

腎生検で血管炎所見を認めた MPO-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の 1 例

竹脇 大貴^{1)*} 辻 有希子¹⁾ 笠井 高士¹⁾
 吉田 誠克¹⁾ 中川 正法²⁾ 水野 敏樹¹⁾

要旨：腎生検にて半月体形成を伴う糸球体を認めた ANCA 関連肥厚性硬膜炎の 76 歳男性の症例を報告する。多発脳神経障害に加え、MPO-ANCA 陽性、頭部 MRI での造影効果を伴う硬膜肥厚、硬膜生検でのリンパ球の集積と硬膜肥厚所見を認めたことから ANCA 関連肥厚性硬膜炎と診断した。尿検査にて尿蛋白および尿潜血を認め、腎生検を施行したところ半月体形成を伴う糸球体を認めた。ANCA 関連肥厚性硬膜炎においては、腎病変を伴う症例は少数であるため見過ごされる可能性があるが、予後不良と予測される。本症例は腎生検にて早期に腎病変を把握することができ、予後予測や治療法の決定に有用であった点で貴重な症例と考える。

(臨床神経 2015;55:844-847)

Key words：MPO-ANCA, 肥厚性硬膜炎, 腎生検

前 文

ANCA 関連血管炎は続発性肥厚性硬膜炎の原因の中でも比較的頻度の高い疾患の一つである。しかし、そのほとんどは MPO-ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) でその中でも中枢神経、上気道に病変が限局しており (限局型)、腎病変を併発する症例は稀である¹⁾。われわれは腎機能障害は認めなかったが、血尿、蛋白尿を認めたことから腎生検を施行し、血管炎所見を認めた症例を報告する。腎病変の存在は、早期からの予後予測や治療法の選択を行う上で有用であった。

症 例

症例：76 歳男性

主訴：前頭部痛、複視、嘔声、嚥下障害

既往歴：結核への曝露あり。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2011 年 3 月に複視を認めたが、3 カ月で消失した。2012 年 2 月から嚥下障害、前頭部痛、嘔声が出現した。他院を受診した際に舌の右偏倚を指摘され、頭部 MRI を施行されるも明らかな異常を指摘されず、経過観察とされた。同年 8 月には前頭部痛と嘔声は自然軽快した。同年 12 月に左眼瞼下垂と複視、左難聴が出現した。嚥下障害、複視、難聴が徐々に悪化してきたため、2013 年 1 月に当院受診、精査入院した。

入院時現症：身長 150 cm、体重 43.8 kg、体温 36.2°C、血圧 119/69 mmHg、脈拍 103/分・整、貧血、黄疸なく、胸腹部に異常を認めなかった。意識は清明で髄膜刺激症状は認めなかった。視力、視野は両側共に正常であった。対光反射は両側迅速であったが、瞳孔不同 (右 2 mm、左 3 mm) を認めた。眼球運動は右眼の外転制限、左眼の上転、内転、下転制限を認めた。左眼瞼下垂を認め、輻輳は左側で不能であった。左三叉神経第 3 枝領域で痛覚過敏を認めた。顔面筋力に左右差は認めなかった。右感音性難聴、右カーテン徴候、嚥下障害、嘔声を認めた。胸鎖乳突筋、僧帽筋の筋力に異常はなかった。舌の右側への偏倚、舌右側の萎縮と線維束収縮を認めた。明らかな筋力低下は認めなかった。温痛覚、触覚、位置覚に異常はなかったが、振動覚は四肢で低下を認めた。反射は上肢では消失していたが、下肢では亢進減弱を認めなかった。

検査所見：血液検査では白血球数 8,000/ μ l、CRP 3.12 mg/dl と炎症反応を認めた。ヘモグロビン濃度は 12.1 g/dl と軽度低値であった。尿素窒素は 22.1 mg/dl と上昇していたが、血清クレアチニンは 0.53 mg/dl で、eGFR は 112.1 と正常であった。電解質は基準値内であった。凝固時間は PT-INR 1.20 と軽度延長していた。免疫血清学的検査では、IgG が 1,823 mg/dl と高値であった。IgG4 は正常範囲内であった。MPO-ANCA (基準値：3.5 U/ml 未満) は 10.5 U/ml と上昇していた。PR3-ANCA の上昇は認めなかった。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核抗体はいずれも陰性であった。可溶性インターロイキン 2 レセプターは上昇を認めなかった。単純ヘルペスウイルス、帯状

*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科 [〒 602-0841 京都市上京区河原町通広小路の梶井町 465]

¹⁾ 京都府立医科大学神経内科

²⁾ 京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科

(Received March 16, 2015; Accepted July 9, 2015; Published online in J-STAGE on October 10, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000719

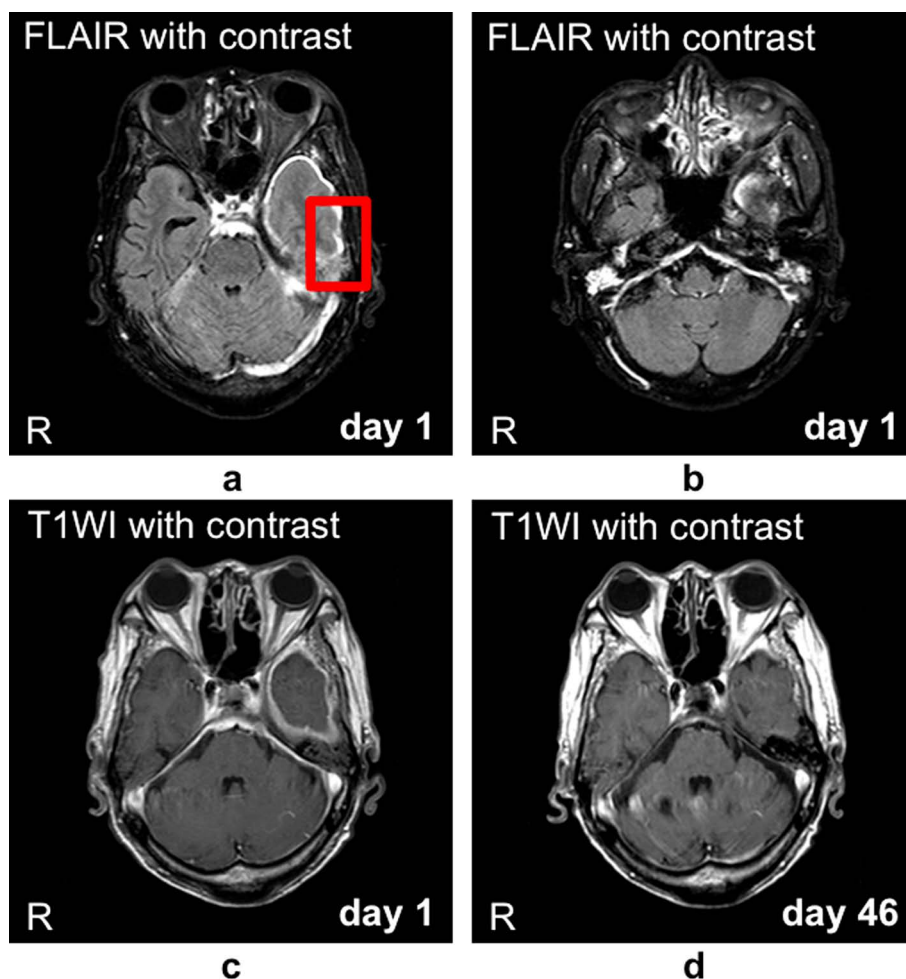


Fig. 1 Brain MRI.

The FLAIR and T₁ weighted images enhanced by gadolinium (a, b, c) showed abnormal enhancement of the dura matter over the left hemisphere and tentorium cerebelli. Red quadrilateral showed biopsy region (a). Follow-up brain MRI performed on the 46th hospital day (d). Follow-up MRI showed significant improvement of these lesions. (a, b; FLAIR image enhanced by gadolinium). (c, d; T₁-weighted image enhanced by gadolinium).

疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスの各抗体価は、全て既感染パターンであった。尿定性検査は蛋白(2+)、赤血球(+)であった。髄液は無色透明で、髄液蛋白は 320 mg/dl と上昇していた。髄液細胞数、髄液糖/血清糖比は正常範囲であった。髄液培養は一般細菌、抗酸菌共に陰性であった。結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン γ は陽性であったが、髄液結核菌 nested PCR は陰性であった。造影頭部 MRI では左側頭極の腫脹と硬膜の肥厚を認めた。硬膜肥厚は小脳テントにも見られ、造影効果を認めた (Fig. 1)。胸部レントゲン、胸部 CT にて肺胞出血や間質性肺炎を示唆する所見は認めなかった。

入院後経過：多発脳神経障害（左動眼神経、左三叉神経、右外転神経、右顔面神経、右迷走神経、右舌下神経）および頭部 MRI にて造影効果を伴う硬膜肥厚を認めたことから肥厚性硬膜炎と診断した。原因検索のため硬膜生検を左側頭部

から施行した (Fig. 2)。病理所見では線維化を伴って肥厚した硬膜を認め、さらに血管周囲を中心に組織球やリンパ球の集積を認めたが、肉芽腫や血管炎を示唆する所見はなかった。浸潤細胞は CD4 陽性 T cell が優位であった (Fig. 2)。フローサイトメトリーによる血球細胞の表面マーカー解析では悪性リンパ腫を示唆する所見は認めなかった。Grocott 染色、Ziehl-Neelsen 染色を行ったが、真菌感染、結核感染を示唆する所見は認めなかった。以上の所見および MPO-ANCA 陽性所見より ANCA 関連肥厚性硬膜炎と診断した。血尿、蛋白尿を認めていたため、確定診断と腎病変の有無を評価する目的に腎生検を施行したところ、壊死性小血管炎の組織像は認めなかったが、びまん性、分節性にメサンギウム基質の増加を認め、一部に半月体形成を伴う糸球体を認めた (Fig. 2)。小動脈においては硝子化と線維性内膜肥厚を認め、内腔が狭小化している所見を認めた。治療はメチルプレドニゾロン (mPSL)

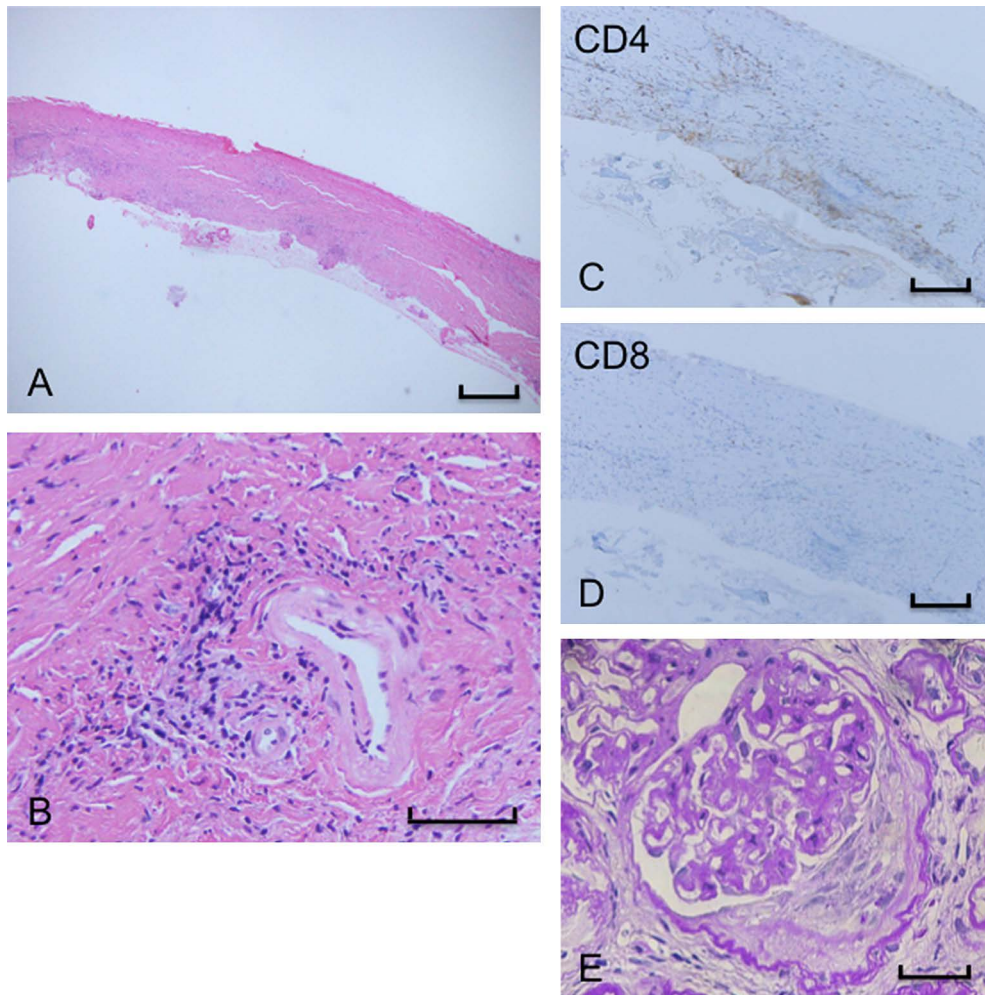


Fig. 2 Dura and kidney biopsy.

Dens fibrosis and thickened dura matter with abundant inflammatory cells infiltration without formation of granuloma and vasculitis (A, B). Diffuse infiltrates consisted of lymphocytes were CD4 positive and CD8 negative (C, D). (A; HE staining, bar = 2,000 μ m, B; HE staining, bar = 200 μ m, C; CD4 immunostaining, bar = 500 μ m, D; CD8 immunostaining, bar = 500 μ m). Biopsy specimen obtained from the kidney showed glomerulonephritis with crescent formation (E). (E; PAS staining, bar = 50 μ m).

によるステロイドパルス療法を4日間施行，経口ステロイド薬（プレドニゾン；PSL）を45 mg/日にて後療法を行った。治療により前頭部痛，複視，嚙下障害は改善傾向を示したが，症状が残存するため，再度ステロイドパルス療法を3日間施行し，さらなる症状の改善が得られた。入院後70日目にはCRP 0.06 mg/dl，MPO-ANCA 1.0 U/ml と治療経過と共に低下し，頭部MRIで硬膜肥厚も改善し，PSLを漸減したが，経過中に症状の再燃はなく，PSLを25 mg/日にて入院10週間で自宅退院した。

考 察

肥厚性硬膜炎の原因としてはANCA関連血管炎が最も多く，その中でもGPAの頻度が最も高い²⁾。GPAは一般的にPR3-ANCA陽性で，70%に腎病変を認めるが³⁾，肥厚性硬膜炎を

合併するGPAでは，MPO-ANCA陽性で腎病変を伴わない限局型であることが多い¹⁾。一方，一般的にMPO-ANCAは顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis；MPA）で陽性となることが多いが，MPAによる肥厚性硬膜炎の報告は本邦からの7例のみと稀である¹⁾。MPAは半月体形成性糸球体腎炎を呈することが多く，予後にも大きな影響を与える。しかし，これら7例のうち，腎生検によりMPAの診断に至った報告はFurukawaらによる1例のみであり，MPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎において蛋白尿，血尿の存在によりMPAが疑われても，腎機能障害を認めない限りは腎生検が行われていないことがうかがえる⁴⁾。また，Yokosekiらは，組織学的に壊死性血管炎をきたし，下気道や腎臓にも病変を認める全身型GPAに合併する肥厚性硬膜炎はPR3-ANCA陽性例で比較的多く認められ，MPO-ANCA陽性例では少数と報告している⁵⁾。これらの症例は重症で予後が不良な一群であり，ステロイド

治療に加え、より早期からの免疫抑制剤の併用、代替免疫調整治療の導入が、予後を改善させる可能性がある⁵⁾。以上より ANCA 関連血管炎に伴う肥厚性硬膜炎においては腎病変をきたす頻度が低く、腎生検まで考慮されることは少ないと推測されるが、治療法の選択や予後予測においては腎病変の適切な評価は重要と考えられる。本症例においては、入院初日と入院 6 日目の、複数回の尿定性検査にて血尿と蛋白尿を認めたものの、腎機能障害は認めなかった。しかし、腎生検により腎病変を同定することができ、今後の経過の中で重症化する可能性を予測し、免疫抑制剤の使用時期を早期から検討する方針を立てることができた点が有用であった。

※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

- 1) 栗原夕子, 奥 佳代, 鈴木 厚ら. 緩徐進行性 1 型糖尿病とミエロペルオキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性血管炎の経過中に多発性脳神経障害を呈した肥厚性硬膜炎の 1 例. *Jpn J Clin Immunol* 2011;34:510-515.
- 2) Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, et al. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 1999;213:794-799.
- 3) 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. *神経内科* 2012;76:439-445.
- 4) Furukawa Y, Matsumoto Y, Yamada M, et al. Hypertrophic pachymeningitis as an initial and cardinal manifestation of microscopic polyangiitis. *Neurology* 2004;63:1722-1724.
- 5) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;520-536.

Abstract

A case of MPO-ANCA positive hypertrophic pachymeningitis associated with vascular inflammation in the kidney biopsy

Daiki Takewaki, M.D.¹⁾, Yukiko Tsuji, M.D.¹⁾, Takashi Kasai, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomokatsu Yoshida, M.D., Ph.D.¹⁾, Masanori Nakagawa, M.D., Ph.D.²⁾ and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Department of Neurology, Northern Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

We report a 76-year-old male with ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis, who presented with crescentic glomerulonephritis. At the initial visit, he had episodic frontal headache and multiple cranial nerve palsy, including double vision, right deafness, hoarseness, and dysphagia. Because proteinuria and hematuria were detected on urinalysis, we performed a kidney biopsy, leading to the diagnosis of crescentic glomerulonephritis. The presence of vascular inflammation in the kidney biopsy led us to consider that this patient may show progression to the systemic type of MPO-ANCA-positive hypertrophic pachymeningitis. This proved useful for prognostic and treatment determination. Based on the results of laboratory tests, imaging studies, and biopsies of the dura mater and kidney, the patient was diagnosed with ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:844-847)

Key words: MPO-ANCA, hypertrophic pachymeningitis, kidney biopsy