

症例報告

良性頭蓋内圧亢進症を合併した全身性エリテマトーデスの1例

¹⁾東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科学 (主任: 岩田 誠教授)²⁾大宮赤十字病院 内科³⁾埼玉医科大学 病理学教室⁴⁾大宮赤十字病院 神経内科

ミヤザキ 宮崎	カズヒデア 一秀 ¹⁾	イシイ 石井	ヒデトシ 英利 ²⁾	イシザワ 石沢	ケイスケ 圭介 ³⁾	ワタナベ 渡辺	ヒロミ 弘美 ¹⁾	クボ 久保	ヒロマサ 博正 ⁴⁾
ハンダ 半田	ユウイチ 祐一 ²⁾	ホシノ 星野	モリトシ 守利 ⁴⁾	オカヤマ 岡山	ケンジ 健次 ⁴⁾	タケミヤ 竹宮	トシコ 敏子 ¹⁾	イワタ 岩田	マコト 誠 ¹⁾

(受付 平成12年9月11日)

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) に伴う良性頭蓋内圧亢進症 (benign intracranial hypertension または pseudotumor cerebri) は過去に 30 例以上が報告されているが, その病態については不明な点が多い. SLE に合併した良性頭蓋内圧亢進症において, 意識障害, 精神症状, 痙攣などを呈した報告はまれであり, 中枢神経ループスとは異なる機序で発症すると考えられる. われわれは自験例を提示し, 過去の文献をふまえて考察する.

症 例

患者: 20 歳, 女性. 主訴は頭痛, 嘔吐. 既往歴, 家族歴には特記すべきことはない.

現病歴: 14 歳の時頭部の脱毛が始まり, 他院で抗核抗体陽性を指摘されていた. またこの頃より光線過敏症があった. 1994 年 8 月上旬全身倦怠感, および口腔内潰瘍が出現した. 10 月中旬には大腿紫斑, 手指関節痛が出現したが放置していた. 11 月 11 日頭痛が出現したため大宮赤十字病院脳神経外科を受診し, このときうっ血乳頭を認めた

が頭部 CT では異常なかった. 11 月 14 日には頭痛が悪化し, 頻回に嘔吐するようになったため精査目的で同院神経内科に入院となった.

入院時現症: 一般理学的所見では眼瞼結膜の貧血, 顔面および口唇の小紅斑を認めた. 神経学的所見では両側眼底にうっ血乳頭, 眼底出血, 項部硬直を認めた. その他に麻痺, 感覚障害, 失調などの局所症状, 意識障害, 精神症状, 痙攣は認めなかった.

検査成績: 血算では正球性正色素性貧血, 血小板減少を認め, 生化学ではアルブミンの低下, 溶血および膠質反応の上昇を認めた. 血沈は亢進しており, 凝固系では APTT の延長を認めた. 免疫学的検査では抗核抗体陽性, 抗 ds-DNA 抗体陽性, 抗 RNP 抗体陽性, 抗 Sm 抗体陽性, LE test 陽性, 梅毒反応偽陽性, ループスアンチコアグラント陽性, 抗 cardiolipin β_2 -GPI 抗体陽性, 直接 Coombs test 陽性, IgG・IgA 上昇, 補体価低下を認めた. 髄液検査では髄液圧が 350mmH₂O と著明に上昇, 細胞数, 蛋白は正常であったが IgG index

Kazuhide MIYAZAKI¹, Hidetoshi ISHII², Keisuke ISHIZAWA³, Hiromi WATANABE¹, Hiromasa KUBO⁴, Yuichi HANDA², Moritoshi HOSHINO⁴, Kenji OKAYAMA⁴, Toshiko TAKEMIYA¹ and Makoto IWATA¹ [¹Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University; ²Department of Internal Medicine, Omiya Red Cross Hospital; ³Department of Pathology, Saitama Medical University; ⁴Department of Neurology, Omiya Red Cross Hospital]: A case of benign intracranial hypertension associated with systemic lupus erythematosus

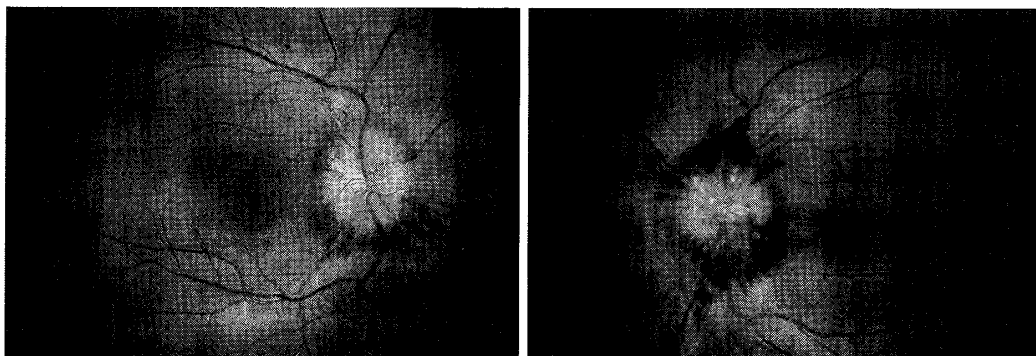


図1 入院時眼底所見
両側に著明なうっ血乳頭および眼底出血を認める。

表1 入院時検査成績

尿		免疫	
蛋白	±	抗核抗体	1,280 倍
糖	-	抗 ds-DNA IgG 抗体	>100 U/ml
潜血	3+	抗 RNP 抗体	16 倍
細菌	+	抗 Sm 抗体	2 倍
		LEtest	+
血算		STS	2+
WBC	4,200 / μ l	TPHA	-
Hb	7.7 g/ml	Lupus anticoagulant	+
Ht	22.7 %	抗 Cardiolipin β -2-GPI 抗体	3.6U/ml
Plt	6,000 / μ l	直接 Coombs test	+
		間接 Coombs test	-
生化学		IgG	1,896 mg/dl
Alb	3.1 mg/dl	IgM	128 mg/dl
T-bil	1.2 mg/dl	IgA	421 mg/dl
TTT	13.3 KU	CH50	<6 U/ml
ZTT	18.3 KU	C3	26 mg/dl
LDH	659 IU/l	C4	3 mg/dl
ESR	145 mm/h	髄液	
		初圧	340 mmH ₂ O
凝固系		Queckenstedt test	-
PT	11.9 sec	細胞数	1 / μ l
APTT	52.7 sec	L : N	2 : 1
		蛋白	18 mg/dl
		IgG index	0.66

が軽度高値を示した。

入院時の頭部 MRI では T1 強調画像, T2 強調画像, ガドリニウムによる増強画像のいずれも異常信号は認めなかった。造影頭部 CT においても異常を認めず, 静脈洞の empty triangle sign は認めなかった。入院約 2 カ月後の脳槽シンチグラムでは, 髄液動態に明らかな異常はなかった。脳波

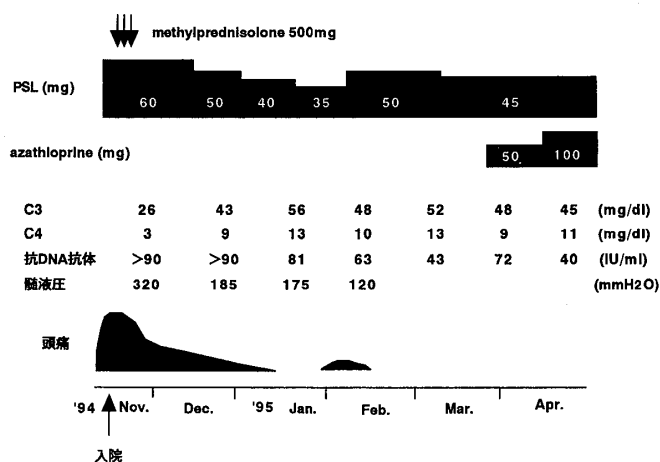


図2 入院後経過

prednisolone 内服, methylprednisolone semi-pulse 療法により, 頭痛は徐々に軽快, 髄液圧, 免疫学的検査所見も改善した。prednisolone の漸減に伴い頭痛の再燃, 補体価の低下を認めたため azathioprine を併用した。

表2 良性頭蓋内圧亢進症の診断基準(文献^{3,4)}より)

1. 頭蓋内圧亢進症状を認める
2. 意識清明であり外転神経麻痺以外に神経学的異常所見を認めない
3. 脳室狭小化, empty sella 以外に脳の画像診断で異常を認めない
4. 髄液圧が 250 mmH₂O 以上であり, 髄液組成は正常
5. 他に頭蓋内圧亢進の原因がない

では過換気により θ 波の増加を認め過換気中止後も遷延したが, 基礎波には異常を認めず, 明らかな発作波を認めなかった。

入院後経過: 臨床症状(顔面紅斑, 光線過敏症,

表3 良性頭蓋内圧亢進症の原因となる病態(文献⁵⁾より改変)

脳静脈血栓症(頭部外傷, 乳様突起炎, 妊娠, 多血症など)
血液疾患(鉄欠乏性貧血, 多血症など)
膠原病・炎症性疾患(SLE, サルコイドーシス, 伝染性単核球症, 小舞踏病, Wiskott-Aldrich 症候)
内分泌異常(肥満, 妊娠, 月経異常, Addison 病, 副甲状腺機能低下症, 副腎皮質ステロイド減量)
薬剤(ビタミン A, テトラサイクリン, ナリジクス酸, 経口プロゲステロン薬)
髄液蛋白上昇(脊髄腫瘍, 多発性神経炎)
高血圧
家族性
その他(小児期の急激な成長)
特発性

表4 本邦における SLE と良性頭蓋内圧亢進症の合併例

報告年	報告者	症例		SLE 活動性	静脈洞血栓
		(歳)	(性)		
1982	Ohba ほか ²⁰⁾	12	F	+	+
1984	小林ほか ²³⁾	34	F	-	-
1985	志賀ほか ²⁴⁾	29	F	+	-
1986	Shiozawa ほか ²¹⁾	43	F	+	+
1987	根本ほか ²²⁾	9	F	+	?
1992	小椋ほか ²⁵⁾	41	M	-	-
1994	小川ほか ²⁶⁾	35	F	+	-
1996	正井ほか ²⁷⁾	22	F	+	?
		19	F	+	?
2000	本例	20	F	+	?

口腔内潰瘍, 関節炎), 血液学的異常(溶血性貧血, 血小板減少) および免疫学的異常(抗 ds-DNA 抗体陽性, 抗 Sm 抗体陽性, 梅毒血清反応偽陽性, 抗核抗体陽性) より SLE と診断し¹⁾²⁾, 第2病日より prednisolone (60mg/day) を投与開始, 第9病日より3日間 methylprednisolone semi-pulse 療法 (500mg/day) を行い, 頭痛は徐々に軽快, 髄液圧, 免疫学的検査所見も改善した. prednisolone 漸減に伴い再び頭痛が出現, 補体価の低下を認めため azathioprine を追加した. 入院後約4カ月の眼底所見ではうっ血乳頭, 眼底出血は改善した.

考 察

本例は SLE の診断基準¹⁾²⁾ を満たすと同時に, 良性頭蓋内圧亢進症の診断基準を満たしていた³⁾⁴⁾. 良性頭蓋内圧亢進症はさまざまな病態に合併する⁵⁾が, 本例においては軽度の肥満を認めたもの

の, SLE 以外に頭蓋内圧亢進の原因となり得る疾患や薬剤服用歴を認めず, SLE に合併した良性頭蓋内圧亢進症と考えられた.

良性頭蓋内圧亢進症の発症機序については, 静脈洞圧の上昇, クモ膜絨毛の抵抗増大, 髄液産生の増加, 脳脊髄腔のコンプライアンス低下, 脳浮腫などが考えられている⁶⁾. SLE に合併した良性頭蓋内圧亢進症は, Bettman ら⁷⁾が初めて記載して以来現在までに海外では29例が報告されており^{7)~19)}, 本邦では9例が報告されている^{20)~27)}. 意識障害を伴い中枢神経ループスとの合併が疑われたものも数例報告されているが, 本例を含め意識障害, 精神症状, 痙攣など中枢神経ループスの症状を認めないものが多く, SLE に合併する良性頭蓋内圧亢進症は中枢神経ループスとは異なる機序で発症すると考えられる. 発症機序として, 脈絡叢への免疫複合体の沈着, 血液脳関門の透過性亢進などによる髄液産生の増加, くも膜絨毛への免疫複合体の沈着, 血管炎, 静脈洞血栓などによる髄液吸収障害が考えられる. Green ら⁹⁾は自験3例を含む18例を文献的に考察し, 半数以上に凝固能亢進を認めたことより静脈洞血栓に代表される血栓性機序の関与を示唆している. しかし静脈洞血栓を証明した例は必ずしも多くない. これまでに脳血管撮影で静脈洞血栓が証明された症例が8例^{13)14)16)~21)}, 静脈洞血栓が否定された症例が5例報告されている^{7)16)~19)}.

本例では脳血管撮影は行っていないため静脈洞血栓は否定できない. また, lupus anticoagulant, 抗 cardiolipin β_2 -GPI 抗体が陽性を示したことよ

り、凝固能亢進の存在も疑われた。しかし本例では抗凝固療法は行わず、副腎皮質ステロイドによりSLEの活動性とともに入蓋内圧亢進も改善した。過去の報告においても静脈洞血栓症の有無に関わらず副腎皮質ステロイドの反応性は良好であり、1例で免疫グロブリンの静脈内投与が有効であった⁹⁾ことより、SLEにおける良性頭蓋内圧亢進では主に免疫学的機序(免疫複合体、自己抗体など)が関与していると考えられる。一部の症例で静脈洞血栓を含め血栓性機序が関与していることは明らかであるが、SLEにおける凝固能亢進には抗リン脂質抗体などの自己抗体の関与が疑われる。静脈洞血栓が証明された報告のうちの半数にあたる4例¹³⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾では、抗凝固療法を行わず副腎皮質ステロイドのみで頭蓋内圧亢進症が改善したことより、SLEにおける静脈洞血栓の形成にも主に免疫学的機序が関与していると考えられる。

抗リン脂質抗体症候群における脳血管障害の発症予防には副腎皮質ステロイドのみでは不十分であり、十分な抗凝固療法が必要とされている。一方、SLEに合併した良性頭蓋内圧亢進においては、抗リン脂質抗体が陽性であった2例¹⁹⁾²⁰⁾を含め、血栓性機序の関与が明らかであっても抗凝固療法を必要としない場合がある。しかし報告は少数であり、今後症例の蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) **Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al:** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* **25**: 1271-1277, 1982
- 2) **Hochberg MC:** Up dating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **40**: 1725, 1997
- 3) **Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA et al:** Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) - descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976-1990. *Arch Neurol* **50**: 78-80, 1993
- 4) **Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlaga NH et al:** Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study. *J Neurol Sci* **116**: 18-28, 1993
- 5) **Fishman RA:** Brain edema and disorder of intracranial pressure. *In* Merritt's Textbook of Neurology (Rowland LP ed) pp302-310, Williams & Wilkins, Philadelphia (1995)
- 6) **Donaldson JO:** Pathogenesis of pseudotumor cerebri syndrome. *Neurology* **31**: 877-880, 1981
- 7) **Bettman JW Jr, Daroff RB, Sanders MD et al:** Papilledema and asymptomatic intracranial hypertension in systemic lupus erythematosus. A fluorescein angiographic study of resolving papilledema. *Arch Ophthalmol* **80**: 189-193, 1968
- 8) **Carlow TJ, Glaser JS:** Pseudotumor cerebri syndrome in systemic lupus erythematosus. *JAMA* **228**: 197-200, 1974
- 9) **Green L, Vinker S, Amital H et al:** Pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheumat* **25**: 103-108, 1995
- 10) **Horoshovski D, Amital H, Katz M et al:** Pseudotumor cerebri in SLE. *Clin Rheumatol* **14**: 708-710, 1995
- 11) **Padeh S, Passwell JH:** Systemic lupus erythematosus presenting as idiopathic intracranial hypertension. *J Rheumatol* **23**: 1266-1268, 1996
- 12) **Chaves-Carballo E, Dabbagh O, Bahabri S:** Pseudotumor cerebri and leukoencephalopathy in childhood lupus. *Lupus* **8**: 81-84, 1999
- 13) **Kaplan RE, Springate JE, Feld LG et al:** Pseudotumor cerebri associated with cerebral venous sinus thrombosis, internal jugular vein thrombosis, and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* **107**: 266-268, 1985
- 14) **Parnass SM, Goodwin JA, Patel DV et al:** Dural sinus thrombosis: a mechanism for pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **14**: 152-155, 1987
- 15) **Li EK, Ho PC:** Pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **16**: 113-116, 1989
- 16) **Li EK, Chan MS:** Is pseudotumor cerebri in SLE a thrombotic event? *J Rheumatol* **17**: 983-984, 1990
- 17) **Laversuch CJ, Brown MM, Clifton A et al:** Cerebral venous thrombosis and acquired protein S deficiency: an uncommon cause of headache in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* **34**: 572-575, 1995
- 18) **Flusser D, Abu-Shakra M, Baumgarten-Kleiner A et al:** Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **5**: 334-336, 1996
- 19) **Nampoory MR, Johny KV, Gupta RK et al:** Treatable intracranial hypertension in patients with lupus nephritis. *Lupus* **6**: 597-602, 1997
- 20) **Ohba T, Furusho K, Numaguchi Y et al:** Super-

- rior sagittal sinus thrombosis in systemic lupus erythematosus. Ogura Memorial Hospital Bulletin **15**: 19-22, 1982
- 21) Shiozawa Z, Yoshida M, Kobayashi K et al: Superior sagittal sinus thrombosis and systemic lupus erythematosus. Ann Neurol **20**: 272-277, 1986
- 22) 根本 薫, 寺井泰彦, 高野長邦ほか: 著明な頭蓋内圧亢進を伴った全身性エリテマトーデスの1症例. 小児臨 **40**: 119-123, 1987
- 23) 小林逸郎, 佐々木喬子, 岡山健次ほか: Systemic lupus erythematosus (SLE) により pseudotumor cerebri を来した1症例. 神経内科 **20**: 396-399, 1984
- 24) 志賀裕正, 菱沼民生, 沖田 直ほか: 良性頭蓋内圧亢進症を呈した SLE. 臨神経 **25**: 256, 1985(会議録)
- 25) 小椋庸隆, 渥美達也, 佐川 昭ほか: 良性頭蓋内圧亢進症を合併した全身性エリテマトーデスの1例. リウマチ **32**: 66-72, 1992
- 26) 小川雅也, 石丸良平, 白戸 輔ほか: 良性頭蓋内圧亢進症を呈し, 頭部 MRI 上広範な白質病変を認めた SLE の1例. 臨神経 **34**: 577-581, 1994
- 27) 正井宏和, 柏井 聡: うっ血乳頭乳頭を呈した全身性エリテマトーデスの2例. 日眼会誌 **100**: 478-481, 1996