical staining with an anti-CD4 antibody shows lack of CD4⁺T cells. (G) Immunohistochemical staining with an anti-CD8 antibody shows that a perivascular inflammatory infiltrate is present, and most perivascular inflammatory cells are CD8⁺T cells. (H) Lymphocyte infiltration was also observed (H&E). Bar = 200 μ m (A), 100 μ m (D-G), 50 μ m (B, C, H)

考 察

RP は、全身の軟骨およびムコ多糖類をふくむ組織を系統

的に侵すまれな自己免疫疾患である。病変は耳介、鼻、関節、気管支の軟骨に多く、結膜、角膜、強膜、内耳、大動脈組織などにもおよぶ。McAdam らは RP の診断基準として、1) 両側耳介軟骨炎、2) 非びらん性、血清陰性炎症性多発関節炎、3)

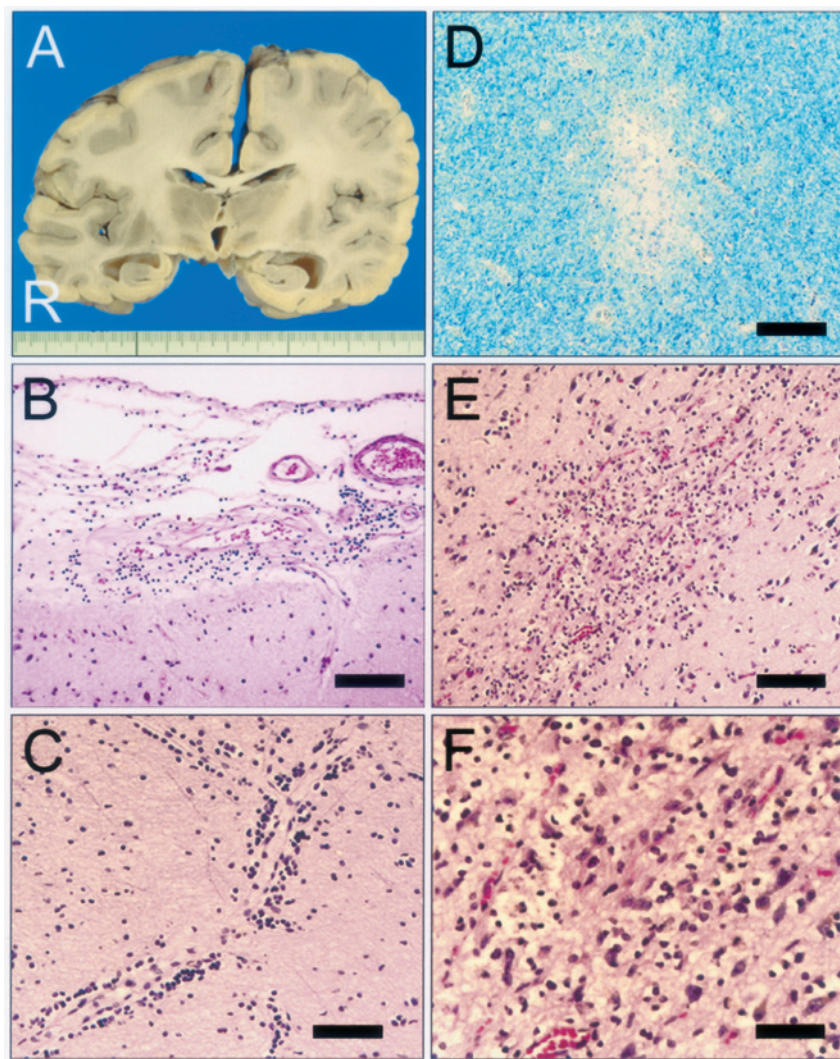


Fig. 4 Autopsy findings. (A) Gross pathology of the autopsy brain shows atrophy in bilateral hippocampus. (B) Diffuse lymphocyte infiltration and fibrosis in the pia mater (H&E). (C) Perivascular inflammation in the cerebral white matter (H&E). (D) Klüber-Barrera staining shows demyelination in perivascular inflammatory lesions in the white matter. (E and F) Macrophage infiltration is also observed in perivascular inflammatory lesions in the cerebral cortex (H&E). Bar = 200 μ m (B), 100 μ m (C-E), 50 μ m (F)

鼻軟骨炎, 4) 角膜炎などの眼炎症, 5) 気道軟骨炎, 6) 蝸牛・前庭障害を挙げており, 3項目以上を満たした症例をRPとしている¹⁾. Damianiらは拡大診断基準を提唱しており, (1) 上記の3項目以上を満たし, 組織診断は不問, (2) 上記の1項目以上を満たし, 組織診断が陽性, (3) ステロイドあるいはダブゾンに反応性を示す2カ所以上の部位をみとめる, のいずれかを満たした症例をRPとしている²⁾. 本症例は, McAdamらの基準のうち両側耳介軟骨炎, 眼炎症の2項目を満たすのみであるが, 組織診断が陽性であるため Damianiらの診断基準を満たす。

RPの初発症状としては耳症状, 呼吸器症状, 関節炎, 鼻症状, 眼症状が多いが, 発熱, 全身倦怠感など全身症状をしばしばともなう³⁾. 本症例ではRPに特徴的な耳介軟骨炎を発症し

たのは意識障害が進行した後であった。遷延性意識障害の原因の特定に苦慮し, 当初はIVL, ベーチェット病, サルコイドーシスなどを鑑別診断に考えた。中枢神経症状を呈したRPの報告は少なく, 本症例のように中枢神経症状がRPに先行して発症するばあいはきわめてまれである。RPにともなう中枢神経症状は意識障害, 認知機能障害, 幻覚, 頭痛, 小脳失調, 痙攣などが報告され, 無菌性髄膜炎⁴⁾, 脳幹脳炎⁵⁾, 辺縁系脳炎⁶⁾などの合併と記載されている。髄液細胞増多, 蛋白増加, IgG index上昇を呈した報告が多く, 脳波で徐波を呈しているものが多い。頭部画像に特異的なものはないが, 三木ら⁷⁾やOhtaら⁶⁾の症例では, 大脳辺縁系および大脳白質病変は, ステロイド治療により縮小したが, 本症例では, ステロイド治療や免疫抑制療法にもかかわらず大脳白質病変は拡

大した。

RPにおける自己免疫反応は本来、軟骨およびムコ多糖類をふくむ組織を標的とし、中枢神経系を標的としない。最近、neutral glycosphingolipidに対する抗体が、中枢神経症状のないRP患者血清では検出されないが、辺縁系脳炎を呈したRP患者血清に検出されることが報告された⁸⁾。この抗体は神経成長因子受容体Trkに作用することが報告されており、RPにおけるこの抗体の出現が中枢神経症状の出現に関連する可能性が示されている⁸⁾。本症例では保存血清がなく、抗neutral glycosphingolipid抗体の測定はできなかった。

中枢神経症状をともなったRPの剖検例の報告は、検索したかぎりではStewartら⁹⁾が報告した1例のみである。この症例では頭痛、意識障害、痙攣を呈し、大脳の小中動脈と小静脈に血管炎がみとめられ、SLEやisolated angitis of CNSと類似した中枢神経系の血管炎に起因する可能性が指摘されている。Stewartらの報告に次ぐ2例目の剖検例である本症例では血管壁の壊死や血栓形成はみられなかった。軟膜および脳実質の小血管周囲にびまん性のリンパ球浸潤と炎症性髄鞘破壊をみとめ、病変の主座は小血管を主体とする自己免疫性の炎症性血管周囲炎であることが示唆された。しかし脱髄範囲は小さく、かつ脱髄巣と炎症細胞浸潤との間に分離がみられた点は、本例の病態の特徴であるのか、治療による修飾なのかは議論的となった。

RPの治療法は未だ確立されていないが、一般にステロイド治療反応性が良好である。軽症例では非ステロイド系抗炎症薬やハンセン病治療薬であるダブソンも効果がある。ステロイドに治療抵抗性であるばあいは免疫抑制剤の併用を必要とすることがある。免疫抑制療法として、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、抗CD4抗体などが報告されている^{10)~15)}が、いずれも症例報告レベルであり、有効性については一定の結論にいたっておらず今後症例の蓄積が必要であると思われる。RPがステロイドや免疫抑制剤にも奏功しないこともあるが、その理由は解明されていない。

本症例の死因については、小腸囊状気腫症から鼓腸、横隔膜挙上(右第4肋骨、左第5肋骨)、そして呼吸不全にいたった可能性が考えられたが、特定できなかった。小腸囊状気腫症の原因としては外傷が多いが、ステロイドの副作用でおこることもあり、本例では原因の特定にはいたらなかった。

文 献

- 1) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al: Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a re-

- view of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 193—215
- 2) Damiani JM, Levine HL: Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89: 929—944
- 3) 岡田 純: 病態解釈および診断と治療の進歩 再発性多発軟骨炎. *日内会誌* 2000; 89: 2105—2109
- 4) 永島隆秀, 田中秀明, 伊藤雅史ら: 無菌性髄膜炎で発症した再発性多発軟骨炎の1症例. *臨床神経* 2006; 46: 40—44
- 5) 河野 静, 内山真由美, 吉田 秀ら: 脳幹脳炎を合併した再発性多発軟骨炎の1例. *関東リウマチ* 2002; 36: 135—142
- 6) Ohta Y, Nagano I, Niiya D, et al: Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 2004; 220: 85—88
- 7) 三木京子, 坪井義夫, 石田清和ら: 進行性痴呆と精神症状を呈し、再発性多発性軟骨炎を伴った脳血管炎. *神経内科* 2001; 55: 45—50
- 8) Mihara T, Ueda A, Hirayama M, et al: Detection of new anti-neutral glycosphingolipids antibodies and their effects on Trk neurotrophin receptors. *FEBS Lett* 2006; 580: 4991—4995
- 9) Stewart SS, Ashizawa T, Dudley AW, et al: Cerebral vasculitis in relapsing polychondritis. *Neurology* 1988; 38: 150—152
- 10) Ruhlen JL, Huston KA, Wood WG: Relapsing polychondritis with glomerulonephritis: Improvement with prednisone and cyclophosphamide. *JAMA* 1981; 245: 847—848
- 11) Irani BS, Martin-Hirsch DP, Clark D, et al: Relapsing polychondritis—a study of four cases. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 911—914
- 12) Priori R, Paroli P, Luan FL, et al: Cyclosporin A in the treatment of relapsing polychondritis with severe recurrent eye involvement. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 352
- 13) Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 114—122
- 14) Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, et al: Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1394—1395
- 15) Van der Lubbe PA, Miltenburg AM, Breedveld FC: Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis (letter). *Lancet* 1991; 337: 1349

Abstract

An autopsy case of perivascularitic meningoencephalitis associated with relapsing polychondritis presenting with central nervous system manifestation

Eiji Imamura, M.D.^{1,5)}, Hiroshi Yamashita, M.D.²⁾, Toshiyuki Fukuhara, M.D.³⁾,
Kazuo Nagashima, M.D.⁴⁾, Tatsuo Kohriyama, M.D.²⁾ and Hiroshi Tokinobu, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hiroshima Prefectural Hospital

²⁾Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

³⁾Department of Pathology, Hiroshima Prefectural Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Sapporo Higashi-Tokushukai Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Suiseikai Kajikawa Hospital

A 76-year-old woman presented with decreased spontaneous speech and voluntary behavior. She developed impaired consciousness, as well as swelling of her ears, with subsequent gradual worsening of such symptoms. Prolonged fever, nuchal rigidity, hearing loss, and elevated plasma CRP and erythrocyte sedimentation rate were observed. CSF showed elevation of protein and IgG, and pleocytosis. Cranial MRI showed progressive brain atrophy and multiple high intensity lesions in the white matter on T2-weighted imaging and FLAIR imaging. The histopathology of biopsy sample from auricular cartilage was consistent with the relapsing polychondritis (RP). Accordingly, the diagnosis of meningoencephalitis associated with RP was made. Impaired consciousness was transiently improved by steroid pulse therapy, but subsequently worsened in spite of intensive immunosuppressive therapy with prednisolone, methotrexate and cyclosporine. Histological examination of the autopsied brain revealed perivascular lymphocyte infiltration in the pia mater and the cerebrum white matter, and inflammatory destruction of the myelin sheath. Meningoencephalitis of this case was thought to be caused by RP-associated perivascular inflammation.

(Clin Neurol, 49: 172—178, 2009)

Key words: relapsing polychondritis, meningoencephalitis, perivascular inflammation, autopsy
