## 短 報

# ANCA 関連血管炎にともなって眼窩先端症候群を呈した1例

岩波 弘明<sup>1)</sup>\* 加藤 大貴<sup>1)</sup> 大中 洋平<sup>1)</sup> 中島 雅士<sup>1)</sup> 河村 満<sup>1)</sup>

要旨:症例は73歳男性である.1週間で進行する複視と左眼視力低下で入院した.左眼は全盲で、かつ眼瞼下垂と全外眼筋麻痺をみとめた。MRIで眼窩先端近傍に異常をみとめず、右上顎洞と左乳突蜂巣に異常 $T_2$ 高信号をみとめた.血液検査では赤沈の亢進とMPO-ANCA陽性をみとめた。メチルプレドニゾロン・パルス治療によって複視はすみやかに改善し、MRI異常信号は消失した。本症例は、Wegener 肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎がうたがわれた。同疾患において肉芽腫の圧迫によらない神経局在症候群を呈することはまれであり、本症例の特徴であった。眼窩先端症候群の鑑別としてANCA関連血管炎を考慮に入れる必要がある。

(臨床神経 2014;54:158-161)

Key words: ANCA 関連血管炎,外眼筋麻痺,眼窩先端症候群,後部虚血性視神経症, Wegener 肉芽腫症

#### はじめに

眼窩先端症候群は神経局在症候群の一つであり、その原因疾患としては、眼窩先端部におよぶ骨膜炎、真菌感染、腫瘍、副鼻腔炎、副鼻腔囊胞、外傷、内頸動脈瘤、海綿静脈洞血栓などが挙げられる。今回われわれは、急性の眼窩先端症候群を呈しながらも MRI 上の局在病変を示さず、副腎皮質ステロイドに対して良好に反応した ANCA 関連血管炎の症例を報告する。なお、Wegener 肉芽腫症(WG)の呼称として最近は多発血管炎性肉芽腫(granulomatosis with polyantitis; GPA)がもちいられるが、この論文ではいまだ一般的な Wegener 肉芽腫症(WG)をもちいる。

## 症 例

症例:73歳,男性.右きき 主訴:複視.左眼の視力低下

既往歴:過敏性肺臓炎で64歳から7年間プレドニゾロン

内服, 72 歳時両側難治性中耳炎

家族歴: 父親に前立腺癌

嗜好歷: 喫煙 10 本/日. 機会飲酒

現病歴:2010年12月上旬に,誘因なく左後頭部に拍動性頭痛を自覚した.12月中旬,左方視時に複視が出現したため当科外来を受診した.左外転神経麻痺をみとめたが,頭部単純CTでは副鼻腔と乳突蜂巣に浸潤影をみとめるのみで.

単神経炎と診断した. その後, 左視力低下が出現・増悪し, 一週間後の再診察では加えて左動眼神経麻痺をみとめたため 入院した.

入院時一般身体所見:身長160.5 cm, 体重70.0 kg, 体温36.5°C, 血圧150/74 mm/Hg, 脈拍64/分. 眼瞼結膜に貧血なく, 眼痛および眼球運動にともなう疼痛はみられない. 側頭動脈の腫脹はなく, 頸部リンパ節腫大もない. 胸腹部に異常所見ない.

神経学的所見:意識清明. 入院2日前の視力は右0.1/左0.004, Goldmann 視野検査では, 左眼に中心暗点の拡大と右下1/4盲をみとめた(Fig. 1A). 入院当日の視力は右0.1/左全盲. 右視野は正常. 角膜, 強膜, 眼底には異常をみとめない. 瞳孔は左右とも3.5 mmで, 直接対光反射は左眼で消失, 間接反射は両側正常. 左眼瞼は下垂し, 左眼の外転麻痺と中等度の内転および上下転制限をみとめる. 三叉神経領域の感覚障害はない. 聴覚は左側で低下. その他の脳神経, および四肢の運動. 感覚. 協調運動系に異常をみとめない.

検体検査所見: 一般血液検査では赤沈が亢進(1 時間値 35 mm)していた。白血球数  $4,200/\mu l$ , CRP  $1.61 \, \mathrm{mg/d} l$ . 腎機能は正常(血清 Cre  $0.82 \, \mathrm{mg/d} l$ , eGFR  $72 \, \mathrm{ml/min}$ .) で、その他の血算,血液生化学に異常をみとめなかった。自己抗体では MPO-ANCA のみが  $138 \, \mathrm{EU}$  (正常  $<20 \, \mathrm{EU}$ ) と上昇していた。各種真菌関連抗原は陰性であった。脳脊髄液検査は初圧が  $240 \, \mathrm{mmH_2O}$  と上昇し、細胞数は正常,蛋白は  $62 \, \mathrm{mg/d} l$  と上昇していた。脳脊髄液検体からも真菌関連抗原は検出されなかった。

(受付日:2013年5月1日)

<sup>\*</sup>Corresponding author: 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門〔〒142-8666 東京都品川区族の台1-5-8〕

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

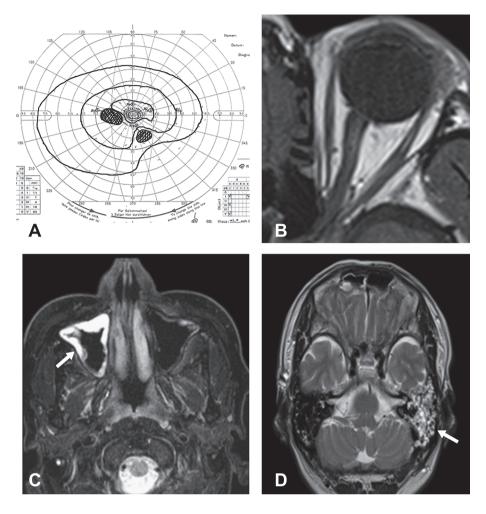


Fig. 1 A) Goldmann visual field test, B–D) MR images.

(A): Goldmann perimetry findings of the patient's left eye. Right inferior quadrantanopia and expansion of central scotoma. (B)–(D):  $T_2$  weighted magnetic resonance images (Axial, 1.5 T; TR 4,500 ms, TE 93 ms). High intensity area in the left mastoid cells and the right maxillary sinus (arrows). The left optic nerve seems intact.

画像検査所見:左第 II, III, IV, VI 脳神経が障害されていたことから,眼窩から海綿静脈洞の領域を中心に造影をふくむ MRI を施行したが,異常信号をみとめなかった(Fig. 1B). 頭部単純 CT で浸潤影をみとめた右上顎洞および左乳突蜂巣は, $T_2$ 強調画像において高信号を呈した(Fig. 1C, D). 胸部単純 CT に異常をみとめなかった.

入院後経過:眼窩先端症候群の原因となる眼窩内の炎症性疾患,動脈瘤による圧迫,感染性および腫瘍性病変の画像検索をおこなったが異常をみとめなかった。赤沈の亢進と副鼻腔炎および乳突蜂巣炎の存在,さらに過敏性肺臓炎と最近の難治性中耳炎の病歴から,全身炎症性疾患または真菌感染症による局在性炎症と考え,入院第1病日から抗真菌薬(ボリコナゾール初日12 mg/kg/日,翌日以降8.5 mg/kg/日)を併用してメチルプレドニゾロン・パルス治療(1,000 mg i.v./日×3日間,以下「パルス治療」と略す)を施行し、その後プレドニゾロン40 mg/日の経口内服に移行した。パルス治療

後に眼球運動障害はすみやかに改善したが、視力障害は残存した. 入院第 13 病日に MPO-ANCA 陽性が判明し、ANCA 関連血管炎による局在性炎症と診断した. 同日から 2 クール目のパルス治療を施行したところ、左眼の視力は手動弁まで改善し、MPO-ANCA 定量値も第 20 病日には 29 EU まで低下した. 右上顎洞および左乳突蜂巣の MRI 異常信号は 2 クール目のパルス治療後に消失していた. このため、両部位の生検は断念した. 第 27 病日には左視力も指数弁まで回復して退院した.

退院後、プレドニゾロン内服を継続、漸減したが、2012年12月にMPO-ANCAの上昇にともない咳嗽喀痰が出現した。プレドニゾロン増量したが2013年3月にさらにMPO-ANCAの上昇、急速な腎機能の増悪をみとめ入院した。腎生検で小葉間動脈レベルの血管壁にフィブリノイド壊死、血管内皮腫大、血管周囲に好中球主体の浸潤をみとめ(Fig. 2)、下腿外側から背面にかけて紫斑をみとめた。

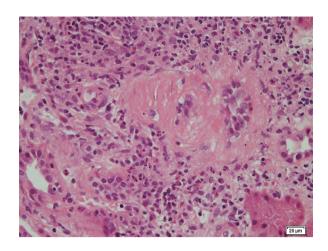


Fig. 2 Histological examination of renal biopsy specimen. Renal biopsy shows fibrinoid necrosis and perivascular neutrophil infiltration of the small artery. (Hematoxylin and eosin, original magnification  $\times 400$ ).

#### 考 察

本症例の特徴は、ANCA 関連血管炎にともなって局在性神経症候、すなわち眼窩先端症候群を呈したことである。ANCA 関連血管炎における眼病変の頻度は WG では 29~52%に上るとされる一方、顕微鏡的多発血管炎(MPA)と Churg-Strauss 症候群(CSS)での頻度は低いとされている 10. 本症例の ANCA 関連血管炎は、ステロイドパルス治療後にすみやかに消失した副鼻腔と乳突蜂巣の炎症を示唆する MRI 所見と、退院後の MPO-ANCA の上昇にともなった咳嗽、および急速に進行する腎不全から、C-ANCA は陰性であるもののWG がうたがわれた。通常、眼窩内の炎症は一次的な肉芽腫形成または副鼻腔炎の浸潤によると考えられているが、本症例の MRI では眼窩または眼窩先端の炎症を示唆する所見はえられなかった。

MRI, CT 所見の無い ANCA 関連血管炎による脳神経障害の発症機序の一つとして、WG または CSS 患者における虚血性視神経障害が報告されている  $^{1)}$ . WG における視神経障害の機序としては、後部虚血性視神経症  $^{1/2)}$  の他、視神経周膜炎  $^{3/4}$ , および視神経への直接浸潤  $^{5)}$ が示されている。一方、

本症例の視神経症は視力低下だけではなく境界鮮明な視野欠損をともなっており、視神経周膜炎よりも神経栄養微小血管の炎症機転<sup>6)</sup>を示唆している。さらに眼底所見に異常がみとめられなかったことから、微小血管炎にともなう後部虚血性視神経症がもっともうたがわれた。退院後の組織所見でも確定診断にはいたらなかったが、本症例のANCA関連血管炎はWGあるいはMPAと考えられる。本症例と同様に、確定診断にはいたらなかったもののMPO-ANCA陽性で、微小血管炎による虚血性視神経症を呈した例は散見され<sup>7)8)</sup>、いずれもステロイドに対して良好に反応していることから、早期の診断と治療が重要であると考えられる。

本論文の要旨は第197回日本神経学会関東地方会(2011年6月, 東京)において発表した。

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

#### 文 献

- Anup A, Kubal, Victor L, et al. Ocular Manifestations of ANCAassociated Vasculitis. Rheum Dis Clin N Am 2010;36:573-586.
- Blaise P, Robe-Collignon N, Andris C, et al. Wegener's granulomatosis and posterior ischemic optic neuropathy: atypical associated conditions. Eur J Intern Med 2007;18:326-327.
- Purvin V, Kawasaki A. Optic perineuritis secondary to Wegener's granulomatosis. Clin Exp Ophthalmol 2009;37:712-717.
- Nagaoka T, Ikeda K, Hirayama T, et al. Wegener granulomatosisassociated optic perineural hypertrophy and optic neuropathy. Intern Med 2012;51:227-228.
- Shunmugam M, Morley AM, Graham E, et al. Primary Wegener's granulomatosis of the orbital apex with initial optic nerve infiltration. Orbit 2011;30:24-26.
- 6) Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. Arch Neurol 1963;8:145-155.
- Duran E, Merkel PA, Sweet S, et al. ANCA-associated small vessel vasculitis presenting with ischemic optic neuropathy. Neurology 2004;13:152-153.
- Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with oculomotor nerve palsy. Clin Exp Dermatol 2008;34:171-173.

### **Abstract**

## Orbital apex syndrome without MRI lesion caused by ANCA-associated vasculitis

Hiroaki Iwanami, M.D.<sup>1)</sup>, Hirotaka Katoh, M.D.<sup>1)</sup>, Youhei Ohnaka, M.D.<sup>1)</sup>, Masashi Nakajima, M.D.<sup>1)</sup> and Mitsuru Kawamura, M.D.<sup>1)</sup>

1)Department of Neurology, Showa University School of Medicine

A 73-year-old man developed double vision and a progressive loss of visual acuity of the left eye over one week. Examination showed disturbances of the left II, III, IV, and VI cranial nerves, that is, an orbital apex syndrome. A brain MRI showed abnormal T<sub>2</sub>-high signals in the right maxillary sinus and the left mastoid cells without abnormalities in the left orbital apex and the surroundings. Laboratory examination showed an elevated erythrocyte sedimentation rate and a positive perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA). After two courses of methyl-prednisolone pulse treatment, his external ophthalmoplegia fully recovered and he regained his left eye's sight. MPO-ANCA was negative and MRI abnormalities were disappeared after treatment. Two years later, the patient developed upper respiratory symptoms associated with an elevation of MPO-ANCA titer, and rapidly progressive renal failure. Renal biopsy specimen showed fibrinoid necrosis with periarteriolar neutrophil infiltration, which suggested that the patient suffered from ANCA-associated vasculitis probably of Wegener's granulomatosis or microscopic polyarteritis. ANCA-associated vasculitis may present with a focal neurological syndrome such as the orbital apex syndrome without a lesion detectable with MRI.

(Clin Neurol 2014;54:158-161)

**Key words:** ANCA-associated vasculitis, external ophthalmoplegia, orbital apex syndrome, posterior ischemic optic neuropathy, Wegener's granulomatosis