

## 症例報告 (第7回若手奨励賞受賞論文)

### 神経根障害で発症した神経サルコイドーシスの一例

矢野 祖<sup>1)</sup>, 西條 敦郎<sup>2)</sup>, 近藤 真代<sup>2)</sup>, 河野 弘<sup>2)</sup>, 豊田 優子<sup>2)</sup>,  
柿内 聡司<sup>2)</sup>, 岸 潤<sup>2)</sup>, 埴淵 昌毅<sup>2)</sup>, 古川 貴大<sup>3)</sup>, 藤田 浩司<sup>3)</sup>,  
西岡 安彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 呼吸器・膠原病内科

<sup>3)</sup>同 神経内科

(平成24年6月27日受付) (平成24年8月8日受理)

症例は52歳女性。4月中旬より左側胸部のしびれが出現, その後両側胸部から腰背部の疼痛, 関節痛も出現し両下腿に結節性紅斑もみられるようになった。疼痛が悪化し, 前医での胸部CTで縦隔リンパ節腫脹を認めたことから, サルコイドーシスが疑われ当科に紹介となった。肺・皮膚生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシスと診断した。疼痛に関しては筋電図・神経診察から神経根障害が示唆された。胸椎MRIでは有意な病変を認めず, 髄液検査で細胞数増加や蛋白,  $\beta_2$ -ミクログロブリンの上昇と神経サルコイドーシスに矛盾しない所見を認め, 神経根障害型神経サルコイドーシスと診断した。プレドニゾン治療により疼痛の改善を認めたが, 漸減中に再燃したためメソトレキセートを併用し, その後疼痛は消失した。

サルコイドーシスは非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫形成を特徴とする原因不明の疾患で, 神経サルコイドーシスはサルコイドーシスの約5-10%にみられるまれな病態である。神経サルコイドーシスはその約半数が神経症状のみで発症し, 非常に多彩な神経症状を呈することから, 他疾患との鑑別が困難な例が少なくない。

今回, 腰痛・両下肢関節痛を主訴に神経サルコイドーシスと診断された症例を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。

### 症 例

症例: 52歳, 女性

主訴: 腰背部～両側胸部の疼痛・両下肢関節痛

既往歴: 糖尿病, 腎結石, 甲状腺機能低下症

現病歴: 4月中旬から左側胸部のしびれが出現, その後, 腰背部～両側胸部の疼痛と両足関節の腫脹, 疼痛が出現した。5月初旬からは上記に加え両膝関節痛も伴うようになり当院に紹介, 両下腿結節性紅斑様皮疹を認めた。6月になり腰背部～両側胸部の疼痛が増悪し前医を再受診, 胸部CTで縦隔リンパ節腫大を指摘され, サルコイドーシスによる関節病変が疑われ精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 身長156.7cm, 体重51.7kg, 体温36.5℃, 脈拍75回/分・整, 血圧113/76mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 頸部リンパ節触知せず, 呼吸音正常, 心雑音なし前腕, 下腿の両側に淡紅色の疼痛性皮下結節を認め, 両足関節・両膝関節の腫脹・圧痛を認めた。神経診察では乳頭レベル (Th4) の体幹領域に締め付けられるような疼痛を認め, 同レベルを中心に触覚・冷覚の低下を認めた。

血液検査所見(表1): IgG 1714mg/dl, ACE 33.7IU/ml, リゾチーム14.4 $\mu$ g/mlと上昇を認めた, 血清Ca 9.4mg/dl, 尿中Ca 24.2mg/dlと正常であり, ツベルクリン反応は中等度陽性であった。

表1：血液・尿検査所見

■血液検査			・免疫グロブリン・補体・自己抗体		
・血算					
WBC	5.0	X10 <sup>3</sup> /μl	IgG	1714	mg/dl
RBC	4.46	X10 <sup>6</sup> /μl	IgA	177	mg/dl
HGB	13.4	g/dl	IgM	133	mg/dl
HCT	39.9	%	C3	176	mg/dl
MCV	89.5	fl	C4	29	mg/dl
MCH	30.1	pg	RF	<10	IU/ml
MCHC	33.7	%	LE テスト	陰性	
RDW	13.4		ANA 定量	80	倍
PLT	199	X10 <sup>3</sup> /μl	CH50	61	U/ml
・生化学			免疫複合体	<1.5	μg/ml
GOT	16	U/l	抗 RNP 抗体	陰性	
GPT	12	U/l	抗 Sm 抗体	陰性	
LDH	200	U/l	抗 SS-A 抗体	陰性	
ALP	178	U/l	抗 SS-B 抗体	陰性	
γ-GTP	31	U/l	抗 ds-DNA 抗体	10 IU/ml 未満	
CK	42	U/l	PR3-ANCA	10 未満	
BUN	11	mg/dl	MPO-ANCA	10 未満	
Cre	0.56	mg/dl	ACE	33.7	IU/ml
NA	135	mEq/l	抗 CCP 抗体	0.8	U/ml
K	3.6	mEq/l	赤沈30分	7	mm
CL	100	mEq/l	赤沈60分	20	mm
CA	9.4	mg/dl	赤沈120分	41	mm
FE	73	μg/dl	■尿検査		
UIBC	224	μg/dl	β2ミクログロブリン	923.7	μg/l
HbA1C	7.2	%	NAG	33.9	U/l
フェリチン	53	ng/ml	尿中 Ca	24.2	mg/dl
CRP	0.07	mg/dl	■ツベルクリン反応		
TSH	8.36	μU/ml	8×10		
FT3	2.9	pg/ml	8×10		mm
FT4	1.01	ng/dl	→中等度陽性		
抗サイログロブリン抗体	1857.0	IU/ml			
抗 TPO 抗体	>600	IU/ml			
リゾチーム	14.4	μg/ml			

心電図：洞調律，HR 70bpm，正常軸，ST-T 変化なし，房室ブロックや不整脈は認めなかった。

心臓超音波検査：EF63%と左室収縮能は保たれ，壁運動障害や心室中隔基部の菲薄化は認めなかった。

胸部 X 線（図1）：両側肺門部リンパ節腫脹を認めた。

胸腹部造影 CT（図2）：両側肺門，縦隔リンパ節腫脹を認めた。肺野には明らかな異常陰影を指摘できなかった。

FDG-PET-CT（図3）：縦隔，両側肺門のリンパ節に SUVmax 24.4までの強い集積亢進を認めた。

ガリウムシンチ（図4）：右鎖骨上窩，縦隔，両側肺門部に強い集積亢進を認めた。

入院後経過：気管支鏡検査では右上葉枝・左主気管支に網目状毛細血管怒張を認めた。気管支肺胞洗浄液の所見は総細胞数 $1.3 \times 10^5$ /ml，肺胞マクロファージ77%，リンパ球23%とリンパ球の増加を認めた。CD4/CD8比は9.73と上昇していた。一般細菌および抗酸菌培養は共に

陰性であった。右肺下葉から採取した経気管支肺生検組織で多核巨細胞を含む非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた（図5a）。右下腿結節性紅斑部より採取した皮膚生検



図1：胸部 X 線所見。両側肺門部リンパ節腫脹を認めた。

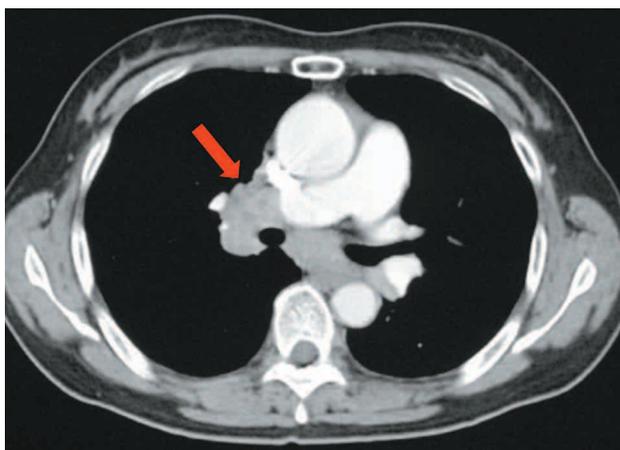


図2：胸腹部造影CT所見。両側肺門，縦隔リンパ節腫脹を認めた。肺野には明らかな異常陰影を指摘できなかった。

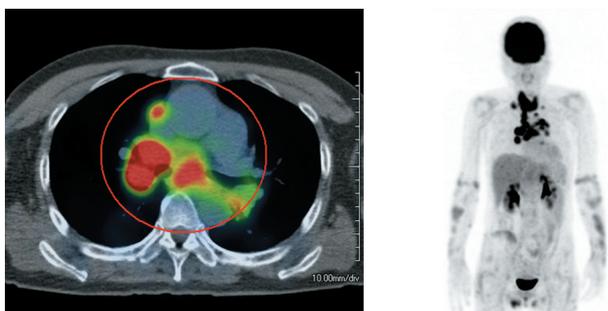


図3：FDG-PET-CT所見。縦隔，両側肺門のリンパ節に SUVmax 24.4までの強い集積亢進を認めた。

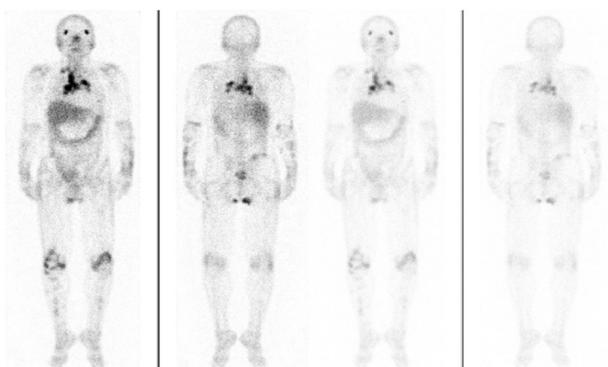


図4：ガリウムシンチ所見。右鎖骨上窩，縦隔，両側肺門部に強い集積亢進を認めた。

組織でも毛包周囲と皮下脂肪織に小型の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認め（図5 b），サルコイドーシス組織診断群の基準を満たしサルコイドーシスと確定診断した。また，諸検査から臓器病変として呼吸器系病変，皮

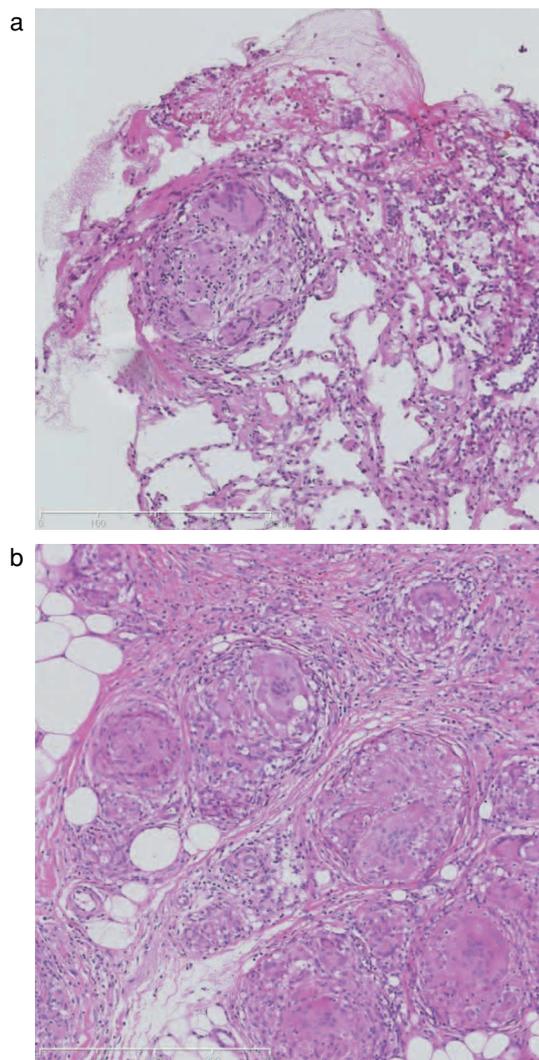


図5：生検病理組織所見。  
a) 右肺下葉，HE染色×10：多核巨細胞を含む非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。  
b) 右下腿結節性紅斑部皮膚，HE染色×10：毛包周囲と皮下脂肪織に小型の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認めた。

膚病変の他に関節病変（急性関節炎症状），眼病変（虹彩結節，隅角結節）を伴っていた。

疼痛の原因としては，筋電図検査で下肢感覚誘発電位の軽度延長と，脛骨F波の延長を認め，神経診察所見と合わせ胸髄Th4-5レベル近傍の脊髄ないし両側神経根病変が示唆された。胸椎造影MRIでは神経症状をきたす有意な病変を認めなかった（図6）。髄液検査では総細胞数，蛋白およびβ2-ミクログロブリンの上昇を認め，神経サルコイドーシスに矛盾ない所見であった。



図6：胸椎造影MRI所見（T2強調画像）。神経症状をきたす有意な病変を認めなかった。

ニューロパチーをきたす炎症性疾患，代謝性疾患および膠原病・感染症などの全身疾患を疑う所見を認めず，胸椎MRIでも頸椎症や脊髄疾患を疑う所見を認めなかったことからサルコイドーシス神経・筋臨床診断群の基準を満たし，神経根障害型神経サルコイドーシスと診断した。

神経サルコイドーシスに対し，プレドニゾロン50mg（1 mg/kg）/日の内服治療を開始した。治療開始1ヵ月後には疼痛はほぼ消失し，髄液総細胞数，蛋白， $\beta$ 2-ミクログロブリン値の低下も認め，プレドニゾロンを漸減し退院となった。プレドニゾロン20mg/日まで漸減した時点で疼痛の再燃を認め，メソトレキセート4 mg/週の併用療法を開始し疼痛は消失，現在プレドニゾロン6 mg/日まで漸減しているが症状の増悪なく経過している。

## 考 察

サルコイドーシスは若年と中年に好発する非乾酪性肉芽腫形成を特徴とする炎症性多臓器疾患である。本邦での有病率は平均で10万人対0.7とされ，神経サルコイドーシスはその5-10%にみられるまれな病態である<sup>1)</sup>。

神経サルコイドーシスの症候学的特徴として，その約半数が神経症状のみで発症するため，他疾患との鑑別が困難な例が少なくないことが挙げられ，全身性反応を伴わない孤立性神経サルコイドーシスも報告されている<sup>2)</sup>。神経サルコイドーシスの神経症状は中枢神経症状と末梢神経症状に大別されるが，非常に多彩な神経症状を呈することも診断を困難にしている一因である。表現型としては顔面神経麻痺が最も多く，両側性の顔面神経麻痺を診たときには鑑別診断に神経サルコイドーシスを挙げる

必要がある<sup>3)</sup>。

確定診断には組織診断が必要であるが，脊髄などの神経組織では生検のリスクが高く，施行が困難な例が多い。また，血清ACE上昇や脳脊髄液検査など，補助的な検査の感度は総じて70%程度と低く，髄液ACEの上昇，IgG indexの上昇，オリゴクローナルバンドの出現，CD4/CD8比の上昇なども感度は低い<sup>4)</sup>。画像検査としてガドリニウム造影MRIやガリウムシンチグラムは神経病変の検出には有用であるが疾患特異性は低く，神経組織の萎縮が生じるような晩期病変では造影されないことにも注意が必要である<sup>5)</sup>。

治療に関しては画一的なコンセンサスは得られていないが，中枢神経病変や進行性難治症例，自覚症状の強い症例が治療適応とされており，経口ステロイド薬（1 mg/kg/日）を6-8ヵ月間継続使用されることが多い<sup>6)</sup>。本症例でも診断後プレドニゾロン（1 mg/kg/日）による治療を行った。治療開始直後は疼痛のコントロールが困難であり，抗痙攣薬の併用を要したが徐々に疼痛は軽減した。プレドニゾロンを20mg/日まで漸減したところ疼痛の再燃がみられ，難治症例や再発症例に対してステロイドとメソトレキセートやシクロフォスファミドの併用療法の有用性が報告されていることから<sup>7)</sup>，メソトレキセートを併用し，著効した。また，最近では活動性サルコイドーシスに対するTNF- $\alpha$ 阻害薬（インフリキシマブ）の有効性が報告され<sup>8)</sup>，新たな治療法として注目されている。

治療効果判定の指標としては，臨床症状の他に脳脊髄液中のACEが有用であったという報告がなされている<sup>9)</sup>。本症例では診断時の脳脊髄液ではACEは低値であったが，脳脊髄液中の総細胞数，蛋白値， $\beta$ 2-ミクログロブリン値が疼痛の改善に伴って低下傾向を認めており，治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

神経サルコイドーシスの長期予後に関しては十分な検討がなされていないが，中枢神経病変に関しては2/3以上が治療反応性であるとされる一方で，その死亡率は10%前後と他臓器病変の約2倍と高率であることも報告されている<sup>10)</sup>。サルコイドーシスの神経・筋病変は他の臓器病変に比して発症から短期間で不可逆的な変化が生じる可能性も示唆されていることから，予後の改善には早期診断・治療が重要であると考えられる。原因不明の

神経症状を呈する症例では神経サルコイドーシスの可能性を考慮し、画像検査や神経生理学的検査に加え全身病変の検索が早期診断に重要であると考えられた。

#### まとめ

神経サルコイドーシスはサルコイドーシスの約5-10%にみられるまれな病態である。多彩な神経症状を呈するが、神経組織の生検による確定診断が困難であることから、他臓器でのサルコイドーシスの診断が重要である。疼痛・関節痛をきたす症例の鑑別疾患として、神経サルコイドーシスを念頭に置く必要があると考えられた。

#### 文献

- 1) Morimoto, T., Azuma, A., Abe, S., Usuki, J., *et al.*: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.*, **31**: 372-379, 2008
- 2) Lidar, M., Dori, A., Levy, Y., Lidar, Z., *et al.*: Sarcoidosis Presenting as 'Corset-like' Myelopathy: A Description of Six Cases and Literature Review. *Clinic. Rev. Immunol.*, **38**: 270-275, 2010
- 3) Stern, B. J., Krumholz, A., Johns, C., Scott, P., *et al.*: Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch. Neurol.*, **42**: 909-917, 1985
- 4) Gascón-Bayarri, J., Mañá, J., Martínez-Yélamos, S., Murillo, O. J., *et al.*: Neurosarcoidosis: Report of 30 cases and a literature survey. *Eur. J. Intern. Med.*, **22**: e125-132, 2011
- 5) Pickuth, D., Spielmann, R. P., Heywang-Kobrunner, S. H.: Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur. Radiol.*, **10**: 941-944, 2000
- 6) Hoitsma, E., Faber, C. G., Drent, M., Sharma, O. P.: Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neuro.*, **3**: 397-407, 2004
- 7) Lower, E. E., Broderick, J. P., Brott, T. G., Baughman, R. P.: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.*, **157**: 1864-1868, 1997
- 8) Santos, E., Shaunak, S., Renowden, S. A., Scolding, N. J.: Treatment of refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **81**: 241-246, 2008
- 9) Chan Seem, C. P., Norfolk, G., Spokes, E. G.: CSF angiotensin converting enzyme in neurosarcoidosis. *Lancet*, **1**: 456-457, 1985
- 10) Hoitsma, E., Sharma, O. P.: Neurosarcoidosis. *Eur. Respir. Mon.*, **32**: 164-87, 2005

## *A case of neurosarcoidosis with radiculopathy*

*Hajime Yano<sup>1)</sup>, Atsuro Saijo<sup>2)</sup>, Mayo Kondo<sup>2)</sup>, Hiroshi Kawano<sup>2)</sup>, Yuko Toyoda<sup>2)</sup>, Souji Kakiuchi<sup>2)</sup>, Jun Kishi<sup>2)</sup>, Masaki Hanibuchi<sup>2)</sup>, Takahiro Furukawa<sup>3)</sup>, Koji Fujita<sup>3)</sup>, and Yasuhiko Nishioka<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A 52-year-old woman was referred to our hospital for further examination of thoracolumbar pain. As dysesthesia at Th4 level was seen in neurological examination, thoracic radiculopathy or myelopathy was suspected. Blood examination showed elevated level of serum ACE and lysozyme. Lymphadenopathy was evident in bilateral hila and mediastina with marked FDG and Gallium accumulation in FDG-PET-CT and Gallium scintigraphy, respectively. The number of lymphocytes and the CD4/CD8 ratio were increased in the BALF. Histological findings of specimens obtained from the lung and the skin lesion revealed noncaseating epithelioid granuloma, which yielded the diagnosis of sarcoidosis. The cerebrospinal fluid examinations showed elevated level of cell counts, proteins and  $\beta$ 2-microglobulin. Taken together, she was diagnosed as neurosarcoidosis with thoracic radiculopathy. Her symptoms were improved with oral administration of prednisolone, but they were exacerbated when prednisolone dose was tapered to 20mg/day. Combined therapy of methotrexate and prednisolone was initiated, thereafter her symptoms disappeared completely.

Key words : neurosarcoidosis, radiculopathy, prednisolone, methotrexate