

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

植田 晃広* 上田真努香 三原 貴照
伊藤 信二 朝倉 邦彦 武藤多津郎

要旨：肥厚性硬膜炎の自験例 3 症例と、文献例 66 症例の臨床的特徴と治療反応性を検討した。症状は頭痛が最多で、脳神経障害は視神経、動眼・滑車・外転神経障害の割合が高い。検査所見は CRP あるいは赤沈の上昇例が約 95% と高率である。治療法はステロイド使用例が多い。初回平均投与 prednisolone (PSL) 量は 42.7mg/day, 平均維持量は PSL 12.4mg/day であった。再発率は初回ステロイド治療が奏効した例でも 43% と高率であった。自己免疫異常を背景とすると考えられる肥厚性硬膜炎では、疾病初期の症状コントロールの難しい症例、治療開始 15 カ月以内に炎症反応の再上昇する症例、PSL 20mg/day 未満での再発が多いことに注意して、PSL の減量はきわめてゆっくり長時間をかけておこなうことが重要と考えられた。

(臨床神経 2011;51:243-247)

Key words：肥厚性硬膜炎, ステロイド, 治療法

はじめに

肥厚性硬膜炎は慢性的な硬膜の炎症により、脳神経症状や頭痛などをきたす疾患の総称であり、さまざまな原因疾患を背景とする¹⁾²⁾。多くの症例でステロイド治療が選択され、一時的な奏効を示すものの容易に再燃・再発をきたす症例^{3)~8)}や、さらにステロイド使用中に発症する症例⁹⁾¹⁰⁾も報告されており、ステロイド使用法に関して十分な検討が必要と考えられる。今回われわれは、肥厚性硬膜炎の自験 3 症例をふくめその臨床像を明確にし、ステロイドによる治療法に焦点を絞り、本疾患の治療法について文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

自験 3 症例および医中誌と PubMed から検索し、その中でわれわれの渉猟しえた特発性あるいは自己免疫機序が関与すると考えられる既報文献 66 症例の肥厚性硬膜炎患者の臨床的特徴と治療反応性を検討した。

自験例 1：症例 1 は 79 歳の男性。頭痛、両側難聴、回転性めまいで発症。炎症反応高値、ANCA 陰性、各種感染症検査は陰性であったが、頭部造影 MRI でびまん性硬膜肥厚をみとめ (Fig. 1)、特発性肥厚性硬膜炎と診断した。ステロイドパルス療法を 2 回施行後、prednisolone (PSL) 60mg (1mg/kg/day) で後療法を開始、漸減中に PSL30mg/day となった時点で

で cyclophosphamide (CPA) 25mg/day を追加した。臨床症状、硬膜肥厚ともに改善したが、治療開始約 1 年後に PSL 4 mg/day + CPA 25mg/day で治療中に再発し PSL 30mg/day への再増量で改善した。

自験例 2：症例 2 は 81 歳の女性。ANCA 関連血管炎の診断で PSL 漸減中であったが治療開始 3 年後、PSL 8mg/day まで減量したところ頭痛、右末梢性顔面神経麻痺をきたし、頭部造影 MRI で硬膜肥厚をみとめ肥厚性硬膜炎と診断した。PSL 再増量で軽快するものの PSL 8mg/day 程度で再発をくりかえし、PSL 40mg/day への増量を必要とした。その後、慎重に 4 年間かけて PSL 8mg/day まで緩徐に漸減し維持療法とした。

自験例 3：症例 3 は 74 歳の男性。ANCA 関連血管炎の診断で PSL で治療開始した。PSL 12mg/day まで漸減したところ、頭痛、発熱、炎症反応上昇をみとめ、頭部造影 MRI で硬膜肥厚をみとめ肥厚性硬膜炎と診断した。診断の 18 カ月後に再発し、PSL 50mg/day への増量と、mizoribine 200mg/day を併用し、臨床症状、硬膜肥厚ともに改善した。

結 果

当院で最近経験した肥厚性硬膜炎の 3 症例と既報文献 66 症例の肥厚性硬膜炎を対象とした^{1)~32)}。性は男：女 = 18 : 1 と男性に多く、平均発症年齢は 57.4 歳であり、15 歳～85 歳と幅広く報告されていた (Fig. 2)。初発症状として、頭痛、

*Corresponding author: 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科 [〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1—98]
藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学
(受付日：2009 年 9 月 1 日)



Fig. 1 Brain MRI with gadrium enhancement (Case1): post contrast T₁ weighted scans showing thickening of the diffuse dura mater (SIGMA EXCITE, 1.5T, TR 190, TE 2.1/Fr).

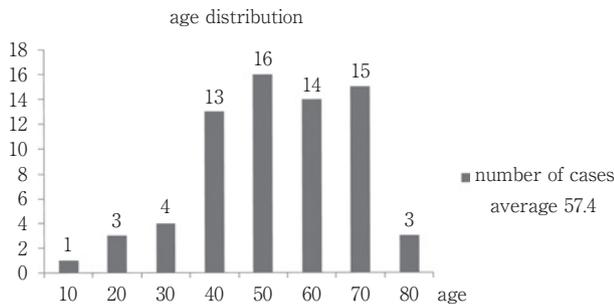


Fig. 2 Age distribution 69 patients with hypertrophic pachymeningitis.

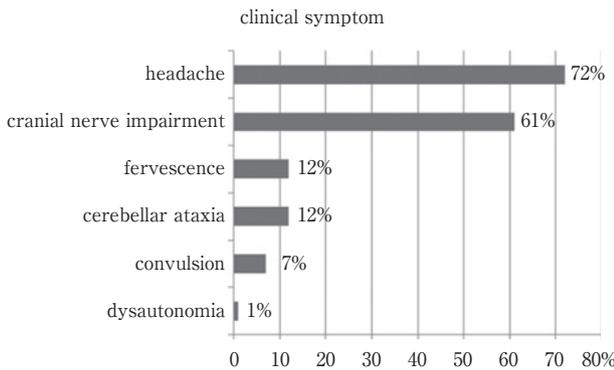


Fig. 3 Clinical symptoms of 69 patients with hypertrophic pachymeningitis.

視力障害を呈する症例が多い。臨床症候としては、頭痛 72% (頭痛有りの症例 50 例/頭痛の有無の記載のある症例 69 例) ともっとも多かった (Fig. 3)。脳神経障害は 61% (42/69 例) であり、その内訳は視神経が 43% (18/42 例) と最多で、外眼筋を支配する動眼神経・滑車神経・外転神経の障害が 40% (17/42 例)、次いで舌咽・迷走神経障害 33% (14/42 例)、聴神経障害 31% (13/42 例)、三叉神経障害 31% (13/42 例)、顔

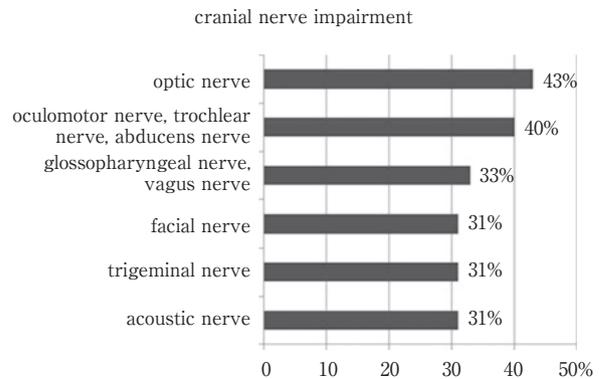


Fig. 4 Details of cranial nerve impairment (n = 42).

面神経障害 31% (13/42 例) と続いた。この他、発熱 12% (8/69 例)、小脳失調 12% (8/69 例) などをもとめた (Fig. 4)。

硬膜肥厚的好発部位は頭蓋内 85% (58/68 例：部位の記載のあるもの) が圧倒的に多く、その内訳は小脳テント 67%、頭蓋窩・海綿静脈洞部 50%、大脳鎌 29%、前頭葉・頭頂葉・後頭葉・側頭葉の硬膜 29%、斜台 5% (頭蓋内で重複あり) であった (Fig. 5)。脊椎の病変は 15% (10/68 例、頸椎：1 例、頸椎+胸椎：2 例、胸椎：5 例、胸椎+腰椎：1 例、腰椎：1 例) であった。頭蓋内硬膜肥厚と脊髄硬膜肥厚の合併例は 1 例もなかった。

検査所見異常は、CRP・ESR 上昇 (両者あるいはいずれか) 97% (35/36 例) で高頻度であった。MPO-ANCA 18% (7/39 例)、PR3-ANCA 9% (3/34 例) であった。その他、抗核抗体 30% (8/27 例)、リウマチ因子 50% (9/18 例) であり、免疫学的検査異常を有する例が多いことをうたがわせた (Fig. 6)。

治療法に関しては、多くはステロイド治療が選択され、初回投与量の記載のある 23 症例 (Fig. 7) では、平均 PSL42.7mg/day と比較的高用量がもちいられていた (薬剤力価 hydrocor-

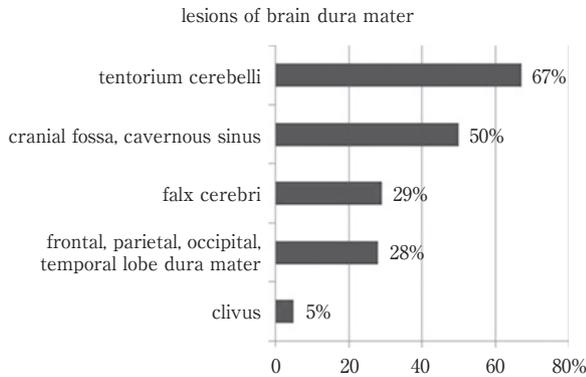


Fig. 5 Thickening lesions of the cerebrospinal dura mater and the brain dura mater (n = 58).

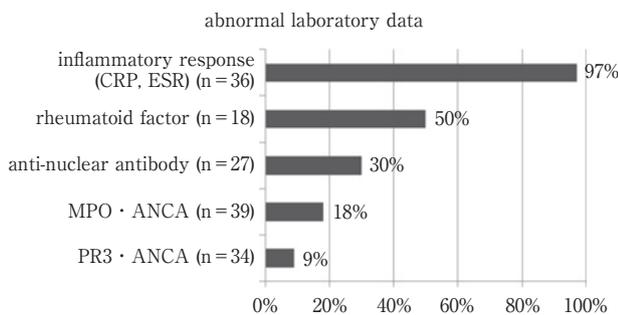


Fig. 6 Abnormal laboratory findings with hypertrophic pachymeningitis. CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate

tisone 1 : prednisolone 4 : methylprednisolone 5 : betamethasone 25 : dexamethasone 25 として prednisolone 相当量に換算して算出). 58 例のステロイド使用例では, 再発あるいは経過中の再燃を示した症例が 25 例あり, 当初ステロイド治療が奏効しても再発は 43% と高率であった. ステロイド使用量を詳細に報告している文献は 15 例と少数であったが, 再発時点での平均ステロイド薬使用量は PSL 9.3mg/day であった. PSL 0mg/day で再発したものが 27% (4/15 例) 存在し, PSL 20mg/day 未満での再発が多かった. 再発時点でのステロイド薬単独使用例では平均 PSL 7.6mg/day (9/15 例), ステロイド薬と免疫抑制薬の併用例では平均 PSL 12mg/day (6/15 例) であった. 維持量の記載のある症例も 16 例と少数であったが, PSL 換算で PSL 1.6mg~30mg/day と幅が広く, 平均 PSL 12.4mg/day であった (Fig. 7). ステロイド薬単独使用例では, 平均 PSL 12.8mg/day (7 例), ステロイド薬と免疫抑制薬の併用例では, 平均 PSL 12.1mg/day (9 例) であった. Fig. 7 でも明らかなように, 再発時のステロイド薬の使用量と, 維持療法に必要とされているステロイド薬の使用量は, PSL 10mg/day 程度で近接していた. 再発の時期は, 治療開始から平均約 9 カ月で, ほとんどの症例が 15 カ月以内に再発していた. 再発までの期間がもっとも長いものは約 36 カ月であった.

69 例の疾患予後の検討では, すみやかにあるいは再発があ

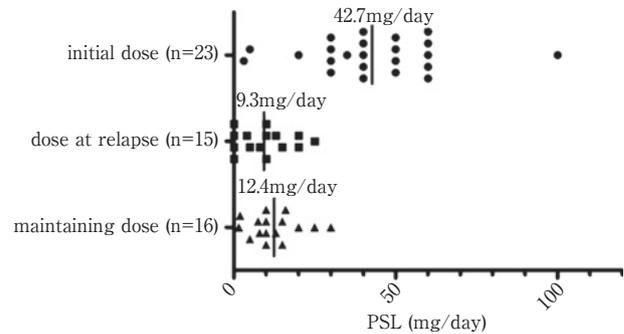


Fig. 7 Dosages of steroids at the initial, relapse, and chronic stage.

りつつも最終的に症状が回復した例が 35%, 再発し十分に症状が回復しなかった例が 29%, 治療に反応せず症状が固定した例が 6%, 死亡例が 23% であった.

脊髄肥厚性硬膜炎の症例¹⁾¹³⁾¹⁹⁾²⁴⁾²⁷⁾では, ステロイド薬は 10 例中 8 例に使用されており, 初回投与量は PSL 5mg~75mg/day と幅広く一定していなかった. 予後は, 10 例中 6 例回復, 1 例再発悪化, 1 例不変, 1 例死亡, 1 例不明であった. 手術症例²⁴⁾²⁷⁾は 4 例あり, ステロイド薬治療を施行しても急速な麻痺の進行をみとめるばあいなどに手術治療が適応されていた.

考 察

肥厚性硬膜炎は初老期の男性に多く発症し, 頭痛と様々な脳神経障害を呈する患者を診たばあいでは, 鑑別診断をすべき疾患として留意する必要がある. 本症は MRI 画像検査で比較的容易に診断できるため, 症状, 神経学的所見より先ず本症をうたがうことが重要である.

初発症状は, 頭痛, 視力障害が多く, その他の脳神経症状が少ないことに注意を要する. 脳神経障害は視神経と, 外眼筋を支配する動眼神経・滑車神経・外転神経の障害頻度が高く, これは頭蓋内硬膜の肥厚の好発部位が小脳テント, 頭蓋底部硬膜, 海綿静脈洞部硬膜であることに一致している. 当然のことではあるが, 斜台部硬膜肥厚では嚙下障害, 構音障害を生じるなど, 臨床症状は硬膜肥厚の部位と一致しており, 肥厚した硬膜による神経障害が予測される. しかし, 硬膜の肥厚部位とは関係なく広範な自律神経障害をきたした症例²⁶⁾も報告されている.

検査異常は, 診断時に非特異的ではあるが CRP や赤沈の上昇している例がほとんどで, 自験例をふくめ治療が奏功すると測定値が低下に転じ, 治療の効果判定に有用と考えられる. また, リウマチ因子や抗核抗体, ANCA の上昇例がみとめられることは, 何らかの免疫学的異常を示唆するものと思われる. 最近の報告では MPO-ANCA 陽性例の報告が増加している²⁰⁾.

肥厚性硬膜炎の治療法として, 副鼻腔炎の波及や結核感染が明らかに契機となった症例の治療を除けば, ステロイド治

療が第一に選択される。今回のまとめから、ステロイドの初回投与量は平均 PSL 42.7mg/day と比較的高用量を要している (Fig. 7)。治療は多くの例で、ステロイド薬治療単独、あるいはステロイド薬と免疫抑制薬の併用が選択されていたが、最終的に症状が回復する例は 35% にすぎない。再発は治療開始から 15 カ月以内に多く、とくにステロイド薬初回投与時あるいは早期から免疫抑制薬の併用を必要とするような疾病初期の症状のコントロールが難しい症例では、一旦症状が改善してもステロイド薬の減量によって再発抑制が困難である可能性は否定できない。

再発時点での平均ステロイド薬使用量は PSL 9.3mg/day で、PSL 20mg/day 未満での再発が多い。再発時の平均ステロイド薬使用量とステロイド薬維持量とは非常に近い量であり、治療上注意を要する。

症例ごとにステロイド薬の漸減速度や、維持量の設定はおこなわれるべきであるが、今回のまとめからは、疾病初期の症状コントロールの難しい症例や、15 カ月以内に炎症反応の上昇がみとめられる症例が多いこと、PSL 20mg/day 未満での再発が多いことなどに留意すべきと考えられた。

ステロイド薬の維持量の記載のある症例は少ないが、平均 PSL 12.4mg/day 投与されている (Fig. 7)。自験例 (自験例 2) ではあるが、短期間にステロイド薬を漸減すると PSL 8mg/day で再発をくりかえすため、PSL 40mg/day から 4 年間をかけて徐々に漸減し、再発時と同量である PSL 8mg/day で 3 年間再発なく維持できている症例を経験している。ステロイド薬はできるかぎりゆっくり漸減したほうがよいと考えられる。免疫抑制薬の併用については、cyclophosphamide (CPA) の併用が有効であった症例⁷⁾²²⁾が報告されている。一方、CPA が無効であった症例⁵⁾⁹⁾の報告もあり、効果やその選択基準も明確ではない。また、その使用法も当初からステロイド薬と併用している症例⁴⁾や、ステロイド漸減中に併用する症例⁶⁾と様々である。自験例 1 では、PSL 20mg/day 未満で再発している症例が多いことから、PSL 30mg/day の時点で少量の CPA 25mg/day を追加し漸増を試みた。しかし、血小板減少症の副作用で CPA を漸増できず、経過中に再発にいたった。再発後はステロイド薬とともに、慎重に CPA 漸増したが、CPA 100 mg/day を使用中に副作用と考えられるサイトメガロウイルス感染症で中止せざるをえず、有効性の判断まではいたらなかった。自験例 3 では、診断 18 カ月後に再発したが、mizoribine 200mg/day の併用でステロイドの減量が可能となり、現在までとくに副作用もみとめていない。また、自験例 2、文献例⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁹⁾²²⁾のように、経過中に Wegener 肉芽腫症の診断にいたる症例もあり、肥厚性硬膜炎をその一部の症状として治療することも考慮される症例が存在する。今後、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

外科的な治療は、生検としての組織診断の目的も兼ねて施行されている症例²⁰⁾²⁴⁾が報告されている。ステロイド薬などの内科治療の効果が十分でないばあいや、脊椎硬膜肥厚で急速な麻痺の進行をみとめるばあいでは、硬膜切除により神経症状の改善、後遺症の軽減を図る目的で適応となりうる²⁴⁾。

結 論

肥厚性硬膜炎は比較的まれな疾患と考えられるが、MRI の普及により症例が蓄積されてきている。今回自験 3 例と既報 66 例の報告から、その臨床像とステロイド薬治療反応性を検討した。現在まで肥厚性硬膜炎のステロイド薬の投与量・期間には明確な基準は存在しないが、自己免疫異常を背景とする肥厚性硬膜炎では、ステロイド薬治療に反応するばあいが多く、再発が生じやすいので、PSL の減量はきわめてゆっくり長期間かけておこなうことが重要であると考えられた。今後、さらなる検討をおこなう必要がある。

文 献

- 1) 中村 正. 図説 膠原病リウマチ疾患 MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎. *Medical Postgraduates* 2007;45:7-14.
- 2) 伊藤 恒, 伊東秀文, 日下博文ら. 肥厚性硬膜炎-基礎疾患との関連. *神経内科* 2001;55:197-202.
- 3) 杉浦彩子, 田中誠一, 中島 務. 交代性顔面神経麻痺を来した特発性肥厚性硬膜炎の 1 例. *Facial N Res Jpn* 2003;23:153-155.
- 4) Kupersmith MJ, Martin V, Hellar G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 5) 小松恵美, 田丸 司, 錫村明生. 著明な頭蓋内圧亢進を伴った肥厚性硬膜炎の 1 例. *日頭痛会誌* 2000;27:114-116.
- 6) Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurosurg* 1993;79:270-276.
- 7) 田島千秋, 鈴木康夫, 市川陽一ら. Cyclophosphamide 静注パルス療法が著効した肥厚性硬膜炎の 1 症例. *神経治療* 2000;17:167-171.
- 8) 水松真一郎, 道上宏之, 須賀正和ら. 頭蓋骨病変にて初発した肥厚性硬膜炎の 1 例. *脳神経* 2000;52:1103-1108.
- 9) 松平 蘭, 田村直人, 縄田益之ら. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日内会誌* 2006;96:136-138.
- 10) 梁 広石, 荒川 敦, 田村直人ら. 肥厚性硬膜炎を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 例. *Modern Physician* 2003;23:1699-1701.
- 11) 内田祐司, 伊藤 恒, 小林 泰ら. 意識消失発作と一過性の瘳性対麻痺を呈したリウマチ性肥厚性硬膜炎の 1 例. *内科* 2002;90:382-383.
- 12) Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al. Cranial pachymeningitis of unknown origin: A study of seven cases. *Neurology* 1993;43:1329-1334.
- 13) 頼高朝子, 塚本 忠, 大田恵子ら. 肥厚性硬膜炎の臨床的検討. *脳神経* 2002;54:235-240.
- 14) Feringa ER, Weatherbee L. Hypertrophic: granulomatous cranial pachymeningitis causing progressive blindness in a chronic dialysis patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1975;38:1170-1176.
- 15) Hassin GB, Zeitlin H. Syphilitic cerebral hypertrophic pachymeningitis. Arch Neurol 1940;43:362-371.
 - 16) Michel D, Girard PF, Tommasi M, et al. Les pachyménin-gities granulomateuses intracrâniennes à symptomatologie pseudo-tumorale. J Med Lyon 1969;50:545-577.
 - 17) Moore AP, Rolfe EB, Jones EL. Pachymeningitis cranialis hypertrophica. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:942-944.
 - 18) 隅田昌之, 田口治義, 江口国輝ら. Tolosa-Hunt 症候群を呈した特発性肥厚性硬膜炎の1例. 脳神経 2000;52:523-527.
 - 19) 長嶋淑子. 肥厚性脳・脊髄硬膜炎の神経病理. 神経内科 2001;55:207-215.
 - 20) 吉田一成. 肥厚性脳硬膜炎の外科的治療. 神経内科 2001;55:237-240.
 - 21) Hatano N, Behari S, Nagatani T, et al. Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis: Clinicoradiological Spectrum and Therapeutic Options. Neurosurgery 1999;45:1336-1350.
 - 22) 新美 岳, 杉浦芳樹, 佐藤滋樹ら. 肥厚性硬膜炎で発症した Wegener 肉芽腫症の1例. 日呼吸会誌 2000;38:561-565.
 - 23) 宮田和子, 藤井滋樹, 高橋 昭. 肥厚性脳硬膜炎の臨床的特徴. 神経内科 2001;55:216-224.
 - 24) 福嶋秀一郎, 帖差悦男, 久保紳一郎ら. 肥厚性硬膜炎の3症例. 整形災害外科 2005;54:558-562.
 - 25) 内門大丈, 土谷邦秋, 井関栄三ら. けいれん発作と頭痛で発症し, 精神病症状を呈した慢性肥厚性硬膜炎の1剖検例. 精神医学 2003;45:491-499.
 - 26) 三浦裕之, 伊藤昌之, 島村秀樹ら. 広範な自律神経障害を呈した肥厚性硬膜炎の1例. 脳神経 2001;53:753-757.
 - 27) 朝本俊司, 土居 浩, 足立朋子ら. 特発性脊髄肥厚性硬膜炎. 神経内科 2001;55:241-246.
 - 28) 日下博文, 泉 徹, 伊藤 恒ら. 片側性多発脳神経麻痺を呈したリウマチ性肥厚性硬膜炎. 神経内科 2000;53 (Suppl. 2):254-255.
 - 29) 市原正智, 橋詰良夫, 陸 重雄ら. 横隔膜の線維性肥厚を伴った特発性肥厚性硬膜炎の一例. 現代医学 2003;51:313-318.
 - 30) 上田資生, 林 央子, 河野剛也ら. 肥厚性硬膜炎により眼球運動障害をきたした1例. 臨眼 2006;60:553-557.
 - 31) Kobayashi N, Hongo K, Kawauchi M, et al. Chronic meningitis with marked unilateral tentorial pachymeningitis. Surg Neurol 1985;23:529-535.
 - 32) 佐々木良元, 谷口 彰, 成田有吾ら. p-ANCA 陽性を示し, 視神経障害, 再発性横断性脊髄障害, 肥厚性硬膜炎が認められた1例. 臨床神経 1995;35:513-515.

Abstract

Hypertrophic pachymeningitis: Three adult cases and a review of the literature

Akihiro Ueda, M.D., Madoka Ueda, M.D., Takateru Mihara, M.D.,
Shinji Ito, M.D., Kunihiko Asakura, M.D. and Tatsuro Mutoh, M.D.
Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine

Hypertrophic pachymeningitis (HP) is thought to have an autoimmune etiology but its precise cause and treatment remains to be elucidated. Here, we report the clinical details and therapeutic responses of 3 patients with HP and reviewed 66 previously reported cases in the literature. Among these patients, headache was the most frequent complaint. Cranial nerve involvement was also frequently observed, with the optic nerve being the most frequently impaired followed by the oculomotor, trochlear, and abducens nerves in frequency. Elevated C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates were found in approximately 97% of the patients. Steroids were the most commonly prescribed therapy, but no definite protocols for the standard dose and duration in HP have been proposed thus far. The average initial dose of prednisolone (PSL) was 42.7 mg/day, and the average maintenance dose was 12.4 mg/day in the chronic stage. Recurrence occurred in many patients when the dose of PSL was reduced to under 20 mg/day. Therefore, steroids should be tapered extremely slowly.

(Clin Neurol 2011;51:243-247)

Key words: hypertrophic pachymeningitis, steroid, clinical sign