



症例報告

虚血性視神経症にて発症した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

今中 翔平¹⁾ 小松 研一^{1)*} 岡 佑和¹⁾ 高橋 牧郎¹⁾

要旨：症例は気管支喘息と鼻茸の既往がある60歳男性で、起床時より右眼視力が低下し、午後にはほとんど見えなかった。発症5日後に来院し、眼底検査で右眼の視神経乳頭に腫脹と出血を認めた。血液検査で好酸球、CRP、P-ANCAの上昇を認め、髄液検査は正常だった。頭部MRIでは右の視神経乳頭と後毛様体動脈に限局的な造影効果を認めた。前述の既往症や検査結果から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 以下EGPAと略記）による動脈炎性前部虚血性視神経症と診断した。来院初日からステロイド治療を行ったが視力の回復は得られなかった。EGPAによる虚血性視神経症は、稀ではあるが迅速な治療を要す神経救急疾患であり、注意が必要である。

（臨床神経 2022;62:481-486）

Key words：EGPA、動脈炎性前部虚血性視神経症、ANCA、血管炎

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 以下EGPAと略記）は、末梢血好酸球増加を伴い、小型から中型血管の壊死性肉芽腫性血管炎をきたす疾患である¹⁾。我が国でのEGPA有病率は100万人中17.8人で平均年齢は55±14歳、男女比1:2である。EGPAは多彩な臨床症状を呈するが、2009年の疫学調査では多発単神経炎などの神経症状（93%）が最多で、発熱や体重減少などの全身症状（76%）、呼吸器症状（60%）、皮膚症状（51%）、腎症状（39%）が続く²⁾。我々は虚血性視神経症が診断の契機となった稀なEGPAの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳、男性

主訴：右眼の視力低下

既往歴：気管支喘息（40～42歳、52～55歳の期間はステロイド吸入）、副鼻腔炎。45歳時、両側鼻茸に対し手術歴あり。

嗜好歴：喫煙なし、機会飲酒。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2020年12月下旬、就寝前に右後頭部の軽い頭痛を2～3回感じた。翌朝起床時から右眼がかすんでおり、はじめはかろうじて見えていたが、午後にはほとんど見えなくなった。2日後、近医で頭部MRIを撮像されたが異常を認め

なかった。視力低下から5日後、近医より当院眼科を紹介受診し、視神経疾患を疑われ、同日脳神経内科に入院した。

現症：身長173 cm、体重55.3 kg、体温36.8℃、血圧144/91 mmHg、脈拍87/分。一般身体所見では胸腹部に異常を認めず、四肢に浮腫や皮疹もなかった。

神経学的所見：意識清明で、髄膜刺激徴候は認めなかった。脳神経系では右眼視力は30 cm 手動弁であった。瞳孔径は右3.5 mm、左3 mmで、swinging flashlight testで右眼の相対的瞳孔求心路障害を認めた（Marcus-Gunn 瞳孔）。中心フリッカー値は右眼は測定不能で、左眼は44 Hzと正常であった。眼球運動制限はなく、眼球運動時痛や眼瞼下垂は認めなかった。四肢の筋力低下や感覚低下、腱反射の異常は認めなかった。

血液検査所見ではWBC 16,900/μl（好中球51.7%、リンパ球5.6%、単球2.8%、好酸球38.9%、好塩基球0.1%）と好酸球増多を認め、CRPは1.21 mg/dlと軽度上昇していた。血清IgE 2,123.5 IU/ml、抗核抗体640倍（核小体型）、P-ANCA 32.7 U/ml、可溶性IL-2受容体1,706 U/ml、D-dimer 6.4 μg/mlと上昇を認めた。C-ANCA、抗SS-A抗体、抗アクアポリン4抗体はいずれも陰性、ACE、ビタミンB1、ビタミンB12値はいずれも正常だった。尿所見では尿潜血1+、尿沈査では赤血球10～19/HPF、硝子円柱1～4/LPFだった。脳脊髄液検査では初圧148 mm H₂O、細胞数1/μl、蛋白31.2 mg/dl、糖62 mg/dl、IgG index 0.56と正常で、オリゴクローナルバンドも陰性であった。神経伝導検査は右上下肢で施行し、正中、

*Corresponding author: 田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科〔〒530-8480 大阪市北区扇町2-4-20〕

¹⁾ 田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科

(Received December 7, 2021; Accepted January 28, 2022; Published online in J-STAGE on May 28, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001732

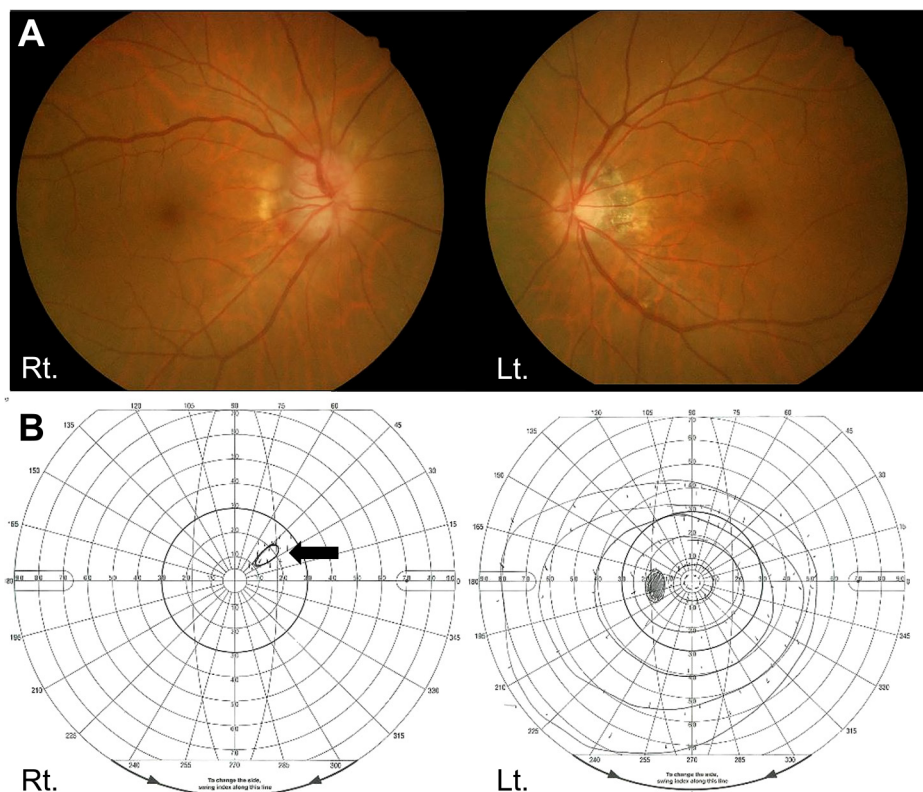


Fig. 1 Ophthalmic examinations.

A: Fundoscopy showed swelling and hemorrhage of the right optic disc. B: A visual field test showed severe defect with sparing of the upper temporal area (arrow) in the right eye.

尺骨、脛骨、腓骨、腓腹神経すべて正常だった。眼科的診察では両眼とも前眼部と中間透光体には異常を認めなかったが、眼底所見にて右眼に乳頭浮腫と乳頭出血を認めていた (Fig. 1A)。視野検査では、右眼はごく一部を残して高度に障害されていた (Fig. 1B)。頭部単純 MRI では視神経と脳実質に異常は認めず (Fig. 2A, B)、MR アンギオグラフィーでは内頸動脈や眼動脈の描出は正常であった。胸部レントゲンでは大動脈左縁のシルエットサイン陽性の浸潤影を認めた (Fig. 3A)。胸腹部単純 CT では左下葉 (S6) に浸潤影と、気管支壁の肥厚を認めた (Fig. 3B)。リンパ節腫脹や腫瘤性病変は認めなかった。入院 3 日目 (ステロイドパルス療法開始 3 日目) に撮像した頭部造影 MRI では、右視神経には造影効果を認めなかった (Fig. 2C, D) が、右網膜で視神経乳頭および後毛様体動脈に軽微な造影所見が示唆された (Fig. 2E, F)。

経過：入院初日よりメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間投与し、後療法としてプレドニゾロン 50 mg/日の内服を開始した。その後治療開始 9 日後には頭痛も消失し、末梢血好酸球数は低下し、CRP も陰性化した。右眼視力は治療開始 13 日後の時点で 30 cm 手動弁から 0.01 までわずかに改善したのみで、視野の改善は認めなかった。治療開始 3 週後の胸部レントゲンでは浸潤影は消失していた。アメリカリウマチ学会の EGPA 分類基準³⁾ より、EGPA およびそれによる虚血性視神経症と診断した。その後はプレドニゾロンを漸減しな

がらアザチオプリン 50 mg を導入した。治療開始 6 週後の評価でも視力や視野の改善は認めず退院し、その後は患者の希望により転医となった。

考 察

急性の視神経障害をきたす疾患には、多発性硬化症、視神経脊髄炎、特発性視神経炎を含む炎症性視神経症や、虚血性視神経症に加えて外傷性視神経症、中毒性視神経症などがある。その中で虚血性視神経症は、視神経への栄養血管の循環障害により視機能低下をきたす疾患である。視力低下は急激に発症し、数時間～数日で完成するが、眼球運動時痛や眼窩痛は伴わないのが一般的である⁴⁾。虚血性視神経症は、障害部位の観点からは前部虚血性視神経症 (anterior ischemic optic neuropathy, 以下 AION と略記) と後部虚血性視神経症とに分類され、病態からは動脈炎性と非動脈炎性に分類される。

本例では、病歴から外傷性、中毒性は考えにくく、視神経炎と虚血性視神経症との鑑別が問題であった。急激な視力低下があり、視力低下の重篤さからは視神経脊髄炎なども疑われたが、眼球運動時痛はなく、MRI で視神経に異常がなかった点や、髄液所見正常、血清 AQP4 抗体が陰性だったことから炎症性視神経症は否定的であり、虚血性視神経症と考えるのが妥当である。また、眼底検査にて乳頭浮腫・乳頭出血を

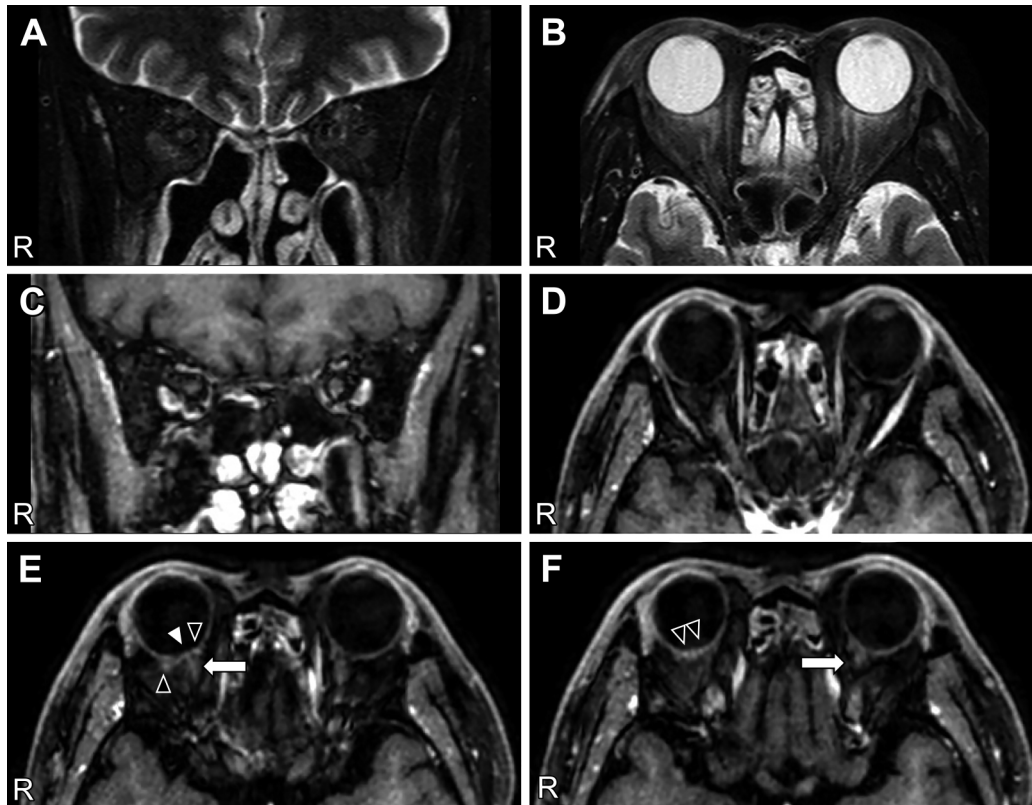


Fig. 2 MRI of the optic nerves.

A, B: Optic nerves showed no swelling on short tau inversion recovery imaging on admission (1.5 T; TR 4,016.16 ms, TE 70 ms). C–F: Gd-enhanced fat-suppressed T₁-weighted imaging performed on the third admission day is shown (1.5 T; TR 600 ms, TE 27 ms). Optic nerves showed no enhancement (C, D). Local enhancement of the right optic nerve head (white arrowhead) and posterior ciliary arteries (black arrowheads) are demonstrated. The optic nerves are shown with white arrows (E, F).

認めたことから、障害部位は前部であり、AIONと考えられる。

次に、虚血性視神経症をきたした病態を考察する。本例では非動脈炎性前部虚血性視神経症（nonarteritic AION, 以下NA-AIONと略記）で見られる動脈硬化危険因子、小乳頭、低血圧、高眼圧といった背景⁵⁾は認めず、NA-AIONが積極的に示唆される状況ではなかった。それに対し、成人発症の気管支喘息、虚血性視神経症、両側鼻茸の手術を伴う慢性副鼻腔炎既往、肺の浸潤影に加え、好酸球増加、血清IgE増加、P-ANCA陽性も判明しEGPAが考えられた。ただし、本邦で用いられる診断基準⁶⁾に照らし合わせると、主要臨床所見2項目は満たしたが、発熱や末梢神経障害など他の臨床所見は認めなかった。診断基準を満たすためには生検組織所見を要するが、過去の副鼻腔手術における組織所見情報が得られなかった。アメリカリウマチ学会のEGPA分類基準³⁾に照らし合わせると、喘息、好酸球増多症、単神経障害、副鼻腔異常を認め、基準を満たしていた。以上から、EGPA及びそれによる動脈炎性虚血性視神経症（arteritic AION, 以下A-AIONと略記）と臨床診断した。なお、入院時の胸部画像だけでは上記分類基準における「一過性の肺浸潤影」には該当しないものの、ステロイド治療後に浸潤影が消失したことはEGPAの診

断を支持する臨床経過と考えられる。

虚血性視神経症の大半は非動脈炎性であり、動脈炎性の頻度は10%程度と稀である。さらに、動脈炎性はほとんどが巨細胞性動脈炎（giant cell arteritis, 以下GCAと略記）側頭動脈炎によるものであり、それ以外の血管炎や膠原病によるものは少数である。本例で認めたEGPAの他に、結節性動脈炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、再発性多発軟骨炎などでのAIONの報告がある。Rothschildらは、全身性壊死性血管炎（すなわちGCAは含まない）診断時点での眼症状の有無およびその種類に関して後方視的解析を行っており、虚血性視神経症も解析対象としている⁷⁾。全身性壊死性血管炎1,286例のうち診断時に眼症状を呈していたのは214例で、そのうち虚血性視神経症を呈していたのは6例と稀であった。さらに、その内訳は3例が結節性多発動脈炎、1例が多発血管炎性肉芽腫症、2例が顕微鏡的多発血管炎であり、EGPA270例のうち診断時に虚血性視神経症を呈していた症例は皆無であった。症例報告においては、EGPA診断時に虚血性視神経症を伴った症例は本邦で4例^{8)~11)}、海外文献では8例^{12)~19)}認めている。いずれの症例においても、視神経症発症と同時期に末梢神経障害を合併している。本例では問診・

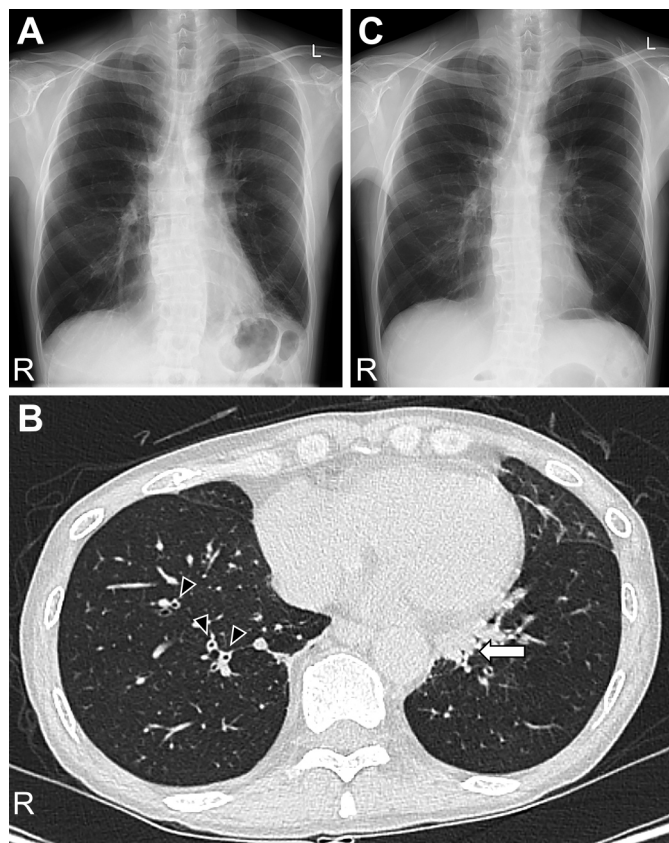


Fig. 3 Chest X-ray and CT.

A: Initial chest X-ray showed infiltration with a silhouette sign of the left border of the aorta. B: Chest CT revealed consolidation in the left lower lobe (arrow) and bronchial wall thickening (arrowheads). C: Follow-up X-ray after 3 weeks of steroid treatment showed elimination of the infiltration.

診察所見・神経伝導検査から末梢神経障害を示唆する所見は認めず、特異な症例であった。EGPA 患者が偶発的に NA-AION を併発した可能性も検討するが、本例は動脈硬化危険因子や小視神経乳頭といった NA-AION のリスク因子はなく、先行する頭痛や炎症反応陽性、重篤な視力障害があり、EGPA による A-AION の診断を支持すると考えられる。

A-AION の急性期治療は、ステロイドパルス療法が第一選択である。視神経炎においても可及的速やかなステロイド治療が必要とされているが、A-AION においてはより早期の治療介入を要する。EGPA による虚血性視神経症の報告は少ない。予後の記載のあった 11 例^{(8)~(18)}中、視力の大幅な改善が得られたのは 2 例⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾のみであった。なお、発症から治療開始までの日数が確認できたのは 4 例で、発症翌日までにステロイド治療が開始された 2 例⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾で大幅な改善が得られたものの、もう 2 例⁽¹¹⁾⁽¹⁷⁾では発症 2 日後よりステロイド治療が開始され視力は部分的改善にとどまった。類縁疾患である GCA において、発症から 24 時間以内に治療すれば 58% で改善を認めたのに対し、24 時間を過ぎると 6% しか改善しなかったと報告されている⁽²⁰⁾。本例では発症から 5 日後にステロイドパルス療法を開始し、後療法としてのステロイド内服も施行

したが、6 週間の経過観察期間において視力回復は得られなかった。血管炎による視神経虚血が完成した後では、十分な免疫治療を行っても機能回復が悪いものと考えられる。

なお、虚血性視神経症の診断において、MRI は視神経炎や圧迫性視神経症といった明らかな画像異常を呈する疾患を除外する目的でこれまで行われてきたが、MRI 撮像技術の進歩に伴い、虚血性神経症においても MRI で陽性所見が得られることが最近報告されつつある。

A-AION と NA-AION で MRI での比較検討については三つの報告がある。視神経乳頭の点状造影効果を検討した Remond らの報告⁽²¹⁾においては、A-AION では 15 例全例で造影効果を認めたのに対し、NA-AION では半数しか認めなかった（感度 100%、特異度 53.3~60%）。動脈壁の造影効果を検討した 2 報告のうち、Sommer らは A-AION では高率な後毛様体動脈の造影効果を報告しており（感度 92.9% 特異度 92.3%）⁽²²⁾、Mohammed-Brahim らは A-AION にて全例で眼動脈に炎症性変化を認めたのに対し NA-AION では認めなかったと報告している⁽²³⁾。

本例の入院時の造影 MRI を詳細に確認すると、乳頭部や後毛様体動脈に局限する造影効果が示唆され、A-AION の臨床

診断を支持する所見と考えられる。GCAでは主に大型血管が障害されるのに対し、EGPAでは小型から中型血管の障害が主であるとされている。本例のMRIにおける血管壁造影効果が眼動脈ではなく後毛様体動脈のみに見られた点は、障害血管径の違いを反映した所見である可能性がある。

虚血性視神経症が診断の契機となったEGPAの1例を経験した。視力障害の重篤さに対し視神経にはMRIで異常を認めず、それに対し網膜の視神経乳頭部や後毛様体動脈には造影効果が確認でき、A-AIONの診断に至った。A-AIONは24時間以内のステロイド治療を要す神経救急疾患であり、診断が遅れると重篤な視力障害が残遺するため、稀な疾患ではあるが常に念頭に置いておく必要がある。

※著者全員に本論文に関連し、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) Jenette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- 2) Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheum* 2014;24:640-644.
- 3) Masi AT, Hunder GG, Lie J T, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
- 4) 江本博文, 清澤源弘, 藤野貞. 虚血性視神経症. 神経眼科臨床のために. 第3版. 東京: 医学書院; 2019. p. 103-113.
- 5) 下園正剛. 非動脈炎性虚血性視神経症. 三村治, 谷原秀信編. 知っておきたい神経眼科診療. 東京: 医学書院; 2016. p. 78-84.
- 6) 磯部光章, 天野宏一, 有村義宏ら. 血管炎症候群の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業. 2017. p. 65-71.
- 7) Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:507-514.
- 8) 井上千鶴, 中道悠太, 杉山千晶ら. 前部虚血性視神経症と網膜中心動脈閉塞症が併発したアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) の症例. *臨床眼科* 2013;67:369-376.
- 9) 中澤理紗, 尾花 明, 郷渡有子ら. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に前部虚血性視神経症と網膜動脈系循環障害を合併した1例. *臨床眼科* 2020;74:1029-1037.
- 10) 高田紗奈美, 外川八英, 田島綾子ら. 免疫グロブリン大量療法を施行し視力障害の改善を認めたCSSの1例. *臨床皮膚科* 2013;67:611-616.
- 11) 松原美緒, 阿部圭哲, 若杉正清ら. 前部虚血性視神経症を生じた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例. *眼科* 2014;56:649-654.
- 12) Weinstein JM, Chui H, Lane S, et al. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis). Neuro-ophthalmologic manifestations. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1217-1220.
- 13) Acheson JF, Cockerell OC, Bentley CR, et al. Churg-Strauss vasculitis presenting with severe visual loss due to bilateral sequential optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:118-119.
- 14) Kattah JC, Chrousos GA, Kats PA, et al. Anterior ischemic optic neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neurology* 1994;44:2200-2202.
- 15) Liou HH, Yip PK, Chang YC, et al. Allergic granulomatosis and angiitis (CSS) presenting as prominent neurologic lesions and optic neuritis. *J Rheumatol* 1994;21:2380-2384.
- 16) Vitali C, Genovesi-Ebert F, Romani A, et al. Ophthalmological and neuroophthalmological involvement in Churg-Strauss syndrome: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:404-408.
- 17) Alberts AR, Lasonde R, Ackermann KR, et al. Reversible monocular blindness complicating Churg-Strauss syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:363-365.
- 18) Rosenblatt BJ, Foroozan R, Savino PJ, et al. Asymptomatic optic neuropathy associated with Churg-Strauss syndrome. *Ophthalmology* 2003;110:1650-1652.
- 19) Giorgi D, Laganà B, Giorgi A, et al. Ischemic optic neuritis in Churg-Strauss syndrome. *Recenti Prog Med* 1997;88:273-275.
- 20) González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-1504.
- 21) Remond P, Attyé A, Leclerc A, et al. The central bright spot sign: a potential new mr imaging sign for the early diagnosis of anterior ischemic optic neuropathy due to giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1411-1415.
- 22) Sommer NN, Treitl KM, Coppenrath E, et al. Three-dimensional high-resolution black-blood magnetic resonance imaging for detection of arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with giant cell arteritis. *Invest Radiol* 2018;53:698-704.
- 23) Mohammed-Brahim N, Clavel G, Charbonneau F, et al. Three tesla 3D high-resolution vessel wall MRI of the orbit may Differentiate arteritic from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Radiol* 2019;54:712-718.

Abstract**Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting with ischemic optic neuropathy**

Shohei Imanaka, M.D.¹⁾, Kenichi Komatsu, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuwa Oka, M.D.¹⁾ and Makio Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

A 60-year-old man with a history of bronchial asthma and nasal polyp presented with loss of vision in the right eye. His visual loss progressed within a single day, and he presented to our hospital 5 days after the onset of the symptom. Fundoscopy showed swelling and hemorrhage of the right optic disc. Blood tests revealed increased eosinophils, C-reactive protein, and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Cerebrospinal fluid was normal. Cranial MRI showed local enhancement of the right optic disc and posterior ciliary arteries. He was diagnosed with arteritic anterior ischemic optic neuropathy caused by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). High dose intravenous methylprednisolone was started on presentation, but the patient showed no improvement in visual function. Although a rare complication, ischemic optic neuropathy associated with EGPA should be noted, as this is an emergent condition and requires prompt diagnosis and treatment.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:481-486)

Key words: EGPA, arteritic anterior ischemic optic neuropathy, ANCA, vasculitis
