

脊髄髄内膿瘍を併発した慢性関節リウマチの一例

安斉公雄、中村博彦

中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

Upper Cervical Intramedullary Spinal Cord Abscess in a Rheumatoid Arthritis Recipient Treated with TNF Blocker

Kimio ANZAI, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan.

Summary:

84-year-old female with rheumatoid arthritis was treated with steroids in the last 30 years and anti-TNF therapy (Etanercept) was started from 2.5 years ago. In March 2009, she suffered from posterior neck pain and numbness of her left arm. Her neurological symptoms were progressed and suffered from tetraplegia in 9 days after the onset. MRI demonstrated intramedullary spinal cord abscess in her upper cervical lesion. She was treated with an administration of antibiotics and steroids, but died of the neurogenic shock resulted from the subarachnoid rupture of intramedullary abscess.

Intramedullary spinal cord abscess is rare entity, but occasionally occur in the compromised patients. Anti-TNF therapy has been developed in late 1990's and blocked the cytokine cascade in a rheumatoid arthritis. In spite of the strong anti-inflammatory effect, TNF blocker has an immunosuppressive function. It will cause of various types of side effect including malignant tumor or infectious disease. After the induction of anti-TNF therapy, the patient should be checked carefully.

Key words: intramedullary spinal cord abscess, antibiotics, rheumatoid arthritis, TNF blocker

要 約 / I. はじめに

慢性関節リウマチ患者に対しては非ステロイド性抗炎症剤および他の抗リウマチ薬などによる適切な治療を行っても強い症状が残存する場合がある。近年、腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) の可溶性レセプターが生体内でTNFの作用を抑制することに着目して開発された完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤の使用が可能になり、著しい治療効果が報告されている。しかし、強い免疫抑制効果のために感染症及び悪性腫瘍などを始めとした有害事象の発生も報告されている。今回われわれは、上記薬剤を使用していた慢性関節リウマチ患者において上位頸椎から延髄部に及ぶ髄内膿瘍を合併した非常に稀な一例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

II. 患者と経過

症例は84歳の女性で、10年前に狭心症に対して冠動脈ステントにて治療された既往があり、同時に診断された大動脈瘤、心臓弁膜症に対しては経過を観察されていた。約30年前に慢性関節リウマチと診断されステロイド剤による治療を受けていたが、平成18年9月より完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤 (エタネルセプト) の投与 (週1回、皮下注射) が開始され、著効していた。

平成21年3月5日に歯科での治療を受けた後から後頸部痛が出現し、左手のしびれを伴ったためにかかりつけの前医 (リウマチ専門医) を受診し、3月11日より入院となった。入院時には左上肢全体のしびれ、左握力の低下、体動時の頸部から肩にかけての疼痛を認めていた。入院後、安静、外用薬の貼付にて症状の増悪を認めずに経過したが、3月13日から左上肢の麻痺が出現したために他院 (整形外科) を受診した。脊椎専門医の診察 (MRI検査を含む) にて上位頸椎部脊髄内に腫瘍性病変の存在が確認され、脊髄腫瘍の可能性を示唆された。3月14日には四肢麻痺に進展し、四肢の浮腫、冷感も出現し、間欠的に無呼吸も認めるようになり、自力での体動も困難な状態となった。3月16日になり脳神経外科での加療が必要であるとの判断に至り、当科に紹介転院となった。

当院入院時の神経学的所見は、中等度の意識障害 (J.C.S.: II-20) を認め、聴力障害の影響もあるが大声で呼びかけると若干開眼する程度であった。発語は認める

が小声で聞き取りづらく、重度の四肢麻痺 (左上下肢は0/5、右上下肢は1/5) を認めた。深部腱反射は両下肢にて軽度減弱しており、痙性は認めなかった。病的反射は認めず、肛門反射に関してはtonusが全くない訳ではないもののはっきりしない状態であった。

入院時の頸椎MRI (T2強調像、矢状断) では第2頸椎下端レベルにて髄内に腫瘍性病変を認め上下に長く脊髄内の浮腫性変化を伴っていた。髄内の信号変化は上方には延髄から橋下部にまで及び、下方は第2胸椎上端レベルまでに達していた (Fig. 1)。軸位断では髄内の病変が広範に存在しているのが確認され、延髄部では高信号域の周囲に低信号のrimが存在しているようにも確認された (Fig. 2)。

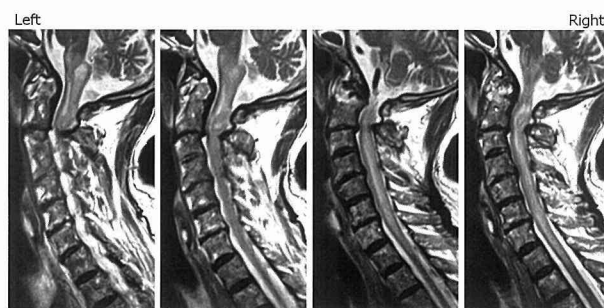


Fig. 1 Initial cervical T2-weighted MRI demonstrated intramedullary round mass in C2 with edema extended from her brain stem to lower cervical lesion.

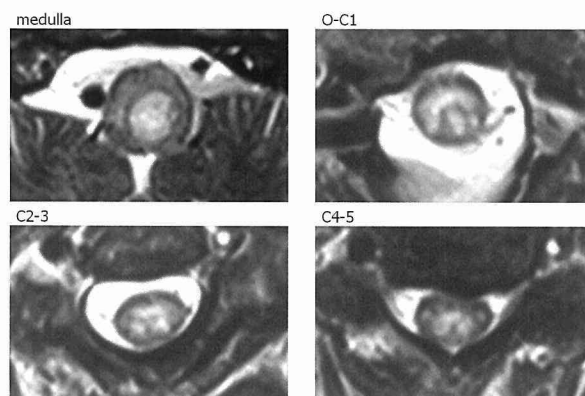


Fig. 2 Intramedullary lesion was located mainly in the gray matter in her spinal cord. The round mass in her medulla was surrounded by the thin and low signaled rim.

脊髄内に発生した炎症性病変および脊髄膿瘍の可能性を考え、浸透圧利尿剤に加えてステロイド（プレドニゾン、60mg/日、静注）の投与が開始された。翌日には右上肢の麻痺は3/5まで回復したが他肢は1/5のままであった。3月18日より呼吸状態が悪化したために気管内挿管を必要とし、改善していた右上肢の筋力も再び1/5程度に増悪した。3月19日よりステロイドのパルス療法（メチルプレドニゾン、1g/日、静注）および抗菌剤（ユナシン-S、3g/日、静注）の投与が開始された。

3月18日に撮影した頸椎MRI（T2強調像、矢状断）では脳幹部から頸髄にかけての病変に著変は認めなかったが、下方に伸びていた脊髄内の浮腫性変化が軽度軽減しているのが確認された。3月23日（ステロイドパルス療法終了時点）でのMRIでは、同様に頸髄内の浮腫性変化が著明に減少しているのが確認されたが脳幹部の所見には改善を認めなかった（Fig. 3）。臨床症状には大きな

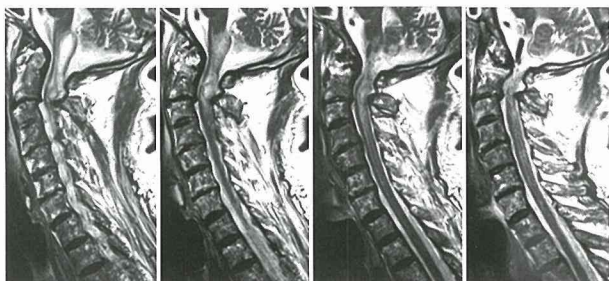


Fig. 3 After the high-dose steroid therapy, cervical T2-weighted MRI demonstrated the improvement of her intramedullary edema.

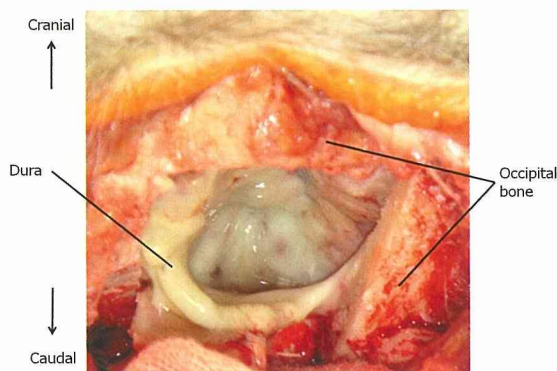


Fig. 4 Subdural empyema resulted from the rupture of intramedullary abscess was revealed at the autopsy.

変化はなく経過したが、軽度の意識障害（J.C.S.: II-10）が持続し、3月28日より間欠的な血圧の低下を認めたために昇圧剤の投与および人工呼吸器の使用が開始となった。3月30日に突然、状態が急変してそのまま死亡した。

髄内病変の診断を確定させる目的で、家族の了承のもとに剖検を行った。後頭骨を削除後、後頭蓋窩の硬膜を切開すると黄色の膿の存在が確認され、髄内膿瘍および膿瘍のくも膜下腔への穿破の診断に至った（Fig. 4）。膿瘍の穿破による神経原性ショックに準じた病態にて死亡したと考えられた。頸椎骨の削除後、硬膜を切開して頸髄部を切断すると髄内には膿瘍が貯留した腔が存在しており、病理標本とした（Fig. 5）。病理診断では著しい炎症細胞の浸潤が確認され、脊髄髄内膿瘍に矛盾しない所見であった（Fig. 6）。起炎菌の同定はなされていない。

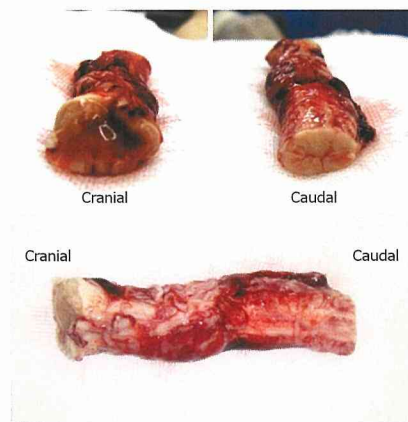


Fig. 5 After the resection of her cervical spinal cord, intramedullary abscess was diagnosed.

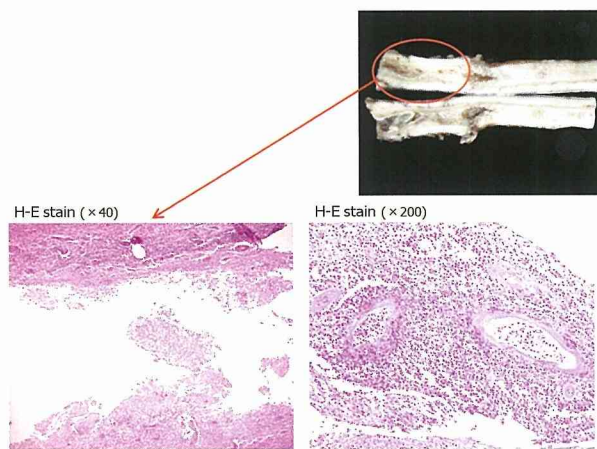


Fig. 6 Pathological diagnosis demonstrated the intramedullary spinal cord abscess.

Ⅲ. 考 察

脊髄髄内膿瘍 (intramedullary spinal cord abscess) は1830年に最初の報告がなされて以来、これまでの報告例は120例にも満たず¹⁾、1950年に行われた4万例の剖検結果をまとめた報告においても発見されたのは1例のみで²⁾、比較的まれな疾患であるといえる。その治療成績においては薬物療法の寄与するところが大きい。1944年から1977年にかけての治療成績の報告では24%の死亡率とされていたが³⁾、1977年から1997年間までの成績をまとめた報告での死亡率は8%であり⁴⁾、抗生物質の開発、改良が治療成績を向上させたと考えられる。

通常、dermal sinusを有する小児などに報告例が多く、congenital midline defectおよびanatomic abnormalityを欠く成人例での報告は少ない。まとまった症例数を有する報告も少ないが、最近Kuritaらが自験例を含む26例のcase summaryを報告した⁵⁾。それによれば、発症から診断までの日数は1-120日とさまざま (平均は55.7日)、3徴として熱発、疼痛、膀胱機能障害をあげている。26例中21例では起炎菌の同定がなされており、黄色ブドウ球菌が最も多く認められた。

本症に対する治療法は、神経症状の重症度や症状の経過、膿瘍の大きさや拡がり、周辺組織への浸潤、先天奇形の併存、基礎疾患の存在、免疫機能の状態などを考慮して決定される。診断がつき次第の積極的な外科治療例の報告も散見されるが⁶⁻⁸⁾、抗生物質の投与が無効であった場合に外科治療を行うとするのが一般的であろう。Kuritaらのreviewによれば、過去に報告された本疾患26例のうち20例は外科的に、5例が保存的に治療され (1例では未治療であった)、両群間での治療成績には有意な差は認められなかった。死亡例は1例のみ (脳膿瘍の併存) で、29例中15例にて何らかの後遺障害が残存した。以上より彼らは、MRIなどにて早期に診断がつき次第、強力な抗生物質の投与にて保存的に治療することを推奨している。本例に関しては、高齢で神経症状も重症であったことから外科治療の適応とはならなかったが、治療開始後早期に積極的に外科治療を行っていれば最悪の転帰はとらなかつたかもしれない。

また本例においては、慢性関節リウマチに対して完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤 (エタネルセプト) を使用していたことが、今回の脊髄髄内膿瘍の発

症にどの程度影響を与えていたかが興味深い問題となる。

慢性関節リウマチにおけるサイトカインカスケードの最も上位に位置している腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis factor: TNF) は、関節を構成する種々の細胞に作用することにより炎症や関節組織破壊過程の主な原因となることはよく知られている。このTNFの可溶性レセプターが生体内でのTNFの作用を抑制する役割を果たしていることに着目して開発されたのが、完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤 (エタネルセプト) である。米国においては1998年に、欧州においては2000年に抗リウマチ薬として承認されている。本邦においては1999年より開発が開始され、2005年1月に承認され同年3月より販売が開始されている。当然の如く、国内外において嚴重な使用後調査が行われており、種々の有害事象、副作用の報告がなされている。そのうち頻度の高いものとしては、注射部位反応、感染症が、重大な副作用としては敗血症、肺炎、真菌感染症などの日和見感染症や結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群が報告されている。

中枢神経系における感染性の有害事象に関しては、ノカルジアによる脳膿瘍⁹⁾とMRSAによる頸椎硬膜外膿瘍¹⁰⁾の2例が報告されているのみである。また、本邦の製薬会社による本薬剤の投与後に行われた全例調査結果では、13,894例の安全性評価対象症例において1,206例 (8.68%) の感染症及び寄生虫症の報告があるが、中枢神経系の感染症の報告は2例のみ (無菌性髄膜炎とヘルペス性髄膜炎が1例ずつ) で、本例のような脊髄髄内膿瘍を呈した例は認められず、極めて稀な感染性合併症であるといえる。当然、本薬剤の使用と本症の発症に関しての関連性に関して断定はできないものの、エタネルセプトの特性から考えると何らかの影響を与えていた可能性も完全には否定できない。慢性関節リウマチ患者に対しては、非常に効果の高い画期的な薬剤ではあるものの、その使用に関しては慎重な経過観察が必要と思われる。

Ⅳ. おわりに

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤 (エタネルセプト) を投与されていた慢性関節リウマチ患者に脊髄髄内膿瘍を合併した、極めて稀な症例を経験した。

一般的には強力な抗生物質の投与にて良好な治療成績が報告されているが、臨床症状の経過によっては比較的早期の外科治療を考慮すべき症例もあり、慎重な治療法の選択が必要であると考えた。

文 献

- 1) Hart J: Case of encysted abscess in the center of the spinal cord. Dublin Hospital Report, 1830; 5: 522-524.
- 2) Courville CB: Pathology of the Central Nervous System, 3rd ed. Mountain View, Calif: Pacific Press; 1950. pp 142-152.
- 3) Menezes AH, Graf CJ, Perret GE: Spinal cord abscess: a review. Surg Neurol, 1977; 8: 461-467.
- 4) Chan CT, Gold WL: Intramedullary abscess of the spinal cord in the antibiotic era: clinical features, microbial etiologies, trends in pathogenesis, and outcomes. Clin Infect Dis, 1998; 27: 619-626.
- 5) Kurita N, Sakurai Y, Taniguchi M, et al: Neurol Med Chir (Tokyo), 2009; 49: 262-268.
- 6) Applebee A, Ramundo M, Kirkpatrick BD, et al: Intramedullary spinal cord abscess in a healthy woman. Neurology, 2007; 68: 1230.
- 7) Helvacı M, Kaslırga E, Cetin N, et al: Intramedullary spinal cord abscess suspected of Brucella infection. Pediatr Int, 2002; 44: 446-448.
- 8) Morimoto K, Takemoto O, Nakamura H, et al: Spinal dermal sinus associated with intramedullary abscess and dermoid. Pediatr Neurosurg, 2003; 39: 225-226.
- 9) Rumbach L, Magnin E, Berger E, et al: Systemic nocardiosis with multiple brain abscesses in a rheumatoid arthritis percipient treated with TNF blockers and successfully treated with antibiotics alone. Neurology, 2008; 70 (Supple 1): A260.
- 10) Darabi K, Jaiswal R, Hostetler S, et al: Infectious complications in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor agents and methotrexate. J Drugs Dermatol, 2009; 8: 175-178.