
□ 症例報告

高浸透圧血症により意識障害の遷延した CNS ループスの一例

須田 洋子・広畑 俊成・橋本 喬史

Jpn. J. Clin. Immun., 22 (3) : 131~136, 1999.

Hyperosmolality in central nervous system lupus as a possible complication that results in prolonged consciousness disturbance

Hiroko Suda, Shunsei Hirohata and Takashi Hashimoto

Department of Internal Medicine, Teiyo University School of Medicine

【Summary】

We describe a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) with lupus psychosis, who showed prolonged consciousness disturbance due to hyperosmolality. A 51-year-old Japanese woman with SLE was admitted to our hospital for the evaluation and treatment of consciousness disturbance on March 5, 1994. She had not been given prednisolone since 1984, and had been depressive since January 1994. She was diagnosed as active SLE with lupus psychosis due to the presence of thrombocytopenia, proteinuria, positive anti-nuclear antibody ($\times 10240$) as well as the elevation of cerebrospinal fluid (CSF) IL-6 level. A treatment with methylprednisolone (mPL) 100 mg/day was started along with 2 courses of steroid pulse therapy (mPL 1 g/day for 3 consecutive days). She recovered partially from the central nervous system manifestations with a decrease in CSF IL-6 level 2 weeks after this treatment. However, her consciousness level was exacerbated again thereafter. Blood examination disclosed the elevation of plasma osmolality (319 mOsm/kg) with poor responses of plasma antidiuretic hormone (4.6 pg/ml). She died from systemic aspergillosis on April 26, 1994. Pathological examination on autopsy showed no abnormality in hypothalamus and pituitary gland. It is suggested that this patient was complicated with lupus psychosis as well as hyporesponsiveness of osmoreceptor. Rheumatologists should be aware of this complication in patients with CNS lupus as a possible cause for intractable CNS manifestations.

Key words : lupus psychosis,
cerebrospinal fluid,
interleukin 6,
antidiuretic hormone

【概 要】

症例は51歳女性。昭和52年(33歳)頃SLEを発症しプレドニゾロン治療を受けていたが、昭和59年以降はプレドニゾロンを中止していた。平成6年1月よりうつ状態となり、3月上旬に失見当識が出現し当科に入院。入院時軽度の意識障害を伴う著明な抑うつ状態を認めた。また、血小板 $7万/mm^3$ と低下、抗核抗体は10240倍(Speckled型)と高値を示し、髄液IL-6も $3.382 U/ml$ と著明に上昇していた。以上より活動性のCNSループスと診断し、3月7日よりメチルプレドニゾロン $100 mg/日$ 開始し、さらにステロイドパルス療法を2クール併用した。これにより、髄液IL-6は低下したが、意識障害は遷延した。3月中旬より血漿浸透圧が $316 \sim 325 mOsm/kg$ と常に高値であるのに対し、血中ADHが相対的に低く、ADH分泌不全の存在が示唆された。その後、全身性播種性アスペルギルス症を併発し4月26日死亡した。本症例では、CNSループスに合併したosmoreceptorの反応性の低下による高浸透圧血症のため、意識障害が遷延したものと考えられた。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う精神神経病変(CNSループス)は、ループス腎炎とともにSLEの難治性病態の一つである¹⁾。CNSループスにおける中枢神経病変の活動性は、脳脊髄液(CSF)中のIL-6により反映され、一般にステロイド治療によりCSFのIL-6の低下とともに精神症状も改善を見ることが多い²⁾。

今回我々は、ステロイド治療によりCSF IL-6が低下したにも拘らず意識障害の遷延した一例を経験した。本症例においては血漿浸透圧の調節異常により生じた高浸透圧血症が意識障害の原因と考えられた。

II. 症 例

患 者：51歳 女性

主 訴：嘔吐、意識障害

現病歴：昭和52年(33歳)発熱、蝶形紅斑、多関節炎、脱毛、蛋白尿、抗核抗体陽性よりSLEと診断され、以後プレドニゾロンによる治療を受けた。昭和59年(42歳)より当院外来にて通院加療、その後プレドニゾロンは中止された。平成4年2月より構語障害出現し、CTスキャンにて多発性脳梗塞と診断される。平成6年1月頃より、うつ状態となる。同年3月4日16時頃急に呼吸苦を訴え、嘔吐出現し、はっきりと話ができなくなった。改善傾向がないため、3月5日当科に入院となる。

既往歴：昭和58年(39歳)両側大腿骨頭壊死に対して人工骨頭置換術施行。同時期に心臓弁膜症(僧帽閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全)指摘される。

家族歴：母が糖尿病。

入院時現症：血圧 $148/80 mmHg$ 、脈拍数 $70/分$ 整、体温 $37.0^{\circ}C$ 。意識レベルはJCSでI-3、うつ状態に加えて、見当識障害あり。眼瞼結膜に貧血あり、眼瞼結膜に黄疸なし。表在リンパ節触知せず。皮疹は見られない。胸部では心尖部にLevine III度の収縮期雑音あり。呼吸音異常なし。腹部異常なし、下腿浮腫なし。神経学的には脳神経領域には異常なく、髄膜刺激徴候も陰性。四肢の運動麻痺および感覚障害は認めなかった。左上下肢深部腱反射亢進を認め、左バビンスキー徴候陽性であった。膀胱直腸障害は認めなかった。

入院時検査所見(表1)：検尿では、尿蛋白 $0.4 g/日$ で潜血(2+)であった。血算では、中等度の貧血・血小板の減少を認めた。血液生化学では、BUN $27.7 mg/dl$ 、Creatinine $2.5 mg/dl$ と中等度の腎機能低下を認めた。抗核抗体は10240倍でSpeckled型であったが、抗Sm抗体・抗RNP抗体・抗dsDNA抗体はいずれも陰性であった。血清補体価も正常で、抗カルジオリピン/ β_2 GPI抗体も $2.5 U/ml$ と陰性であった。血液ガスではBEの増加と $PaCO_2$ の低下を示し、代償された代謝性アシドーシスのパターンを示していた。脳脊髄液では軽度の細胞数・蛋白の上昇を認めた。CSF IL-6は $3.382 U/ml$ と著明に上昇して

表 1 入院時検査所見

尿検査		血清検査	
蛋白 (2+) (0.4 g/day)		STS	(-)
糖 (-)		TPHA	(-)
潜血 (2+)		IgG	2318 mg/dl
円柱 (+)		IgA	381 mg/dl
		IgM	192 mg/dl
		CH 50	32 U/ml
		C 3	57 mg/dl
		C 4	13 mg/dl
		抗核抗体	×10240 Speckled
		RF	<20.0 IU/ml
		抗 dsDNA 抗体	<5.0 IU/ml
		抗 Sm 抗体	<5.0 (Index)
		抗 RNP 抗体	<7.0 (Index)
		免疫複合体	1.0 μgEq/ml (正常: 0.0~2.9)
		抗 CL-β ₂ GPI 抗体	2.5 U/ml (正常: <3.5 U/ml)
		血液ガス分析	
		pH	7.460
		PaO ₂	110 mmHg
		PaCO ₂	23.3 mmHg
		HCO ₃ ⁻	16.8 mEq/l
		BE	-7.1 mEq/l
		髄液	
		細胞数	7 /mm ³
		総蛋白	50 mg/dl
		糖	52 mg/dl
		IL-6	3.382 U/ml (正常: <0.010 U/ml)
		凝固	
		PT-INR	0.94
		APTT	31.9秒

いた。脳波では汎発性の徐波化傾向を認めた。頭部 CT スキャンでは、左右の大脳半球に多発性梗塞を思わせる低吸収域を認めたが、平成 4 年 6 月と比して有意の変化は見られなかった (図 1)。心エコーでは左心房、左心室の拡張を認めたが、左心房内に血栓は見られなかった。

入院後経過 (図 2) : 以上より CNS ループスと診断し、3 月 7 日よりメチルプレドニゾロン 100 mg/日、3 月 8 日からメチルプレドニゾロン 1 g/日の連日 3 日間投与によるパルス療法を施行し、その後メチルプレドニゾロン 100 mg/日の静注を継続した。これにより 3 月 20 日頃には CSF IL-6 0.098 U/ml と低下傾向を

示し、意識レベルもやや改善した。しかし、血小板低下が存続するために、3 月 23 日から 3 日間再度ステロイドパルス療法を施行した。しかし、その後 4 月になり再び意識レベルが悪化し、血小板数も上昇せず、ステロイドを減量できなかった。一方、3 月中旬より血漿浸透圧が 316~352 mOsm/kg と高値であるのに対して、尿浸透圧の上昇が不十分で、かつ血中 ADH が相対的に低値を示しており (4.6 pg/ml; 正常: 0.3~4.2 pg/ml), osmoreceptor の反応性の低下による ADH 分泌不全の存在が示唆された。血液ガス分析では経過中入院時と特に変化がなく、輸液などによる補正を試みつつも、4 月 14 日には高ナトリウム血

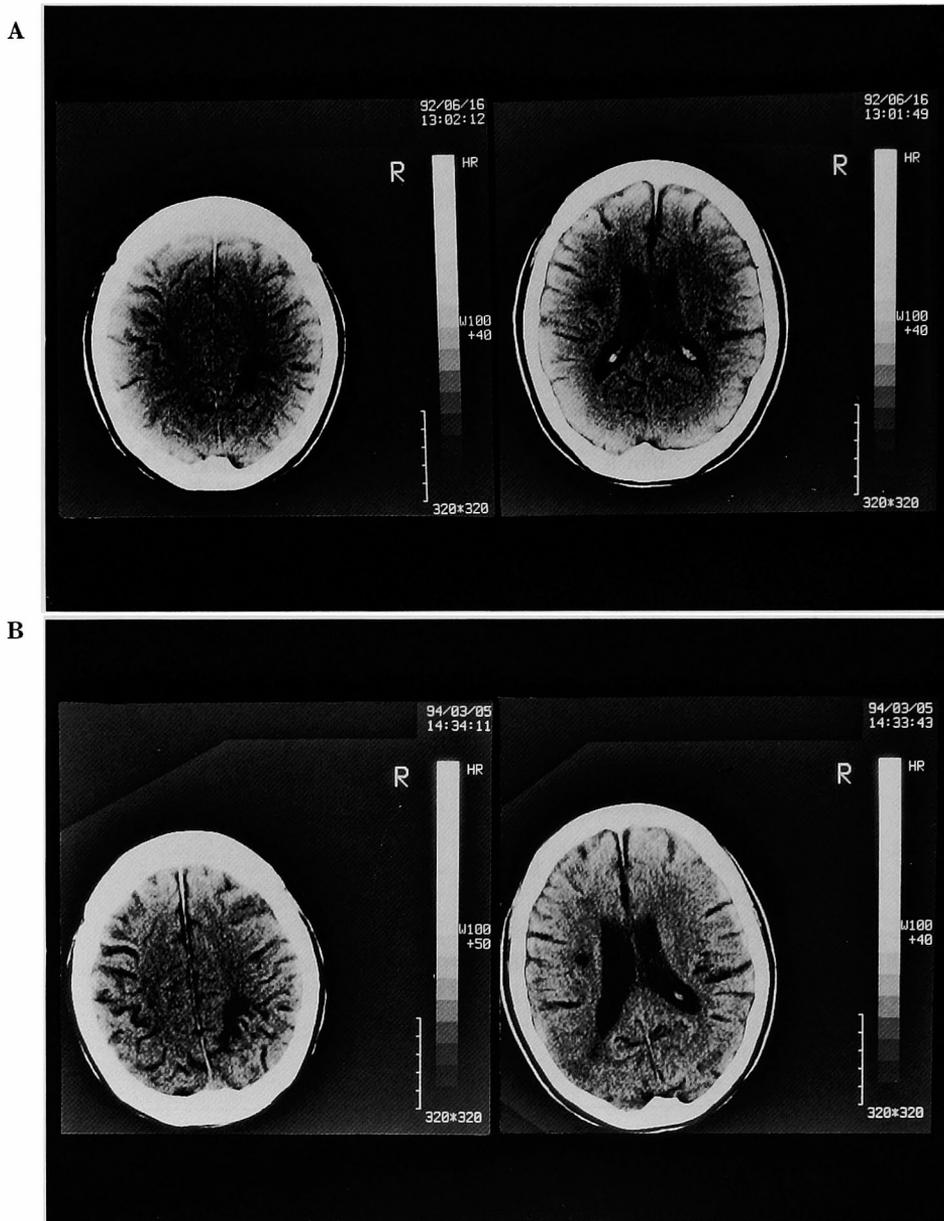


図 1 本症例の頭部 CT スキャン

A: 平成 4 年 6 月 16 日

B: 平成 6 年 3 月 5 日 (入院時)

A, B いずれにおいても左側頭葉および右頭頂葉の皮質下に低吸収域を認めるが、両者の間に有意な変化は見られない。

症・高クロール血症が進行したため、DDAVP などの投与を考慮していたところ、4 月 20 日より肺炎を併発し、4 月 26 日全身性播種性アスペルギルス症による脳塞栓をきたし死亡した。剖検では、中枢神経・腎をはじめとする諸臓器にアスペルギルスの塞栓を認

めたが、脳下垂体と視床下部には器質性の病変は証明されなかった。

III. 考 察

本症例は、平成 6 年 1 月よりうつ状態となり、3 月

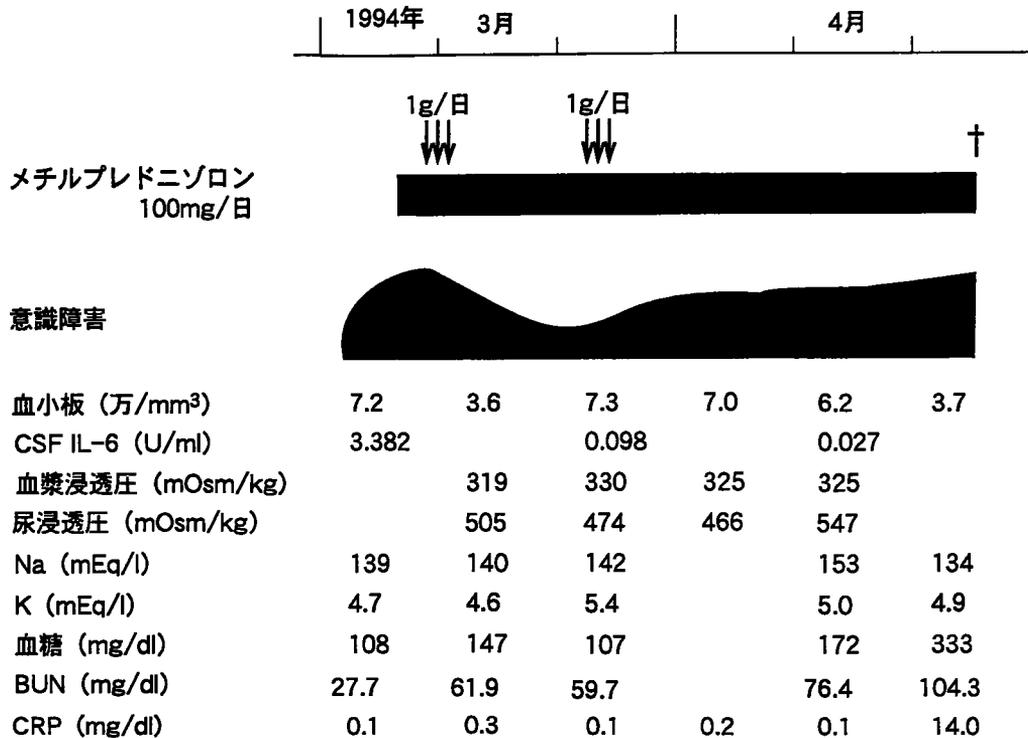


図 2 入院後経過

上旬になり意識障害・発語の異常・摂食の障害をきたした。入院時の頭部の CT スキャンで見られた大脳半球の低吸収域は平成 4 年 6 月に見られたものと変化がなかったことから、新しく脳血管障害を発症したものとは考えにくい。むしろ昭和 52 年以来 SLE にて治療を受けていたが、昭和 59 年以降はプレドニゾロンを中止しており、入院時の検査データでも血小板減少・蛋白尿・抗核抗体の異常高値が認められたことから、SLE の活動性は高かったものと考えられる。さらに、脳脊髄液中の IL-6 も高値を示していたことから、本症例に見られた意識障害等の症状は、いわゆる CNS ループスによる高次脳機能障害であったと考えられる¹⁾。

ステロイドの大量療法により、脳脊髄液中の IL-6 の減少に伴い、一時的には精神症状は改善の傾向を示した。しかし、3 月下旬より再び意識障害は増悪した。血小板減少・尿蛋白も持続して認められていたことから、SLE の活動性も完全には鎮静化してはいなかったと考えられる。しかし、4 月中旬には脳脊髄液中の IL-6 はほぼ正常域まで低下していたにも拘らず、意識障害が遷延していたことは、その原因として

CNS ループス以外の要因が存在していたことを強く示唆するものである。

一方、本症例においては、3 月中旬より血漿浸透圧の異常な上昇が認められていた。当初は、腎障害もあり尿量確保のために用いられていたフロセミドの影響も否定できず、輸液を中心に対処していた。しかし、血漿浸透圧が高値にも拘らず血漿 ADH の十分な上昇が認められていないことから、ADH の分泌不全が存在していたものと考えられる^{2,3)}。すなわち、本症例に見られたように血漿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上に上昇している場合は、血漿 ADH は反応性に分泌が亢進し、少なくとも 10~15 pg/ml 以上となるような調節機序が働くことがわかっている²⁾。然るに本症例の ADH は 4.6 pg/ml とある程度の上昇は認められたものの、血漿浸透圧に見合った十分な上昇を示していなかった。従って、本症例においてはいわゆる osmoreceptor の感受性の低下が存在していたものと判断される^{2,3)}。通常、尿崩症の場合でも意識障害がなければ飲水による補正が行われるので、本症例に見られたような血漿浸透圧の異常な上昇をきたすことは少ない。本症例では、CNS ループスによる高次脳機能障害が併

存したために飲水による補正がきかず血漿浸透圧の異常な上昇をきたしたものと考えられる。

本症例では経過中血漿浸透圧は319~330 mOsm/kgを示していた。一般に、高浸透圧血症による昏睡は血漿浸透圧350 mOsm/kg以上で生じるとされるが、それ以下であっても種々の細胞の機能の低下を招くことがわかっている⁴⁾。従って、本症例ではステロイド大量療法によってIL-6の低下に示されるように中枢神経内での炎症は抑制されたにも拘らず、併存する高浸透圧血症により神経細胞の機能の回復が阻害されたために、意識障害が遷延した可能性が高いものと考えられる。

一般にSLE患者においてはADHの分泌はむしろ亢進状態にあることがすでに報告されており⁵⁾、本症例のようなosmoreceptorの感受性の低下や尿崩症によるADHの分泌低下をきたしたとする記載はこれまで一例も見当たらない。本症例においては剖検時に脳下垂体から視床下部にかけては明らかな器質的病変が見られなかったことから、視床前核の細胞レベルの機能障害が原因ではないかと考えられる³⁾。こうした異常が如何にして生じるかについては不明である。しかしながら、本症例では脳脊髄液中のIL-6が著明に上昇していたこと、また本症例では検討し得なかったが近年CNSループス患者の脳脊髄液中に神経芽細胞腫細胞と反応する自己抗体の存在が報告されていること⁶⁾

を考え合わせると、必ずしも病理学的な変化を伴わなくても本症例のようなosmoreceptorの機能異常が生じうることは十分推察される。しかし、CNSループスにおいて、脳脊髄液中のIL-6が高値であったり、抗神経芽細胞腫抗体が出現したりする頻度は比較的に高いものである^{1,6)}。また本症における高浸透圧血症は入院時よりもむしろステロイド大量投与後に悪化している。従って、本症に見られたosmoreceptorの機能異常は極めて稀な病態であることから、IL-6や抗神経芽細胞腫抗体では説明のつかない機序により生じている可能性も十分考えられる。勿論、この点については今後の検討を待たねばならない。

いずれにせよ、CNSループスの患者においては本症例のようにosmoreceptorの機能異常に伴う血漿浸透圧の上昇がおこりうることに注意しておくことが重要である。特に意識障害があり経口摂取不能な患者については、血漿浸透圧を必ず一度は測定しておく必要があると考えられる。

最後に、本症例では全身性アスペルギルス症が直接の死因となった。しかし、これまでにアスペルギルス症とosmoreceptorの機能異常を合併した報告はなく、また、本症例においてはアスペルギルス症発症の1カ月以上前から高浸透圧血症が見られていた。従って、本症におけるosmoreceptorの機能異常にアスペルギルス症が関与した可能性は低いと考えられる。

文 献

- 1) 広畑俊成：膠原病：難治性病態とその対応。I. 膠原病の神経・血管病変とその対応。1. CNSループス。日内会誌, 85:1816~1821, 1996.
- 2) 椎名達也・吉田 尚・山田研一：正常値・異常値。II. ホルモン 7. ADH。総合臨床, 40:1277~1280, 1991.
- 3) Streeten, D.H.P., Moses, A.M., Miller, M.: Disorders of the neurohypophysis. Harrison's Principles of Internal Medicine, 9th Ed., Edited by Isselbacher, K.J., Adams, R.D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G., and Wilson, J.D., McGraw-Hill, New York, 1980, pp. 1684~1694.
- 4) Ropper, A.H., Martin, J.B.: Coma and other disorders of consciousness. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12nd Ed., Edited by Wilson, J.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J.B., Fauci, A.S., and Root, R.K., McGraw-Hill, New York, 1991, pp. 193~200.
- 5) Trachtman, H., Ginzler, E., Tejani, A., Rao, M., Herrod, L., Finberg, L.: Abnormal antidiuretic hormone secretion in patients with systemic lupus erythematosus. Nephron, 46:67~72, 1987.
- 6) Isshi, K., Hirohata, S.: Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 41:1819~1827, 1998.