

## Case 2-2018: 視力障害、頭痛を有する 41 歳女性

### ●症例提示

ストーン医師：41 歳女性は、6 ヶ月間続く頭痛と断続的で一過性の視力喪失のため、この病院のリウマチ科を受診した。

今回のプレゼンテーションの 4 年前に、右足の発疹と舌の異変が生じた。両方の病変の生検を別の病院で行った。生検結果から、白血球破壊性血管炎が明らかになった。プレドニゾン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンを投与し、皮膚粘膜病変は改善したが、免疫抑制薬を徐々に減量する最中に再発した。

今回のプレゼンテーションの 21 ヶ月前に、頭痛が生じ、皮膚病変が再発した。頭痛は一般に右の側頭領域に位置し、拍動性であり、約 5~10 分持続した。別の病院で頭部 MRI を実施した。メリー医師：FLAIR 画像では、右の視床囊領域および右中脳に高信号を示し、右中脳に斑状高信号を示した（図 1）。

ストーン医師：腰椎穿刺を施行した。脳脊髄液分析では、タンパク質レベルは 1dL あたり 54mg（基準範囲は 5~55）であり、総有核細胞数は 16 個/cm<sup>3</sup>、リンパ球 66%であった。開放圧力は測定されなかった。トキソプラズマ、JC ウイルス、単純ヘルペスウイルス I 型および II 型、水痘帯状疱疹ウイルスに対し、クリプトコッカス抗原および核酸検査は陰性であった。フローサイトメトリーでは異常な細胞集団を示さなかった。HIV および梅毒のスクリーニング検査は陰性であった。中枢神経系血管炎の推定診断が行われた。プレドニゾン、シクロホスファミド、リツキシマブ、ヒドロキシクロロキンを投与し、頭痛は一時的に改善した。2 ヶ月後の頭部 MRI では、以前に見られた高信号は消失していた。

今回のプレゼンテーションの 18 ヶ月前に、手、足、口の痛みを伴う粘膜皮膚病変の再発を精査するため、この病院のリウマチ科に紹介された。その際、手、膝、および足首の関節痛も認められた。血液検査では、低補体血症、抗核抗体陽性、抗 Ro 抗体陽性を認めた。全身性エリテマトーデスが疑われた。プレドニゾンとヒドロキシクロロキンを継続し、ミコフェノール酸モフェチルをレジメンに加えた。シクロホスファミドおよびリツキシマブを中止した。次の 15 ヶ月間、プレドニゾンの投与量が減少すると、皮膚血管炎が悪化した。

今回のプレゼンテーションの 3 ヶ月前に、手足の病変が悪化したためにプレドニゾンを増量した。6 週間前に、一時的な視力喪失を認めた。視力喪失は 5~10 秒間持続し、1 日に 1~数回発生し、自然に寛解した。めまい、耳鳴り、頭痛に関連して発症した。このような頭痛は、頭位変換によって悪化すると報告されているが、頭痛と時刻、食事、活動、またはバルサルバ手技は無関係と思われた。

今回のプレゼンテーションの 1 週間前に眼科を受診し、6 日後に別の施設で神経内科を受診した。神経内科では、血圧 114/72 mmHg、両側の視神経乳頭の浮腫が認められたが、残りの検査は正常と報告された。頭部 MRI を施行した。

1 日後、この病院のリウマチ専門医が診察した。患者は右口唇の有痛性腫脹、口蓋の有痛性潰瘍、足の掻痒感などの皮膚粘膜症状を訴えた。項部硬直、羞明、脱力感、知覚異常、運動失調、失神、発熱、体重減少、嘔気嘔吐、膀胱直腸障害は認めなかった。

患者の病歴で特記すべき点は、ステロイド治療に関連して4年間にわたって22.7kgの体重増加を認めていることである。薬剤歴には、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロネート、カルシウム、ビタミンDがあった。リツキシマブは予定より9日早く再投与された。

患者は地中海東部出身で、20年前に米国に移住した。離婚し、子供が1人いる。彼女は以前レストランで働いていたが、身体的な制約のために仕事を辞めた。喫煙歴があり、1日に数本のタバコを吸っていたが、飲酒歴、違法薬物歴はなかった。家族歴は、母親が冠動脈疾患、父親が弁膜症、母親の祖母が脳卒中、兄弟は健康であり、神経学的、眼科的、リウマチ学的疾患の家族歴はなかった。

身体所見：37°C、HR109、血圧129/78 mmHg、呼吸数16回、酸素飽和度100%であった。体重は94kg。軽度倦怠感、流涙、クッシング様顔貌を認めた。両側の視神経乳頭浮腫が確認されたが、その他の神経学的検査は正常であった。右上唇に小さなピンクの丘疹があり、硬口蓋に潰瘍があった。指には複数の棘状の潰瘍があり、足指には皮斑様の有痛性潰瘍と擦り傷があり、足には紫斑が見られた。9日前に得られた検査結果を表1に示す。

眼科検査では、裸眼視力は、右目で20/15、左目で20/15であった。瞳孔径は等しく、対光反射は正常。色覚検査は正常。視野検査では、両眼マリOTT盲点の拡大を認めた。眼圧は右眼11mmHg、左眼10mmHg。眼瞼および眼球付属器は正常であった。細隙灯検査では両眼正常であった。瞳孔散大検査では広範囲の両側性視神経乳頭浮腫（Frisenスケールではグレード4/5、重度の浮腫を示唆）とそれによる網膜下貯留液、左眼に乳頭周囲の襞、両眼に複数の乳頭周囲の出血が認められた。両眼の結膜に異物を認め、網膜下出血、黄斑色素変性も認めた診断が行われた。

## ●鑑別診断

ディーン医師：複雑な症例へのアプローチは、ジクソーパズルをするようなものだ。症例の重要な部分を割り出し、正しい診断に到達するための包括的な指針を用いながら、それらが互いにどのように関連しているかを調べていく。本症例の場合、多くの情報がありすぎて、誤診断を招く可能性がある。したがって、この患者のプレゼンテーションの中でも重要な特徴に基づいて鑑別診断を挙げていく。（両側の視神経乳頭浮腫、間欠的な一過性視力喪失、頭位変換で誘発する頭痛、拍動性の耳鳴り、20kg以上の体重増加）

### ・視神経乳頭浮腫

この患者は本当に視神経乳頭浮腫があるのだろうか？真の視神経乳頭浮腫の10つの特徴は、眼底検査で評価できる。乳頭陥凹の喪失、乳頭部の腫脹、不明瞭な乳頭縁、繊維層の浮腫状変化、網膜又は脈絡膜の襞という5つの器質的特徴と、乳頭部の充血、静脈の拡張や蛇行、乳頭周囲の出血、神経線維層の梗塞（綿毛斑）、滲出物といった5つの血管の特徴がある。この患者では、眼底検査で両側の視神経乳頭浮腫、網膜襞、乳頭周囲出血を認め、真の視神経乳頭浮腫であることを示唆している。

真の視神経乳頭浮腫は、うっ血乳頭と乳頭炎に区別できる。うっ血乳頭は、頭蓋内圧亢進によって引き起こされるが、乳頭炎は、視神経や視神経の損傷によって引き起こされる。後天性視神経

症による乳頭炎の特徴は、視力の低下、色覚異常（弱視）、求心性瞳孔障害、視野欠損がある。罹患した患者では通常、視神経乳頭の腫脹は一側性であり、両側性のほとんどは急激な血圧上昇に起因する。症状としてはかすみ目があるが、他の視覚症状が出ることもある。この患者では、血圧、視力、色覚、対光反射は正常であり、後天性視神経症による乳頭炎は否定的である。

対照的に、うっ血乳頭を有する患者は、最初は自覚症状がなく、視力・色覚・対光反射は正常であり、求心性瞳孔障害も有さない。視野検査では、両眼のマリオット盲点の拡大を示し、病状進行とともに鼻側視野も侵される。これらの特徴はこの患者でも見られ、うっ血乳頭であることを示唆する。中心視野欠損は経過の後期に生じ、視力低下と色覚低下に続発する。求心性瞳孔障害はほとんどが一側性に現れ、視神経乳頭浮腫とそれに続く視力低下も一側性に悪化する。この患者では、視力・色覚・周辺及び中心視野は正常な上でのマリオット盲点の拡大があり、比較的早期のうっ血乳頭の症状と一致する。

#### ・一過性の視力喪失

この患者には一過性の視力喪失もあり、原因は虚血性または非虚血性が考えられる。一過性黒内障は、一般的に片眼で起こる無痛性の一時的な視力喪失であり、主に頸動脈・心房内血栓が網膜血管に詰まることで引き起こされる。一過性黒内障の患者は、まるでカーテンが目の前で降りるかのような30秒から数分間持続する眼前暗黒感を訴える。この患者は両眼での一過性の視力喪失のエピソードがあったが、5～10秒しか持続しなかった。これは一過性黒内障とは一致しない所見である。

一過性視力喪失の非虚血性の原因には、眼球表面の異常（例えば、ドライアイや角膜上皮疾患）、飛蚊症、血糖異常がある。この患者では、いずれの所見も当てはまらない。ほんの数秒しか持続せず頭位変換によって悪化する無痛性の視力喪失のエピソードは、一時的な視覚障害とされる。単なる一時的な視覚障害は、一過性黒内障や片頭痛のような疾患とは区別される。一過性の視覚障害は、視神経乳頭浮腫（うっ血乳頭または乳頭炎）と関連して起こり、腫脹した視神経乳頭への血流灌流の偏りから生じると考えられている。これらは視神経乳頭浮腫のある患者の共通の症状であり、この患者の一過性視力喪失の原因である可能性が高い。

#### ・鼓動性耳鳴りを伴う頭痛

頭蓋内圧亢進による頭痛は片頭痛と類似しており、20分から60分持続する閃輝暗点後に、羞明、音過敏、吐き気を伴う。片頭痛とは異なり、頭蓋内圧亢進による頭痛は、拍動性の一側または両側の耳鳴りを伴う。座位・立位から臥位に体位変換すると悪化する。頭蓋内圧亢進による頭痛は、この患者にも見られるような一過性の視覚障害も伴う。これらの頭痛は、外転神経麻痺による両眼水平複視に伴うこともある。頭蓋内圧亢進による頭痛が1つの原因で発生するとは限らない。頭蓋内圧亢進の患者のなかには、眼球運動によって悪化する後眼窩痛がある者や、片側の後頭部痛を訴える者もいる。

この患者の頭痛、一過性の視覚障害、および拍動性耳鳴りという病歴は、頭蓋内圧亢進症の診断と一致する。眼科検査では、視力および色覚は正常であり、求心性瞳孔障害はなかった。視野検査ではマリオット盲点の拡大を認めた。したがって、この患者の視力喪失感、頭蓋内圧亢進によるうっ血乳頭が原因と言える。

#### ・頭蓋内圧亢進症

この患者の頭蓋内圧亢進の原因は何か？特発性頭蓋内圧亢進や偽性脳腫瘍は、妊娠可能年齢の肥満女性に多い。他には、脳腫瘍に続発するもの、脳静脈血栓症、SLE およびベーチェット病などの結合組織障害によるものが挙げられる。この患者に見られる口腔内、硬口蓋の潰瘍は、ベーチェット病のアフタ性潰瘍ではなく、SLE の潰瘍と一致している。さらに、21ヶ月前に撮られたMRI および CSF 分析では、SLE 関連血管炎や髄膜炎を示唆していた。皮膚病変は、脳静脈血栓症を引き起こす SLE 関連血管炎と一致していた。

頭蓋内圧亢進の原因を除外するためには造影 MRI を実施し、脳静脈血栓症を除外するためには造影 CT を行うべきである。これらの検査が陰性であれば、SLE に起因する無菌性髄膜炎の鑑別のために腰椎穿刺を行う。開放圧が上昇し、CSF 分析の結果が正常であれば、特発性頭蓋内圧症の診断が可能である。CSF の白血球数とタンパクが上昇した場合、最初の CSF 解析の際と同様、診断は SLE である可能性が最も高い。SLE らしい病歴と、無菌性髄膜炎と一致するエピソードを考えると、ステロイドによって悪化した SLE 関連性の頭蓋内圧亢進が最も疑わしい。

### ●ディーン医師の診断

ステロイド使用によって悪化した SLE 関連性の頭蓋内圧亢進症

### ●その他の診断研究

メリー医師：今回のプレゼンテーションで、最新の頭部の MRI を提示する（図 2）。FLAIR 画像は 21ヶ月前に見られたのと同様、高信号を示した。拡散強調像は、視神経乳頭部の高信号および視神経周囲の髄液腔の高信号を示した。これらの所見は、うっ血乳頭の所見と相違ない。造影 CT 静脈相（図 2）では、特発性頭蓋内圧亢進症の所見である右優位に遠位横静脈洞の狭窄を認めた。硬膜静脈洞血栓症の所見はなかった。

ジョセフ医師：器質的な頭蓋内異常がない場合、次に行う検査は腰椎穿刺であり、開水圧は 45 cm（正常範囲、10~25）であった。CSF 分析では、1 個/mm<sup>3</sup> の有核細胞のみ認め、その他は正常であった。

この患者は、特発性頭蓋内圧亢進症の診断基準を満たしている。まず、うっ血乳頭、25cmH<sub>2</sub>O 以上の髄液圧、CSF で正常所見という頭蓋内圧亢進の特徴があったこと。第 2 に、神経学的所見（外転神経麻痺、滑車神経麻痺、顔面神経麻痺によるような続発性を除いて）がなく、意識清明であること。最後に、頭蓋内圧亢進を引き起こす頭蓋内変形や、頭蓋内圧亢進を他に説明できる理由がなかったこと。まとめると、特発性頭蓋内圧症が、この患者の身体所見、画像所見、CSF 解析の結果として最もよく一致している。

しかし、「特発性」というには疑問がつく特徴がある。まず、患者は高用量のステロイド治療を受けていたという点。第 2 に、21ヶ月前に、CSF 分析では、16 個/mm<sup>3</sup> の有核細胞があり、これは髄膜炎の診断と一致しているという点。この所見は、髄膜炎の発症が、脊髄液の吸収低下によって頭蓋内圧が亢進したかもしれず、重要である。（しかし、最近の研究では、この患者のよ

うに髄液圧が高くても正常 CSF 分析であれば現在進行形の髄膜炎は除外できるとある。) 第3に、過去にこの患者は、頭蓋内圧亢進に関連し得る中枢神経系血管炎の推定診断を受けているという点。これらの点があったとしても「特発性」として治療することにしたが、将来的に治療法を変える可能性は十分ある。

## ●治療について

特発性頭蓋内圧亢進症の治療は、通常、髄液産生を阻害する薬物治療と体重管理からなる。アセタゾラミド（炭酸脱水素酵素阻害薬）は、最も一般的に使用されている治療薬である。他の選択肢としては、トピラメート（抗てんかん薬）や、あまり一般的でないがフロセミドがある。この患者では、アセタゾラミドが開始され、一過性の視覚障害は改善された。体重管理も実施された。

1ヵ月後のフォローでは、患者は「視野に異常は全くないです」と言ったが、拍動性の耳鳴りが残存していた。右の側頭部痛は、頭痛とは違うと判断された。うっ血乳頭は Frisen グレード 3 にまで減少した。耳鳴りが悪化したため、アセタゾラミドを増量し、片頭痛発生のリスクを軽減するためにノルトリプチリンが追加された。これらの治療により、拍動性の耳鳴りや頭痛は軽快したが、うっ血乳頭は改善しなかった。アセタゾラミドの副作用であるリン酸カルシウム（カーボネートアパタイト）腎結石が生じたため、クエン酸カリウムが追加された。

9ヶ月後、14kgの体重減少が得られた。眼科検査では、マリオット盲点の拡大が縮小し、うっ血乳頭がわずかに軽減していた。腎結石がさらに増大したため外科的除去し、アセタゾラミドを減量した。アセタゾラミドの投与量をさらに減らすために、トピラメートを追加した。視野検査は正常であった。特発性頭蓋内圧亢進症患者のモニタリングに有用な視神経乳頭の容積測定を行うために、視神経の光干渉断層撮影を行った。結果、乳頭容積の減少がうっ血乳頭の軽減なのか、うっ血乳頭が長く続いたために網膜神経節細胞が減少したためなのかの解釈は難しい。

デイビット医師：ストーン先生、リウマチチームはこの患者をどのように治療しましたか？

ストーン医師：特発性頭蓋内圧亢進症を呈した時点で、既に SLE 治療の最終段階に入っており、ステロイド関連の体重増加に対し体重管理をしていた。リツキシマブは、全身性血管炎に対する非常に有効な治療であるが、SLE 患者の臨床試験では有用と分かってはいない。しかし、多くの専門家はリツキシマブが SLE に有効であると考えている。この患者における根本治療としては、従来の免疫抑制剤で制御できなかったことと、高用量のプレドニゾンとシクロホスファミド使用での毒性に対する懸念から、リツキシマブが試みられた。リツキシマブ 2 回分を 2 週間間隔で投与する寛解誘導療法を行い、4ヶ月ごとに 1g を 1 回内服した。

このレジメンにより、プレドニゾンを減らすことができ、皮膚血管炎のコントロールは良好で、中枢神経性血管炎の徴候は見られていない。プレドニゾンを漸減した後、相当量の体重減少が得られた。これらの治療介入とアセタゾラミドとトピラメートの併用を導入することで、特発性頭蓋内圧亢進はコントロールできている。SLE、特発性頭蓋内圧亢進症、ステロイド使用との関係は複雑である。特発性頭蓋内圧亢進症が SLE 患者で報告されているが、この合併を説明するメカニズムは解明されていないが、文献上での SLE や特発性頭蓋内圧亢進症患者の大部分は、ステロイド高用量を使用されている。したがって、ほとんどの場合、そのどれが誘発因子かは分かっ

ていない。この患者では、体重減少に伴うステロイドの減量が回復のための重要な要素であったと考えられる。

●最終診断

全身性エリテマトーデスおよびステロイド使用に伴う頭蓋内圧亢進症