

## 症例報告

Motor dominant neuropathy と巣状糸球体硬化症を合併した  
Sjögren 症候群の 1 例

山本 敦史<sup>1)\*</sup> 今井 啓輔<sup>1)</sup> 濱中 正嗣<sup>1)</sup> 山田 丈弘<sup>1)</sup>  
 山崎 英一<sup>1)</sup> 傳 和真<sup>1)</sup> 辻 有希子<sup>2)</sup> 山下 紀行<sup>3)</sup>  
 角谷 昌俊<sup>4)</sup>

要旨：症例は 49 歳女性。四肢脱力が約 20 日間で進行し当科に入院した。四肢近位筋優位の筋力低下と四肢遠位優位の異常感覚をみとめた。Guillain-Barré 症候群を疑い免疫グロブリン大量静注療法を実施するも筋力低下は進行し歩行困難となった。同時期から蛋白尿が出現し腎生検にて巣状糸球体硬化症と診断された。また抗 SS-A 抗体陽性と唾液腺生検により Sjögren 症候群と判明した。ステロイド療法を追加することにより筋力低下は改善し蛋白尿も消失した。Motor dominant neuropathy を合併する Sjögren 症候群は稀であり、巣状糸球体硬化症との関連を含め文献的考察を加えて報告する。

(臨床神経 2015;55:732-736)

Key words : Sjögren 症候群, motor dominant neuropathy, 免疫グロブリン大量静注療法, ステロイド療法,  
 巣状糸球体硬化症

## はじめに

Sjögren 症候群 (Sjögren's syndrome; SjS) は慢性炎症性の自己免疫疾患であり、涙腺や唾液腺などの外分泌腺へのリンパ球浸潤によって引き起こされる眼球や口内の乾燥症状を特徴とする。一方、腺外症状として神経障害があり、多発性硬化症様病変、視神経炎、無菌性髄膜炎、認知症、横断性脊髄炎などの中枢神経障害とともに、末梢神経障害の報告がある<sup>1)2)</sup>。

今回われわれは、motor dominant neuropathy と巣状糸球体硬化症を合併した SjS の 1 例を経験した。同様の報告例は今までになく文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：49 歳、女性

主訴：四肢の脱力

既往歴・家族歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：2013 年 12 月某日頃より左前腕の脱力を自覚し始めた。発症第 12 日目より左上肢全体の脱力となり、右上肢の

脱力も加わった。発症第 15 日目に近医で頸椎 MRI を受けるも異常は指摘されなかった。発症第 19 日目より階段を昇る際の両下肢の脱力に気づき、発症第 20 日目に当科入院となった。

入院時一般身体所見：身長 151 cm, 体重 41.6 kg, 血圧 144/77 mmHg, 脈拍数 76 回/分・整, 体温 36.7°C。胸腹部、四肢に異常はなかった。

入院時神経学的所見：意識は清明であり脳神経系と眼底に異常はなかった。運動系では、徒手筋力テスト (MMT) にて三角筋 3/3-, 上腕二頭筋 3/3-, 上腕三頭筋 3/3-, 手根伸筋 4-/4, 手根屈筋 4-/4, 短母指外転筋 4-/4, 小指外転筋 4-/4, 腸腰筋 4/4, 大腿屈筋 5/5, 大腿四頭筋 5/5, 前脛骨筋 5/5, 下腿屈筋 5/5 と四肢近位筋優位の筋力低下がみられた。四肢遠位優位の軽度異常感覚を自覚していたが、温痛覚, 触覚, 振動覚, 位置覚に問題はなかった。四肢の深部腱反射はいずれも軽度減弱していた。Babinski 反射を含め病的反射はなく、運動失調や自律神経症状もなかった。

検査所見：血算では赤血球数  $467 \times 10^4/\mu\text{l}$ , ヘモグロビン 6.6 g/dl, ヘマトクリット 23.1% と貧血をみとめた。白血球数は  $4,670/\mu\text{l}$  であり分画は正常であった。一般生化学検査では

\*Corresponding author: 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科 [〒 605-0981 京都市東山区本町 15-749]

<sup>1)</sup> 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

<sup>2)</sup> 京都府立医科大学神経内科

<sup>3)</sup> 京都第一赤十字病院腎臓内科

<sup>4)</sup> 京都第一赤十字病院リウマチ内科

(Received March 16, 2015; Accepted May 27, 2015; Published online in J-STAGE on August 18, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000739

血清蛋白 6.3 g/dl, アルブミン 2.5 g/dl, 血清鉄 13 mg/dl, フェリチン 1 ng/ml 未満, 総鉄結合能 330 mg/dl であった。腎機能, 電解質, 甲状腺機能に異常はなかった。CRP は陰性であったが, 赤血球沈降速度 (1 時間値) は 51 mm と亢進していた。抗核抗体は 80 倍 (斑紋型) と弱陽性で, 抗 SS-A 抗体 (オクタロニー法) は 64 倍と陽性, 抗 SS-B 抗体と ANCA は陰性であった。C3 は 70 mg/dl と正常であり, C4 は 11 mg/dl と低下していた。IgG は 3,151 mg/dl と高値, IgG4 は 39.1 mg/dl と正常であった。可溶性 IL-2 受容体は 570 U/ml と軽度上昇するも, その他の腫瘍マーカーは上昇していなかった。抗 HTLV-1 抗体, 抗 HIV 抗体, 抗ガングリオシド抗体, 抗アクアポリン 4 抗体はすべて陰性であった。尿検査では潜血 1+, 蛋白 3+ であり尿蛋白定量 7,685 mg/g・Cr であった。血清 M 蛋白やクリオグロブリン, 尿中 Bence Jones 蛋白などの異常蛋白は検出されなかった。脳脊髄液検査では初圧 130 mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 1 個/ $\mu$ l, 蛋白 24 mg/dl, 糖 49 mg/dl と正常範囲であり, 入院 1 週間後の再検時も著変なかった。IgG index 0.41, ミエリン塩基性蛋白 40 pg/ml 未満, オリゴクローナル IgG バンド陰性であった。

神経伝導検査 (NCS; Fig. 1) は発症第 21 日目には右正中神経, 右尺骨神経, 右脛骨神経, 右腓腹神経にて問題なかった。しかし発症第 28 日目には右正中神経と右脛骨神経の複合筋活動電位 (CMAP) が低下し, 右腓腹神経の感覚神経活動電位 (SNAP) も軽度低下した。発症第 37 日目にはそれぞれがさらに低下し (Fig. 1A), 右尺骨神経の CMAP も正常範囲ながら軽度低下していた。伝導速度の低下や遠位潜時の延長はなかった。針筋電図 (発症第 21 日目) では右三角筋 (MMT3/5) の安静時異常電位はみられなかった。頭部 MRI/MRA で頭蓋内病変はなく, 全脊髄 MRI (ガドリニウム造影) でも脊髄内の異常信号や神経根の造影効果はみられなかった。胸腹部造影 CT で占拠性病変はなく, 全身ガリウムシンチグラフィ

でも異常集積はなかった。便潜血は陰性であり, 上部消化管内視鏡検査では慢性胃炎のみみられた。乳腺エコー, マンモグラフィ, 経膈エコーは正常であった。

入院後経過 (Fig. 2): 入院後, 四肢近位筋優位の筋力低下は徐々に進行し, 発症第 28 日目には Gowers 徴候も陽性となった。同日の NCS では軸索障害パターンを呈していた。Guillain-Barré 症候群 (GBS) の可能性を疑い, 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg: 0.4 g/kg/日×5 日間) を開始した。直後に筋力はわずかに改善し握力の回復 (右/左: 2/1.5 kg → 4/3 kg) もみられたが, IVIg 終了 3 日後より筋力低下が再び進行し, 発症第 37 日目には両肩挙上や歩行が不能となった。同日の MMT は上肢近位筋 2/2, 遠位筋 3/3, 下肢近位筋 3/3, 遠位筋 4+/4+ であった。感覚障害に悪化はなく, Romberg 徴候は陰性であった。同時期に抗 SS-A 抗体が陽性と判明し, シルマー試験での陽性所見および唾液腺生検での唾液腺周囲の著明なリンパ球浸潤所見 (Fig. 3A) と合わせて, 1999 年の厚生労働省診断基準により SjS と診断した。また, スクリーニング目的の尿検査にて重度の蛋白尿がみつきり, 当施設腎臓内科による右腎生検にて巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群と診断された (Fig. 3B)。この段階で, SjS に関連した motor dominant neuropathy と巣状糸球体硬化症の合併した病態を考え, IVIg 2 クール目とともにステロイド療法を開始した。後者ではメチルプレドニゾン (mPSL) 1 g/日の 3 日間の点滴投与にプレドニゾン (PSL) 1 mg/kg/日の経口投与を追加した (Fig. 2)。ステロイド療法直後より四肢筋力低下の進行は停止した。その後, 筋力が徐々に改善するとともに, 神経伝導検査でも CMAP と SNAP の振幅の上昇が確認された (Fig. 1B)。筋力回復と同時に蛋白尿も徐々に減少した。発症第 78 日目に四肢の軽度異常感覚のみを残し自宅退院となった。退院後は PSL を漸減でき, 症状の再発もみられていない。

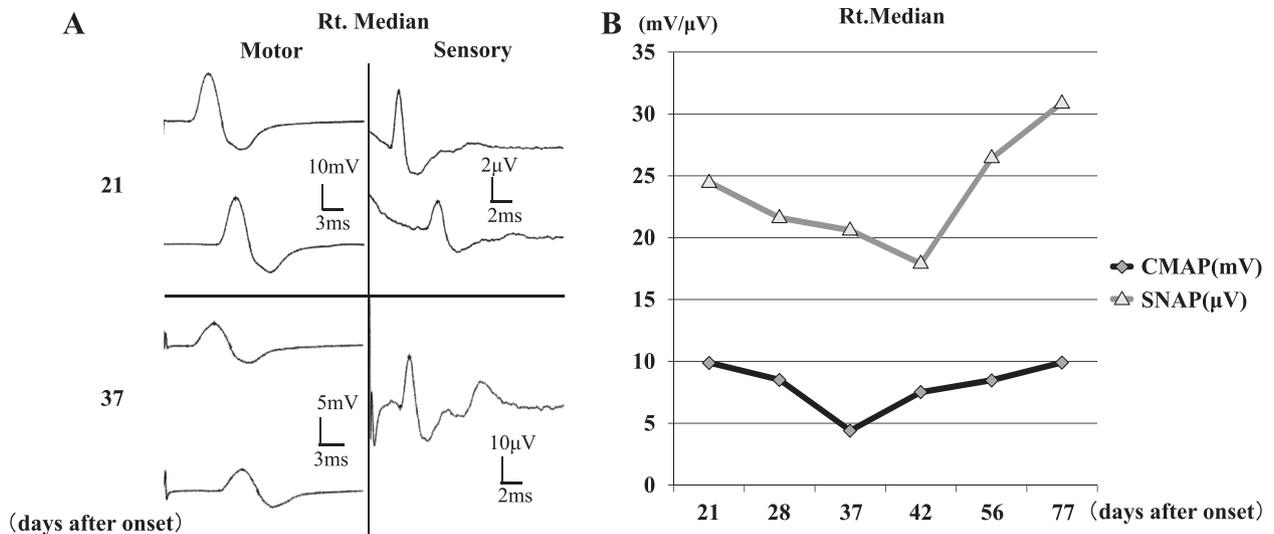


Fig. 1 Findings of the nerve conduction study (NCS) (A, B).

The waveform in NCS (A) and the transitive graph of CMAP and SNAP (B) in the right median nerve.

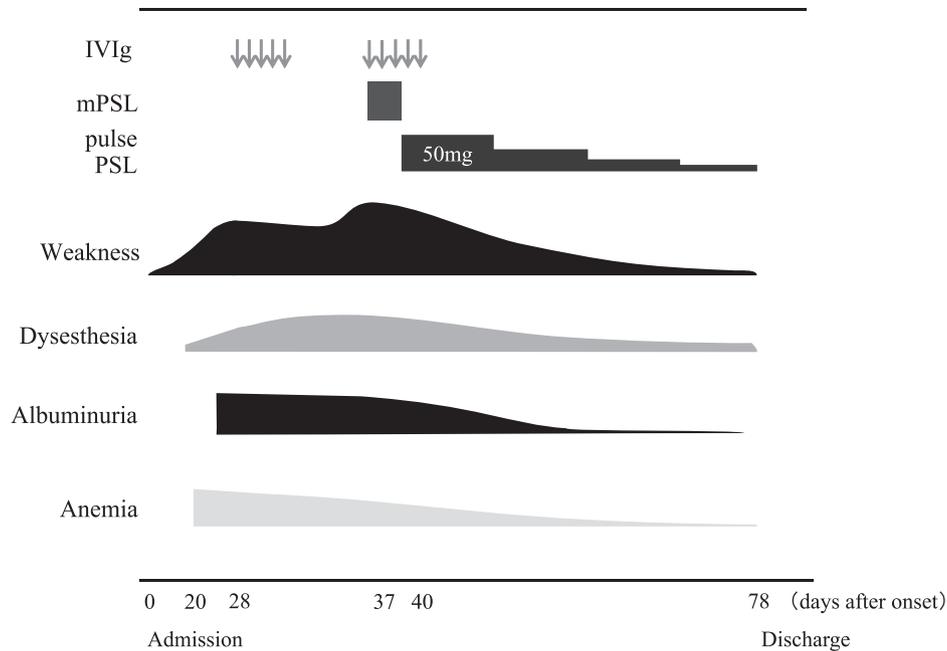


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The progression of the disease in this patient was a sub-acute course. The first IVIg therapy was slightly effective, but her symptoms progressed gradually and she eventually found it difficult to walk. After the second IVIg therapy and steroid therapy (pulse and oral administration), both neurologic symptoms and renal dysfunction improved simultaneously. IVIg, Intravenous immunoglobulin; mPSL, methylprednisolone.

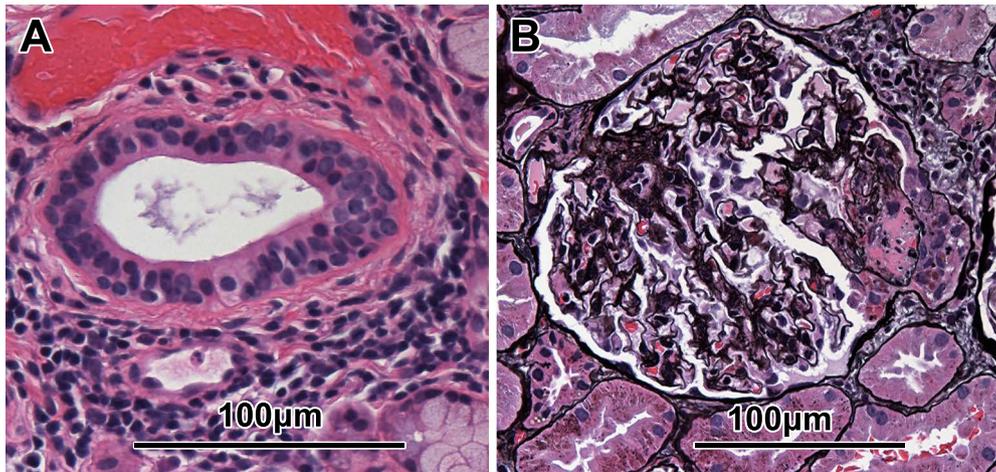


Fig. 3 Pathological results of biopsy of the salivary gland (A) and the right kidney (B).

A significant number of lymphocyte infiltrates were observed around the salivary gland (A). Segmental endocapillary proliferation and hypertrophy or hyperplasia of the glomerular visceral epithelial cells were observed at the tip of the glomerular capillary (B). (A, B: hematoxylin-eosin staining).

## 考 察

SjSは唾液腺や涙腺など外分泌腺の障害をきたす自己免疫疾患であり、リンパ球の局所浸潤による組織障害が主病態と考えられている。SjSではTリンパ球の活性化に引き続きBリンパ球が活性化し、抗SS-A抗体などの自己抗体を含むポリ

クロナールな免疫グロブリンが産生される。これらのリンパ球の相互的な活性化が外分泌腺以外の臓器にも波及し腺外病変が出現する<sup>3)</sup>。腺外病変としては末梢神経障害の報告があり<sup>1)2)</sup>、MoriはSjSの92例の検討<sup>1)</sup>にて ataxic sensory neuropathy (39%), painful neuropathy (20%), trigeminal neuropathy (16%), multiple mononeuropathy (12%), multiple cranial neuropathy

Table 1 Previous reports of motor dominant neuropathy associated with Sjögren's syndrome.

First Author	Source	Age	Sex	Course	Diagnosis by NCS	Another lesion	Effective treatment	Sural nerve biopsy	
Mochizuki H.	Internal Medicine 2002	67	F	Several months	Axonopathy	Long spinal lesion like NMO.	IVIg	Not done.	
		75	F	Several weeks	Demyelinating	Nothing specific.	IVIg	Reduced myelinated fibers without vasculitis or lymphocytic infiltration.	
Awad A.	Muscle Nerve 2010	26	M	A few days	Axonopathy	Nothing specific.	IVIg	Normal.	
Verma R.	Ann Indian Acad Neurol 2013	40	F	Two days	Axonopathy	Long spinal lesion like NMO.	mPSL pulse & oral PSL	Lymphocytic infiltration	without vasculitis.

mPSL, methylprednisolone; NCS, nerve conduction study; IVIg, Intravenous immunoglobulin; NMO, Neuromyelitis optica.

(5%), radiculoneuropathy (4%), autonomic neuropathy (3%) に分類している。しかし、その中に“motor dominant neuropathy”は含まれておらず、multiple mononeuropathy の症例でも感覚障害が主体の“sensory dominant neuropathy”の形をとり筋力低下は軽度にとどまると報告されている。よって、本症例のような motor dominant polyneuropathy を呈した SjS の報告は稀であり、PubMed 検索にて 4 症例のみであった (Table 1)。一方、SjS に伴う末梢神経障害の治療に関して、Mori ら<sup>1)</sup>は multiple mononeuropathy や multiple cranial neuropathy において 73% でステロイド療法が有効であったと報告している。Verma ら<sup>4)</sup>も SjS に関連した motor dominant axonal polyneuropathy に対するステロイド療法の有効性を報告しており、本症例でも同療法が良好な経過に寄与したと考えた。

SjS に伴う末梢神経障害の機序としては、軸索障害と脱髄の両方の報告がある (Table 1)。一般に軸索障害には血管炎による虚血が関与するが、Verma ら<sup>4)</sup>は SjS に伴う axonal polyneuropathy 症例の病理像にて、血管炎の所見ではなく神経細胞周囲の著明なリンパ球浸潤がみられたことより、神経抗原に対する自己免疫反応の機序を推測している。本症例では、神経生検による病理診断はなかったが、NCS 上は軸索障害が疑われた。ただし最遠位部での伝導ブロックの存在は否定できず、速やかな筋力回復の経過とあわせると脱髄による機序もありえた。

本症例では当初 GBS を疑っていた。Awad ら<sup>5)</sup>も“非典型的な”GBS における SjS を含めた免疫学的検索の必要性を強調している。一方、Mochizuki ら<sup>6)</sup>は慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) 様の経過で四肢の完全麻痺に至った SjS 例の腓腹神経生検において、血管炎やリンパ球浸潤はなく、大径・小径有髄線維の pathy な減少をみとめる、CIDP として矛盾しない病理像を報告している。このように、SjS に関連する末梢神経障害と GBS や CIDP を鑑別することは容易ではない。さらに subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy<sup>7)</sup> や subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy<sup>8)</sup> (いずれも SIDP) のように 4 週から 8 週にかけて四肢の筋力低下が進行し、ステロイド療法が有効な疾患も報告されている。本症例に関しては、NCS で脱髄を示唆する所見はなかったが、臨床経過は SIDP に類似しており、SjS に SIDP が合併していた

可能性も残った。しかし、本症例にて四肢脱力と蛋白尿が同時に悪化し、ともにステロイド療法に反応した経過からは、GBS や CIDP、SIDP とは異なる全身性の自己免疫機序の活性化が関与した可能性がより疑われた。加えて、血清 IgG 上昇を伴う SjS の存在と 1 クール目の IVIg に若干反応した経過からは、何らかの未知の自己抗体産生を含めた B リンパ球の活性化を伴う液性免疫の関与が推測された。ただし、本症例では IVIg 単独で病勢をおさえられておらず、2 クール目の必要性を含めて同療法の有用性は定かではなかった。

本症例の特徴としては巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群の合併があげられる。通常 SjS に伴う糸球体病変は他の膠原病合併例の報告が多いが<sup>9)</sup>、本症例には慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなどの基礎疾患はなく、原発性 SjS に関連した糸球体病変と考えた。原発性 SjS における腎病変合併の頻度は約 30% であり糸球体病変と尿管病変に大別される。その中でも糸球体病変は稀であり、Ren らの報告<sup>10)</sup>では、腎生検 41 例のうちで糸球体病変は 9 例しかなく、そのうち巣状糸球体硬化症は 2 例のみであった。本症例の腎病理所見は、巣状糸球体硬化症初期にみられるステロイド療法反応性の tip lesion 型であり、本症例での腎機能の速やかな改善にも合致した。巣状糸球体硬化症の主病態は糸球体臓側上皮細胞の障害であることが知られており、活性化 T リンパ球が放出する種々のサイトカインがその誘因の一つと推測されている<sup>11)</sup>。本症例では、ウイルス感染や薬剤などによる二次性のもの<sup>12)</sup>は否定的であり、SjS における T リンパ球の活性化が巣状糸球体硬化症の発症に関与した可能性が疑われた。また、本症例では入院前の健診にて蛋白尿の指摘はなく、末梢神経障害と腎障害が同時期に増悪していたことより、両障害とも同一機序によるものである可能性が示唆され、このことがステロイド療法導入の根拠にもなった。これらのことより、本症例の特異な motor dominant neuropathy の発症機序としては B リンパ球だけでなく、T リンパ球の活性化を含めた細胞性免疫の関与も推測された。

本症例では他臓器障害を伴う非典型的な経過を呈する motor dominant neuropathy における自己免疫疾患の検索の重要性を再認識させられた。SjS に関連する各種末梢神経障害の病態については、自己免疫機序の関与を含め未だ不明な点が多く、今後の症例の積み重ねにより明らかにしていく必要がある。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：病理診断いただいた当施設病理診断科の浦田洋二先生、抗グングリオシド抗体を測定いただいた近畿大学神経内科の楠進先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
- 2) Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:616-620.
- 3) Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B cells in Sjögren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue. *Arthritis Res Ther* 2007;9:218.
- 4) Verma R, Lalla R, Patil TB, et al. Acute myeloneuropathy: An uncommon presentation of Sjögren's syndrome. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:696-698.
- 5) Awad A, Mathew S, Katirji B. Acute motor axonal neuropathy in association with Sjögren syndrome. *Muscle Nerve* 2010;42:828-830.
- 6) Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, et al. Motor dominant neuropathy in Sjögren's syndrome: report of two cases. *Internal Medicine* 2002;41:142-146.
- 7) Hughes R, Sanders E, Hall S, et al. Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 1992;49:612-616.
- 8) Oh SJ, Kurokawa K, de Almeida DF, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2003;61:1507-1512.
- 9) 藤本 隆, 土肥和紘. シェーグレン症候群に合併する腎病変. *日臨* 1995;53:137-144.
- 10) Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:278-284.
- 11) McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115-2121.
- 12) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-382.

## Abstract

### A case of motor dominant neuropathy and focal segmental glomerulosclerosis associated with Sjögren's syndrome

Atsushi Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup>, Keisuke Imai, M.D.<sup>1)</sup>, Masashi Hamanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Takehiro Yamada, M.D.<sup>1)</sup>, Hidekazu Yamazaki, M.D.<sup>1)</sup>, Kazuma Tsuto, M.D.<sup>1)</sup>, Yukiko Tsuji, M.D.<sup>2)</sup>, Noriyuki Yamashita, M.D.<sup>3)</sup> and Masatoshi Kadoya M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Nephrology, Kyoto First Red Cross Hospital

<sup>4)</sup>Department of Rheumatology, Kyoto First Red Cross Hospital

A 49-year-old woman was admitted to our hospital with gradually progressive weakness of the limbs for about 20 days. She presented with weakness of the limbs, predominantly in the proximal portion, and slight dysesthesia of the limbs, predominantly in the distal portion. Repeated nerve conduction examination revealed axonopathy dominantly in the motor neurons. Therefore, we suspected her as having Guillain-Barré syndrome, and initiated intravenous administration of high-dose immunoglobulin. However, her symptoms progressed gradually and finally she found it difficult to walk. Her urine analysis simultaneously demonstrated albuminuria, and a kidney biopsy indicated focal segmental glomerulosclerosis. At that point, laboratory examination showed high levels of anti SS-A antibody and salivary gland biopsy revealed infiltration of a significant number of lymphocytes around the gland, which led to the diagnosis of Sjögren's syndrome. We considered the etiology of the neural and renal dysfunction as due to the inflammatory mechanism associated with Sjögren's syndrome. Therefore, we administered a second course of immunoglobulin therapy and steroid therapy, which included both pulse and oral administration. Her neurologic symptoms and albuminuria improved rapidly after steroid therapy. The present case indicates that both motor dominant neuropathy and focal segmental glomerulosclerosis can occur in patients with Sjögren's syndrome.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:732-736)

**Key words:** Sjögren's syndrome, motor dominant neuropathy, immunoglobulin therapy, steroid therapy, focal segmental glomerulosclerosis