

症例報告

赤芽球癆, 抗リン脂質抗体症候群の治療中に発症した
中枢神経ループスの1例

村山 淳子, 浅沼 ゆう, 津田 篤太郎, 西田 淳二, 森口 正人

Appearance of central nervous system lupus during corticosteroid therapy and warfarinization in a patient with pure red cell aplasia and antiphospholipid syndrome

Junko MURAYAMA, Yu ASANUMA, Tokutarou TSUDA, Junji NISHIDA and Masato MORIGUCHI

Clinical Department of Internal Medicine, Jichi Medical University Omiya Medical Center

(Received November 1, 2005)

summary

A 48-year-old woman presented to our hospital with epigastralgia and erythema on the left dorsalis pedis. Her medical history included deep venous thrombosis three months prior to admission to our hospital. Upon admission it was determined that she had severe anemia (hemoglobin level 4.6 g/dl). Bone marrow analysis indicated a markedly decreased number of erythroid progenitor cells. A skin biopsy specimen of the erythema revealed microthrombus. Anticardiolipin- β 2GPI antibody and lupus anticoagulant were positive. The patient was diagnosed with pure red cell aplasia (PRCA) and antiphospholipid syndrome (APS). After steroid pulse therapy and warfarinization, her anemia and purpura improved. Three months later she developed depression with positive anti-ribosomal P protein antibody that was indicative of central nervous system lupus. Although her psychometric condition did not respond to steroid pulse therapy, improvement was seen after she received three courses of cyclophosphamide pulse therapy. We report a rare case of CNS lupus that developed during corticosteroid therapy and warfarinization in a patient with PRCA and APS.

Key words—pure red cell aplasia; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; central nervous system lupus

抄 録

症例は48歳女性。心窩部痛にて当院を受診し、高度の貧血(Hb 4.6 g/dl)と左足背に紅斑を認めて入院となった。骨髄所見で赤芽球系の低形成を認め、赤芽球癆(PRCA)と診断した。また、左足背紅斑の病理組織所見で小動脈微小血栓を認め、IgG型 β 2グリコпротеインI依存性抗カルジオリピン抗体およびループスアンチコアグラントが陽性で深部静脈血栓症の既往があることから、抗リン脂質抗体症候群(APS)と診断。ステロイドパルス療法とワーファリンによる抗凝固療法を開始し、貧血および皮疹は改善した。ステロイド漸減中の5月頃より不安焦燥感、抑鬱気分などの精神症状が出現。抗リボソームP抗体陽性で、中枢神経系ループスによる精神症状と診断し再度入院。ステロイドパルス療法にて改善せず、シクロフォスファミドパルス療法を追加したところ、精神症状の改善を認めた。PRCAとAPSの合併は非常に稀であるが、本例ではさらに中枢神経ループスを併発した点が特徴的で、いずれも自己抗体を介した免疫学的機序の関与が示唆された。

I. はじめに

赤芽球癆(pure red cell aplasia: PRCA)は骨髄における選択的赤芽球系造血障害を特徴とする疾患で、高度の貧血がみられる。原因としてウイルス感染、薬剤、自己免疫疾患などが挙げられており、発症機序に免疫学的異常の関与が示唆されている。今

回我々は、PRCAと抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)を同時に発症し、その治療中に中枢神経(central nervous system: CNS)ループスを合併して全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)の診断に至った症例を経験した。本例は、PRCA発症機序とAPSおよびSLEの病態を考察する上で示唆に富む症例と考えられたため報告する。

II. 症 例

患者：48歳，女性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：38歳時に出産。その3ヵ月後に原因不明の視神経障害を認めたが，ステロイドパルス療法にて改善。流産の既往なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2003年9月に左下肢の浮腫を認め，近医で深部静脈血栓症と診断され，血小板凝集抑制薬を投与された。12月下旬より心窩部痛が出現し，2004年1月1日に当センター救急外来を受診。高度の貧血と左足背に紅斑を認めて同日入院となった。

入院時現症：身長152cm，体重40.2kg，体温36.8℃，血圧120/60mmHg，脈拍78/分整。眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄染なし，表在リンパ節を触知せず，胸部聴診上異常なし。腹部は平坦軟で，心窩部に圧痛あり。左足背に有痛性紅斑を認めた（図1）。皮膚硬化なし。舌小帯の短縮なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：入院時検査所見を表1に示す。著明な貧血（Hb 4.6 g/dl）とプロトロンビン時間，部分活性化トロンボプラスチン時間の延長を認めた。赤血球沈降速度は144 mm/hrと亢進し，CRPの上昇を認めた。クームス試験は，直接，間接試験共に陰性であった。PAIgGは陽性（144.0 ng/10⁷ cells）で，血清補体価は正常，抗核抗体は640倍と陽性（びまん型，核小体型）であったが，抗DNA

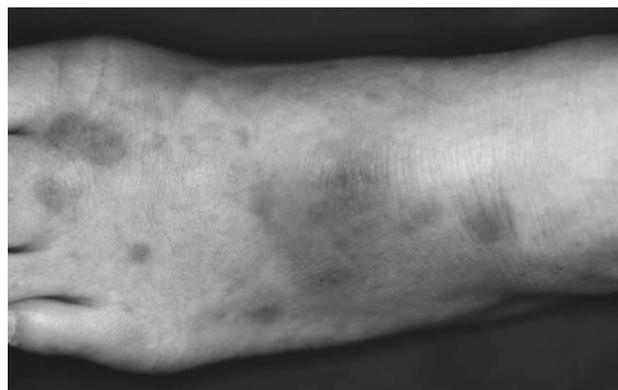


図1 左足背の紅斑

表1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫血清学的検査	
WBC	11230/μl	TP	7.3 g/dl	抗核抗体	640倍
BAND	1.0%	ALB	3.8 g/dl	(diffuse, nucleolar)	
SEG	78.0%	T-bil	0.53 mg/dl	抗DNA抗体	陰性
LYMP	12.0%	LDH	196 IU/l	抗Sm抗体	陰性
MONO	8.0%	ALP	313 IU/l	抗RNP抗体	陰性
EOSI	1.0%	AST	16 IU/l	抗SS-A抗体	陰性
RBC	132×10 ⁴ /μl	ALT	12 IU/l	PR3-ANCA	陰性
Hb	4.6 g/dl	γ-GTP	12 IU/l	MPO-ANCA	陰性
Hct	12.6%	BUN	9 mg/dl	STS-RPR法	陰性
MCV	95.5 fl	Cr	0.47 mg/dl	ループスアンチコアグラント	1.34
MCHC	36.5 g/dl	Na	141 mEq/l	抗CL-β ₂ GPI抗体	33.3 U/ml
PLT	18.7×10 ⁴ /μl	K	4.2 mEq/l	抗プロトロンビン抗体	78 U/ml
血液凝固		Cl	99 mEq/l	クリオグロブリン	陰性
PT-sec	12.9 sec	Fe	111 μg/dl	PA-IgG	144.0 ng/10 ⁷ cells
PT-C	10.8 sec	不飽和鉄結合能	98 μg/dl	IgG	1750 mg/dl
APTT-sec	67.7 sec	ハプトグロビン	609 mg/dl	IgA	257 mg/dl
APTT-C	34.0 sec	CRP	3.34 mg/dl	IgM	28 mg/dl
フィブリノーゲン	544 mg/dl	ウイルス検査		CH50	40 U/ml
尿検		HPVB19IgM抗体	陰性	C3	84 mg/dl
pH	6	HPVB19DNA	陰性	C4	14 mg/dl
比重	1.017	骨髓像		免疫複合体 (C1q法)	1.7 μg/ml
糖	—	NCC	7.63×10 ⁴ /μl		
蛋白	—	Megakaryocyte count	67/μl		
潜血	—	Blast	0.2%		
		Leukocytic Series	97.4%		
		Erythrocytic Series	0.6%		

抗体，抗 Sm 抗体，抗 RNP 抗体，抗 SS-A 抗体，LE テストは陰性で，PR3-ANCA と MPO-ANCA も陰性であった．ループスアンチコアグラント（希釈ラッセル蛇毒時間法）1.34，抗 CL- β 2GP I 抗体 33.3 U/ml，抗プロトロンビン抗体 78 U/ml といずれも陽性を示した．胸部レントゲン写真，心電図では異常所見を認めなかった．上部消化管内視鏡検査では，活動性の出血はなかった．骨髄検査にて赤芽球系のみの低形成を認め（図 2），巨核球数の増加はみられなかった（図 2）．左足背紅斑の皮膚生検より得られた病理組織所見では小動脈内に血栓を認めた（図 3-a）．また，血管周囲に軽度の炎症細胞浸潤を認めたが，内弾性板は保たれていた（図 3-b）．

臨床経過：入院時に心窩部痛を訴えていたため，貧血の原因として消化管出血を疑って，上部内視鏡検査を施行した．胃体部に H1stage の潰瘍を認め

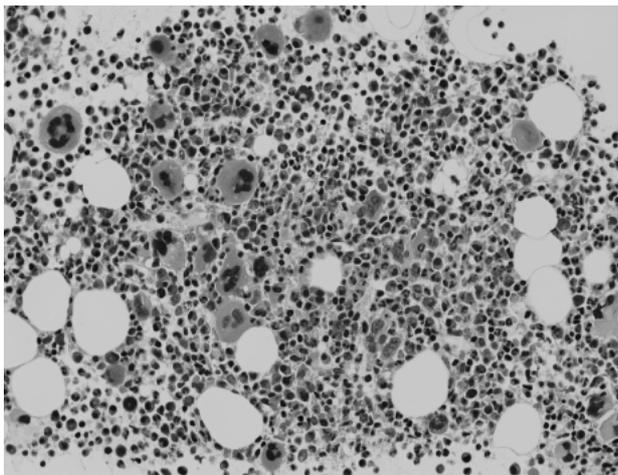


図 2 骨髄像（HE 染色 40 倍）
赤芽球系細胞はほとんど認めない。

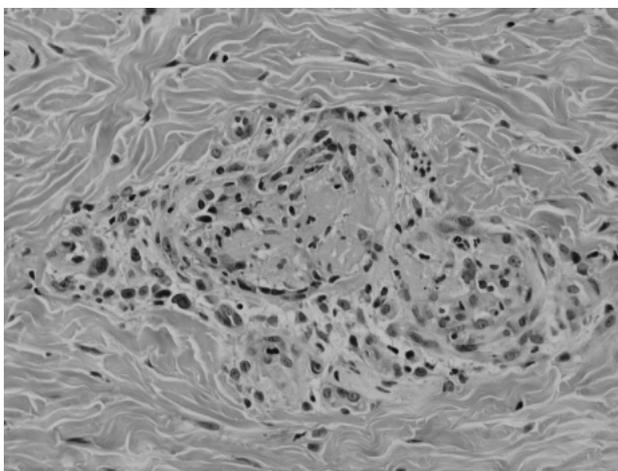


図 3-a 左足背紅斑の病理組織（HE 染色 40 倍）
血管周囲に軽度の円形細胞浸潤と小動脈微小血栓を認める。

たが，活動性の出血はなく，輸血後も貧血は進行した．入院後に血小板数が減少し，PAIgG が陽性であった．皮膚病理組織所見で小動脈微小血栓が証明され，抗リン脂質抗体が陽性であることから抗リン脂質抗体症候群診断基準（Sapporo Criteria 1998）を満たし，2004 年 1 月 20 日よりワーファリンによる抗凝固療法を開始したところ，血小板数は増加傾向を示した．骨髄検査で赤芽球系の低形成を認めたことから赤芽球癆と診断．2004 年 1 月 31 日よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 500 mg \times 3 日間）を施行し，後療法としてプレドニゾン 40 mg 内服を開始したところ，1 週間後から貧血および血小板減少の改善を認めた（図 4）．皮疹はしだいに潰瘍化し黒色痂皮を形成して 1 ヶ月後には上皮化した．貧血および皮疹の改善により，PSL30 mg およびワーファリン 3.0 mg 内服にて 2 月に退院となった．外来でステロイドを漸減していたが，PSL10 mg/日まで減量した 5 月頃から不安焦燥感，抑鬱気分，不眠，罪悪感，希死念慮などの鬱症状が出現し，6 月 22 日に再入院となった．このとき，貧血および血小板減少は認めなかった．また，髄液検査（比重 1.005，蛋白 15 mg/dl，糖 61 mg/dl，細胞数 4/3），脳波，頭部 MRI，SPECT ではいずれも異常所見を認めず，抗リボゾーム P 抗体が陽性で，CNS ループスによる精神症状の可能性が疑われた．入院時よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1 g \times 3 日間）を施行したが精神症状は改善せず，6 月 28 日にシクロフォスファミドパルス療法（500 mg 点滴静注）を追加したところ，数日後から症状の改善を認め，退院となった．その後，精神症状が再燃したため，外来で 7 月

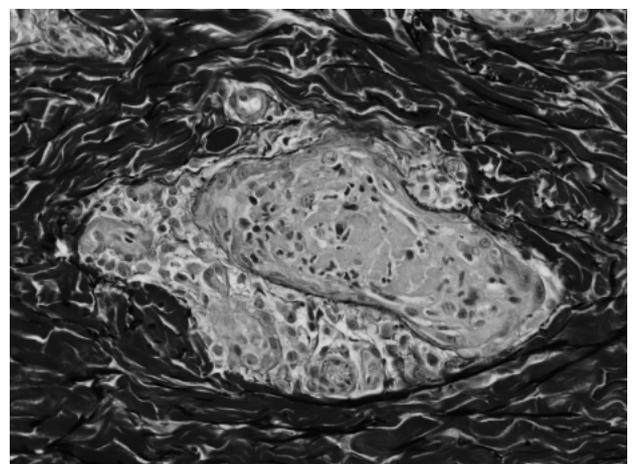
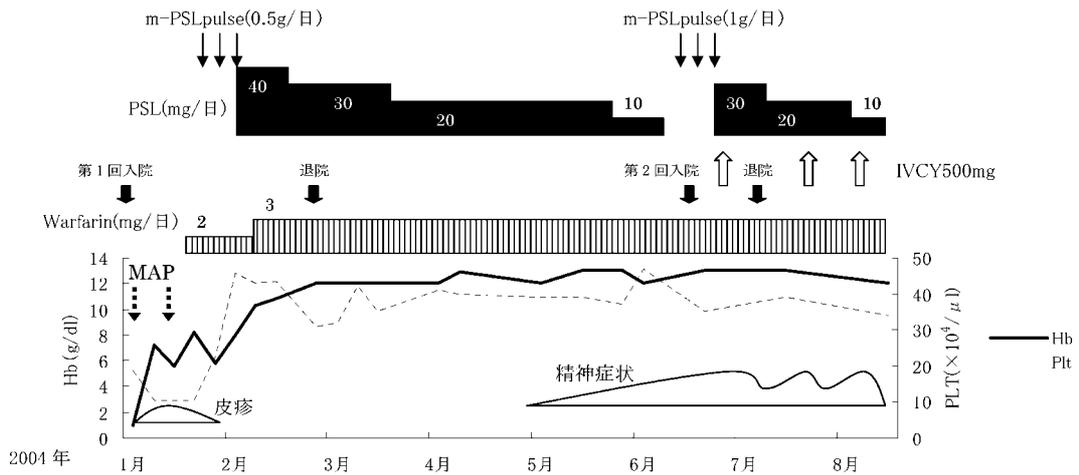


図 3-b 左足背紅斑の病理組織（EVG 染色 40 倍）
内弾性板は保たれている。



網状赤血球数(%)	0.1	1.3	17.8
抗 CL・β2GPI(U/ml)	33.3		19.1
ループスアンチコアグラント	1.34	1.19	0.89

図4 経過表

と8月にシクロフォスファミドパルス療法を施行し、症状は改善した。

Ⅲ. 考 察

本症例では、PRCAとAPSの同時発症後、治療経過中にCNSループスと思われる精神症状が出現した。CNSループスは全SLE患者の9~18%に認められ¹⁾、極めて多彩な神経精神症状を呈する。その約20~40%で脳血管障害をきたし、APSとの鑑別が困難な例もあるが、本例は鬱症状が主体であり、脳MRI検査で梗塞像を認めずSPECTで脳血流障害がなかった。また、steroid psychosisとの鑑別を要するが、steroid psychosisの発症は用量依存性と報告されている²⁾。本例ではPSLを10mg/日まで減量した時点で精神症状が出現し、抗精神薬投与にて改善せず、シクロフォスファミドが奏効した点からsteroid psychosisは否定的である。以上より本例の精神症状は、CNSループスによるものと考えられた。さらに、血清中のリボゾームP抗体陽性はCNSループスに特異的ではないものの、精神症状を呈するSLEにしばしば認められる抗体³⁾で、本例がCNSループスであった可能性を支持するものである。

PRCAは、骨髄における選択的赤芽球系造血障害であり、先天性(Diamond-Blackfan症候群)と後天性に大きく分類される。後天性のPRCAは原因不明の特発性と、他の疾患や病態に併発する二次性があり、二次性PRCAの基礎疾患には胸腺腫、

血液疾患、ウイルス感染症、薬剤、自己免疫疾患、悪性腫瘍などがある。その発症病因は主に免疫学的機序による赤芽球系前駆細胞の障害と考えられており、赤芽球やエリスロポエチンに対する抗体⁴⁾の関与が示唆されている⁵⁾。PRCAに合併する自己免疫疾患として、重症筋無力症、関節リウマチ、SLE、自己免疫性甲状腺疾患などが報告されている。SLEとの合併例は、Habibらがまとめた24例⁶⁾(1996年~2000年)と我々が検索した9例^{7~15)}(2000年~)に自件例を含めて34例の報告がある。34例中、PRCAとSLEがほぼ同時に診断されたのは9例(26.4%)、SLEが先行した(6週から18年の間)のは20例(58.8%)、PRCAが先行した(2週から4年の間)のは5例(14.7%)であった。PRCA先行例があることと、SLE先行例においてSLE寛解期にPRCAを発症した例もあることから両疾患の活動性は独立したものと考えられている⁶⁾。本例ではPRCAが先行し、ステロイド治療でPRCAによる貧血は速やかに改善した。しかしその後出現したCNSループスと思われる精神症状はステロイド抵抗性でシクロフォスファミドパルス療法を要したことから、本症例でもPRCAとSLEは独立して発症したと考えられる。

PRCAはウイルス感染や薬剤により引き起こされた例も多数報告されている。急性型のPRCAはヒトパルボウイルスB19感染で発症することが知られている。最近、パルボウイルスB19感染後に関節リウマチやSLEが発症または悪化した例が報

告されており, パルボウイルス B19 が自己免疫性疾患の病因のひとつであることが示唆されている¹⁶⁾. また, パルボウイルス B19 感染期間および感染後に抗核抗体, 抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 抗 ds-DNA 抗体などの自己抗体産生が認められており, 脳炎, 精神障害, 横断性脊髄炎, 末梢神経障害など, CNS ループスのように多彩な精神神経症状を呈することもある^{17,18)}. 本症例では, PRCA と APS を併発し, 経過中に CNS ループスに類似した精神症状を認めたことから, いずれもパルボウイルス B19 感染により発症した可能性を考えて血清のパルボウイルス B19 DNA, 抗パルボウイルス B19 IgM 抗体を測定したが, 結果は陰性であった. よって, 本症例の発症にパルボウイルスは関与していないと考えられた. また, 発症前の投薬歴もなかったことから, 薬剤の関与も否定的であった. さらに, 画像検査や骨髄所見などから, PRCA の基礎疾患として悪性腫瘍や他の血液疾患なども否定された.

本例では SLE の診断に先立って, PRCA と APS を合併していたが, この両疾患の合併は極めて稀であり, 過去には 2001 年に Walton らが報告した 1 例¹⁹⁾のみである. 我々の症例では赤芽球に対する抗体, 抗リン脂質抗体, 抗リボゾーム P 抗体などの自己抗体を介した免疫学的機序により PRCA, APS, CNS ループスを発症した可能性が考えられた.

なお, 本症例の要旨は第 518 回日本内科学会関東地方会 (2004 年 6 月 12 日) において発表した.

文 献

- West S. G. : Systemic lupus erythematosus and the nervous system. Wallace D. J., eds. Dubois' lupus erythematosus, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp693-738, 2002.
- Brown E. S., Candler P. A. : Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. **3**: 17-21, 2001.
- Bonfa E., et al. : Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. **317**: 265-271, 1987.
- Linardaki G. D., et al. : Pure red cell aplasia as presentation of systemic lupus erythematosus: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol*. **28**: 189-191, 1999.
- Fisch P., Handgretinger R., Schaefer H-E. : Pure red cell aplasia. *Br J Haematol*. **111**: 1010-1022, 2000.
- Habib G. S., Saliba W. R., Froom P. : Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum*. **31**: 279-283, 2002.
- Chan A. Y., et al. : Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with oral danazol and steroid. *Rheumatol Int*. **25**: 388-390, 2005.
- Atzeni F., et al. : Successful treatment of pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol*. **21**: 759-762, 2003.
- Suzuki T., et al. : Human parvovirus B19 infection during the inactive stage of systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. **42**: 538-540, 2003.
- Mavragani C. P., Vlachaki E., Voulgarelis M. : Pure red cell aplasia in a Sjogren's syndrome/lupus erythematosus overlap patient. *Am J Hematol*. **72**: 259-262, 2003.
- Choi B. G., Yoo W. H. : Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J*. **43**: 274-278, 2002.
- Jimeno Sainz A., Blazquez Encinar J. C., Conesa V. : Pure red aplasia as the first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. **111**: 78-79, 2001.
- Duarte-Salazar C., et al. : Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Rheumatology*. **39**: 1155-1157, 2000.
- Sato T., et al. : Pure red cell aplasia induced by clomipramine hydrochloride in a patient with SLE. *Rinsho Ketsueki*. **41**: 648-652, 2000.
- Mitsunaka H., et al. : A case of systemic lupus erythematosus with pure red cell aplasia possibly caused by persistent infection of human parvovirus B19. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. **21**: 220-225, 1998.
- Meyer O. : Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. **70**: 6-11, 2003.
- Barah F., et al. : Neurological manifestations of human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol*. **13**: 185-199, 2003.
- Seve P., et al. : Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection. *Semin Arthritis Rheum*. **34**: 642-648, 2004.
- Walton T., et al. : The association of pure red cell aplasia with the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. **10**: 899-901, 2001.