

遠位尿細管性アシドーシスをともなうシェーグレン症候群に 発症した視神経脊髄炎の1例

忌部 尚 中嶋 秀人* 伊藤 巧 北岡 治子

要旨：症例は31歳女性である。2年前から口腔と眼の乾燥症状を自覚したが、胃腸炎症状後に右球後視神経炎とTh2レベルの横断性脊髄症を呈した。脊髄MRIで延髄から下部胸髄に連なる長大な髄内T₂高信号病変をみとめ、抗アクアポリン抗体131,072倍、SS-A抗体500倍以上、SS-B抗体498倍、低K血症、代謝性アシドーシス、両側腎石灰化をみとめシェーグレン症候群と尿細管性アシドーシスを合併した視神経脊髄炎(NMO)と診断した。シェーグレン症候群としても活動性が高いと考えられたが、NMOに推奨される治療であるステロイドパルス療法と血液浄化療法、およびプレドニゾロン20mg内服が寛解導入と再発予防に有効であった。

(臨床神経2010;50:168-171)

Key words：視神経脊髄炎(NMO)、シェーグレン症候群、遠位尿細管性アシドーシス、抗アクアポリン4抗体

はじめに

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica : NMO)は視神経炎と横断性脊髄炎を生じる炎症性中枢神経疾患であり、再発をくりかえすNMOは視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)として日本とアジアに特徴的なMS病型とされてきたが、抗アクアポリン4(AQP4)抗体の発見により¹⁾、NMOではMSとはことなる液性免疫の関与が証明され²⁾、またアストロサイトの障害に起因する病態であることも示された³⁾。

NMOはシェーグレン症候群(SS)や全身性エリテマトーデス(SLE)など他の膠原病をしばしば合併するが⁴⁾、脊髄炎が膠原病にともなう血管炎によるものか膠原病とNMOとのオーバーラップなのか議論を要する。今回SSとこれに続発した遠位尿細管アシドーシス(dRTA)に合併したNMOの1例を経験したので報告するとともに病態について考案した。

症 例

症例：31歳、女性

主訴：歩行障害、両下肢しびれ

既往歴：幼児期からアトピー性皮膚炎。22歳尿管結石。数年前に低K血症を指摘されたことがあったが精査は受けなかった。

現病歴：2006年(2年前)から口腔乾燥症状を自覚。2008年10月末から胃腸炎と微熱が出現し、眼乾燥感を自覚した。同年12月末に左上下肢のビリビリした異常感覚と脱力が出

現し、異常感覚は対側に拡大した。下肢脱力が増強し6日後には歩行不能になり、右眼のかすみと視力低下も自覚した。

身体所見：身長155cm、体重34kg、血圧115/72mmHg、左眼乾燥性角結膜炎をみとめシルマーテスト陽性。神経学的所見では意識清明。瞳孔は右眼で散大し直接対光反射遅鈍。視力は0.07/1.0と右眼の視力低下をみとめ、Goldmann視野測定検査は右眼の中心暗点を示した。徒手筋力検査では上下肢4/4-、握力11kg/4kg。感覚系ではTh2以下で全感覚低下をみとめ、振動覚は上肢で低下し足趾は両側とも消失していた。腱反射は両側下肢亢進、Babinski徴候両側陽性、Lhermitte徴候陽性で、深部感覚障害によるバランス障害が高度なため歩行不能であった。

検査所見：血液ガス検査ではBase Excess-10.2mEq/lと代謝性アシドーシスをみとめたが、尿中pHは7と高値であった。CK値正常であったが、Kは2.6mEq/lと低値でClは114mEq/lと高値を示した。抗核抗体320倍、抗SS-A/Ro抗体500倍以上、抗SS-B/La抗体498倍と陽性であったが、膠原病に関連する他の自己抗体は陰性で補体は正常であった。髄液検査では細胞数64/mm³(単核球94%、多形核球6%)、蛋白102mg/dlと上昇し、ミエリン塩基性蛋白2,000pg/ml以上と高値であったが、オリゴクローナルバンドはみとめなかった。腹部CTで両側腎の石灰化をみとめた(Fig.1)。脊髄MRIはT₂強調画像において第1頸椎～第7胸椎レベルに連なる長い脊髄病変を示し、さらに第11胸椎にかけて断続的な病変をみとめた(Fig.2A, B)。第1頸椎～第1胸椎レベルにガドリニウム増強効果がみとめられ(Fig.2C)、T₂強調画像水平断では病変部は脊髄中心部に位置した(Fig.2D～F)。また延髄

*Corresponding author: 清恵会病院内科 [〒590-0024 堺市堺区向陵中町4-2-10]

清恵会病院内科

(受付日：2009年8月26日)

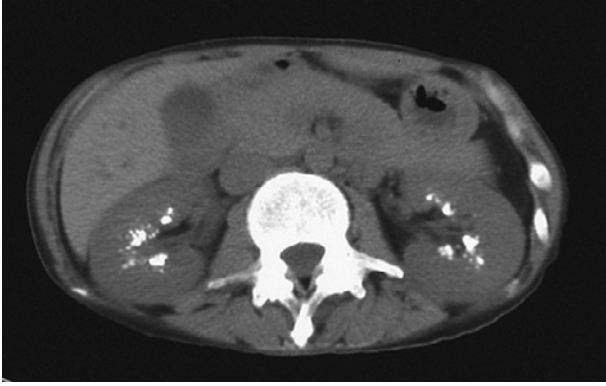


Fig. 1 Abdominal CT shows the bilateral nephrocalcinosis.

では中心管周囲に線状に連なる病変を示し (Fig. 2G), 頭部 MRI では右大脳皮質下白質病変 (Fig. 2H), 視神経 MRI では視神経管内を中心に右視神経後半部に増強効果をともなう病変部をみとめた (Fig. 2I).

入院後経過: 入院当日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (1g/日×3日間) を2クール施行し視力回復した. しかし脊髄症状が高度で抗 AQP4 抗体価 131,072 倍と高値が判明したため NMO と確定診断し, プレドニゾロン 20mg の内服を開始し血液浄化療法 (免疫吸着療法) を計3回施行して脊髄病変の縮小と神経症状の改善をみとめた. リハビリテーション病院転院後に歩行可能になり, プレドニゾロン 15mg 内服継続により再発をみとめていない. また dRTA と低 K 血症に対しては K 製剤と重曹の内服投与により対症的治療をおこなった.

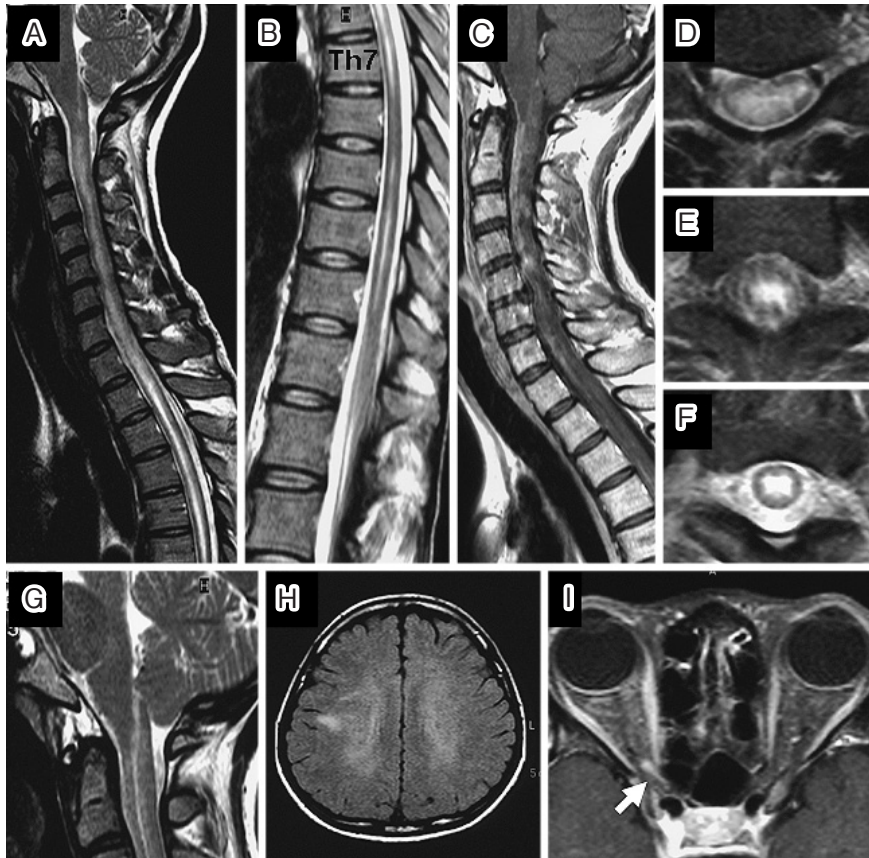


Fig. 2

A, B: Sagittal T₂-weighted spinal MRI shows a high signal intensity long cord lesion extending from the upper cervical to the lower thoracic level. (TR: 3,500ms, TE: 110ms.)

C: Post-gadolinium T₁-weighted MRI shows enhanced area in the anterior part of cervical cord. (TR: 679msec, TE: 14ms.)

D-F: Axial T₂-weighted spinal MRI shows centrally located high signal intensities within the spinal cord. C2 (D), C6 (E), and Th2 level (F). (TR: 4,889 ms, TE: 100ms.)

G: Linear faint T₂ high intensity signals were also demonstrated in the medulla oblongata. (TR: 3,500ms, TE: 110ms.)

H: Axial FLAIR brain MRI shows the subcortical white matter lesion. (TR: 6,000ms, TE: 100ms)

I: Post-gadolinium T₁-weighted MRI shows the enhanced right optic nerve lesion in the optic canal (arrow). (TR: 578msec, TE: 15ms.)

考 察

本例はSSとこれに続発するdRTAに合併したNMOの1例である。本例の脊髄病変は上部頸椎から下部胸椎レベルまでとくに長大で、抗AQP4抗体価もきわめて高いことが特徴であり、延髄中心管周囲の病変も既報例と類似した所見を示した⁵⁾。抗AQP4抗体価がNMOの脊髄病変の長さや病勢を反映するという報告があり⁶⁾、本例の疾患活動性は高いと考えられたが、NMO治療に推奨されるステロイドパルス療法と血液浄化療法、少量ステロイド薬内服による維持療法で寛解導入できた。

本例は2年前から口腔乾燥症状があり、乾燥性角結膜炎と抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体陽性よりSSと診断された。また低K血症と高Cl性代謝性アシドーシス、腎石灰化、尿管結石の既往よりdRTAが確認された。SSではdRTAを続発することがあり、尿細管のH⁺分泌を担うH⁺/ATPaseが欠損することが免疫組織学的に証明され、さらに尿細管周囲に免疫グロブリン産生細胞の浸潤、補体、免疫複合体の沈着がみとめられるため、SSで産生される自己抗体がdRTAを惹起させる可能性が示唆されている⁷⁾。またdRTAによる低K血症はミオパチーや周期性四肢麻痺の原因にもなる⁷⁾。本例では以前に低K血症を指摘されたが精査されず、今回、dRTAを発見し適切に治療した。

SLEやSSに発症した横断性脊髄症の報告例があり、膠原病にともなう血管炎が脊髄症の原因とされているが⁸⁾⁹⁾、抗AQP4抗体の存在とNMO診断基準が確立された現在、NMOと膠原病との関連について関心が高まっている。Pittockらは⁴⁾NMOおよびNMO関連疾患とSS、SLE合併の有無、抗AQP4抗体価との関係について検討したところ、SS、SLE症例においてNMO・NMO関連疾患とされる3椎体以上の脊髄病変がないかぎり抗AQP4抗体は検出されず、抗AQP4抗体はNMO疾患特異性が高いことを示した。AQP4は主に中枢神経のアストロサイト足突起に発現するが、腎臓ではAQP1~4, 6, 7の発現が確認されAQP4は集合管で発現する。また唾液腺ではAQP5の発現がみとめられることから、本例では各AQPの共通抗原を認識する免疫細胞がその病態に関与している可能性が考えられる。

本例のようなdRTAをともなうSSとNMOの合併例の報告はまだないが、dRTAを合併する膠原病の大半がSSで、潜在性をふくめるとdRTAはSSの約30%に存在するという

報告もある¹⁰⁾。NMOを合併する膠原病ではSSの頻度が高く、NMOの疾患の位置づけを考える上で示唆に富む症例と考えられ、今後の症例の蓄積が重要である。

謝辞：抗AQP4抗体を測定していただきました東北大学神経内科高橋利幸先生に深謝します。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-1461.
- 3) Misu T, Takano R, Fujihara K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:575-577.
- 4) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65:78-83.
- 5) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
- 6) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-1243.
- 7) DeFranco PE, Haragsim L, Schmitz PG, et al. Absence of vacuolar H⁽⁺⁾-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:295-301.
- 8) Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004;62:147-149.
- 9) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:120-124.
- 10) Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-1120.

Abstract**Neuromyelitis optica in a patient with Sjögren syndrome with distal renal tubular acidosis: A case report**

Hisashi Imbe, M.D., Hideto Nakajima, M.D., Takumi Ito, M.D. and Haruko Kitaoka, M.D.

Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

We report the case of a 31-year-old woman who presented with neuromyelitis optica (NMO) associated with Sjögren syndrome and distal renal tubular acidosis. She was hospitalized because of cervical transverse myelopathy and right optic neuritis. She had been clinically diagnosed with Sjögren syndrome, with a high titer of anti-SS-A antibody (1:500) and anti-SS-B antibody (1:498). She also showed hypokalemia, metabolic acidosis, and nephrocalcinosis caused by distal renal tubular acidosis associated with Sjögren syndrome. T₂-weighted magnetic resonance imaging (MRI) revealed long lesions extending from the medulla oblongata to the lower thoracic cord. In addition, gadolinium-enhanced MRI revealed a right optic nerve lesion in the optic canal. High titer of anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody was detected in the patient's serum (1:131,072). A combination therapy comprising steroid pulse therapy and plasmapheresis improved her clinical symptoms, and the administration of oral prednisolone (20 mg/day) was effective in preventing the recurrence of NMO. In patients with myelitis/transverse myelopathy associated with autoimmune disorders such as Sjögren syndrome, examining the titer values of anti-AQP4 antibody is indispensable in determining the appropriate therapy.

(Clin Neurol 2010;50:168-171)

Key words: neuromyelitis optica (NMO), Sjögren syndrome, distal renal tubular acidosis, anti-aquaporin-4 antibody
