

進行性多発性白質脳症を合併した全身性エリテマトーデスの1例

山 村 昌 弘

全身性エリテマトーデス (SLE) の患者に進行性の意識障害と四肢麻痺が出現し、SLE による中枢神経症状との鑑別に苦慮した進行性多発性白質脳症 (PML) の合併例を経験した。PML は免疫不全をともなう疾患に合併するパポパウイルスに属する JC ウイルスの日和見感染症で、多発性の脳白質の脱髄性病変を特徴とする疾患である。悪性腫瘍、移植などでステロイド、免疫抑制剤、抗癌剤を使用中に多彩な神経症状を認めた場合にも、鑑別する必要がある疾患である。

症 例

患者は53歳の女性。1994年に光線過敏症、腎障害、溶血性貧血、抗核抗体陽性などから SLE と診断された。ステロイド治療により病態は改善し、外来にてプレドニゾロン 5 mg/日が維持投与されていた。1998年8月初旬より記憶力低下(計算間違いなど)、小字症、運動障害(階段の昇降困難など)が出現した。8月13日に近医で施行された頭部 CT で右前頭葉に低吸収領域を認め、脳梗塞と診断された。入院後に抗凝固療法が開始されたが、翌日には左片麻痺が出現し、入院2週後には四肢麻痺となった。頭部 CT および MRI では病変はさらに両側性に拡大し(図1)、また抗核抗体陽性と低補体血症を認めたため、9月16日に当科に紹介された。

身体所見：身長151cm、体重54kg、血圧160/82 mmHg、脈拍80/分 整、胸部；収縮期雑音あり、呼吸音異常なし、腹部；軟、腫瘤・肝脾腫なし、皮膚；

発疹なし、意識レベル；嗜眠、瞳孔；正円等大、対光反射正常、眼球左方共同偏移、四肢麻痺、反射；やや亢進、上下肢病的反射陽性。

検査所見：検尿；蛋白(+)、血尿(潜血(2+)、赤血球5~10個/視野)、血液学的検査；貧血なし、白血球4,300/mm³、血小板13万/mm³、肝機能ほぼ正常、BUN 12.1mg/dl、Cr 0.45mg/dl、Ccr 106ml/分、血清蛋白7.9g/dl、IgG 増加(2,199mg/dl)、電解質正常、抗核抗体×320 (Ho/Sp)、抗 ds-DNA 抗体陰性、抗 Sm 抗体陰性、抗リン脂質抗体陰性、血清 ribosomal-P 抗体陽性(×1)、抗 asialoGM1 抗体陰性、補体；CH50 33単位/ml、C3 43mg/dl、C4 14 mg/dl、免疫複合体(C1q) 3.8μg/ml、髄液検査；髄圧正常、水様透明、細胞数25/3 mm³ (多形核白血球/単核細胞15/10)、蛋白42mg/dl、糖76mg/dl、IgG 2.8 mg/dl (IgG index 0.65)、myelin basic protein 21.2 ng/ml、抗神経細胞核抗体 (ANNA-1) 陰性。

症 例 の 解 説

症例は SLE の患者で、少量のステロイド維持投与中に進行性に記憶力障害、運動障害、意識障害、麻痺が出現した。最初の頭部 CT で右前頭葉に低吸収領域を認め、脳梗塞と診断され抗凝固療法が開始された。しかし、神経症状は進行し、頭部 CT および MRI で病変の両側性拡大を認めた(図1)。抗核抗体陽性と低補体血症を認めたため現疾患による中枢神経障害と考え、プレドニゾロン60mg/日が開始され、当科に紹介入院となった。入院時の臨床所見として強い意識障害、眼球左方共同偏移、四肢麻痺、病的反射陽性などの神経学的異常を、臨床検査では腎障害(蛋白尿、血尿、腎機能は正常)、正常範囲内ではあるが白血球、血小板の低下傾向、IgG 軽度増

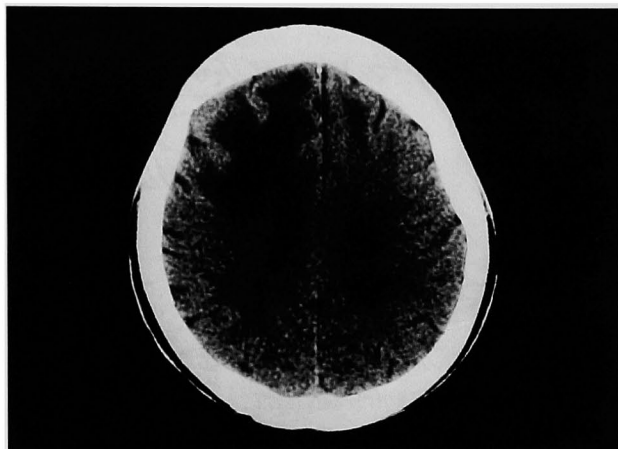


図1 1998年9月16日 CT 所見

加, 抗核抗体陽性, ribosomal-P 抗体陽性, 髄液中の軽度の細胞数増加, myelin basic protein 上昇を認めた。

SLE に精神・神経症状が出現した場合, 1) 腎障害による尿毒症・高血圧に起因するもの, 2) ステロイドなどの薬剤を原因とするもの, 3) SLE 固有のもの (CNS ループス) を考えるのが通常である。この症例の場合, 蛋白尿, 血尿は認められたが腎機能は正常で, またステロイド投与量は少量であったことから, 亜急性に進行した神経学的異常の原因として, 1) および 2) は否定される。3) に関しては, 一般的に CNS ループスは診断後数年経過した症例に合併することが多く, SLE の疾患活動性や腎病変とは解離して出現する場合もあり, 当初最も疑った病態であった。

SLE 固有の精神神経症状を頻度の高いもの (出現率25%以上) とする報告もある²⁾。出現する神経症状は多彩で, よく認められるのは認知障害と痙攣である。認知障害は器質的神経障害あるいは精神障害の部分症状として出現する機会が多いが, 痙攣は単独でもみられる。病因として血管炎が想定されているが, 病理学的に血管炎が証明されることは稀で, 臨床症状を説明する病理所見に乏しいことが CNS ループスの特徴でもある。抗リン脂質抗体陽性例では, 局所神経症状に一致する血管の梗塞巣が認められる

ことがある。臨床的には, 抗 Sm 抗体と器質的神経障害, 抗 ribosomal-P 抗体と精神障害, 抗カルジオリピン抗体と痙攣との関連が指摘されている。脊髄液中の IgG index の上昇, oligoclonal IgG band の存在は診断上有用である。

本症例の場合, 抗 ribosomal-P 抗体は弱陽性であったが, 抗 Sm 抗体, 抗リン脂質抗体は陰性で, 髄液検査では IgG index の上昇を認めなかった。さらに, 当科入院後にステロイドパルス療法などで強力に治療したが, 病態は改善せず, 進行したため, CNS ループスは否定的となった。CT および MRI 検査では, 多巣性病変は大脳白質に限局し, CT で不規則な低吸収領域, MRI の T1 強調画像で低～等信号領域, T2 強調画像で高信号領域として描出された。また, 病巣の mass-effect はなく, 造影効果を認めなかったことから, 進行性の脱髄性疾患である PML の合併を疑うに至った。

PML は, 悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍に合併することの多い多発性の大脳白質の脱髄性疾患として知られている²⁾。原因としてパポパウイルスに属する JC ウイルスが同定されており, 免疫不全を伴う疾患に合併する日和見感染症と考えられている。基礎疾患として, リンパ系腫瘍, 非腫瘍性細網内皮系疾患, 骨髄組織の増殖性疾患, 結核, ステロイド・免疫抑制剤・抗癌剤治療が知られ, 稀に SLE に合併することが報告されている。最近では AIDS との合併が多い。一般に, 40～60歳代に多く, 神経症状は, 歩行障害, 片麻痺, 四肢麻痺, 失認, 知能・記憶障害, 性格変化, 異常行動, 意識障害, 視野異常など病巣の多巣性を反映して極めて多彩である。画像所見として, 大脳白質に限局し, mass effect や造影効果のない多発性で非対称性の病変が多い。確定診断は, 脳生検により PML に特徴的な病理組織像と脳内に JC ウイルスの存在を確認することである。病理所見では, 大脳皮質直下白質に小さな脱髄巣が癒合し大きな脱髄病変を形成するが, 髄鞘の破壊に比較し軸索が比較的保たれ, 核内封入体により腫大した乏突起膠細胞と, 胞体が著しく腫大した星状細胞が多数みられるのが特徴である。炎症性細胞の浸

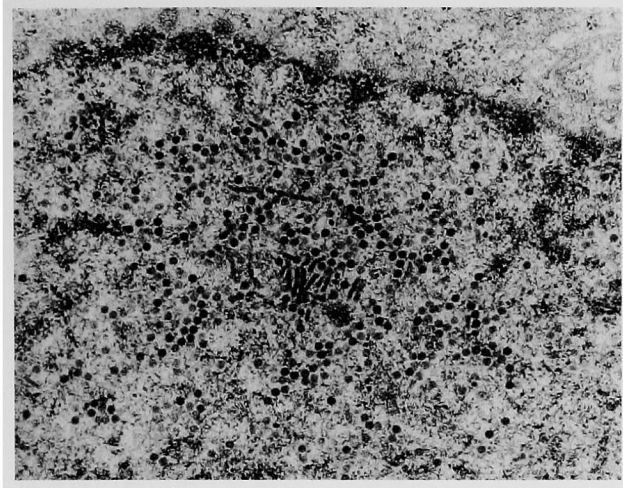


図2 核内に円形で大きさが約35nmのウイルス粒子を有する巨大な乏突起膠細胞（電顕）

潤は一般的には認めない。また、髄液中の JC ウイルスの PCR 法による検出も有用な検査ではあるが、

非 PML 患者でも陽性となることがある。ちなみに、本症例では陰性であったため、最終的診断法として脳生検を選択した。

10月19日に脳生検が施行され、病理組織で広範囲に及ぶ脱髄病変内に核内封入体を有する巨大な乏突起膠細胞を多数認めた。電顕では核内に円形で大きさが約35nmのウイルス粒子を認め(図2)、さらに免疫組織染色により JC ウイルスの存在が確認され、PML と診断した。ステロイドを漸減し、治療として抗ウイルス剤である Ara-C (シタラビン) 100mg/日の6日間連続投与(1クール)を2クール施行し、神経症状の進行は停止した。

文 献

- 1) Hanly JB : Baillieres Clin Rheumatol. (1998) **12**, 415-431.
- 2) Ahmed F. et al. : J Rheumatol. (1999) **26**, 1609-1612.