

心エコー検査を契機に診断に至った脊髄サルコイドーシスの1例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 脳神経内科²⁾, 検査部³⁾, 呼吸器内科⁴⁾, 徳島大学医学部医学科⁵⁾

田崎 雄大¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾, 川村 洗樹¹⁾, 國方 脩登¹⁾,
日野 賢志³⁾, 筒井 雅貴⁵⁾, 西岡 佑真⁵⁾, 六車 博昭⁴⁾

要 旨

症例は60歳台, 男性. X-6年に四肢脱力と尿閉をきたし, 脊髄MRIで頸髄の浮腫を認めた. ステロイドパルス療法で症状は改善しステロイド内服を継続していた. 症状の再燃はなかったが, X年に心電図異常を指摘され, 心エコーで心室中隔基部の壁非薄化を認めた. 胸部CTで気管支血管束周囲に沿った粒状影を認め, 気管支肺胞洗浄液でリンパ球比率の上昇とCD4/CD8比の上昇を認めた. 過去の画像検査, 髄液ACE軽度上昇等の髄液検査等から脊髄病変は神経サルコイドーシスであると考えた. 神経症状の増悪はないが肺の病変は進行していた. 今後もステロイド治療を継続し障害臓器の嚴重な経過観察を行う予定である. 神経サルコイドーシスは中枢神経に形成された腫瘍の組織検査を行いにくく, ステロイド治療を行いながら経過観察を行うことがある. 本例は初診時に確定診断に至らなかったが, ステロイド内服と経過観察を継続し, 心エコーを契機に神経サルコイドーシスの診断に至った.

キーワード

神経サルコイドーシス, 脊髄サルコイドーシス, 心室中隔基部壁非薄化, 髄液ACE, 心臓サルコイドーシス

はじめに

サルコイドーシス¹⁾は全身性炎症性肉芽腫性疾患であり, 肺, 眼, 皮膚, 神経, 筋, 心臓, 腎臓, 骨, 消化器などの多くの臓器で罹患する²⁾. サルコイドーシスは組織診断が有用かつ重要で, 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫³⁾が証明できれば組織診断群とされる⁴⁾. 疾患感受性のある個体において, 病因となりうる抗原(アクネ菌⁵⁾, 結核菌⁶⁾などの微生物)によりTh1型細胞免疫反応(IV型アレルギー反応)が起こり, 全身諸臓器に肉芽腫が形成される. 症状は極めて多彩²⁾で, 臓器特異的の症状と全身症状を生じる. 現時点では原因は不明であり, 根治療法はなく, 肉芽腫性炎症を抑える治療を行うのが現状であり, 副腎皮質ステロイド薬が第一選択である⁷⁾. 予後は自然完解から死亡までである⁸⁾. 肺線維化進行例や拡張型心筋症類似例など, 著しいQOLの低下を伴う難治化型に移行するものもある. 臨床経過に

は, 自然完解, 一部残存安定化, 慢性化, 再発, 難治化がある⁹⁾.

今回, 四肢脱力と尿閉, 歩行障害をきたし, 脊髄MRIで頸髄の浮腫を認めた症例を経験した. 神経サルコイドーシスは肺結核などの感染症や多発性硬化症などとの鑑別を要するが, 中枢神経に形成された腫瘍の組織検査を行いにくく, 抗結核薬やステロイド治療を行いながら経過観察を行うことがある. 発症時には確定診断には至らなかったが, ステロイド内服と経過観察を継続し, 心エコー検査で心臓サルコイドーシスに特徴的な所見が得られたことを契機に気管支鏡検査を行い, 脊髄サルコイドーシスの診断に至った1例を経験したので報告する.

症 例

【患者】60歳台, 男性.

【主訴】X-6年の四肢脱力, 歩行不能, 尿閉.

【家族歴】特記すべきことなし

【既往歴・現病歴】 X-8年に右上肢の痺れ感と歩行障害が出現し、頸椎症性頸髄症として椎弓形成術を受け、症状は軽快した。X-6年に左上下肢の痺れが出現し、約1ヶ月あまりの経過で四肢の痺れ、歩行不能に至り、排尿障害も出現し、当院整形外科に紹介され、入院した。脊髄MRIにて頸髄の浮腫を認め、ステロイドが著効し、症状は軽減した。脳神経内科に転科し、精査を行い多発性硬化症（MS）やサルコイドーシスを疑うも、確定診断には至らず、プレドニゾロン10mgでの治療と、経過観察を外来にて継続していた。その後、症状の増悪はなかった。

今回、X年にかかりつけ近医（患者は他県在住）より心電図異常を指摘され、心臓の精査目的で紹介された。心エコーで心室中隔基部の壁菲薄化を認め、6年前の脊髄病変を含めて、改めてサルコイドーシスを疑い、精査のため入院した。

【入院時現症】

身長 169.0cm, 体重 72.4kg, BMI 25.4kg/m²

血圧 122/78mmHg, 脈拍 74回/分 整

眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし

胸部：心雑音、ラ音を聴取せず

腹部：平坦軟、グル音は亢進や減弱なし、圧痛なし

下腿：圧痕性浮腫なし

神経学的所見

意識：清明

構音障害：なし

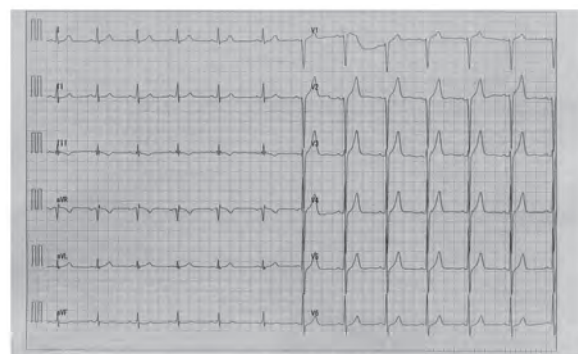
運動：明らかな筋力低下なし

感覚：左下肢外側、左上肢、左側腹部～背部にかけて温痛覚の低下あり

【検査所見】

血液検査：WBC 5150/ μ l (Neu.64.3%, Lymph. 23.1%, Mono.6.6%), RBC 4.64×10^6 / μ l, Hb 14.6g/dl, Plt 179×10^3 / μ lと異常なく、生化学的検査ではTP 6.8g/dl, Alb 3.9g/dl, AST 22IU/L, ALT 23IU/L, LD 212IU/L, UN 12.8mg/dl, Cr 0.73 mg/dl, Na 141mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 102mEq/L, Ca 9.0mg/dl, TG 199mg/dl, HDL-Cho 70mg/dl, LDL-Cho 132mg/dl, CK 121IU/L, NTproBNP 122.7pg/mlであった。FBS 97mg/dl, HbA1c6.2%と軽度の糖尿病を認めた。血清学的検査ではCRP 0.02mg/dl, 可溶性IL-2受容体 270U/ml, リゾチム 5.8 μ g/ml, ACE 19.1U/Lと正常範囲内であった。

腰椎穿刺：以前に穿刺困難なことがあり、了解が



洞調律 心拍数75/分 V1, V2, V3 R波減高

図1 X年の心電図

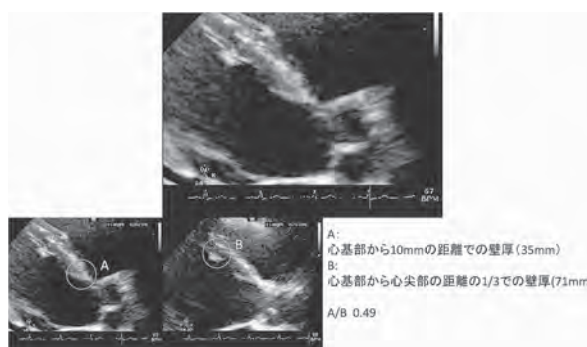


図2 X年の心臓超音波検査



図3 X年のホルター心電図

得られず施行せず。

胸部XP：両側肺門部のリンパ節腫脹はみられず。心電図：V1, V2, V3でR波の減高を認めた(図1)。

心エコー検査：心室中隔基部の壁菲薄化を認めた(図2)。

24時間心電図：多源性の心室性期外収縮と非持続性心室頻拍を認めた(図3)。

胸部CT：肺門部リンパ節腫大は明らかではなく、肺野条件では、肺サルコイドーシスに特徴的な所見である気管支血管束周囲に沿った粒状影を認めた(図4)。

気管支鏡検査：中葉の気管支肺泡洗浄液は回収率68%で、白血球数1840/ μ l(マクロファージ69.5%, リンパ球29.1%, 好中球1.4%)とリン

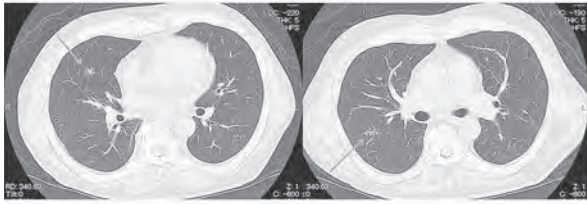


図4 X年の胸部CT

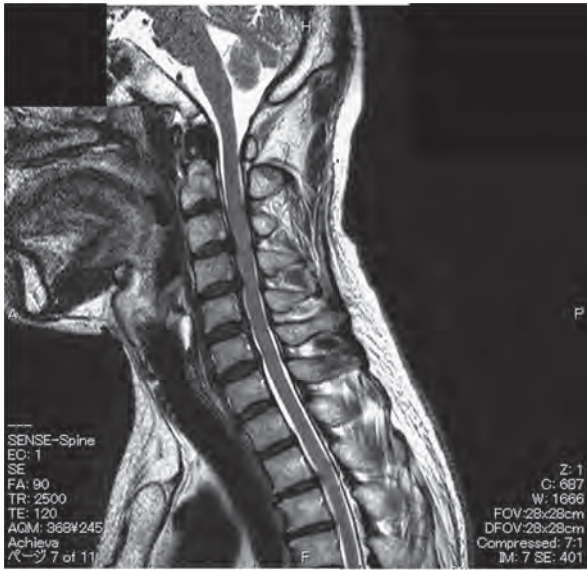


図5 X-8年の頸髄MRI

パ球的増加があり、CD4/CD8比6.4と上昇を認めた。

上葉から経気管支肺生検を行い、組織ではサルコイドーシスに典型的な類上皮細胞肉芽腫は認めず。

Gaシンチグラフィー：RI集積はみられず。

眼科検査：虹彩炎などサルコイドーシスを疑う所見なし。

X年以前の画像、検査成績を再確認した。

X-8年

頸髄MRI(図5)：頸椎全体に変形性変化を認めた。C2/C3, C3/C4レベルで骨棘および椎間板が椎間から突出して硬膜を圧迫していた。脊髄も圧迫されて変形をきたしていた。

この後、頸椎椎弓形成術を施行した。

X-6年

血液所見(表1)：SLE, 関節リウマチなどの膠原病や、血管炎, HIVを含めてウイルス感染症,

表1 X-6年の血液検査成績

[血算]	Na	143 mEq/L	C3	125 mg/dl	
WBC	4600 /μl	K	4.2 mEq/L	C4	28 mg/dl
Neu	63.5 %	Cl	106 mEq/L	CH50	57.1 U/ml
Lymph	24.7 %	Ca	9.2 mg/dl	IgG	1250 mg/dl
Mono	7.1 %	TG	132 mg/dl	IgA	350 mg/dl
RBC	452万 /μl	HDL-Cho	39 mg/dl	IgM	350 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	LDL-Cho	166 mg/dl	PR3-ANCA	<1.3 IU/L
Plt	21.7万 /μl	CK	145 IU/L	MPO-ANCA	<1.3 IU/L
[赤沈]	ESR	BS	84 mg/dl	sIL-2R	762 U/ml
	60 mm/Hr	HbA1c	5.6 %	TSH	3.320 μIU/mL
[血液化学]	TP	CRP	<0.10 mg/dl	FT4	1.37 ng/dl
Alb	3.8 g/dl	抗核抗体	(-)	FT3	2.83 pg/ml
AST	17 IU/L	dsDNA抗体	1.4 IU/ml	HSV-Ab (IgG)	71.2
ALT	14 IU/L	RF	0.4	HSV-Ab (IgM)	0.72
LDH	168 IU/L	MMP-3	46.3 ng/ml	VZV-Ab (IgG)	127.1
BUN	17 mg/dl	抗β2ミクログロブリン抗体	1.2 AU/ml	VZV-Ab (IgM)	0.79
Cr	0.7 mg/dl			HIV1, 2抗原抗体	(-)

表2 X-6年 髄液検査成績

デキサメサゾン投与前	デキサメサゾン投与8日目
細胞数 28 /μl	細胞数 18 /μl
単球 100 %	単球 100 %
蛋白 700 mg/dL	蛋白 135 mg/dL
糖 38 mg/dL	糖 91 mg/dL
ACE 0.8 U/L	
結核菌DNA (-)	
髄液培養 陰性	
	ポリクローナル抗体 (-)
	IgG index 0.53
	ミリン塩基性蛋白 < 31.2
	HSV抗体 (CF) < 1
	HSV-IgG抗体 7.22
	HSV-IgM抗体 0.58
	VZV抗体 (CF) < 1
	VZV-IgG抗体 5.62
	VZV-IgM抗体 0.62

甲状腺疾患などを疑い、検査を行ったが明らかな異常を認めず。可溶性IL-2受容体は762U/mlとやや高値を呈していた。

髄液検査：細胞数28/μl(単球100%)、蛋白700mg/dL、糖38mg/dLと蛋白の著増、糖の低下を認めた。ACE 0.8U/Lであった。結核菌DNA(-)、髄液培養は陰性であった。デキサメサゾン投与後に細胞数、蛋白、糖の異常所見は改善傾向がみられた。(表2)

胸部CT：肺門部のリンパ節腫大がやや目立つ。肺に腫瘤は認めず。また間質性陰影はみられず。頸髄MRI(図6)：C3~C6レベルで術後性変化を認めた。頸髄は広範囲に腫大し、T2強調で高信号を示していた。

頸髄造影MRI(図7)：造影MRIでは髄内に均一な造影効果を示していた。結節状の構造がみられ、上下に強い浮腫を伴っていた。また結節状の構造物は髄膜に接し、髄膜も増強効果がみられた。



図6 X-6年の頸髄 MRI

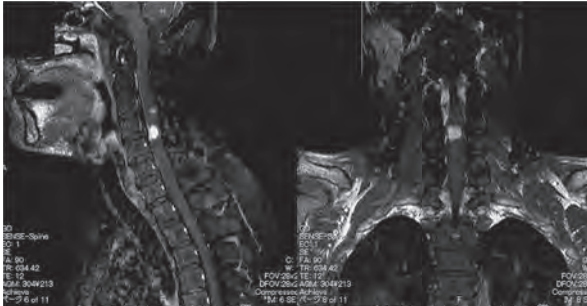


図7 X-6年の頸髄 MRI (造影)

Ga シンチグラフィー：RI 異常集積はみられず。

【治療，診断および経過】

X-8年に右上肢の痺れと歩行障害が出現し，頸椎症性頸髄症として頸椎椎弓形成術を受け，症状は一旦軽快していた。

X-6年に左上下肢の痺れが出現し，翌月に右上下肢の脱力も出現し，歩行不能となり，排尿障害（尿閉）も出現したため，当院整形外科に紹介された。脊髄 MRIにて頸髄の浮腫を認め，デキサメサゾン点滴が著効し，症状は軽減した。ステロイドが著効したことから，内科的疾患が疑われ，脳神経内科に転科し，引き続き精査加療を行った。ステロイドパルス療法に続いてプレドニゾロン 60mg を内服に切り替え，その後漸減を行った。排尿障害は消失し，歩行可能となり独歩退院した。この時点では確定診断には至らなかったが，プレドニゾロン内服を継続することとした。プレドニゾロン 10mg での治療と，経過観察を外来にて継続していたが，その後，症状の増悪はなかった。

今回，X年にかかりつけ医より心電図異常を指摘され，紹介された。心エコーでサルコイドーシスに特徴的とされる心室中隔基部の壁菲薄化を認めたため，あらためて入院精査を行った。

本例で確認されたサルコイドーシスを示唆する症状，所見は，X-6年の神経症状として運動

麻痺，感覚障害，排尿障害（尿閉），肺門部リンパ節腫脹，髄液 ACE 軽度上昇，血清可溶性 IL-2 受容体軽度上昇，MRI で頸髄の腫大（T2 高信号），造影される結節影と髄膜，X 年の心電図異常，心エコーで左室壁菲薄化，胸部 CT での気管支血管束周囲に沿った多発粒状影，気管支肺胞洗浄液でリンパ球比率の上昇と CD4/CD8 比の上昇である。2015年のサルコイドーシスの診断基準^{10), 11)}ではサルコイドーシスの診断基準は満たさなかったが，2006年に作成された神経・筋サルコイドーシスの診断基準¹²⁾に照らし合わせて，神経サルコイドーシス possible と診断した。今後はプレドニゾロン 10mg を継続内服しながら，神経，肺，心臓の症状について嚴重な経過観察を行う予定である。

考 察

サルコイドーシス¹⁾は全身性炎症性肉芽腫性疾患であり，リンパ節，肺，眼，皮膚に罹患頻度が高いことが知られているが，神経，筋，心臓，腎臓，骨，消化器など，全身の様々な臓器に罹患する²⁾。我が国においては，以前は健康診断時の胸部 X 線撮影で偶然に肺門リンパ節腫脹や肺野病変が見つかり，サルコイドーシスと診断されることが多かったが，最近は健診発見例は減少し，症状発見例の増加や肺以外の病変頻度の増加がみられている¹³⁾。サルコイドーシスの神経（中枢神経，末梢神経）病変の罹患頻度は 5% と報告されている¹⁴⁾が，脊髄症の合併は 0.5% 以下で¹⁵⁾，稀とされている。本例では X-6 年に尿閉，四肢脱力，歩行不能の症状があり，ステロイドが著効したことから MS やサルコイドーシスなどを疑い，精査を行った。診断の確定には至らなかったものの，造影頸髄 MRI にて髄膜の増強を認めたことから，脊髄サルコイドーシスを強く疑った。

サルコイドーシスの診断は，類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明され，かつ既知の肉芽腫性疾患を除外してはじめて診断される「組織診断群」として定義されてきた⁴⁾。2015年にサルコイドーシスの診断基準^{10), 11)}が刷新され，組織診断群と臨床診断群に分けられている。皮膚のような生検を施行しやすい臓器においては積極的に生検を行うことが望まれるが，脊髄のような臓器においては生検が得難く，臨床診断群を用いることもできる。臨床診断群では類上皮細胞肉芽腫は証明されないが，呼吸器，眼，心臓の 3 臓器中の 2 臓器以

上において本症を強く示唆する臨床所見が必要である。本例では呼吸器病変は両側肺門リンパ節腫脹と胸部CTで気管支血管束周囲に沿った粒状影を認め、基準を満たしたが、心臓病変は心室中隔基部の菲薄化と心室性不整脈のみで、基準を満たさなかった。ステロイドを大量に投与した後の検査で特徴的な所見が得られなかった可能性がある。このため、2006年に作成された神経・筋サルコイドーシスの診断基準¹²⁾に照らし合わせたところ、中枢神経の症候（頸髄病変）があり、両側肺門リンパ節腫脹、気管支肺胞洗浄液中のCD4陽性Tリンパ球の増加（CD4/8比の増加）等のサルコイドーシスの特徴的検査所見を認めており、神経サルコイドーシスの臨床診断 possibleに該当した。脊髄のような組織診断の得難い臓器で発症した場合には診断は困難であると思われた。一方、2015年のサルコイドーシスの診断基準^{10), 11)}では疑診であっても心臓サルコイドーシスや中枢神経サルコイドーシスを強く疑い、生命の危険が想定されるような場合には治療的診断として、診断に先行し、治療を行う場合があることを付記されている。本例でもX-6年からX年まで確定診断はついていなかったものの、脊髄サルコイドーシスを念頭にプレドニゾン内服治療を継続していた。この間、神経症状の増悪はなく経過していたが、肺病変の進行がみられていた。今後はサルコイドーシスとして、神経症状のみならず、心臓、肺その他の全身の状態について、厳重な経過観察を行う必要があると考える。

本例ではX-6年に施行した髄液検査でACE 0.8U/Lと軽度高値を示した。サルコイドーシスでは肉芽腫内の類上皮細胞からACEが産生されると考えられており、神経サルコイドーシスの55%で髄液中のACE値の上昇を認めたことが報告されている¹⁶⁾。髄液ACEは診断項目には含まれず、本例では軽度の上昇のみであるが、サルコイドーシスを示唆する重要な所見であると思われる。

本例では頸椎症性頸髄症として頸椎椎弓形成術を施行した2年後に脊髄サルコイドーシスを発症している。頸椎症性頸髄症と脊髄サルコイドーシスとの関係についてはいくつかの報告がある^{17) - 21)}。両者の鑑別が難しく、脊髄サルコイドーシスが稀な疾患であることから、サルコイドーシスとは診断されずに頸椎症として椎弓切除術を施行された症例報告がある^{17), 18)}。術後に症

状が悪化するケースもあり、術前に脊髄サルコイドーシスの可能性を考慮して精査を行う必要がある。本例では頸髄浮腫に対して使用した副腎皮質ステロイドが著効したことがサルコイドーシスを疑う契機であった。脊髄サルコイドーシスと頸椎症性頸髄症の関連について言及した報告がある²¹⁾。松田ら²¹⁾は脊髄サルコイドーシスと変形性脊椎症が高率に合併していることから、変形性脊椎症が血液脳関門の破綻、静脈のうっ滞、ミクログリアの活性化などの機序により、脊髄サルコイドーシス発症誘因になる可能性を推測している。本例においても脊髄サルコイドーシスの発症に変形性脊椎症が関与している可能性がある。

2020年以降、新型コロナウイルス感染症は瞬く間に世界にひろがり、我が国においても大きな脅威となり、日常生活を一変させた。行政からは県をまたいでの移動は自粛を要請され、当院においても、新型コロナの感染状況によっては県外からの通院制限が設けられた。本例は県外からの通院であり、定期受診を何度か延期する事態になっている。今後もサルコイドーシスとして、厳重な経過観察を行う必要があり、コロナ禍においては地元の病院と連携をより密にしながら、患者の診療にあたる必要がある。

おわりに

本例は発症時には診断確定に至らなかったが、ステロイド治療と経過観察を継続し、心エコーを契機に精査を行い、脊髄サルコイドーシスの診断に至った。ステロイド継続内服により、神経症状の増悪は認めていないが、肺の病変は進行していた。今後もステロイド治療を継続するとともに、神経のみではなく、肺、心臓などの障害臓器について厳重な経過観察を行う必要がある。

尚、本例は徳島大学医学部医学科学生が高松赤十字病院での臨床実習で関与した症例である。

●文献

- 1) サルコイドーシス診療の手引き 作成委員会：サルコイドーシス診療の手引き 2020.
- 2) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1885-1889, 2001.
- 3) Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, et al,

- ACCESS Writing Group: The spectrum of biopsy sites for diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse lung Diseases*. 22 : 139-145, 2005.
- 4) 厚生省びまん性肺疾患調査研究班：サルコイドーシス。難病の診断と治療指針 厚生省保険医療局疾病対策課監修 1997年：62-65, 1997.
 - 5) Negi M, Takemura T, Guzman J et al: Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 25 : 1284-1297, 2012.
 - 6) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 201 (05) : 755-767, 2005.
 - 7) Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P: Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* : 2020.
 - 8) Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al : Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 43 : 372-376, 1993.
 - 9) Nagai S, Handa T, Ito Y, et al: Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 29 : 565-574, 2008.
 - 10) 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班：サルコイドーシス。難病テキスト 厚生労働省健康局疾病対策課監修。2015.
 - 11) 四十坊典晴, 山口哲生. わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. *日サ会誌* 35 : 3-8, 2015.
 - 12) 作田 学, 熊本俊秀, 飯塚高浩, 他：サルコイドーシスの神経・筋病変に関する診断基準. *Brain and Nerve 脳と神経* 58 (6) : 471-476, 2006.
 - 13) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 31 : 372-379, 2008.
 - 14) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al: Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 42 : 909-917, 1985.
 - 15) Bogousslavsky J, Hungerbuhler JP, Regli F, et al: Subacute myelopathy as the presenting manifestation of sarcoidosis. *Acta Neurochir (Wien)* 65 : 193-197, 1982.
 - 16) Oksanen V, Fyhrquist F, Somer H, et al: Antigen converting enzyme in cerebrospinal fluid: A new assay. *Neurology* 35 : 1220-1223, 1985.
 - 17) 本江充昭, 堀 岳史, 安田剛敏, 他：頸椎椎弓術が施行された頸髄サルコイドーシスの2例. *整形外科* 64 (4) : 1145-1148, 2012.
 - 18) 佐保 明, 清水健詞, 大友 一, 他：頸椎椎弓形成術後に脊髄サルコイドーシスと診断された1例. *整形と災害外科* 65 (4) : 807-809, 2016.
 - 19) 仲田紀彦, 山田高嗣, 下出真法, 他：脊髄サルコイドーシスの2例—圧迫性脊髄症と炎症性脊髄症の混在した病態の検討. *整形外科* 64 (4) : 319-323, 2013.
 - 20) 増田剛宏, 鈴木直樹, 山田喜久：頸椎症性脊髄症を合併した脊髄サルコイドーシスに外科的治療を施行した1例. *中部整災誌* 55 : 845-846, 2012.
 - 21) 松田 希, 山本梯子司, 添田智子, 他：サルコイド脊髄症と変形性脊椎症. *日サ会誌* 29 : 15-19, 2009.