

Heerfordt症候群不全型から中枢神経サルコイドーシスに進展した1例

宗玄圭司, 松本武格, 白石素公, 荒牧竜太郎, 吉村 力, 山本文夫, 久良木隆繁, 渡辺憲太郎

【要旨】

28歳女性。2003年2月、右顔面神経麻痺をきたしステロイド投与で改善。同年4月、ブドウ膜炎と両側肺門リンパ節腫脹を指摘され当科入院した。ツベルクリン反応陰性、血清 γ グロブリン上昇、気管支肺胞洗浄液CD4/CD8比上昇、経気管支肺生検で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め、Heerfordt症候群を伴ったサルコイドーシスと診断し経過観察していた。2004年8月、有痛性の両側頸部リンパ節腫脹が出現、同年9月には両肘関節屈側、顔面に皮疹が出現し、生検陽性であった。同年11月、右第2趾痛、MIP関節腫脹を認めた。2005年1月初旬より微熱、後頭部から背中にかけてのピリピリする痛み、顎下リンパ節腫脹が出現し再度入院した。頭部MRIで中枢神経サルコイドーシスと診断されプレドニゾロン60mg/日で治療が開始された、臨床症状や画像的所見は速やかに改善し現在に至っている。神経サルコイドーシスの分類、診断、治療について若干の文献的考察を加え報告する。

[日サ会誌 2006;26:45-50]

キーワード：中枢神経サルコイドーシス, Heerfordt症候群, ぶどう膜炎, 顔面神経麻痺

A Case of Central Nervous System Sarcoidosis Developed from Heerfordt Syndrome

Keiji Sogen, Takemasa Matsumoto, Motokimi Shiraishi, Ryutaro Aramaki, Chikara Yoshimura, Fumio Yamamoto, Takashige Kuraki, Kentaro Watanabe

【ABSTRACT】

A 28 year-old woman with facial nerve palsy was admitted to a hospital in Feb. 2003. Facial palsy was improved by corticosteroid therapy, but in May 2003, she was admitted to Fukuoka University Hospital because of her uveitis and the swelling of bilateral hilar lymphnodes found on a chest radiograph. She was diagnosed as having sarcoidosis of an incomplete form of Heerfordt symptom-complex, incomplete form, based on the following findings: Negative PPD skin test, raised serum γ -globulin, increased ratio of CD4/CD8 in bronchoalveolar lavage fluid, and transbronchial lung biopsy showing noncaseous epithelioid cell granuloma. She was then observed without corticosteroid in the outpatient clinic, and hilar lymph node swelling was improved. In Sept. 2004, skin eruptions appeared on bilateral cubital joints and face. Biopsy of the eruption on the right cubital joint was positive for epithelioid cell granulomas. In Nov. 2004, she noticed pain of the right foot and MIP joint. In Jan. 2005, she noticed increased fever, head neuralgia, and submandibular lymphnode swelling, and was re-hospitalized. Head MRI revealed central nervous system sarcoidosis, and she was treated with 60mg of oral prednisolone a day. Central nervous system sarcoid has been improving. Classification, diagnosis and treatment of neurosarcoidosis referring to previous literature are herein stated with this case report.

[JJSOG 2006;26:45-50]

keywords ; Central nervous system sarcoidosis, Heerfordt syndrome, Uveitis, Facial palsy

福岡大学病院呼吸器科

著者連絡先：宗玄圭司

〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

福岡大学病院呼吸器科

TEL : 092-801-1011

FAX : 092-873-8008

E-mail : k.sogen@jcom.home.ne.jp

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

はじめに

Heerfordt症候群はLögren症候群と並んでサルコイドーシスの臨床亜型の1つであり、ぶどう膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺の3症状すべてと微熱を伴ったものを完全型、3症状のうち2症状と微熱を伴ったものを不全型という¹⁾。国外の報告ではサルコイドーシスの神経病変はサルコイドーシスと診断された患者の10%以下にみられ、脳幹に好発し、間脳下垂体病変がよく見られる。また末梢神経病変としては脳神経、特に顔面神経麻痺が多い²⁾。今回我々は顔面神経麻痺を伴うHeerfordt症候群の不全型から中枢神経サルコイドーシスに進展した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例呈示

- 症 例**：28歳 女性
- 主 訴**：頭部から背中にかけてのぴりぴり感（神経痛）、微熱
- 既往歴**：特記事項なし
- 生活歴**：喫煙歴：20～30本／日（8年間）、
飲酒歴：ビール7本／日（8年間）
- 家族歴**：特記事項なし
- 現病歴**：2003年2月、右顔面神経麻痺をきたし近医に入院した。麻痺はステロイド投与により改善した。同年4月、ぶどう膜炎に罹患した。胸部X線、CTで両側肺門リンパ節腫脹（Figures 1A, B）を指摘され、同年5月当科に1回目入院となった。ツベルクリン反応陰性、血清γグロブリン上昇、気管支肺胞洗浄液CD4/CD8比上昇（Table 1）、経気管支肺生検で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めたためサルコイドー

シスと診断した。また耳下腺腫脹はなかったが、顔面神経麻痺、ぶどう膜炎、微熱（～37.4℃）を認めたためHeerfordt症候群（不全型）と診断した。頭部MRIを施行したが異常はなかった。胸郭内病変も縦隔リンパ節腫脹のみであったため、同年6月21日退院し外来経過観察となった。2004年8月、有痛性の両側頸部リンパ節腫脹が出現した。同年9月に両肘関節屈側に常色～紅色の大きさ2～3mmの掻痒感を伴う丘疹が多発性に出現した。同部位の皮膚生検で類上皮細胞肉芽腫が証明された。顔面にも散在性に癬痕性紅斑が出現した。同年11月、右第2趾痛、MIP関節腫脹を認めた。X線写真で右足趾基節骨の嚢胞性変化と骨膜反応がみられ、MRIではT1、T2それぞれでlow intensity spotが見られ、皮質骨幹部で途絶していた。外傷の既往はなかったためサルコイドーシスによる骨炎、関節炎と考えられた。2005年1月初旬より微熱（最高37.4℃）、右後頭部から背中にかけてピリピリする痛みが出現した。1月26日外来診察時には顎下リンパ節腫脹を認めた。精査加療目的で当科2回目の入院となった。

●**身体所見**：身長163.7cm、体重56.4kg、意識清明、体温：37.2℃、脈拍76/分 整、呼吸数12/分、血圧108/64mmHg。貧血、黄疸なし。両側鎖骨上窩リンパ節、顎下リンパ節を触知。心音、呼吸音：正常。腹部：正常。神経学所見：右頭部から背中にかけてぴりぴり感。

B-cell	0 %		
T-cell	78 %	CD4	83 %
		CD8	15 %
		CD4/CD8	5.53



Figure 1A. Chest radiograph on the first admission (May 23, 2003) showing bilateral hilar lymph node swelling.



Figure 1B. Chest CT on the first admission (Jul. 2, 2003) showing mediastinal and hilar lymph node swelling.

●入院時検査所見ならびに入院後経過

後頭部のピリピリする疼痛などの神経症状，微熱，皮疹，関節症状，等の臨床症状があったため全身評価を行った。血液検査では白血球の軽度低下と血清γグロブリンの軽度上昇があったのみで，血清ACE値の上昇は見られなかった (Table 2)。1回目入院時 (2003年5月) に縦隔リンパ節や両側肺門リンパ節腫脹が認められていたが，2回目入院時 (2005年2月) には自然軽快していた (Figures 2A, B)。頭部MRI T2強調画像で右側頭葉内側部 (主に海馬)，視床後部，右側頭葉外側部～島，基底核領域外側部，脳梁膨大部，右前頭葉内側部，橋下部～延髄前部にかけて腫瘤状の高信号域を新たに認めた (Figure 3A)。ACEは正常値であったが，本症例はすでにBAL所見，皮膚生検で組織学的に証明されたサルコイドーシスが存在しているため，頭部病変は中枢性サルコイドーシスである可能性を疑わせた。髄液検査を施行し，細胞数37/mm³と軽度上昇

(リンパ球97%)，蛋白上昇を認めた (Table 3)。脳生検は行っておらず病理的診断ができなかったが，折津の案³⁾を参考に，(1)サルコイドーシスと診断されている，(2)頭部MRIの異常所見を認める，(3)髄液の異常を認める，などを認めたため，中枢神経サルコイドーシスprobableと診断した。ガリウムシンチグラフィを行ったが，両側頸部，鼠径部，骨盤に異常集積を認めたのみで，頭部には異常集積がなかった (Figure 4)。頭蓋内病変，髄液異常を認めているため副腎皮質ホルモンの絶対的適応と判断し，2005年2月14日からプレドニゾン60mg/日の治療を開始した。プレドニゾン投与開始後，神経症状，発熱，関節痛などは速やかに改善し，約1ヵ月のMRIではほとんど病変がわからなくなるまで改善した (Figure 3B)。その後ステロイドを漸減していったが (Figure 5)，中枢神経サルコイドーシスの再発を認めていない。

Table 2. Laboratory data on admission (Feb.10, 2005)

WBC	2100 / μl	TP	7.9 g/dL	Na	137 mEq/L
band	0 %	Alb	4.2 g/dL	K	4.2 mEq/L
seg	66.60 %	γ-glob	1.66 g/dL	Cl	105 mEq/L
eosino	3.40 %	T-Bil	0.3 mg/dL	Ca	8.3 mg/dL
baso	0.50 %	AST	18 IU/L	CRP	0.1 mg/dL
lymph	20.30 %	ALT	14 IU/L	ACE	19.7 IU/L
mono	9.20 %	LDH	188 IU/L		
RBC	468 × 10 ⁴ / μl	BUN	15 mg/dL		
Hb	12.9 g/dL	Cr	0.6 mg/dL		
Plt	24.4 × 10 ⁴ / μl				



Figure 2A. Bilateral hilar lymphnode swelling was improved on Jan. 12, 2005.



Figure 2B. Mediastinal and hilar lymphnode swelling was improved on the second admission (Feb. 14, 2005).

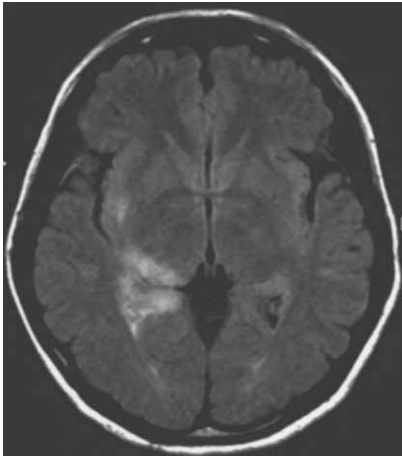


Figure 3A. Head MRI at the second admission showing multiple mass lesions in the right frontal and temporal lobes, hypothalamus, basal ganglia, corpus callosum, pons and medulla oblongata.

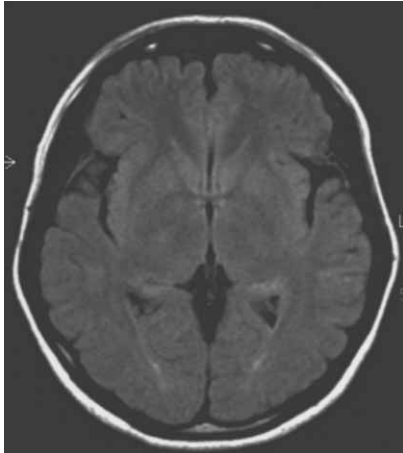


Figure 3B. Multiple mass lesions almost disappeared after treatment with prednisolone for a month.

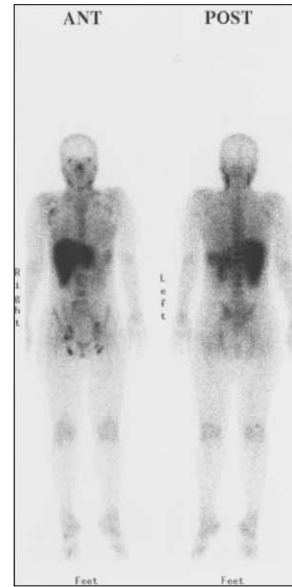


Figure 4. ⁶⁷Ga scintigram (Feb. 19, 2005) showed positive uptake in bilateral neck, axillar and inguinal lymph nodes, and the pelvic area.

Table 3. Cerebrospinal Fluid (Feb.17, 2005)

Total Cells	37 /mm ³
Lymphocytes	97 %
Protein	50 mg/dL
Glucose	35 mg/dL
ACE	1.0 IU/L

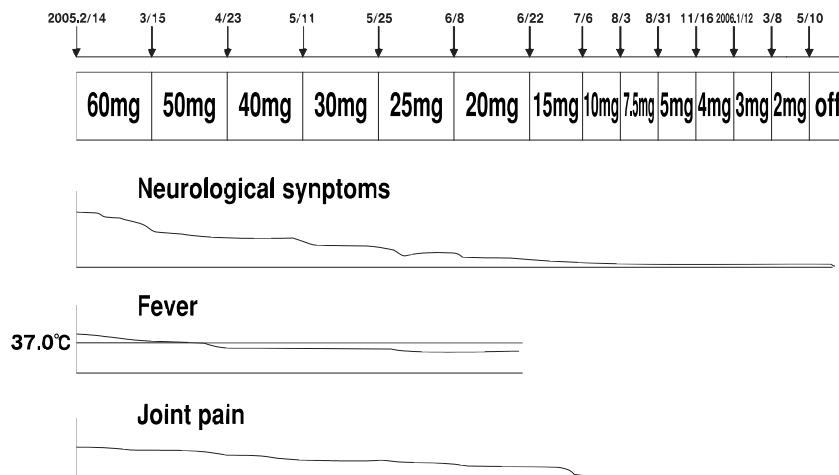


Figure 5. Oral administration of prednisolone and clinical symptoms. Neurological symptoms, fever and joint pain were improved after the start of steroid therapy.

考察

国外の報告ではサルコイドーシスの約10%の患者に神経病変が合併するといわれている²⁾。飯塚ら^{4,5)}は神経サルコイドーシスを中枢神経および末梢神経サルコイドーシスとその他に分類し、さらに中枢神経サルコイドーシスを画像および臨床上の特徴から、a)実質内肉芽腫性病変、b)髄膜病変、c)水頭症、d)血管病変、e)脳症、の5つに分類した。一方末梢神経サルコイドーシスは顔面神経麻痺や、舌咽、迷走神経麻痺などを含む脳神経麻痺と脊髄神経麻痺に分類されている。微熱、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、網脈絡炎、顔面神経麻痺を認めるHeerfordt症候群は、その他に分類している⁵⁾。

現在わが国において日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会が中心となり中枢神経サルコイドーシスの診断基準を作成中であるが、折津³⁾や作田⁶⁾、Zajicek⁷⁾らの提唱した診断基準がある。いずれもdefinite, probable, possibleの3つに分類され、definiteは脳の生検を必要としている。折津ら³⁾によれば、probableという診断を得るには、1)他臓器に組織学的に証明されたサルコイドーシスが存在している、2)神経学的所見があり、さらに3)髄液の異常、または4)頭部MRI、頭部CTの異常所見があることが必要である。本症例は1)~4)をすべて満たし、中枢神経サルコイドーシス、probableと診断される。中枢神経サルコイドーシスの診断に頭部MRIが現在広く使用されているが、ATS/ERS/WASOGのステートメント²⁾によればその所見は非特異的であり、できうる限り生検をすることが勧められている。当然確定診断を得るためには中枢神経を生検して組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明することが必要であるが、中枢神経サルコイドーシスが生検により確定診断に至った症例は極めて少ない⁷⁻⁹⁾。中枢神経の生検は侵襲が大きく、現実的には他臓器のサルコイドーシスの診断を確実にした上で、MRIなどの画像や脳脊髄液の所見を参考にして“probable”な診断に頼らざるをえない場合が多い。

頭部MRIでサルコイド病変はT1強調画像で低信号域、T2強調画像で高信号域として描出されることが多い³⁾。Lexaら¹⁰⁾は中枢神経サルコイドーシスの患者24例のMRI所見を報告している。それによれば、最もよくみられる所見はT2強調画像での脳室周囲や白質の高信号、髄膜の増強効果などであり、その次に脳梁における腫瘤状の増強効果が多くみられた。

髄液所見では特異的な所見はなく、一般に蛋白や細胞(リンパ球)数が上昇する^{2,11)}。髄液ACEの上昇はサルコイドーシスに特異的であり診断や経過観察に有用であるとされている¹¹⁾。また気管支肺胞洗浄液と同様

にリンパ球CD4/CD8比が上昇し^{2,12)}、結核や真菌感染の除外に有用である。

中枢神経病変があればステロイド全身投与の適応となり²⁾プレドニゾロン40mg~60mg/日の経口投与を開始し漸減していくが、神経病変部位別による投与量、投与方法、投与期間について一定の見解はない。折津らの診断基準³⁾でprobable以上の中枢神経サルコイドーシスであれば副腎皮質ステロイド療法の絶対的適応となり、30~40mg/日の連日投与で開始し6ヵ月で20mg/日に減量し2年間継続投与し、その後5mgごとに漸減し全投与期間4年間とするよう勧められている³⁾。

本症例では、脳病変と神経症状を評価の対象としていたが脳病変が1ヵ月でほとんど消失したこと、神経症状も2ヵ月程度で軽快したこと、患者本人が食欲亢進などからステロイドの早期減量を希望したこと、等から今回のような減量方法をとった。現在のところ症状、頭部病変は消失しているが、引き続き経過を観察していく必要がある。

結論

Heerfordt症候群不全型から中枢神経サルコイドーシス(probable)に進展し、ステロイド治療で改善し、経過良好な1例を報告した。中枢神経サルコイドーシスの診断基準は日本では現在日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会を中心に作成中であり、折津の試案³⁾がある。治療ガイドラインは本学会の検討が学会誌に記載されており、折津の試案³⁾もある。本症例では患者の事情もあり早期にステロイド減量をしたが良好な経過を得られており、ステロイド投与方法についてさらに検討が必要と考えられる。

引用文献

- 1) 高橋典明, 堀江孝至: Heerfordt症候群. 肺外サルコイドーシスの臨床. 日本臨牀 2002; 60: 1822-1826.
- 2) ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-755.
- 3) 折津 愈: 神経サルコイドーシスの診断と治療. 日胸 2003; 62: 608-615.
- 4) 飯塚高浩, 飯ヶ谷美峰, 塚原伸也: サルコイドーシスに伴う神経障害. 日内会誌 1999; 88: 808-817.
- 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: 1785-1793.
- 6) 作田 学: 神経サルコイドーシス. 日本臨牀 1994; 52: 1590-1594.
- 7) Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al: Central nervous system sarcoidosis - diagnosis and management. Q J Med 1999; 92: 103-117.
- 8) Seltzer S, Mark AS, Atlas SW: CNS sarcoidosis: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. Am J Neuroradiol 1991; 12: 1227-1233.
- 9) Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B: Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. J Neurol 2006; 253: 488-495.
- 10) Lexa FJ, Grossman RI: MR of sarcoidosis in the head and spine: Spectrum of manifestations and radiographic response to steroid therapy. Am J Neuroradiol 1994; 15: 973-982.
- 11) Oksanen V: Neurosarcoidosis: Clinical presentations and course in 50 patients. Acta Neurol Scand 1986; 73: 283-290.
- 12) Juozevicius JL, Rynes RI: Increased helper/suppressor T-lymphocyte ratio in the cerebrospinal fluid of a patient with neurosarcoidosis. Ann Int Med 1986; 104: 807-808.