

## 症例報告

## 多発脳神経障害，尿崩症を呈した MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎の 1 例

安田 謙<sup>1)\*</sup> 斎ノ内 信<sup>1)</sup> 後藤 昌広<sup>1)</sup>  
 村瀬 永子<sup>1)</sup> 大谷 良<sup>1)</sup> 中村 道三<sup>1)</sup>

要旨：症例は 61 歳女性。感冒様症状に引き続き，難聴，口渇で発症した。嗅覚脱失，嚥下構音障害，顔面神経麻痺，声帯麻痺を認め，頭部 MRI で，下垂体腫大，後葉の T<sub>1</sub> 強調像高信号の消失，前頭葉腹側に硬膜肥厚を認めた。高ナトリウム血症にも関わらず尿浸透圧は低値であった。MPO-ANCA が陽性で，硬膜生検で硬膜に肉芽腫性炎症を認めたことから MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎，および尿崩症と診断し，ステロイドパルス療法，次いで後療法を行い軽快した。しかしステロイド漸減中に高用量で再発したため免疫抑制剤を併用し，長期の寛解を得ている。MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎では，早期から免疫抑制剤の併用を考慮する必要がある。

(臨床神経 2016;56:334-337)

Key words：MPO-ANCA，肥厚性硬膜炎，尿崩症，下垂体炎

## はじめに

近年 MPO-ANCA 関連の肥厚性硬膜炎が本邦を中心に相次いで報告されている。MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎では頭痛や脳神経障害を起こすことが知られている<sup>1)</sup>。今回，MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎において，尿崩症を合併し，硬膜から下垂体への炎症の波及が想定された 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：62 歳 女性

主訴：難聴

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父が悪性リンパ腫。

現病歴：2014 年 1 月上旬に上気道炎症状があり，その後間もなく左耳閉感を自覚するようになった。同時期から口渇が出現し飲水量が増加していた。その後両耳の難聴が進行し近医で難治性中耳炎と診断された。左鼓膜チューブを留置され副腎皮質ステロイドを投与されるも症状の改善なく，さらにものが飲み込みにくくなったため当院紹介となった。

一般身体所見：異常なし。

神経学的所見：脳神経では嗅覚脱失，嚥下・構音障害，左顔面神経麻痺，左声帯麻痺，両側感音難聴を認めた。髄膜刺激徴候は陰性で，頭痛はなかった。運動系では筋力低下は認めなかった。感覚系，小脳系，腱反射に異常はなかった。

検査所見：WBC 10,800/ $\mu$ l，CRP 7.05 mg/dl と上昇。赤沈 (60 分値) は 101 mm と亢進していた。肝機能，腎機能，凝固系に異常はなかった。Na 153 mEq/l，K 2.8 mEq/l，Cl 111 mEq/l，IgG 1,623 mg/dl，IgG4 106 mg/dl，IgM 74 mg/dl，抗核抗体は陰性，抗 RNP 抗体陰性，MPO-ANCA 8.0 U/ml (基準値:3.5 U/ml 未満)，PR3-ANCA < 1.0 U/ml，抗 SS-A < 7.0 U/ml，抗 SS-B < 7.0 U/ml，ACE 5.3 IU/l，可溶性 IL-2 受容体抗体 271 U/ml。抗下垂体抗体は陰性で，下垂体前葉ホルモン (ACTH，GH，PRL，FSH，LH) の基礎値はいずれも正常であった。CRH，GRF，LH-RH，TSH による 4 者負荷試験では下垂体前葉機能は保たれていた。高ナトリウム血症があるにもかかわらず，尿浸透圧は 132 mOsm/kg と低値であった。脳脊髄液検査では初圧 17 cmH<sub>2</sub>O，外観は無色透明，細胞数 2/ $\mu$ l (すべて単核球)，蛋白 73 mg/dl，糖 72 mg/dl，細菌，真菌，結核菌培養はいずれも陰性であった。血管炎活動性の評価基準である BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score 2008 version 3) は，9 点であった。頭部単純 MRI の T<sub>1</sub> 強調画像で下垂体後葉の高信号は消失しており中枢性尿崩症に矛盾しない所見であった (Fig. 1A)。頭部 Gd 造影 MRI で前頭葉腹側～前頭蓋底において均一な造影効果をもつ硬膜肥厚を認め，下垂体には強い造影増強効果を認めた (Fig. 1B, C)。診断確定のため行った下垂体・硬膜生検の組織検査では，硬膜にリンパ球・形質細胞浸潤を背景に班状の小壊死巣とその周囲の組織球の浸潤からなる広義的肉芽腫性炎症を認めた (Fig. 2A, B)。乾酪壊死や腫瘍細胞の所見は認められなかった。硬膜に接した下垂体組織では炎症細胞浸潤を認めたが，その他の部位で明らかな炎症細胞浸潤は認めなかった (Fig. 2C)。

\*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構京都医療センター神経内科 [〒 612-0861 京都市伏見区深草向畑町 1-1]

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構京都医療センター神経内科

(Received December 24, 2015; Accepted February 24, 2016; Published online in J-STAGE on April 19, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000859

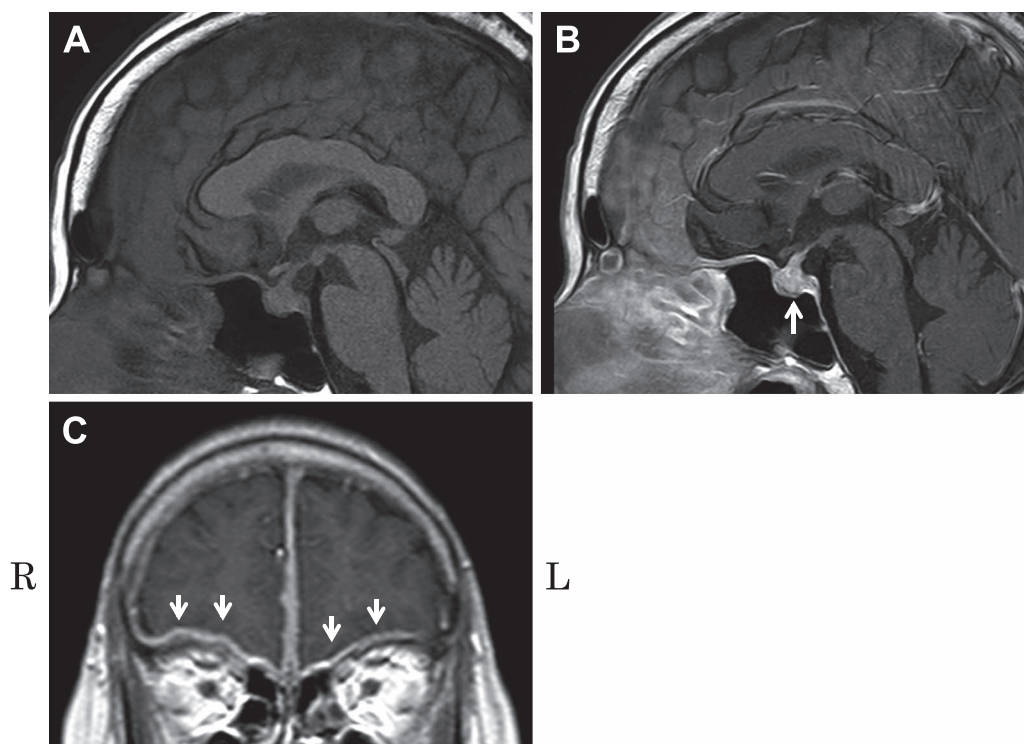


Fig. 1 The patient's brain magnetic resonance imaging (MRI) findings on admission.

A. Brain plain mid-sagittal T<sub>1</sub>-weighted MRI showed a thickened pituitary stalk and swelling of the pituitary gland. No high signal intensity lesions were observed in the posterior portion of the pituitary gland (1.5 T; repetition time (TR): 395 ms, echo time (TE): 15 ms). B. Gadolinium-enhanced mid-sagittal T<sub>1</sub>-weighted MRI showed a thickened dura mater over the anterior cranial fossa and swelling of the pituitary gland in the region in which the biopsy was performed (arrow) (1.5 T; TR: 395 ms, TE: 15 ms). C. Gadolinium-enhanced coronal T<sub>1</sub>-weighted MRI showed a thickened dura mater over the bilateral anterior cranial fossa (arrows) (1.5T; TR: 566 ms, TE: 15 ms).

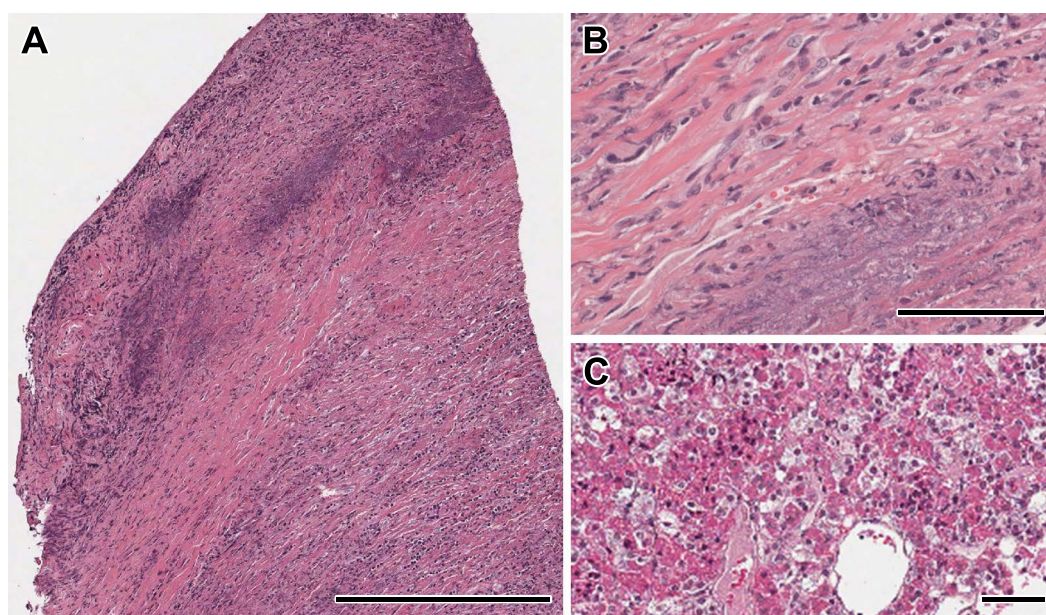


Fig. 2 Pathological findings of the dura mater and anterior pituitary gland.

A. Hematoxylin-eosin staining revealed a thickened dura mater, fibrosis, granulomatous inflammation, and necrotic foci against a backdrop of lymphocyte infiltration. Magnification:  $\times 10$ , scale bar = 500  $\mu\text{m}$ . B. Magnification:  $\times 20$ . C. The anterior pituitary exhibited normal findings and was free from inflammatory cells. Scale bar = 50  $\mu\text{m}$ .



IgG4 免疫染色では IgG4 陽性形質細胞浸潤はごく少数であった。下垂体後葉組織は確認できなかった。

入院後経過：生検後、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 3 日間）を施行した。治療翌日から難聴、嚥下構音障害のすみやかな改善を認めた。ステロイドパルス療法を 2 クール施行後から prednisolone (PSL) 40 mg/day (1 mg/kg/day) で後療法を開始し、MPO-ANCA の抗体価・炎症反応ともに低下を認めた。さらに Gd 造影頭部 MRI で硬膜肥厚、下垂体腫大ともに改善を示した。漸減中に PSL 30 mg/day となった時点で視神経炎による視力障害が出現した。ステロイドパルス療法を施行し、治療翌日には視力はすみやかに改善した。ステロイドだけで寛解維持は困難で免疫抑制剤の併用が必要であると考え、寛解維持療法として PSL に加えて cyclophosphamide (CP) 50 mg 隔日投与、次いで methotrexate (MTX) 6 mg/週 の投与を行ったが、いずれも肝機能障害を生じたため中止した。現在は PSL に cyclosporine (CyA) 100 mg/日を併用し、以降 1 年間で再発を認めていない。経過中ステロイドミオパチーも呈したが、PSL 減量とともに軽快した。また中枢性尿崩症に対してはデスモプレシン酢酸塩で安定している。

## 考 察

肥厚性硬膜炎は炎症による硬膜の肥厚であり、原因として特発性、感染症、悪性腫瘍、自己免疫性、血管炎など多岐にわたる<sup>1)</sup>。これまでの報告では、頭痛を主症状とすることが多く、その他脳神経障害、発熱、小脳失調などが続く<sup>2)</sup>。本症例は、MPO-ANCA が陽性で、前頭蓋窩優位に硬膜肥厚を認めた肥厚性硬膜炎である。結核性、真菌性、悪性腫瘍、IgG4 関連疾患等を念頭に置いて精査をおこなったが、血清や髄液の培養検査や細胞診、真菌抗原の結果からいずれも否定的であった。硬膜の病理所見で IgG4 陽性形質細胞は少数で、腫瘍細胞や乾酪壊死などはなく、肉芽腫性炎症を認めたことから MPO-ANCA 関連の肥厚性硬膜炎と診断した。我々が文献検索した範囲では、肥厚性硬膜炎に尿崩症を合併する報告は少なく、中でも MPO-ANCA 陽性例では男性での報告ただ 1 例のみ<sup>3)</sup>で、病理学的な検索まで行ったのは本報告が初めてである。

ANCA 関連肥厚性硬膜炎は、近年本邦を中心に相次いで報告されている。ただその位置づけは多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA)、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性肉芽腫症などの ANCA 関連疾患の間でも議論の余地がある<sup>4)</sup>。本症例は、Watts らによる原発性全身性血管炎分類アルゴリズム<sup>5)</sup>に照らし合わせると、MPO-ANCA が陽性で、GPA の代用マーカーである難治性中耳炎を認めたこと、また硬膜に肉芽腫性炎症を認めたことから GPA に分類される。GPA では、本症例のようにステロイド単剤療法では再発が多く、ステロイドと CP や MTX などの免疫抑制剤の併用療法の方が効果的であることが知られている<sup>6)</sup>。

次に、下垂体炎と肥厚性硬膜炎の関連について言及したい。

Mayo Clinic からの報告では、ANCA 関連血管炎の患者 637 例を 15 年間観察したところ、8 例 (1.5%) で下垂体病変を認めたとしている<sup>7)</sup>。ただしこの報告では硬膜肥厚に対しての言及や病理組織学的な検討がなく、下垂体炎と肥厚性硬膜炎との関係は示されていない。この場合全身の免疫学的機序が背景となり、下垂体が独立した炎症の標的となっている可能性も否定できない。しかし、傍トルコ鞍慢性炎症性疾患という疾患概念に示されるように、下垂体とその周囲の組織は、解剖学的に隣接しており相互に炎症が波及しやすいと考えられている<sup>8)</sup>。本症例は、抗下垂体抗体が陰性であること、病理で下垂体の炎症所見は硬膜に接した部分にのみ見られたことから硬膜から下垂体への炎症の波及が示唆された。

肥厚性硬膜炎の治療方法として、副鼻腔炎の波及や結核感染を除けば一般的にステロイド治療が第 1 に選択される。58 例のステロイド使用例では、25 例 (43%) で再発あるいは経過中の再燃を示しており、再発の時期は治療開始から平均 9 ヶ月間と比較的短かった<sup>2)</sup>。本症例では、ステロイドパルス療法に対しての治療反応性は良好だったが、後療法で PSL 30 mg/day へ減量した段階で再発を認めたことから、長期的な寛解維持には PSL に加えて免疫抑制剤の併用が必要であると判断した。肥厚性硬膜炎に対しての免疫抑制剤の併用は、第 1 に CP が選択されることが多く、CP と PSL の併用療法が PSL 単独療法に比べて再発率が低かったという報告もある<sup>4)</sup>。本症例でも PSL と CP の併用療法を開始したが、肝機能障害のため CP の中止を余儀なくされた。現在は cyclosporin と PSL を併用し 1 年間以上再発なく経過しているため、PSL を漸減している。このように、MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎では、早期からステロイドと免疫抑制剤の併用療法を考慮する必要があると考える。

本報告の要旨は、第 101 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：自験例の硬膜下垂体生検を施行していただいた脳神経外科青木友和先生、下垂体機能を評価していただいた内分泌科 垣田真以子先生、廣田圭昭先生、硬膜組織所見について御教示いただいた病理診断科 山本鉄郎先生、森吉弘毅先生に深謝する。

※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) 植田晃広, 上田真努香, 三原貴照ら. 肥厚性硬膜炎の臨床像とステロイド治療法に関する 1 考察: 自験 3 症例と文献例 66 症例からの検討. 臨床神経 2011;51:243-247.
- 2) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 3) Takuma H, Shimada H, Inoue Y, et al. Hypertrophic pachymeningitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA), and diabetes insipidus. *Acta Neurol Scand* 2001;104:397-401.
- 4) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137:520-536.

- 5) 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.
- 6) Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:192-200.
- 7) Kapoor E, Cartin-Ceba R, Specks U, et al. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3988-3994.
- 8) 加藤大輔, 三竹重久, 湯浅浩之ら. リンパ球性下垂体炎の経過中に肥厚性硬膜炎を合併した 1 例. *臨床神経* 2006;46:564-567.

### Abstract

## A case of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated hypertrophic pachymeningitis presenting with multiple cranial nerve palsies and diabetes insipidus

Ken Yasuda, M.D.<sup>1)</sup>, Makoto Sainouchi, M.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Goto, M.D.<sup>1)</sup>, Nagako Murase, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Ryo Ohtani, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Michikazu Nakamura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 61-year-old woman developed hearing difficulties and became thirsty after experiencing cold symptoms. A neurological examination revealed a loss of odor sensation, facial palsy, dysphasia, and dysarthria. Vocal cord palsy was observed during pharyngoscopy. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a thickened pituitary stalk and swelling of the pituitary gland, but no high signal intensity regions were seen in the posterior portion of the pituitary gland. Gadolinium-enhanced MRI demonstrated a thickened dura mater over the anterior cranial fossa. A biopsy specimen of the thickened dura mater showed fibrosis, granulomatous inflammation, and necrotic foci. Blood tests detected myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA). The patient's urine osmolarity was low even though she exhibited hypernatremia. We diagnosed her with hypertrophic pachymeningitis associated with MPO-ANCA and diabetes insipidus. The patient received two courses of 5-day high-dose intravenous methylprednisolone (1.0 g/day), and was subsequently administered oral prednisolone, which gradually relieved her symptoms. However, the patient's symptoms recurred despite the high-dose prednisolone treatment. It was difficult to control the patient's symptoms in this case with oral prednisolone monotherapy, but combined treatment with cyclosporine resulted in sustained remission. It is considered that patients with MPO-ANCA-positive hypertrophic pachymeningitis require combination therapy with prednisolone and immunosuppressive agents at an early stage.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:334-337)

**Key words:** MPO-ANCA, hypertrophic pachymeningitis, diabetes insipidus, hypophysitis

---