

症例報告

脳梗塞, 次いで脳出血を合併した顕微鏡的多発血管炎の一例

磯田健太郎, 塗 香子, 庄田武司, 小谷卓矢, 佐藤智彦
石田志門, 武内 徹, 槇野茂樹, 花房俊昭

**Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and hemorrhage :
a case report and review of literature**

Kentaro ISODA, Koko NURI, Takeshi SHODA, Takuya KOTANI, Tomohiko SATOH,
Shimon ISHIDA, Tohru TAKEUCHI, Shigeki MAKINO and Toshiaki HANAFUSA

First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan

(Received December 23 2009)

summary

We report a case of MPA with cerebral infarction and hemorrhage. A 72-year-old man was admitted to our hospital because of high fever, speech failure, and weakness of the left limbs in April 2008. Magnetic resonance imaging of the head showed cerebral infarction at the right corona radiata. Mononeuropathy multiplex and renal dysfunction (Cr 1.46 mg/dl) were noted. Urinalysis revealed occult blood, proteinuria and granular casts. White blood cell count was 11960/ul, CRP concentration was 12.9 mg/dl, and the MPO-ANCA titer was 330 EU. Computed tomography of the abdomen revealed arterial aneurysms in the kidney. The patient was diagnosed with microscopic polyangiitis (MPA). On the 8th day after hospital admission, a new cerebral hemorrhage occurred at the right thalamus. Prednisolone (1 mg/kg/day) and intravenous pulse cyclophosphamide (200 mg) were initiated. Because the patient's MPA was refractory, methylprednisolone pulse therapy (1000 mg/day×3 days) was added to his treatment regimen, and he received plasma exchange (20 U/day) and double filtration plasmapheresis twice each; after this, his MPA recovered. Cerebral infarction and hemorrhage are rare complications in MPA and are associated with poor prognosis. Published literature on these complications is reviewed.

Key words——顕微鏡的多発血管炎, 脳梗塞, 脳出血, 免疫抑制療法

抄 録

症例は72歳, 男性. 2008年4月, 右放線冠に脳梗塞を発症し, 当院神経内科に入院となった. 入院時 WBC 11960/ul, CRP 12.9 mg/dl と高値であり, 四肢の多発性単神経炎, 腎障害を認めた. 腹部 CT で腎実質内に動脈瘤を認め, MPO-ANCA 330 EU と高値であり, 顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis : 以下 MPA) と診断し, 膠原病内科に転科となった. 入院第8病日, 右視床に新たな脳出血を合併したため, シクロフォスファミド 200 mg の点滴静注を行い, 後療法としてプレドニゾロン 1 mg/kg/日の投与を開始した. 治療抵抗性であったため, ステロイドパルス療法に加え血漿交換を併用したところ, MPA の改善を得た. 脳血管病変は MPA に合併する重篤な症候である. MPA に脳梗塞と脳出血を同時に合併した症例は珍しく, 文献的考察を加え報告する.

I. はじめに

顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis : 以下 MPA) は, 細動脈, 毛細血管, 細静脈などの小血管を障害する壊死性血管炎である. 主に腎臓, 皮膚, 肺などの臓器を侵し, 脳血管病変の頻度は, 少ない^{1,2)}. しかし, MPA に伴う脳病変は, しばしば治療抵抗性で死亡率の高い重篤な病態である³⁾.

今回我々は, 脳梗塞と脳出血を共に合併した MPA に対し, ステロイドに加え Cyclophosphamide (以下 CPA), 血漿交換を併用し救命し得た1例を経験し, MPA に伴う脳血管病変についての文献的な考察を加え報告する.

II. 症 例

患 者 : 72 歳, 男性

主 訴 : 発熱, 四肢末梢のしびれ, 構音障害

家族歴, 個人歴 : 特記事項なし

現病歴：2008年3月中旬より、四肢のしびれ、両側足底の感覚異常が徐々に出現した。4月14日から38°C台の発熱、構音障害、左上下肢の脱力を伴うようになったため、4月21日に当院神経内科を受診した。頭部CTと頭部MRIにて右放線冠に径8.5×5.0mmの脳梗塞を認め(図1a)、CRPが12.95mg/dlと高値であったため、同日当院神経内科に入院となった。脳梗塞は、発症後7日経過しており、亜急性期と判断し保存的に経過観察されていた。両上下肢の感覚障害、腎機能低下、MPO-ANCA陽性を認めMPAが疑われ、入院第8病日に膠原病内科に転科となった。

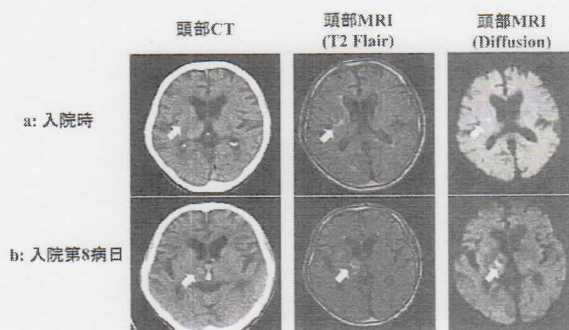


図1 頭部CT, MRI所見

a: 入院時 右放線冠に急性から亜急性の脳梗塞巣を認める。
b: 入院第8病日 右視床に新規の脳出血及び、出血の脳室への穿破を認める。

入院時現症：身長149.3cm、体重42.9kg、体温37.8°C、血圧158/90mmHg、脈拍84/min、心肺異常なし、腹部異常無し。皮膚所見、関節所見異常無し。

神経学的所見では、JCS2と軽度の意識障害を呈しており、左顔面神経麻痺と運動性失語、左上下肢の筋力低下(MMT:左上肢4-,左下肢3+)を認めた。温痛覚は四肢末梢で低下していた(左下肢に優位)。振動覚は右上肢9秒、左上肢8秒、右下肢7秒、左下肢3秒と低下していた。

入院時検査所見(表1):検尿沈渣にて、尿潜血、尿蛋白、顆粒円柱を認めた。白血球は11960/ μ lで、核の左方移動を認めた。血清アルブミンは2.5g/dlと低下し、血清クレアチニン(Cr)1.46mg/dl、24時間Crクリアランス16ml/分と腎機能障害を認めた。CRPは12.95mg/dlと高値であった。自己抗体検査では、リウマトイド因子が264IU/mlと上昇しており、MPO-ANCAは330EUと高値であった。その他の疾患特異的自己抗体はすべて陰性であった。胸部レントゲン、心電図は異常無し。腹部造影CTにて、両側腎実質に多発する動脈瘤を認めた。四肢の末梢神経伝導検査では、多発性単神経炎の所見であった。

臨床経過(図2):炎症反応高値、MPO-ANCA陽性、腎障害、多発性単神経炎を認めることからMPAと診断した。入院第8病日に、突然JCS20

表1 入院時検査所見

検尿	潜血3+	生化学		自己抗体	
	蛋白2+	TP	6.0g/dl	RF	264IU/ml
沈渣	顆粒円柱2+	ALB	2.5g/dl	抗核抗体	陰性
検血一般		GOT	31U/l	抗ds-DNA抗体	陰性
WBC	11960/ μ l	GPT	36U/l	抗ss-DNA抗体	陰性
Neut	88.2%	LDH	182U/l	抗RNP抗体	陰性
Baso	0.2%	CK	46U/l	抗Sm抗体	陰性
Eosino	3.3%	AMY	32U/l	抗Scl-70抗体	陰性
Lympho	4.0%	BUN	35mg/dl	抗SS-A抗体	陰性
Mono	3.6%	Cr	1.46mg/dl	抗SS-B抗体	陰性
RBC	3.8×10^6 / μ l	GLU	143mg/dl	抗Jo-1抗体	陰性
Hb	11.6g/dl	CRP	12.9mg/dl	PR3-ANCA	陰性
PLT	35.9×10^4 / μ l	免疫グロブリン		MPO-ANCA	330EU
止血機能		IgG	1332mg/dl	抗GBM抗体	陰性
プロトロンビン時間	84%	IgA	252mg/dl	補体	
部分活性化トロンボ		IgM	60mg/dl	C3	83mg/dl
プラスチン時間	33.8秒			CH50	50.2U/ml
フィブリノーゲン	467mg/dl			C4	8.3mg/dl
FDP	7.7 μ g/ml			免疫複合体	
TAT	12.5 μ g/ml			C1q	<1.5 μ g/ml

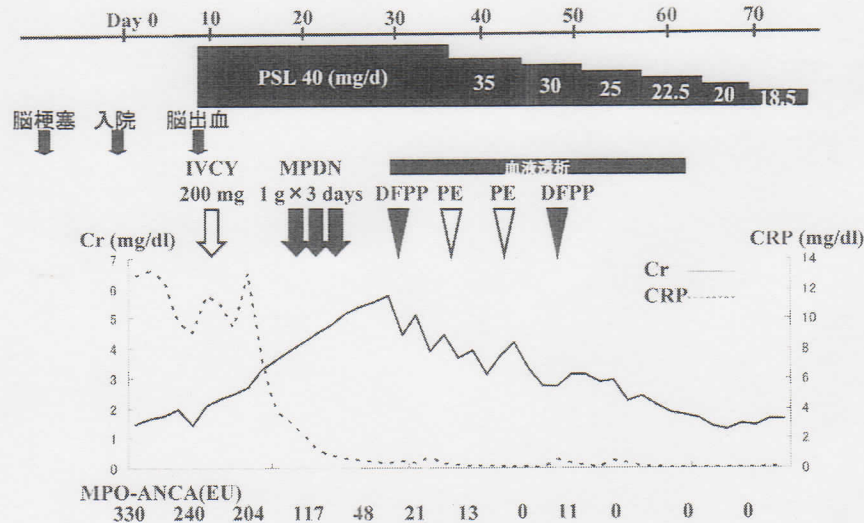


図2 臨床経過

PSL : prednisolone, MPDN : methylprednisolone pulse therapy, IVCY : intravenous pulse cyclophosphamide, PE : plasma exchange, DFPP : double filtration plasmapheresis

の意識障害を呈したため、頭部 CT を撮影したところ、右視床に径 12.0×8.0 mm の脳出血を認めた (図 1b)。脳梗塞、脳出血が MPA の活動期に発症していることから、MPA による脳血管病変と判断した。血管炎の活動性指数 (Birmingham vasculitis activity score : 以下 BVAS) は 34、血管炎と治療に伴う臓器障害指数 (Vasculitis damage index : 以下 VDI) は 13 であった。第 9 病日より Prednisolone (以下 PSL) 1 mg/kg/日の投与を開始し、CPA 200 mg の点滴静注を併用した。CPA の間歇静注療法では、通常は 500 mg/m^2 でなされることが多いが、腎障害が高度であり、易感染性のリスクも考慮し、少量で使用した。第 13 病日には、血清 Cr が 4.20 mg/dl と急速に増悪したため、ステロイドパルス療法 (Methylprednisolone $1000 \text{ mg/日} \times 3$ 日間) を追加した。炎症反応と MPO-ANCA 値は低下傾向となったが、第 19 病日には血清 Cr が 5.75 mg/dl と更に増悪したため、血液透析療法を導入した。入院第 23 病日より二重濾過血漿交換療法を 2 回、単純血漿交換 (新鮮凍結血漿 20 単位/日) を 2 回行った。以後、MPA の新たな症状の発現は無く、血清 Cr も低下したため、ステロイドを漸減した。第 61 病日には血液透析より離脱し、第 102 病日に血清 Cr 1.8 mg/dl となり PSL 15 mg/day で退院となった。治療前後で神経症状は変化せず、腎実質の動脈瘤の大きさは変わらなかった。退院時の BVAS は 18、VDI は 13 であった。

III. 考 察

MPA の臓器病変としての脳血管病変は、厚生労働省・難治性血管炎に関する調査研究班のまとめで、最重症に分類されており、予後不良の合併症とされている³⁾。しかし、MPA に伴う脳血管病変は稀な病態で、まとまった報告は無い。合併頻度も不明であるが、有村らは MPO-ANCA 陽性血管炎 46 人のうち 2 例 (合併率 4.3%) に脳血管障害を合併したと報告している⁴⁾。

脳梗塞もしくは脳出血を合併した MPA は、我々が検索し得た範囲では本症例を含めると過去に 13 例が報告されており、その特徴を表 2 に示す⁵⁻¹⁶⁾。男性 8 例、女性 5 例で、平均年齢は 65.8 歳 (56~82 歳) と高齢であった。脳梗塞合併 5 例、脳出血合併 6 例で、脳梗塞と脳出血を共に合併した症例は 2 例であった。脳血管病変以外の MPA の臓器病変では、腎病変が 10 例と最も頻度が高く、多発性単神経炎 6 例、間質性肺炎 4 例、消化管出血 2 例、肺出血 1 例の順であった。MPO-ANCA は 225 EU から 1000 EU 以上と高値であった。治療内容は PSL が 9 例、ステロイドパルス療法が 7 例、CPA が 4 例、血漿交換が 3 例に施行されていた。予後に関しては、死亡 6 例、生存 6 例、不明 1 例と約半数が死亡しており、死因は脳出血 3 例、消化管出血 2 例、不明 1 例であった。以上より、MPA に伴う脳血管病変は、MPO-ANCA が高値で疾患活動性の

表2 脳血管病変を合併した MPA

症例	年齢/性	脳血管障害	腎病変	肺病変	その他	MPO-ANCA (EU)	治療	転帰 (死因)	文献
①	66/F	脳ラクナ梗塞	ND	ND	多発単神経炎 筋炎	225	PSL, IVCY	軽快	5)
②	65/M	多発性脳梗塞	+	IP	多発単神経炎 上強膜炎	+	ND	ND	6)
③	64/M	脳梗塞	RPGN	ND	—	+	MPDN, PSL	死亡 [§]	7)
④	69/M	脳梗塞	ND	IP	皮膚潰瘍	+	PSL	軽快	8)
⑤	78/M	多発性脳梗塞 (皮質下)	RPGN	IP 肺胞出血	消化管出血	637	ND	死亡*	9)
⑥	66/F	脳出血(尾状核)	RPGN	ND	—	472	MPDN, PSL	軽快	10)
⑦	76/M	脳出血 (視床, 被核)	RPGN	ND	—	321	PSL, IVCY, CPA	死亡**	11)
⑧	62/F	脳出血(被核)	+	ND	多発単神経炎 関節炎	+	PSL	軽快	12)
⑨	67/M	脳出血	RPGN	ND	—	305	MPDN	死亡**	13)
⑩	82/F	脳出血(小脳)	RPGN	IP	消化管出血	319	MPDN	死亡*	14)
⑪	56/F	多発性脳出血	RPGN	ND	消化管出血, 白質脳症 多発性脳出血	>1000	MPDN, PSL, DFPP	軽快	15)
⑫	56/M	脳梗塞(放線冠) 脳出血(被核)	ND	ND	多発単神経炎	640	MPDN, PSL	死亡**	16)
⑬	72/M	脳梗塞(放線冠) 脳出血(視床)	RPGN	—	多発単神経炎 腎動脈瘤	330	MPDN, PSL, IVCY, PE, DFPP	軽快	our case

ND: not described, RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis, IP: interstitial pneumonia, PSL: prednisolone, MPDN: methylprednisolone pulse therapy, IVCY: intravenous pulse cyclophosphamide, CPA: cyclophosphamide, PE: plasma exchange, DFPP: double filtration plasmapheresis

*: 消化管出血, **: 脳出血, §: 死因不明

高い症例に合併する可能性があり、予後不良であることが示唆された。

脳梗塞と脳出血を共に合併した MPA は、本症例と Ito らの報告例 (表 2: 症例⑫) の 2 例のみであった。Ito らの症例では、腎病変及び肺病変は無く、PSL とステロイドパルス療法で治療されていたが、脳出血により死亡している。本症例では PSL, ステロイドパルス療法に加え、CPA, 血漿交換を併用し救命し得たことから、病初期より免疫抑制剤などを併用して積極的に治療することが有効である可能性が示唆された。

通常 MPA は細動脈以下の血管 (径 0.5 mm 以下) に炎症を引き起こすことが多い。本症例は腎葉間動脈や穿通枝動脈といった、通常の MPA より太い径の小動脈から細動脈レベルの血管にも病変を呈していた。過去の脳血管病変を合併した MPA 症例でも、小動脈から細動脈領域の血管病変が疑われる症例が多かった。脳血管の病理が得られた症例が 2 例存在し、2 例とも中小動脈に血管炎の所見が認められた^{9,13)}。

今回我々は、脳梗塞と脳出血を共に合併した MPA の 1 例を経験した。重篤な病態であったが、早期よりステロイドに加え CPA や血漿交換を含めた強力な治療を行い、有効であった。脳血管病変を合併した MPA は、報告例が少ないが予後不良であ

り、今後の症例の積み重ねにより、病態及び治療方法の検討が必要であると考えられる。

なお、本症例の要旨は第 53 回日本リウマチ学会総会 (2009 年 4 月, 東京) において発表した。

文 献

- 1) 有村義宏, ほか: 好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎. 病理と臨床 14: 728-735, 1996.
- 2) 長澤浩平: 血管炎症候群と臓器障害—中枢神経と肺を中心に—. 別冊・医学のあゆみ 78-83, 2003.
- 3) 橋本博史: 難治性血管炎の診療マニュアル, 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 1-61, 2002.
- 4) 有村義宏, ほか: ミエロペルオキシダーゼに対する好中球細胞質抗体陽性例における肺病変の検討. リウマチ 35: 46-55, 1995.
- 5) 杉田真一, ほか: リウマチ性多発筋痛症類似の症状を契機に診断された顕微鏡的多発血管炎の一例. 九州リウマチ 22: 98-102, 2003.
- 6) 園田幸司, ほか: 急性に多発性脳梗塞を来した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 臨床神経学 45, 74, 2005.
- 7) 光中弘毅, ほか: 間質性肺炎・脳梗塞を併発した顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の 1 例. 香川県内科医会誌 40: 106, 2004.
- 8) 河野智之, ほか: 脳梗塞を合併した ANCA

- 関連血管炎の 1 例. 臨床神経学 **45**: 171, 2006.
- 9) 佐々木 惇, ほか: 多発性出血性脳梗塞を呈した p-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の 1 剖検例. 脳神経 **50**: 56-60, 1998.
- 10) 安藤性實, ほか: 早期に脳出血を発症した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 内科 **91**: 378-380, 2003.
- 11) 小川 真, ほか: 脳出血を合併した ANCA 関連血管炎の 1 例. リウマチ **31**: 628-630, 2004.
- 12) 石井貴之, ほか: 脳出血を生じた Microscopic polyangiitis の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 **118**: 66, 2008.
- 13) 大野道也, ほか: 脳出血で死亡した ANCA 関連血管炎の 1 剖検例. 日本腎臓学会誌 **44**: 531, 2002.
- 14) 波内俊三, ほか: 小脳出血に続いてくも膜下出血を併発した MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例. 第 49 回日本リウマチ学会総会抄録集. 152, 2005.
- 15) 本田英比古, ほか: 一過性白質脳症, 多発性脳出血を呈した MPO-ANCA related vasculitis の 1 例. 臨床神経学 **36**: 1089-1093, 1996.
- 16) Yoshiro Ito., et al.: ANCA-associated vasculitis (AAV) causing bilateral cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage without renal and respiratory dysfunction. *J Neurol Sci* **240**: 99-101, 2006.