

ケース 37-2018: 視野異常を生じた 23 才女性の一例

Dr Seth: 偏頭痛既往のある 23 歳右利きの女性がめまい、右眼の視野異常のため当院を受診した。来院 6 日前、右前頭部痛と右の眼の奥の痛みが出現したが、症状は既往にある偏頭痛としては典型的ではなかった。入院 5 日前に起床時、6cm 大の灰色の点(アムスラーグリッドでは 12 インチ大)が右眼の鼻側下部に見られるという視覚変化に気付いた。その日が終わる頃には間欠的な右眼の視野異常が見られ、視界が白くなる状態が 45-60 秒続いたという。異常な視野の範囲は明確に指摘できないが、右眼の視野全体が侵されているわけではなかった。

眼球運動時痛はなく、飛蚊症、閃輝暗点もなかった。右眼を遮蔽すれば左眼の視野異常はなかった。

入院 3 日前にめまいが出現した。部屋が回るようなめまいで約 30 秒続いた。めまいは頭位によって誘発されなかった。両側前額部の、特定の位置ではない間欠的な頭痛も日に 2,3 回は出現し、特に携帯電話やパソコンの画面を凝視するときに現れた。顔面の痺れや眼球運動障害その他の神経症状は伴わなかった。右眼の鼻側下部にあるという灰色の点はそのまま変わらず、入院前日の夜に当院と提携している近医眼科を受診した。

前医救急外来受診時バイタルは BT36.6°C、HR 79bpm BP 103/64mmHg RR 18/min SpO2 99%(RA)。視力は両眼とも 20/20、右眼の石原式色覚検査では 6/8 が正解であった。(うち視覚低下のある領域では two half plates 間違っていた) 左眼では 8/8 正解だった。瞳孔不同は無く正円、対光反射もあり、相対的求心性瞳孔障害は見られなかった。自動視野計では右眼の鼻側下部に強い低下を認めた。細隙灯検査では眼球付属器、眼瞼、睫毛、結膜、強膜は正常で角膜も透明だった。

前房、虹彩、水晶体、硝子体は両眼とも正常で、眼圧も 12mmHg と左右差なかった。視神経はピンク色で陥凹正常、辺縁も鋭、右眼には軽度の黄斑白化が中心窩の上側方に見られた。

血管像は両眼とも正常で、塞栓、ガスプラーク、boxcarring(網膜動脈の血流の分断)やシース形成は見られなかった。眼球運動は正常で眼振なし。

翌朝、患者は精査目的に当院救外に搬送された。患者の視野異常は変化なく、間欠的な頭痛を訴えていた。発疹や潰瘍はなく、16 年に渡る前兆のない偏頭痛を煩っていた。偏頭痛は 1-3 ヶ月ごとに出現し、拍動性で光により誘発され睡眠で改善していた。血栓症や流産、高血圧、高脂血症、自己免疫疾患どれも既往歴になく、内服薬はエトノゲストレル(経口避妊薬)のみ。

薬アレルギー無し、脳卒中や血栓傾向、心疾患の家族歴も無し。仕事は老人ホーム勤務でマサチューセッツ東部に独居、パートナーは男性一人で、そのほかと関わりを持つ事はなかった。機会飲酒で喫煙・違法薬物使用は無し。

眼科的検査は前医のものと変わらず、一般検査、神経学的評価の結果も正常だった。採血では電解質、血糖、糖化ヘモグロビン、TSH、CRP、血中ホモシステインは正常、肝腎機能、PT,PT-INR,APTT、血算、分画、ESR も同様に正常だった。プロテイン S、C、ATIII 活性、プロトロンビン G20210A 遺伝子変異、APC レジスタンスに至るまで正常、ループスアンチコアグラントのスクリーニングも陰性だった。抗核抗体は SPECKLED パターンで 640 倍陽性、ANCA や  $\beta 2$  グリコプロテイン 1 IM/G 抗体、抗カル

## Case 37-2018 A 23-year-old woman with vision loss

ジオリピン IgM/G 抗体は陰性だった。腰椎穿刺施行し無色の CSF 得られ、初圧 13cmH<sub>2</sub>O、糖 62mg/dL、タンパク 77mg/dL、有核細胞数 1/cm<sup>3</sup>、RBC 3/cm<sup>3</sup>。低容量アスピリン開始となり、神経内科入院になった。

入院翌日から右耳の聴覚障害と耳鳴りが出現した。オージオメトリーからは両側性、特に右が重症の感音難聴が見られた。鼓膜可動性は両側正常だった。

入院 4 日目に眼底写真を撮り、網膜血管評価目的にフルオロセイン血管造影を行なった。

Dr Lucy

眼底広域写真からは右眼の中心窩の上外側方向に網膜の白化が見られ、左眼下外側方向の網膜にもかすかな白化が見られた。フルオロセイン造影で右眼の上外側方向の 2 本の動脈枝の造影遅延、うち 1 本はフルオロセイン投与後 39 秒経過しても造影されなかった。左眼では下鼻側、下外側領域の動脈末梢枝に造影不良が見られた。フルオロセイン投与 5 分後の撮像では一部血管周囲の造影効果が見られた。

Dr Levin

追加の検査が行われ、診断に至った。

### 鑑別診断

Dr Sashank

元来健康だった 23 歳の女性が視野障害とめまいをきたして来院した。治療には正しく病態形成過程をたどり、診断的意味付けを行うべく熟考し、鑑別診断を行うことが求められる。

### 病変特定

視覚の求心路は神経系の広い範囲を占める。涙膜、角膜から始まり前房、水晶体、硝子体液、網膜、視神経、視交叉、視索、視床外側膝状体、視放線、後頭葉の線状皮質、加えて頭頂葉、側頭葉の外線状皮質が含まれる。この患者での右眼の視野異常の病変特定の手がかりになるものは何か。患者は右眼の視野異常を訴えていたが、通常同名半盲を片側一方の眼球にのみ起きていると誤解する事はない。この差は病因特定に重要である。両眼ともに同側視野で視野異常が起きている場合は視交叉より後の障害、つまり視索、視放線、後頭葉皮質に病変がある。一方の眼のみの視野障害であるなら、病変は同側の透光体、網膜、視神経にある。

本例では経過と診察所見から症状は右眼に限局していると確認された。角膜、水晶体、硝子体の障害で患者の言うような暗点をきたすとは考えにくい。患者の視野障害の最も考えられる原因は視神経か網膜だが、各々を障害する疾患は大きく異なり、適切な対応と予後予測が求められるためこれらの可能性を区別するのは非常に重要である。

### 視神経の障害

若年女性において、視神経炎は視野障害の原因として比較的珍しくない。しかし仮の鑑別診断をする前に、臨床的証拠を捨たなくてはならない。この患者の現症に見られる特徴のいくつかは、視神経炎の診

## Case 37-2018 A 23-year-old woman with vision loss

断に合わないものである。

まず、視神経炎では視力が正常というのにはあり得るものの一般的でないという点上がる。二つ目に、石原式検査の失点については色覚異常によるものよりは暗点により検査盤の数字の一部を見落としたことで起きたと考えられる点である。そして3つ目は急性発症の片側性視神経炎では相対的求心性瞳孔障害が見られるものであるが、この患者ではそれが無い点である。

### 網膜の障害

この患者の視野異常は網膜の病変が最も考えられる。散瞳眼底検査が網膜の評価には不可欠である。多くの臨床家にとって眼底検査は難しいが、その理由は明解である。散瞳していない患者の直接眼底鏡検査では視神経円板の観察は難しく、黄斑や周りの網膜を評価するのはさらに難しい。

が、散瞳下での検眼鏡検査は覗き口も広がり、この難しさは軽減される。

加えて、無散瞳眼底カメラも広く普及し低価格になってきている。

この患者では散瞳下眼底検査では中心窩の上下側に白化した網膜を認め、BRAOの診断になった。障害部位は患者の訴えの鼻側下方の暗点に対応している。通常、網膜内部層は透見される；光は各層を通り、眼底の色は網膜外層の網膜色素上皮からきている。急性の網膜虚血の時には網膜内部層は浮腫をきたし半透明になり、網膜外層の色素上皮を遮り眼底鏡で見られる白色の領域となる。何がBRAOをきたしたのか。

### BRAOの鑑別

#### 血栓症

網膜動脈の塞栓子として、動脈硬化の際のコレステロールプラーク、心原性血栓症または動脈性の凝固亢進症で見られるフィブリン塞栓、心血管疾患に関連する石灰化プラークが挙げられる。血栓症単独の眼底所見からそれらを区別する事は難しいことがほとんどである。BRAOと異なり、この患者ではその他のBRAOで知られる所見が見られなかった。血管像では見える範囲で塞栓や走行異常もなく、出血もない所見は網膜静脈閉塞を示唆する。L/Dは抗リン脂質抗体症候群やプロテインC/S欠損症を示唆するものではなく、凝固亢進状態を伺わせる血栓症や流産の既往もない。

#### 感染症

網膜炎をきたす感染症は多い。網膜血管炎をきたす感染症もあり、特異的に網膜虚血が出現し、眼底鏡で確認される。そういった感染症には梅毒、ウイルス感染(VZV, CMVなど)、結核、トキソプラズマ、脈管侵襲性真菌感染症(アスペルギローシス)が含まれる。この患者は易感染性患者でなく、STDのリスクは低く、感染症によるものは考えにくい。

#### 自己免疫疾患

今回のケースでは自己免疫疾患も検討する必要がある。ベーチェット病、全身性エリテマトーデス(SLE)、

## Case 37-2018 A 23-year-old woman with vision loss

ANCA 関連血管炎、イールズ病、サルコイドーシス、スザック症候群などが鑑別に挙がる。まずベーチェット病は口腔内潰瘍・外陰部潰瘍を特徴とする血管炎の一つである。稀な例ではあるが、脳実質に生じた炎症が神経学的障害をもたらす可能性はゼロではない。眼症状はベーチェット病患者の約 70%に見られ、網膜内滲出物から重篤な壊死を生じる閉塞性網膜血管炎まで多彩な臨床型をとる。後者は特に視神経円板や黄斑に見られやすい。本患者には口腔内潰瘍やアフタ性外陰部潰瘍はなく、ベーチェット病の可能性は下がるだろう。

SLE 患者においては約 1/3 が眼症状を呈し、病変は眼球のあらゆる部位に出現しうる。動脈炎による網膜虚血が唯一の眼症状である例も存在する。また SLE に合併しやすい抗リン脂質抗体症候群では網膜動脈の閉塞症を生じる可能性がある。しかし本患者は抗核抗体こそ陽性だったが、紅斑や腎障害、他の SLE を疑う臨床所見を有していなかった。

多発血管炎性肉芽腫症（ウェグナー肉芽腫症）は ANCA 関連血管炎の一つで、眼病変を起こすことも良く知られているが、網膜虚血のみを単独で生じるのは珍しい。結節性多発動脈炎では眼病変は一般的ではなく、特に網膜虚血のみとなると尚更まれである。イールズ病は若年のインド人男性に好発する疾患で、重度の炎症性網膜血管炎を生じ、結核菌タンパク質に対する過敏性との関連が示唆されている。前述した所見は、いずれも今回の患者には当て嵌まらない。

サルコイドーシスでは最大 50%の患者が、動脈性ブドウ膜炎、硝子体炎、網膜血管炎による後部ブドウ膜炎などの眼病変を合併するといわれる。サルコイドーシスの網膜血管炎では網膜細静脈が最も傷害されやすいのに対し、本患者では動脈性病変が見られている。さらに本患者は結節性紅斑や呼吸器病変を有しておらず、サルコイドーシスの可能性は下がるだろう。

網膜動脈分枝閉塞症（BRAO）以外に明らかな病変を有しない女性について、その病態を解明するカギとなるのは、他の症状として報告されている回転性めまい発作であろう。病的眼振がないにも関わらず、前庭機能異常や BRAO の所見が得られている状況は、スザック症候群を強く疑わせる。

スザック症候群は後天性の自己免疫疾患で、網膜・蝸牛・脳に微小血管障害を生じる。完全型の場合は BRAO による視野欠損、感音性難聴、神経学的障害を臨床的三徴とするが、多くの患者は不全型として発症する。時間経過とともに症状が揃うため、確定診断はしばしば遅れがちである。網膜病変のみ、あるいは耳鳴りや難聴のみを呈する患者も存在し、稀ではあるが脳症のみを生じる患者もいて、この場合は急性散在性脊髄脳炎（ADEM）に類似した症状をとる。スザック症候群の評価のためには、無症候性の網膜虚血を確認するための眼底検査が重要である。

本患者は聴力検査によって両側性難聴が明らかとなった。難聴と耳鳴りは蝸牛の微小血管障害を示唆しており、スザック症候群の症状として一般的である。また前庭機能異常も一般的に見られる症状だが、この患者では病的眼振は見られなかった。検者が軽微な前庭機能異常を検出しうる追加の検査を行ったかどうかは不明である。末梢前庭の病変を原因とする眼振は、視覚情報による補正で代償されやすいため、眼球運動を検者の指の追視によってのみ評価した場合には、病的眼振の正確な評価は困難といわざるを得ない。検者は他の方法で眼振を誘発させることができた可能性がある。例えば一側の眼底検査を行った後、反対側の眼を覆いながら律動性眼球運動の有無を確認すれば、末梢前庭性の眼振が評価でき

## Case 37-2018 A 23-year-old woman with vision loss

る。さらに水平方向の頭部回旋運動で「キャッチ・アップ」サッカードが生じるか否かによって、前庭動眼反射の機能異常も評価できる。最後に福田式足踏み検査と呼ばれる、被験者を閉眼させて60秒間足踏みをさせ、身体の回転の程度を評価する試験を行うことで、一側性の前庭機能障害を検出できる。本患者が回転性めまい発作を生じていたことを考えると、より精密な検査を行えば新たな前庭機能異常の存在を指摘できたのではないだろうか。

スザック症候群の確定診断に必要な次のステップは蛍光眼底造影検査である。この検査でBRAOとして知られる動脈閉塞の所見、あるいは無症候性BRAOの所見が得られるだろう。また血管壁の強い造影効果があれば、びまん性の血管内皮障害が示唆されるだろう。

これらの病変の位置が閉塞点よりも遠位にあった場合、スザック症候群の診断を支持するものとなる。現在、スザック症候群の診断に有用なバイオマーカーは存在しない。スザック症候群患者の血液中の抗血管内皮細胞抗体の病的役割および診断価値について研究が進められているが、臨床応用に足るほどの十分な有用性は確立されていない。

残る診断のステップとしては頭部造影MRIがある。特筆に値する事項とはいえないが、脳梁に病変が存在する場合はスザック症候群の診断を支持するだろう。脳梁は径の細い血管で栄養されており、スザック症候群で傷害されやすい部位といえる。またスザック症候群の病変の分布パターンは、多発性硬化症など他の炎症性脳疾患とは異なる。そのほかスザック症候群で見られるMRI画像所見として、軟膜の造影効果や深部灰白質病変などが挙げられる。

Dr. Sashank Prasad の診断

スザック症候群

確定診断のための画像検査

Dr. Rajiv Gupta: 今回のケースでは診断目的の頭部MRIが実施された (Fig.3 参照)。単純T1強調画像では脳梁膨大部の中心に低信号域を認め、同領域はFLAIR画像および造影MRI画像で高信号を示した。両側の皮質下白質にも複数の病変を認め、これらはFLAIR画像で高信号となり、多くが造影効果を伴っていた。病変周囲の圧排効果は認めなかった。軟膜および右視床を含む灰白質にも巣状の造影効果を認めた。放線冠では血管周囲の脳実質にびまん性の造影効果を認めた。そして病変の多くが拡散強調画像 (DWI) で高信号を示し、ADCマップで低信号を示した。頭頸部MRA画像では異常所見を認めなかった。

この患者で多発する白質病変は、多発性硬化症や急性散在性脊髄脳炎で見られる脱髄性変化と同様のものと考えられる。しかし軟膜や灰白質病変が併存していることから、純粋な白質病変を生じる疾患は除外される。加えて、脳梁の白質病変が末梢ではなく中心に生じている分布的特徴は、多発性硬化症としては非典型的である。悪性リンパ腫や神経サルコイドーシスとしてもまれな分布であり、またリンパ腫にしては造影効果も強くなく、周囲の圧排効果も認めていない。

脳梁を含むテント上白質に多巣性病変を生じるのは、スザック症候群でよく見られる所見である。こ

## Case 37-2018 A 23-year-old woman with vision loss

の患者では、脳の病変は「真珠の首飾り」様と称される特徴的な形態をとっている。スザック症候群は深部灰白質（70%）、視床（70%）、軟膜（33%）にも病変を生じることがある。したがって上記 MRI 所見と眼科的所見から、本患者はスザック症候群と診断された。

### 疾患管理についての議論

Dr. Marc Bouffard: スザック症候群患者の治療については情報が少ない。自己免疫によって血管内皮傷害を生じる機序が十分に解明されておらず、疾患メカニズムの理解が不十分なために、治療法の妥当性が保証されないからだ。しかしこれまでに B 細胞・T 細胞の両者をターゲットとした治療が、新規の微小血管障害を抑制し、障害の程度を軽減させるのに有効であることが分かっている。

本患者の治療方針は、第一に活動性疾患を寛解状態とし、次に寛解状態を維持することとした。寛解導入療法としてメチルプレドニゾロンを静注後、高用量の経口プレドニゾロン内服を 1 ヶ月行い、その後グルココルチコイドへ変更して数ヶ月かけて漸減を進めた。また患者の症状が急速に増悪していること、3臓器（目、耳、脳）に病変が出現していることを考慮して、追加でリツキシマブを 1 週間毎に計 4 回投与した。患者は治療にすみやかに反応し症状改善を得た。

グルココルチコイドを減量しながら維持療法を継続するために、はじめはリツキシマブおよびミコフェノール酸が導入された。しかしミコフェノール酸は副作用の筋肉痛のために導入後まもなく服用中止となり、代わりにアザチオプリンが導入されたが、服用開始から 1 年で血中アミノトランスフェラーゼ値が上昇したため、こちらも中止となった。現在まで患者はリツキシマブ単剤療法を 15 ヶ月間継続しており、臨床的再発を生ずることなく経過している。

潜在的再発の有無を評価するために、患者は定期的な聴力検査、蛍光眼底造影検査、頭部 MRI（脳梁の観察目的に正中矢状断の DWI、造影 MRI 画像を撮像している）を行っている。症状が落ち着いている患者あるいは無症候性の患者において、一連の検査をどの程度の間隔で実施すべきか、確立したコンセンサスは存在しないが、少なくとも初発症状を認めてから 1 ヶ月後および 3 ヶ月後には自動視野計や蛍光眼底造影検査、MRI 検査を実施することが推奨される。本患者は経過観察を開始後 1 週間、7 ヶ月、17 ヶ月、23 ヶ月時点で蛍光眼底造影検査を行った。治療開始 1 年後の検査では、細動脈壁の造影効果に改善を認めなかったが、新規の視野欠損も生じていなかったため、薬剤の増量は行わなかった。頭部 MRI は観察開始後 3 ヶ月、15 ヶ月、20 ヶ月時点で実施し、いずれの病変にも増悪がないことを確認した。聴力検査は診断後 7 ヶ月時に再検を行い、低音域の聴力に軽微な悪化を認めたものの、臨床的には無症候性といえる程度であった。今後は約 24 ヶ月間にわたって疾患の増悪が見られなかった時点で、休薬をめざして薬剤の漸減を進める方針である。長期フォローアップデータや再発の予測因子が存在しないため、今後も密な検査フォローアップを行う必要があると考えている。

### 最終診断

スザック症候群