

難治症例とその対策

国立国際医療研究センター膠原病科医長

山下裕之 編著



膠原病 徹底 考察ガイド

日本医事新報社

ポイント

- ▶ NPSLE (neuropsychiatric SLE) の診療は、基本的に2010年 EULAR recommendations を参考にするとよい。
- ▶ NPSLE の頭部 MRI 異常所見として、径1cm以上の大きな病変は診断や surrogate marker として有用であるが、頻度は低い。一方で偶発的に発見される数mmの小さい病変は活動性を反映しないことが多い。
- ▶ NPSLE (特に diffuse manifestation) では、髄液検査が正常であることは珍しくない。髄液検査で有用な特殊項目として、髄液 IL-6 (NPSLE 全般で cut off 値 4.3 pg/mL が鑑別に有用、ACS (acute confusional state) では高値をとる)、IgG index (ACS において有用) などが挙げられる。血清抗体では抗 ribosomal P 抗体 (特に精神症状に対して、感度は低いが特異度は高い) が有用である。
- ▶ 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に伴う脊髄炎は、時間～日の単位で急速に進行し、不可逆性麻痺を残しうするため、特に注意を要する。灰白質病変 (SLE 全般の活動性が高く、髄液検査で強い炎症所見を伴い、単相性だが不可逆性対麻痺になりやすい)、白質病変 [再発が多く、optic neuritis 合併例も多い。視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 診断基準を満たすものが多い] という2つの病型に主に分類されうるとの報告がある。
- ▶ ステロイドによる副作用としての精神症状は CIPDs (corticosteroid-induced psychiatric disorders) と呼ばれ、その発症形式は通常、急性もしくは亜急性 (多くはステロイド開始から数日以内) である。最も重要な危険因子は高用量ステロイド [PSL (prednisolone) 40mg/day 以上] と言われている。用量依存性に発症率が上昇するが、一方でステロイド投与量と発症時期、重症度、精神症状の種類、持続期間には関連がないと言われる。
- ▶ NMO は、EULAR recommendations では言及されていないが、長大病変の脊髄炎、optic neuritis、再発例などで考慮され、急性期治療に血漿交換が有用な可能性が

ある。

- ▶ NPSLEと鑑別すべき他の疾患として、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) や可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) がある。

症例集

症例 1 SLEの活動性上昇とともに発症したACS

31歳女性。X年8月、他医にてSLEと診断されたが、自己判断でPSL 10mgしか内服していなかった。1カ月後、急に不穏状態になり、当院に救急搬送となった。心外膜炎を認め、抗dsDNA抗体の経時的上昇などから、SLEの活動性を伴ったNPSLEが疑われた。髄液検査にて髄液細胞数 $7.7/\text{mm}^3$ と軽度上昇を認めたが、頭部MRI上は明らかな異常を認めなかった。

NPSLEと診断し、搬送当日よりステロイドパルス療法を開始したところ、意識レベルは徐々に正常化した。ループス腎炎の合併も判明し、本人がIVCY (intravenous cyclophosphamide) を希望せず、MMF (mycophenolate mofetil) を追加。外来でmultitarget療法としてTAC (tacrolimus) を追加したところ、PSL 10mgまで減量可能となった。しかし、X+1年11月より再度、異常行動が出現し、当院救急受診となった。

髄液検査では、IgG indexが1.11 (正常値0.73以下) と高値であった。ステロイド増量に加え、IVCYに関しては希望しなかったことから12月よりRTX (rituximab) 投与を開始したが、精神状態は不安定であった。重ねて説得の上、X+2年1月よりIVCY 500~750mgを2週間ごとに投与開始したところ、精神状態が安定し、退院となった。外来でPSL 5mgまで減量し、再燃を認めない。

ギモン① NPSLEの診断材料として髄液検査をどこまで利用するか **コタエはp29**

ギモン② NPSLEの診断材料として頭部MRIをどこまで利用するか **コタエはp27**

ギモン③ NPSLEに対するRTXの有効性はどの程度か **コタエはp39**

症例 2 CIPDsと鑑別を要したACS

24歳女性。X年9月、他院にて抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性などによりSLEと診断された。同年11月末より発熱、12月初旬に蝶形紅斑や関節痛が出現し、12月中旬には白血球減少傾向を認めたため、SLEの活動性上昇と判断さ

表4 各種検査のループス精神病診断における感度・特異度（2004年厚生労働省研究班）

	<i>n</i>	感度	特異度
SPECT	38	80.8%	50.0%
脳波	62	87.1%	51.6%
MRI	67	34.4%	65.7%
髄液 IL-6	45	87.5%	92.3%
IgG index	45	84.4%	16.7%

（2004年 厚生労働省橋本班）

表5 ループス精神病の分類予備基準（厚生労働省研究班案改変）

- I. 1982年ARAのSLE診断基準（1997年一部改訂）の4項目以上を満たす
- II. 1999年ACRのnomenclatureに示されている以下の精神症状の1項目以上を示す
 - ☐ acute confusional state
 - ☐ anxiety disorder
 - ☐ cognitive dysfunction
 - ☐ mood disorder (depression)
 - ☐ psychosis
- III. CSF IL-6の上昇（4.3pg/mL以上）
- IV. 次の2つが除外できる
 1. 新たに発生した脳血管障害
 2. 感染性脳脊髄膜炎

I, II, III, IVすべてを満たすものをループス精神病（SLEに起因する精神病変）とする。

7 わが国におけるループス精神病の参考分類基準³⁶⁾

以上をふまえて、参考までに表5に厚生労働省診療ガイドラインに提案されている「ループス精神病の分類予備基準」を掲載しておく。ただし、この基準にはSLEの疾患特異性を示す髄液中自己抗体の測定が含まれていないので今後、これらの追加を検討する必要がある。

4

NPSLEに関するガイドライン³⁷⁾

症例3ギモン1 ➡ p23
に対するコタエ

1 NPSLEに関するEULAR recommendations

2010年「Annals of the Rheumatic Diseases」に掲載されたNPSLEに関するEULAR recommendationsを基本軸として、各症状について記載する（表6）。

表6 NPSLEに関する2010年EULAR recommendations改変

Statement	evidence	strength	agreement score
【NPSLE 全般】			
▶ 神経精神イベントはSLE診断に先行することも、同時に起こることも、後発することもある。しかし、SLE診断後1年以内に起こることが多い(50～60%)。また、SLEの全般的な疾患活動性を有するときに起こることが多い(40～50%)	2	B	8.2
▶ よくある表現型としては脳血管障害(CVD)や痙攣(5～10%)。高度認知障害、大うつ病、acute confusional state(ACS)、末梢神経障害は比較的少なめ(1～5%)。psychosis、脊髄症、舞蹈病、脳神経障害、無菌性髄膜炎は稀(<1%)	2	B	8.4
▶ 危険因子: 全般的なSLE活動性、重症のNPSLEの既往(特に高度認知機能障害、痙攣と関連)、aPL(特に脳血管障害、痙攣、舞蹈病と関連)はいずれもNPSLE発症リスク5倍	2	B	9.1
▶ SLE患者において、新たな、あるいは説明困難な神経精神病態が出現したときは、まず、一般患者が同病態を生じたときと同様の初期診断ワークアップを行うべきである	2	D	9.7
▶ 神経精神症状の種類により、髄液検査[CNS感染否定、髄液-PCR:HSV、JCV(PML)、髄液軽度異常は40～50%(特異的所見なし)]、EEG(痙攣に有用)、認知機能の神経心理学的評価、神経伝導速度検査(NCS)、MRIを考慮	2	D	9.7
▶ 脳、脊髄MRIで推奨されるのは、T1/T2、FLAIR、DWI、ガドリニウム(Gd)造影 MRI異常所見: 最も頻度の高い所見は、皮質下～脳室周囲白質、通常側頭頭頂領域の、T2で高信号を示す小さな点状巣病変だが、NPSLE症状のない患者に認めることがあり、特異度は60～82%	1	A	9.4
* MRI正常例では、他の画像診断法(SPECTやPET)も検討			
【治療全般】			
▶ 免疫性ないし炎症性の病態を伴う神経精神症状: ACS、無菌性髄膜炎、横断性脊髄炎、脳神経障害、視神経炎、末梢神経障害、Psychosis、難治性痙攣→(SLE以外の原因を除去した上で)免疫抑制治療	1	A	9.1
* 難治・重症例: 血漿交換、IVIg、RTX(rituximab)が候補			
▶ 抗血小板療法、抗凝固療方は、症状がaPLに関連している(特に血栓性CVD)と考えられるとき推奨	2	B	9.6
* 他のaPL関連症状: 眼神経症、舞蹈病、免疫抑制治療に難治の脊髄症			
▶ 対症的な治療(抗痙攣薬・抗うつ薬)や、増悪因子(感染・高血圧、糖尿病もしくは高脂血症)に対する治療も考慮すべきである	3	D	9.8
▶ 抗血小板療法は、aPLが持続陽性、中等度から強陽性のSLE患者において一次予防のために考慮	2	D	8.8
【NPSLEの病型別各論】			
< headache >			
SLEで多いという統計があるが、SLEに特有のいわゆるlupus headacheと言われるものがあるかについては不明な点も多い。無菌性髄膜炎、静脈洞血栓症、出血を除外する必要がある。特に危険因子がなければ普通の頭痛と同様に対症療法			

症例 11 好酸球増多を伴っているもののANCA陰性で診断困難であったが、下垂足が出現しEGPAの確定診断に至った症例

76歳女性。気管支喘息の既往がある。X年10月より脱力、上気道症状が出現し、炎症反応高値であったため当科に紹介入院となった。

白血球数17,350/ μ L(好酸球21%), CRP 10.45mg/dLであったが、ANCA陰性であった。一方で、IgG4/IgG 1,030/2,519mg/dLとIgG4高値を認めた。全身炎症巣検索を目的にFDG-PET/CTを施行したところ、胸腰部の背筋に結節状のFDG集積を認めた。筋生検を施行したところ、好酸球と形質細胞の血管周囲に浸潤を伴う筋炎の所見があり、一方で形質細胞のIgG4染色は陰性であった。EGPAとしてX年11月よりPSL 30mgを開始したところ、炎症反応は陰性化し、好酸球数も正常化した。しかしながら12月から下垂足が出現したため、EGPAによる多発単神経炎としてステロイドパルス療法を開始したところ、改善傾向を認めた。

ギモン① 血清IgG4が上昇する疾患には何があるか コタエはp278

ギモン② EGPAにおけるANCA陽性・陰性例の特徴に違いはあるか コタエはp277, 278

症例 12 好酸球増多、ANCA陽性を認めていたが、肝多発膿瘍を認めたため寄生虫感染などが鑑別に挙がり診断困難であった。診療過程で喘息が出現しEGPAの確定診断に至った症例

76歳男性。白血球数20,150/ μ L(好酸球71.0%)と好酸球増多を認め、好酸球主体の肝多発膿瘍や腹腔内リンパ節腫大を伴っており、前医でステロイド(PSL 60mg)が投与された状態で当科紹介となった。

血液検査上、MPO-ANCA陽性、高ガンマグロブリン血症、およびIgG4 2,400mg/dLと高値を認め、フォローの腹部CTでは肝膿瘍は器質化しつつあった。中国滞在歴があり、肝蛭症、犬回虫による感染や悪性リンパ腫なども鑑別に挙がったが、抗寄生虫抗体はすべて陰性であった。ステロイドを徐々に減量したところ、炎症反応の上昇とともに喘鳴が出現した。以上より、EGPAの可能性を考え、PSL 30mgを再増量したところ、喘鳴は消失し、炎症反応も正常化した。

ギモン① 好酸球増多症の鑑別はどのように行うか コタエはp278

症例 13 症状が自然軽快を繰り返し診断困難であったが、8年後に診断が確定した PAN

61歳女性。X年より四肢末梢に異常感覚があり神経伝導検査で正中神経障害を指摘されたが経過観察することになった。X+2年より両下腿と前腕に出現・消退する、浸潤を触れる紅斑が出現、X+3年から間欠的な39℃台の発熱も出現したため当科に初回入院した。

日々変動する四肢の異常感覚は再現性に乏しく、発熱と紅斑、CRPも自然に軽快したため経過観察した。X+4年4月に近医で大腿部紅斑の生検を行い、中型動脈のフィブリノイド壊死、血管周囲の炎症細胞浸潤を認めた。しかし、以後通院を自己中断した。

X+4年10月に右下肢の疼痛が出現、神経伝導速度検査で脛骨、腓骨、腓腹神経障害を認めた。CRP陰性だったが血管炎による症状である可能性が否定できずPSL 30mgを開始した。しかし紅斑や異常感覚は改善しなかった。X+6年に再び発熱、紅斑、炎症反応の上昇があった。治療抵抗性のためPSLを50mgに増量しIVCY、tacrolimusを併用したところ軽快した。X+8年、PSL 6mgで維持していたところ四肢の異常感覚が増強したため当科入院。

入院3日後に突然両手指に冷感、自発痛、チアノーゼを認めた。CTアンギオグラフィは正常だったが血管造影で手掌動脈弓部以遠が描出されなかった。PANと診断しPSL 35mgとIVCYを併用して軽快した。

ギモン 1 PANの診断および治療法は何か [コタエはp285](#)

症例 14 腎炎および消化管多発潰瘍合併のIgA血管炎でステロイド単剤が奏効した症例

69歳男性。X年12月より右季肋部痛が出現。胆管炎が疑われたため、抗菌薬を投与し保存的加療が行われた。X+1年1月より上肢および下腿に紫斑が多数出現し、下部内視鏡検査を施行したところ、回腸末端、盲腸、小腸などに多発潰瘍を認めた。さらに、発熱を伴うようになり当科紹介となった。尿検査上、蛋白2+、潜血3+（赤血球>100/HPF）、赤血球円柱、卵円脂体、白血球円柱を認め、血清クレアチニンが短期間に0.54mg/dLから1.23mg/dLまで上昇し、臨床的にRPGNが疑われたことに加え、消化管潰瘍、紫斑からIgAVが疑われたため、当科転科となった。

MPO-ANCAおよびPR3-ANCAは陰性だった。IgA 544mg/dL(110~410)と上昇しており第Ⅷ因子活性は68%(70~140)と低下していた。皮膚生検では血管炎の所見をとらえることはできず、また腎生検は施行できなかった。右季肋部痛はIgAVの9%に認められると言われる²⁾ことも考慮し、病理学的には証明できなかったが臨床状況を総合してIgAVと診断した。転科後、ステロイドパルス療法を開始し、

1 Behçet病の診断, 鑑別診断

症例 1 キモン 1 → p315
に対するコタエ

Behçet病の診断は出現した臨床症状の組み合わせによるが, 一般的な臨床経過を理解しておくことは診断に有用である。横浜市立大学におけるBehçet病412例の後ろ向き研究によると, 8割近くが1症状のみで始まり, 口腔内潰瘍が初発症状の7割を占めた(表1)。また, Behçet病に関連した各症状は, 最終的なBehçet病の診断に至る時期より年単位で先行して出現することがあり, 診断までの期間は8.6(±10.1)年であったとされている(図1)。特殊型(血管型, 神経型, 腸管型)Behçet病と診断された症例においても, 初発症状としては口腔内潰瘍が最多であり, 8割近くが初発症状は1症状のみであった²⁾。

実臨床では一般的に「厚生労働省ベーチェット病診断基準」に基づいて診断されるが, 疾患特異的な検査がないことから, 臨床的に他疾患の鑑別を行う必要がある。「厚生労働省ベーチェット病診断基準」に記載されている主要鑑別対象疾患は表2の通りである。一般的な慢性再発性アフタとBehçet病の口腔内アフタ性潰瘍を臨床症状のみで鑑別することは困難とされている。また, 若年女性に発熱を伴って生じるLipschutz陰部潰瘍はBehçet病の1症状であるとの意見もある。

ほかにも, 「Nat Rev Rheumatol」³⁾には類似点, 鑑別点として表3が記載されている。また, 近年, Behçet病と自己炎症性疾患との関連について議論されており, 自己炎症性疾患では表4のようにBehçet病と類似する症状も多く, 時に鑑別対象となりうる⁴⁾。

表1 初発症状の頻度

		患者数 (n=412)	(%)
初発症状	口腔内潰瘍	290	(70)
	陰部潰瘍	66	(16)
	眼病変	56	(14)
	皮膚病変	97	(24)
初発症状の数	1種類	321	(78)
	2種類	52	(13)
	3種類	27	(7)
	4種類	12	(3)

(文献2より改変)

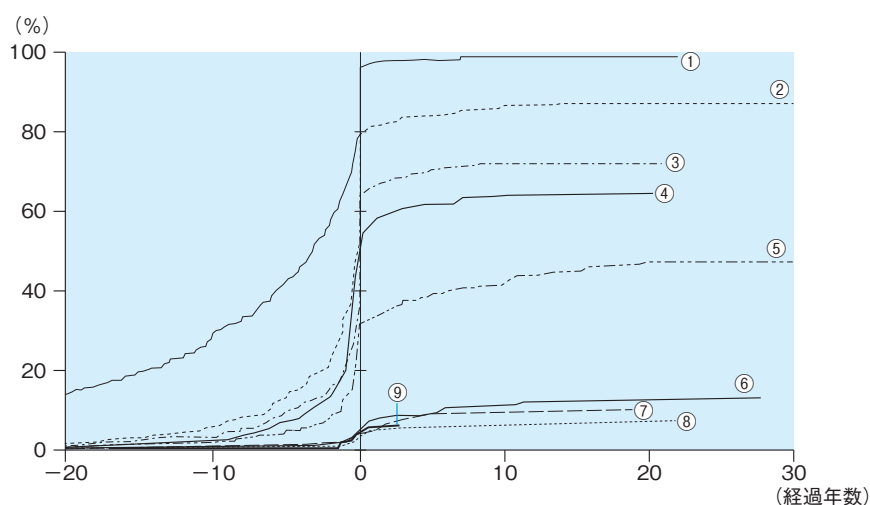


図1 各種症状出現の累積頻度

“0時点”は診断時を指す。研究終了時における個々の症状の頻度は①口腔内潰瘍：100%，②皮膚病変：88%，③陰部潰瘍：73%，④眼病変：65%，⑤関節炎：48%，⑥中枢神経症状：13%，⑦消化管症状：10%，⑧血管病変：6%，⑨精巣上体炎：6%
(文献2より改変)

表2 主要鑑別対象疾患

a. 粘膜，皮膚，眼を侵す疾患	
多型滲出性紅斑，急性薬物中毒，Reiter病	
b. Behçet病の主症状の1つを持つ疾患	
口腔粘膜症状	慢性再発性アフタ症，Lipschutz陰部潰瘍
皮膚症状	化膿性毛嚢炎，尋常性痤瘡，結節性紅斑，游走性血栓性静脈炎，単発性血栓性静脈炎，Sweet病
眼症状	転移性眼内炎，敗血症性網膜炎，レプトスピロシス，サルコイドーシス，強直性脊椎炎，中心性網膜炎，青年再発性網膜硝子体出血，網膜静脈血栓症
c. Behçet病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患	
口腔粘膜症状	ヘルペス口唇・口内炎（単純ヘルペスウイルス1型感染症） 外陰部潰瘍：単純ヘルペスウイルス2型感染症
結節性紅斑様皮疹	結節性紅斑，バザン硬結性紅斑，サルコイドーシス，Sweet病
関節炎症状	関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，強皮症などの膠原病，痛風，乾癬性関節症
消化器症状	急性虫垂炎，Crohn病，潰瘍性大腸炎，急性・慢性膵炎
副睾丸炎	結核
血管系症状	高安動脈炎，Buerger病，動脈硬化性動脈瘤，深部静脈血栓症
中枢神経症状	感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎，全身性エリテマトーデス，脳・脊髄の腫瘍，血管障害，梅毒，多発性硬化症，精神疾患，サルコイドーシス

(「厚生労働省バーチエット病診断基準」より引用)