

●症 例

肥厚性硬膜炎および視神経周囲炎による著明な
視力低下をきたした ANCA 関連血管炎の1例鶴賀 龍樹^a 藤本 源^a 加藤久美子^b
伊藤 稔之^a 古橋 一樹^a 小林 哲^a

要旨：症例は80歳男性。ANCA関連血管炎（ANCA-associated vasculitis：AAV）にプレドニゾロン（prednisolone：PSL）で加療を行っていた。経過中に頭痛症状と左視力の急激な低下（光覚弁）が出現したため、当科緊急入院となった。頭部造影MRI検査で肥厚性硬膜炎および視神経周囲炎を認め、ステロイドパルス療法を施行したところ視力は著明に改善し、以後シクロホスファミド（cyclophosphamide）静注療法（IVCY）を導入して退院となった。肥厚性硬膜炎、視神経周囲炎はAAVの経過中に発症する稀な合併症であり、ADLの低下や時に生命予後にも関わるため、各科と連携しながら積極的に疑い診断、治療を行うことが重要である。

キーワード：ANCA関連血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、肥厚性硬膜炎、視神経周囲炎

Antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV),
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), Hypertrophic pachymeningitis (HP),
Optic perineuritis (OPN)

緒 言

肥厚性硬膜炎（hypertrophic pachymeningitis：HP）、視神経周囲炎（optic perineuritis：OPN）はいずれもANCA関連血管炎（ANCA-associated vasculitis：AAV）の経過中に発症し得る炎症性疾患である。症状は頭痛や脳神経障害等多彩であるが、時に視力低下をきたすことがある。早期に診断し治療介入を行うことが視力予後に関し重要であり、また再発・再燃にも注意が必要である。今回AAVの経過中にHP、OPNによる著明な視力低下をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳、男性。

主訴：視力低下。

現病歴：気管支喘息で近医加療中に末梢血好酸球数の増多（920/μL）および肺野の間質陰影を指摘され、20XX年に当科紹介となった。気管支喘息は少なくとも当科紹

介数年前より加療開始されており、治療ステップ4相当の加療で増悪症状もなく安定していた。血清MPO-ANCAが989IU/mLと高値であり、多発単神経炎を示唆する下肢痛および経気管支肺生検の病理組織で肉芽腫、フィブリノイド壊死は認めないものの、周囲組織への著明な好酸球浸潤があり、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）に矛盾しない組織所見であった。主要臨床所見3項目をすべて満たし、また多発単神経炎を示唆する下肢痛に気管支喘息、好酸球増加が先行したという臨床経過から、AAV-EGPAと診断した〔厚生労働省指定難病の診断カテゴリー：Definite (b)を満たす〕。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）を導入し（PSL 25mg/day）、ANCA値は良好に低下し症状も軽減したが、PSL 15mg/dayに減量したところ滲出性中耳炎を発症し鼓膜切開、鼓膜チューブを挿入した。翌20XX+1年には頭痛、右三叉神経領域の皮疹を認め近医皮膚科で带状疱疹と診断、抗ウイルス薬の投与を受けた。皮疹は改善したが頭痛は持続し、さらに視力低下が出現したため、頭部MRI検査を施行したところHPを認め、PSLを10mg/dayから20mg/dayに増量し軽快した。その後メポリズマブ（mepolizumab）を導入してPSLの減量を試みたが12.5mg/dayに減量すると頭痛が再燃したため15mg/dayでの投与継続としていた。20XX+3年に頭痛症状に加え急激な左視力の低下（0.08／光覚弁）が出現、精査加療目的に当科

連絡先：鶴賀 龍樹

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

^a 三重大学医学部附属病院呼吸器内科

^b 同 眼科

(E-mail: yospriggan@med.mie-u.ac.jp)

(Received 7 Dec 2023/Accepted 26 Feb 2024)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	$8.55 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	6.4 g/dL	CRP	1.69 mg/dL
Neu	90.1 %	Alb	3.2 g/dL	MPO-ANCA	4.3 IU/mL
Lym	4.3 %	T-bil	0.7 mg/dL	PR3-ANCA	1.3 U/mL
Mon	4.4 %	BUN	15.5 mg/dL	HBs ag	0.02 IU/mL
Eos	0.1 %	Cre	0.63 mg/dL	HCV ab	0.13 S/CO
Bas	0.1 %	Na	134 mmol/L	RPR	(-)
RBC	$4.81 \times 10^6 / \mu\text{L}$	K	4.1 mmol/L	TPA ab	(-)
Hb	13.5 g/dL	Cl	97 mmol/L	HIV ab	(-)
Ht	41.9 %	Ca	8.9 mg/dL	T-SPOT®.TB	(-)
Plt	$3.11 \times 10^5 / \mu\text{L}$	AST	19 U/L	Urinalysis	
ESR	112 mm/hr	ALT	15 U/L		
		LD	197 U/L		
		BS	163 mg/dL		
		HbA1c	7.2 %	Occult blood	(-)
				Protein	(-)
				Cylinder	(-)

緊急入院となった。

既往歴：気管支喘息，両側滲出性中耳炎，帯状疱疹，右角膜損傷。

喫煙歴：なし。

入院時現症：髄膜刺激症状は認めず，その他中枢神経障害，四肢の筋力低下，筋萎縮，感覚障害，腱反射の異常などは認めなかった。瞳孔：正円同大，対光反射あり。視力：RV 0.08，LV 光覚弁。眼球運動障害なし，眼振なし。帯状疱疹による右角膜損傷あり。呼吸音：副雑音聴取せず。

採血・尿検査所見（Table 1）：MPO-ANCAは眼症状発症前と著変なかったがCRPの軽度上昇を認めた。

視野検査：左：鼻側上方にわずかに残存しているのみ（Fig. 1A）。右：特に問題なし。

初診時胸部CT（Fig. 1C）：両肺びまん性に小葉中心性粒状影，分枝状陰影，気管支壁の肥厚を認めた。また両側下葉胸膜直下には網状陰影や内部に気腔を伴う浸潤影を認めた。

入院時胸部CT（Fig. 1D）：初診時に認めた陰影は大部分が改善していたが，下葉胸膜直下の一部は嚢胞性病変の集簇となっていた。

入院時頭部造影MRI検査：硬膜の肥厚（Fig. 2A, 2B）および左視神経周囲に高信号所見を認めた（Fig. 2C, 2D）。

診断時病理検査：経気管支肺生検，hematoxylin-eosin（HE）染色。肺胞腔と気管支壁が採取されている（Fig. 2E，40倍）。肥厚した気管支壁や肺胞腔内に多数の好酸球を認めており，細小血管周囲にも好酸球やリンパ球の浸潤を認めた（Fig. 2F，200倍）。明らかな肉芽腫形成やフィブリノイド壊死は認めなかった。

臨床経過：頭部造影MRI検査から視力低下，視野障害

の原因としてHP，OPNが考えられた。PSL増量にて改善したHPの既往があり，また採血検査から肝炎や梅毒，結核等ほかにHPを発症し得る原疾患は否定的で，AAVによるものと判断した。入院第1病日よりメチルプレドニゾロン（methylprednisolone）1,000mg/dayによるステロイドパルス療法を施行し，患者の訴えによると視力は速やかに改善し，第7病日の視力検査で左は0.7まで改善した。第4病日よりPSL 40mg/dayとし，以後1～2週間ごとに漸減を行った。膠原病内科，眼科とも検討し，治療強化のためにシクロホスファミド（cyclophosphamide）パルス療法も併用する方針とし，第8病日，第29病日に500mg/bodyを投与した。第30病日に左視力は1.0まで改善し，視野も著明に改善したため退院となった（Fig. 1B）。退院後は4週間ごとのシクロホスファミド投与を計3回行い，PSLを12.5mgまで減量したが現在のところ再燃は認めていない。

考 察

AAVは抗好中球細胞質抗体が関与する小血管炎の総称であり，全身の血管炎に伴い多彩な症状を引き起こす。多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA），好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA），顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：MPA）に分類されるが，呼吸器合併症を呈することが多く，呼吸器内科が主科となって加療を行うことも少なくない。一方，AAVのなかで眼合併症は20％程度と比較的高頻度に発症するといわれており¹⁾，強膜炎，上強膜炎，眼窩炎，涙同狭窄等の報告が多く，症状としては充血，眼痛，視力低下，複視，羞明などが認められる。眼合併症を呈したAAVの特徴として，既報の183例の後方視的検討では

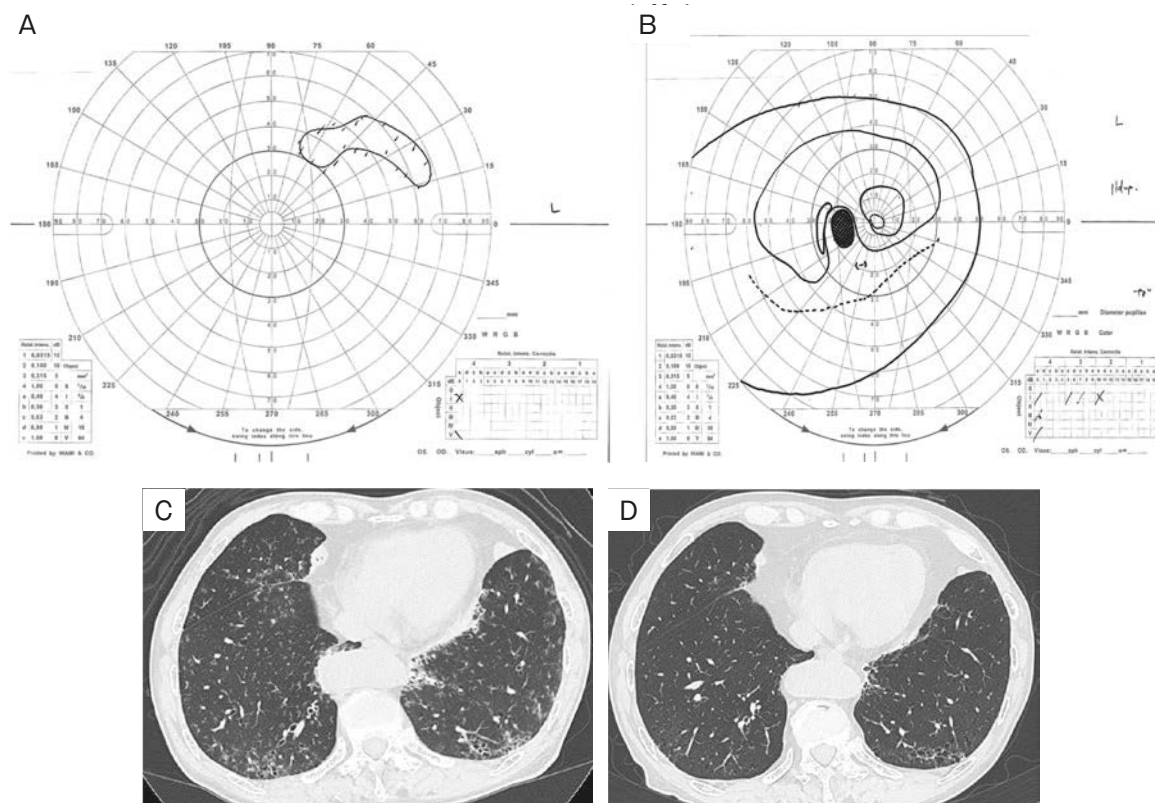


Fig. 1 (A, B) Visual field test of left eye (Goldmann perimeter). (A) On admission, the left eye had only a slight residual visual field in the upper nasal quadrant. (B) Visual field examination at discharge. A marked improvement was noted. (C, D) Unenhanced chest computed tomography (CT) scan. (C) At initial examination, lobular central granular shadows, branching shadows, and thickened bronchial wall were observed diffusely in both lungs. In addition, reticular shadows and infiltrative shadows with internal air spaces were seen just below the pleura in the bilateral lower lobes. (D) On admission, the findings at the initial examination had improved but a part of the area just below the pleura of the lower lobe had become a cluster of cystic lesions.

PR3-ANCA陽性が64%, MPO-ANCA陽性が21%, 陰性が15%であり, 病型別ではGPAが83%, MPAが13%, EGPAが4%と偏向的であった. 治療は大半が全身ステロイドで加療されており (96%), シクロホスファミド (54%), リツキシマブ (rituximab) (36%) が多く併用され, ほとんどの患者がそれら治療に反応し寛解は91%で達成されていた. しかしながらその後23%が再発し, その場合転帰が不良とのことであった. EGPAに合併した眼症状は183例中8例 (4%) と少ないが, 視力障害はそのうち6例 (75%) と高頻度であり, 脳神経麻痺の発症も多いとされている¹⁾. 眼合併症の発症機序としては, 血管炎機序, 肉芽腫性病変の直接的進展等のほかにHPによる直接圧迫や循環障害, 神経周膜への炎症細胞浸潤によるOPNが挙げられる²⁾³⁾.

AAVにより発症する眼合併症のうち, OPNは4%程度と報告されており¹⁾, 急激な視力低下, 視野障害, 眼球運動時の疼痛といった症状をきたすといわれている. OPNの発症様式としては特発性と続発性があり, 続発性の原

因としてはAAVに加え, サルコイドーシス, IgG4関連疾患, 結核, 梅毒などが挙げられる⁴⁾. 病理像は非特異的線維化による視神経鞘の著明な炎症性肥厚が特徴的で, 生検標本では視神経鞘および隣接する視神経実質へのリンパ球浸潤が認められ, 4人に1人の割合で視神経鞘に肉芽腫性の炎症が存在するといわれている⁴⁾. 視神経鞘の炎症の程度や部位によって症状の種類や程度はさまざま, 視力低下の機序としては視神経鞘の肥厚, 圧迫による虚血性梗塞や炎症が視神経まで波及することなどが原因と考えられている⁴⁾. OPNは症候や症状が類似しているため視神経炎との鑑別が困難であり, 診断・鑑別には脂肪抑制ガドリニウム造影T1強調MRI画像やSTIR画像が有用である^{4)~6)}. 所見としては視神経を温存した視神経鞘の造影増強・高信号像であり, 軸位像でtram track, 冠状断でdoughnutとして現れ, 診断に有用である. 主な治療は全身ステロイドで, 通常投与後数時間から1日以内に症状が迅速, 劇的に改善する. しかし短期間治療での再発が報告されており, ゆっくりと漸減させ長期間治

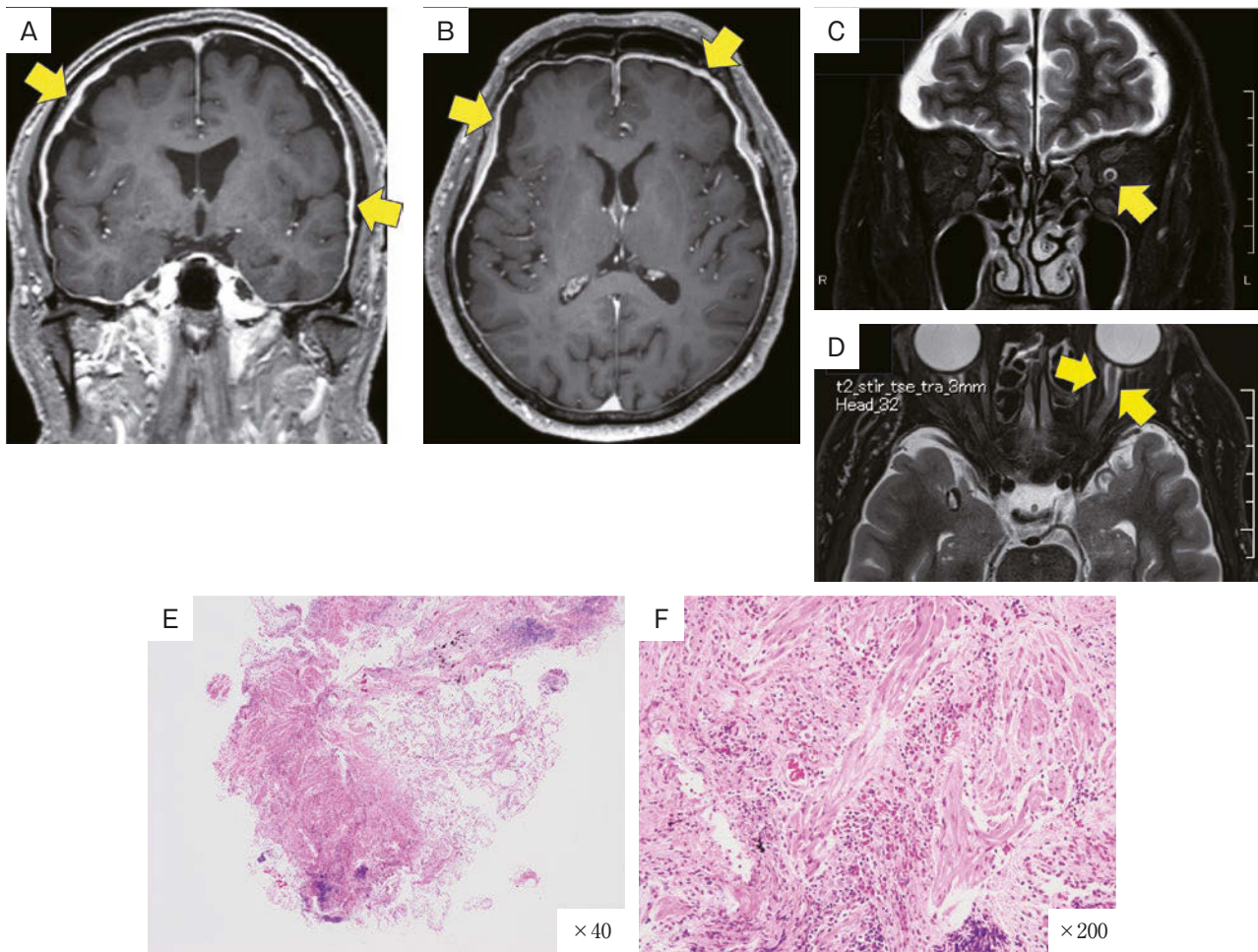


Fig. 2 (A-D) Brain magnetic resonance imaging (MRI). (A, B) Gadolinium contrast-enhanced T1-weighted MRI image. Dural thickening was observed (yellow arrows). (C, D) Short inversion time inversion recovery (STIR). High-signal intensity in the left peripapillary optic nerve (yellow arrows, C-doughnut sign, D-tram track sign). (E, F) Pathological findings of transbronchial alveolar biopsy at diagnosis (HE staining, E- $\times 40$, F- $\times 200$). Two specimens were obtained from right B^a and right B^b. (E) The alveolar space and bronchial wall were sampled. (F) Numerous eosinophils were observed in the thickened bronchial wall, and infiltration of eosinophils and lymphocytes was observed around microvessels. No obvious granuloma formation or fibrinoid necrosis was observed.

療を行うこと、また難治例には免疫抑制剤も有効であると報告されている⁴⁾。

一方、HPは19世紀後半に初めて報告された、脳・脊髄の硬膜に部分的もしくはびまん性肥厚をきたす疾患で、肥厚部分に応じて種々の症状をきたし、硬膜の炎症の波及により脳実質に障害をきたすこともある⁷⁾。症状としては頭痛が最も多く、その他に脳神経障害や痙攣、意識障害、神経根症状、脊髄症状などがある。脳神経では視神経と顔面神経が硬膜と近く、症状が出現しやすいといわれており、診断にはOPNと同様にガドリニウム造影MRI検査が有用である⁸⁾。主な病理所見は線維化、炎症性細胞浸潤であり、慢性的な炎症による線維化が示唆される⁸⁾。特発性と全身疾患に伴い発症する続発性に分類されており、続発性ではAAVが最も頻度が高い。HPの合

併はAAVの3疾患でいずれにも報告があるが、なかでもGPAに多く、MPO-ANCAの陽性率が高いといった特徴がある⁹⁾。

本症例はMPO-ANCA陽性のEGPAであるが、眼合併症の頻度自体がとても少なく、OPNはさらに稀である。解剖学的に硬膜と視神経鞘は連続しておりHP、OPNがともに合併する可能性はあるといえる。しかしながら過去論文の検索でGPAにおいてHP、OPN合併の報告は散見されるが、EGPAでは検索できなかった。なお、AAVによるHPでは66%に中耳炎の合併が報告されており、中耳炎を合併した場合生命予後が不良で、またステロイド単独では再燃の可能性が高いといわれている¹⁰⁾。本症例はHPに加え、中耳炎の併発もあり、メボリズマブの投与を行っていたとはいえ重症喘息用量の100mg/months

であったため、HPの再燃から硬膜に連続している視神経鞘に炎症が波及し、OPNを発症した可能性を考えている。

本症例はもともと中耳炎・帯状疱疹による頭痛や角膜損傷による視力障害がありHPおよびOPNに気づきにくかったという経緯がある。HP、OPNともに発症から診断、治療開始までの時間が視力予後ひいては生命予後にも関係するといわれており、AAVの合併症は多様であることも踏まえて、各科と連携・協力して早期発見・早期治療に留意すべきである。この際、症状および所見からHP、OPNを疑った場合は速やかに頭部造影MRI検査を行うことが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Ungprasert P, et al. Clinical characteristics of inflammatory ocular disease in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Rheumatology* 2017; 56: 1763-70.
- 2) Clément M, et al. Inflammatory optic neuropathy in granulomatosis with polyangiitis can mimic isolated idiopathic optic neuritis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 245-51.
- 3) 高橋理恵, 他. 肥厚性硬膜炎による視神経症の3例. *日眼会誌* 2011; 115: 602-10.
- 4) Gupta S, et al. Optic perineuritis. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000745.
- 5) 田村麻子, 他. 脂肪抑制MRI T₂強調画像で病巣側に“tram-track” signと“donut configuration”がみられたTolosa-Hunt症候群. *臨神経* 2008; 48: 271-4.
- 6) 橋本雅人. 眼窩部MRIによる視神経疾患の画像診断. *北海道脳神経疾患研医誌* 2016; 27: 11-6.
- 7) Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. *Br Foreign Med Chir Rev* 1877; 60: 180-1.
- 8) Yonekawa T, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 732-9.
- 9) 北村貴裕, 他. 当科で経験したANCA関連血管炎性中耳炎(OMAAV) 症例の臨床的検討. *Otol Jpn* 2020; 30: 97-103.
- 10) Harabuchi Y, et al. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): a retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 87-94.

Abstract

A case of antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis presenting with marked visual loss due to hypertrophic pachymeningitis and optic perineuritis

Tatsuki Tsuruga^a, Hajime Fujimoto^a, Kumiko Kato^b,
Toshiyuki Ito^a, Kazuki Furuhashi^a and Tetsu Kobayashi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Mie University School of Medicine Hospital

^bDepartment of Ophthalmology, Mie University School of Medicine Hospital

The patient, an 80-year-old man, had been diagnosed with antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and was treated with prednisolone. He was urgently admitted to our hospital due to a sudden loss of vision (photoplegia) in his left eye and headache. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the head revealed hypertrophic pachymeningitis and optic perineuritis. He received steroid pulse therapy, which improved his vision significantly, and was discharged after starting cyclophosphamide pulse therapy. Hypertrophic pachymeningitis and optic perineuritis are rare complications that can occur during the course of ANCA-associated vasculitis. They require prompt diagnosis and treatment in collaboration with other specialties, as they may impair the patient's quality of life and survival.