
症 例

中枢神経系限局性神経サルコイドーシスの 1 例

永田恭平¹⁾, 鈴木太郎²⁾, 佐藤雄一²⁾, 柴内一夫²⁾, 紺野 広³⁾

八戸赤十字病院 初期研修医¹⁾, 同脳神経外科²⁾, 同脳血管外科³⁾

Central nervous system sarcoidosis forming occupying mass lesions: a case report

Kyohei Nagata ¹⁾, Taro Suzuki ²⁾, Yuichi Sato ²⁾, Kazuo Shibantai ²⁾, Hiromu Konno ³⁾

1) Resident in Neurosurgery, 2) Department of Neurosurgery,

3) Department of Cerebrovascular Surgery, Hachinohe Red Cross Hospital

Key words : intracranial sarcoidosis, steroid therapy, open biopsy

Abstract

Objective: We reported a rare case of intracranial localized sarcoidosis.

Case presentation: A 48-year-old woman suffered from right hemiparesis. The symptoms gradually got worse after the onset and she was admitted into our hospital. A plain computed tomography (CT) revealed an isodensity mass with perifocal edema in the left frontal lobe. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showed a well-enhanced mass accompanied by dural tail signs in the same place. The enhanced mass was irregular and arborescent in shape and extended along the sulci. The open biopsy was performed and the frozen section suggested sarcoidosis involving the dura mater. A part of the lesion was removed and was histologically diagnosed as sarcoidosis. A gadolinium-enhanced MRI was performed to evaluate post-operative state at the next day and showed that about half of the mass lesion was removed. The gadolinium-enhanced MRI, however, showed that the mass of the lesion had increased in volume and had reached to the preoperative size 13 days after operation. Symptoms improved and radiological findings became unclear due to oral steroid therapy until three months after discharge. Perifocal edema and enhancement effected by the mass also disappeared. MRI showed that other new lesions appeared in regions of the brain other than the primary lesion one and a half years after surgery, and the oral steroid therapy was continuously given.

Conclusion: Removal of the lesion of localized neuro-sarcoidosis was not effective for mass reduction, but oral steroid therapy was effective. The open biopsy was necessary to make an early and exact diagnosis of sarcoidosis, because long-term and mass administration of the steroid may be needed for the sarcoidosis, and it may help to reduce severe side effects of steroid therapy.

Key words : sarcoidosis, central nervous system, open biopsy, enhanced mass, steroid therapy

I. 緒言

サルコイドーシスの発生機序は、いまだに詳細には解明されていないが、何らかの炎症反応を契機に類上皮細胞肉芽腫病巣が形成されると考えられている疾患である。サルコイドーシスは全身の種々の臓器で報告が有るが、主に両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚に病巣が形成される。頻度は少ないが、神経、筋、心臓、腎、骨、消化器などの臓器にも病巣は形成される¹⁾。サルコイドーシスの我が国の推定有病率は、人口10万対7.5～9.3であるが、末梢神経系も含めた神経系に発生するサルコイドーシスは、全サルコイドーシスの6.7%を占めると報告されている¹⁾。

中枢神経系に発生するサルコイドーシスは、結節が癒合した限局性の腫瘤性病変を形成、あるいは散在性の髄膜症様の所見を呈する。その内の多くは散在性結節性病変、髄膜症としての発症で、限局性病変は稀である²⁾。我々は、病巣部摘出手術後に短期間で腫瘤の再増大を来した頭蓋内限局性腫瘤形成型のサルコイドーシス症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症例

症例：48歳，女性

主訴：右上下肢脱力

既往歴：帝王切開，喘息，右尿管結石，右鼻涙管閉塞症，心室性期外収縮

現病歴：2013年6月21日，通勤中に右上下肢脱力を自覚し，当院脳神経外科を受診。頭部CT・MRIを施行。頭蓋内腫瘤性病変と顕著な脳浮腫が確認された。放射線学的診断では，数種類の肉芽腫形成性の疾患や血管炎が初期鑑別診断として挙げられた。通院にて，放射線学的，血清学的検査を追加したが確定診断は得られなかった。精査通院中，症候の変動があり，就業の継続は困難であった。抗脳浮腫対策としてデカドロン2 mg/dayの内服を1週間行った後，

開頭摘出術を目的に入院した。

現症：JCS:1，右不全片麻痺（MMT：上肢5-，下肢4），右下肢表在知覚鈍麻

頭部放射線学的所見：頭部CT（図1）では，

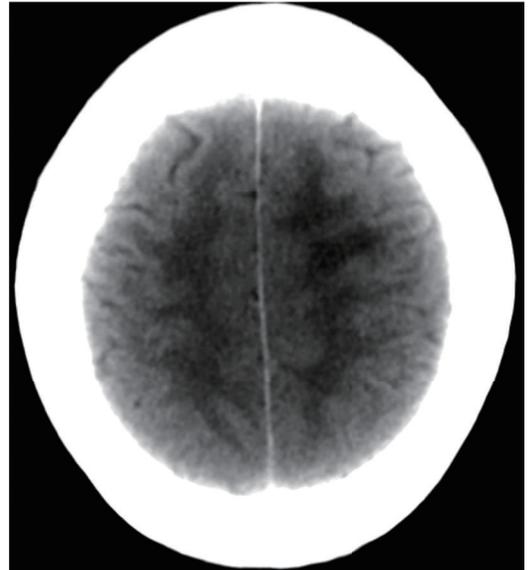


図1：Computed tomography image shows a mass lesion with perifocal edema in the left frontal lobe.

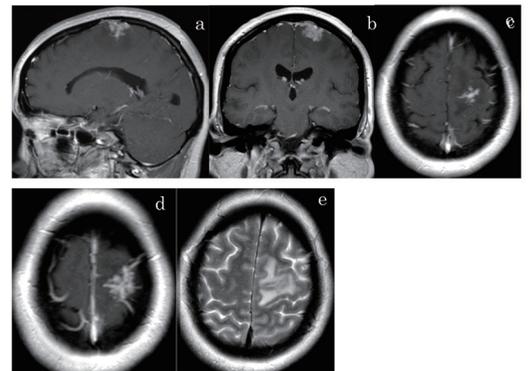


図2：Preoperative gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in the sagittal (a), coronal (b) and axial (c,d) section reveal a homogeneously enhanced mass lesion in the left frontal region. T2-weighted axial MRI (e) shows hyperintense lesions in precentral gyrus and superior frontal gyrus.

左前頭葉の iso. ~ hypodensity な mass lesion を周囲脳浮腫と考えられる low density area が囲んでいた。頭部造影 MRI T1 強調画像では、左前頭葉の上前頭回から中心前回を中心に、脳溝に沿って樹枝状に拡がり異常濃染される 27 × 26mm の mass と dural tail sign を認めた(図 2a,b,c,d)。この mass は拡散強調画像で軽度高信号を呈し、T2 強調画像ではこの mass 周囲の、脳浮腫と考えられる high intensity area が強調されていた(図 2e)。

血清学的精査(入院時): CRP; 0.43 mg/dl, Ca; 8.2 mg/dl, PTH; 50 pg/ml, RF; 6 IU/ml, ACE; 16.6 U/l, IgA; 167 mg/dl, IgG1; 586 mg/dl, IgG2; 347 mg/dl, IgG3; 42.1 mg/dl, IgG4; 8.0 mg/dl, PR3-ANCA; < 1.0 U/ml, MPO-ANCA; < 1.0 U/ml, 可溶性 IL-2R; 575 U/ML, クリオグロブリン定性; 陰性

呼吸器内科検査:

胸部 CT: 両側肺門部, 縦隔, 両顎下のリンパ節が腫大していた。肺野に散在する tiny-small nodules がみられた。

Gallium-67-citrate scintigraphy: 異常集積なし
気管支洗浄液培養; 口腔内常在菌のみ検出, 結核トリアージ; 陰性

ツベルクリン反応; 陽性

喀痰結核菌 DNA; 陰性

喀痰非結核性抗酸菌 (MAC-DNA); 陰性

眼科検査: サルコイドーシス眼病変を示す診断基準として挙げられている①肉芽腫性前部ぶどう膜炎, ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着, ③塊状硝子体混濁, ④網膜血管周囲炎および血管周囲結節, ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣, ⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫の6項目中2項目以上を有する場合には, サルコイドーシス眼病変を疑うが, これらの眼所見は呈していなかった。

循環器内科検査: サルコイドーシスを疑う徴候は①高度房室ブロック, ②心室中隔基部の菲薄

化, ③ Gallium-67 citrate シンチグラムでの心臓への異常集積, ④左室収縮不全(左室駆出率 50%未満)があり, この4項目中1項目以上を有する場合にサルコイドーシス心臓病変を疑うがこれらの心臓所見は認められなかった。

皮膚所見: 皮膚は異常所見を認めなかった。

入院後経過: 諸検査にて確定診断に到らず, 開頭頭蓋内腫瘍摘出術を施行した。

手術所見: Superior sagittal sinus を基部に硬膜を反転させると, 硬膜裏面に白色の 1-2 mm 大の粟粒状の構造物が集簇していた(図 3a)。クモ膜は白色調で透明性を欠き, Rolandic vein 周囲を中心に肥厚していた。クモ膜を切離すると, 血管周囲腔, 主に静脈の裏面の脳溝内に 1-2 mm 大の粟粒状の乳白色の構造物が集簇し, 脳溝に沿って樹枝状に展開し, 脳溝深部に入り込む形で進展していた(図 3b)。腫瘍の組織自体は軟らかく, 容易に採取出来たが, 脳回に対

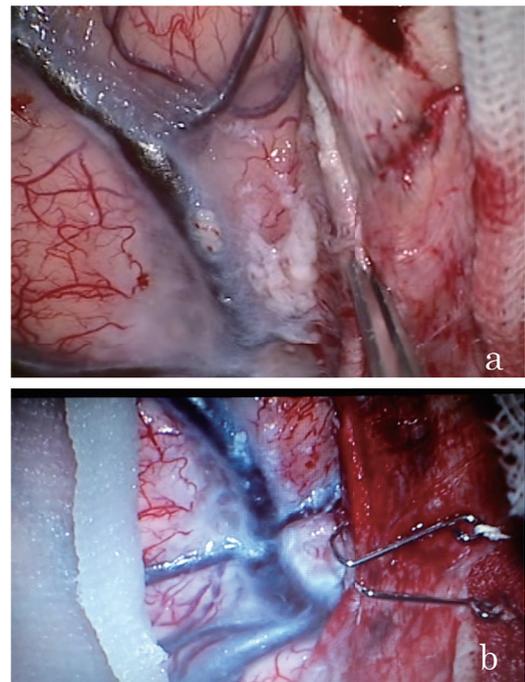


図3: Intraoperative findings reveal subdural granular lesions(a) and thickening of the arachnoid membrane around the Rolandic vein(b).

する圧排が無い程度の容量であった。術中凍結切片での病理診断で、サルコイドーシスと判明。脳実質に手術侵襲を及ぼさない様に部分摘出に留めた。

手術時、軟膜は、比較的保たれ、軟膜を tear した直下の脳皮質、および、腫瘍摘出直下の脳皮質はいずれも通常の色調を呈しており、手術顕微鏡下での観察では腫瘍の主体は、extra-axial に存在し、浸潤していないという印象であった。

病理所見：摘出組織には、乾酪壊死の無い類上

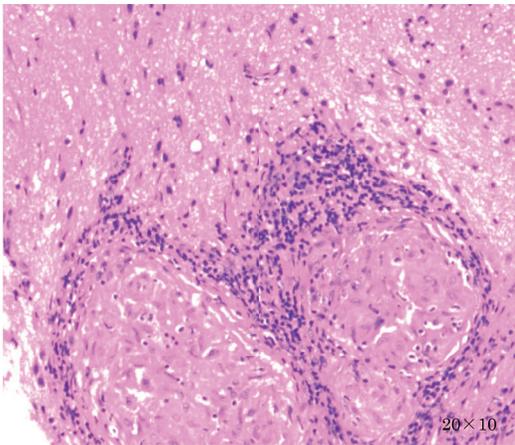


図 4 a

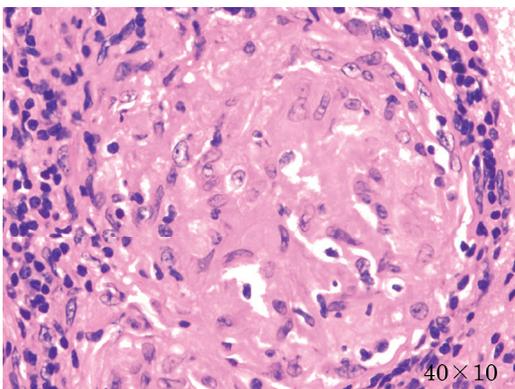


図 4 b :

Microscopic findings revealed non-caseating epithelioid cell granulomas involving the brain tissue. (H.E.stain, (a) $\times 200$ and (b) $\times 400$)

皮細胞肉芽腫が集簇していた。肉芽腫は一部脳実質に及んでいた。肉芽腫周囲には結合織増生があり、硝子様の部位も観察され、乾酪壊死ではないが、壊死部分を認めた。真菌、結核菌は確認できなかった(図 4a,b)。これらからサルコイドーシスと診断された。

術後経過：翌日の頭部造影 MRI では、腫瘍の

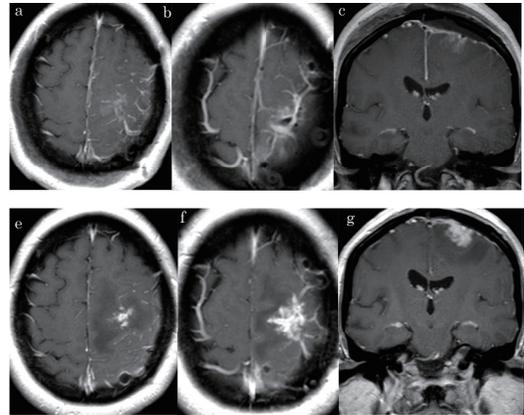


図 5 : Gadolinium-enhanced T1-weighted MR images of one day(a,b,c) and thirteen days(e,f,g) after operation. The remaining mass lesions increase in volume in Fig. e, f and g.

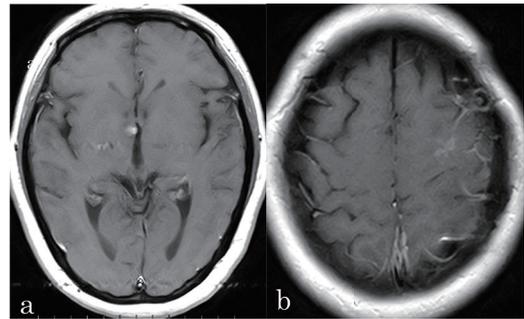


図 6 : Gadolinium-enhanced T1-weighted MR images after discharge. Axial section shows homogeneously enhanced mass lesions at the anterior nucleus of the right thalamus which newly appeared after discharge. It was recognized that sarcoidosis might disseminate in the brain or appear as de novo lesion (a). The recurrence or re-growing of sarcoidosis did not recognized in the left frontal lobe (b).

5割以上が摘出され、周囲脳浮腫も軽減していた(図5a,b,c)。術後、デカドロン2 mg/dayで内服治療を開始し、10日間で漸減中止した。術後13日目 頭部MRI(図5d,e,f)では摘出腔に、摘出前と同様の大きさまで腫瘍が再増大し、周囲脳浮腫の範囲も増大していた。デカドロン内服を6 mg/dayに増量した。治療は奏功し、徐々に腫瘍は縮小し、脳浮腫も軽減した。症状は画像所見の改善に並行して軽快していった。その後、軽微な症状の増悪寛解は繰り返したが、その都度、ステロイドを微増し、漸減して対応した。本症例でのステロイドの副作用は、10 kgの体重増加、軽度の肝機能増悪のみで、症候のコントロールは良好であった。当院から退院し転院後も症候のコントロールは良好であったが、退院1年後の頭部MRI(図6)で、右視床前核に5 mm径の腫瘍性病変を認め、サルコイドーシスが再発した可能性が示唆され、治療が継続された。

Ⅲ. 考 察

サルコイドーシス発生に関して、アクネ菌に対して過敏に細胞性免疫反応を有する人が、何らかの環境要因を契機に局所で異常増殖したアクネ菌を標的として、炎症反応が起こり、肉芽腫を形成しているのではないかという仮説がある³⁾。サルコイドーシス患者の病変部リンパ節から細菌として唯一アクネ菌が分離されたという報告³⁾があるためである。この仮説は他に発生機序に関する有力な仮説が無いために、今なお引用され、考察され続けている。本症例では、摘出標本中にアクネ菌は検出されなかった。他には、環境因子、遺伝素因などが、発生原因として考えられている⁴⁾。

肉芽腫を作るpromoterとしては、ケモカインが重要視されている。細胞内寄生菌に由来する抗原がT細胞に提示され、T細胞を活性化し、自己増殖させる。活性化T細胞はINF- γ を

産生し、マクロファージを活性化し、肉芽腫の形成を促進する。病変部のマクロファージは、IL-12, IL-15, IL-18など肉芽腫形成に重要なサイトカインを産生し、病変部に肉芽組織を形成させる。さらに、肉芽腫の形成が持続すると、マクロファージとT細胞からのPDGF-B, IGF-1, IGFBP-rP2, IL-1 β , TGF- β などの成長因子やサイトカインにより、線維芽細胞の増殖が誘導され、肉芽腫が癒合し、臓器に線維化が生じ始めると考えられている³⁾。

本症例の画像ではサルコイドーシス以外の鑑別診断としては、以下のものがあげられた。

- ・血管炎：ANCA関連血管炎, Glauromatous angiitis (アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ・肉芽腫：IgG4関連多臓器リンパ増殖(硬化性)症候群, Histiocytosis(non-Langerhans, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease), Wegener肉芽腫, 結核

本症例では、喀痰培養と抗酸菌検査およびリウマトイド因子、ANCAは陰性で、血清IgE, IgGは正常値であり、血清検査を中心とした所見は、上記鑑別診断を支持するものではなく、むしろ否定的といえた。画像、身体所見、症候を含め総合的に判断しても診断確定には至らなかった。

サルコイドーシスは肉芽腫性疾患の中では、頻度が高く、多様な画像所見を呈する。また、血清学的にも、特徴的な所見が無いため、除外診断が困難な疾患であり、最終鑑別診断の一つとして残った。

以下は、2006年のサルコイドーシス診断基準から抜粋した⁷⁾。

1. 組織診断群

1臓器に組織学的に非乾酪性肉芽腫を認め、かつ下記1)～3)いずれかの所見を認める場合

- 1) 他の臓器に非乾酪性肉芽腫を認める
- 2) 他の臓器で「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」がある
- 3) 下記に示す検査所見2項目以上を認める

＜全身反応を示す検査所見＞

- ① 両側肺門リンパ節腫脹
- ② 血清 ACE 活性高値
- ③ ツベルクリン反応陰性
- ④ Gallium-67 citrate シンチグラムにおける著明な集積所見
- ⑤ 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球増加または CD4/CD8 比高値
- ⑥ 血清あるいは尿中カルシウム高値

2. 臨床診断群

上記の診断基準には、＜全身反応を示す検査所見＞の6項目中2項目以上が認められた場合という付帯条件が必須と記載されている。本症例では、＜全身反応を示す検査所見＞中、該当する項目は、①の両側肺門リンパ節腫脹のみであり、確定診断に至らず、必然的にサルコイドーシスか否かを判別するための組織診断に進まざるをえなかった。一方で、診断基準をいくつか満たし、画像上も典型的な所見を呈する場合では、生検を行わずにステロイド療法を行うという選択肢も存在する。これまでに、当院神経内科の経験例で髄膜症型の発症例があり、この例では臨床症状と検査所見から、生検は行わずにステロイド療法を施行し、寛解を得ることができた。しかし、先に鑑別に上がった ANCA 関連血管炎の治療スタンダードは、ステロイドとシクロフォスファミドの併用であるし、結核ならば抗結核薬の内服による治療となる。肉芽腫を形成する疾患の治療は画一的なものではなく、ステロイド自体が悪化を引き起こす疾患が、鑑別すべき診断群の中に存在する。臨床経過や画像所見等が非典型的な場合には、生検術を行って確診を得て治療すべきである。

本症例の場合、太い静脈周囲、運動野内に腫瘍が存在していた。定位手術には向かない腫瘍の局在であったため、開頭下に生検術を行った。神経サルコイドーシスは髄膜症型や本症例の様な局在型でも脳表や硬膜下、クモ膜下に存在することがほとんどで、小開頭生検が比較的

安全に行いうる場合が多い。

神経サルコイドーシスに限らず全サルコイドーシスの約 50% は自然治癒すると報告されている⁵⁾。しかし、本症例の様に神経症候を呈し就労が困難となる場合もある⁶⁾。また、生命予後に関わるサルコイドーシス症例も存在し、これらの症例に対しては積極的な治療介入が推奨される。治療としてはステロイド療法が一般的で、具体的にはプレドニゾロン換算で 30～40 mg/day から開始し、漸減して6か月後には 15～20 mg/day まで減量。さらに2年程継続し症状が安定した後に、5 mg/year ずつ減量し、投与終了までに4～5年をかけるレジメを日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会が提示している⁸⁾。

ステロイド大量投与による有害事象はよく知られているところであるが、導入後、長期にわたり内服の継続を必要とする事も多い。腫瘍の増大縮小を繰り返し、症候から完全に離脱出来ない場合もある⁸⁾。本症例の場合は、摘出術により腫瘍容量の減少が得られたが、短期間で再増大をきたした。その後、ステロイド投与下でも腫瘍の増大、縮小を繰り返した。さらには、手術から1年半後に、脳内に新規局在性病変が出現した。長期に治療が渡る場合があり、確定診断と一貫した治療方針の提示は必要となる。それが無ければ、短期および長期の目標を医療者サイドと受療者サイドが共有し、治療を継続して行く事は困難といえる。

腫瘍の容量変化は、同一のシークエンス、同一設定条件下でのガドリニウム投与のもとに行った造影 T1 強調画像で評価し、複数の放射線医の読影により判定した。病巣は経過中に縮小、増大を繰り返したが、術前後の容量変化、脳浮腫の範囲の縮小拡大は、他の時期に比較し、非常に急激なものと云える。この現象に関しては、次の仮説が挙げられる。腫瘍の縮小に関しては、手術で摘出されたことと術前のステロイドが効いたことの2つ。腫瘍の再増大は、手術

侵襲が、ケモカイン、サイトカインの放出を助長したことによる。これは、術前と術後再増大時の腫瘤容積がほぼ同じで、また、術中静脈損傷を起こしていないのに、脳浮腫の範囲が、術後再増大時の画像で遥かに広いことがそれを示唆している。これらのことから、手術侵襲には、皮膚切開から配慮し、サイトカインの放出を最小限にするべきといえる。本症例では、部分摘出した効果は、短期間で相殺された。言い換えれば、摘出自体に意義は少ない。確定診断のためには、侵襲の少ない生検を選択し、その前後にステロイドの初期投与量を重ねることが推奨される。本症例の場合、局在し、占拠性病変として症候を呈しても、腫瘤性病変の減圧操作は、転帰に寄与しなかったばかりでなく、むしろ画像上の増悪を引き起こした。生検が可能な部位であるなら、早期の病理学的診断と、それから遅滞無く、または、術前から開始されるレジメに則ったステロイド治療が最優先されると考えられた。本症例のリハビリは、学会推奨のステロイド療法のレジメ施行により、1ヶ月程で不要となった。

本症例はステロイド内服で治療が著効し退院できた症例であったが、術後1年および一年半

後の頭部MRIで、腫瘤性病変を認めた。神経サルコイドーシスの再燃は一般的にステロイド維持投与中もしくは投与終了後に出現しやすい。再燃時には初回投与量まで増量し、初回治療と同じスケジュールで治療を行う¹⁰⁾。また、再増悪時点でステロイド内服のみでコントロールが困難な場合には、MTX併用での加療も治療候補に挙げられる。難治性サルコイドー시스に対するMTXの使用について、米国の2年以上治療した50症例中33症例で著効したという報告がある¹¹⁾。日本でも、MTXの単剤使用またはステロイドとの併用で著効した報告があるが¹²⁾、現状では使用経験に乏しいため、具体的な用法、用量等の記載がされていない。MTXの使用については今後の研究や検討が必要と考える。

IV. 結語

我々は、周術期のステロイド使用の有用性を示唆する限局性神経サルコイドーシスの一例を経験した。摘出手術は、現時点では圧迫がcritical levelに達し、かつ、可逆的と考えられる症候が有る場合に限られると考えられた。

文

- 1) 泉 孝英：サルコイドーシス研究の歴史。サルコイドーシスの臨床 その周辺と鑑別。金芳堂。1975: 75-94
- 2) Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al.: Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. 2004, 3: 397-407.
- 3) わが国におけるサルコイドーシス 厚生省特定疾患調査研究班20年の歩み。日本医事日報。1992: 26-33
- 4) 安藤正幸：サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患。2006, 2: 80-93.
- 5) 飯塚高浩, 坂井文彦：神経サルコイドーシス。日本臨牀。2002, 60: 1785-93
- 6) Bakshi R, Fenstemaker R, Bates V, et al.:

献

- Neurosarcoidosis presenting as large suprasellar mass. Magnetic resonance imaging findings. Clin Imaging. 1998, 22: 323-6.
- 7) 日本サルコイドーシス学会/肉芽腫性疾患学, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006。日呼吸会誌, 2008, 46: 768-780.
- 8) 津田富康, 山口哲生, 長井苑子, 他：サルコイドーシス治療に関する見解-2003。日本サ会誌, 2003, 23: 105-114.
- 9) Lower EE, Baughman RP: The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. Am J Med, 1995, 155: 846-851.

- 10) 田中健介, 山口哲生, 在間未佳, 他: メトトレキサートの単剤治療が有効であったサルコイドーシスの2症例. 日本サ会誌. 2010, 30: 9-13.
- 11) 大道光秀: ステロイド減量時の再増悪へのメトトレキサートの使用例と未使用例. 日サ会誌. 2014, 34: 41-46.
- 12) 小野真一: 中枢性サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの位置づけ. 日サ会誌. 2014, 34: 35-38.