

症例 8-2019 : 視力喪失、頭痛、および口腔潰瘍を有する 58 歳の女性

横瀬智雄博士 : 58 歳の女性が右眼の視力喪失、左眼の急性進行性視力喪失、頭痛、および発疹のためこの病院に入院した。

入院の 4 年前に、痛みや搔痒感のない、褐色の黄斑丘疹が体幹に発生した。約 4 週間後、発疹は自然に解消した。しかし、痛みを伴う剥離性の紅斑性丘疹が手や指の間に現れ、口腔および鼻にアフタ性潰瘍が生じた。次の週の間には、手の病変と鼻の潰瘍は自然に治癒した。口腔内潰瘍は、改善傾向ではあるが、断続的に存在し続けた。

Lana M. Rifkin 博士 : 入院の 3 年半前に、定期的な眼科検査で両側側頭部痛が確認された。約 18 か月後、疼痛と発赤が両眼に発生した。患者は両側結膜潰瘍の診断を受け、プレドニゾン点眼薬が処方された。4 週間後、彼女は眼科を再診し、右側に頭痛があり、3 日間両方の眼がぼやけ、室内でサングラスをかけることが必要な羞明があり、右眼に発赤と痛みもあることを報告した。彼女は眼の痛みを 0 から 10 の尺度で 8 と評価した。10 が最も激しい痛みを示す。プロムフェナク点眼薬が処方され、ブドウ膜炎を専門とする眼科医に紹介された。専門家による検査では、右眼の強膜炎および口腔潰瘍が明らかになった。プレドニゾン点眼薬が再開され、経口ピロキシカムが処方された。

横瀬博士 : その後 4 週間以内に、ぼやけた視力と羞明は減少した。5 週間後 (入院 21 ヶ月前) に、リウマチクリニックで口腔潰瘍の悪化とグルココルチコイドを漸減するにつれて発症した左眼の再発性のぼやけた視力について患者を評価した。舌のアフタ性潰瘍といくつかの鼻のびらんが検査で注目に値した。電解質、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、総タンパク質、アルブミン、およびグロブリンの血中濃度、ならびに肝機能検査の結果は正常であった。抗核抗体、リウマチ因子、抗好中球細胞質抗体、および抗環状シトルリン化ペプチドの検査は陰性であった。他の実験室試験結果を表 1 に示す。

Rifkin 博士 : 1 ヶ月後、患者は経過観察のため眼科診療所に戻った。彼女は、左眼の痛み (10 のうち 7 と評価されている) および再発性のぼやけた視力および羞明を報告した。検査により、左眼に新たな強膜炎が明らかになった。

横瀬博士 : 今後 6 ヶ月間、慢性喘息と投薬漸減による口腔潰瘍の悪化のために、患者はグルココルチコイド療法を完全に中止することができなかった。アザチオプリン、アダリムマブ、および硝子体内グルココルチコイドは、強膜炎および口腔潰瘍に対して投与された。HLA-B*51:01 の検査は陽性だったので、非定型ベーチェット病の実用診断が検討された。次の 2 ヶ月間 (入院前の 13~12 ヶ月) には、持続性の眼痛、かすみ目、および羞明のため 2 用量のリツキシマブが投与された。

次の 10 ヶ月間 (入院前の 12~2 ヶ月) の間、患者は両眼の持続性疼痛ならびに一進一退する眼の発赤、ぼやけた視力、および羞明について毎月追跡調査を受けた。おこなわれた治療は、高用量のグルココルチコイド、シクロスポリンとシクロホスファミドを使ったリツキシマブのさらなる併用を含み、足の発疹と潰瘍を引き起こした。患者がリツキシマブを投与されている間に、フローサイトメトリーのために血液検体を採取した。1 立方ミリメートルあたり 46 個の CD4+ CD3+ T 細胞 (参照範囲、419 から 1590) および 1 立方ミリメートルあたり 97 個の CD8+ CD3+ T 細胞 (参照範囲、190 から 1140) があった。総リンパ球の割合は 3% であり、B 細胞は検出されなかった。

Rifkin 博士：入院の2か月前、眼科で新しい両側性虹彩環炎が明らかになった。所見は右目より左目の方がより顕著であった。ロテプレドノール点眼剤およびトシリズマブを投与したところ、虹彩環炎は治癒した。

4週間後、患者は右目の視力が低下したことに気づいた。右眼の検査では、前眼房内の細胞グレード2+、前部硝子体中の細胞グレード0.5+、および硝子体ヘイズ、網膜炎を伴う新しい汎ぶどう膜炎が明らかになった。フルオレセイン血管造影の結果は正常であった。ロテプレドノール点眼薬およびトシリズマブは継続された。2週間後、右眼の検査で、前眼房に3+の細胞グレード、前部硝子体に1+のセルグレード、硝子体に1+のヘイズグレード、および新しい脈絡網膜炎が認められた。高用量のプレドニゾン投与した。1週間後、両方の眼で虹彩環炎と強膜炎が減少していたが、右眼の下側に新しい網膜炎があった(図1)。硝子体内デキサメタゾンインプラントを配置し、インフリキシマブを投与した。実験室試験結果を表1に示す。

横瀬博士：3日後(入院6日前)に、患者は左目の視力を低下させ、頭痛を悪化させた。これらの症状は、涙、鼻の痛み、そして吐き気と関連していた。さらに、痛みを伴う落屑性の発疹が下肢から始まり、近位に広がり、彼女の手が悪化する痛みを伴う剥離を伴った。彼女の手と足と頭の痛みはイブプロフェンとアセトアミノフェンに反応しなかった。入院の2日前、両方の眼の視力が低下し、羞明と眼の痛みを訴えた。彼女はこの病院の診療所に入院した。

この患者は20年間喘息の既往があり、そのため複数回の入院と骨粗鬆症や高血糖症を合併した長期のグルココルチコイドの治療も受けた。彼女は20歳代に自然気胸、胃食道逆流症、乳房線維腺腫および線維嚢胞性変化、そして高血圧を有していた。彼女の眼歴は、マイボーム腺機能不全および涙液欠乏症を含み、12年前に両側レーザー支援 in situ 角膜移植術(LASIK)を受けていた。システムレビューは、慢性的な頭痛、膝や肘の痛み、軽度の鼻出血、そしてレイノー現象が顕著であった。発熱、悪寒、食欲不振、体重減少、錯乱、発作、めまい、耳鳴り、難聴、脱毛、眼の充血、副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻づまり、朝のこわばり、針反応、性器潰瘍の既往、皮膚や髪の変化、あるいは胃腸または泌尿生殖器の症状はなかった。

投薬はプレドニゾン、アトバコン、パントプラゾール、テオフィリン、およびバルガンシクロビル、ならびにアルブテロール吸入器およびネブライザー、リドカイン-ジフェンヒドラミン懸濁液、イブプロフェン、およびトラマドールを必要に応じて行った。点眼薬にはプリモニジン-チモロール、ラタノプロスト、およびプレドニゾンが含まれていた。サルファ剤はアナフィラキシーを引き起こし、シクロスポリンは皮膚潰瘍を引き起こし、アザチオプリンは肝毒性を引き起こし、そしてラテックスは気管支痙攣を引き起こした。

患者はイギリスの学術機関の教師でした。10代の頃、彼女はたばこを少量吸っていましたが。彼女は毎週一回ワインを飲み、違法薬物を使いませんでした。彼女は離婚歴があり、恋人と同居していました。犬を飼っていて、最近ネバダを訪れ、そこで砂嵐に巻き込まれました。過去に上海に渡航歴があります。患者の家族はイタリア人でした。彼女の父親はクローン病、母親は緑内障と乳がん、姉妹の一人は橋本甲状腺炎、そしてもう一人は子宮内膜がんでした。

患者には体調が悪そうでした。診察時には、体温36.4℃、心拍数98回/分、血圧157/99mmHg、呼吸数20回/分、酸素飽和度はroom airで97%でした。体重54.5kg、身長160cm、BMI 21.3強膜は紅斑性であり、右瞳孔は対光反射陰性でした。神経学的検査は、足首関節の背屈時、2拍のクローヌスが見られました。口腔粘膜および口唇の内側に複数のアフタ性潰瘍があり、舌先端には線状潰瘍がありました。手掌に紅斑性発疹があり(図2

A)、落屑、指間部に治癒亀裂のある部分、および両上腕に軟らかい紅斑丘疹があった。足に紅斑性の斑丘疹性発疹があり(図 2B)、いくつかの鱗屑状の癒痕化した病変および表皮が萎縮した領域がみられた。両側鼠径リンパ節腫脹がありました。関節の紅斑、圧痛、また熱感は認められなかった。ほかの検査は正常でした。電解質、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、総タンパク質、アルブミン、およびグロブリンの血中濃度、ならびに肝機能検査の結果は正常でした。他の実験室試験結果を表 1 に示す。画像検査を行いました。

Karen A. Buch 博士：造影剤なしの頭部 CT は、頭蓋内出血、腫瘍、または当該部位の急性脳梗塞は認められなかった。中脳には斑状の低減衰が見られた。静脈造影法および動脈造影法を含む頭部 MRI では、急性の頭蓋内または眼内異常、異常な増強効果、硬膜静脈洞または深部脳静脈の血栓症、および血行動態的に有意な狭窄、閉塞、または動脈瘤は認められなかった。右優位の上眼静脈の軽度の拡張があった。近位主要頭蓋内動脈を含む血管壁の明らかに異常な増強はなかった。頭部の MRI もまた、眼窩に限局的な信号または異常な増強効果を明らかにしなかった。

横瀬博士：ヒドロモルフォン、ガバペンチン、ケトロラクが痛みのために投与されました。眼科的評価のために当院に所属する眼科診療室に緊急に搬送され、正常眼圧、左が 20/25 の視力、右眼は光覚のみ、右の求心性瞳孔欠損が明らかにされた。右眼の細隙灯検査では、両側の強膜菲薄化および核硬化、前房の細胞グレード 2+、および硝子体の細胞グレード 3+とヘイズグレード 2+が明らかになった。眼底検査では、感染と一致した円形、円周方向、黄色の網膜病変が明らかになった。硝子体内ホスカルネットとガンシクロビルが投与され、経口バラシクロビル療法が開始された。プレドニゾン、ラタノプロスト、およびブリモニジン - チモロール点眼薬は継続されました。

メチルプレドニゾンの静脈内投与量を投与した後、治療を経口プレドニゾン(1日 60mg)に移行しました。2日目に、腰椎穿刺が行われた。開放圧は 22 cmH₂O であり、脳脊髄液(CSF)は無色であり、グルコースレベルは 60 mg/dL(1 リットル当たり 3.3mmol/L; 参照範囲、50~75 mg/dL [2.8~4.2mmol/L]) および 160 mg/dL の総タンパク質レベル(参照範囲、5~55)。64 個/m³の有核細胞(参照範囲 0~5)があり、そのうちの 63%が好中球、16%がリンパ球、および 21%が単球であった。左足の発疹のパンチ生検を行った。クロベタゾールクリームとタクロリムス軟膏による治療を開始しました。

2日目と3日目に、患者の体温は 37.3°C に達しました。血液検査では、トキソプラズマ抗体およびサイトメガロウイルス(CMV) DNA と水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) DNA 陰性でした。CSF 試験はクリプトコッカス抗原およびヒトヘルペスウイルス 6 DNA、単純ヘルペスウイルス(HSV) 1型および2型 DNA、CMV DNA、ならびに VZV DNA に対して陰性であった。硝子体液検査はトキソプラズマと HSV DNA、CMV DNA、VZV DNA では陰性でした。

5日目に、ホスカルネットの硝子体内注射を用いて硝子体吸引を繰り返し行った。

6日目に、診断テストの結果を受け取りました。

・鑑別診断

James T. Rosenbaum 博士：この 58 歳の女性の病気の鑑別診断には、さまざまな観点からアプローチできます。私の専門は眼の炎症と全身性疾患の関連であるため、その視点から議論に取り込むこととする。

ベーチェット病

この患者はベーチェット病でしたか？これは最初は可能性のある診断でしたが、この患者の臨床症状のいくつかの特徴はベーチェット病と一致していません。まず、彼女には性器潰瘍がありませんでした。第二に、ベーチェット病患者は非常に急激に炎症を起こしますが、この患者はよりゆっくりと進行する経過をたどりました。彼女は強膜炎を患っていましたが、めったに起こらず、この病気はインフリキシマブなどのプレドニゾンや生物

学的薬剤によく反応すると予想されていました。第 3 に、手掌発疹はベーチェット病の診断に合わない。第四に、ベーチェット病の特徴である網膜血管炎は、脈絡網膜炎が存在していてもこの患者には見られませんでした。最後に、HLA-B51 の検査は陽性でしたが、この検査は北米の患者さんにはほとんど臨床的有用性はありません。

強膜炎

この患者に発生した最初の臨床的に重要な眼疾患は、まれな状態である強膜炎でした。強膜は目を囲む白い被膜です。強膜の生検は、眼球を穿孔する可能性があるため、めったに行われません。強膜炎は、全身性血管炎の局所的な徴候である可能性があります(表 2)。多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症は一般的に強膜炎を引き起こさないが、特に彼女は喘息の既往歴があるのでこの患者で考慮されるべきである。しかしながら、発疹の存在、好酸球増加症の不在、免疫抑制に対する反応の欠如、そして最終的な網膜炎および中枢神経系(CNS)疾患はすべてこの診断に反します。

強膜炎はしばしば分類される。後部強膜炎は発赤を起こすことなく炎症を起こす可能性があるため、後部強膜炎は最も一般的ではないタイプで、診断が最も困難です。後部強膜炎は、この患者の検査で注目された網膜の変化の考えられる原因です。後部硬化症が存在するかどうかを評価する通常の方法は、眼の超音波画像を取得することです。超音波検査の結果は明らかにされていませんが、後部強膜炎は、この患者の病気の主な特徴のいくつか、例えば CSF 多発性細胞腫や手掌発疹を説明するものではありません。

ぶどう膜炎

ブドウ膜は虹彩、毛様体、および脈絡膜からなる。ブドウ膜炎は、脈絡網膜炎などのブドウ膜の炎症があるとき、または白血球が眼の前房または硝子体液中に存在するときに診断される。ぶどう膜炎はぶどう膜の炎症部分によって分類されます。種類には、前部、中部、後部ブドウ膜炎、ならびに汎ブドウ膜炎が含まれます。検査の結果から、この患者は汎ブドウ膜炎を持っていました。

ブドウ膜炎の原因はブドウ膜管の炎症の位置に関連しています。強膜炎は時々ぶどう膜炎を引き起こしますが、強膜炎とぶどう膜炎がこの患者のように異なるタイミングで起こるのは珍しいでしょう。強膜炎とブドウ膜炎の両方を引き起こす傾向がある疾患を表 2 に示します。これらの疾患のうち、典型的には網膜炎を引き起こすと思われるのはベーチェット病のみですが、前述したように診断としてはふさわしくありません。

ブドウ膜炎の原因は、感染症、免疫介在性疾患、薬物治療への反応、外傷、および癌(特に B 細胞リンパ腫)のようなブドウ膜炎を装う症候群など、幅広いカテゴリに分類できます(表 2)。この患者の病歴には、静脈内ビスホスホネートや免疫チェックポイント阻害薬など、ブドウ膜炎を引き起こす可能性のある薬への曝露を示唆するものはなく、外傷の病歴はありません。B 細胞リンパ腫は、網膜炎、両側性ブドウ膜炎、および CSF 多発性細胞増殖症を引き起こす可能性があるため、この患者では考慮する必要があります。それは通常、脳内の病気に関連して、ゆっくりと進行します。しかしながら、画像検査ではリンパ腫を示唆する所見を示さず、そしてリンパ腫は典型的には発疹または強膜炎を引き起こしません。

ぶどう膜髄膜炎

2002 年に発表された症例記録では、ぶどう膜髄膜炎について学術的な議論があった。

ぶどう膜炎と中枢神経系疾患で考えられる原因には、梅毒、原発性 CNS リンパ腫、vogt- 小柳- 原田病、および多発性硬化症が含まれる。vogt- 小柳- 原田病はぶどう膜髄膜炎を引き起こすが、手掌発疹とは関連がなく、また強膜炎ではなく網膜の特徴的な漿液性上昇を引き起こす。多発性硬化症は、発疹または強膜炎を説明するものではなく、そして多発性硬化症を有する患者は、典型的には、この患者よりも白血球が少ない。原発性 CNS リンパ腫は除外されているが、梅毒は依然として可能性がある。

軽度の発疹と眼疾患

この患者の病気の鑑別診断へのもう一つのアプローチは、手のひらの発疹を眼の疾患と関連付けることである。ほとんどの発疹は手のひらに出にくく、手のひらが関わる発疹の原因には、梅毒、乾癬、反応性関節炎、川崎病、そしてロッキー山紅斑熱などがある。

これらそれぞれもブドウ膜炎を引き起こす可能性があるが、梅毒のみ脈絡網膜炎を引き起こす可能性がある。サルコイドーシスと結核の両方が、脈絡網膜炎、神経疾患、および発疹を引き起こすことがあるが、強膜炎のまれな原因である。サルコイドーシスは、プレドニゾンに反応する。サルコイドーシスも結核も、この患者に発生したタイプの発疹を引き起こすことはない。

梅毒

梅毒は通常強膜炎を引き起こすことはないが、確かにその可能性はある。眼梅毒患者を対象とした最近の研究では、患者は孤立性強膜炎を患っていた。入院の4年前にこの患者に発生し、治療なしで解決した発疹は梅毒の典型的な症状である。脛板の発疹はよく知られている。手掌の発疹は梅毒の典型的な場所にあり、眼梅毒患者の大多数にCSF異常が見られる。梅毒はさまざまな形のブドウ膜炎を引き起こすことがあるが、脈絡網膜炎は比較的一般的である。発生した点状の末梢網膜斑は、特に梅毒の特徴である。

ヒト免疫不全ウイルス

この患者は深刻な免疫不全を示し、進行性のヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染を経験した可能性がある。そのため、CMV感染、他のヘルペスウイルス感染、トキソプラズマ症など、目に関わる別の感染があった可能性がある。血液中のCMVおよびVZV DNA、CSF中のHSV DNAの欠如は、これらの特定の感染症を論じるが、それらを完全に除外するものではない。硝子体吸引の結果は、CMV、VZV、およびHSV感染を事実上除外します。活発なウイルス性網膜炎は通常柔らかいかふわふわした外観を持ちますが、この患者の網膜は乾燥していて粒状に見えました。リンパ球減少症の原因としては、薬効よりもHIV感染をとる。なぜなら、薬がCD4/CD8 T細胞の正常な比率を逆転させるとは思われなからである。

この症例では偏見があったのではないかとと思われる。患者が50代後半に女性教育専門家であったという事実は、彼女の内科医に精神病とHIVの検査をやめさせたかもしれない。さらに、強膜炎を伴う症状は一般的に性的な原因のスクリーニングに結びつかない。

病気が強膜炎からブドウ膜炎に移行したとき、医師は梅毒のスクリーニングの必要性を見落としていたように思われるが、私の考えでは、いわゆる特発性ぶどう膜炎を患っているすべての患者に行われるべきである。

したがって、私はこの患者に眼、中枢神経系、および梅毒の皮膚症状があったと思う。この診断は、皮膚のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)アッセイ、皮膚生検標本のトレポネーマの染色、または血清またはCSF中のトレポネーマ抗体の検査によって行うことができる。この段階の梅毒では、性病研究室の検査またはRPR検査が有用だが、陽性の蛍光トレポネーマ抗体吸収検査ほど信頼性はない。これは神経梅毒と一致している。患者はHIV感染についてもスクリーニングされるべきである。

DR. JAMES T. ROSENBAUM の診断

恐らくは進行したヒト免疫不全ウイルス1型感染症と関連した眼と中枢神経系を含む梅毒

病理学的考察

Mai P. Hoang 博士:皮膚生検標本の組織学的切片の検査で、好中球を含む密集した不全角化症が明らかになった。表皮は軽度飛行しており、そしてリンパ球、組織球、および時折形質細胞の間質性浸潤があった(図3A)。Treponema pallidumの染色により、表皮の基底面および付属器上皮に多くのスピロヘータが明らかにな

った (図 3B)。PCR アッセイは、*T. pallidum* に対して陽性であり、そして他のウイルス (CMV、HSV、および VZV)、真菌、トキソプラズマ、および細菌に対して陰性であった。梅毒のスクリーニング試験はトレポネーマ抗体に対して陽性であり、その後の RPR 試験は力価 1:2 で反応性であった。HIV-1 および HIV-2 抗体と p24 抗原に関する試験は陰性であった。これらの所見は、組織学的特徴とともに、梅毒の診断に役立つ。

管理についての議論

ミリアム・B・バーシャー博士：この患者は、眼と中枢神経系に関連する梅毒の治療のための疾病管理予防センターのガイドラインに従って、14 日間のペニシリン静脈内投与を開始した。彼女の免疫抑制治療は減らされた。ペニシリンのコースの終わりまでに、彼女の発疹は解決し、彼女のエネルギーレベルはずっと高かった。しかし、彼女は頭痛が悪化し、それはプレドニゾンの離脱と一致していた。彼女の視力はほんのわずかに良く、そして RPR 力価は 1:16 だった。極端な免疫抑制の状況のため、進行中の感染症に対する懸念があり、患者は追加の静脈内ペニシリン 14 日間コースで治療された。高用量のペニシリンが彼女の頭痛に寄与していた可能性を考慮し、ペニシリンの用量は減らされた。治療の終わりに、頭痛と右眼に視力不良 (光知覚のみ) は続いたが、網膜炎は実質的に減少し、PRP 力価は 1:8 に減少した。患者の 7 歳の彼氏は梅毒検査を受けた。試験は陽性であり、RPR 力価は 1:128 であった。彼と患者はどちらも他の性的パートナーはいないと報告した。患者の感染の原因とタイミングは不確実なままであった。診断時の RPR 力価が低いのは、梅毒検査の 3~4 か月前にリツキシマブを投与したことを含む、深刻な免疫抑制に起因するとされている。RPR 力価を上げる能力について、この患者が受けていた様々な免疫抑制剤の効果に関しては文献に限られた情報しかない。

Rifkin 博士：この患者の入院および眼梅毒用抗生物質による治療の後、彼女はぶどう膜炎クリニックに戻った。発疹と網膜炎は解決したが、口内炎と同様に、強膜炎と虹彩炎は活動的なままであった。彼女は局所用のグルココルチコイドで治療され、ベーチェット病の懸念があることから、再びインフリキシマブを投与された。6 週間後、網膜剥離が右眼に発生し、患者は手術を受けた。4 ヶ月後、彼女の網膜は再び剥離し、そして彼女は 2 回目の手術を受けた。彼女のインフリキシマブ用量は増加し、そして強膜炎は不活発になった。入院 1 年後の患者の視力は、右眼で指を数え、通常の眼圧で左眼で 20/20 に低下した。彼女の強膜炎は活動的でなく、彼女は右眼に慢性的な軽度の虹彩炎を患っている。彼女の網膜は癒痕化しているが、シリコンオイルの下に付着したままである。彼女は、グルココルチコイドの局所投与、プレドニゾンの経口投与、およびインフリキシマブ注入療法を受けている。最新の CSF 分析では、患者が適切な抗菌療法を受けたことを示唆する所見として、83 mg/dL の総タンパク質レベル (診断時の 160 mg/dL と比較して)、および 1 立方ミリメートルあたり 3 の有核細胞数 (診断時の 1 立方ミリメートルあたり 64 と比較して) が注目された。

最終診断

眼梅毒。