リツキシマブが有効であった 多発血管炎性肉芽腫症に伴う 肥厚性硬膜炎の1例

平野 れな¹⁾ 大山 みどり²⁾ 縄野 貴明³⁾ 藤田 耕太郎²⁾
奥山 あゆみ²⁾ 後藤 瑞恵²⁾ 小山 雄太⁴⁾ 中山 隆弘²⁾

要 旨

65歳，男性．13年前に肥厚性硬膜炎と慢性中耳炎を発症し，プレドニゾロン単剤で治療された．2年後，半月体形成性糸球体腎炎を発症し，多発血管炎性肉芽腫症と診断された．シクロホスファミドを併用した寛解導入療法が行われた．しかし，寛解維持療法は難渋し，肥厚性硬膜炎が再発した．これに対して，リツキシマブによる寛解導入療法と維持療法を行ったところ，長期間寛解を維持することができた．

〔日内会誌 109：1124～1129，2020〕

ポイント

- ・多発血管炎性肉芽腫症の脳神経病変としては，末梢神経病変が多く，中枢神経病変は稀である．
- ・肥厚性硬膜炎は慢性頭痛の原因になり，進行すると脳神経麻痺を来すこともある．
- ・肥厚性硬膜炎の診断には，造影MRIが有用である．
- ・ANCA関連血管炎の寛解導入療法は，グルココルチコイド＋シクロホスファミドが推奨され，代替薬としてリツキシマブも使用できる．

Key words

多発血管炎性肉芽腫症（GPA），肥厚性硬膜炎，リツキシマブ

はじめに

多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA）は，抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA）が陽性となる小型・中型血管の壊死性血管炎で，上気道や肺の壊死性肉芽腫性病変，腎臓の半月体形成性糸球体腎炎等を特徴とする¹⁾．

GPAの神経系の病変としては，多発性単神経炎やポリニューロパチーが15～50％と高頻度

にみられる．一方，中枢神経病変は5～15％と比較的稀であり²⁾，脳神経障害，下垂体機能障害ならびに頭蓋内や脊椎内の肥厚性硬膜炎等がある³⁾．肥厚性硬膜炎は他の疾患でも出現するため，原因疾患の鑑別診断が必要である．進行すると脳神経障害を引き起こす可能性があり，適切な治療を要する．

今回，GPAに合併した再発性肥厚性硬膜炎に対し，リツキシマブを用いて寛解導入療法及び寛解維持療法を行い，良好な治療反応がみられ

〔第215回内科学会東北地方会（2018/09/22）推薦〕〔受稿2019/05/13，採用2020/03/12〕

¹⁾日本海総合病院初期臨床研修医，²⁾同 腎臓膠原病内科，³⁾山形大学第一内科腎臓・膠原病分野，⁴⁾吉祥寺あさひ病院内科

Case Report：A case of granulomatosis with polyangiitis with hypertrophic pachymeningitis successfully treated with rituximab.

Rena Hirano¹⁾, Midori Ohyama²⁾, Takaaki Nawano³⁾, Kohtaro Fujita²⁾, Ayumi Okuyama²⁾, Mizue Goto²⁾, Yuta Oyama⁴⁾ and Takahiro Nakayama²⁾；¹⁾ Junior Resident, Nihonkai General Hospital, Japan, ²⁾ Internal Medicine, Nephrology and Rheumatology, Nihonkai General Hospital, Japan, ³⁾ Internal Medicine I, Nephrology and Rheumatology, Yamagata University, Japan and ⁴⁾ Internal Medicine, Kichijoji Asahi Hospital, Japan.

た症例を経験したため、提示する。

症例

患者：65歳，男性。

主訴：右上下肢の不全麻痺，異常知覚。

現病歴：X-13年，鼻閉と難聴が出現し，耳鼻咽喉科で中耳炎として保存的加療を受けていた。同時期に慢性頭痛もみられるようになったが，原因が不明のまま1カ月程経過した後に軽度の意識障害が出現した。頭部造影MRI (magnetic resonance imaging) を施行したところ，肥厚性硬膜炎と診断された。治療として，高用量のプレドニゾロンを静注したところ，著効した。

【ポイント】 肥厚性硬膜炎の診断においては，単純MRIでは見逃す危険があり，造影MRIを施行した方がよい。

その後，プレドニゾロン単剤で治療が行われていたが，慢性頭痛が改善せず，20 mg以下に減量することが困難であった。X-11年，尿蛋白と尿潜血を認める腎機能の低下を認め，腎生検を施行した。生検の結果，pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎が確認された。厚生労働省のGPAの診断基準のうち，主要所見の中耳炎と糸球体腎炎があり，腎臓の組織学的検査で免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎の所見が確認され，PR3 (proteinase 3) が157 U/mlと上昇していたことから，GPAと診断した。

プレドニゾロンと経口シクロホスファミドで腎炎は寛解した。シクロホスファミドは有効であったが，累積投与量が10 gに達し，発癌リスクが危惧された。免疫抑制薬をアザチオプリンやメトトレキサートに変更したが，慢性頭痛や三叉神経痛が再発し，無効であった。その後，複視と眼窩腫脹が出現し，MRIを行ったところ，眼窩に腫瘤性病変が出現していた。この病変はプレドニゾロンを増量し消失した。その後はシクロスポリンを併用してプレドニゾロンは

10 mg程度まで減量することができていた。

X年7月から眼の奥に強い痛みを感じるようになり，プレドニゾロンを増量した。一旦は改善したものの，減量を試みたところ，頭痛の再燃と共に右上下肢に不全麻痺と異常知覚が出現し，脳血管障害を疑われ，救急外来を受診した。

既往歴：高脂血症，陳旧性脳梗塞，発作性心房細動，前立腺肥大症。

内服薬：プレドニゾロン20 mg，アレンドロン酸35 mg，エルデカルシトール0.75 μ g，スルファメトキサゾール400 mg，トリメトプリル80 mg，シクロスポリン150 mg，アトルバスタチン5 mg，アスピリン100 mg，ジゴキシン0.25 mg，タムスロシン0.2 mg。

身体所見：意識清明。体温36.6℃。脈拍68/分，整。血圧162/97 mmHg，SpO₂ 99%。対光反射正常，項部硬直なし，顔面神経麻痺はなし。上肢Barré徴候と下肢Mingazzini試験で右側が陽性であり，同部位に触覚低下と異常知覚を認める。右足関節の背屈能低下を認める。

【ポイント】 右腓骨神経の運動神経伝導速度が低下しており，右足関節の背屈障害は腓骨神経の単神経炎によるものと考えた。

血液検査所見：赤血球403万/ μ l，Hb 10.5 g/dl，白血球8,760/ μ l，血小板18.4万/ μ l。TP 6.6 g/dl，Alb 4 g/dl，BUN 23.4 mg/dl，Cr 0.9 mg/dl，総ビリルビン0.7 mg/dl，AST 11 IU/l，ALT 11 IU/l，LD 172 IU/l，ALP 160 IU/l，Na 139 mEq/l，K 3.9 mEq/l，Cl 102 mEq/l，Ca 8.9 mg/dl，CK 30 IU/l，CRP 1.08 mg/dl，抗核抗体<40倍，抗SS-A/Ro抗体陰性，C3 159 mg/dl，C4 30 mg/dl，PR3-ANCA 26.1 U/ml，MPO-ANCA<1.0 U/ml，可溶性IL (interleukin)-2レセプター315 U/ml。髄液所見：細胞数8/ μ l，単核球：多核球=6：2 (個)，総蛋白90.6 mg/dl，Glu 56 mg/dl。頭部画像所見：単純CT (computed tomography) とMRIでは異常所見を確認できなかったが，改めて造影MRIを撮影し直したところ，造影効果を伴った左頭頂部硬膜の肥厚及び

図1 頭部MRI

A：横断面（Gd造影T1強調画像）：Gdによる造影効果を伴った限局性の硬膜肥厚と脳溝の消失脳溝が消失している（白矢頭）。

B：冠状断面（FLAIR像）：左頭頂に軽度の高信号がみられる（白矢印）。

FLAIR：fluid-attenuated inversion recovery

脳溝の消失が確認され、炎症は一部脳実質まで及んでいた（図1）。

一口メモ 左頭頂部に起きた肥厚性硬膜炎の炎症が脳実質に及び、右上下肢麻痺が生じたと考えられた。

臨床経過

GPAによる肥厚性硬膜炎の再発と考え、メチルプレドニゾロン1,000 mgを3日間点滴し、プレドニゾロン60 mg/日で後療法を行った。第6病日に再検した頭部MRIでは硬膜肥厚と脳浮腫所見の改善を認めていた。第11病日からリツキシマブ375 mg/m²の投与を開始した。その頃には不全麻痺と異常知覚も改善した。その後、リツキシマブを週1回の間隔で4回投与し、その間にプレドニゾロンを25 mgまで減量して退院した（図2）。

退院後も再発はみられず、5カ月でPR3-ANCAは陰性化した。6カ月毎にリツキシマブ375 mg/m²を投与したところ、2年後には、プレドニゾロンの投与を終了することができた（図2）。それから2年以上、リツキシマブによる寛解維持

療法を続けているが、長期間寛解を維持できている。

考察

GPAにおいて、神経症状を呈することはよく知られているが、その多くは末梢神経障害であり、中枢神経障害は5～15%と比較的稀である。しかし、肥厚性硬膜炎の画像所見は36%にみられたという報告⁴⁾もあることから、軽微な病変は見逃されている可能性がある。

GPAの肥厚性硬膜炎は、病理学的には、脳や脊髄の髄膜に壊死性肉芽腫性病変ができることが原因とされる。頭痛や背部痛を発症し、時に脳神経障害やさまざまな中枢神経症状を呈する⁵⁾。肥厚性硬膜炎は、目、耳ならびに上気道に局限するタイプのGPAに合併する頻度が高いと報告されている⁵⁾。今回の症例は中耳炎を呈していたが、耳鼻咽喉科領域では、初期症状としての中耳炎を見逃さないため、最近、ANCA関連血管炎性中耳炎（otitis media with ANCA-associated vasculitis：OMAAV）として慎重に扱われるようになってきている⁶⁾。

図2 治療経過
黒点はPR3-ANCAの測定値を示す。
mPSL：methylprednisolone

肥厚性硬膜炎の診断には、造影MRI T1強調像が有用であり、造影効果を伴う硬膜肥厚像として捉えることができる⁷⁾。本症例のように、脳表まで病変が及ぶこともある。ただし、結核や真菌等の感染症、サルコイドーシス、IgG4 (immunoglobulin G4) 関連疾患、腫瘍でも同様の病変が出るため、全身検索や髄液検査を含めた慎重な鑑別が必要となる。稀にGPAの初発症状として肥厚性硬膜炎が出現することもあり、その場合は、髄膜生検が必要になることもある⁵⁾。

GPAを含めたANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) の治療は、寛解導入療法としてのグルココルチコイドとシクロホスファミドの併用療法、その後は免疫抑制薬をアザチオプリンに変更して寛解維持療法を行うことが標準治療とされている⁸⁾。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブも寛解導入療法でシクロホスファミドに対して非劣勢であることが示され、特にAAV再発例においては、再発率が低下することを期待できる⁹⁾。ただし、中枢神

経病変に対する効果は未だ明らかではなく、有効性を報告した症例報告においても、再発率が高い可能性が示唆されている⁴⁾。一方、寛解維持療法に関しては、アザチオプリンの代わりにリツキシマブを用いることで長期の再発率も下げられることがランダム化比較試験で示されている¹⁰⁾。

一読メモ リツキシマブは、ANCA関連血管炎の治療において、寛解導入療法及び寛解維持療法のいずれにおいても有効であるが、第一選択薬ではない。

本症例は、シクロホスファミドによる寛解導入療法後も再発を繰り返していたため、寛解導入療法及び寛解維持療法としてリツキシマブを継続的に用いたところ、良好な経過をたどった。しかしながら、長期に投与した場合の安全性等については不明な点が多いため、注意深い経過観察が必要である。

最終診断

→ GPAに伴う肥厚性硬膜炎

おわりに

GPAに伴う肥厚性硬膜炎の寛解導入療法及び

寛解維持療法に、リツキシマブが有効であった1例を経験した。肥厚性硬膜炎は比較的稀な病態であるが、時に脳神経麻痺等を生じるため、注意が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Lamprecht P, Gross WL : A brief history of Wegener's granulomatosis : on limited, localized, and generalized forms of the disease : comment on the article by the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 50 : 334-336, 2004.
- 2) Wludarczyk A, Szczeklik W : Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment. *Expert Rev Neurother* 16 : 861-863, 2016.
- 3) De Luna G, et al : Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis : clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 54 : 424-432, 2015.
- 4) Choi HA, et al : Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol* 264 : 724-732, 2017.
- 5) Di Comite G, et al : Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 24 (2 Suppl 41) : S60-64, 2006.
- 6) Harabuchi Y, et al : Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) : a retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol* 27 : 87-94, 2017.
- 7) 河内 泉, 西澤正豊 : 肥厚性硬膜炎. *日内会誌* 99 : 1821-1829, 2010.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性血管炎に関する調査研究班, 他 : ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 初版, 診断と治療社, 東京, 2017, 15-33.
- 9) Stone JH, et al : Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363 : 221-232, 2010.
- 10) Guillevin L, et al : Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371 : 1771-1780, 2014.

症例掲載施設紹介

日本海総合病院 腎臓膠原病内科

当院は、山形県のなかでも日本海沿岸地域である庄内地方にあります。古くは、日本海海運で活躍した北前船の寄港地として栄えた場所で、NHKの連続テレビ小説で「おしん」が幼少期に奉公した場所でもあります。今も米作りが盛んで、庄内地方版図柄入りナンバープレートには稲穂が描かれていますし、JR東日本新潟駅との間を運行している特急列車の名前は「いなほ」です。

【病院紹介】

当院は、2008年に旧山形県立日本海病院と旧市立酒田病院が統合再編して地方独立行政法人化したユニークな病院です。「ちょうかいネット」という医療情報共有ネットワークによって、地域の病院、診療所、介護施設ならびに薬局等から当院の診療録を閲覧することができます。また、2018年からは地区医師会、地域の病院、診療所ならびに介護施設等が「日本海ヘルスケアネット」という1つの地域医療連携推進法人を形成し、医療の効率化が試みられています。そのため、急性期の医療を提供するという当院の立場はより明確になってきています。

【診療内容】

5名のスタッフ（山形大学第一内科からの2名を含む）で、腎疾患とリウマチ・膠原病の専門診療と総合内科診療を行います。前述のように、地域の中核病院としての機能を担うため、庄内という辺境の地にありながら、いつでも標

準医療を提供できるように努めています。

【入院診療】

約20床を担当し、腎疾患や膠原病の治療導入、合併症治療、腎生検（年間40症例）ならびに総合内科としての（準）緊急入院を診療しています。

【外来診療】

腎疾患とリウマチ・膠原病疾患が半々であり、定期的にカンファレンスを行い、診断や治療方針をお互いに確認し合っています。

ホームページ

<http://www.nihonkai-hos.jp/hospital/jinzounaika.html>

文責：日本海総合病院腎臓膠原病内科
内科部長（兼）人工透析室副室長
中山 隆弘