

免疫療法が奏功した Sjögren 症候群にともなう ataxic sensory neuropathy の 1 例

澤村 正典¹⁾²⁾ 大石 渉¹⁾ 中西 悦郎¹⁾
丸浜伸一郎¹⁾ 金 剛¹⁾ 原田 清^{1)*}

要旨：症例は 71 歳女性である。1 年前から進行する温痛覚、深部覚障害と著明な感覚性運動失調をみとめ座位保持も困難となった。四肢や体幹にデルマトームに一致した patchy な温痛覚低下をみとめた。諸検査により Sjögren 症候群にともなう後根神経節炎による ataxic sensory neuropathy と診断した。Sjögren 症候群にともなう後根神経節炎は、一般に治療抵抗性である事が多い。本症例では、単純血漿交換により座位保持が可能な状態に改善し、最終的に D-ペニシラミン内服を追加し、症状の安定を維持できた。年余の経過であったが、単純血漿交換、D-ペニシラミン内服により改善した貴重な症例と考え報告した。

(臨床神経 2014;54:413-416)

Key words：Sjögren 症候群, ataxic sensory neuropathy, 後根神経節炎

はじめに

Sjögren 症候群は脳神経および脊髄神経をふくむ多彩な神経障害を合併することが知られている¹⁾。その中で後根神経節が一義的に障害される ataxic sensory neuropathy の病型は一般に治療抵抗性と報告されている。ステロイドパルス²⁾、エンドキサンパルス (intravenous cyclophosphamide; IVCY)³⁾、免疫グロブリン静注療法 (intravenous immune globulin; IVIg)²⁾ などが試みられているが治療に難渋することも多い。今回われわれは、Sjögren 症候群にともなう長期経過の ataxic sensory neuropathy に対して単純血漿交換と D-ペニシラミン内服により症状の改善をみとめた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：71 歳、女性

主訴：歩行障害、座位保持困難

既往歴：白内障術後。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：2011 年 1 月より左上肢の温痛覚の低下を自覚し、2011 年 4 月より左顔面のしびれ感が出現した。その後、徐々に歩行障害が出現し転倒をくりかえすようになった。2012 年 1 月に近医総合病院で精査入院となり、Sjögren 症候群にともなうニューロパチーと診断された。IVIg とステロイド

パルスとプレドニゾロン (PSL) 内服をおこなったが、症状の改善は乏しく 4 月某日に当院へ転院となった。眼や口腔の乾燥症状はみとめなかった。

入院時現症：身長 150 cm, 体重 45 kg, 血圧 97/59 mmHg (臥位), 脈拍 64/分・整であった。一般身体所見に異常なし。神経学的所見は、脳神経系は異常なく、運動系では、上肢は徒手筋力検査 (MMT) で 4~4- レベル, 下肢で 5~4 レベルの左右差のない筋力低下がみられたが、深部感覚障害による影響と考えた。歩行は不能で、体幹失調のため座位保持も困難であった。腱反射は四肢で消失していた。四肢で指鼻指試験と膝踵試験が拙劣であった。Babinski 徴候は両側陰性であった。感覚系では四肢や体幹にデルマトームに一致した patchy な温痛覚低下をみとめ (Fig. 1), 両上下肢の振動覚と位置覚の高度低下をみとめた。両上肢遠位にアテトーシス様の不随意運動をみとめたが、これは感覚性運動失調による偽アテトーシスと考えた。自律神経系では発症時期が不明であるが排尿困難があり、膀胱バルーン留置を必要とした。発汗障害はみとめなかった。便秘をみとめた。

入院時検査所見：血算、血液一般生化学、検尿では特記事項はみとめなかった。RPR テスト、抗 TP 抗体 (CLEIA 法)、抗 HTLV-1 抗体はいずれも陰性であった。抗 SS-A 抗体は 78.8 U/ml と高値であった。抗 SS-B 抗体、ANCA、抗 AQP4 抗体は陰性であった。髄液検査では蛋白 50 mg/dl と軽度上昇みとめたが、細胞数、糖は正常であった。IgG index は 1.38 と正常であり、オリゴクローナルバンドも陰性であった。シ

*Corresponding author: 静岡県立総合病院神経内科 [〒 420-8527 静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1]

¹⁾ 静岡県立総合病院神経内科

²⁾ 現 住友病院神経内科

(受付日：2013 年 5 月 16 日)

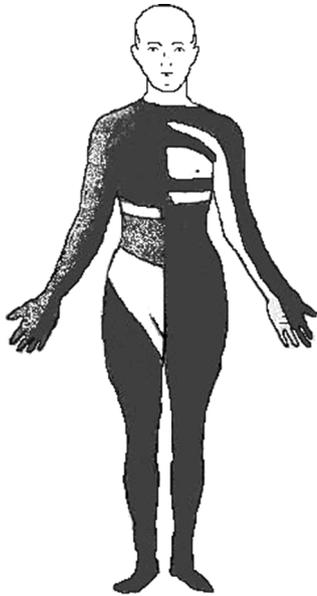


Fig. 1 Distribution of loss of pain and temperature sensations in the patient.

Graphic shows mild loss of pain and temperature sensations (grey dots) and severe loss of them (grey color).

ルマーテスト, ガムテストは陽性であった。小唾液腺生検では小葉内導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤をみとめた。以上の所見から Sjögren 症候群の 1999 年厚生労働省診断基準を満たすものと考えた。

末梢神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) では右正中神経, 右尺骨神経, 右腓腹神経の感覚神経活動電位が導出できなかった。運動神経では, 右腓骨神経, 右脛骨神経において, 複合筋活動電位の振幅の軽度低下をみとめたが, 伝導速度の低下やブロックの所見はみとめず, 加齢による影響の範疇であった。

画像検査では頭部 MRI では明らかな異常所見はみとめなかった。脊髄 MRI では頸髄から腰髄の後索に広範囲に T₂ 高信号像をみとめた (Fig. 2)。胸腹部 CT や上部消化管内視鏡では悪性腫瘍を示唆する所見はみとめなかった。

入院後経過: 亜急性から慢性の経過で進行する感覚障害と歩行障害をみとめ, シルマーテストとガムテスト, 自己抗体, 電気生理検査, 画像検査から Sjögren 症候群にともなう ataxic sensory neuronopathy と診断した。傍腫瘍症候群が鑑別にあがるが胸腹部 CT や上部消化管内視鏡で異常はなかった。脊髄 MRI で後索に一致した長大な T₂ 高信号像をみとめたが, 採血検査や臨床像から梅毒, HTLV-1-associated myelopathy (HAM), 視神経脊髄炎 (NMO) のいずれも否定的であり, 後根神経節病変にともなう二次性変化と考えた¹⁾²⁾。

当院では, 前医にひき続き, ステロイドパルス療法を 1 クー

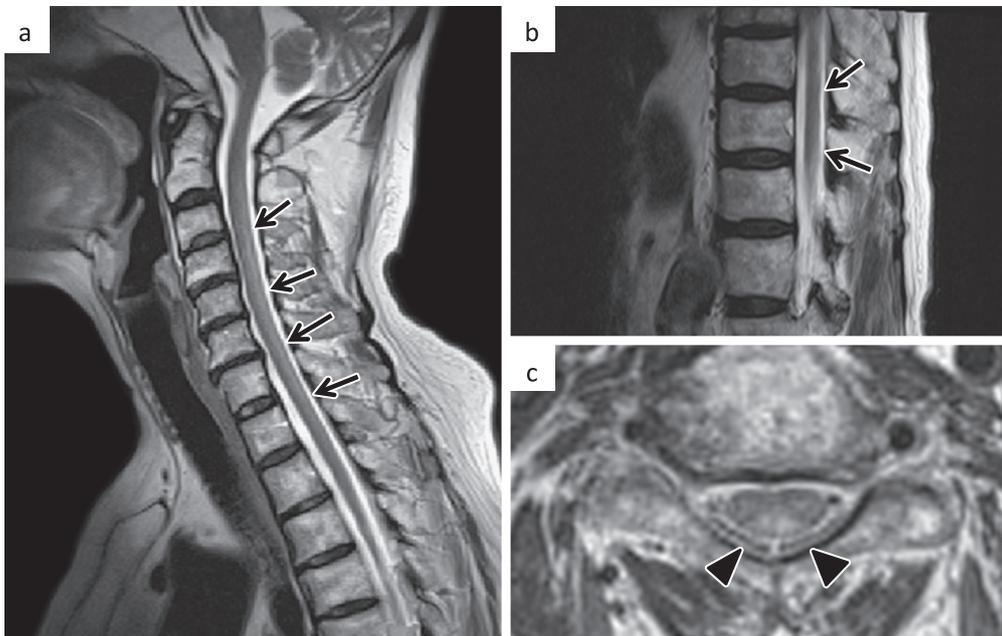


Fig. 2 Spinal MR images.

(a) and (b) T₂-weighted MR images (Sagittal, 1.5 T; TR 4,500 ms, TE 123 ms) of the spine revealing a long high-intensity lesion extending nearly throughout the entire spinal cord (arrows). (c) T₂-weighted MR image (Axial, 1.5 T; TR 4,500 ms, TE 123 ms) of the spine revealing a high-intensity lesion in the posterior column at the level of the 4th cervical vertebra (arrow heads).

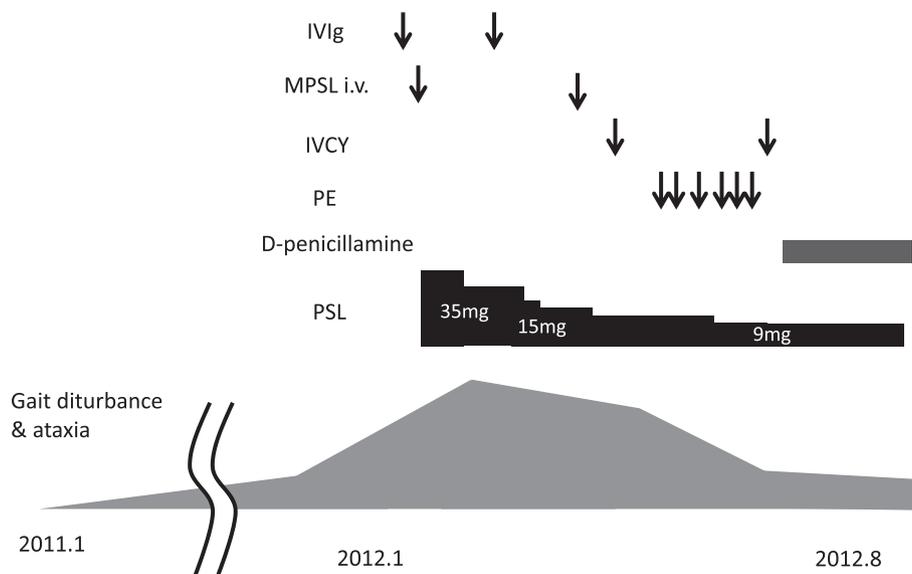


Fig. 3 Clinical course of the patient.

The progression of the disease in this patient was resistant to therapy using intravenous immunoglobulin (IVIg), methylprednisolone (MPSSL), and intravenous cyclophosphamide (IVCY). Plasma exchange (PE) led to an improvement in symptoms such as trunk ataxia and dysuria. The disease condition stabilized after she received D-penicillamine administration.

ル (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day 点滴投与を 3 日間) おこなったが効果に乏しかった (Fig. 3)。1 週間後に IVCY をおこなったが症状は横ばいであり、その後に誤嚥性肺炎となったため、1クールで IVCY は一旦終了した。5 月から 6 月にかけて単純血漿交換を合計 6 回おこなった。この頃より座位保持が可能となり、症状は改善傾向となった。排尿障害も改善し、膀胱バルーンも抜去とした。同月に IVCY を 1 クール追加したが症状の改善をみとめず、効果は乏しいと判断した。7 月より D-ペニシラミン内服を追加し、その後は徐々に症状の改善をみとめ、8 月には偽アテトーシスはやや改善した。四肢失調や腱反射消失は変化なく歩行は不可能であったが、座位保持が可能となり、トイレへの移乗が軽介助で可能となったので、8 月下旬に当院退院となった。退院前に脊髄 MRI と NCS の再検査をおこなったが明らかな変化をみとめなかった。

考 察

Sjögren 症候群は脳神経および脊髄神経をふくむ多彩な神経系の合併症が報告されている¹⁾。Mori らは 92 人の Sjögren 症候群にともなう末梢神経障害患者を 7 病型に分類している²⁾。この報告では painful sensory neuropathy (18 人)、ataxic sensory neuropathy (36 人)、multiple mononeuropathy (11 人)、multiple cranial neuropathy (5 人)、trigeminal neuropathy (15 人)、autonomic neuropathy (3 人)、radiculoneuropathy (4 人) であり、ataxic sensory neuropathy がもっとも多い。治療に対す

る反応は病型によりことなる。multiple mononeuropathy や multiple cranial neuropathy では PSL で 70% 以上の症例で改善をみとめ、painful sensory neuropathy と radiculoneuropathy は IVIg でそれぞれ 67%、100% の症例で改善をみとめたのに対し、ataxic sensory neuropathy では PSL で 18%、IVIg で 23% と改善した症例が少なかった。このように ataxic sensory neuropathy は Sjögren 症候群で多くみとめる病型であるが、しばしば治療抵抗性である。免疫抑制薬³⁾ や D-ペニシラミン投与⁴⁾、単純血漿交換⁵⁾ を施行したという報告も散見されるが、治療に関しての一定した見解はえられていない。

本症例では単純血漿交換開始後より症状が改善傾向となり、D-ペニシラミンを併用し一定の効果をみとめ、初期の治療が無効であったばあいは他の治療を試みる価値がある。

また、15 年以上の経過の症例に IVIg が効果的であった報告もあり⁶⁾、本症例のように比較的経過の長い症例であっても様々な治療を試みる価値があると考えた。

治療反応性の違いは病態機序の差を反映している可能性がある。ataxic sensory neuropathy では後根神経節への T 細胞浸潤が報告されているが、腓腹神経生検で血管炎の所見をみとめることは少なく、運動神経は保たれ軸索障害はみとめない²⁾⁴⁾。

抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体による直接的な神経障害についての報告はないが、単純血漿交換による抗体除去が有効である可能性が示唆された。また、D-ペニシラミンはヘルパー T 細胞の機能阻害や好中球酸化物の分泌阻害などの免疫調節作用が報告されており⁷⁾、後根神経節への T 細胞浸潤を抑制

した可能性があると考えた。本症例で単純血漿交換、D-ペニシラミン投与により症状の改善をみとめ、病態理解と治療にとり意義深いと考える。

本報告の要旨は、第134回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 安田武司, 熊沢和彦, 祖父江元. 原発性シェーグレン症候群に合併するニューロパチーの臨床病理学的特徴. 日本臨牀 1995;53:2568-2573.
- 2) Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. Brain 2005;128:2518-2534.
- 3) Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1990;27:304-315.
- 4) Asahina M, Kuwabara S, Asahina M, et al. D-penicillamine treatment for chronic sensory ataxic neuropathy associated with Sjögren's syndrome. Neurology 1998;51:1451-1453.
- 5) Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. Eur Neurol 2001;45:270-274.
- 6) Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, et al. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjögren's syndrome. Neurology 2003;60:503-505.
- 7) Munro R, Capell HA. Penicillamine. Br J Rheumatol 1997; 36:104-109.

Abstract

A case of ataxic sensory neuronopathy associated with Sjögren's syndrome

Masanori Sawamura, M.D.¹⁾²⁾, Wataru Oishi, M.D.¹⁾, Etsuro Nakanishi, M.D.¹⁾, Shinichiro Maruhama, M.D.¹⁾, Gan Kim, M.D.¹⁾ and Kiyoshi Harada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Shizuoka General Hospital

²⁾Present Address: Department of Neurology, Sumitomo Hospital

A 71-year-old woman developed advanced thermal hypoalgesia, bathyesthesia, and significant sensory ataxia 1 year ago. She also had difficulty maintaining a sitting posture. Patchy and reduced thermal nociception corresponding to a dermatome was found in her four extremities and trunk. On the basis of several tests, she was diagnosed with ataxic sensory neuronopathy due to dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. Generally, dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome is refractory. After treatment with simple plasmapheresis, she was able to maintain a sitting posture. Finally, her symptoms stabilized after the inclusion of oral D-penicillamine to her treatment regimen. Although the clinical course was observed for about one year, we report this case because of its valuable finding, i.e., her symptoms improved after simple plasmapheresis and oral administration of D-penicillamine.

(Clin Neurol 2014;54:413-416)

Key words: Sjögren's syndrome, ataxic sensory neuronopathy, dorsal-root ganglionitis