

## 症例報告

## 関節症状を認めない高齢発症のリウマチ性髄膜炎が疑われた 1 例

吉良 雄一<sup>1)2)</sup> 柴田 憲一<sup>1)\*</sup> 稲水佐江子<sup>1)2)</sup>  
 中垣 英明<sup>1)</sup> 長野 祐久<sup>1)</sup>

要旨：症例は 93 歳の男性。意識障害で救急受診した。入院後に意識は改善したが、右上肢に振戦様の不随意運動を認めた。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で左前頭頭頂葉のくも膜下腔は diffusion weighted imaging (DWI) と fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) で高信号を呈し、ガドリニウム (Gd) 造影で軟膜を主体に増強効果がみられた。関節リウマチの既往はなく、関節痛や腫脹もないが、rheumatoid factor (RF)、抗 cyclic citrullinated peptides (CCP) 抗体が高値だった。リウマチ性髄膜炎を疑い、ステロイドで加療したところ、不随意運動は改善し、MRI における髄膜病変の信号強度は低下した。関節症状を欠き、超高齢発症であることから、貴重な症例と考えられた。本症は MRI 所見が特徴的で、ステロイドが有効であることから、早期の治療が可能と思われた。

(臨床神経 2019;59:520-524)

Key words：リウマチ性髄膜炎、関節リウマチ、抗 CCP 抗体、MRI

## はじめに

リウマチ性髄膜炎は、関節リウマチの中樞神経系合併症の一つで、主に脳軟膜に炎症をきたす病態と考えられている<sup>1)</sup>。神経学的所見は多彩であり、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で diffusion weighted imaging (DWI) と fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) において、局所の大脳半球のくも膜下腔に高信号域を認め、同部位の軟膜はガドリニウム (Gd) 造影で増強効果を伴う。これらは本症に特徴的な所見であり、早期の診断に有効である。MRI の普及により近年報告が増加しており<sup>2)</sup>、発症時点で関節症状を認めない例も報告がある<sup>3)~7)</sup>。本例も関節症状を認めていないが、MRI での特徴的な画像所見から本症を疑い、腫瘍や感染症などを除外し、ステロイド治療により良好な転帰を得た。93 歳という高齢発症であり関節症状を認めない点からも、病態解明における症例蓄積の重要性を考慮し報告する。

## 症 例

症例：93 歳男性

主訴：意識障害

既往歴：高血圧症、前立腺肥大症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017 年 12 月下旬に自室で倒れているところを家族が発見し、救急搬送された。来院時、直腸温 26.1°C、脈拍 17 回/分・不整、末梢血圧は測定不能であった。復温によりバイタルサインは安定し、低体温症に陥った原因の精査目的に入院した。

入院時現症：身長 150 cm、体重 49 kg、体温 36.8°C、脈拍 79 回/分・整、血圧 127/69 mmHg。胸部腹部に異常所見はなく、関節の変形や腫脹はなかった。神経学的所見として Japan Coma Scale (JCS) 10 の意識障害を認めた。脳神経、運動、感覚に異常所見はなく、項部硬直はなかった。

検査所見：血液検査は CRP 2.01 mg/dl、赤血球沈降速度 (1 時間値) 50 mm と炎症反応の上昇を認めた。その他の血算、生化学、凝固系は正常であった。Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) は 382 U/ml と正常範囲内、CEA と CA19-9 も陰性であった。甲状腺機能は TSH 0.86 μIU/ml、free T4 0.88 ng/dl と正常で、抗 thyroglobulin (Tg) 抗体は 10 IU/ml 以下であり、抗 thyroid peroxidase (TPO) 抗体は 17 U/ml (基準値 16 U/ml) とごく軽度の上昇がみられた。Rheumatoid factor (RF) 223 IU/ml (基準値 15 IU/ml 以下)、抗 cyclic citrullinated peptides (CCP) 抗体 306 IU/ml (基準値 4.5 IU/ml 未満) と上昇していた。抗核抗体は 80 倍で、cytoplasmic antineutrophil

\*Corresponding author: 地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院脳神経内科〔〒 812-0046 福岡市博多区吉塚本町 13 番 1 号〕

<sup>1)</sup> 地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 九州大学大学院医学研究院神経内科学

(Received March 7, 2019; Accepted May 28, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001296

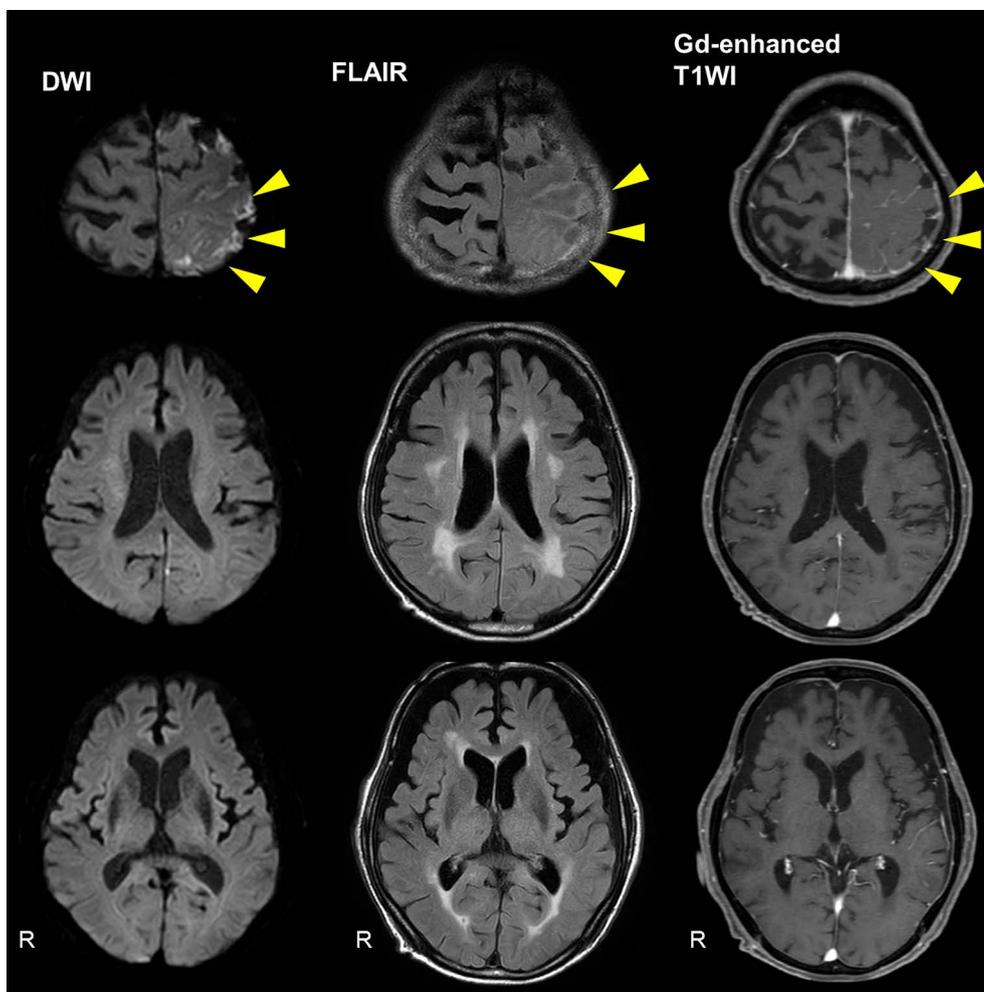


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging (MRI) on day 5.

The diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed hyperintensity of the subarachnoid space in the left frontal and parietal lobes. Gadolinium (Gd) enhanced T<sub>1</sub> weighted image (T<sub>1</sub>WI) showed the pia mater enhancement. (DWI: TR 3,962/TE 88, FLAIR: R 10,000/TE 120, Gd-enhanced T<sub>1</sub>WI: TR 4.59/TE 1.98).

cytoplasmic antibody (C-ANCA) と myeloperoxidase ANCA (P-ANCA) はいずれも 1.0 U/ml 未満と陰性であり、IgG4 は 39.1 mg/dl と上昇はみられなかった。T-SPOT は陰性であり、細菌培養は陰性だった。髄液検査では、初圧 150 mmH<sub>2</sub>O、細胞数 3 個/mm<sup>3</sup> (多形核球 2 個/mm<sup>3</sup>)、蛋白 68 mg/dl、糖 64 mg/dl (同時血糖 61 mg/dl) であり、抗酸菌を含む細菌培養は陰性であり、細胞診では悪性細胞は認めなかった。なお、手指と足趾のレントゲンでは、関節裂隙の狭小化や関節面の破壊はみられず、整形外科を受診したが関節リウマチは否定的であった。頭部 MRI では、左前頭頭頂葉のくも膜下腔が FLAIR や DWI で高信号を呈し、同部位直下の軟膜は Gd 造影 T<sub>1</sub> 強調像で増強されていた (Fig. 1)。上部・下部消化管内視鏡検査および頸部～骨盤造影 CT では、腫瘍性病変はみられなかった。

入院後経過：頭部 MRI で異常信号を呈する病変に対して、リウマチ性髄膜炎を疑い、結核を含む細菌感染、ANCA 関連血管炎、橋本脳症、IgG4 関連疾患、癌性髄膜炎、悪性リンパ

腫を鑑別に挙げた。感染症は、血液と髄液の培養が陰性であったことから否定的であり、血管炎としては ANCA の上昇がみられなかった。橋本脳症としては抗 Tg 抗体の上昇はなく抗 TPO 抗体がごく軽度上昇していた。IgG4 関連疾患は IgG4 の上昇がなく否定的であった。腫瘍性疾患は、sIL-2R を含めて腫瘍マーカーの上昇はなく、髄液の細胞診で悪性細胞がみられないこと、頸部から骨盤の造影 CT と消化管内視鏡検査で有意な所見を認めないことに加え、発症から 2 年以上経過した 2019 年 5 月も MRI 所見の増悪を認めないことから否定的と考えた。以上より、前述の鑑別疾患が否定的であること、特徴的な MRI 画像所見と RF 高値、抗 CCP 抗体高値であることから、リウマチ性髄膜炎の可能性が高いと考えられた。手指や足趾の関節の変形や腫脹はなく、同部位のレントゲン検査でも異常はみられなかった。復温により意識は徐々に改善し、入院 3 日目には、認知機能低下があるものの JCS 2 となり、発症前と同程度まで改善した。また、車椅子

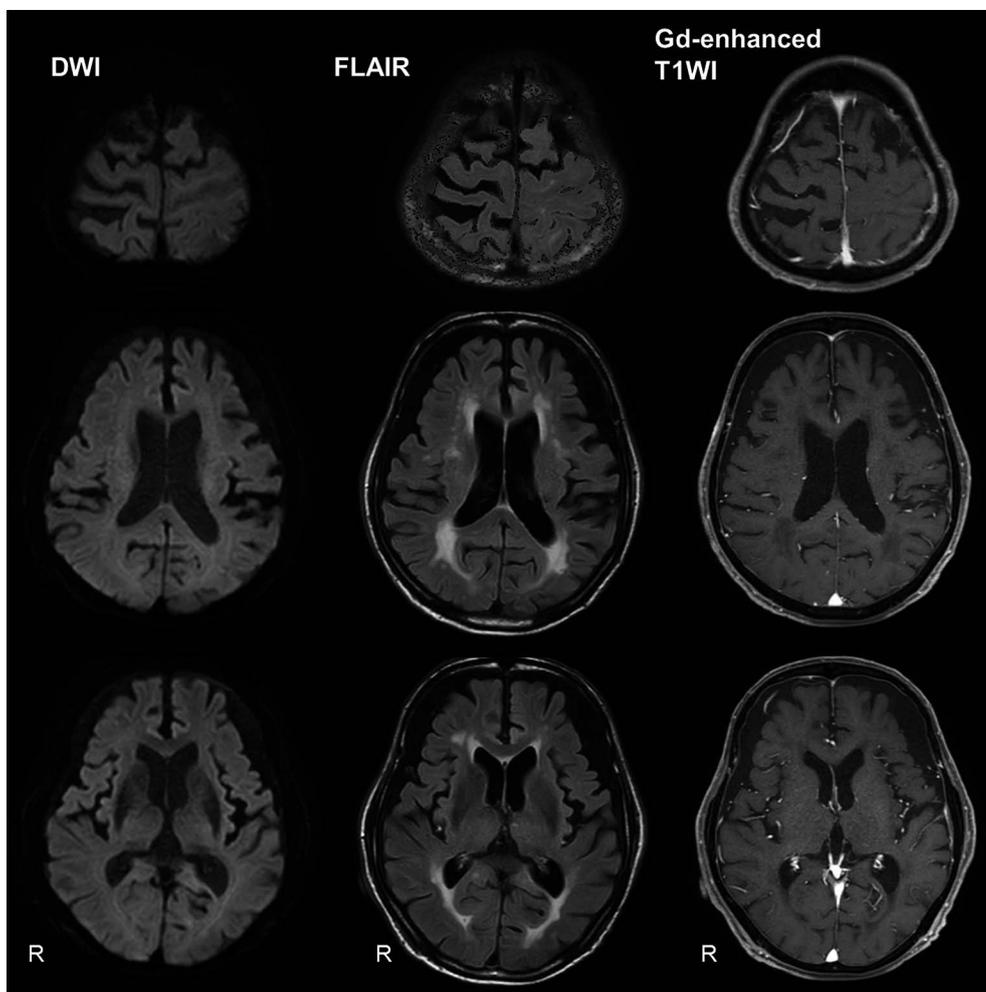


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) eight months after hospitalization.

Hyperintensity of the subarachnoid space in the left frontal and parietal lobes on diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) were alleviated. Gadolinium (Gd) enhanced T<sub>1</sub>WI also showed improvement of the enhancement of the pia mater. (DWI: TR 3,739/TE 88, FLAIR: TR 10,471/TE 120, Gd-enhanced T<sub>1</sub>WI: TR 4.62/TE 1.95).

での移動や介助で食事の経口摂取も可能になった。入院34日目から右上肢の安静時および運動時に振戦様の不随意運動がみられた。脳波検査では明らかでないかん性異常波を認めなかったもののリウマチ性髄膜炎によるけいれんの可能性を考え、レベチラセタム 500 mg/日の内服を開始し、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500 mg/日、3日間）と後療法を行った。93歳と高齢であることを考慮し、ステロイドパルスは 500 mg/日とした。不随意運動の頻度は速やかに減少し、入院43日目にはみられなくなった。今回の入院の契機となった意識障害についても、リウマチ性髄膜炎に伴う症候性てんかんにより、意識障害をきたし、低体温症に至った可能性があると考えられた。プレドニゾロンの内服は漸減中止し、入院67日目で転院した。退院時の抗 CCP 抗体は 199 IU/ml と改善傾向であった。その後も当科外来で定期的な経過観察をしているが、関節症状の出現や意識消失、けいれんの再発はなく、介助があれば杖歩行が可能になっている。

発症8か月後の抗 CCP 抗体は 178 IU/ml とさらに低下しており、頭部 MRI では DWI と FLAIR 高信号及び造影効果の改善を認めている (Fig. 2)。

## 考 察

リウマチ性髄膜炎は関節リウマチの中枢神経系合併症の一つである。その病態は、病理学的に脳軟膜における血管周囲の非特異的な炎症細胞の浸潤と考えられている<sup>1)8)</sup>。症状は、頭痛、痙攣、片麻痺、認知機能の低下、意識障害など多彩であり、神経学的所見から本症を疑うことは難しい<sup>9)</sup>。

一方、MRI 所見は特徴的であり、MRI が普及している近年、リウマチ性髄膜炎の報告例が増加している<sup>2)</sup>。FLAIR、DWI で片側大脳半球のくも膜下腔に高信号を認め、Gd 造影では同部位の軟膜は増強効果を示す。過去に報告されているリウマチ性髄膜炎のうち、MRI で評価された症例の多くで同様の

MRI 画像所見を呈していた<sup>6)7)9)~12)</sup>。これは、炎症細胞の浸潤により高密度のタンパクが集積するため、DWI, FLAIR で高信号を呈すると考えられている<sup>8)13)</sup>。脳生検では、脳軟膜へのリンパ球浸潤、血管炎、リウマチ結節が特徴的な所見であるが、全てを認める症例は稀である<sup>14)</sup>。生検によって髄膜やくも膜下腔にリウマチ結節がみられれば確定診断につながるが、その検出頻度は56%と報告されており<sup>6)</sup>、本例は超高齢であることから周術期の合併症リスクが高いと考えて生検は行わなかった。リウマチ性髄膜炎は、発症時点で関節リウマチに罹患している症例が多いが、本例のように発症時に関節症状を認めない報告もある<sup>3)~7)</sup>。関節リウマチの既往がなくとも特徴的なMRI画像所見から本疾患を疑う必要がある。

本例は93歳と高齢であり、これは我々が渉猟しえた過去の報告の中でも最高齢である<sup>6)9)~12)15)</sup>。60歳以上で発症した関節リウマチはelderly onset rheumatoid arthritis (EORA)に分類される。一般的に関節リウマチは若年発症が多いとされているが、近年、関節リウマチの高齢発症が増加している。Imanakaらの報告では、1960~65年では関節リウマチの平均発症年齢は37.5歳であったのに対し、1985年~90年では46.9歳と高齢化し、EORAも増加傾向にある<sup>16)17)</sup>。今後、高齢発症のリウマチ性髄膜炎が増加する可能性も考えられる。

血液検査では、炎症反応の上昇を認める例もあるが、正常であることも多い<sup>15)</sup>。本例は関節リウマチの既往はないが、炎症反応の軽度上昇を認め、抗CCP抗体が高値であった。過去に報告されているリウマチ性髄膜炎の中で、抗CCP抗体が測定されている症例のほとんどで抗CCP抗体が高値であった<sup>6)7)9)10)12)</sup>。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り、関節リウマチに特異的なマーカーである。シトルリンは、ペプチド中のアルギニンがpeptidylarginine deiminase (PAD)により酵素的に修飾されたタンパク質の総称である<sup>18)</sup>。生体内には遺伝子の異なる5種類のPADアイソフォーム (PAD1, PAD2, PAD3, PAD4, PAD6) が存在し、全ゲノム疾患関連遺伝子解析により関節リウマチの発症にはPAD4が関与していることが明らかにされた<sup>19)</sup>。中枢神経系ではPAD2が多く発現し、アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞に不活性化状態で存在し<sup>20)</sup>、ミエリン塩基性タンパク質 (Myelin basic protein; MBP) がシトルリン化を受け、ミエリン鞘の形成が行われている<sup>21)</sup>。関節リウマチ患者の多くにシトルリン化されたMBPに対する自己抗体が高率に認められるという報告もあり<sup>22)</sup>、関節リウマチの中枢神経系合併症であるリウマチ性髄膜炎の発症にシトルリン化の異常が関与している可能性が考えられる。

本例は、特徴的な画像所見からリウマチ性髄膜炎を疑い、ステロイドによる加療で良好な結果を得た。関節リウマチの既往がなくともMRIで特徴的な画像所見から本症を疑うことが重要である。また、93歳という高齢発症は、過去の報告の中でも最高齢であり、症例の蓄積の重要性を考慮し報告した。

※著者全員に本論文に関連し、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) Servioli MJ, Chugh C, Lee JM, et al. Rheumatoid meningitis. *Front Neurol* 2011;2:84.
- 2) Padjen I, Mayer M, Habek M, et al. Redefining a diagnosis: from meningeal plasma cell granuloma to rheumatoid meningitis. Report of a patient follow-up. *Neurol Sci* 2015;36:1047-1048.
- 3) Agildere AM, Tutar NU, Yucel E, et al. Pachymeningitis and optic neuritis in rheumatoid arthritis: MRI findings. *Br J Radiol* 1999;72:404-407.
- 4) Starosta MA, Brandwein SR. Clinical manifestations and treatment of rheumatoid pachymeningitis. *Neurology* 2007;68:1079-1080.
- 5) 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.
- 6) 安部鉄也, 三島一彦, 内野 晃ら. 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. *臨床神経* 2016;56:627-632.
- 7) 川端雄一, 宮地洋輔, 仲野 達ら. 脳脊髄液抗ガラクトースIgG抗体が陽性であった関節リウマチ未発症の無菌性髄膜炎の1例. *臨床神経* 2015;55:904-908.
- 8) Jones SE, Belsley NA, McLoud TC, et al. Rheumatoid meningitis: radiologic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2006;186:1181-1183.
- 9) 山下和哉, 寺崎泰和, 坂口 学ら. 全身痙攣で発症し、頭部MRIが診断に有用であったリウマチ性髄膜炎の1例. *臨床神経* 2015;55:926-931.
- 10) Tsuzaki K, Nakamura T, Okumura H, et al. Rheumatoid meningitis occurring during etanercept treatment. *Case Rep Neurol Med* 2017;2017:7638539.
- 11) Saego S, Stroberg E, Mettig A. Rheumatoid meningitis associated with infliximab. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016;29:204-206.
- 12) 森本 悟, 高尾昌樹, 櫻井圭太ら. ステロイド療法が著効した慢性髄膜炎の1例—リウマチ性髄膜炎との鑑別の観点から—. *臨床神経* 2015;55:573-579.
- 13) Hasiloglu ZI, Asik M, Erer B, et al. Magnetic resonance imaging of rheumatoid meningitis: a case report and literature review. *Rheumatol Int* 2012;32:3679-3681.
- 14) Matsushima M, Yaguchi H, Niino M, et al. MRI and pathological findings of rheumatoid meningitis. *J Clin Neurosci* 2010;17:129-132.
- 15) Magaki S, Chang E, Hammond RR, et al. Two cases of rheumatoid meningitis. *Neuropathology* 2015;8:10.
- 16) Imanaka T, Shichiwaka K, Inoue K, et al. Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Reum Dis* 1997;56:313-316.
- 17) 大西佐和子, 岩本雅弘, 蓑田清次. 高齢発症関節リウマチの治療. *日本臨床免疫学会誌* 2010;33:1-7.
- 18) Ishigami A, Maruyama N. Importance of research on peptidylarginine deiminase and citrullinated proteins in age-related disease. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10 Suppl 1:S53-S58.
- 19) 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.
- 20) Asaga H, Akiyama K, Ohsawa T, et al. Increased and type II-specific expression of peptidylarginine deiminase in activated microglia but not hyperplastic astrocytes following kainic acid-evoked neurodegeneration in the rat brain. *Neurosci Lett* 2002; 326:129-132.
- 21) Gould RM, Freund CM, Palmer F, et al. Messenger RNAs located in myelin sheath assembly sites. *J Neurochem* 2000;75:1834-1844.
- 22) Terao C, Ohmura K, Katayama M, et al. Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis—a genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One* 2011; 6:e20457.

### Abstract

#### A case of possible elderly onset rheumatoid meningitis without arthritis

Yuichi Kira, M.D.<sup>1)2)</sup>, Ken-ichi Shibata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Saeko Inamizu, M.D.<sup>1)2)</sup>,  
Hideaki Nakagaki, M.D.<sup>1)</sup> and Sukehisa Nagano, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Fukuoka City Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyushu University Graduate School of Medicine

A 93-year-old man was admitted to our hospital with disturbance of consciousness. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed hyperintensity of the subarachnoid space in the left frontal and parietal lobes on diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Gadolinium-enhancement of the pia mater was also observed. We did not perform biopsy because of a high risk of perioperative complication. Although physical examination found no evidence of the rheumatoid arthritis, rheumatoid factors and anti-cyclic citrullinated peptides antibodies were elevated. He was suspected to have rheumatoid meningitis. We treated him with intravenous methylprednisolone (0.5 g/day) for 3 days. Rheumatoid meningitis often shows hyperintensity of the subarachnoid space on the DWI and FLAIR, and steroid therapy is effective.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:520-524)

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

---