

血漿交換とステロイドパルス療法により劇的に意識障害の改善を認めた中枢神経ループスの 1 例

田野 吉彦, 田 辺 潤, 小橋 吉博, 松島 敏春

症例は23歳の女性, 約1年半前から SLE の診断のもと外来通院していたが, 全身倦怠感と筋肉痛を主訴に入院となった。入院後38°C 台の発熱が続いていたが, 特にステロイドを増量せず様子を見ていた。ところが, 入院中全身リンパ筋腫脹, 貧血, 白血球減少, 補体の低下等が目立ち始め, 入院約1カ月後に頭痛, 嘔吐があり翌日に痙攣発作と同時に意識障害を来した。CNS ループスと診断し, 直ちに ICU 入室後ステロイドパルス療法と血漿交換1日1回計4回施行した。意識障害は治療開始5日後にほぼ完全に回復し, 脳波, 髄液所見なども正常化していった。プレドニゾロン 60 mg/日を徐々に漸減していったが, 貧血, 白血球減少, 補体の低下等も改善し, 経過は良好であった。(平成6年4月7日採用)

Synchronization of Plasmapheresis and Steroid Pulse Therapy in a Case of CNS Lupus

Yoshihiko Tano, Jun Tanabe, Yoshihiro Kobashi and Toshiharu Matsushima

A 23-year-old woman who was diagnosed as having systemic lupus erythematosus based on her laboratory data about one and a half year previously was admitted to our hospital with general fatigue and myalgia. Fever and generalized lymphadenopathy were also present and her laboratory data revealed anemia, leucocytopenia and low levels of complements. One month later she experienced headache and nausea, and developed convulsion with coma. Plasmapheresis once a day was then applied for four days, followed by steroid pulse therapy. After a fourth course of plasmapheresis, her mental function showed a tendency to improve. Following the plasmapheresis combined with steroid pulse therapy, she was treated with prednisolone at a dose of 60 mg/day to prevent a rebound. Her clinical course was good and her laboratory data improved. Plasmapheresis combined with steroid pulse therapy was considered to be effective in a case of CNS lupus. (Accepted on April 7, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20 (2) : 139-144, 1994

Key Words ① CNS lupus ② Plasmapheresis
③ Steroid pulse therapy

よび神経学的に明らかな異常所見は認められなかった。

検査成績：前回入院中の主な検査成績を

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) は、副腎ステロイド剤などによる治療の進歩により重篤な腎障害が減少し、中枢神経病変が重要な合併症となってきた¹⁾。近年、中枢神経ループス (CNS ループス) に対して血漿交換療法が有効であったとする報告が散見され注目されている^{2)~4)}。著者らは、CNS ループスに対し血漿交換療法とステロイドパルス療法により劇的な改善を認めた一例を経験したので報告する。

症 例

患者は23歳の女性で会社員。18歳の時に Sweet 病と診断され入院した既往がある。家族歴に特記すべき事項はない。現病歴は、1991年7月、不明熱を主訴に入院した。その時 SLE が疑われ、プレドニゾロン (PSL) の投与により同年10月に軽快退院した。その後はアスピリンの少量投与と PSL 5 mg/日の維持で経過は良好であった。ところが、1992年12月中旬頃から、両上・下肢の筋肉痛と全身倦怠感を訴えるようになり、1993年1月下旬には両膝の関節痛も認めるようになったので再び入院となった。入院時身体所見は、全身状態は良好で、その他、皮膚、胸部、腹部お

Table 1. Laboratory data on the first admission

〈血液検査〉		〈免疫グロブリン定量〉	
WBC	4600/ μ l	IgG	3154 mg/dl
RBC	355 \times 10 ⁴ / μ l	IgA	362 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	IgM	1148 mg/dl
Ht	28.6%	〈免疫血清検査〉	
血小板	29.6 \times 10 ⁴ / μ l	RA	(+)
〈炎症マーカー〉		抗核抗体	(+)
CRP	11.00 < mg/dl	抗 DNA 抗体	(-)
ESR	80/h	抗 Sm 抗体	(-)
〈肝・腎機能生化学検査〉		LE テスト	(±)
GPT	11 IU/l	免疫複合体	(-)
GOT	20 IU/l	〈補 体〉	
γ -GTP	12 IU/l	CH ₅₀	55.1
Al-P	154 IU/l	C ₃	82 mg/dl
LDH	232 IU/l	C ₄	31 mg/dl
BUN	12 mg/dl	〈胸水〉	
Crn	0.6 mg/dl	比 重	1029
UA	4.3 mg/dl	蛋 白	4.0 g/dl
〈検 尿〉		LE テスト	(+)
異常なし			

Table 2. Laboratory data on the second admission

〈血液検査〉		〈免疫グロブリン定量〉	
WBC	2000/ μ l	IgG	3731 mg/dl
RBC	360 \times 10 ⁴ / μ l	IgA	432 mg/dl
Hb	9.6 g/dl	IgM	506 mg/dl
Ht	31.1%	〈免疫血清検査〉	
血小板	30.2 \times 10 ⁴ / μ l	RA	(+)
〈炎症マーカー〉		抗核抗体	(+)
CRP	11.00 < mg/dl	抗 DNA 抗体	(+)
ESR	35/h	抗 Sm 抗体	(-)
〈肝・腎機能生化学検査〉		LE テスト	(+)
GPT	15 IU/l	免疫複合体	(-)
GOT	45 IU/l	〈補 体〉	
γ -GTP	12 IU/l	CH ₅₀	28.5
Al-P	143 IU/l	C ₃	30 mg/dl
LDH	465 IU/l	C ₄	11 mg/dl
BUN	8 mg/dl	〈抗リン脂質抗体〉	
Crn	0.5 mg/dl	カルジオリピン IgG 抗体	(+)
UA	4.3 mg/dl	ループスアンチコアグラント	(-)
〈検 尿〉			
蛋 白	50 mg/gl		
沈 渣	異常なし		

Table 1 に示した。血液検査では、白血球、血小板は正常であるが、Hb 9.4 g/dl, Ht 28.6% と貧血を認めた。CRP は11.00 < mg/dl と強い炎症反応を示した。肝腎機能生化学検査と検尿は異常なかった。免疫グロブリン定量では、IgG と IgA の増加、特に IgG の増加が著明で、各種の自己抗体検査では、RA、抗核抗体が陽性であ

った。入院第 3 病日に左胸水を認めたので胸腔穿刺を施行した。胸水は黄色で浸出液であったが、胸水中の LE テストが陽性であった。Table 2 に今回入院中の主な検査成績を示した。白血球減少と貧血を認め、抗核抗体、抗 DNA 抗体、LE テスト等が陽性で、補体も低値であった。抗リン脂質抗体は、抗カルジオリピン抗体が陽

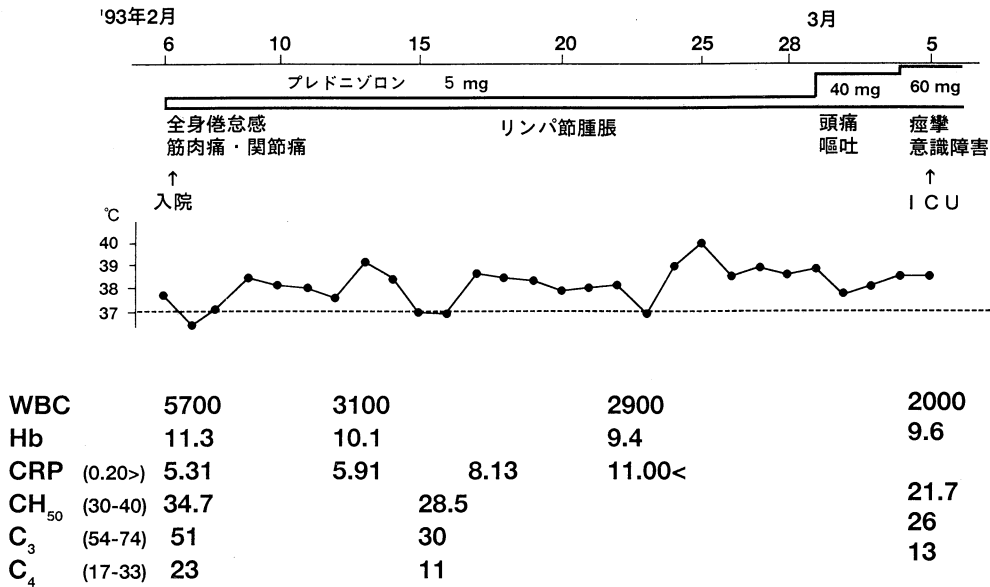


Fig. 1. Clinical course (1)

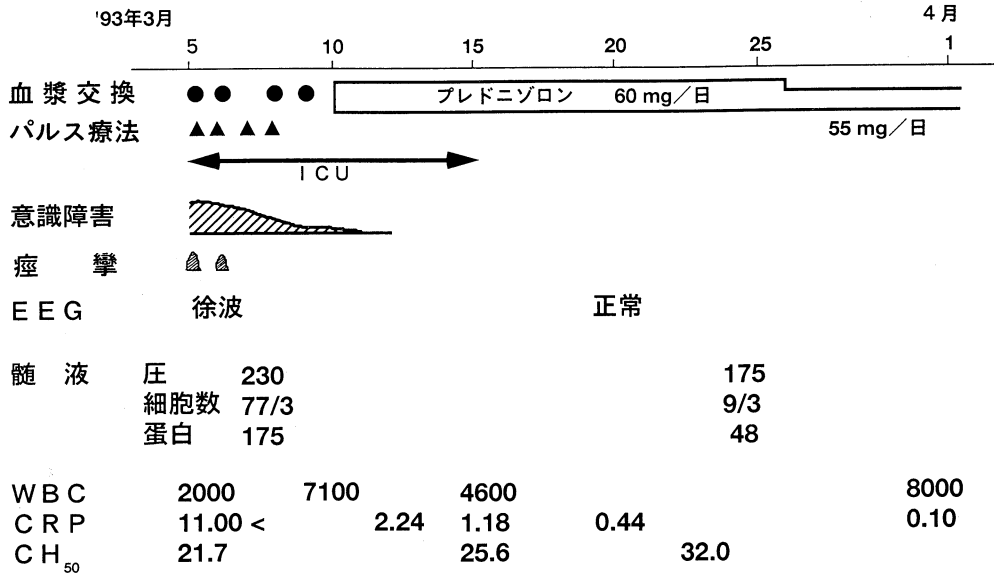


Fig. 2. Clinical course (2)

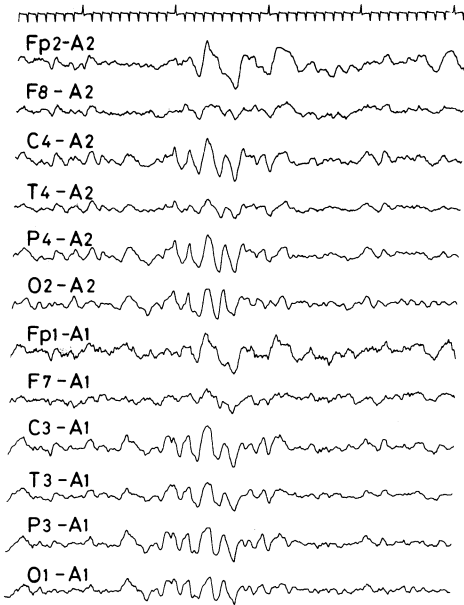


Fig. 3-a. Before plasmapheresis and steroid pulse therapy. EEG showing diffuse slow waves.

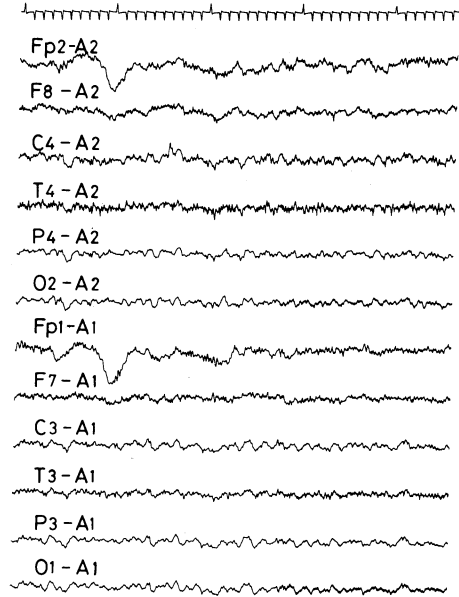


Fig. 3-b. After plasmapheresis and steroid pulse therapy. Improved EEG

性であった。免疫グロブリン定量では、IgG, IgA, IgMともに上昇していた。その他、GOT, LDH の軽度上昇、少量の尿蛋白を認めた。

入院経過 (Figs. 1, 2) : 全身倦怠感, 筋肉痛, 関節痛の訴えと, 38°C 前後の発熱が続いたが, 入院当初は全身状態は良好で補体値もほぼ正常であったので, PSL は増量せず非ステロイド抗炎症薬で様子を見ていた。ところが, その後頸部リンパ節を触知するようになり, やがて全身リンパ節腫脹を認め, 発熱も38°C を越すことが多くなってきた。白血球減少と貧血が目立ちはじめ, 補体も低値となり, CRP は高値となってきた。3月1日強い頭痛と嘔吐, 回転性の目まいがあり, 精神状態も不安定となり, 少しでも他人が体を動かそうとするとわめくようになった。PSL 40 mg/日, その後60 mg/日に増量したが, 3日後に全身痙攣と意識障害を来した。この時の髄液検査

Table 3. Laboratory data before and after plasmapheresis

	前	後
	〈免疫グロブリン定量〉	
IgG	3731	2410
IgA	432	406
IgM	506	202
	〈免疫血清検査〉	
抗核抗体	+	+
抗DNA抗体	+	-
LEテスト	+	+
免疫複合体	-	-
	〈抗リン脂質抗体〉	
カルジオリピン抗体	+	-

では, 髄圧 230 mmH₂O と上昇しており, 髄液は無色透明, 細胞数77/3, 単核球主体で, 蛋白 175 mg/dl と高く, 無菌性髄膜炎の所見であった。頭部 CT では出血などの異常所見は認められなかったが, 脳液は全体的に徐波であった。(Fig. 3-a) 以上より, 重篤な CNS ループスと考え ICU へ入室した。ICU 入室と同時にメチルプレドニゾロン 1000 mg/日を4日間のパルス療法と血漿交換毎日4回施行した。治療開始2日後に開眼し, 話しかけると頷くようになり, 5

日後には意識は清明となった。その後、脳波 (Fig. 3-b)、髄液検査は正常化し、白血球数、CH₅₀、CRP なども順調に正常化した。Table 3 に血漿交換とパルス療法施行前後の主な検査成績を示した。施行後の免疫グロブリン定量では、IgG、IgA、IgM ともに低下し、特に IgM の低下が著明であった。また、抗 DNA 抗体と抗カルジオリピン抗体の陰性化を認めた。

考 察

不明熱のため入院した第 1 回目の入院時は、抗核抗体陽性、胸水から LE テスト陽性等から、SLE が最も疑われたが確診には至らなかった。しかし、第 2 回目入院中において、痙攣発作や意識障害等の神経学的異常、貧血や白血球減少等の血液学的異常、抗 DNA 抗体高値陽性の免疫学的異常等を認めるようになり、経過観察期間中にアメリカリウマチ協会の SLE 診断基準を満たし、SLE の診断が確定した。

本症は CNS ループスを合併したが、SLE の中枢神経病変は重篤な合併症の一つとして知られている。神経症状としては本症に認められたような痙攣、意識障害の他、片麻痺、脳神経症状、精神異常などがみられる。各神経障害によって頻度は異なるが、SLE に合併する神経障害は約 18% と言われている¹⁾。SLE の中枢神経症状の発現には、血管病変による実質障害と自己抗体による神経系機能異常の両者が単独にあるいは共同して重要な役割を果たしていると考えられている⁵⁾。以前は血管炎によるものと考えられていたが、純粋な血管炎によるものは少なく、血管障害としてはむしろ小梗塞の関与が注目されており、ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体などの抗リン脂質抗体が密接に関係していると言われている^{5)~7)}。一方、SLE が自己免疫疾患であることから、中枢神経内で抗神経抗体が産生され、それが中枢神経細胞と反応し、中枢神経病変を起こすことが考えられる。また、抗神経細胞によるものでない免疫複合体が沈着して障害を起こす可能性、血液脳関門を

通過してきた抗神経抗体、抗リン脂質抗体あるいは免疫複合体が中枢神経障害を起こす可能性もいわれている¹⁾。本症例における痙攣や意識障害の原因については、頭部の CT から血管炎などによる脳出血でないことは明らかであるが、血管障害によるものなのか、自己抗体による神経系機能障害なのか明確に答えることはできない。しかし、血漿交換とパルス療法による意識レベルの劇的な改善は、自己抗体による脳細胞自体への可逆的な免疫反応により生じていた可能性が推察される。

1984年厚生省自己免疫疾患調査研究班が行ったわが国の全国規模による調査⁶⁾では、SLE の主要死因は、SLE 固有の病変よりも、むしろ SLE 以外の病変、とくに感染症による死亡が 34.9% と圧倒的に多い。SLE に固有の病変による死亡では、腎不全、中枢神経障害が共に 9.0%、間質性肺炎、肺出血などの肺病変 4.7% であり、中枢神経障害は、腎不全とともに SLE の死因の重要な位置を占めている。SLE の 5 年生存率は 1953 年には 40% 以下であったのが、現在では 10 年生存率が 90% を越えており、明らかに SLE の予後は改善してきている⁹⁾。この理由として、ステロイド、免疫抑制剤、などの薬物療法の進歩、抗生物質、血液透析、血漿交換などの支持療法の進歩、および診断技術の進歩による軽症例の増加の影響が大きい⁹⁾。とりわけ、ステロイドパルス療法¹⁰⁾、血漿交換療法¹¹⁾ は、重症例に対して試みるべき治療法として注目されている。ステロイドパルス療法は、元来腎不全を示すループス腎炎に試みられた治療であったが、意識障害を伴う CNS ループスや痙攣発作をきたす例でもパルス療法の適応と考えられている。SLE における血漿交換療法の適応、方法、効果については一定の見解が得られているとは言えないが、急速進行性のループス腎炎と CNS ループスに医療保険が適用されている¹⁾。血漿交換療法は、病態にかかわる自己免疫抗体や免疫複合体を除去することが目的と考えられる。しかし、血漿交換療法を単独で行った場合、その直後より抗体産生は亢進し、数日から数週にて免疫グ

ロブリンは元のレベルあるいはそれ以上に上昇してしまうリバウンド現象が起こるのでステロイドや免疫抑制剤の併用が必要と言われて^{12),13)}。本症例の如く、意識障害を来たし予後が極めて悪いと予想される場合は、パルス療法と血漿交換療法の併用を試みている十分な価値があると思われる。本症の場合、予想されるよ

うな副作用はなく、免疫学的改善も認められ、経過は良好でPSL 15 mg/日の維持で退院となった。しかし、血漿交換療法の効果の特徴は、短期、一過性であると言われており、まだ本法も試験的段階にあると思われるので、今後SLEの病因の解明とともに、特異的血漿交換療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) 山田昭夫, 広畑俊成: SLEの臓器病変と免疫異常, CNS ループス. 臨床免疫 19: 546-550, 1987
- 2) 岩野瑛二, 上江洲篤郎, 村岡 貴, 丸谷盛雄, 大林直嗣, 三宅 周, 河野 宏: Plasmapheresis と methylpredonisolone の pulse 療法の併用により寛解した中枢神経系 SLE の 1 例. 医療 42: 185-188, 1988
- 3) Guthrie JA, Tuney JH: Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. Lancet 2: 506-507, 1987
- 4) Evans DTP, Giles M, Horne DJL, Apice AJF: Cerebral lupus erythematosus responding to plasmapheresis. Postgrad Med 57: 247-251, 1981
- 5) 船田信顕, 小池盛雄: 膠原病における中枢神経系障害. 病理と臨床 8: 1006-1014, 1990
- 6) Futrell N, Millikan C: Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. Stroke 20: 583-591, 1989
- 7) Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. Arch Int Med 145: 1389-1395, 1985
- 8) 市川陽一: SLEの死因に関する多施設協同研究 第二報: 罹病期間および年代による変遷, 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班(班長・恒松徳五郎). 昭和59年度研究業績, 東京, 厚生省. 1985, pp 37-41
- 9) 坂根 剛, 上田裕司, 熊倉俊一: 臨床的活動性の評価と予後に影響する因子. 全身性エリテマトーデス. Medicina 27: 2222-2227, 1990
- 10) 倉田典之: SLEにおけるパルス療法の適応と限界. 医のあゆみ 158: 79-82, 1991
- 11) 橋本博史: 全身性エリテマトーデス: 診断と治療の進歩. II 治療. 4. アフェレーシス療法. 日内会誌 79: 41-46, 1990
- 12) Schlansky R, DeHoratius RJ, Pincus T, Tung KSK: Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. A cautionary note. Arthritis Rheum 24: 49-53, 1981
- 13) 市川陽一, 田中広寿, 山田秀裕, 吉田 正, 篠沢妙子, 赤眞秀人, 松下庸次, 大島久二: 特集 内科疾患最新の治療. 全身性エリテマトーデス. 内科 58: 492-497, 1986