

症例報告

てんかん重積状態を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例

寺澤 英夫* 田路 浩正 片岡 敏

要旨：症例は 47 歳の男性。Wegener 肉芽腫症と診断されステロイド療法の経過中に強直間代性けいれん発作とけいれん重積状態を反復した。Gadolinium 造影頭部 MRI では篩骨洞に造影効果をもった腫瘍性陰影をみとめ、前頭蓋底を越えて前頭葉下部に浸潤性に進展していた。発作間欠期の脳波では左前頭部に周期性鋭波放電をみとめ、前頭葉病変を焦点とした部分発作が二次性全般化し、てんかん重積状態を呈したと考えられた。Wegener 肉芽腫症では副鼻腔病変が前頭蓋底や前頭葉に直接進展する可能性があり、てんかん重積状態をふくむ中枢神経症候の発現に留意すべきである。

(臨床神経 2010;50:87-91)

Key words : Wegener肉芽腫症, てんかん重積状態, 強直間代性けいれん, 篩骨洞

はじめに

Wegener 肉芽腫症は好中球細胞質に対して特異性の高い自己抗体 (proteinase-3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA) を高率にみとめ、上気道、肺、腎を主要標的臓器とした難治性血管炎である¹⁾。本症にともなう中枢神経系の合併症の頻度は末梢神経障害にくらべて低いが、多発性脳神経障害、肥厚性硬膜炎、脳血管障害やてんかん発作などが報告されている²⁻⁴⁾。今回、Wegener 肉芽腫症のステロイド療法の経過中に篩骨洞病変が前頭蓋底を破壊し、脳実質内に直接浸潤した結果、強直間代性けいれんの重積発作を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：47 歳、男性

主訴：頭痛、けいれん発作

既往歴：ステロイド性白内障、ステロイド性骨粗鬆症、腰椎圧迫骨折、高血圧。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2001 年より鼻出血、血痰、膿性鼻汁が出現したため当院耳鼻科と内科を受診した。その後、肺野の空洞形成、血清 PR3-ANCA 陽性、鼻腔粘膜生検において肉芽腫性血管炎の所見をみとめたことから Wegener 肉芽腫症と診断された。Wegener 肉芽腫症の診断後よりステロイドの維持投与を受けていたが、臭いがわからない状態が続いていた。2004 年 5 月に第 1 回目の強直間代性けいれん発作が出現したが、その後はけいれん発作はみられなかった。2006 年 12 月上旬

より前頭部優位の断続的な頭痛が出現し、同年 12 月 X 日に第 2 回目の強直間代性けいれん発作が出現したため当院へ救急搬送され神経内科に入院した。

入院時現症：血圧 168/92mmHg、脈拍 110/分・整、体温 37.2℃、心音、呼吸音、頸部リンパ節は触知せず、胸部、腹部所見には異常はなかった。神経学的所見では、意識混迷し、眼球は上転して強直性間代性けいれんが 1 時間以上持続する重積状態をみとめた。発作間歇期では、意識清明で髄膜刺激徴候はみとめなかった。両側嗅覚脱失以外には視力、視野、眼球運動をふくめて脳神経には異常はなかった。運動系、反射系、感覚系にも異常所見はなかった。

検査所見 (2006 年 12 月)：尿検査では蛋白尿 (0.8g/日) をみとめ、血液検査では、血沈 47mm/時間、白血球数 9,240/mm³、CRP 1.73mg/dl と軽度の炎症反応をみとめた。血清総蛋白 4.8g/dl、Albumin 2.7g/dl と低蛋白血症、BUN 27mg/dl、Cr 2.04mg/dl と腎機能障害をみとめた。今回入院時の抗核抗体、myeloperoxidase (MPO)-ANCA、PR3-ANCA は陰性であった。脳脊髄液検査では細胞数 3/μl (単核球)、蛋白 57 mg/dl、糖 68mg/dl と軽度の蛋白増加をみとめ、細菌、真菌、抗酸菌の培養は陰性、細胞診では class I であった。神経伝導検査では異常所見をみとめなかった。

鼻腔粘膜生検の病理組織所見 (2001 年 11 月)：炎症細胞の柵状配列と多核巨細胞の集簇をともなった壊死性肉芽腫をみとめ、細小動脈の血管壁にはフィブリノイド変性と多数の炎症細胞浸潤をともなった血管炎をみとめた。本症例は臨床経過、発症時の PR3-ANCA 陽性、病理組織所見より Wegener 肉芽腫症と診断した。

脳波検査 (2006 年 12 月)：第 2 回目の強直間代性けいれんの重積状態が生じた発作期の脳波検査では、3Hz の棘徐波結

*Corresponding author: 独立行政法人労働者健康福祉機構中国労災病院神経内科 [〒737-0193 広島県呉市広多賀谷 1-5-1]
中国労災病院神経内科
(受付日：2009 年 6 月 10 日)

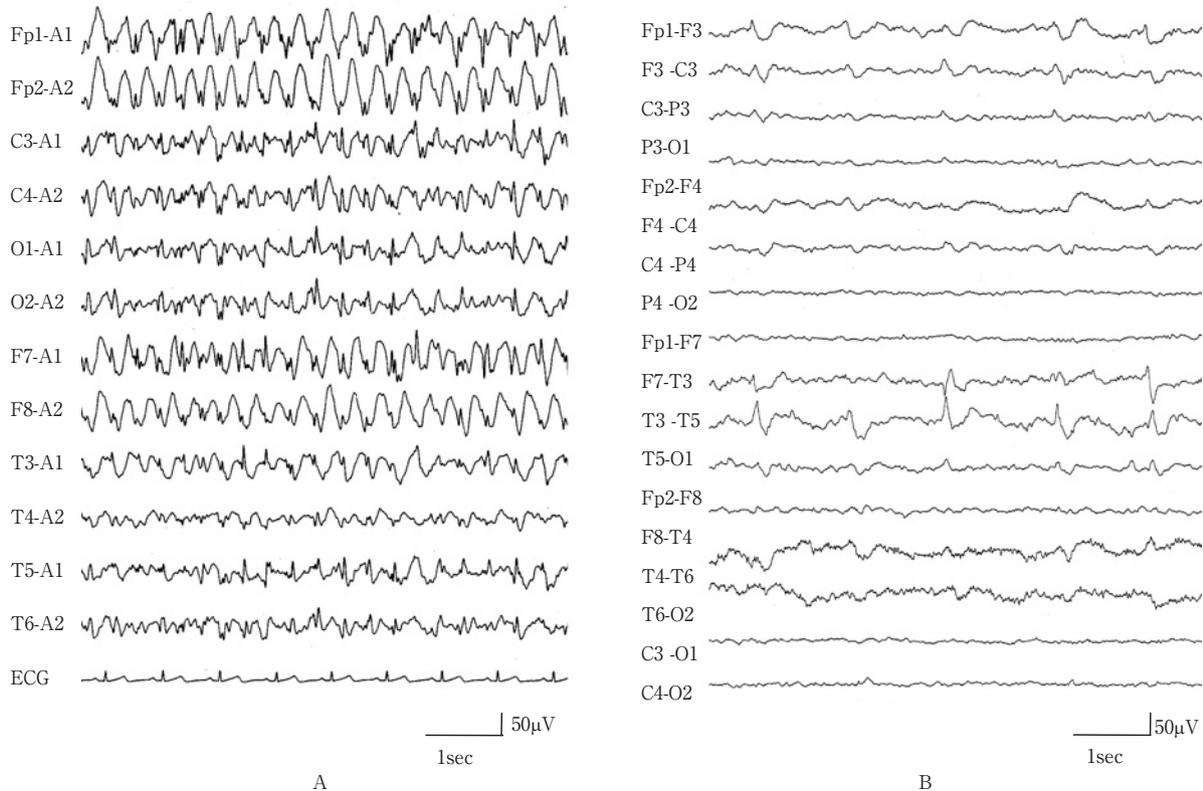


Fig. 1 Ictal and postictal EEG studies.

A: Generalized spike and wave complexes are noted predominantly in the bilateral frontal regions during tonic-clonic status epilepticus. B: Three weeks after the initial seizure, periodic sharp discharges are seen predominantly in the left frontal area.

合が両側前頭葉を中心に両側性、持続性に出現していた。重積発作から3週間後の発作間歇期では不規則な8Hzの α 波に θ 波の混入がみられ、双極誘導で左前頭極に周期的に局在性鋭波放電をみとめ、対側前頭極にも低電位の鋭波放電をみとめた (Fig. 1A : 単極誘導, B : 双極誘導)。

頭部MRI検査：第1回目のけいれん発作時 (2004年5月) のT₂強調画像では両側前頭葉の皮質から白質に高信号病変をみとめ、前頭洞に隣接した硬膜に軽度の肥厚をみとめた (Fig. 2A, B)。Gadolinium (Gd) 造影T₁強調画像では、前頭葉下部の正中部に多胞性で不均一な造影効果もつ腫瘍性陰影をみとめた (Fig. 2C, D)。Gd 造影T₁強調画像の矢状断と冠状断画像では、後部篩骨洞から前頭葉下部にいたる造影効果をともなった腫瘍性陰影をみとめた (Fig. 3A, B)。拡散強調画像やMRA画像では異常所見はなかった。1カ月後に施行したT₂強調画像では両側前頭葉の異常陰影は消退していた。2回目の強直間代性けいれん発作時 (2006年12月) のMRI検査では、左前頭葉白質を主体に両側前頭葉の皮質から白質の異常陰影が再度出現したが、治療1カ月後には両側前頭葉の異常陰影はふたたび消退した。

副鼻腔CT検査 (2004年5月) : 後部篩骨洞内に腫瘍性陰影をみとめ、腫瘍性陰影に隣接した篩骨洞壁と前頭蓋窩の一部に骨破壊をみとめた (Fig. 3C, D)。

入院後経過 (第2回目のけいれん発作時) : 全身性強直性間代性けいれんが60分以上持続した重積状態のためジアゼパムの静脈内投与と呼吸管理をおこないながらフェニトイン500mg/日の静注を3日間投与した結果、第3病日には意識は回復し、その後フェニトイン250mg/日の内服を継続投与した。Wegener肉芽腫症の再発により副鼻腔病変が頭蓋内に直接浸潤したと考えられ、第3病日よりメチルプレドニゾン1,000mgを3日間のパルス投与をおこない、以後はプレドニゾン60mg/日より漸減して1カ月後に同30mg/日まで減量した結果、両側前頭葉の異常陰影は消退した。入院時にみとめた腎機能障害や炎症所見もステロイド投与後にすみやかに軽快した。

退院後経過 : 退院後からプレドニゾン20mg/日を維持投与していたが、2年後 (2008年12月) にふたたび前頭部に断続的な頭痛が出現し、MRI検査では両側前頭葉下部の白質に異常陰影がふたたび出現していた。その2週間後には3回目の強直間代性けいれん発作とけいれん重積状態が出現したが、フェニトイン静注とステロイド大量投与によってけいれん発作は軽快し、両側前頭葉の異常陰影も消退した。しかし、その半年後にも両側前頭葉の異常陰影の再発により4回目の強直間代性けいれん発作が出現した。反復する強直間代性けいれん発作に対してフェニトイン単剤での十分な発作抑制が

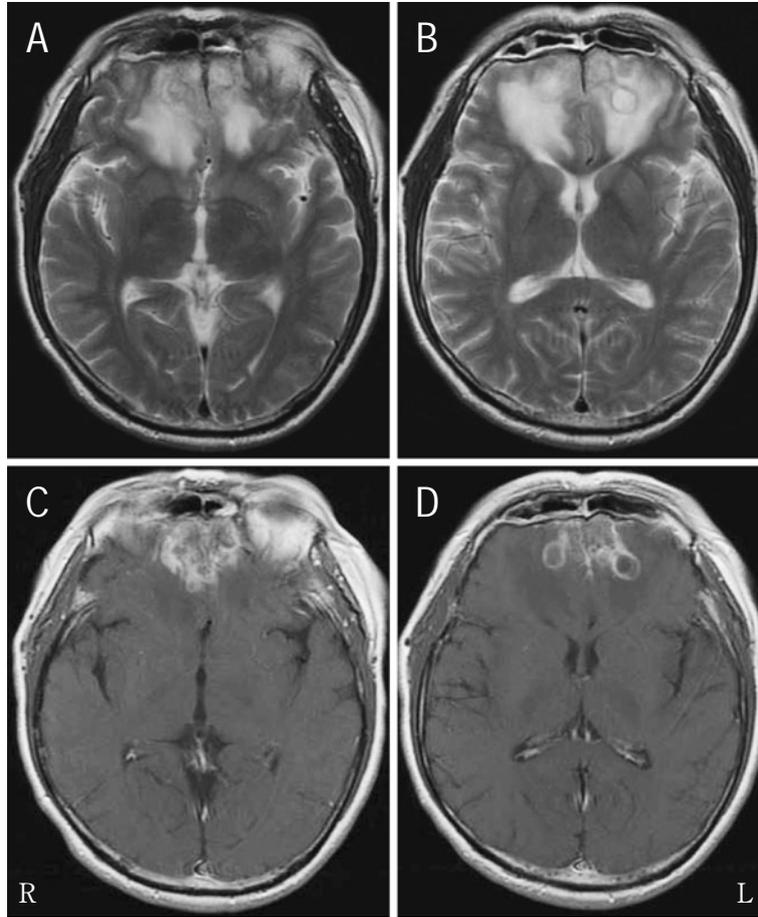


Fig. 2 MRI at the initial seizure onset.

A, B: High intensity mass lesions involving the bilateral frontal white and gray matter are seen on axial T₂-weighted MR image (1.5T; TR 3500 ms, TE 107 ms). C, D: A midline multilobular mass lesion having heterogeneous enhancement effect is detected in the lower frontal lobe on axial GdT₁-weighted MR image (1.5T, TR 460 ms, TE 104 ms).

困難と判断し、ゾニサミド 200mg の併用投与をおこない、その後のけいれん発作は消失している。

考 察

本例は Wegener 肉芽腫症の経過中に強直間代性けいれん発作とけいれん重積状態を反復した。発作間欠期の脳波所見では左前頭部に局在性の発作性変化をみとめ、前頭葉を焦点にした部分発作が二次性全般化した結果、強直間代性けいれんの重積状態を呈したと考えられた。Wegener 肉芽腫症にけいれん発作を生じた例の病理学的検索では、大脳皮質の肉芽腫性血管炎や炎症細胞浸潤の存在が報告されている⁵⁾。また Wegener 肉芽腫症に肥厚性硬膜炎を発現した例において硬膜から大脳表面の軟膜や皮質への浸潤が報告されている⁶⁾⁷⁾。本例においても Wegener 肉芽腫症の再発によって生じた前頭葉の皮質や皮質下の炎症性変化がけいれん発作を誘発したと考えられる。MRI 画像上、両側前頭葉に多胞性で造影効果のある腫瘍性陰影をみとめ可逆性で再発性の経過であった。

前頭葉病変は Wegener 肉芽腫症の主要標的臓器である腎臓とともを発現し、ステロイド大量投与によって消退した経過から Wegener 肉芽腫症の肉芽腫性病変もしくは血管炎による炎症性変化によって発現したと推察された。

Wegener 肉芽腫症にともなう神経症状の発現機序について、Drachman は 1) 肉芽腫症の好発部位である上気道病変からの頭蓋内への直接浸潤、2) 肉芽腫性病変の神経系への遠隔発生、3) 神経組織内での血管炎という 3 つの機序を指摘し、3) がもっとも頻度が高いと報告している⁸⁾。Wegener 肉芽腫症において前頭葉白質病変を発現した報告例は少なく、いずれも上気道病変から直接浸潤した例はなく、中枢神経系に孤立性に生じた血管炎による機序が推察されている⁵⁾⁹⁾。本例では、頭部 MRI や副鼻腔 CT の画像所見より篩骨洞病変が骨破壊を生じ前頭蓋底から前頭葉白質へ直接浸潤していることが確認された。Wegener 肉芽腫症の副鼻腔病変が頭蓋底や頭蓋内にまで直接浸潤する例はきわめてまれであることが報告されている⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。Wegener 肉芽腫症の副鼻腔病変は骨破壊性に浸潤する例があり、隣接周囲組織への直接浸潤例では

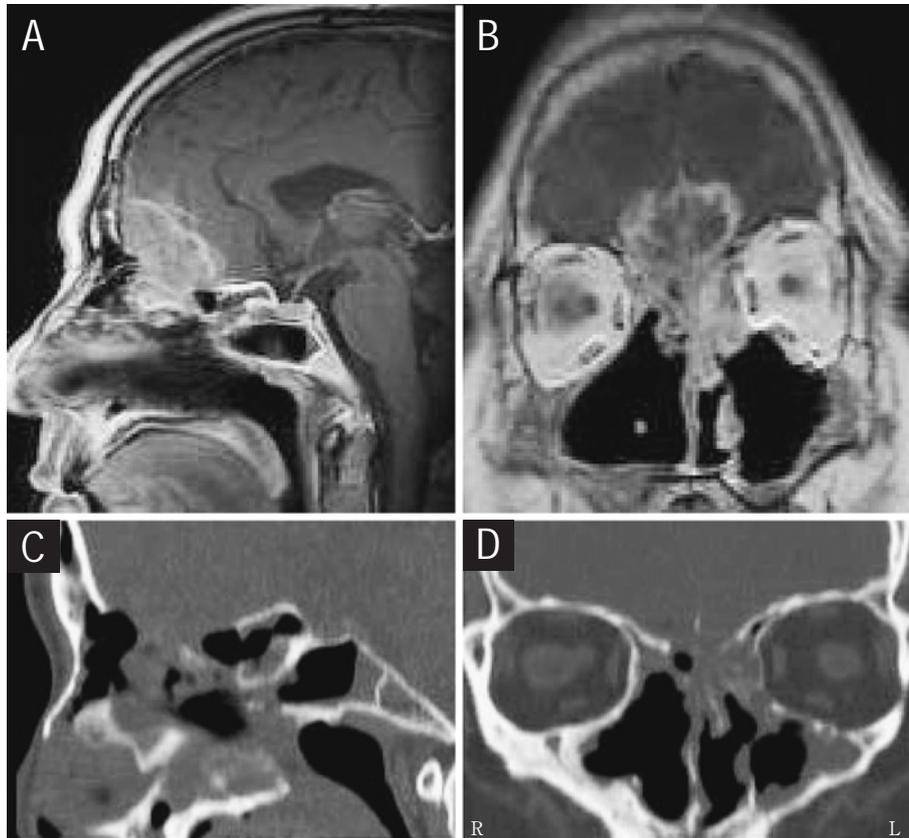


Fig. 3 Gadolinium-enhanced T₁-weighted MR image and Paranasal CT.

A, B: A heterogeneously enhanced midline mass lesion shows upward contiguous invasion from the ethmoid sinus to the anterior skull base and lower frontal lobe on sagittal and coronal Gd-enhanced T₁-weighted MR image (1.5T, TR 460 ms, TE 104 ms). C, D: The anterior skull base and ethmoid sinus are partially destroyed by the mass lesion on sagittal and coronal CT images.

眼球突出, 視力障害, 眼球運動障害をきたしやすいことが報告されているが, 本例では篩骨洞病変が正中中部より上方進展したため眼徴候を発現しなかった⁸⁾.

本例では発症時に陽性であった血清 PR3-ANCA が, 治療後の経過観察で陰性化した状態において中枢神経症候を再発した. 発症時に陽性であった PR3-ANCA が治療後の陰性時に Wegener 肉芽腫症を再発した例が報告されている¹²⁾. Boomsma らは, PR3-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症患者が再発したとき, 再発前とくらべて PR3-ANCA の上昇をみとめなかった例が 15%~48% にみられることを報告している¹³⁾. PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症の診断に高い特異性を有するが, 再発予知の指標としては十分ではない可能性が考えられる.

Wegener 肉芽腫症では, 上気道病変が前頭蓋底や前頭葉に直接浸潤する可能性に注意すべきである. Wegener 肉芽腫症において頭蓋内病変を発現したばあい, 強直間代性けいれん発作やてんかん重積状態を反復する可能性があり, てんかん重積状態は予後に影響することから長期の治療管理が必要と考えられる.

本例の要旨は, 第 82 回日本神経学会中国・四国地方会 (2006

年 6 月, 宇部市) で発表した.

文 献

- 1) 橋本博史, 矢野哲郎, 安部 達ら. 中・小型血管炎の全国疫学調査. 厚生省難治性血管炎調査研究班, 研究報告書. 1996. p. 9-12.
- 2) Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
- 3) Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006;85:54-65.
- 4) de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-1221.
- 5) Weinberger LM, Cohen ML, Remler BF, et al. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43:1831-1834.
- 6) 江藤文夫, 島田幸彦, 遠藤久子ら. 著明な pachymeningitis

- を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 剖検例. 臨床神経 1976; 16:326-332.
- 7) Nusbaum AO, Morgello S, Atlas SW. Pial involvement in Wegener's granulomatosis shown on MRI. *Neuroradiology* 1999;41:847-849.
 - 8) Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963;8:145-155.
 - 9) Tishler S, Williamson T, Mirra SS. Wegener granulomatosis with meningeal involvement. *Am J Neuroradiol* 1993; 14:1248-1252.
 - 10) Tuhy JE, Maurice GL, Niles NR, et al. Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1958;25:638-646.
 - 11) McDonald JB, Edwards RW. "Wegener's granulomatosis"—A Triad. *JAMA* 1960;173:1205-1209.
 - 12) 谷口浩和, 本田利栄子, 安達康子ら. 再燃時に PR3-ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2005; 43:547-551.
 - 13) Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. A prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-2033.

Abstract

A case of Wegener's granulomatosis presenting with tonic-clonic status epilepticus

Hideo Terasawa, M.D., Hiromasa Tohji, M.D. and Satoshi Kataoka, M.D.

Department of Neurology, Chugoku Rosai Hospital

A 47-year-old man with a diagnosis of paranasal Wegener's granulomatosis was admitted to our hospital for generalized seizures. He had been treated with long-term predonine therapy after the initial onset of Wegener's granulomatosis. The ictal EEG showed generalized spike and wave complexes, mainly presenting in the bifrontal areas. The postictal EEG revealed periodic localized sharp discharges in the left frontal area. At the initial seizure onset, a midline multilobular mass lesion having a heterogeneous enhancement effect was detected in the lower frontal lobe on gadolinium-enhanced T₁-weighted imaging (Gd T₁-WI). The anterior skull base and bifrontal lobes were encroached by upward contiguous invasion of the midline mass lesion from the ethmoid sinus on Gd T₁-WI. The high signal intensity lesions in the bifrontal lobes on T₂- and Gd T₁-WI resolved with palliative predonine therapy following methylpredonisolone pulse therapy. Recurrent generalized tonic-clonic status epilepticus was caused by the granulomatous lesion encroaching on the frontal lobe with contiguous invasion from the paranasal Wegener's granulomatosis.

(*Clin Neurol* 2010;50:87-91)

Key words: Wegener granulomatosis, status epilepticus, tonic-clonic seizure, ethmoid sinus