

多彩な神経症状を呈した抗リン脂質抗体陽性の 全身性エリテマトーデスの1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

飴野雅子, 藤本 隆
久我由紀子, 藤井謙裕, 土肥和紘

北海道大学リハビリテーション医学教室

真野行生

A CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH VARIOUS NEUROLOGICAL DISORDERS RELATED TO ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES

MASAKO AMENO, TAKASHI FUJIMOTO
YUKIKO KUGA, YOSHIHIRO FUJII and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

YUKIO MANO
Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University

Received November 22, 1996

Abstract: A case of systemic lupus erythematosus (SLE) with various neurological disorders related to anti-phospholipid antibodies (aPL) is reported. The patient was a 25-year-old female, who had been diagnosed as having idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at the age of 9, and SLE at the age of 11. A diagnosis of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) was made at the age of 19. Three years later, she experienced numbness of arms and legs. Furthermore, two years later, she had movement disorders and high titers of aPL were revealed. Oral administration of prednisolone and cyclophosphamide was begun. Subsequently, intravenous cyclophosphamide pulse therapy was carried out. However, these therapies did not exert an effect on her neurological disorders and the titers of aPL. aPL, detected often in patients with SLE, may cause various neurological disorders through thrombus formation in cerebral vessels and/or have a direct influence on the nervous system.

Index Terms

antiphospholipid antibodies, neurological disorders, systemic lupus erythematosus

I. はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)患者は、抗リン脂質抗

体がしばしば陽性であり、血栓症によって惹起される血管合併症の頻発することが報告されている¹⁻²⁾。さらに、抗リン脂質抗体陽性のSLE患者には、多彩な神経症状を

呈するものが少なくないことも報告されている³⁻⁹⁾。抗リン脂質抗体陽性のSLE症例における神経症状の発症機序については、抗リン脂質抗体が血管内血栓形成を促進させる機序と、抗リン脂質抗体が神経系のリン脂質に直接関与する機序が挙げられている⁷⁾が、いまだ一定した見解は得られていないのが現状である。今回、著者らは、多彩な神経症状を呈した抗リン脂質抗体陽性のSLEの1例を経験し、SLEの神経障害の発症機序を考察するのにきわめて興味深いと考えられたので報告する。

II. 症 例

患 者：25歳，女性。

主 訴：四肢のしびれ感，巧緻運動障害。

既往歴：特記することはない。

家族歴：父 脳卒中，祖父 ネフローゼ症候群。

現病歴：生来健康であったが，1978年5月に全身に紫斑が出現したために奈良県立医科大学附属病院小児科を受診した。血小板減少と抗血小板抗体陽性から特発性血小板減少性紫斑病と診断された。副腎皮質ステロイドの投与により血小板数は改善し，紫斑も消失した。1980年5月には蝶形紅斑と関節炎が出現し，抗DNA抗体と抗核抗体が上昇あるいは陽性になったことからSLEと診断された。以後，副腎皮質ステロイド投与によりSLEの活動性は安定していた。1987年12月頃から動悸を自覚しており，黄疸と高度の貧血を指摘された。網赤血球増多，間接ビリルビン値上昇，LDH値上昇，および直接Coombs試験陽性から，自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の合併と診断された。メチルプレドニソロンのパルス療法によりAIHAは改善した。1990年秋から四肢のしびれ感を訴えており，1992年夏から巧緻運動障害が出現した。神経症状の精査を目的として1994年2月に奈良県立医科大学附属病院第1内科に入院した。

入院時現症：身長145cm，体重48kg。血圧120/60mmHg，脈拍60/分，整。瞳孔は正円同大で，眼底には視神経萎縮，血管病変を認めない。結膜は貧血様であるが，黄染はない。胸・腹部に異常を認めない。下腿に浮腫はないが，網状皮斑を認める。神経学的所見では，両側上腕三頭筋・手根伸筋・手指屈筋・腓腹筋の筋力低下，四肢末梢に触覚・痛覚・振動覚・位置覚障害を認める。上下肢の深部腱反射は亢進しているが，病的反射はない。マッチ棒で簡単な幾何学図形の模写ができないなどの構成失行を認め，また，指での模倣ができない，Vサインができないなどの観念運動失行を認める。知的機能は長谷川式評価スケールで14点であり，痴呆が疑われる。痙性歩行も認められる。

入院時検査成績：検尿と血液生化学検査には，明らかな異常が認められなかった。

末梢血検査では，赤血球数が $366 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，白血球が $3,100/\mu\text{l}$ ，血小板数が $5.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり，汎血球減少が認められた。

また，止血・凝固検査では，活性化部分トロンボプラ

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Serology	
pH	6.5	WaR	positive
protein	(-)	TPHA	negative
glucose	(-)	CRP	0.0 mg/dl
occult blood	(-)	RA	0 U/ml
keton	(-)	RAHA	<40
Sediments		DNA	4.6 IU/ml
RBC	1-4 /F	C3	56 mg/dl
WBC	10-19 /F	C4	11 mg/dl
epithelium	5-9 /F	CH50	20 U/ml
ESR	40 mm/hr	IgG	1209 mg/dl
Hematology		IgA	192 mg/dl
RBC	366×10^4 /l	IgM	60 mg/dl
Hb	8.8 g/dl	ANA	320倍 (speckled)
Ht	28.4 %	anti-SS-A Ab	positive
WBC	3,100 /l	anti-SS-B Ab	positive
Band	1 %	anti-DNA Ab	4.6 IU/ml
Seg	52 %	anti-RNP Ab	negative
Eo	2 %	anti-Sm Ab	negative
Baso	1 %	anti-cardiolipin	
Lymph	34 %	β 2GPI Ab	120 U/ml
Mon	9 %	IgG anti-cardiolipin Ab	2.0 U/ml
Plts	5.4×10^4 /l	IgM anti-cardiolipin Ab	0.9 U/ml
Blood chemistry		lupus anticoaglant	
T-bil	0.6 mg/dl	positive	
ALP	140 IU/l	PAIgG	12 ng/10pl
GOT	9 IU/l	Coagulant factor	
GPT	10 IU/l	bleeding time	4.0 min
LDH	534 IU/l	PT	11 sec
ChE	424 IU/l	APTT	95 sec
γ -GTP	6 IU/l	TT	136 %
amylase	159 IU/l	FDP	0.9 g/ml
T-chol	215 mg/dl	ATIII	111 %
T-protein	6.9 g/dl	CSF fluid	
Albumin	4.8 g/dl	protein	29 mg/dl
α 1-gl.	2.3 %	cell	6 /3
α 2-gl.	6.6 %	IgM	<1 mg/dl
β -gl.	7.3 %	IgG	3.2 mg/dl
γ -gl.	14.9 %	oligoclonal band	
BUN	19 mg/dl	negative	
creatinine	0.7 mg/dl	myelin basic protein	
Na	140 mEq/l		1.2 ng/ml
K	3.2 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		

スタン時間の延長(95秒)が認められた。

髄液の一般検査には異常がなく、オリゴクロナルバンドIgGも陰性、ミエリン塩基性蛋白も正常範囲内であった。

免疫血清学検査では、C3、C4、およびCH50は、それぞれ56 mg/dl、11 mg/dl、20 U/mlであり、いずれも低値を示した。抗核抗体は陽性(speckled pattern, 320倍)であるが、抗DNA抗体は正常範囲内であった。抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Sm抗体、抗RNP抗体、および抗血小板抗体は陰性であった。一方、梅毒血清反応は生物学的偽陽性を示した。加えて、抗リン脂質抗体は、抗カルジオリピン β 2-グロブリン1抗体(α CL β 2-GP1 Ab, ヤマサ社製 ELISA キット)が120 U/ml、IgG抗カルジオリピン抗体(IgG α CLAb, ELISA 法)が2.0 U/mlであり、陽性を示した。ループスアンチコアグulant(LAC, 希釈プロトロンビン法)も陽性であった。

したがって、本例は、血小板減少に加えてIgG

α CLAb, LAC, および α CL β 2 GP1 Abが陽性であり、抗リン脂質抗体症候群に一致すると考えられた(Table 1)。

脳波：安静開眼時脳波では、 α 波は低形成を示し、6~7 Hzの徐波が主体である。そのリズムが不規則であるため、脳の広範な障害を疑わせる所見と考えられた(Fig. 1)。

頭部MRI：プロトン密度強調画像では、両側の前頭葉から頭頂葉を中心として、皮質優位の萎縮性変化が認められた。また、両側の上前頭回に沿った白質に異常信号がみられ、異常信号の領域は中心前回付近に達していた。この異常信号は虚血性変化によるものと考えられた。しかし、多発性硬化症(MS)患者に特徴的なプラークは認められなかった(Fig. 2)。

入院後経過：プレドニゾロン(PSL)15 mg/日の経口投与に加えてシクロホスファミド(CY)500 mgのパルス療法の施行により、補体価は26 U/ml、血小板数は $8.0 \times$

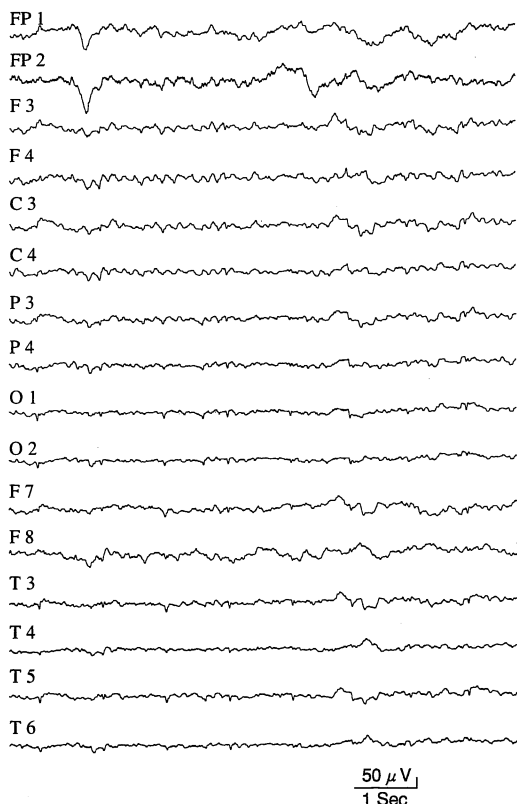


Fig. 1. EEG at rest shows irregular rhythm. α wave is poor, and diffuse slow waves (6-7 Hz) are observed.



Fig. 2. A coronal view on proton spectroscopic magnetic resonance image shows cortical brain atrophy of bilateral frontal and parietal lobe, and ischemic change in bilateral superior frontal gyrus.

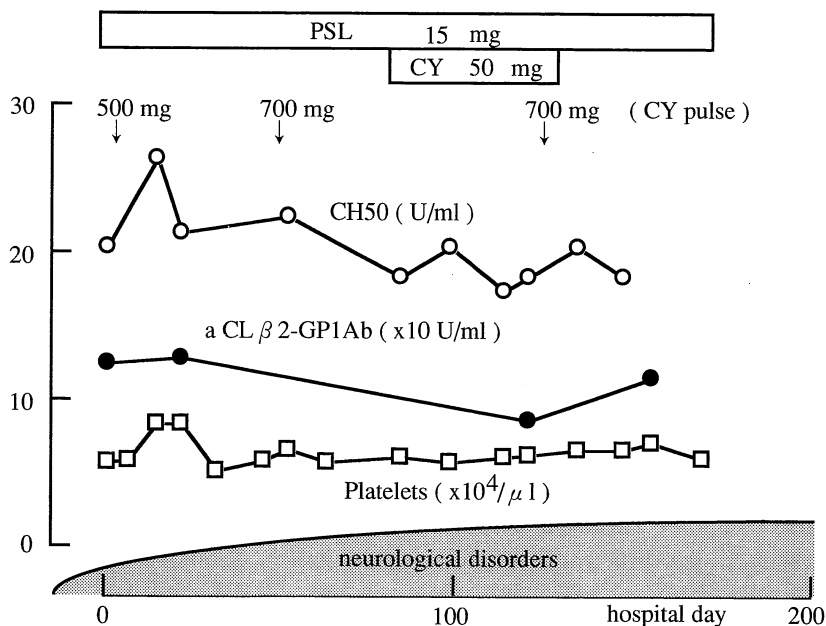


Fig. 3. Clinical course during the admission.

PSL: prednisolone, CY: cyclophosphamide, CY pulse: cyclophosphamide pulus therapy.

$10^4/\mu\text{l}$ に改善した。しかし、 $\text{aCL } \beta 2\text{-GP1 Ab}$ 抗体価の改善は認められなかった。その後、補体価の低下と血小板数の減少が認められたため、再度CY 700 mgのパルス療法を施行した。以後は、CY 50 mg/日の内服を併用したが、補体価と血小板数の改善は得られなかった。一方、 $\text{aCL } \beta 2\text{-GP1 Ab}$ 抗体価は81.5 U/mlまで低下した。しかし、悪心と嘔吐が出現したため、約2ヵ月後にCYの内服を中止した。3クール目のCY(700 mg)のパルス療法を施行したが、補体価、血小板、および $\text{aCL } \beta 2\text{-GP1 Ab}$ は改善しなかった。一方、四肢のしびれ感、巧緻運動障害などの神経症状は徐々に増悪した(Fig. 3)。

III. 考 察

SLEでの神経症状の発症機序と自己抗体：SLE患者は、症例の25~70%が精神神経症状を合併するとされており⁸⁻⁹⁾、なかでも高次脳機能の異常(認知障害、異常行動)と痙攣が認められることに特徴があるとされる。SLEに合併した中枢神経症状はCNSループスと呼称されるが、その発症機序には血管炎と自己抗体が関与しているものと考えられている。最近、SLEの神経症状の発症に関与する自己抗体として抗リン脂質抗体が注目されている。SLEにおける本抗体の出現頻度は、7~58%であ

る⁹⁾。しかし、抗リン脂質抗体と神経症状の発症機序との関連については明らかにされていない。

抗リン脂質抗体症群の神経症状：本例は、紫斑で発症し、発症時には血小板減少性紫斑病と診断され、数年後に蝶形紅斑と抗DNA抗体の上昇から、SLEと診断された。また、黄疸と貧血の出現からAIHAの合併も確認された。さらに四肢のしびれ感、巧緻運動障害などの神経症状が出現した。その後、抗リン脂質抗体が陽性であったことから、2次性抗リン脂質抗体症候群の合併も明らかになった。

抗リン脂質抗体症候群に認められる脳血管病変は、大血管病変として脳卒中と一過性脳虚血発作、小血管病変として急性虚血性脳症と多発性脳梗塞が知られている。本例の頭部MRI所見は、高度の脳萎縮と大脳皮質の虚血性変化を示した。したがって、抗リン脂質抗体症候群症例に対する頭部MRI検査では、従来から指摘されてきた病変に比してより多彩かつ高度なものが観察される可能性がある。

抗リン脂質抗体症候群に認められる他の神経症状として、虚血性視神経障害、てんかん発作、舞蹈病、ギラン・バレー症候群、および精神病が報告されている^{4,12-17)}。

抗リン脂質抗体症候群での血栓形成機序：抗リン脂質

抗体症候群の血管病変部での血栓形成機序として、アポ蛋白である $\beta 2$ グロブリン1($\beta 2$ GP1)の関与が注目されている。 $\beta 2$ GP1は、血小板表面のtenaseとprothrombinaseを抑制するだけでなく、活性化プロテインCの凝固阻害能も抑制する。抗カルジオリビン抗体は、 $\beta 2$ GP1とカルジオリビンの複合体、あるいはリン脂質と結合した $\beta 2$ GP1に結合することで、上記の $\beta 2$ GP1の凝固抑制能を障害する。また、抗リン脂質抗体は、血管内皮細胞表面のリン脂質と直接結合することで、von Willebrand factorなどの凝固促進因子の産生を促進させ、ヘパラン硫酸などの凝固阻止因子を抑制する^{6,7,10-12)}。以上の機序によって、易凝固状態が形成される。したがって、本例で認められた多彩な神経症状は、抗リン脂質抗体によって惹起された大脳皮質支配動脈の血栓形成が関与していると考えられる。

抗リン脂質抗体症候群の診断：抗リン脂質抗体症候群は血管炎とは異なる機序により血栓形成を促進させて血管病変を惹起する。そこで、これらの血管病変に由来する多彩な臨床症状が出現することになる。したがって、本例のようにSLEに多彩な神経症状が認められた場合は、抗リン脂質抗体を念頭において、抗リン脂質抗体をはじめとする自己抗体、血液凝固の動態の検索が肝要であると考えられる。

抗リン脂質抗体症候群の治療：抗リン脂質抗体症候群では、神経症状だけでなく、多数の臓器障害が認められる。抗血小板療法、抗凝固療法を主体として副腎皮質ステロイド、および免疫抑制薬の投与が施行されるが、有効性の確立された治療法はない。本例の神経症状に対しては、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬は有効であったとはいえない。最近、抗リン脂質抗体を除去する目的で血漿交換療法が施行されており、本症候群での有効性が報告されている¹⁸⁾。

ま と め

多彩な神経症状を呈した抗リン脂質抗体陽性のSLEの1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、第22回日本臨床免疫学会総会(1994年9月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Mackworth-Young, C. G., Loizou, S. and Walport, M. J. : Antiphospholipid antibodies and disease. *Q. J. Med.* 72 : 767, 1989.
- 2) 濱田潤一 : SLEと血栓症. *神経内科* 31 : 258, 1989.
- 3) Hughes, G. R. V., Harris, E. N. and Gharavi, A. E. : The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 13 : 486, 1986.
- 4) Levine, S. R. and Welch, K. M. A. : The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch. Neurol.* 44 : 876, 1987.
- 5) Briley, D. P., Coull, B. M. and Goodnight, S. H. : Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.* 25 : 221, 1989.
- 6) Matsuura, E., Igarashi, Y., Fujimoto, M., Ichikawa, K., Suzuki, T., Sumida, T., Yasuda, T. and Koike, Y. : Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J. Immunol.* 148 : 3885, 1992.
- 7) Martinuzzo, M. E., Maclof, J., Carreras, L. O. and Levy-Toledano, S. : Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. *Thromb. Haemostas.* 70 : 667, 1993.
- 8) Love, P. E. and Santoro, S. A. : Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann. Intern. Med.* 112 : 682, 1990.
- 9) Soloninka C. A., Laskin C. A., Wither J., Wong D., Bombardier C. and Rabond J. : Clinical utility and specificity of anticardiolipin antibodies. *J. Rheumatol.* 18 : 1849, 1991.
- 10) Cariou, R., Tobelem, G., Bellucci, S., Soria, J., Soria, C., Maclof, J. and Caen, J. : Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb. Haemostas.* 60 : 54, 1988.
- 11) Jurado, M., Paramo, J. A., Gutierrez-Pimentel and M., Rocha, E. : Fibrinolytic potential and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders. *Thromb. Haemostas.* 68 : 516, 1992.
- 12) Miguel, E. C., Pereira, R. M. R., Alberto, C., Baer, L., Gomes, R. E., Ferreira, L. C., Hirsch, R., Garcia, N., Medeiros, J. and Gentil, V. : Psychiatric manifestations of systemic lupus

- erythematosus; clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine*. **73**: 224, 1994.
- 13) 山本悌司, 杉山泰二: 抗リン脂質抗体症候群による神経疾患の多様性. *神経内科* **37**: 559, 1992.
 - 14) 鎗木淳一: 抗リン脂質抗体症候群. *神経内科* **37**: 537, 1992.
 - 15) 濱田潤一: 抗リン脂質抗体症候群と脳血管障害. *神経内科* **37**: 567, 1992.
 - 16) 深澤俊行, 濱田毅, 田代邦雄: 抗リン脂質抗体と自己免疫性神経疾患. *神経内科* **37**: 572, 1992.
 - 17) **Herranz, M. T., Rivier, G., Khamashta, M. A. B., Blaser, K. U. and Hughes, G. R. V.**: Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **37**: 568, 1994.
 - 18) 蒔田雄一郎, 富野康日己: 抗リン脂質抗体症候群腎炎. *内科* **77**: 454, 1996.