

神経学的症候出現時に関節症状を認めない 抗 cyclic citrullinated peptides 抗体陽性のリウマチ性髄膜炎の 1 例

安部 鉄也^{1)*} 三島 一彦²⁾ 内野 晃³⁾
佐々木 惇⁴⁾ 棚橋 紀夫¹⁾ 高尾 昌樹¹⁾

要旨：症例は 84 歳女性。緩徐進行性の認知機能障害の経過中に失行が出現した。神経学的所見は認知機能障害、失行に加え左上下肢の筋力低下を認めた。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で右側頭頭頂葉の髄膜の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), diffusion weighted imaging (DWI) 高信号を認め造影効果を有し、血液検査で抗 cyclic citrullinated peptides (CCP) 抗体が高値であった。脳生検ではくも膜下腔を中心とした炎症細胞浸潤を認めた。ステロイドで加療し臨床症候、検査所見ともに改善した。全経過を通じて関節症状は認めていない。本例は慢性髄膜炎の診断治療を考える上で貴重な症例である。発症時に関節症状のないリウマチ性髄膜炎の報告は稀で、本例では特に抗 CCP 抗体が高値であり、リウマチ性髄膜炎の発症機序を考える上でも稀有な症例である。
(臨床神経 2016;56:627-632)

Key words：リウマチ性髄膜炎、関節リウマチ、抗 CCP 抗体

はじめに

関節リウマチに関連した自己抗体陽性の慢性髄膜炎はリウマチ性髄膜炎として報告されている。1954 年に Ellman¹⁾ や Maher²⁾ によって剖検で硬膜にリウマチ結節が証明され報告されたのが初で、1979 年に Markenson らによってリウマチ性髄膜炎と呼称された³⁾。Magnetic resonance imaging (MRI) で髄膜の造影効果と軟膜の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像での高信号が特徴的であるとされ、MRI の普及により近年多くの報告を認める^{4)~6)}が、関節リウマチ発症前に髄膜炎を発症した報告は少数のみである^{5)~8)}。今回われわれは発症時に関節症状を認めないが、特徴的な画像所見を認めたことからリウマチ性髄膜炎を疑い、脳生検で悪性疾患や感染症がないことを確認し、ステロイドで加療し良好な転帰を得た症例を報告する。

症 例

症例：84 歳女性。右利き

主訴：認知機能低下

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年頃から同じことを繰り返し聞くようになった。2015 年 6 月に入り電話を自分でかけられないなど今までできていた行為が出来なくなった。7 月中旬から左手の物を落とすようになり頭痛も出現した。7 月下旬に頭部 computed tomography (CT) で右頭頂部の脳浮腫を指摘され (Fig. 1) 精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長 155 cm, 体重 40 kg, 体温 36.4°C, 脈拍 65/分・整, 血圧 142/98 mmHg, 呼吸数 12 回/分。表在リンパ節腫脹や関節の変形なし。神経学的所見は, Japan Coma Scale (JCS) 1。頭痛あり, 髄膜刺激徴候なし。漢字優位の書字障害や構成失行, 着衣失行を認め, Mini Mental State Examination (MMSE) 18/30, Frontal Assessment Battery at bedside (FAB) 6/18。脳神経に異常なし。左上下肢に MMT 5-レベルの筋力低下を認め, 筋トーンス, 四肢の腱反射は正常。病的反射陰性。感覚系, 小脳系, 自律神経系に異常なし。

検査所見：血液検査では白血球数や CRP, 赤血球沈降速度を含め炎症マーカーの上昇なし。リウマトイド因子 (RF) 66 IU/ml, MMP-3 148.2 ng/ml (正常 < 17.3 ng/ml), 抗ガラク

*Corresponding author: 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科 [〒 350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1]

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科

²⁾ 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科

³⁾ 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

⁴⁾ 埼玉医科大学病院病理診断部

(Received May 18, 2016; Accepted July 21, 2016; Published online in J-STAGE on August 31, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000915

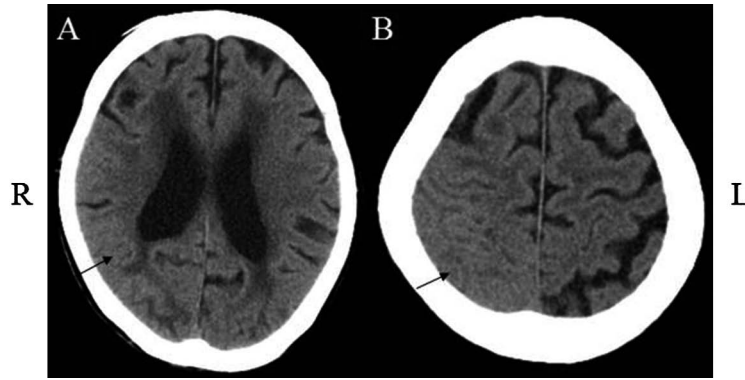


Fig. 1 Brain computed tomography on admission.

Axial images (A and B) show disappearance of sulcus and increased signal density in the right frontotemporoparietal subarachnoid space.

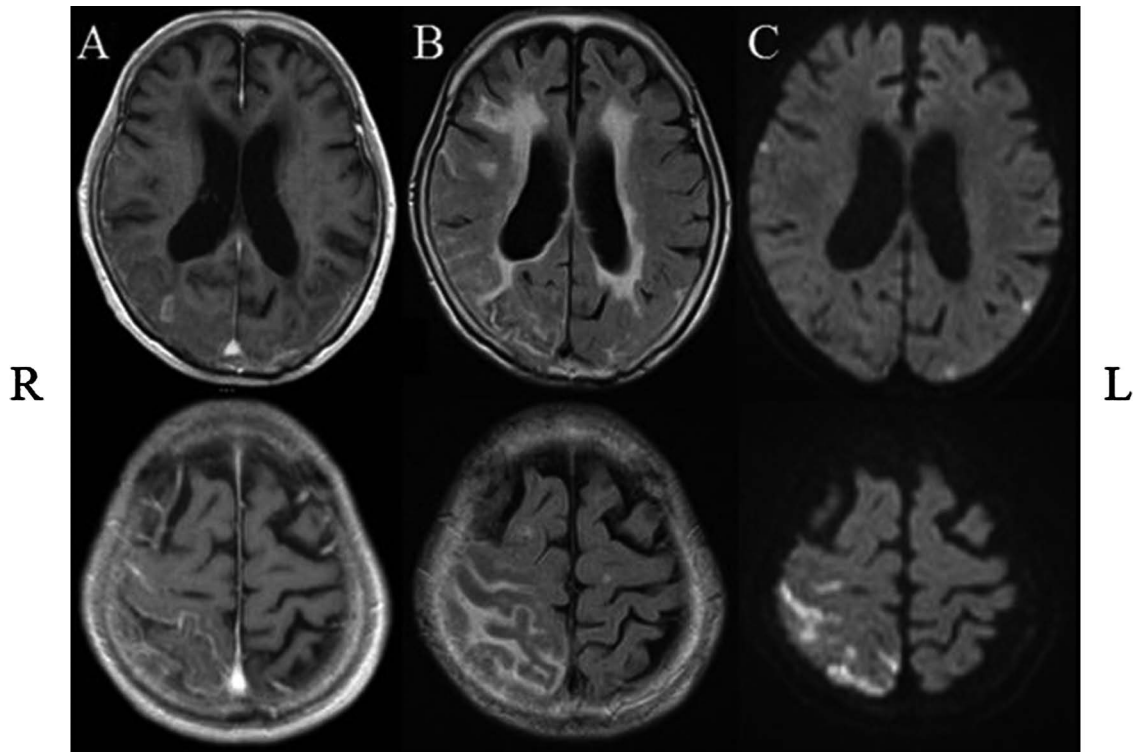


Fig. 2 Brain magnetic resonance images on admission.

Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (A: 1.5 T; repetition time (TR), 4,200 ms; echo time (TE), 81 ms) shows leptomeningeal enhancement in the right temporoparietal subarachnoid space. Axial FLAIR image (B: 1.5 T; TR, 8,000 ms; TE, 99 ms) and diffusion-weighted image (C: 1.5 T; TR, 4,200 ms; TE, 81 ms) show increased signal intensity in right temporoparietal subarachnoid space.

トース欠損 IgG 抗体 13.8 AU/ml (正常 < 6.0 AU/ml) といずれも高値で, 抗シトルリン化ペプチド(cyclic citrullinated peptides; CCP) 抗体は 1,150.0 U/ml (正常 < 4.5 U/ml) と異常高値. 各種自己抗体は陰性. ACE やリゾチームは正常. sIL-2R 640 U/ml と高値であったが, その他腫瘍マーカーは陰性. プロカルシトニンや β-D グルカンの上昇はなく, HSV 抗体, HIV 抗体, T-spot-TB, アスペルギルス抗原, クリプトコッカス抗体は陰

性で, VZV 抗体は既感染パターン. 脳脊髄液検査では細胞数 7/3/μl (単核球 100%), 蛋白 43 mg/dl と軽度上昇. ミエリン塩基性蛋白 40 pg/ml 以下で, オリゴクローナルバンド陰性. 脳脊髄液中の IL-6 の上昇はなく, 抗 CCP 抗体は 19.3 U/ml と検出され, 抗体価指数 (脳脊髄液中抗 CCP 抗体価 / 血清抗 CCP 抗体価) / (脳脊髄液中 IgG / 血清 IgG) は 2.46 (基準値 < 1.3) であった. 脳脊髄液細胞診で異型細胞認めず, 喀痰や血液,

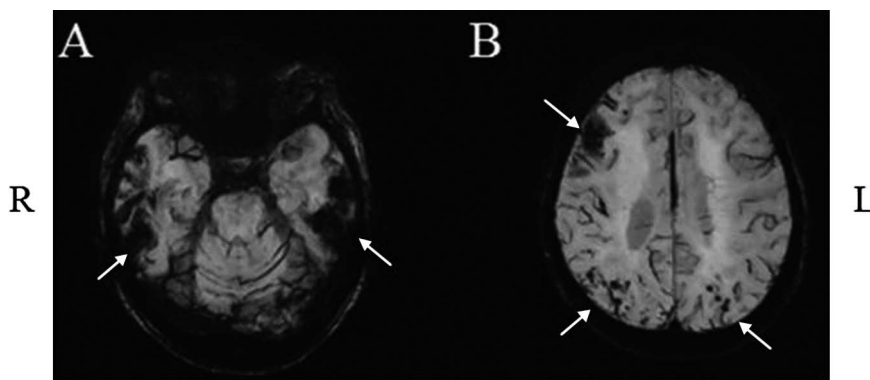


Fig. 3 Head magnetic resonance image on day 17.

Axial susceptibility-weighted images (A and B: 3.0 T; TR, 21.01 ms; TE, 32.52 ms) show decreased signal intensity in the right frontal lobe and bilateral temporal and parietal lobes.

脳脊髄液の一般細菌・真菌・抗酸菌培養は陰性。入院当日に施行した頭部MRIでは右側頭頭頂葉，左後頭葉のくも膜下腔がFLAIRやdiffusion weighted Imaging (DWI)で高信号を呈し，同部位はガドリニウム (Gd) 造影後T₁強調画像で造影効果を伴っていた (Fig. 2)。右前頭葉と両側側頭葉，両側頭頂葉に susceptibility weighted imaging (SWI) で低信号が散在していた (Fig. 3)。全身造影CTではリンパ節腫脹や腫瘍はなく，CT angiographyで脳血管に異常なし。

入院後経過: 高次脳機能障害の増悪を認め，入院第30病日にはMMSE 16/30, FAB 5/18と低下した。頭部MRI所見でリウマチ性髄膜炎に特徴的とされている片側テント上の髄膜の脳溝に沿ったGd増強効果を有すFLAIR, DWIでの高信号を認めたことからリウマチ性髄膜炎を鑑別疾患の筆頭と考えたが，真菌や結核感染，悪性リンパ腫や髄膜癌腫症の可能性を否定するために第35病日に右頭頂葉から脳生検を施行した。術中所見では，病変部硬膜に付着する黄白色の構造物を認めた (Fig. 4)。組織所見では，くも膜下腔や一部脳実質に炎症細胞の浸潤を認めた。炎症細胞はCD3やCD4陽性のリンパ

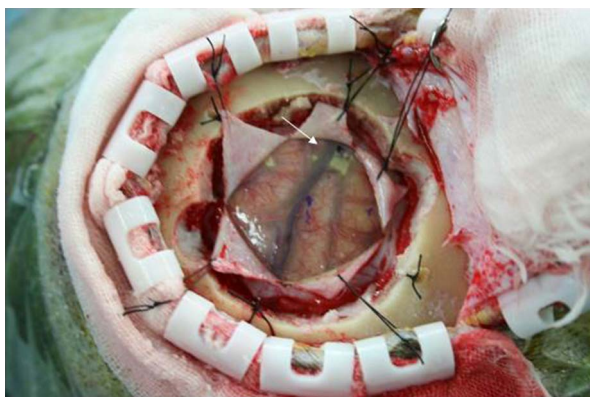


Fig. 4 Intraoperative photograph of the parietal lobe.

Intraoperative photograph demonstrates an ill-defined, firm, and yellow-white lesion on the surface of the right parietal cortex.

球やCD68陽性マクロファージ，CD138陽性形質細胞の混在であったが，単クローン性や核異型性を認めなかった (Fig. 5)。内弾性板の保たれた正常血管を多く認めたが，ごく一部血管壁に炎症細胞の浸潤を認めた (Fig. 5)。一部の脳表血管や脳実質の小血管の外膜直下から中膜が抗Aβ40抗体，抗Aβ42抗体反応性を有し，アミロイド血管症を認めた。また，脳実質に抗Aβ42抗体陽性の老人斑を認めたが，Aβを貪食したマクロファージは認めなかった (Fig. 5)。感染症や悪性腫瘍を示唆する所見はなく，第36病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg×3日間) を開始し，第39病日からプレドニゾロン (PSL) 30 mg/日の内服を開始した。高次脳機能障害は速やかに改善し第70病日にはMMSE 20/30, FAB 8/16まで改善し，頭部MRIでは軟膜のGd増強効果は消失した。PSLを5 mg/週のペースで漸減した。血液検査でRF，抗CCP抗体は低下したが依然高値でありPSL 15 mg/日を維持量とし第134病日に転院した。

考 察

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) でみられる神経系の合併症は多岐にわたり，末梢神経障害がよく知られている⁹⁾。中枢神経系への合併症としては，環軸椎亜脱臼による頸髄病変や髄膜炎，肥厚性硬膜炎，辺縁系脳炎，脳症，静脈洞血栓症などを来しうる。特にMRI画像が広く普及した近年，リウマチ性髄膜炎の報告が増えてきている^{4)~6)}。本例もリウマチ性髄膜炎に特徴的な髄膜のGd増強効果を有するFLAIR, DWI高信号を認め，リウマチ性髄膜炎を疑い精査し早期にステロイドで加療しえたことで良好な転帰をえた。

過去に病理学的検討のなされているリウマチ性髄膜炎の報告は本例を含め49例ある⁸⁾。年齢は32歳から89歳で，臨床症状は脳神経障害・神経学的巣症状が最も多く (50%)，意識障害・高次脳機能障害 (38%)，痙攣発作 (33%)，頭痛 (23%) と続く。血液検査で炎症マーカーの上昇を認める例もあるが，本例のように正常であることも多い。脳脊髄液検査も細胞数

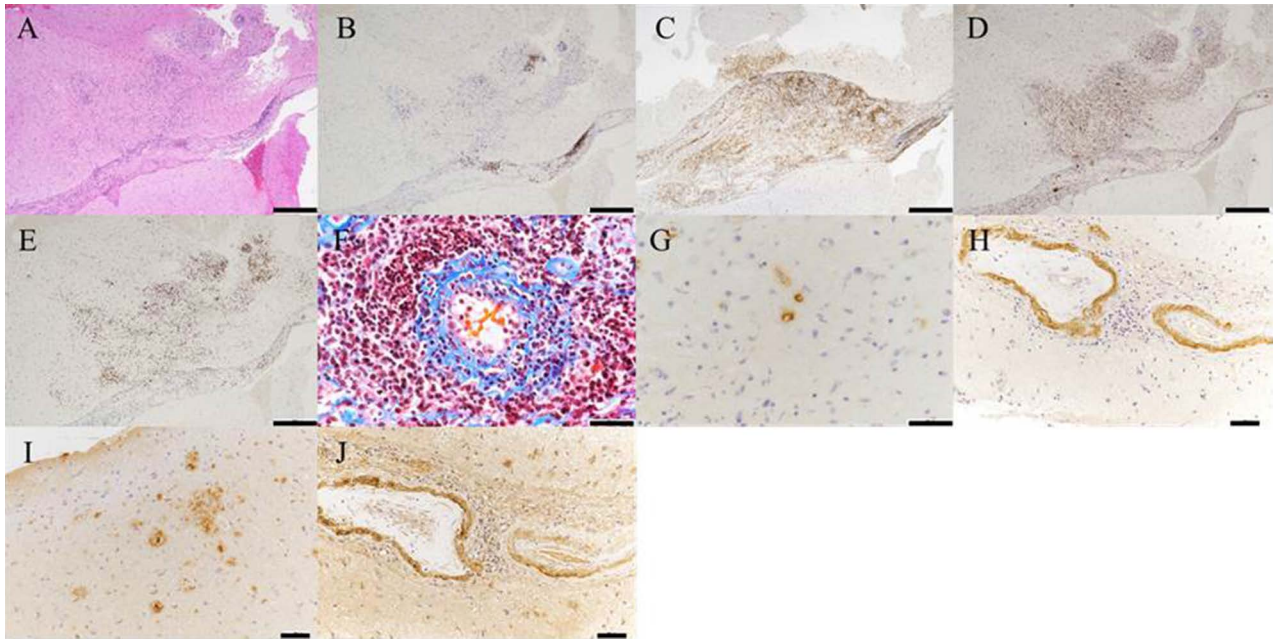


Fig. 5 Photomicrographs of biopsied sections of the parietal lobe.

A. Hematoxylin and eosin stain. A necrotic area was present in the cerebral cortex. There were inflammatory cells in the parenchyma and subarachnoid space. B. CD3-immunoreactive T-lymphocytes were seen. C. CD20-immunoreactive B-cells were present. D. CD68-immunoreactive macrophages were seen. E. CD138-immunoreactive plasma cells were also present. F. Masson trichrome stain. A leptomeningeal vessel shows inflammatory cell infiltration in the vessel walls. Parenchymal (G, I) and leptomeningeal vessel (H, J) walls were immunoreactive for monoclonal antibodies raised against A β 40 (G, H) and A β 42 (I, J). Some A β 42-immunoreactive deposits were present in the parenchyma, suggesting diffuse plaques. Scale bars = 500 μ m (A-F) and 50 μ m (G-J).

の増加や蛋白の上昇を認めない報告も多く非特異的である。脳脊髄液中の IL-6 が疾患活動性と相関するという報告がある¹⁰⁾が、本例のように必ずしも急性期に上昇を認めるわけではない。49 例のうち半数は関節リウマチの罹病期間が 10 年を超えており髄膜炎診断時に関節症状のない報告は少ない (6/49 例)^{5)~8)}。本例を除く 5 例全てで経過中に関節症状を発病しており、ステロイド漸減に伴い関節炎を発症した報告もあることから PSL の内服を継続することとした⁶⁾。

本例では特に抗 CCP 抗体が異常高値であった。抗 CCP 抗体の結果が記載されている報告は 9/49 例で、そのうち 8 例が抗 CCP 抗体陽性である^{5)~8)11)~13)}。抗 CCP 抗体は関節リウマチの診断補助のみならず治療反応マーカーとしても有用とされているが、本例においてもステロイド加療後に抗 CCP 抗体は減少し、過去にも同様の報告を認めることから⁶⁾リウマチ性髄膜炎においても疾患活動性と相関していると考えられる。また、抗体価指数は 1.3 を超えると髄腔内抗体産生を示すとされているが¹⁴⁾、本例では抗 CCP 抗体の抗体価指数が 2.46 と高値であった。抗 CCP 抗体の抗体価指数が高値であったという報告は今までになく抗 CCP 抗体の抗体価指数はリウマチ性髄膜炎と診断する一助となる可能性が高い。なお、前述のリウマチ性髄膜炎が関節症状に先行し発症した 6 例のうち 5 例で抗 CCP 抗体が測定されているが、1 例⁵⁾のみ抗 CCP 抗体は陰性であった。抗 CCP 抗体と髄膜炎との直接の

関連を明らかにすることはできていないが、慢性髄膜炎においては関節症状がなくとも積極的に抗 CCP 抗体を測定することは、本例のような症例の発見、ひいては病態解明につながるものと考えられた。

リウマチ性髄膜炎の病理学的所見は、髄膜・くも膜下腔の炎症細胞浸潤 (83%)、リウマチ結節 (56%)、血管炎 (38%) を特徴とする⁸⁾。リウマチ結節を認めれば確定診断につながるが、その検出頻度は高くなく、本例でも検出できていない。しかしながら、真菌感染や結核感染、髄膜癌腫症や悪性リンパ腫は血液検査や脳脊髄液検査、画像検査のみで必ずしも除外できず、本例のように全身状態が許せばステロイド加療前に脳生検を考慮すべきである。リウマチ性髄膜炎で認める炎症細胞は本例と同様に T 細胞系優位のリンパ球や形質細胞、マクロファージの混在と報告されており、リウマチ性髄膜炎として矛盾しない病理所見であった⁸⁾。また、本例ではアルツハイマー型認知症を疑う病理所見を併発していたことも特徴的であった。病理学的にアミロイド血管症を認めた報告は過去に 1 例のみである¹⁵⁾。本例では SWI で両側頭頂葉に微小出血を認めたことからアミロイド血管症による微小出血と考えた。しかし、生検組織において、マクロファージによるアミロイドの貪食像やアミロイドが沈着する血管での明瞭な血管炎がないことから、アミロイド血管症に伴う血管炎が本例の病態の中核をなしていたとは考えていない。

抗 CCP 抗体は環状シトルリン化ペプチドに対する自己抗体であるが、アルツハイマー型認知症患者の脳でシトルリン化ペプチドが異常に蓄積し、病状の進行程度に応じてその量が増加することが知られている¹⁶⁾。2003年に関節リウマチの疾患感受性遺伝子として peptidylarginine deiminase type4 (PADI4) が本邦より初めて報告され¹⁷⁾、様々な疾患の遺伝学的解析と併せて関節リウマチとの特異的な関連が示唆されている。PADI4の増加に伴って過剰なシトルリン化された抗原が産生されることで、結果として抗 CCP 抗体が誘導されるといった仮説が提唱されている¹⁷⁾¹⁸⁾。一方で、神経系ではシトルリン化は神経軸索の絶縁作用をもたらすミエリン鞘の形成に重要な役割を果たしている。中枢神経系には PADI2 が多く発現していることから PADI2 の発現をアルツハイマー型認知症脳と非アルツハイマー型認知症脳と比較した結果、アルツハイマー型認知症脳で優位に PADI2 の発現が亢進していたという報告があり¹⁶⁾、シトルリン化ペプチドは本例でリウマチ性髄膜炎とアルツハイマー型認知症が併発していたことや疾患の発症契機を考える上で密接に関連している可能性がある。

本例のように関節症状を伴っていない場合をリウマチ性髄膜炎と呼称すべきかどうかは今後の検討を要するが、少なくとも本例のような臨床症候、特徴的な画像所見を認めた際には、関節症状がなくともリウマチ性髄膜炎を念頭におくことが重要である。特に、抗 CCP 抗体は疾患活動性を反映している可能性が高く、リウマチ性髄膜炎の病態を明らかにする上でも有用なマーカーである。また、関節リウマチを発症していない例では将来的に発症する可能性もありステロイドの漸減には慎重であるべきと考えられた。

本報告の要旨は、第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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

- Ellman P, Cudkowicz L, Elwood JS. Widespread serous membrane involvement by rheumatoid nodules. *J Clin Pathol* 1954;7:239-244.
- Maher JA. Dural nodules in rheumatoid arthritis; report of a case. *AMA Arch Pathol* 1954;58:354-359.
- Markenson JA, McDougal JS, Tsairis P, et al. Rheumatoid meningitis: a localized immune process. *Ann Intern Med* 1979; 90:786-789.
- Agildere AM, Tutar NU, Yücel E, et al. Pachymeningitis and optic neuritis in rheumatoid arthritis: MRI findings. *Br J Radiol* 1999;72:404-407.
- Starosta MA, Brandwein SR. Clinical manifestations and treatment of rheumatoid pachymeningitis. *Neurology* 2007;68: 1079-1080.
- Kim HY, Park JH, Oh HE, et al. A case of rheumatoid meningitis: pathologic and magnetic resonance imaging findings. *Neurol Sci* 2011;32:1191-1194.
- Jones SE, Belsley NA, McLoud TC, et al. Rheumatoid meningitis: radiologic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2006;186:1181-1183.
- Magaki S, Chang E, Hammond RR, et al. Two cases of rheumatoid meningitis. *Neuropathology* 2015;8:10.
- Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int* 2008;28:951-957.
- Kato T, Hoshi K, Sekijima Y, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:475-480.
- Schmid L, Müller M, Treumann T, et al. Induction of complete and sustained remission of rheumatoid pachymeningitis by rituximab. *Arthritis Rheum* 2009;60:1632-1634.
- Koide R, Isoo A, Ishii K, et al. Rheumatoid leptomenigitis: rare complication of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28: 1117-1119.
- Krysl D, Zamecnik J, Senolt L, et al. Chronic repetitive nonprogressive epilepsy partialis continua due to rheumatoid meningitis. *Seizure* 2013;22:80-82.
- Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184: 101-122.
- Ramos M, Mandybur TI. Cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1975;32:271-275.
- Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, et al. Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2005;80:120-128.
- Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395-402.
- Klareskog L, Ronnelid J, Lunberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008;26:651-675.

Abstract**A case of anti-cyclic citrullinated peptides antibody positive rheumatoid meningitis without arthritis at the onset of neurological symptoms**

Tetsuya Abe, M.D.¹⁾, Kazuhiko Mishima, M.D., Ph.D.²⁾, Akira Uchino, M.D., Ph.D.³⁾,
Atsushi Sasaki, M.D., Ph.D.⁴⁾, Norio Tanahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaki Takao, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical University International Medical Center

²⁾Department of Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center

³⁾Department of Radiology, Saitama Medical University International Medical Center

⁴⁾Department of Pathology, Saitama Medical University Hospital

We report an 84-year-old woman with rheumatoid meningitis. She developed weakness in her muscles and became cognitively impaired. However, physical examination revealed no evidence of rheumatoid arthritis. Levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were elevated. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed hyperintense lesions in the frontotemporoparietal subarachnoid space on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Leptomeningeal enhancement was also evident on gadolinium-enhanced T₁-weighted images. We suspected rheumatoid meningitis. A brain biopsy was performed and methylprednisolone pulse therapy was started. Subsequently, her symptoms and MRI findings rapidly improved.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:627-632)

Key words: rheumatoid meningitis, rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibody
