

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

“ベーチェット病でみられた脳脊髄液減少症の視野変化”

蕪城俊克（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、西村花音（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）、小橋川 剛（自治医大さいたま医療センターリウマチ膠原病科）、高橋 浩一（国際医療福祉大学山王病院 脳神経外科）、梯 彰弘（自治医科大学附属さいたま医療センター眼科）

研究要旨

原因不明の視野・視力障害を繰り返し神経ベーチェット病を疑ったが、最終的に脳脊髄液減少症と診断した1症例の視野変化について報告する。症例は25歳女性。前医で両眼虹彩炎、視神経乳頭の発赤腫脹、蛍光眼底造影でシダ状リークを認めた。HLA-B51陽性であり、4主症状と1副症状（関節炎）からベーチェット病完全型と診断した。3週間後右眼矯正視力(0.5)と視力低下し、耳側半盲が出現したが、視野欠損は3日後に消失した。当院初診時矯正視力両眼(1.2)、ぶどう膜炎はインフリキシマブ治療で沈静化していた。しかし初診9ヶ月目に両眼眼痛、右眼の鼻側半盲が出現。両眼矯正視力(0.15)に低下。限界フリッカー値は正常から軽度低下。頭部造影MRIは異常なく、視力低下の原因は不明であった。視野狭窄はその後両眼性の求心性視野狭窄となり、徐々に狭窄は悪化、視力・視野障害はその後1年間持続した。神経ベーチェット病は髄液中IL6低値から否定的であった。別病院で脳脊髄液減少症が疑われ、硬膜外生理食塩水注入療法を施行したところ、両眼矯正視力(0.5)に改善し、脳脊髄液減少症と診断された。その後、硬膜外自己血注入療法を2回施行され、両眼矯正視力(1.2)、視野も正常化した。本症例での脳脊髄液減少症とベーチェット病の関連性は不明だが、脳脊髄液減少症は多彩な視野障害を起こし、神経ベーチェット病との鑑別が必要となりうる。

A. 研究目的

ベーチェット病は口腔内アフタ、ぶどう膜炎、外陰部潰瘍、皮膚症状を主症状とする原因不明の難治性全身性炎症性疾患である。ベーチェット病患者では男性の約47%、女性の28%にぶどう膜炎がみられる¹⁾。ベーチェット病に伴うぶどう膜炎は急性増悪（眼炎症発作）と寛解を繰り返すことが特徴で、適切な治療を行わないと徐々に黄斑変性や視神経萎縮となり、不可逆的な視機能障害に至る可能性がある。しかし近年はTNF阻害薬などの免疫療法の進歩に伴い、以前のような重

症のぶどう膜炎症例は減少傾向にある²⁾。一方、神経ベーチェット病はベーチェット病の約10-21%に合併し³⁾、臨床的に急性型と慢性進行型に分類される¹⁾。神経ベーチェット病の眼症状は比較的稀であるが、神経ベーチェット病217例中29例(13%)にみられ、そのうち23例(79%)に視野障害がみられたと報告されている⁴⁾。

今回、はベーチェット病ぶどう膜炎の経過中に原因不明の視野・視力障害を繰り返し、神経ベーチェット病との鑑別に苦慮した一例を経験した。その視野変化と治療経過について報告する。

B. 研究方法

該当症例について、診療録より患者の臨床経過、治療内容について後ろ向きに調査した。視野検査についてはハンフリー視野検査、Goldmann 視野検査を適宜使用した。

なお本研究に関しては、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会において学会発表・論文発表に関する承認を得た上で、患者から書面による同意を得ている。

C. 研究結果

症例

患者: 25 歳, 女性.

主訴: 両眼の充血.

現病歴: X 年 4 月に右眼充血で近医受診。両眼に前房内炎症と視神経乳頭の発赤、右眼に fibrin 析出を認め、両眼ぶどう膜炎と診断され、0.1%ベタメタゾン点眼で軽快した。

しかし2ヵ月後に両眼虹彩炎が再発したため、東京大学附属病院眼科を受診。初診時矯正視力両眼 1.2。前房内セル 1+、微塵様角膜後面沈着物、隅角結節を認めた。眼底は両眼視神経乳頭の発赤腫脹と雪玉状混濁を認めた。蛍光眼底造影ではシダ状リークと視神経乳頭過蛍光を認めた。

HLA 検査で HLA-B51 陽性であり、全身所見で4つの主症状(口腔内アフタ、ぶどう膜炎、陰部潰瘍、皮膚病変)と1つの副症状(関節炎)を認めたため、ベーチェット病完全型と診断した。

東京大学医学部附属病院での初診から3週間後に右眼の視力低下、視野障害を自覚。右眼矯正視力 0.5, 右眼は外側半分の視野が欠損した状態であった(図 1)。頭部造影 MRI 検査では異常は認めなかった。3 日後には右眼の半盲は自然消失したが、右眼の視力低下は持続し、矯正視力 0.5 が持続した。4ヶ月後に TNF 阻害薬であるインフリキシマブが内科で導入され、以降ぶど

う膜炎は再発しなくなった。その後、自治医科大学附属さいたま医療センターに紹介となった。

当科初診時の矯正視力は両眼 1.2。両眼前房内炎症所見はなく、両眼視神経乳頭の発赤のみがみられた。既往歴として、入浴後の頭痛、僧帽弁閉鎖不全症、小児喘息、突発性難聴があった。家族歴には特記すべき事項はなかった。

当科受診から約 9 か月後、今度は左眼眼痛とともに矯正視力が 0.15 に低下。3週間後には右眼にも眼痛が出現して視力低下し、両眼矯正視力 0.1 から 0.15 まで低下した状態がその後 1 年間持続した。中心フリッカー値は両眼とも正常から軽度低下(25~35Hz)の状態が続いた。頭部造影 MRI では視神経の造影効果は認めず、視神経炎は否定的であり、視力低下の原因は不明であった。

その後の Goldmann 視野検査の経過を図 2 に示す。最初は左眼の鼻側の半盲だったのだが、その後両眼性に全体的な視野狭窄、感度低下が徐々に進行した。内科で PSL20mg に増量したが、効果はなかった。また神経ベーチェット病を疑い、髄液検査を行ったが髄液中 Interleukin-6 の上昇は認めなかった。

視力低下の原因が分からないまま経過観察が約 1 年間持続したが、その間視力低下および視野狭窄に変化がみられなかった。両眼視力低下してから 12 ヶ月後、20XX+3 年 6 月に患者さん自身がインターネットで調べて自分は脳脊髄液減少症ではないかと考え、山王病院脳神経外科を受診された。診断目的で硬膜外生理食塩水注入療法(以下、生食パッチ)を施行したところ、2 日後には両眼矯正視力が 0.5 に改善がみられたため、脳脊髄液減少症と診断された。その後より有効性の高い、硬膜外自己血注入療法(以下、ブラッドパッチ)1 回目を施行された。ブラッドパッチ後、速やかな視力と視野の回復がみられ、両眼矯正視力は 1.2 まで回復した。しかし、その後徐々に視力低下し、4ヶ月後には両眼 0.04 にまで視力低

下した。そこでX+4年3月に2回目のブラッドパッチを施行。矯正視力は1.2まで回復した。2回目のブラッドパッチ後にも、1回目と同様、すみやかに視野が正常化した(図3)。その後経過観察を続けている。

D 考察

脳脊髄液減少症とは、脳脊髄液が減少状態になるために脳が下垂して、特に起立時に神経や血管が牽引され頭痛をはじめとする様々な症状が出現する疾患である^{5,6)}。症状として頭痛、全身倦怠、視力・視野障害、聴力障害、自律神経障害、精神神経症状、歩行障害などがある⁷⁾。臥位によって急速に緩和される起立性頭痛を呈する患者の鑑別として、脳脊髄液減少症を鑑別に挙げる必要がある。⁸⁾原因としては、特発性、腰椎穿刺後や脳室-腹腔シャント後などの医原性、交通事故、転倒、しりもちなどの外傷性がある⁵⁾。

画像所見(脊髄MRI/MRミエログラフィーやCTミエログラフィーなど⁹⁾)、硬膜外生理食塩水注入試験・安静臥床・輸液治療での自覚症状の改善の有無、他鑑別疾患の除外を確認した上で診断される⁷⁾。つまり、画像所見だけではなく臨床所見・治療効果から総合的に判断される疾患である。

脳脊髄液減少症と診断された28例の眼症状について検討した報告では、自覚症状は眼痛(71.4%)、ピントが合わない(60.7%)、複視などが多く、矯正視力の低下を確認した症例は28例中8例であった。また視野欠損を確認した症例は、20症例中6例であり、そのうち3例は求心性視野狭窄、3例は視神経低形成や緑内障による視野狭窄であった⁹⁾。

眼科的な自覚症状の出現時期は、外傷などの発症機序から一か月未満が約3割であり、1年以内に発症する症例が多いが、数年してからの発症症例もあるとされている⁹⁾。

治療としては安静臥床、輸液点滴治療、硬膜

外生理食塩水注入療法、硬膜外自己血注入療法、フィブリン硬膜外注入などがある。硬膜外圧を上昇させることで髄液圧と硬膜外圧の格差を減少させ、髄液の自然吸収量を低下させることで、髄液の減少に伴う症状を改善させることを期待する⁹⁾。眼症状の多くは硬膜外自己血療法などにより改善する、との報告もある⁸⁾。

本症例では1回目には右眼の半盲、2回目には左眼の半盲がみられ、それは徐々に両眼性視野狭窄となって約1年持続した。生食パッチをやったところ視野が回復したが、再び両眼性視野狭窄となったため、ブラッドパッチを2回行って、そのたびに視野は回復している。脳脊髄液減少症の視野狭窄は両眼性求心性視野狭窄の頻度が高い^{9,10)}とされているが、本症例のように片眼性や半盲の形をとることもあるので注意が必要である。

E. 結論

今回、ベーチェット病ぶどう膜炎に脳脊髄液減少症による視覚障害を繰り返した症例を経験した。本症例がベーチェット病を契機に発症したかは不明であるが、神経ベーチェット病との鑑別として脳脊髄液減少症の可能性も考える必要があると考えられた。

引用文献

- 1) 日本ベーチェット病学会. ベーチェット病診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京, 2020, pp1-187.
- 2) Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, et al. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269.
- 3) Ishido T, Horita N, Takeuchi M, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results

from Japanese nationwide registration. Rheumatology (Oxford). 56(11):1918-1927, 2017.

4) Alghamdi A, Bodaghi B, Comarmond C, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease. Br J Ophthalmol. 103(1):83-87, 2019.

5)篠永正道:低髄液圧症候群/脳脊髄液減少症. 神経眼科 22: 56-60, 2005

6)高橋浩一ら:髄液循環かあらみた髄液減少症. 脊椎脊髄ジャーナル 28: 743-749, 2015

7)脳脊髄液減少症ガイドライン作成委員会:脳脊髄液減少症ガイドライン2007. メディカルビュー社, 2007, pp15-18

8) Pattichis AA, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. J Clin Neurosci. 2016 Dec;34:39-43.

9) 山上明子ら:脳脊髄液減少症症例の眼症状の検討. 神経眼科 38: 162-171, 2021

10) Pilo-de-la-Fuente B, Gonzales Martin-Moro J, et al: Concentric visual field defect related to spontaneous intracranial hypotension. Int Ophthalmol 33: 583-587, 2013

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 8 件
原著論文による発表 2 件
それ以外 (レビュー等) の発表 5 件

1. 論文発表

原著論文

1. 蕪城 俊克. 第 123 回日本眼科学会総会評議員会指名講演 II 難治性眼疾患への挑戦. 眼内炎症性疾患の病態解明に向けて. 日眼会誌 124(3):220-246, 2020.

2. 関 沙織, 田中 理恵, 蕪城俊克, 小前 恵子, 中原 久恵, 伊沢 英知, 白濱 新多朗, 曾我 拓嗣, 高本 光子, 相原 一. 炎症性腸疾患に伴う眼炎症をきたした 12 例の検討. 臨床眼科 74(5):589-594, 2020.

著書・総説

1. 後藤 浩、石原麻美、岩田大樹、大黒伸行、大野重昭、岡田アナベルあやめ、蕪城 俊克、鴨居功樹、河越龍方、川島秀俊、北市伸義、慶野 博、毛塚剛司、酒井勉、澁谷悦子、園田康平、高瀬 博、竹内正樹、竹内 大、南場研一、山根敬浩. 眼病変 CQ. 診断・治療のクリニカルクエスチョン (CQ) と推奨文、推奨度、解説. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 75-98, 2020

2. 蕪城俊克. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 ベーチェット病. 日本医事新報 5040:38, 2020

3. 蕪城俊克. 眼科鑑別診断の勘どころ. ぶどう膜炎で硝子体混濁をきたすもの. OCULISTA 84:136-140, 2020

4. 蕪城俊克. 【眼科イメージング 2020Q&A】網膜・硝子体 ぶどう膜炎 Behcet 病のイメージングによる診断法について教えてください. あたらしい眼科 37 臨増:185-189, 2020.

5. 蕪城俊克. 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】眼科領域 非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. クリニシア ン 67(11-12): 1141-1145, 2020.

1. 学会発表

1. 蕪城俊克. 眼炎症疾患の最近の進歩ー全身治療の進歩ー. 第 124 回日本眼科学会総会, サブスペシャリティサンデー 9, SS09-4, 2020 年 4 月 27 日-5 月 10 日 (Web 開催)

2. 蕪城俊克. インストラクションコース 42 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー 症例 2 悪性リンパ腫との鑑別が必要なびまん性硝子体混濁を伴うぶどう膜炎. 第 74 回日本臨床眼科学会 2020/10/17

3. 竹内大, 南場研一, 蕪城俊克, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第 74 回日本

臨床眼科学会. 2020

4. ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの策定.:竹内正樹, 河越龍方, 澁谷悦子, 山根敬浩, 石原麻美, 岩田大樹, 鴨居功樹, 慶野 博, 毛塚剛司, 酒井勉, 大黒伸行, 岡田アナベルあやめ, 川島秀俊, 園田康平, 高瀬 博, 北市伸義, 南場研一, **蕪城俊克**, 竹内 大, 大野重昭, 後藤 浩, 水木信久:第125回日本眼科学会総会(2021.04)大阪. 口頭.
5. 竹内 大, 南場研一, **蕪城俊克**, 毛塚剛司, 園田康平. 症例から学ぶ ぶどう膜炎診療のストラテジー「インストラクションコース 11」 第 75 回日本臨床眼科学会、福岡・Web、2021/10/28-31、国内、口頭
6. 南場研一、**蕪城俊克**、鶴我英知、小川洋平、岩下恵理、後藤 浩. 非感染性ぶどう膜炎患者251例を対象としたアダリムマブの市販後調査報告、フォーサム2021仙台、仙台・Web、2021/7/23-25、国内、口頭
7. 南場研一、高瀬 博、臼井嘉彦、新田文彦、丸山和一、楠原仙太郎、竹内正樹、安積 淳、柳井亮二、金子 優、長谷川英一、中井 慶、鶴我英和、守田和央、**蕪城俊克**. VKH病及び眼サルコイドーシス再燃時における全身ステロイド薬の使用実態調査、第125回日本眼科学会総会、大阪・Web、2021/4/8-11国内、口頭
8. 竹内大, 南場研一, **蕪城俊克**, 毛塚剛司, 園田康平, 水木信久. 症例から学ぼうぶどう膜炎の診療ストラテジー. 第 76 回日本臨床眼科学会. 2022

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 9 件
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

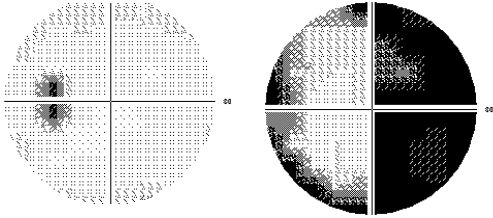
1.論文発表
原著論文

1. Shirahama S, **Kaburaki T**, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, Kawashima H, Aihara M. The Relationship between Fluorescein Angiography Leakage after Infliximab Therapy and Relapse of Ocular Inflammatory Attacks in Ocular Behçet's Disease Patients. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(8):1166-1170.
2. Kitano M, Tanaka R, **Kaburaki T**, Nakahara H, Shirahama S, Suzuki T, Komae K, Aihara M. Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Mar 12:1-7.
3. Fukunaga H, **Kaburaki T**, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. Sci Rep. 2020 ;10(1):2783.
4. **Kaburaki T**, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, Izawa H, Komae K, Takamoto M, Soga H, Aihara M. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. Jpn J Ophthalmol. 2020;64(2):150-159.
5. Louthrenoo W, Kasitanon N, Pathanapitoon K, Wangkaew S,

- Kuwata S, Nishi A, **Kaburaki T**, Tanaka R, Takeuchi F. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):247-255.
6. Shirahama S, **Kaburaki T**, Takada S, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparison of visual field defect progression in secondary Glaucoma due to anterior uveitis caused by three types of herpes viruses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):639-645.
 7. Nakahara H, **Kaburaki T**, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behçet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):262-269. doi: 10.1080/09273948.2018.1559928.
 8. Zhou HP, Tanaka R, **Kaburaki T**. Multidisciplinary Diagnostic Approach in Intraocular Lymphoma Featuring Pseudohypopyon: Case Series and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Sep 23:1-6. doi: 10.1080/09273948.2020.1815796. Online ahead of print.
 9. Namba K., Takase H., Usui Y., Nitta F., Maruyama K., Kusuhara S., Takeuchi M., Azumi A., Yanai R., Kaneko Y., Hasegawa E., Nakai K., Tsuruga H., Morita K., **Kaburaki T.**: Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*;66(2):130-141, 2022.
- 著書・総説
なし
2. 学会発表
1. Terada Y, **Kaburaki T**, Takase H, Nakano S, Goto H, Inoue Y, Maruyama K, Miyata K, Namba K, Sonoda KH, Kaneko Y, Numaga J, Mochizuki M. A multi-center retrospective study on clinical characteristics of herpetic anterior uveitis in Japan. ARVO2020 annual meeting. Baltimore, USA. 2020.5.4
 2. Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Ishihara M, Iwata D, Kamoi K, Keino H, Kezuka T, Sakai T, Ohguro N, Okada AA, Kawashima H, Sonoda K, Takase H, Kitaichi N, Namba K, **Kaburaki T**, Takeuchi M, Ohno S, Goto H, Mizuki N. Development of Japanese Guidelines for the Treatment of Ocular Behçet's Disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease; Jul, 2022; Athens.
- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図 1 : 東京大学医学部附属病院での初診から 3 週間後の右眼視野狭窄

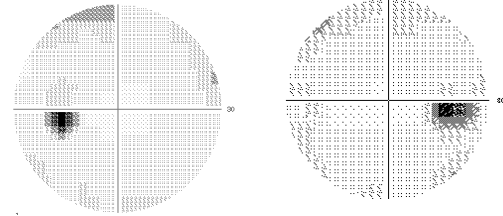
a) 20XX/7/27



左眼(1.2)

右眼(0.5)

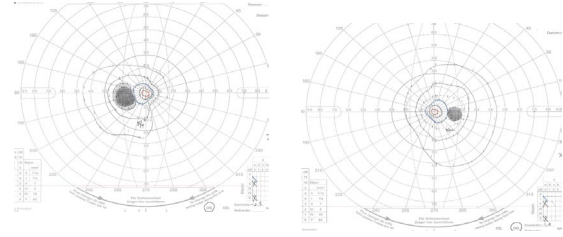
b) 20XX/7/30



左眼(1.2)

右眼(0.5)

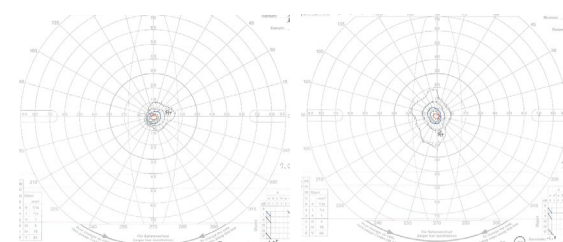
c) 20XX+3/3/10



左眼(0.15)

右眼(0.1)

d) 20XX+3/9/8



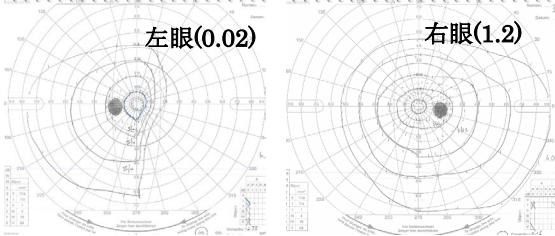
左眼(0.1)

右眼(0.1)

図 3 : 2 回目のブラッドパッチ (20XX+4/3/7) 前後の視野

図 2 : Goldmann 視野検査の経過

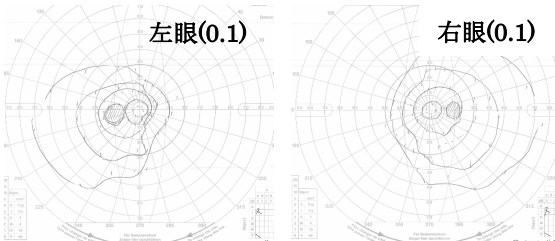
a) 20XX+2/6/2



左眼(0.02)

右眼(1.2)

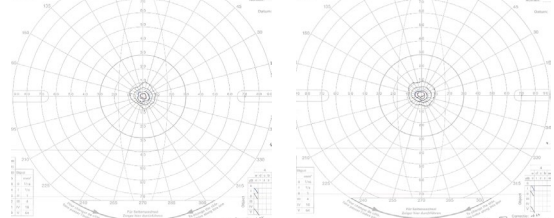
b) 20XX+2/7/1



左眼(0.1)

右眼(0.1)

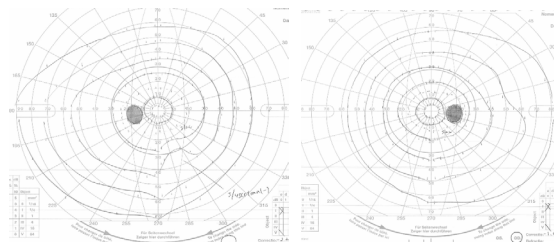
a) 20XX+4/1/26



左眼 (0.04)

右眼 (0.03)

b) 20XX+4/3/11



左眼 (1.2)

右眼 (1.2)