

中枢神経病変により多彩な症状をきたした サルコイドーシスの一例

浅野真理子, 佐藤 一洋, 竹田 正秀, 奥田 佑道, 須藤 和久,
長谷川幸保, 坂本 祥, 佐野 正明, 渡邊 博之

秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科学・呼吸器内科学

(received 18 October 2017, accepted 25 October 2017)

A Case of Sarcoidosis with Various Symptom due to Central Nervous System Involvement

Mariko Asano, Kazuhiro Sato, Masahide Takeda, Yuji Okuda, Kazuhisa Sudo,
Yukiyasu Hasegawa, Sho Sakamoto, Masaaki Sano and Hiroyuki Watanabe

Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract

A 30-year-old man was admitted because of thirst, polyuria, nausea, vomiting and fever. The electrocardiogram showed QT prolongation, and his chest CT revealed an abnormal lung shadow and systemic multiple lymph node enlargement. The histopathology finding of lymph node biopsy demonstrated a caseating epithelioid granuloma without evidence of tuberculosis. He was diagnosed with sarcoidosis based on diagnostic criteria of sarcoidosis. His brain MRI revealed an intrasellar tumor compressing the pituitary gland, which causes a central nervous system (CNS) involvement of sarcoidosis. The blood examination showed the decreased level of pituitary hormone including of ACTH, TSH, LH, FSH, and ADH. His clinical manifestations and intrasellar lesion was improved with administration of oral steroid, but his hypopituitarism still needed hormone replacement therapy. CNS involvement of sarcoidosis is easy to induce irreversible changes in short term. Our present case indicates the significance of early treatment for sarcoidosis with CNS involvement.

Key words : sarcoidosis, diabetes insipidus, hypopituitarism, hormone replacement therapy, QT prolongation

緒 言

サルコイドーシスは同時性あるいは異時性に全身の諸臓器に類上皮細胞肉芽腫を認める原因不明の疾患で

あるが¹⁻³⁾、中枢神経病変を合併する症例は比較的稀とされる^{4,5)}。今回我々は中枢神経病変により多彩な症状を呈したサルコイドーシスの症例を経験した。本症例の症状は、トルコ鞍部のサルコイド結節により圧排された視床下部・下垂体の機能低下により出現したものであったが、副腎皮質ステロイド薬内服により症状や画像所見は改善したものの、視床下部・下垂体機能は回復せず、ホルモン補充療法を必要とした。中枢神経病変合併サルコイドーシスと内分泌異常および症状の関連について、文献的考察を加えて報告する。

Correspondence author : Kazuhiro Sato, M.D, Ph.D.
Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine,
Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1
Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL : 81-18-884-6110
FAX : 81-18-836-2620
E-mail : kazuhiro@doc.med.akita-u.ac.jp

症 例

患者：30歳の男性，予備校講師，2本/日×10年間の喫煙歴。

主訴：口渇，多尿，嘔気・嘔吐，発熱。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：来院4ヵ月前より口渇，1日3L以上の多尿，嘔気・嘔吐，下痢，倦怠感，および持続する37°C台の発熱を認めていた。当初，嘔気・嘔吐を主訴に近医を受診したが，上・下部消化管内視鏡検査で異常なく経過観察されるも，症状の改善がなく，当院消化器内科を受診し，CTで全身性の多発リンパ節腫脹を指摘された。徐々に咳嗽と息切れも出現するようになり，左鎖骨上窩リンパ節生検組織で乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めたことから当科に精査入院

した。

入院時現症：身長176 cm，体重68 kg。2ヵ月間で15 kgの体重減少。体温36.6°C，脈拍104/分・整，血圧82/66 mmHg，SpO₂ 99%（室内気）。頸部・鼠径部で表在リンパ節を触知。心肺雑音を聴取せず。腹部異常所見なし。皮膚異常所見なし。神経学的異常所見なし。視野欠損なし。

入院時血液検査所見（Table 1）：クオンティフェロン（QFT-3G），ツベルクリン反応は陰性であった。ACE 25.8 IU/L，リゾチーム 16.8 μg/mL，sIL-2R 1,500 U/mLとそれぞれ上昇が認められた。カルシウム（Ca）11.5 mg/dL（アルブミン値補正後）と上昇を認め，尿浸透圧は血漿浸透圧と比較して著しく低下していた。動脈血液ガス分析ではPaO₂が軽度低下していた。

心電図・心臓超音波検査：洞性頻脈でQTc時間の

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		Serology		BALF analysis	
WBC	8,300/μL	CRP	0.35 mg/dL	Labage site	rt.B5
Neu	41.80%	ACE	25.8 IU/L	Recovery rate	90/150 ml
Eo	18.20%	Lysozyme	16.8 μg/mL	TCC	3.4×10 ⁵ /ml
Mo	7.20%	sIL-2R	1,500 U/mL	AM	57%
Ly	32.40%	QFT-3G	(-)	Ly	32%
RBC	482×10 ⁴ /μL			Neu	2%
Hb	13.9 g/dL	Plasma		Eo	9%
Ht	40.60%	osmotic pressure	282 mOsm/L	CD4/8 ratio	2.31
Plt	28.8×10 ⁴ /μL				
ESR	21 mm/hr	Blood gas analysis (room air)		CSF analysis	
		pH	7.44	opening pressure	135 mmH ₂ O
		PaCO ₂	35 torr	TCC	12/μL (mononuclear cells)
Biochemistry		PaO ₂	77 torr	TP	49 mg/dL
TP	6.6 g/dL	HCO ₃ ⁻	23.4 mEq/L	Glu	56 mg/dL
Alb	3.7 g/dL			CD4/8 ratio	elevation
AST	27 IU/L	Urinalysis			
ALT	19 IU/L	urine volume	3,900 mL/day	Pulmoary function test	
LDH	155 IU/L	specific gravity	1.003	VC	3.89 L
ALP	237 IU/L	osmotic pressure	125 mOsm/L	%VC	91.70%
γ-GT	33 IU/L	pH	6	FEV ₁	3.36 L
BUN	10.9 mg/dL	sugar	(-)	FEV ₁ %	78.70%
Cr	0.85 mg/dL	porotein	(-)	%DLCO	74.50%
Na	136 mEq/L	blood	(-)		
K	3.7 mEq/L			PPD	
Cl	100 mEq/L				
Ca	11.2 mg/dL				0×0 mm negative
P	4.6 mg/dL				
Glu	89 mg/dL				

延長を認めたが、ホルター心電図や心臓超音波検査では異常はなかった。

眼底検査：雪玉状硝子体混濁と角結膜乾燥症を認めた。

胸部 X 線検査 (Figure 1)：両肺野びまん性のすりガラス影、網状影と縦隔肺門陰影の拡大を認めた。

造影 CT (Figure 2)：両肺野に多発する斑状のすりガラス影、小葉間隔壁と気管支血管束の肥厚、および両側の鎖骨上窩、縦隔・肺門、腹部のリンパ節腫脹を



Figure 1. 入院時胸部 X 線検査：両肺野びまん性のすりガラス影、網状影と縦隔肺門陰影の拡大

認めた。

PET-CT (Figure 3)：両耳下腺周囲から頸部・鎖骨上窩・肺門縦隔・腹部傍大動脈・腸骨・鼠径部リンパ節などに高集積を認める他、トルコ鞍内から鞍上部にかけて SUV max 14.47 の集積を認めた。

脳 MRI：トルコ鞍内から鞍上部にかけて、20 mm 大の比較的均一に造影される境界明瞭な分葉状腫瘤を認めた。

気管支鏡検査：気管支内腔に網目状毛細血管怒張と顆粒状粘膜変化を認め、気管支肺胞洗浄ではリンパ球比率の増加とリンパ球 CD4/CD8 比の上昇を認めた。

入院後経過：左鎖骨上窩リンパ節生検組織で乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認めたが (Figure 4)、抗酸菌染色は陰性であり、その他各種検査からも結核は否定された。診断基準に基づき、少なくとも肺、眼にサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、サルコイドーシスの臨床診断群と診断した⁶⁾。

髄液検査ではリンパ球優位の細胞数増加と CD4/CD8 比上昇を認め、トルコ鞍部の腫瘤もサルコイドーシスの中枢神経病変と診断した。また、追加で施行した内分泌学的検査では、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) などの下垂体前葉ホルモンや抗利尿ホルモン (ADH)、テストステロン、コルチゾールの低下、およびプロラクチン (PRL) の上昇を認め (Table 2)、サルコイド結節からの圧排に

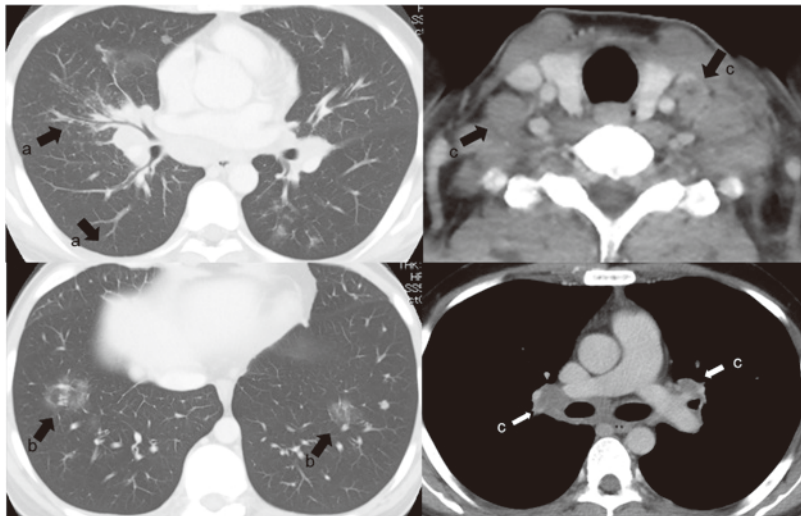


Figure 2. 入院時造影 CT 肺野条件および縦隔条件 a：小葉間隔壁および気管支血管束の肥厚 b：斑状のすりガラス影 c：鎖骨上窩・縦隔・肺門部のリンパ節腫脹

(80)

中枢神経サルコイドーシスの1例

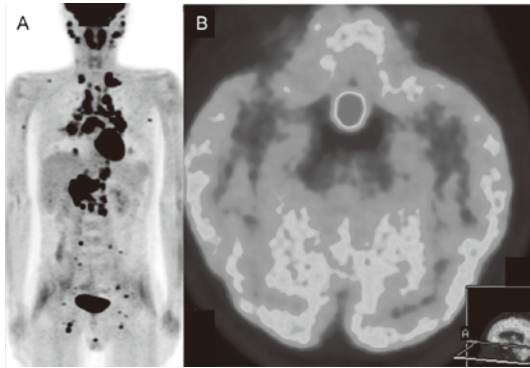


Figure 3. PET-CT A: 両側耳下腺周囲から頸部・鎖骨上窩・肺門縦隔・腹部傍大動脈・腸骨・鼠径部リンパ節などに集積 B: トルコ鞍部への SUV max 14.47 の集積

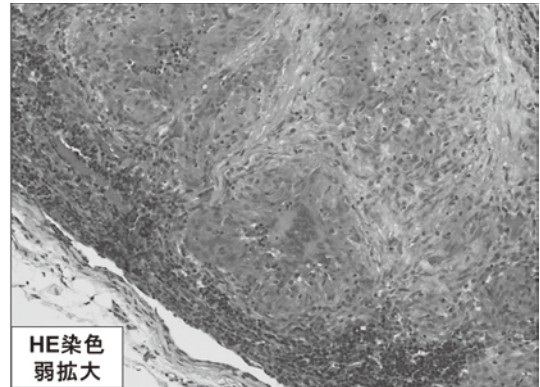


Figure 4. 左鎖骨上窩リンパ節生検組織: 類上皮細胞肉芽腫

Table 2. Endocrinology

hormone	on admission	PSL day 22		PSL day 37		reference value
		DDAVP day 19	DDAVP day 19	DDAVP day 34	DDAVP day 34	
ADH (pg/mL)	1.2					<3.6
PRL (ng/mL)	57.82	32.48	32.48	42.18	42.18	4.29-13.69
LH (mIU/mL)	<0.2	0.3	0.3	0.7	0.7	2.2-8.4
FSH (mIU/mL)	1.4	2.1	2.1	3.4	3.4	1.8-12.4
teststeron (ng/mL)	<0.03	<0.03	<0.03	0.08	0.08	1.31-8.71
ACTH (pg/mL)	4.7	<2.0	<2.0			7.2-63.3
cortisol (μg/dL)	1.1					4.0-18.3
TSH (μIU/ML)	0.05	0.26	0.26	3.24	3.24	0.45-4.22
fT3 (pg/dL)	3.6	2	2	1.9	1.9	2.5-3.6
fT4 (ng/ML)	1	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6-1.3
GH (ng/ML)	1.43	0.3	0.3	0.79	0.79	<0.17
osmotic pressure						
Posm (mOsm/L)	282	282	282	281	281	276-292
Uosm (mOsm/L)	125	124	124	789	789	>300

よる視床下部・下垂体機能異常と考えられた。

第9病日よりプレドニゾロン (PSL) 60 mg/日より内服を開始したところ、嘔気・嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少、倦怠感などは数日で速やかに消失したことから ACTH 低下による副腎皮質機能低下が原因と判断した (Figure 5)。治療2週間後には、肺野の陰影も消失傾向となり (Figure 6A, 6D)、PaO₂ は 77 torr から 106 torr に、拡散能は %DLCO 74.5% から 94.2% に改善した。治療4週間後には電解質等の変化も伴わず

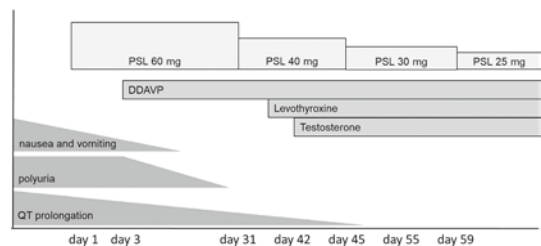


Figure 5. 入院後経過

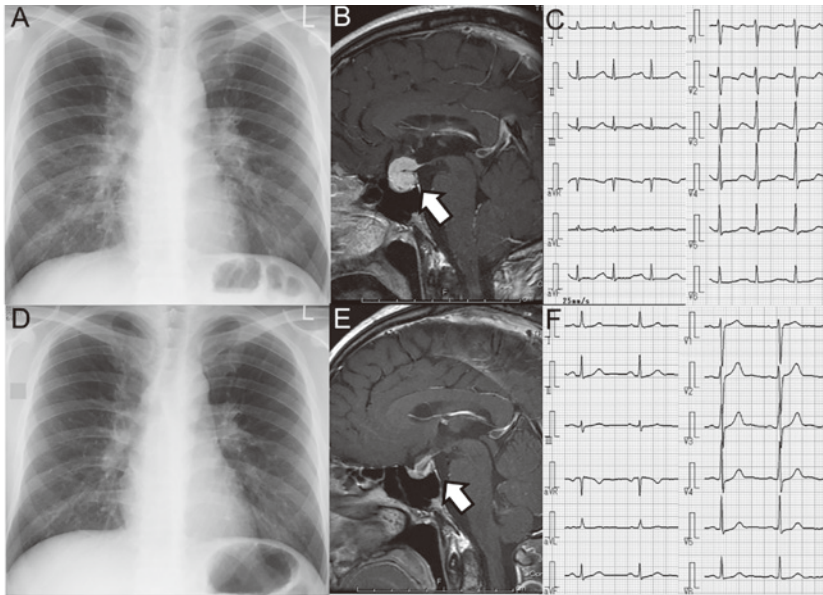


Figure 6. 入院時と治療2週間後の比較 上段は入院時, 下段は治療後 左から胸部X線単純写真, 脳MRI, 心電図 白矢印はトルコ鞍部のサルコイド結節

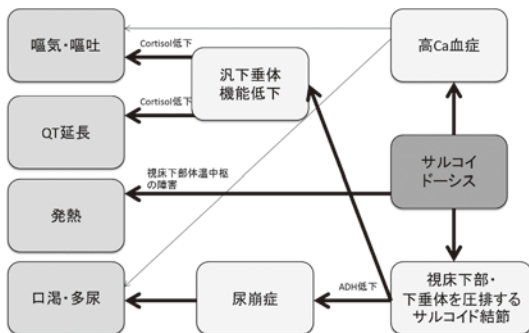


Figure 7. ホルモン異常と症状の関係: 視床下部・下垂体を圧排するサルコイド結節により, ホルモン異常を介して多彩な症状をきたした. 高Ca血症との関連は少ない.

QT時間もQTc 0.538秒から0.420秒に改善した (Figure 6C, 6F). 脳病変は治療2週間後には著明に縮小していたものの (Figure 6B, 6E), 多飲・多尿は持続しており, ADH低下による中枢性尿崩症と判断しデスマプレシン (DDAVP) 7.5 μ g/日点鼻の併用により, 治療4週間後には尿量が安定した. fT_3 , fT_4 , LH, FSHも低値のままであり, 5週間目よりレボチロキシシン (チラーヂンS[®]) 25 μ g/日内服を, 6週間目より男性ホル

モン, テストステロンエナント酸エステル (エンアルモンデポー[®]) 250 mg/月筋注を開始した. PSLは4週間毎に減量し, 退院後もサルコイドーシスの再燃はなく経過しているが, ホルモン補充療法は継続が必要であった. ホルモン異常と症状の関連を Figure 7 に示した.

考 察

サルコイドーシスは同時性あるいは異時性に全身の諸臓器に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める原因不明の疾患である¹⁻³⁾. 罹患病変は全身の多くの臓器でみられ得るが, 一般に眼, 呼吸器, 皮膚に多い. 本症例は, 比較的稀な中枢神経のサルコイド結節からの圧排により, 視床下部・下垂体機能の異常をきたし, 多彩な症状を呈したサルコイドーシスの症例である.

サルコイドーシスの約5%に臨床的に問題となる神経病変が認められるとされ⁴⁾, 本邦でも2004年の全国調査で7.2%に神経病変を認めたと報告されている⁵⁾. 中枢神経病変は, 脳神経, 視床下部, 下垂体が好発部位とされ¹⁾, 全サルコイドーシスの1~2%で中枢性尿崩症がみられる⁷⁾. その機序は視床下部-下垂体系の肉

芽腫により下垂体が圧迫されることによるADH分泌障害あるいは輸送経路の障害によると考えられる⁸⁾。中枢性尿崩症をきたすことにより、本症例でみられた口渇、多飲・多尿が出現することとなる。

PRL高値も分泌抑制因子である視床下部からのドーパミンの放出障害によると考えられた。内分泌負荷試験はステロイド治療を優先させたために施行できなかったが、PRL高値を認めたことから視床下部まで障害が及んでいるものと考えられた。Stuartらのサルコイドーシスによる下垂体機能低下例の報告でも、検討した10例全例が視床下部ホルモンに反応したことから、視床下部に肉芽腫病変が及ぶことにより下垂体前葉機能不全が生じるとされている⁹⁾。嘔気・嘔吐は、視床下部性か下垂体性かは不明だが、PSLへの反応性からACTH、コルチゾール低下による副腎皮質機能不全症状であると考えられた。本症例でのステロイド治療はサルコイドーシスに対する抗炎症作用のみならず、コルチゾール低下に対するホルモン補充の側面もあったと考えられた。

本症例の発熱は、感染症などもなく、視床下部体温中枢へ何らかの直接障害を及ぼしている可能性が考えられた。中枢神経病変合併例で発熱例が多いことは報告されているが、その機序として肉芽腫形成に関与するインターロイキン1(IL-1)、腫瘍壊死因子(TNF- α)などのサイトカインが全身的な影響のみならず、視床下部に及び、体温調節中枢に直接影響を与えていることが考えられている¹⁰⁾。

本症例では高Ca血症を認めたが、サルコイドーシスにおける高Ca血症は欧米人に多いとされ、血清Ca 11 mg/dL以上となる例は本邦では数%以下とされる¹¹⁾。また一般に高Ca血症が臨床症状を呈するのはCa 14 mg/dL以上の場合であり、本症例での口渇、多尿、嘔気・嘔吐の症状は、Ca値の補正とも関連なく経過したため、高Ca血症が主因である可能性は低いと考えられた。

高Ca血症があるにも関わらず、本症例ではQTc時間の延長を認めたが、心サルコイドーシスを疑う検査結果は得られず、後天性のQT延長症候群の原因となる電解質異常や薬剤、脳血管障害なども否定的であったことから、内分泌機能障害との関連が考えられた。QT時間と内分泌機能に関しては、甲状腺機能低下や副腎皮質機能低下にQT延長を伴うことや、男性ホルモンがQT延長に対して保護的に働くことが報告されているが¹²⁾、本症例では甲状腺ホルモンや性ホルモン

補充前にPSL内服のみでQT時間の改善を認めていることから、副腎皮質機能低下との関連がより考えられた。副腎皮質機能低下症にQT延長と致死性不整脈を併発した症例は過去に報告が散見されている。詳しい機序は明らかにされていないが、糖質コルチコイド欠乏による心筋Kチャネル発現の低下、心筋細胞膜のCa輸送の低下、低Mg血症による心筋の電気的不安定などが惹起され、心電図異常をきたす可能性が想定されている¹³⁻¹⁵⁾。

中枢神経病変は予後が悪く、生命にも危険が伴うことが多いため、ステロイド治療の絶対適応となる¹⁶⁾。しかし、サルコイドーシスによる視床下部・下垂体機能異常はステロイド治療でも改善しにくいとされている。杉山らにより報告された本邦における尿崩症を呈したサルコイドーシス27例の検討によると、下垂体前葉機能不全を12例に認め、うちステロイド治療で尿崩症の寛解を認めたのはわずか3例であり、これらはいずれも発症後1ヵ月以内に治療を開始されたものであった⁷⁾。その他の報告でも、中枢性尿崩症をきたした例の多くは、肉芽腫の縮小が得られたものの、尿崩症や下垂体機能不全が残存していた^{8,17)}。神経系では他の臓器に比して、不可逆的な変化が短期間で生じやすく、下垂体・視床下部でも内分泌細胞が肉芽腫により不可逆性の機能低下をきたしているとされており、早期治療が重要である^{18,19)}。残念ながら本症例は速やかにステロイド治療を開始したものの、診断確定までに4ヵ月の期間を要しており、肉芽腫の縮小のみで各種ホルモン値は改善せず、ホルモン補充療法の継続が必要となった。早期のステロイド治療の重要性に関して示唆に富む症例であった。

結 語

中枢神経病変により多彩な症状をきたしたサルコイドーシスの症例を経験した。多彩な症状は内分泌学的異常に起因するものと考えられた。サルコイドーシスは、その罹患臓器により多彩な症状をきたしうる全身疾患であるため、中枢神経サルコイドーシスなど非典型例では、ときに本症の診断と治療の遅れにつながる。日常診療においては、非典型的な症例もあることを念頭に置いておくことが重要であると考えられた。

本稿の要旨は第96回日本呼吸器学会東北地方会(2013年3月23日、秋田)で発表した。

文 献

- 1) 河口知允, 古山和人, 綿屋 洋, 山崎 裕, 川崎雅之 (2006) 尿崩症を合併したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 **44**, 345-349.
- 2) 四十坊典晴, 山口哲生 (2015) 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.
- 3) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **160**, 736-755.
- 4) Newman, L.S., Rose, C.S. and Maier, L.A. (1997) Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.*, **336**, 1224-1234.
- 5) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 白杵二郎, 工藤翔二, 杉崎勝教, 折津 愈, 貫和敏博 (2007) 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サ会誌 **27**, 103-108.
- 6) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006. 日サ会誌 **27**, 89-102.
- 7) 杉山奏子, 迎 寛, 坂本憲穂ら (2007) 尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 **45**, 105-109.
- 8) Tabuena, P.R., Nagai, S., Handa, T., Shigematsu, M., Hamada, K., Ito, I., Izumi, T., Mishima, M. and Sharma, O.P. (2004) Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: Long-term follow-up for more than eight years. *Intern. Med.*, **43**, 960-966.
- 9) Stuart, C.A., Neelon, F.A. and Lebovitz, H.E. (1978) Hypothalamic insufficiency: The cause of hypopituitarism in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.*, **88**, 589-594.
- 10) 岡 宏充, 寺田正樹, 佐藤 牧, 中山秀章, 長谷川隆志, 吉澤弘久, 下条文武, 鈴木栄一, 張 大全 (2004) 高熱と背部痛を呈したサルコイドーシスの一例. 日サ会誌 **24**, 59-64.
- 11) 片上信之 (2002) サルコイドーシスと高カルシウム血症. 日本臨床 **60**, 1778-1784.
- 12) 古川哲史, 白 長喜, 黒川洵子 (2007) 性ホルモンの非ゲノム作用: 不整脈の性差. *JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY*, **27**(3), 29-38.
- 13) Takimoto, K. and Levitan, E.S. (1994) Glucocorticoid induction of Kv1.5 K⁺ channel gene expression in ventricle of rat heart. *Circ. Res.*, **75**, 1006-1013.
- 14) Narayanan, N. (1983) Effects of adrenalectomy and in vivo administration of dexamethasone on ATP-dependent calcium accumulation by sarcoplasmic reticulum from rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **15**, 7-15.
- 15) Iga, K., Hori, K. and Gen, H. (1992) Deep negative T waves associated with reversible left ventricular dysfunction in acute adrenal crisis. *Heart Vessels*, **7**, 107-111.
- 16) 森下宗彦 (2003) サルコイドーシスの神経病変. 呼吸 **22**, 358-363.
- 17) Bullmann, C., Faust, M., Hoffman, A., Heppner, C., Jockenhövel, F., Müller-Wieland, D. and Krone, W. (2000) Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur. J. Endocrinol.*, **142**, 365-372.
- 18) Bihan, H., Christozova, V., Dumas, J.L., Jomaa, R., Valeyre, D., Tazi, A., Reach, G., Krivitzky, A. and Cohen, R. (2007) Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestation of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine*, **86**, 259-268.
- 19) 西山和利, 作田 学 (2007) 難治性疾患としてのサルコイドーシスの神経・筋病変. 日サ会誌 **27**, 37-42.