

症例報告

脳脊髄液抗ガラクトース IgG 抗体が陽性であった 関節リウマチ未発症の無菌性髄膜炎の 1 例

川端 雄一^{1)*} 宮地 洋輔¹⁾ 仲野 達¹⁾
上木 英人²⁾ 田中 章景²⁾

要旨：症例は失行，右上下肢麻痺，痙攣で発症し，関節リウマチ症状を認めない 69 歳女性。脳 MRI で両側頭頂葉，左前頭葉の脳表に沿った限局性病変を認め，血中抗 CCP 抗体，抗ガラクトース欠損 IgG 抗体，MMP-3，脳脊髄液中抗ガラクトース欠損 IgG 抗体陽性であり病態的にリウマチ性髄膜炎が疑われた。ステロイド治療に反応し，診断と病勢の指標に抗体価指数（脳脊髄液中抗ガラクトース欠損 IgG 抗体価 / 血清抗ガラクトース欠損 IgG 抗体価）/（脳脊髄液中 IgG / 血清 IgG）が有用であった。本症例は関節リウマチ未発症である点，脳脊髄液中抗ガラクトース IgG 抗体を測定した点が初報告であり，貴重な症例と考えられた。

（臨床神経 2015;55:904-908）

Key words：リウマチ性髄膜炎，関節リウマチ，髄液抗ガラクトース欠損 IgG 抗体

はじめに

関節リウマチは関節を主座とする慢性の全身性炎症疾患であり，同時に種々の関節外症状を伴うことがある。このうち，リウマチ性髄膜炎は関節リウマチに関連した炎症が髄膜で発生する疾患であり，ごくまれとされているが¹⁾，近年の画像検査の進歩と特徴的な画像所見により報告数は増加しつつある²⁾³⁾。

われわれは，朝のこわばりや関節炎を欠き臨床的に関節リウマチ未発症の患者において，失語，失行，右上下肢麻痺，痙攣で発症し，特徴的な画像所見と血液・脳脊髄液の抗ガラクトース欠損 IgG 抗体など関節リウマチ関連マーカーの陽性所見から，リウマチ性髄膜炎類似の病態と考えられた症例を経験した。髄膜炎の鑑別における重要性を考え報告する。

症 例

症例：69 歳，女性，右手利き

主訴：失語，右上下肢麻痺

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：発症以前に手指や関節の腫れを自覚したことはない。2013 年 11 月某日，工作中にふらつきを自覚した。その後言葉が出ない，右手足の動きが悪いという症状が出現した

ため同日当院を救急受診した。外来で右共同偏視を伴う右上下肢の間代性痙攣を呈し，ジアゼパム，ホスフェニトインを投与後に頓挫し緊急入院となった。

入院時現症：身長 158 cm，体重 50 kg，体温 36.4°C，血圧 168/91 mmHg，脈拍 63/分・整。リンパ節腫脹，関節炎の所見やリウマトイド結節は認めず，その他の一般身体所見にも異常はなかった。神経学的には JCS3 で，頭痛や項部硬直は認めず Kernig 徴候は陰性であった。会話は可能で，言語理解や復唱は良好だが自発話は非流暢であった。櫛を使う真似や歯を磨く真似では錯行為がみられた。また，軽度の右上下肢不全麻痺を認めたが，四肢の腱反射は正常で，病的反射は明らかでなかった。

検査所見：一般血液検査では赤血球沈降速度が亢進していた（1 時間値 34 mm）。免疫学的検査では，抗シトルリン化ペプチド抗体（anti-cyclic citrullinated peptides antibody; 抗 CCP 抗体）31.4 IU/ml（正常 < 5 IU/ml），抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 75.4 AU/ml（正常 < 6.0 AU/ml），マトリックスメタロプロテイナーゼ（matrix metalloproteinase; MMP）-3 102.2 ng/ml（正常 < 17.3 ng/ml）といずれも高値を示した。また，抗核抗体が 40 倍（speckled 型）で弱陽性，抗 SS-A/Ro 抗体 87.0 U/ml（正常 < 10 U/ml）と抗 SS-B/La 抗体 48.6（正常 < 10 U/ml）が陽性であった。その他リウマトイド因子，抗 ds-DNA 抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，HLA-B51 は陰性で，ACE は 9.5 IU/l と正常範囲であった。脳脊髄液検査では細胞数 47/μl（単核球

*Corresponding author: 横浜栄共済病院脳卒中診療科・神経内科 [〒 247-8581 神奈川県横浜市栄区桂町 132]

¹⁾ 横浜栄共済病院脳卒中診療科・神経内科

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

(Received April 18, 2015; Accepted July 31, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000754

45/ μ l), 蛋白 36.9 mg/dl, 糖 61 mg/dl (同時血糖 111 mg/dl), ミエリン塩基性蛋白 40.0 pg/ml 以下でオリゴクローナルバンドは陰性であったが, 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体が検出された (1.6 AU/ml). 一方, 脳脊髄液中抗 CCP 抗体と MMP-3 は測定感度以下であった. 髄腔内の特異的な抗体産生の指標として抗体価指数 (脳脊髄液中抗ガラクトース欠損 IgG 抗体価/血清抗ガラクトース欠損 IgG 抗体価)/(脳脊髄液中 IgG/血清 IgG) を算出したところ 8.4 と高値 (正常値 $\leq 1.3^{4)}$ を呈した. 脳脊髄液細胞診は class II であった. 感染症関連検査では単純ヘルペスウイルス, 帯状疱疹ウイルスは既感染パターンであり, 脳脊髄液中にこれらの DNA は検出されなかった. また, 梅毒 RPR 法, HIV 抗体はいずれも陰性であり, 喀痰, 尿, 血液, 脳脊髄液の細菌培養, 真菌培養, 抗酸菌培養, 結核菌 PCR はいずれも陰性であった. 退院後に施行したサクソテストとシルマー試験はいずれも陽性であり, 唾液腺シンチグラフィでは機能低下の所見を認めた.

入院同日に施行した脳 MRI では拡散強調画像や fluid attenua-

tion inversion recovery (FLAIR) で両側頭頂葉, 左前頭葉の脳表に沿った点状や線状の高信号域を認め, これらの部位はガドリニウム造影後 T₁ 強調画像で造影効果を伴っていた (Fig. 1). MR angiography では異常はみられなかった. また, 体幹部 X 線 CT では腫瘍などの異常所見を認めなかった.

入院後経過: 入院当初, 無菌性髄膜炎, なかでもウイルス性髄膜炎に伴うてんかん発作の可能性を考え, アシクロビル 1,500 mg/日を開始し, 発症 7 日後に脳脊髄液中の単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルス DNA の PCR 陰性を確認するまで継続した. しかし, この間明らかな症状の改善を認めなかった.

脳 MRI の脳溝に沿った造影効果をみとめる病変の鑑別診断として, 感染症以外に膠原病, 腫瘍なども考慮し検査をすすめたところ, 上述のように血液, 脳脊髄液での関節リウマチ関連の抗体と血液での抗 SS-A/Ro 抗体と抗 SS-B/La 抗体が陽性であることが明らかになった. 関節リウマチの関節病変は認めなかったが, 抗 CCP 抗体が陽性であり, 抗体価指数よ

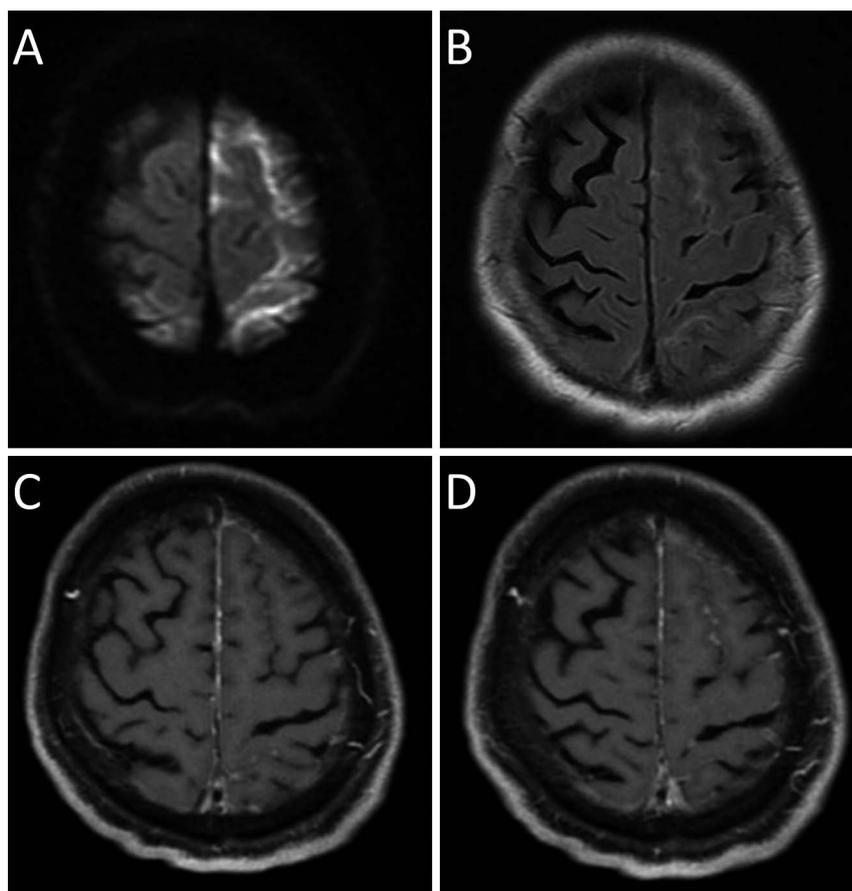


Fig. 1 Brain MRI on admission.

(A) Diffusion weighted image (DWI), (B) Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), (C and D) Gadolinium enhanced T₁ weighted image. DWI and FLAIR showed hyperintensities and gadolinium enhanced T₁ weighted images showed enhancement in the subarachnoid space of the left frontal and bilateral parietal lesion. (A: 1.5 T; TR 5,850 ms, TE 97 ms, b value = 1,000 sec/mm², B: TR 8,000 ms, TE 127 ms, C and D: TR 540 ms, TE 10 ms).

り抗ガラクトース欠損 IgG 抗体の髄腔内産生が疑われたことから病態的にはリウマチ性髄膜炎と同様であると考え、発症 8 日後からステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1,000 mg/日、3 日間）をおこなった。治療反応性は良好で失語、失行、右上下肢不全麻痺の症状は改善し、発症 26 日後には脳脊髄液細胞数は $32/\mu$ （単核球 $32/\mu$ ）へと改善傾向を示した。

しかし、発症 30 日後に再度軽度の右上下肢不全麻痺を認めたため髄膜炎の増悪を疑いステロイドパルス療法をさらに 2 クールおこない、その後プレドニゾロンの内服を 50 mg/日から開始した。症状はステロイドパルス療法翌日より完全に回復したためプレドニゾロンは漸減したが、発症 150 日後時点で再発は認めず、脳脊髄液細胞数は $2/\mu$ （単核球 $2/\mu$ ）、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体価は感度以下と正常化し、MRI では拡散強調画像や FLAIR の脳表・脳溝における高信号域や造影効果が消失した（Fig. 2）。また、発症 538 日後時点で関節リウマチ発症も認めていない。

考 察

本症例は既往歴に特記事項なく、失語、失行、右上下肢麻痺、痙攣で発症した髄膜炎である。発症前後の経過を通して手指や関節の腫脹を認めず関節リウマチは未発症であるが、FLAIR 像、拡散強調画像で脳溝、くも膜下腔に沿った病変を認める特徴的な画像所見から病態的にはリウマチ性髄膜炎が強く疑われた。また、関節リウマチでの特異度が 90% 以上とされている血中抗 CCP 抗体に加え、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体、MMP-3、脳脊髄液中抗ガラクトース欠損 IgG 抗体陽性とステロイドに対する良好な反応性はリウマチ性髄膜炎の病態として矛盾しない所見であった。

関節リウマチの典型的な神経合併症は滑膜炎や関節亜脱臼による脊髄や末梢神経に対する圧迫による障害であり、中枢神経系に直接浸潤する髄膜炎は非常にまれである¹⁾。リウマチ性髄膜炎としては硬膜炎がよく知られていた⁵⁾が、近年の画像検査の進歩と特徴的な MRI 所見により軟膜炎の報告が

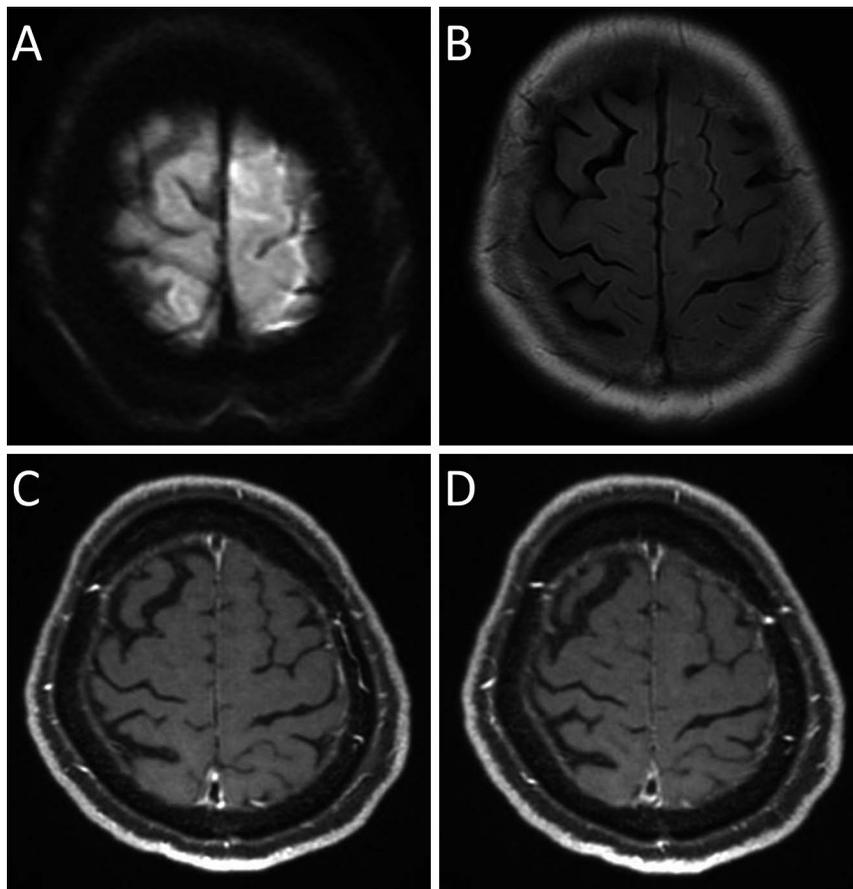


Fig. 2 Follow-up brain MRI performed on day 150 after admission.

(A) Axial diffusion weighted image (DWI), (B) axial fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), (C and D) axial gadolinium enhanced T₁ weighted image. Follow-up MRI showed improvement of the lesions. (A: 3.0 T; TR 7,000 ms, TE 86 ms, b value = 1,000 sec/mm², B: TR 8,800 ms, TE 142 ms, C and D: TR 500 ms, TE 11 ms).

増えてきている²⁾³⁾⁶⁾⁷⁾。

リウマチ性軟膜炎は関節リウマチの罹病期間が長い症例に多い。われわれが渉猟しえた範囲では関節リウマチ未発症と考えられる時点で髄膜炎を発症した症例が2例報告されている¹⁾⁸⁾。いずれの症例も経過中に関節リウマチを発症しているが、本症例では髄膜炎発症538日後時点においても発症が確認されていない点が過去の報告と異なる。MMP-3は関節炎に伴い滑膜細胞や軟骨細胞から産生される蛋白分解酵素であり、関節リウマチの早期から血中濃度が上昇しうするため、関節破壊の予測因子と考えられている⁹⁾。本症例ではMMP-3が高値であったことから臨床的に関節炎は認めないものの潜在的に関節破壊が進行していたことが推測される。

リウマチ性髄膜炎では脳MRI画像上、拡散強調画像、FLAIR、造影T₁強調画像で脳溝に沿った限局した高信号域を認める点の特徴であり¹⁰⁾、本症例でも同様の所見が認められた(Fig. 1)。これらの画像所見は病態の推移を評価する上でも有用とされ³⁾¹¹⁾、本症例においても症状の変化に伴い画像所見も変化していた(Fig. 2)。

本症例では感染症、腫瘍などを疑う所見は検出されなかったが、抗核抗体が弱陽性、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、サクソテスト、シルマー試験がいずれも陽性であった。また、唾液腺シンチグラフィで機能低下の所見を認め、無症候性ではあるがシェーグレン症候群の診断基準を満たした。シェーグレン症候群においても無菌性髄膜炎や硬膜炎の合併の報告がある¹⁾が、これまでのところリウマチ性髄膜炎で見られる特徴的な画像所見の報告はなく、中枢神経合併症が疑われる場合の画像上の特徴である白質病変¹²⁾も本症例では存在しなかった。シェーグレン症候群に伴う髄膜炎においても脳溝に沿った限局した高信号域のMRI所見が今後報告される可能性は否定できないが、本症例の髄膜炎の病態はリウマチ性と考えると矛盾しない。

リウマチ性髄膜炎の病理学的所見は非特異的である場合が多く¹³⁾、生検は真菌やマイコバクテリウムなどの感染症・癌腫症・リンパ腫の除外には有用だが¹¹⁾、リウマトイド結節のような確定診断に結びつく所見はえられにくいとされている⁸⁾。本症例ではステロイド治療に反応性があり上記疾患の鑑別が可能であると考えられたため生検は施行しなかった。脳脊髄液所見も、細胞数増加、蛋白増加、IgG index増加など非特異的であるとされる¹⁰⁾¹⁴⁾。本症例における髄膜炎の病態を考える上で重要な所見は、脳脊髄液中の抗ガラクトース欠損IgG抗体が陽性であったことである。抗ガラクトース欠損IgG抗体は早期の関節リウマチ患者における陽性率が高く、特に早期診断に役立つ可能性が指摘されている¹⁵⁾。われわれが渉猟しえた範囲では髄膜炎において脳脊髄液中抗ガラクトース欠損IgG抗体を測定した報告は本症例がはじめてである。抗体価指数(antibody index)は血清と脳脊髄液を用いて、(脳脊髄液中抗体価/血清抗体価)/(脳脊髄液中IgG/血清IgG)で算出され1.3より大きい場合に髄腔内の特異的な抗体産生を示し抗体価による病因診断が可能であると報告されている⁴⁾。本症例では髄膜炎発症時は抗ガラクトース欠損IgG抗

体の抗体価指数が8.4と高値で改善後は正常化していたことから脳脊髄液中の測定が診断や病勢の指標に有用である可能性が示唆された。

リウマチ性髄膜炎の治療法については経口ステロイドやステロイドパルス療法が第1選択となり反応性や予後が良好であったとする報告が多く^{7)16)~18)}、シクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬を加えて有効であった症例も報告されている^{10)19)~21)}。本症例ではステロイドパルス療法に良好に反応し、引き続き経口ステロイドを漸減したが、発症538日後時点で髄膜炎の再発は認めなかった。

リウマチ性髄膜炎の予後は一般に必ずしも良好ではないため早期診断が重要であり、本症例のように関節リウマチが未発症でも画像上特徴的な軟膜炎の所見があればリウマチ性髄膜炎に準じた病態の可能性を疑うべきであり、その際には脳脊髄液中抗ガラクトース欠損IgG抗体が診断や病勢の指標として有用と考えられた。

※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) Jones SE, Belsey NA, McLoud TC, et al. Rheumatoid meningitis: Radiologic and Pathologic Correlation. *Am J Roentgenol* 2006; 186:1181-1183.
- 2) Kato T, Hoshi K, Sekijima Y, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:475-480.
- 3) 松浦大輔, 大下智彦, 永野義人ら. MRI 拡散強調画像にてくも膜下腔に高信号域をみとめたリウマチ性髄膜炎の1例—FLAIR 画像との比較—. *臨床神経* 2008;48:191-195.
- 4) Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184: 101-122.
- 5) Bathon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG, et al. Inflammatory central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis* 1989;18:258-266.
- 6) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 7) Kim HY, Park JH, Oh HE, et al. A case of rheumatoid meningitis: pathologic and magnetic resonance imaging findings. *Neurol Sci* 2011;32:1191-1194.
- 8) Starosta MA, Brandwein SR. Clinical manifestations and treatment of rheumatoid pachymeningitis. *Neurology* 2007;68: 1079-1080.
- 9) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:852-858.
- 10) Hasiloglu ZI, Asik M, Erer B, et al. Magnetic resonance imaging of rheumatoid meningitis: a case report and literature review. *Rheumatol Int* 2012;32:3679-3681.
- 11) Roques M, Tanchoux F, Calviere et al. MRI with DWI helps in

- depicting rheumatoid meningitis. *J Neuroradiol* 2014;41:275-277.
- 12) Dalalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291.
 - 13) Servioli MJ, Chugh C, Lee JM, et al. Rheumatoid meningitis. *Front Neurol* 2011;2:84.
 - 14) Zolcinski M, Bazan-Socha S, Zowolinska G, et al. Central nervous system involvement as a major manifestation of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:281-283.
 - 15) 扇谷晶子, 北島 勲. 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体. *日本臨床* 2010;68:495-498.
 - 16) Krysl D, Zamecnik J, Senolt L, et al. Chronic repetitive nonprogressive epilepsy partialis continua due to rheumatoid meningitis. *Seizure* 2013;22:80-82.
 - 17) Huys AC, Guerne PA, Horvath J. Rheumatoid meningitis occurring during adalimumab and methotrexate treatment. *Joint Bone Spine* 2012;79:90-92.
 - 18) Matsushima M, Yaguchi H, Nino M, et al. MRI and pathological findings of rheumatoid meningitis. *J Clin Neurosci* 2011;17:129-132.
 - 19) Aguilar-Amat MJ, Abenza-Abildua MJ, Vivancos F, et al. Rheumatoid meningitis mimicking progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2011;17:136-140.
 - 20) Duray MC, Marchand E, Gohy S, et al. Granulomatous meningitis due to rheumatoid arthritis. *Acta Neurol Belg* 2012;112:193-197.
 - 21) Chou RC, Henson JW, Tian D, et al. Successful treatment rheumatoid meningitis with cyclophosphamide but not infliximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1114-1116.

Abstract

Aseptic meningitis in a patient with cerebrospinal fluid anti-agalactosyl IgG antibody-positive preclinical rheumatoid arthritis: a case report

Yuichi Kawabata, M.D.¹⁾, Yosuke Miyaji, M.D.¹⁾, Tatsu Nakano, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hideto Joki, M.D.²⁾ and Fumiaki Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

²⁾Departments of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 69-year-old woman presented with non-fluent aphasia, ideomotor apraxia, right hemiparesis and convulsion. Her medical history was unremarkable, and she had not suffered from arthritis. DWI and FLAIR image of brain MRI showed hyperintensities in the subarachnoid space along the left frontal and both parietal lobes, and these lesions were associated with gadolinium enhancement. The levels of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-agalactosyl IgG antibody and matrix metalloproteinase-3 were elevated. The results of blood cultures were negative. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed monocytic pleocytosis and negative findings for infection or malignancy. The level of anti-agalactosyl IgG antibody in CSF was elevated. The antibody index (AI) of anti-agalactosyl IgG antibody (the ratio between the CSF/serum quotient for IgG antibodies, and the CSF/serum quotient for total IgG; normal value of AI < 1.3) showed considerably high value of 8.4, indicating the intrathecal-specific antibody synthesis. As a result, the pathogenesis of her disease was consistent with rheumatoid meningitis despite lack of arthritis. After intravenous administration of methylprednisolone, her symptoms, the level of anti-agalactosyl IgG antibody in CSF, and the MRI findings were ameliorated. Anti-agalactosyl IgG antibody in the CSF was a helpful biomarker in diagnosis and assessment of the severity of rheumatoid meningitis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:904-908)

Key words: rheumatoid meningitis, rheumatoid arthritis, anti-agalactosyl IgG antibody in the cerebrospinal fluid