

視神経炎および末梢神経障害を合併した シェーグレン症候群の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

上村 史朗, 土肥 和紘
藤井 謙裕, 籠島 忠, 石川 兵衛

SJÖGREN'S SYNDROME COMPLICATED WITH OPTIC NEURITIS AND PERIPHERAL NEUROPATHY: A CASE REPORT

SHIRO UEMURA, KAZUHIRO DOHI,
YOSHIHIRO FUJII, TADASHI KAGOSHIMA and HYOE ISHIKAWA
The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received March 11, 1992

Summary: A 68-year-old woman was admitted because of progressive dryness of the mouth. She had suffered from optic neuritis of the right eye 2 years before admission. Physical examination revealed marked dry mouth, keratoconjunctivitis, optic nerve atrophy in the right eye and glove and stocking type paresthesia. Laboratory examination showed positive antinuclear antibody, positive anti SS-A antibody and mild pleocytosis of cerebrospinal fluid. Sialography and salivary gland biopsy confirmed her Sjögren's syndrome.

Once she temporarily recovered her visual acuity partially by corticosteroid therapy, but lost right eyesight progressively over the past 3 years. Her symptoms did not meet the criteria of systemic lupus erythematosus, of other collagen diseases or of multiple sclerosis.

Though central nerve system involvement in Sjögren's syndrome had been considered rare, some patients with Sjögren's syndrome may present severe central nervous system manifestations.

Index Terms

Sjögren's syndrome, CNS involvement, optic neuritis

はじめに

シェーグレン症候群(SjS)は、涙腺と唾液腺の外分泌機能低下(sicca complex)を主徴とする全身性の慢性炎症性疾患であり、現在では自己免疫疾患の範中に分類されている。SjSも、全身的な合併症を呈する全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患と同様に、多彩な臨床症状を呈することが知られている。従来、SjSには中枢神経障害の合併が稀とされてきたが、最近になって精神・神経障害合併例の報告が重ねられており、SjSにお

ける中枢神経障害について興味をもたれるようになった。今回著者らは、球後視神経炎と末梢神経障害を合併したSjSの1症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：68歳，女性，主婦
主 訴：口内乾燥感
既往歴：30歳，子宮筋腫
55歳，Basedow病
家族歴：特記することはない。

現病歴：昭和60年の1月頃から口内乾燥感を自覚し始め、齶歯の増加にも気づいていた。昭和61年8月12日、起床時に右眼の視力障害に気づいて近医を受診し、球後視神経炎と診断されて副腎皮質ステロイドの投与を受けた。同薬物の服用により眼症状はやや軽快した。昭和62年1月頃から口内乾燥感が増強し、眼球異物感と両下腿のしびれ感も自覚するようになってきたため、昭和62年4月30日当科に入院した。なお経過中にレイノー症状、光線過敏症、脱毛や関節症状などは自覚したことがない。

入院時現症：身長153cm・体重53kg。血圧140/62mmHg、脈拍72/分・整。口腔内は舌の乾燥と多数の齶歯を認める。頸部リンパ節と甲状腺は触知しない。胸部では、心音は純で心雑音は聴取されず、呼吸音も清。腹部は平坦・軟で、肝・脾・腎を触知しない。下腿の浮腫はない。関節の腫脹や変形も認められない。

神経学的所見：意識は清明で、知能も正常である。髄膜刺激症状はない。右眼は求心性視野狭窄を示したが、視神経以外の脳神経には異常がない。両側の膝蓋腱およびアキレス腱反射は軽度亢進しているが、病的反射はなく、筋萎縮も認められない。両前腕・両下腿のglove and stocking型の異常知覚と、両下腿の振動覚低下を認める。Romberg徴候や運動失調はなく、排尿排便障害もみられない。

入院時検査成績：検尿に異常はなく、血液学的検査でも貧血、白血球減少や血小板減少は認められなかった。血液生化学検査では、軽度の血清カリウム濃度の低下を認める以外に異常はない。また塩化アンモニウム負荷試験と重炭酸排泄試験にも正常反応を示した。甲状腺機能検査成績は、TSH 1.2 μ U/ml、 T_4 21.4 μ g/dl、 T_3 403.9 ng/dlであり、甲状腺機能亢進状態を示していた。TBIIの高値とマイクログロブリン抗体の上昇が認められたが、サイログロブリン抗体は陰性であった。脳脊髄液所見では、軽度のリンパ球増多が認められたが、蛋白・糖値とIgGは正常範囲にあり、ミエリンベースック蛋白も認められなかった。

呼吸機能検査は、中等度の拡散障害(DLco 55.6%)と、軽度のA-aDo₂の開大を示した(Table 1)。

免疫学的検査では、RFは24 U/ml、抗核抗体は1,024倍(speckled pattern)、抗SS-A抗体は64倍であり、いずれも陽性であった。しかし、抗SS-B抗体、LE細胞と抗DNA抗体は陰性であり、抗RNP、抗Sm抗体および抗ミトコンドリア抗体も検出されず、低補体もみられなかった(Table 2)。

筋電図検査では、両側上腕二頭筋、大腿四頭筋、腓腹

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Thyroid function	
protein	(-)	TSH	1.2 μ U/ml
glucose	(-)	T_3	403.9 ng/dl
occult blood	(+)	T_4	21.4 μ g/dl
Hematology		TBII	27.3 %
RBC	416 $\times 10^4/\mu$ l	anti-microsome Ab	400 \times
Ht	37.2 %	anti-thyroglobin Ab	(-)
Hb	12.2 g/dl	Cerebrospinal fluid	
WBC	4,400 / μ l	protein	28.0 mg/dl
Plt	15.8 $\times 10^4/\mu$ l	glucose	51.6 mg/dl
Blood chemistry		neutrophil	0/3
TP	6.3 g/dl	lymph	20/3
Alb	4.0 g/dl	IgG	2.7 mg/dl
GOT	18 IU/l	myeline basic protein	(-)
GPT	12 IU/l	Respiratory function	
Scr	0.8 mg/dl	%VC	108.2 %
BUN	9.0 mg/dl	%FEV _{1.0}	80.6 %
Na	144 mEq/l	DLco	55.6 %
K	3.5 mEq/l	A-aDo ₂	22.8 torr
Cl	108 mEq/l		
FBS	82 mg/dl		

Table 2. Immunological findings

CRP	(-)	CH50	32 U/ml
ASO	(-)	C3	100.4 mg/dl
TPHA	(-)	C4	20.0 mg/dl
STS	(-)	IgA	201.7 mg/dl
RF	24 U/ml	IgG	1,520.1 mg/dl
ANA	1,024 \times (speckled)	IgM	122.0 mg/dl
LE test	(-)	IgE	11.2 U/ml
anti DNA	(-)	HLA	
anti SS-A	64 \times	A	A24 A26
anti SS-B	(-)	B	Bw52 Bw61
anti RNP	(-)	C	Cw3 Cw-
anti Sm	(-)	DR	DR2 DRw8 DRw52
anti ENA	(-)	DQ	DQw1 DQw2
		OKT4/OKT8	1.73

筋に神経原性変化(long duration polyphasic)と、両側上腕二頭筋に筋原性変化筋電位の筋電位(short duration)が認められた。MRI検査では、右視神経の萎縮所見と、T1強調画像で低信号強度、T2強調画像で高信号強度に描出される小病巣が大脳白質内に散在する所見が認められた(Fig. 1)。

眼科的検査：シルマー試験は、右5mm、左3mmであり、涙液分泌の低下を示していた。またローズベンガル試験もIII度の角膜びらんを示し、乾燥性角結膜炎の合併が確認された。眼底検査では右視神経乳頭萎縮、さらにフリッカー光融合頻度の低下が認められることから、本例では視神経炎の合併も診断された(Fig. 2)。

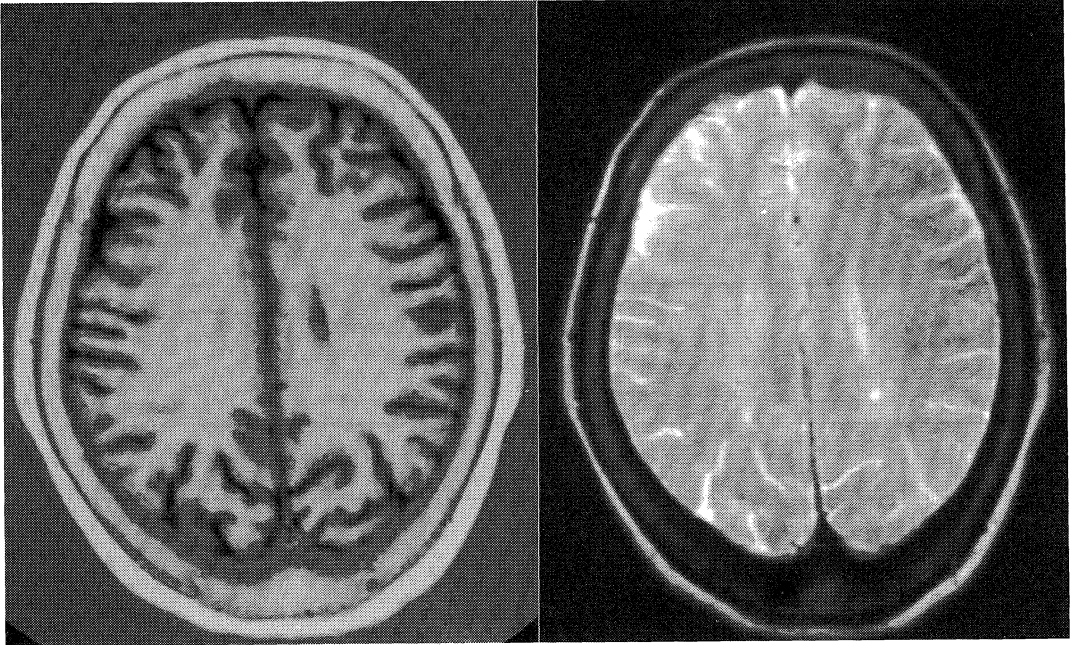


Fig. 1. MR imaging of the brain on admission.

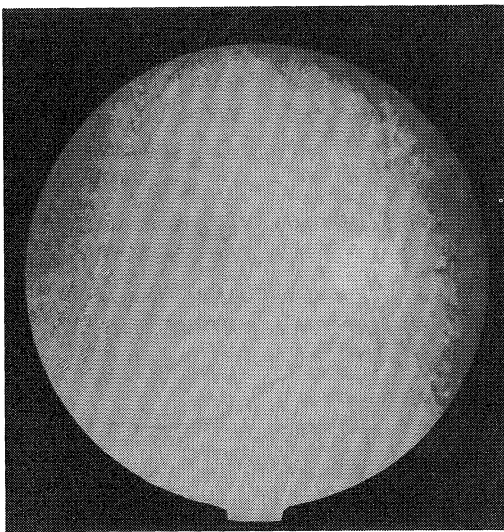


Fig. 2. Optic nerve atrophy of the right eye.



Fig. 3. Sialography showed globular pattern degeneration of parotid gland.

耳鼻科的検査：耳下腺の造影所見は、globular patternに一致するものであった(Fig. 3)。顎下腺生検の病理所見では、腺組織内に小円形細胞を主体とした軽度の細胞浸潤が認められ、間質の線維症と実質内の散在性脂肪浸潤がみられた。

入院後経過：視神経障害は、初回の副腎皮質ステロイド治療により改善傾向を示していたが、入院以後に進行

性となり、入院後約1年で光覚が消失した。両下腿の知覚障害も進行し、約1年後に腰部以下の異常知覚と振動覚の低下を認めるようになった(Fig. 4)。

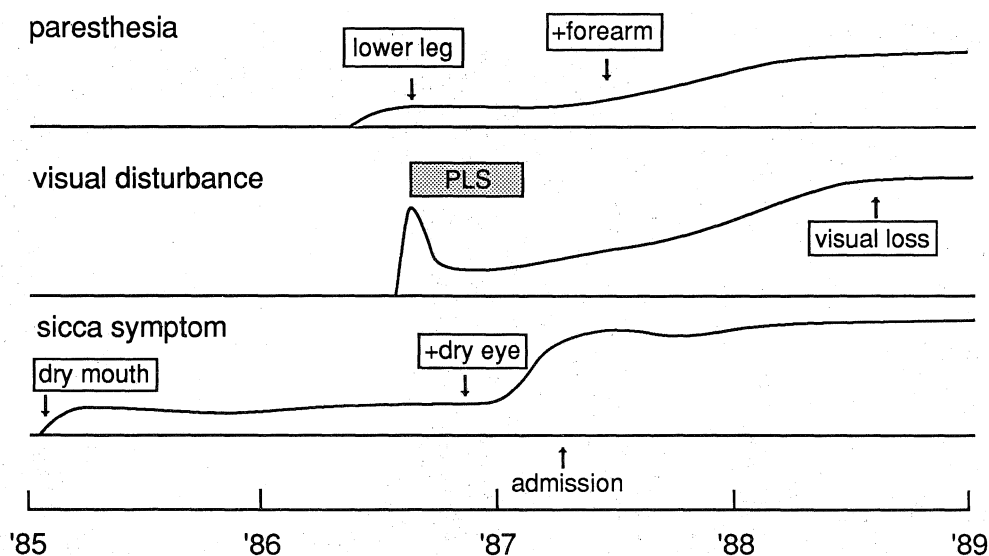


Fig. 4. Clinical course.

考 察

SjSの診断：本例は、典型的な眼球および口腔の乾燥症状に加えて、シルマー試験およびローズベンガル試験から涙腺分泌異常、耳下腺造影と顎下腺生検から唾液腺分泌異常が証明されており、SjSと確診できる¹⁾。なお、本例は抗核抗体が陽性であるが、アメリカ・リウマチ協会のSLE診断基準²⁾を満たさず、さらに他の自己免疫疾患の合併を示す臨床所見を欠いており、原発性SjSと診断される。

自己免疫疾患と神経障害：SLE、悪性関節リウマチ、結節性動脈周囲炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Wegener肉芽腫症やBehcet病などの自己免疫疾患では、精神・神経障害の合併が報告されている³⁾。とくに精神・神経障害を合併するSLEは、中枢神経系(CNS)ループスと称されており、SLE症例の18~60%を占める。その症状はうつ状態、精神錯乱、けいれん発作や視神経・動眼神経障害などの多彩なものである⁴⁾。現在、SLEをはじめとする自己免疫疾患における精神・神経障害は血管炎または血栓症による血流障害に起因すると考えられている⁵⁾、病理学的に結論が得られていない。

SjSにおける中枢神経合併症については最近まで注目されていなかったが、片麻痺、視神経障害や対性不全麻痺などの中枢神経系および脊髄性神経障害を合併する例の報告がAlexanderら⁶⁾によってなされて以来、症例が重ねられるようになった。

本例の神経障害：本例における神経障害は球後視神経

炎と末梢神経障害である。臨床症状は、副腎皮質ステロイド治療により一旦寛解したが、入院後からは進行性であり、失明している。球後視神経炎を臨床症状とする代表的な疾患には多発性硬化症(MS)が知られているが、本例ではMSに特徴的とされる寛解と増悪という経過を示さず、他の中枢神経障害を認めていない。また、末梢神経障害も加わっており、本例はMSの診断基準を満足しない。さらに、筋電図所見は、神経原性変化のみならず、筋原性変化を示しており、血管障害による神経炎あるいは筋炎を示唆するものであった。脳脊髄液検査では、有意のIgG増加はなく、ミエリンベースック蛋白も検出されていない。また、Devic病は視神経炎と横断性脊髄炎症状を主徴とするが、本例の知覚異常は末梢性であり、運動障害も伴わないために本例の原疾患としては否定される。

つまり、本例の神経障害は上記の臨床経過および検査成績からMSに関連するものとは考え難い。

SjSと中枢神経障害：Alexander⁷⁾らは、20例の中枢神経障害を合併したSjS症例を報告している。神経障害は片麻痺、球後視神経炎、無菌性髄膜炎、脊髄障害など多彩なものであり、症状の寛解と増悪を繰り返す症例が80%を占めたという。つまり、SjSにおける中枢神経障害の合併頻度が従来の報告に比して高いことと障害様式がMSと類似していることを指摘したといえる。

しかし、Alexanderら⁷⁾の報告に対し、MSと確定診断された症例についての検討では、SjSを示唆する臨床所見や血清学的所見を示す症例はごく少数であったとする

報告があり⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, 両疾患の類似性や関連性について意見の一致がみられていないのが現状といえる。

自己免疫疾患とHLA:近年,HLA抗原と自己免疫疾患との関連性が注目されており,多くの知見が得られている¹¹⁾.MSに関する検討では,HLA-DR2の相対危険度は2.4とされており,MSの病因にも自己免疫的な機序が関与していると推測される¹²⁾.

SjS例におけるHLAの検討では,自己抗体の有無にかかわらずSjSの90%以上にDR_w52抗原が認められている¹³⁾.本症例の検索では,SjSに陽性頻度の高いDR_w52抗原とMSに陽性頻度の高いDR2の両者の存在が確認されている.本例は,MSに合併頻度の高い視神経炎が存在したと合わせると,SjSとMS両疾患の関連性を推察するうえで興味ある症例と考えられる。

さらに,抗SS-A抗体陽性のSjS母親例は先天性完全房室ブロック合併児を産する頻度が高いと報告されている¹⁴⁾など,自己抗体の種類と臨床症状に関連のあることが示唆されている.今後は,神経障害合併のSjS症例についても,免疫学的見地とくにHLA検索などの面からの詳細な検討が必要と考えられる。

結 語

本例は臨床症状と血清学的検索および眼科・耳鼻科的検査からSjSと確定診断された.SjSでは本例のように重篤な中枢神経障害を合併することがあるため,注意深い観察が必要である。

文 献

- 1) シェーグレン病調査研究班:シェーグレン病診断基準.厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班研究業績集6,1978.
- 2) Tan, E., Cohen, A. S., Fries, J. F., McShane, D. J., Rothfield, N. F., Shaller, J. G., Talal, N. and Winchester, R. J.: The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arth. Rheum.* **25**: 1271, 1982.
- 3) 橋本博史, 廣瀬俊一: 膠原病と神経症状. *内科* **62**: 604, 1988.
- 4) Johnson, R. T. and Richardson, E. P.: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* **47**: 337, 1968.
- 5) Peitte, J., Chapelon, C., Boussem, K., Mouthon, J. M., Guillevin, L., Blety, O., Wechiner, B. and Godeau, P.: Lupic vasculitis. *Ann. Med. Intern.* **138**: 425, 1987.
- 6) Alexander, E. L., Provost, T. T., Stevens, M. B. and Alexander, G. E.: Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* **61**: 247, 1982.
- 7) Alexander, E. L., Malinow, K., Lejewski, J. E., Jerdan, M. S., Provost, T. T. and Alexander, G. E.: Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann. Intern. Med.* **104**: 323, 1986.
- 8) Noseworthy, J. H., Bass, B. H., Vandervoort, M. K., Evers, G. C., Rice, G. P. A., Weinthenker, B. G., McLay, C. J. L. and Bell, D. A.: The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann. Neurol.* **25**: 95, 1989.
- 9) Metz, L. M., Seland, T. P. and Fritzler, M. J.: An analysis of the frequency of Sjögren's syndrome in a population of multiple sclerosis patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* **30**: 121, 1989.
- 10) Montecucco, C., Franciotta, D. M., Caporali, R., DeGennaro, F., Citterio, A. and d'Eril, V. M.: Sicca syndrome and anti SS-A/Ro antibodies in patients with suspected or definite multiple sclerosis. *Scand. J. Rheum.* **18**: 407, 1989.
- 11) Tiwari, T. L. and Terasaki, P. I.: *in* HLA and disease associations. Springer-Verlag, New York, 1985.
- 12) Vartdal, F.: HLA association in multiple sclerosis: Implication for immunopathogenesis. *Res. Immunol.* **140**: 192, 1989.
- 13) Harley, J. B., Alexander, E. L., Bais, W. B., Fox, O. F., Provost, T. T., Reichlen, M., Yamagata, H. and Arnett, F. C.: Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arth. Rheum.* **29**: 196, 1986.
- 14) Scott, J. S., Maddison, P. J., Taylor, P. V., Esscher, E., Scott, O. and Skinner, R. P.: Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N. Engl. J. Med.* **309**: 209, 1983.