

静脈血栓症を合併した MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎の 1 例

斎藤 勉¹⁾ 藤盛 寿一^{1)*} 吉田 隼¹⁾
金子 仁彦¹⁾ 小寺 隆雄²⁾

要旨：症例は 72 歳女性である。67 歳時に発熱、腎機能障害、MPO-ANCA 陽性をみとめ ANCA 関連血管炎と診断された。経過中、再発性中耳炎や鞍鼻をみとめ、限局型多発血管炎性肉芽腫症がうたがわれた。意識障害のため入院し、頭部 MRI にて右大脳半球の硬膜に厚い造影増強効果をみとめ、MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎と診断した。さらに右大脳半球に散在する静脈性浮腫と、静脈洞交会から右横静脈洞や直静脈洞にかけての狭窄をみとめ静脈血栓症と考えた。ステロイド、タクロリムス、抗凝固薬により改善をみとめた。MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎にともない静脈血栓症をきたし意識障害にいたった既報告はなく、貴重と考え報告する。

(臨床神経 2014;54:827-830)

Key words：MPO-ANCA, 肥厚性硬膜炎, 静脈血栓症, 多発血管炎性肉芽腫症

はじめに

ANCA 関連肥厚性硬膜炎は、本邦の肥厚性硬膜炎の 34% を占める頻度の高い疾患である¹⁾。最近、MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎が中高年女性に多く、8 割の症例が Watts らの分類アルゴリズムで多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) (旧称：ウェゲナー肉芽腫症) と診断され、硬膜と上気道に病変が限局する限局型が多いことなどが本邦例で報告された^{2,3)}。今回われわれは、限局型 GPA に合併した MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎にともない静脈血栓症を呈したまれな 1 例を経験し、貴重と考え報告する。

症 例

症例：72 歳、女性

主訴：頭痛、意識障害

既往歴：68 歳時に高血圧、脂質異常症、68、69 歳時に細菌性肺炎、71 歳時に糖尿病。

現病歴：2007 年に中耳炎として治療された。2008 年に不明熱として精査され、白血球 14,000/ μ l、CRP 20 mg/dl、MPO-ANCA 399 EU、Cre 1.9 mg/dl の高値、血尿、尿蛋白をみとめ、ANCA 関連血管炎および急速進行性糸球体腎炎と診断され、プレドニゾロン (PSL) を 60 mg/日から漸減投与され軽快した。この際、リウマトイド因子が陽性であったが関節腫脹をともなわず、proteinase 3-ANCA や他の自己抗体は陰性であった。同年、鞍鼻と両側鼓膜穿孔をみとめ治療を受けた。厚生

省難治性血管炎調査研究班の診断基準で限局型 GPA うたがいと考えられ、2011 年から PSL 15 mg/日にタクロリムス (最大 3 mg/日) が併用されていた。2012 年 3 月に CRP 0.98 mg/dl と上昇し頭痛、右顔面の痺れが出現したが、PSL 20 mg/日に増量され改善した。2012 年 5 月に PSL 16 mg/日まで漸減されたところ CRP 1 mg/dl 程度の弱陽性が持続し、同時期から右側頭部痛、霧視を自覚した。2013 年 2 月に頻尿、腹部膨満感が出現し、その後、頭痛、意識障害が加わり当科に入院した。

入院時現症：身長 149 cm、体重 46 kg、血圧 104/71 mmHg、脈拍 103/分・整、体温 37.4°C、胸腹部異常所見なし。意識障害 (JCS 3)、うっ血乳頭をみとめた。明らかな髄膜刺激症状、運動障害、腱反射異常をみとめず、脳神経、感覚、小脳系は、意識障害のため正確な評価が困難であった。

検査所見：血液検査では、白血球数 18,400/ μ l、CRP 12.55 mg/dl、D-ダイマー 5.14 μ g/ml と高値をみとめ、MPO-ANCA は測定感度以下で IgG4 4.3 mg/dl、タクロリムス血中濃度 0.61 ng/ml と低値だった。髄液検査では初圧 190 mmH₂O、細胞数 1/ μ l (単核球)、蛋白 299.4 mg/dl、糖 68 mg/dl で、IgG Index 1.95 と上昇しオリゴクローナルバンド陽性だった。髄液検査上、水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、細菌、真菌、結核菌の中枢神経系感染は否定的だった。頭部 CT では、右小脳テントの肥厚、右大脳半球の浮腫をみとめ、出血性変化はみとめなかった。小脳テントの肥厚は 3 年前にすでに出現し徐々に増強していた (Fig. 1A~C)。頭部 MRI では、右大脳半球、右小脳テント、後部半球間裂の硬膜に厚い造影増強効果をみとめ、右大脳半球脳溝の一部に沿って造影

*Corresponding author: 東北薬科大学病院神経内科 [〒 983-8512 仙台市宮城野区福室 1-12-1]

¹⁾ 東北薬科大学病院神経内科

²⁾ 東北薬科大学病院リウマチ科

(受付日：2013 年 12 月 10 日)

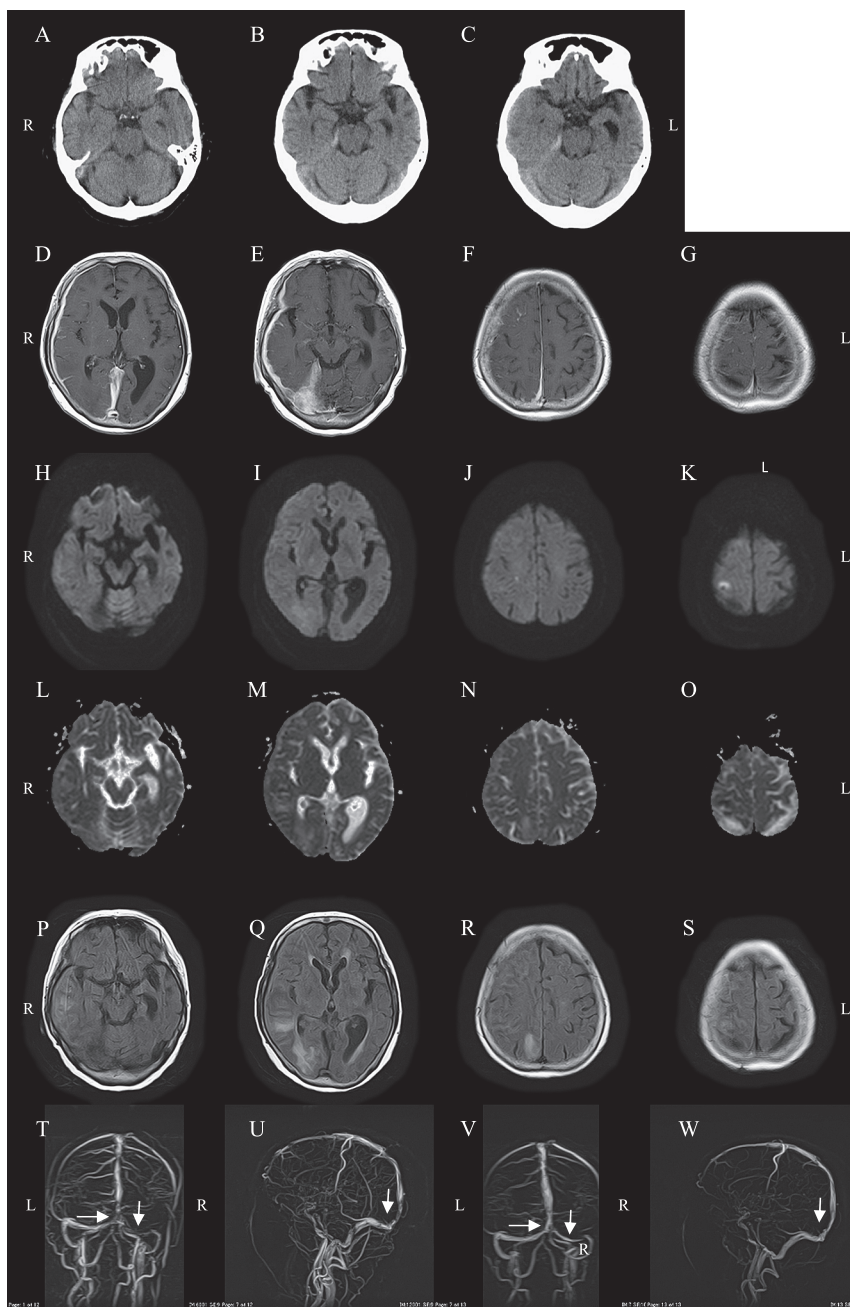


Fig. 1 Brain CT and MRI findings.

Head CT scans revealed high-intensity right tentorium cerebelli three years before admission (A) that gradually became more prominent one and a half years before admission (B) and at admission (C). Axial T₁ weighted images (D–G) (1.5 T; TR, 660 ms, TE 15 ms) from the head MRI scan revealed thick dura mater with abnormal enhancement, predominantly on the right cerebral hemisphere, tentorium cerebelli and partially along with the cerebral sulci. Axial diffusion weighted images (DWI) (1.5 T; TR, 7,000 ms, TE 95 ms, b value = 1,000 s/mm²) (H–K) from the head MRI scan revealed high-intensity lesions in the right parietal lobe and centrum semiovale. These lesions showed low intensity in apparent diffusion coefficient (ADC) map (1.5 T; TR, 7,000 ms, TE 95 ms) (L–O), which indicated cytotoxic edema. Axial fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) images (P–S) (1.5 T; TR, 6,000 ms, TE 105 ms) from the head MRI scan revealed high-intensity lesions in the occipital, parietal, and temporal lobes of the right cerebral hemisphere. These lesions showed high intensity in ADC map and faint high intensity in DWI, which indicated vasogenic edema. The right cerebral hemisphere was edematous. The cerebral sulci were narrow. MR venography (MRV) (T, U) detected stenosis of venous sinus including confluence of sinuses, right transverse sinus, and straight sinus (arrows). MRV (V, W) revealed improved blood flow of the confluence of sinuses and right transverse sinus and unchanged blood flow of the straight sinus on hospital day 22 (arrows). R denotes the right side of the brain; L denotes the left side.

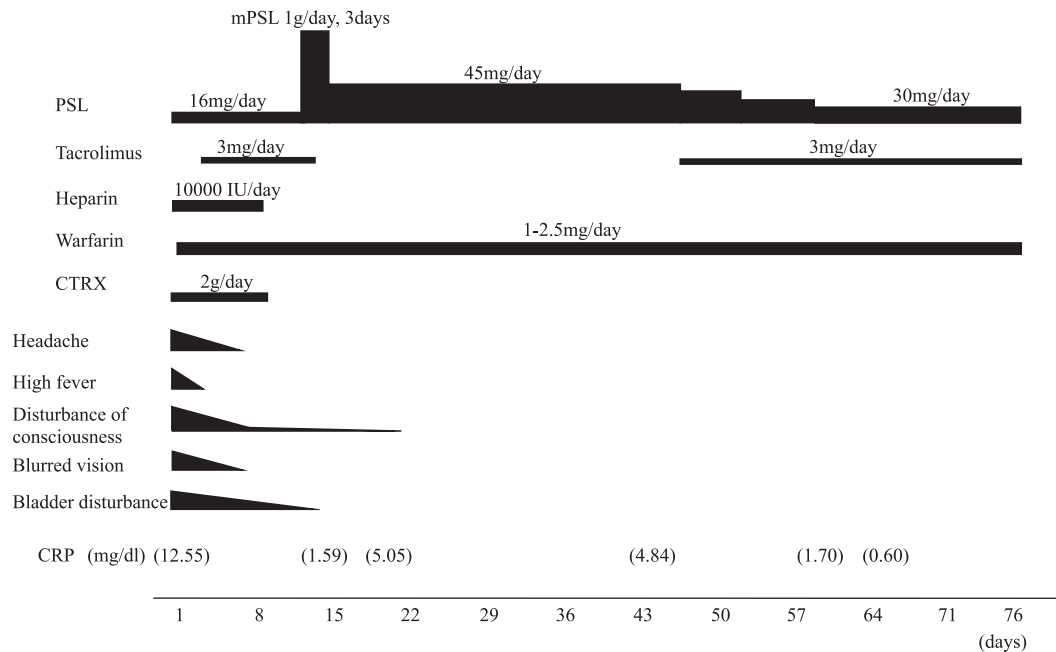


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The patient was admitted with headache, high fever, consciousness disturbance, blurred vision and bladder disturbance. Subsequent treatment with corticosteroids, an immunosuppressant, an antibiotic, and an anticoagulant led to recovery. PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, CTRX: ceftriaxone sodium.

増強効果がみとめられた。右後頭葉、頭頂葉、側頭葉に T_2 強調画像 (T_2WI)、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 高信号域をみとめ、一部が ADC の上昇をともなう淡い拡散強調画像 (DWI) 高信号を示した。右頭頂葉、右半卵円中心に ADC 低下をともなう DWI 高信号域をみとめた。MR venography では静脈洞交会、右横静脈洞、直静脈洞の描出が不良だった (Fig. 1D~U)。

入院後経過：MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎および静脈洞血栓症による静脈性浮腫と考え、抗凝固療法をおこなった。膀胱炎に対し抗菌薬を投与した (Fig. 2)。第 14 病日からステロイドパルス療法をおこない、その後 PSL 45 mg/日から漸減投与した。タクロリムスは、血中濃度が不明で posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の可能性が否定できないと考えた病初期および、PSL 単剤での管理を試みた中期を除き継続投与した。臨床症状は軽快し、第 22 病日に右大脳半球の腫脹の軽減、 T_2WI 、FLAIR 高信号域の縮小、静脈洞描出の改善をみとめた (Fig. 1V, W)。第 55 病日に右小脳テントの造影増強効果が減弱した。髄液蛋白 86.5 mg/dl と改善した。見当識障害・自発性低下が残存したが 75 病日に自宅退院した。

考 察

本例では静脈洞の描出不良および T_2WI 、FLAIR、ADC にて高信号を示す静脈性梗塞の所見をみとめ、静脈血栓症と考え

られた。また脳実質の変化の一部は硬膜炎の波及によって生じたと考えた。一方、タクロリムスによる PRES が鑑別に挙げられたが、右側に病変が限局していること、血中濃度や経過から可能性が低いと考えた。MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎における静脈血栓症合併の既報告は、検索した範囲では高城らの 1 報告のみであったが、脳実質の変化や意識障害をともなわない点で本例との違いをみとめた⁴⁾。一方、特発性肥厚性硬膜炎と静脈血栓症の合併の報告は散見された^{5)~9)}。これらの報告の中には、報告時期が古いものもあり、MPO-ANCA が測定されずに特発性と診断された症例がふくまれている可能性もあると思われる。

肥厚性硬膜炎の早期診断が困難となる原因として、頭痛や脳神経症状などの肥厚性硬膜炎類似の症状が GPA そのものでも出現しうることが指摘されている¹⁰⁾。しかし、GPA の合併症である MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎は、診断されずに緩徐に進行したばあいには本例のように静脈血栓症を呈する可能性があり、頭部 MRI による早期診断が重要と思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:732-739.
- 2) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation

- of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-227.
- 3) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137:520-536.
 - 4) 高城佳人子, 梅北邦彦, 山元美保子ら. MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の一例. *九州リウマチ* 2007;26:114-119.
 - 5) Goyal M, Malik A, Mishra NK, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: spectrum of the disease. *Neuroradiology* 1997;39:619-623.
 - 6) Bhatia R, Tripathi M, Srivastava A, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis and dural sinus occlusion: two patients with long-term follow up. *J Clin Neurosci* 2009;16:937-942.
 - 7) Lee YC, Chueng YC, Hsu SW, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: case report with 7 years of imaging follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:119-123.
 - 8) Lam BL, Barrett DA, Glaser JS, et al. Visual loss from idiopathic intracranial pachymeningitis. *Neurology* 1994;44:694-698.
 - 9) 宮田和子, 藤井滋樹, 高橋 昭. 肥厚性脳硬膜炎の臨床特徴. *神経内科* 2001;55:216-224.
 - 10) 岸田 大, 池田修一. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎と肥厚性硬膜炎. *神経内科* 2012;76:439-445.

Abstract

Case of cerebral venous thrombosis caused by MPO-ANCA associated hypertrophic pachymeningitis

Tsutomu Saito, M.D.¹⁾, Juichi Fujimori, M.D.¹⁾, Shun Yoshida, M.D.¹⁾,
Kimihiro Kaneko, M.D.¹⁾ and Takao Kodera, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku Pharmaceutical University Hospital

²⁾Department of Rheumatology, Tohoku Pharmaceutical University Hospital

This report describes a 72-year-old woman presenting MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis and venous thrombosis. Five years prior, positive MPO-ANCA and renal dysfunction had been indicated. At that time, oral steroids and tacrolimus were given to treat systemic vasculitis. During the course of the disease, she repeated otitis media. Saddle nose appeared. She was suspected of having localized type granulomatosis with polyangiitis (GPA). She was hospitalized because of consciousness disturbance and was diagnosed as having MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis and venous thrombosis. Brain MRI detected thick dura mater with abnormal enhancement, predominantly on the right cerebral hemisphere, and tentorium cerebella partially along with the cerebral sulci. MRI revealed vasogenic brain edema lesions in the right occipital, parietal, and temporal lobes and cytotoxic edema lesions in the right parietal lobe and centrum semiovale. MR venography revealed stenosis of the venous sinus including confluence of sinuses, straight sinus, and right transverse sinus. Subsequent treatment with corticosteroids, an immunosuppressant, and an anticoagulant led to recovery. No patient with MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis and venous thrombosis that developed alternation of consciousness has ever been reported. This is therefore regarded as a rare case.

(Clin Neurol 2014;54:827-830)

Key words: MPO-ANCA, hypertrophic pachymeningitis, venous thrombosis, granulomatosis with polyangiitis