

症例報告

原発性シェーグレン症候群 (SjS) に視神経炎と脳脊髄炎を合併し、 抗アクアポリン 4 抗体が陽性であった 25 歳女性例

加藤 大貴 市川 博雄 林 大吾
山崎 貴博 大中 洋平 河村 満*

要旨：症例は 8 歳時に、耳下腺腫脹と口腔内乾燥症状で発症した原発性シェーグレン症候群 (SjS) の 25 歳女性。10 歳時に右片麻痺が出現。MRI にて脳・脊髄病変をみとめ、中枢神経病変をともなう SjS としてステロイド加療を受けていた。25 歳時、左眼視力低下、右上肢のしびれ、両下肢の脱力を主訴に入院。左球後視神経炎と MRI にて皮質下白質領域に多発性病変がみられ、胸髄は萎縮し、頸胸髄の灰白質を中心に縦に長い病変をみとめた。抗アクアポリン 4 が抗体陽性。ステロイドパルス療法を施行し、症状は軽快した。本例は自己免疫疾患に関連した視神経脊髄炎関連疾患群として捉えることができ、若年で発症し SjS が先行した点が特異であった。

(臨床神経, 49 : 576—581, 2009)

Key words : Sjögren 症候群, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 抗アクアポリン 4 抗体, 自己免疫疾患

はじめに

シェーグレン症候群 (SjS) に多発性硬化症 (MS) 様の中枢神経病変を合併する (CNS-SjS) ことは古くから知られており¹⁾, CNS-SjS と MS との異同については従来から多くの議論がなされてきた。一方, MS の亜型と考えられてきた視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、視神経と脊髄を病変の主座とする炎症性疾患であるが、抗アクアポリン (AQP) 4 抗体測定が可能になり、古典的 MS との相違が明確にされつつある²⁾。現在, NMO の概念は拡大されつつあり, SjS などの自己免疫疾患の合併頻度が高いことが指摘されるとともに³⁾, 自己免疫疾患と関連する NMO は、中・老年発症が多いと報告されている^{4)~7)}。

われわれは, SjS で発症した後に、視神経炎と脳脊髄炎を合併した若年発症の特異な症例を経験したので、疾患の位置づけについて考察した。

症 例

患者：25 歳，女性。

主訴：左眼の視力低下，右上肢のしびれ，両下肢の脱力。

既往歴：舌下腺貯留嚢胞の切開手術（9 歳，10 歳時）。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992 年（8 歳時）より，発熱をともなう耳下部腫脹の反復にくわえ，口腔内乾燥症状を自覚するようになった。

1994 年 1 月（10 歳時），微熱，食欲低下，悪心，右半身の脱力が出現したため，当院小児科に入院した。

血清抗 SS-A/SS-B 抗体陽性，髄液軽度細胞増多がみられ，脳 CT では多発性病変をみとめた。乾燥性角結膜炎はなかったが，唾液腺分泌機能低下がみられ，耳下腺造影にて多発性の粒状陰影をみとめた。下口唇の小唾液腺生検において，導管周囲のリンパ球浸潤をみとめ (Fig. 1)，原発性 SjS と確定診断した。中枢神経病変をともなっており，病態として CNS-SjS を考え，プレドニゾロン (PSL) 60mg/日投与を開始後，右半身の脱力は急速に改善した。

同年 3 月，発熱，頸部および背部痛にひき続き，左上肢の脱力と膀胱直腸障害が出現した。髄液検査にて細胞数，蛋白の著明な増多がみられ，脊髄 MRI T₂ 強調画像では延髄下部から頸髄，第 7～8 胸椎レベルにかけての髄内灰白質を中心に高信号病変をみとめ，CNS-SjS の増悪をうたがった。PSL を 60 mg/日へ増量したところ，膀胱直腸障害は改善したが，左上肢遠位部の運動麻痺が残存した。その後，当院小児科外来に通院していたが，PSL 内服は自己調節し，不定期であった。

2008 年 8 月から 38～39℃ の発熱が 3 日間持続した後，両下肢脱力，排尿障害，両足のビリビリとした異常感覚が出現した。PSL を 50mg/日に増量し，症状の改善がみられた。PSL を 5mg/日まで減量したところ，右上下肢にビリビリとした異常感覚が出現するとともに，11 月には微熱，咳漱，左眼の視力低下が出現したため，当科に入院した。

入院時一般身体所見：身長 156cm，体重 34.4kg，体温 37.5℃，血圧 105/67mmHg，脈拍 66 回/分，整。口腔内乾燥を

*Corresponding author: 昭和大学神経内科 [〒142-8666 品川区旗の台 1-5-8]

昭和大学神経内科

(受付日：2009 年 6 月 5 日)

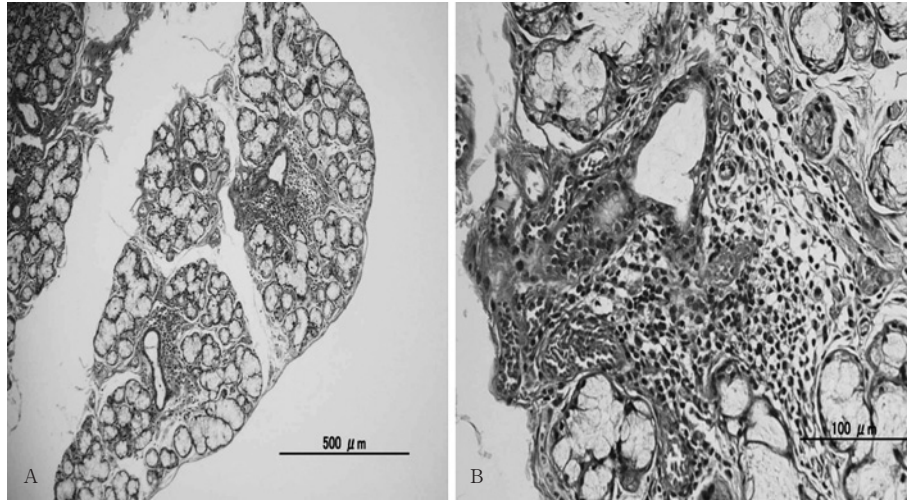


Fig. 1 Pathology of the biopsied salivary gland.

Numerous lymphocytes are seen around the excretory duct (A) where aggregated the lymphocytes more than 50/4 mm² exist on a high magnification (B).

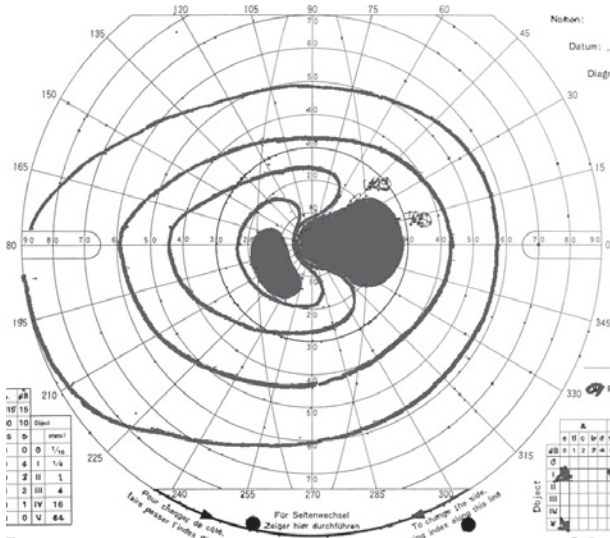


Fig. 2 Visual field defect of the left eye.

An enlargement of the Mariotte's blind spot and central scotoma are observed on Goldmann's visual field test.

みとめたが、乾燥性角結膜炎はない。胸腹部に異常所見なし。

入院時神経学的所見：意識清明，矯正視力は1.0/0.1と左眼の視力低下をみとめ，対座法にて両眼の左下四分盲がみられたほか，Goldmann 視野検査では，左眼に盲点，中心暗点の拡大をみとめた(Fig. 2)。両眼とも眼底検査に異常はなく，左眼の視力低下は左球後視神経炎と診断した。瞳孔は正円不同(4.0/4.5mm)，対光反射は両側迅速，相対性求心性瞳孔異常はなく，左眼に軽度の眼瞼下垂をみとめた。その他の脳神経に異常はなかった。四肢においては，左手が鉤手を呈し(Fig. 3)(患者本人の同意をえて掲載)，左前腕遠位部以降に筋萎縮をともなう筋力低下をみとめる一方，右の不全片麻痺がみられ



Fig. 3 Craw-like feature of the left hand.

た。腱反射は四肢で亢進し，Babinski 徴候は両側陽性，腹皮反射は消失していた。感覚系では右前腕尺側部に自覚的しびれ感をみとめたが，他覚的な表在感覚障害はみられず，振動覚，位置覚の障害を左上下肢にみとめた。協調運動および自律神経障害はなかった。

検査所見：血液検査では赤沈は33mm(1時間値)，56mm(2時間値)と軽度亢進し，抗核抗体160倍と陽性であり，抗SS-A/Ro抗体107.8 COI，抗SS-B/La抗体189.7 COIと高値を示した。膠原病と関連する他の自己抗体は陰性であったが，血清抗AQP4抗体が陽性であった(抗体価は測定していない)。髄液検査では，細胞数は正常であったが，総蛋白(50 mg/dl)とIgG index(0.74)は軽度上昇し，ミエリン塩基性蛋白(MBP)は1,350pg/dl(正常値55.5pg/dl以下)と高値を示した。オリゴクローナルIgGバンドは陰性であった。

画像所見：両側前頭葉，右前頭頂葉皮質下白質にT₂高信号病変をみとめた。視放線をふくむ右側頭後頭葉の病変は拡

散強調像でも高信号を示し、活動性病変が示唆された (Fig. 4). 脊髄MRIでは、胸髄の著明な萎縮にくわえ、第4~7頸椎

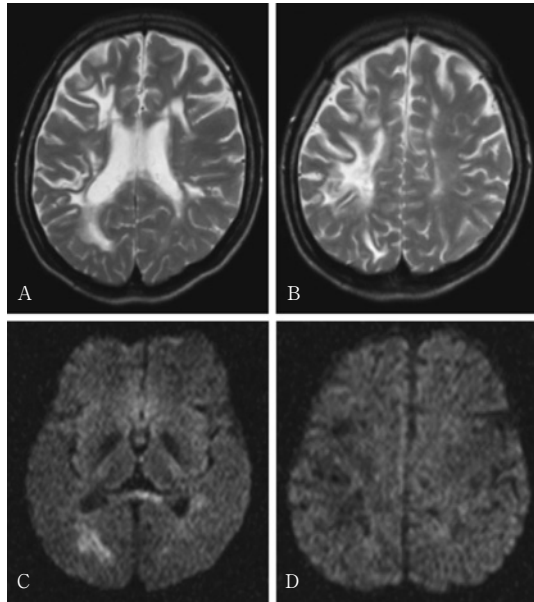


Fig. 4 Axial magnetic resonance images of the brain. T2-weighted images (A, B) show high-intensity lesions on the bilateral frontal and temporo-parietal subcortical white matter, and diffusion-weighted images (C, D) show a high-intensity lesion on the right temporo-parietal subcortical area (C) suggesting an active lesion.

レベルにかけての頸髄内に T₂高信号病変をみとめ、病変は水平断像において髄内灰白質中心に位置していた (Fig. 5). 病巣のガドリニウム造影効果はみられなかった. 唾液腺シンチグラフィでは両側の耳下腺および顎下腺の高度な機能低下が示された.

臨床経過 (Fig. 6) : 入院翌日よりメチルプレドニゾン 1 g/日のパルス療法を3日間施行した後、PSL 35mg/日の経口投与に移行した. 8日後には左眼の矯正視力は0.1から0.9と改善し、右前腕尺側部の自覚的しびれ感、両下肢脱力とともに軽快した. パルス療法施行後の髄液検査では、MBP値は基準範囲内に低下したが、血清抗 AQP4 抗体は陽性であった. PSL 漸減後も症状は安定していたため42日後に退院した.

考 察

SjSは外分泌腺導管周囲へのリンパ球、形質細胞浸潤から腺組織の破壊、機能低下にいたる自己免疫疾患であり、50歳代に好発するが、小児をふくむすべての年齢にみられる⁸⁾. 臨床的には約1/3~1/2の症例で全身性の臓器症状(腺外症状)を呈するとされ、神経症状の合併頻度は高く、Alexanderら⁹⁾によれば、中枢神経障害をともなうCNS-SjSは約20%を占めるとされる. CNS-SjSの病理学的背景としては血管炎が強調されている一方で¹⁰⁾、臨床像と画像所見がMSに酷似する症例が存在し¹⁾、CNS-SjSとMSとの関連性が注目されてきた. 本例はSjSを示唆する乾燥症状で発症した後、視神経炎および脳脊髄炎が出現しており、CNS-SjSあるいはSjSと

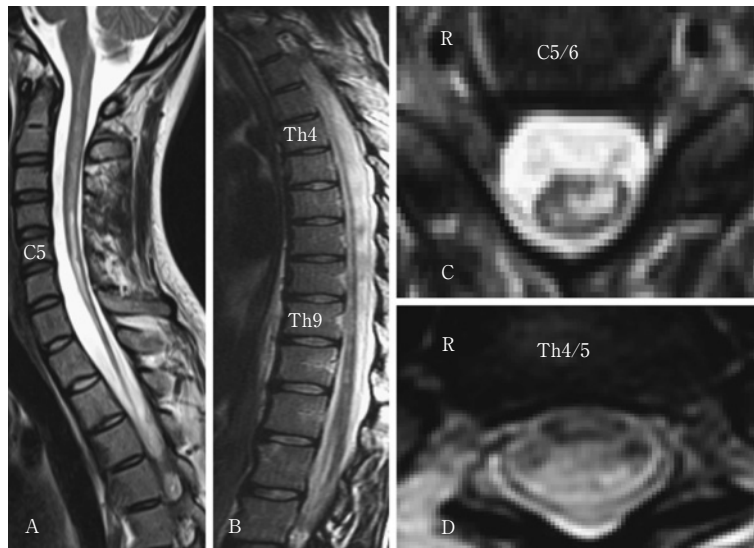


Fig. 5 T2-weighted magnetic resonance images of the spinal cord.

A high-intensity lesion is seen extending longitudinally throughout the cervical spinal cord on a sagittal image (A) and locates centrally in the spinal cord on a transverse image (C) at C5 level. The thoracic spinal cord appears severely atrophic on a sagittal image (B) and a symmetrical high-intensity lesion is seen in the atrophied and flattened spinal cord on a transverse image (D) at the level between Th4 and Th5.

Abbreviations: C, cervical vertebral body; Th, thoracic vertebral body

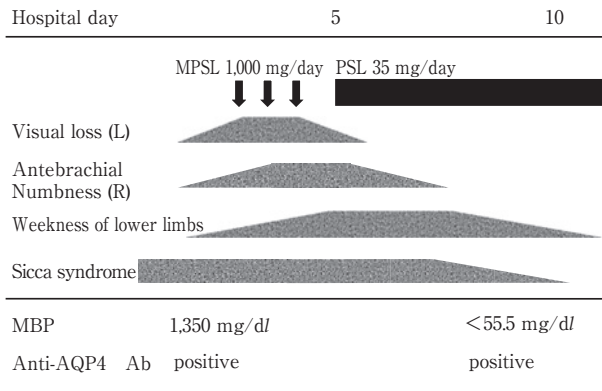


Fig. 6 The patient's clinical course with laboratory findings. Abbreviations: MPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone
R, right; L, left

NMOの合併が鑑別上の問題となる。従来、NMOはMSの亜型と考えられ、最近の診断基準によれば視神経炎および3椎体以上におよぶ脊髄病変を示し、発症時に脳MRI所見がMS診断基準を満たさないのが典型的な臨床像とされている¹¹⁾。さらに、NMO患者における特異的な抗体(IgG NMO抗体)がみだされ¹²⁾、本抗体がNMOの診断マーカーになりつつあり、NMOがMSとはことなる病態である可能性を示唆している。また、IgG NMO抗体は、中枢神経系の軟膜や血管周囲に特異的に反応する自己抗体であるが、その対応抗原がアストロサイトの足突起に高密度に発現するAQP4であることが最近明らかとなり¹³⁾、Wingerchuk, Mandlerら¹⁴⁾¹⁵⁾によりNMOが一疾患単位として確立されつつある。一方、SjSをふくむ他の自己免疫疾患との合併例や、非典型的臨床像を呈するIgG NMO/抗AQP4抗体陽性例の報告が蓄積するにともない^{10)16)~19)}、これらを含むNMO関連疾患(NMO spectrum disorders)という概念が、Wingerchukらによって提唱されている³⁾。本例は、当初CNS-SjSと考えられたが、抗AQP4抗体が陽性であったことより、自己免疫疾患に関連したNMO関連疾患(NMO spectrum disorders)としてもとらええたと考えた。

自己免疫疾患とNMOの関連に触れた報告は多いが、臨床像が明らかなCNS-SjSにおける抗AQP4抗体測定例は希少であり、検索しえた範囲では、郡山らの報告した4例のみである²⁰⁾。症例はいずれも30~50代の発症であり、2例は視神経炎をともなうCNS症状で発症し、抗AQP4抗体が陽性であったが、SjSで発症した2例は視神経炎を欠き、抗AQP4抗体が陰性であった。自験例ではSjS先行にもかかわらず視神経炎を合併し、抗AQP4抗体が陽性であった点が郡山らの報告とはことなるものであった。また、自己免疫疾患と関連したNMO spectrum disordersは中高年発症での報告が多く^{4)~7)}、本例は若年発症である点も既報告とはことなる特筆すべき点と考える。さらに、本例では経過中に同名性半盲がみられ、責任病巣として広範な大脳白質病変がみられた点も特徴的と思われる。NMOでは視床下部や延髄背側(最後野)な

どblood-brain barrierがなく、AQP4が豊富に発現する部分に病巣が多い傾向にあり²¹⁾²²⁾、本例のような病変は非典型的ではあるものの、類似の病変を有するNMO症例も近年散見される。これらは様々な年代で報告されているが²³⁾、小児例において中枢神経病変は広範におよぶ傾向が指摘されており²⁴⁾、本例が若年例であることから興味深い。

抗AQP4抗体はNMOと密接に関連し、AQP4が中枢神経に豊富に存在することが示されているが、唾液腺におけるAQP4の発現については未だ不明な点が多く、SjSとの関連性は明確ではない。一方、哺乳類では現在まで13種類のAQP(AQP0~12)が確認されており²⁵⁾、涙腺、唾液腺に特異的に発現しているのはAQP5である²⁶⁾。しかし、抗AQP4抗体陽性例では、SjSの診断基準を満たさない症例でも、小唾液腺に高度な炎症をともなうことが示されており²⁷⁾、AQP4とAQP5の共通抗原を認識する免疫細胞が両者の合併に寄与する可能性が示唆される。すなわち原発性SjSでは、この免疫細胞を介し、二次的に抗AQP4抗体が出現した際、抗体親和性のある中枢神経に病変が生じえるものと推測した。

治療面においては、CNS-SjS、NMOいずれも急性増悪時はステロイドパルス療法が有効であるとされているが、再発予防に関してはことなる点もある^{28)~30)}。NMOは経過が早く、重症化しやすいため早期に診断する必要がある。原因不明な視神経炎もしくは中枢神経病変を有するばあいは、抗AQP4抗体の検索をおこなうことが重要と思われる。また、SjSをはじめ、膠原病が先行する症例においても、NMO関連疾患(NMO spectrum disorders)を念頭に再発予防をふくめた治療の検討が必要であり、両者の合併における免疫学的背景を明らかにする上でも症例の蓄積が重要と考える。

謝辞：本症例の抗AQP4抗体を測定していただいた東北大学大学院医学研究科神経内科学分野 高橋利幸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, et al: Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Int Med* 1986; 104: 323-330
- 2) Weinschenker BG: Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 899-901
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al: The spectrum of neuromyelitis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-815
- 4) Ii Y, Shindo A, Sasaki R, et al: Reversible stenosis of large cerebral arteries in a patient with combined Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1277-1280
- 5) Konstantina GY, Athina KE, Kleanthis DK, et al: Neuromyelitis optica with coexisting autoimmune disorders. *Arch Neurol* 2008; 65: 995
- 6) Jorge CK, Meena G: Neuromyelitis optica and autoim-

- mune diseases. *Arch Neurol* 2008; 65: 995—996
- 7) Mehta LR, Samuelsson MK, Kleiner AK, et al: Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid antibody syndrome. *Mult Scler* 2008; 14: 425—427
 - 8) Mizuno Y, Hara T, Hatae K, et al: Recurrent parotid gland enlargement as an initial manifestation of Sjögren syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 414—416
 - 9) Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, et al: Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 247—257
 - 10) Alexander EL: Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 869—908
 - 11) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489
 - 12) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer T, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112
 - 13) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473—477
 - 14) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al: The clinical course of neuromyelitis. *Neurology* 1999; 53: 1107—1114
 - 15) Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, et al: Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162—168
 - 16) Alexander DM, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al: Anti-Ro (SSA) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994; 44: 899—908
 - 17) Harada T, Ohashi T, Miyagishi R, et al: Optic neuropathy and acute transverse myelopathy in primary Sjögren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 162—165
 - 18) Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, et al: Steroid responsive Devic's variant in Sjögren's syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1391—1392
 - 19) Gökçay F, Celebisoy N, Gökçay A, et al: Primary Sjögren's syndrome presenting as neuromyelitis optica. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 58—60
 - 20) 郡山達男, 越智一秀, 宮地隆史ら: 多発性硬化症様症状を伴ったシェーグレン症候群—臨床所見と抗アкваポリン4抗体との関連性についての検討—。厚生労働科学研究費補助金, 疾病・障害対策研究分野, 難治性疾患克服研究, 2008, pp 50—53
 - 21) Misu T, Fujihara K, Kakitani A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
 - 22) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; 63: 964—968
 - 23) Pittock SJ, Lennon VA, Kreche K, et al: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390—396
 - 24) McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al: CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008; 71: 93—100
 - 25) Steinfield S, Cogan E, King LS, et al: Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001; 81: 143—148
 - 26) Agre P, King LS, Yasui M, et al: Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3—16
 - 27) Javed A, Balabanov R, Arnason BGW, et al: Minor salivary gland inflammation in Devic's disease and longitudinally extensive myelitis. *Mult Scler* 2008; 14: 809—814
 - 28) Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al: Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; 255: 305—307
 - 29) Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al: Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256—259
 - 30) Mandler RN, Ahmed W, Denocoff JE, et al: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219—1220

Abstract

A 25-year-old woman with primary Sjögren syndrome who developed optic neuritis and encephalomyelitis associated with an anti-aquaporin 4 antibody

Hirotsuka Kato, M.D., Hiroo Ichikawa, M.D., Daigo Hayashi, M.D.,
Takahiro Yamazaki, M.D., Youhei Ohnaka, M.D. and Mitsuru Kawamura, M.D.
Department of Neurology, Showa University School of Medicine

We report a 25-year-old woman who developed optic neuritis and encephalomyelitis following primary Sjögren's syndrome (SjS). SjS began with Sicca syndrome when she was 8 years old, and neurological involvement subsequently developed at the age of 10 with right hemiparesis. Based on clinical symptoms, serum positive for SS-A and SS-B antibodies and pathological findings of the salivary gland, we confirmed a diagnosis of primary SjS. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple lesions in the brain and the spinal cord. These led diagnosis of SjS with central nervous system involvement (CNS-SjS) and initiated steroid therapy.

At the age of 25, the patient developed left visual loss due to retrobulbar optic neuritis, left lower quadrantic hemianopia, numbness of the right upper limb, and weakness of both legs. Laboratory examinations showed that her serum was positive for SS-A and SS-B antibodies, and her cerebrospinal fluid had elevated levels of total protein and myelin basic protein without pleocytosis. Her brain MRI revealed multiple T2-high-intensity lesions bilaterally in the frontal subcortical white matter and in the right temporo-parietal subcortical white matter. The lesions included a tumefactive lesion and an active lesion. Additionally, the spinal MRI revealed a severely atrophied spinal cord with T2-high-intensity lesions extending longitudinally and centromedullary in the spinal cord. These findings led us to examine the patient's serum for anti-aquaporin (AQP) 4 antibodies and the test confirmed that her serum was positive for the antibodies. After administering intravenous high-dose methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days), her symptoms markedly improved with normalization of myelin basic protein. However, her serum remained positive for AQP 4 antibodies.

We think that the patient's diagnosis belongs to the neuromyelitis optica (NMO) spectrum disorders associated with autoimmune disorders. This is a rare case in that the initial presentation was SjS and occurred at a very young age.

(Clin Neurol, 49: 576—581, 2009)

Key words: Sjögren syndrome, Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica, Anti-aquaporin 4 antibody, Autoimmune disease
