

Blau 症候群の長期経過中に水頭症を併発した 1 例

出口 晶子¹⁾ 眞野 智生¹⁾²⁾ 岩佐 直毅¹⁾ 尾崎 麻希¹⁾
 中瀬 健太³⁾ 金澤 伸雄⁴⁾ 杉江 和馬^{1)*}

要旨：Blau 症候群に水頭症を来した 1 例を経験した。本症例は、36 歳・女性。19 歳時に *NOD2* 遺伝子変異を認め、Blau 症候群と診断した。眼病変の影響で介助歩行であったが、X 年に急速な歩行障害と起立動作の悪化を呈し、MRI 画像などにて水頭症が疑われた。非乾酪性類上皮肉芽腫病変による閉塞性水頭症が考えられ、第三脳室開窓術を施行し、歩行と起立動作の改善を認めた。

(臨床神経 2021;61:692-695)

Key words：Blau 症候群，水頭症，サルコイドーシス，歩行障害

はじめに

4 歳以前に発症するサルコイドーシスは、以前は若年性サルコイドーシスの一群と考えられていたが、1985 年に家系例が Blau 症候群と命名され、2001 年に *NOD2* (*CARD15*) の機能獲得型変異が指摘された。常染色体優性遺伝の遺伝形式をとり、皮膚、眼、関節病変が 3 徴の全身性肉芽腫性疾患で、本邦では約 50 例の希少疾患である¹⁾。症状は皮膚症状、関節症状、眼症状の順に発現することが多く、症例毎に症状の出現部位や時期が異なるサルコイドーシスとは経過が異なる。肺門リンパ節の腫脹も認めない¹⁾²⁾。

小児期発症サルコイドーシスにおける水頭症合併の既報告はあるが²⁾、Blau 症候群の神経障害としては単神経麻痺の報告のみで³⁾、水頭症の報告はない。

症 例

症例：36 歳，女性

主訴：歩行障害

既往歴：特記事項なし。

家族歴：類症なし。両親がいとこ婚。

現病歴 (Fig. 1)：1 歳時に皮疹が出現、関節の運動制限や抗核抗体陽性から、当初は全身性エリテマトーデスを疑った。4 歳時に右眼にぶどう膜炎、5 歳時に両膝関節炎を生じ、若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, 以下 JIA と略

記) と考えた。9 歳時に JIA とは異なる丘疹が出現し、生検で類上皮細胞による巨細胞が散在した非乾酪性肉芽腫を真皮に認め、皮膚サルコイドーシスと診断した。関節・眼症状の寛解増悪を繰り返す。ステロイド 5~50 mg の内服に加え、静脈内投与や点眼も併用した結果、白内障と糖尿病を併発した。19 歳時、*NOD2* に c.1000C>T (p.R334W) の変異が同定され、Blau 症候群と確定診断した。両親には遺伝子変異を認めなかった。以降は皮膚症状の悪化なく、関節拘縮は上肢遠位に局限した状態であり、ステロイド 10 mg 程度の内服のみで経過をみた。右目は 21 歳時に失明し、左目は 33 歳時にステロイド緑内障により光覚弁となり、日常生活動作は要介助となった。X-1 年 10 月頃から下肢筋力低下にて立位保持が困難となり、X 年 2 月からは歩行時の下肢挙上が困難となり、すり足歩行となった。

入院時現症：身長 156 cm，体重 66.1 kg，体温 36.5°C，血圧 114/70 mmHg，脈拍 111 回/分・整，表在リンパ節は触知せず，胸腹部に異常を認めなかった。関節変形としては両母指 MP 関節及び第 2~5 指 PIP 関節に拘縮を認めたが、皮膚症状はなかった。

神経学的に、脳神経系では視力低下 (右は全盲，左は光覚弁) 以外は異常を認めなかった。右眼は眼球癆，左眼は視神経の萎縮，視神経乳頭蒼白化が指摘された。運動系は上下肢遠位優位に筋力低下を，上腕二頭筋と膝蓋腱で腱反射亢進を認めた。病的反射は認めなかった。感覚系は両上下肢でびまん性に温痛覚低下，両下肢で遠位優位に振動覚低下を呈した。

*Corresponding author: 奈良県立医科大学脳神経内科 (〒 634-8522 橿原市四條町 840)

¹⁾ 奈良県立医科大学脳神経内科学

²⁾ 奈良県立医科大学リハビリテーション科

³⁾ 奈良県立医科大学脳神経外科学

⁴⁾ 兵庫医科大学皮膚科学

(Received February 5, 2021; Accepted April 29, 2021; Published online in J-STAGE on September 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001600

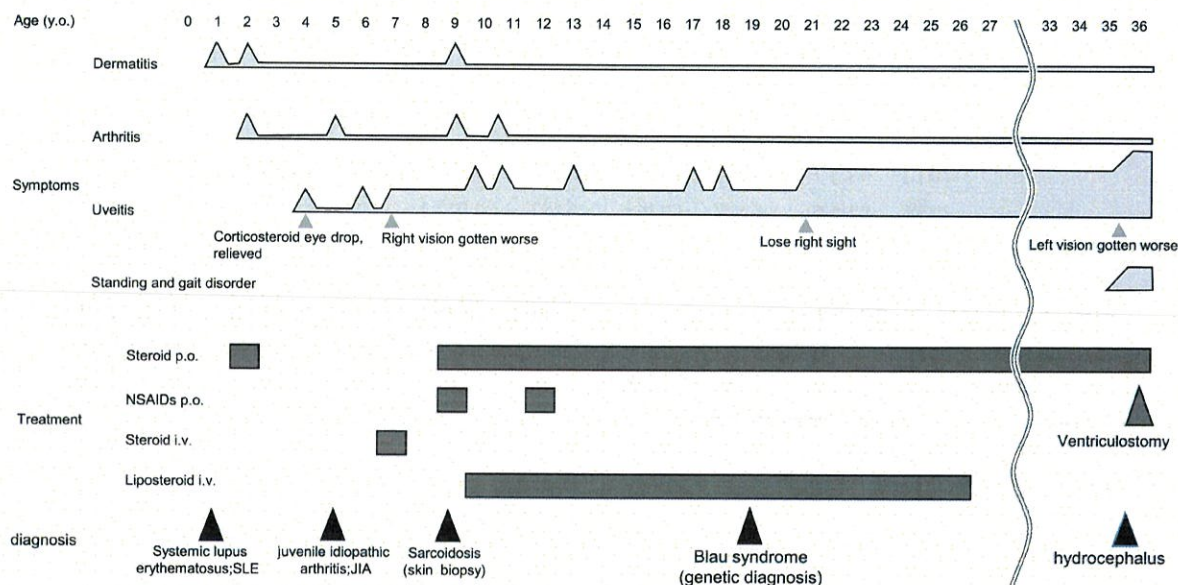


Fig. 1 The clinical course of the patient.

At the age of 1 year, a rash appeared on the patient's trunk and limbs, accompanied by hair loss, photosensitivity, and a cold sensation in the extremities. At the age of 2 years, she was initially diagnosed with systemic lupus erythematosus. At the age of 4 years, uveitis appeared in the right eye. At the age of 5 years, arthritis occurred in both knee joints, and she was initially diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA). At the age of 9 years, pain and swelling of both knee and ankle joints were noted, and JIA relapse was suspected. Skin biopsy revealed cutaneous sarcoidosis. At the age of 19 years, genetic testing revealed a mutation in CARD15, 1000C>T (R334W); genetic analysis of both parents showed no such genetic abnormality in CARD15, leading to a diagnosis of sporadic Blau syndrome.

The patient required assistance in walking due to her visual impairment. In October X-1, she experienced weakness in both lower limbs, which made it difficult to maintain a standing position. In February X, it became difficult to lift her legs while walking.

両手指遠位端にしびれの訴えがあったが、他覚的に異常を指摘できなかった。小脳系、自律神経系は異常なく、髄膜刺激徴候もなかった。高次脳機能検査は視覚を要する項目以外で評価を行い、遅延再生で1点の失点のみ(MMSE 24/25, HDS-R 24/25)、FABは語の流暢性で1点の失点を認めた(17/18)。

起立動作は介助者に体重をかけて起立する全介助で、立位保持も軽介助を要し、重心動揺計などによる平衡機能検査は不可能であった。歩隔は広く、marche à petit pas様であった。歩行試験は、いずれも手引きで3回評価したが、10 m直線歩行⁴⁾は平均29.3秒/41.7歩で、3 m timed up & go test⁵⁾の平均は50.3秒/39.7歩であった。

検査結果：血液検査では、白血球数が $143 \times 10^9/\mu\text{l}$ と高値であるほかは明らかな異常値は認めず、抗核抗体は陰性、ACEは8.6 U/l、リゾチームは5.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

髄液検査(腰椎穿刺)では、初圧36 cmH₂O、細胞数6/ μl (単核球6/ μl)、蛋白19.5 mg/dl(基準範囲10~40 mg/dl)、糖90 mg/dlで、細胞診は陰性であった。4日後に再度髄液検査を施行。初圧は41 cmH₂Oで細胞数などは正常であった。

画像所見：頭部MRIでは、両側側脳室、第三脳室及び中脳水道上部の拡大(Fig. 2A-1-①, ②)、膜様構造を認めた(Fig. 2A-1-③)。胸部レントゲンでは、肺門リンパ節の腫脹は認めなかった。

入院後経過：腰椎穿刺にて脳脊髄液排除試験を施行し、10 m直線歩行は試験前25.3秒が試験後25.7秒、2回目36.7歩が37.7歩、3 m timed up & go testは試験前35.0秒が試験後31.0秒、2回目は24.7歩が25.0歩と若干の改善に留まり、認知機能は不変であった。X年2月に内視鏡的第三脳室開窓術を施行。第三脳室底の菲薄化・拍動を認め、穿刺にて髄液排出を確認した後、漏斗陥凹と乳頭体の中間を鉗子で鈍的に穿刺した(Fig. 2B-1, 2, 3)。術後3日目に人の顔が分かる程度に視力は改善し、起立動作は介助者の前腕を把持するのみで起立可能となった。歩行は、10 m直線歩行は22.0秒、3 m timed up & go testは23.0歩と改善した。術後3月後のMRIにて側脳室拡大及び中脳水道上部開大の改善を確認した

(Fig. 2A-2-①, ②, ③)。退院後よりアグリムマブの皮下注射を併用⁶⁾したが、食思不振と不眠により中止し、ステロイドの内服を継続した。

考 察

Blau 症候群は、NOD2の機能獲得型変異により、免疫反応の転写因子である Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B)の活性が上昇し、炎症性サイトカインの分泌、抗アポトーシス作用などを生じる。これらによ

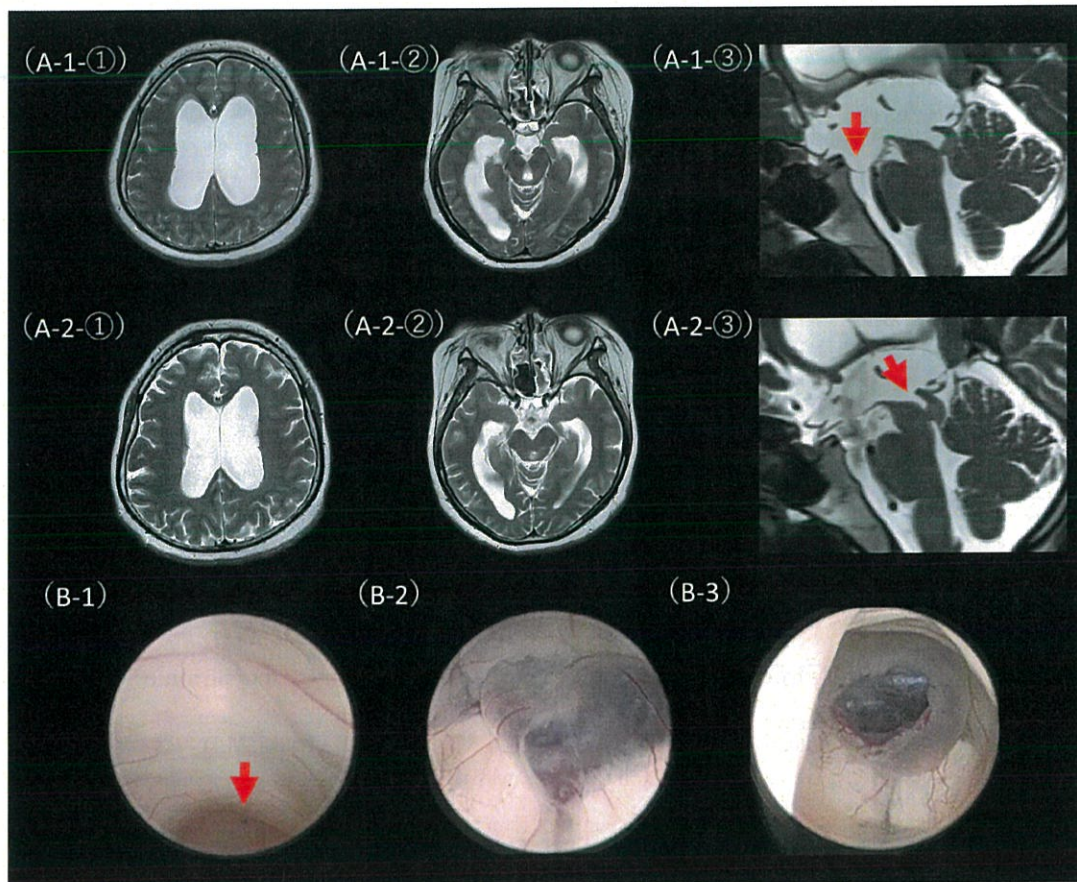


Fig. 2 MRI and endoscopy findings.

T₂-weighted images revealed that bilateral ventricles, third ventricle, and upper part of cerebral aqueduct are dilated (A-1-①, ②), and membrane-like structure is seen (A-1-③, red arrow). Endoscopy showed the aqueduct stenosis (B-1, red arrow). Third ventricle floor (B-2) and after fenestration of the place (B-3). T₂-weighted images three months after surgery (A-2-①, ②, ③). Enlargement of lateral ventricle and the upper part of cerebral aqueduct (A-2-③, red arrow) are improved.

り惹起された持続的なマクロファージの活性化が非乾酪性肉芽腫の形成につながる⁷⁾。

肉芽腫性疾患の水頭症発症の機序は、癒着性軟膜炎による髄液の吸収障害や脳表の灌流障害による非閉塞性と、肉芽腫や癒着性クモ膜炎による髄液の流出路閉塞による閉塞性があり⁸⁾。サルコイドーシスの水頭症合併は約9%で⁸⁾、非閉塞性と閉塞性、両者の合併例も考えられる。

本症例は、急速な視力低下、髄液穿刺の初圧高値や中脳水道中間部の膜様構造から⁹⁾閉塞性水頭症を疑ったが⁶⁾¹⁰⁾、病態確認のため、脳脊髄液排除試験を複数回施行し、術式を選択した。他の後天的閉塞性水頭症を来す疾患は否定的で、原疾患による肉芽腫や癒着性クモ膜炎が水頭症発症に寄与したと考えた。本症例は、第3脳室開窓術後に歩行障害のみならず、起立動作も改善し、水頭症によるバランス障害を来していたと考えた。なお、病勢制御にはいくつかのTNFα阻害薬が有効とされ¹¹⁾、アダリムマブ再開や他剤の投与を予定している。

謝辞：本症例の診察に協力いただきました奈良県赤十字血液センター 医務課 櫻井嘉彦先生、奈良県立医科大学小児科学 榎原崇文先生、京都大学皮膚科学 神戸直智先生に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis* 2020;9:annrheumdis-2020-217320.
- 2) Chiu B, Chan J, Das S, et al. Pediatric sarcoidosis: a review with emphasis on early onset and high-risk sarcoidosis and diagnostic challenges. *Diagnostics* 2019;9:160.
- 3) Emaminia A, Nabavi M, Mousavi Nasab M, et al. Central nervous system involvement in Blau syndrome: a new feature of the syndrome? *J Rheumatol* 2007;34:2504-2505.
- 4) Ravdin LD, Katzen HL, Jackson AE, et al. Features of gait most

- responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:455-461.
- 5) Bovonsunthonchai S, Witthiwej T, Ngamsombat C, et al. Effect of spinal tap test on the performance of sit-to-stand, walking, and turning in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nagoya J Med Sci* 2018;80:53-60.
- 6) Jindal AK, Pilia RK, Suri D, et al. A young female with early onset arthritis, uveitis, hepatic, and renal granulomas: a clinical tryst with Blau syndrome over 20 years and case-based review. *Rheumatol Int* 2021;41:173-181.
- 7) Kanazawa N. Clinical features of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis and associating CARD15/NOD2 gene mutations. *Jpn J Clin Immunol* 2007;30:123-132.
- 8) van Rooijen JM, Mijnhout GS, Aalders TTA, et al. Hydrocephalus, a rare manifestation of sarcoidosis. *Clin Pract* 2011;1:e66.
- 9) McKeever A, Cox A, Garnett M, et al. Hydrocephalus as the first presenting symptom of neurosarcoidosis in two patients: a diagnosis more forthcoming in the context of systemic disease. *BMJ Case Rep* 2019;12:e229903.
- 10) Nakayasu H, Shirai T, Tanaka Y, et al. Neurosarcoidosis presenting with obstructive hydrocephalus successfully treated with endoscopic third ventriculostomy. *Intern Med* 2019;58:105-108.
- 11) Kisaarslan Ap, SÖzeri B, Şahin N, et al. Blau syndrome and early-onset sarcoidosis: a six case series and review of the literature. *Arch Rheumatol* 2020;35:117-127.
- 8) van Rooijen JM, Mijnhout GS, Aalders TTA, et al.

Abstract

A case of hydrocephalus during the course of sporadic Blau syndrome

Akiko Deguchi, M.D.¹⁾, Tomoo Mano, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Naoki Iwasa, M.D.¹⁾,
Maki Ozaki, M.D.¹⁾, Kenta Nakase, M.D.³⁾, Nobuo Kanazawa, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Kazuma Sugie, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Nara Medical University

²⁾ Department of Rehabilitation Medicine, Nara Medical University

³⁾ Department of Neurosurgery, Nara Medical University

⁴⁾ Department of Dermatology, Hyogo College of Medicine

Blau syndrome (BS) is a rare granulomatous inflammatory disease presenting in early childhood as dermatitis, arthritis, and uveitis. Here, we describe a case of hydrocephalus in a patient with sporadic BS. A 36-year-old female, with mutations in the *NOD2* gene on chromosome 16, who had been diagnosed with BS at the age of 19 years, had visual impairment and required support when walking for a long time. She was admitted to our hospital due to deterioration in her walking ability and an inability to stand by herself. We diagnosed an obstructive hydrocephalus based on head MRI. The aqueductal stenosis and obstructive hydrocephalus associated with granulomatous lesions were considered in this case. After third ventricle fenestration, her standing movement and walking improved immediately.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:692-695)

Key words: Blau syndrome, hydrocephalus, sarcoidosis, gait disturbance