

著明な髄液糖低下を呈した髄膜播種性サルコイドーシスの1例

向野 晃弘^{1)*} 木下 郁夫¹⁾ 浅井 幸¹⁾ 鳥山 史²⁾
中田 るか³⁾ 本村 政勝³⁾ 松尾 孝之⁴⁾ 林 徳真吉⁵⁾

要旨：症例は29歳男性である。2008年に肺サルコイドーシスを指摘された。2010年10月下旬に38°C台の発熱、頭痛が出現した。11月より膿疱性乾癬の診断で皮膚科へ入院したが、発熱、頭痛が改善せず当科に転科した。頭部MRIで脳底部を中心に微小造影結節をみとめた。脳脊髄液検査で細胞数、蛋白が増加し、糖は7 mg/dlと著明な低値を示した。抗結核薬、ステロイドパルス療法をおこなったが臨床症状、検査値ともに改善しなかった。髄膜生検で髄膜播種性サルコイドーシスと診断した。プレドニゾロン60 mg/日を開始し、症状は著明に改善した。髄膜播種性サルコイドーシスでも髄液糖が著明に低下する可能性に留意すべきである。

(臨床神経 2013;53:367-371)

Key words：髄膜播種性サルコイドーシス、髄膜生検、髄液糖低下、結核性髄膜炎

はじめに

サルコイドーシスは全身のあらゆる臓器に肉芽腫性病変を形成する疾患である。その約5～15%が神経系におこり、意識障害、頭痛、顔面神経麻痺などの多彩な症状を呈する。しかし、神経サルコイドーシスは診断が困難であることも多い。

今回、われわれは多彩な免疫学的背景を持ち、髄液糖が著明低値を呈した原因不明の髄膜炎で、最終的に髄膜生検にて髄膜播種性サルコイドーシスと確定診断にいたった1例を経験したので報告する。

症 例

患者：29歳男性

主訴：発熱、頭痛

既往歴：21歳時に尋常性乾癬と診断された。22歳時にBasedow病で甲状腺亜全摘術を受け、以後、甲状腺機能低下症となりホルモン補充中である。

家族歴：兄が尋常性乾癬、姉がBasedow病とアトピー性皮膚炎。

生活歴：喫煙は20本/日で、飲酒歴は機会飲酒。

現病歴：2008年5月に健診の胸部単純X線撮影で両側肺門リンパ節腫脹を指摘され、肺サルコイドーシスと診断され

た。2010年10月下旬から38°C台の発熱、頭痛が出現した。11月より膿疱性乾癬の診断で当院皮膚科へ入院した。しかし発熱、頭痛が改善せず当科に転科した。

入院時現症：一般内科学的所見では、身長170.8 cm、体重75.5 kg、血圧118/78 mmHg、脈拍96回/分・整で、体温38.7°Cと発熱がみられた。中心性肥満をみとめ、腹部に皮膚線条あり、乾癬は上半身ではおおむね色素沈着化していたが、下肢には斑状、地図状の紅斑落屑局面が散在していた。

神経学的所見：意識清明、髄膜刺激徴候はなかった。脳神経に異常なく、運動系、感覚系は正常、協調運動の異常はなかった。腱反射は上下肢ともやや減弱していたが、病的反射は陰性であった。

入院時検査所見：WBC 5,600/ μ l、CRP 1.23 mg/dlと軽度の炎症所見があり、AST 44 U/l、ALT 65 U/l、LDH 303 U/lと肝機能障害をみとめた。Caは8.9 mg/dlと正常範囲であった。甲状腺機能はFT4 1.11 ng/dl、FT3 2.12 pg/mlと正常で、TSHは6.62 μ IU/mlと上昇していた。ACEは29.3 U/lと軽度上昇、抗核抗体40倍未満で、MPO-ANCA、PR-3 ANCA、クオンティフェロン¹⁾、 β -D グルカンは陰性であった。胸部単純X線撮影では両側肺門リンパ節腫大をみとめた。Gaシンチグラフィでは、頭蓋内には脳底部に淡く集積がうたがわれ、左側耳下腺内、縦隔、右上腕背内側などに著明なGaの異常集積をみとめた。頭部MRI拡散強調画像では梗塞巣をみとめず、MRAでは頭蓋内血管に狭小化はみられなかった。頭部

*Corresponding author: 日本赤十字社長崎原爆病院内科〔〒852-8511 長崎県長崎市茂里町3番15号〕

¹⁾ 日本赤十字社長崎原爆病院内科

²⁾ 日本赤十字社長崎原爆病院皮膚科

³⁾ 長崎大学病院第一内科

⁴⁾ 長崎大学病院脳神経外科

⁵⁾ 長崎大学病院病理部

(受付日：2012年2月6日)

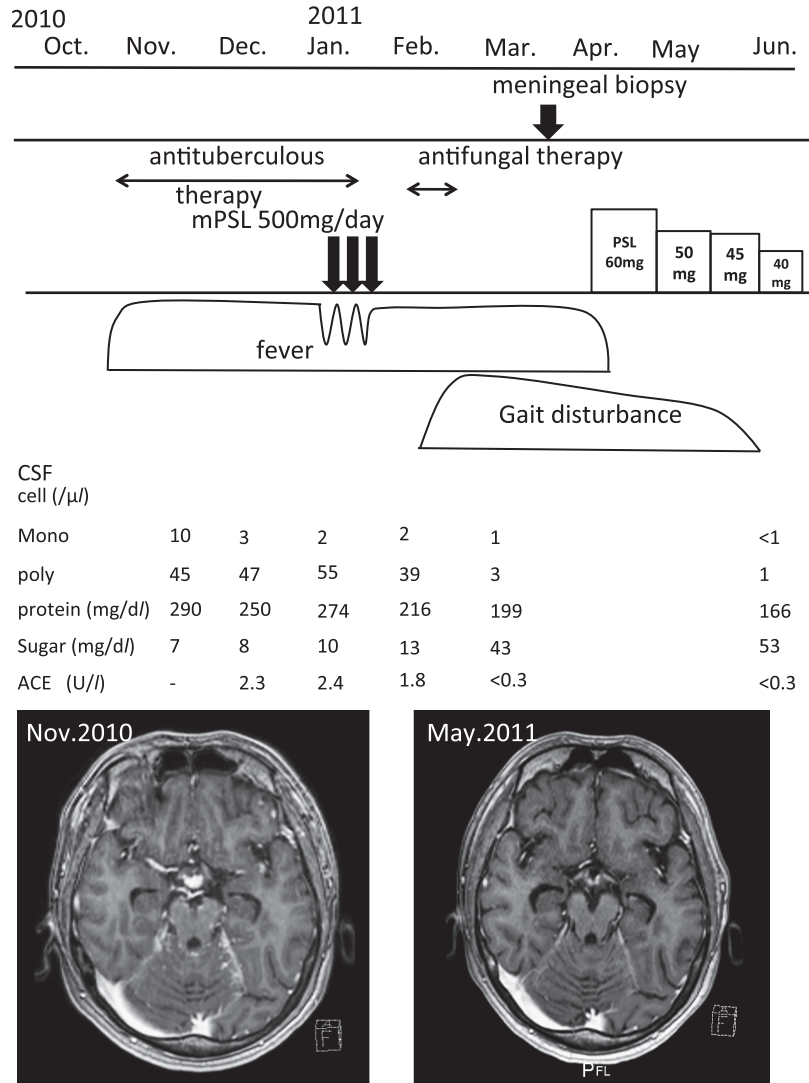


Fig. 1 Clinical course and laboratory findings.

mPSL: methylprednisolon, CSF: cerebrospinal fluid. Left figure) MRI of the brain obtained at admission (before treatment). Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (Axial, 1.5T; TR 2,180 ms, TE 3.23 ms) showing enlargement and signal variation in the upper pituitary stalk, optic chiasma and hypothalamus. Multiple micronodular, diffuse infiltrative lesions with leptomeningeal enhancement are visualized in the brainstem, cerebellum and surface of the brain. Right figure) MRI of the brain obtained after treatment (Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (Axial, 1.5T; TR 2,180 ms, TE 3.23 ms)). The extensive leptomeningeal enhancing lesions appear to have resolved. MRI: magnetic resonance imaging.

造影 MRI では、下垂体柄上部、視交叉、視床下部にかけて腫大、信号変化があり、脳幹部、小脳、大脳表層に広範な微小造影結節をみとめた (Fig. 1)。下肢 MRI では筋サルコイドーシスを思わせる異常所見はみられなかったが、偶然、左大腿骨頭壊死が発見された。脳脊髄液検査では、細胞数 78 (単核球 68) /μl、蛋白 290 mg/dl と上昇し、糖は 7 mg/dl (同時期血糖 78 mg/dl) と著明に低下していた。髄液中の ACE は 2.3 IU/l、ADA は 9.8 IU/l とやや上昇していた。髄液中のクリプトコッカス抗原は陰性で、結核菌 DNA PCR は陰性であった。また、

培養検査は陰性、細胞診は class I であった。Ga 集積をみとめた右上腕背内側には母指頭大の皮下腫瘤をみとめ、全摘精査にて多発性の類上皮細胞による肉芽腫がみられ、わずかに多核巨細胞も混在し、サルコイドーシスに矛盾しない結果であった。

入院後経過 (Fig. 1): 当初、本例は髄膜播種性サルコイドーシスがうたがわれたが、髄液の糖値が 7 mg/dl と著明低値を示し、中枢神経系感染症を考慮する必要があった。そのため、まず抗結核薬多剤併用療法 (イソニアジド 300 mg/日 + エタ

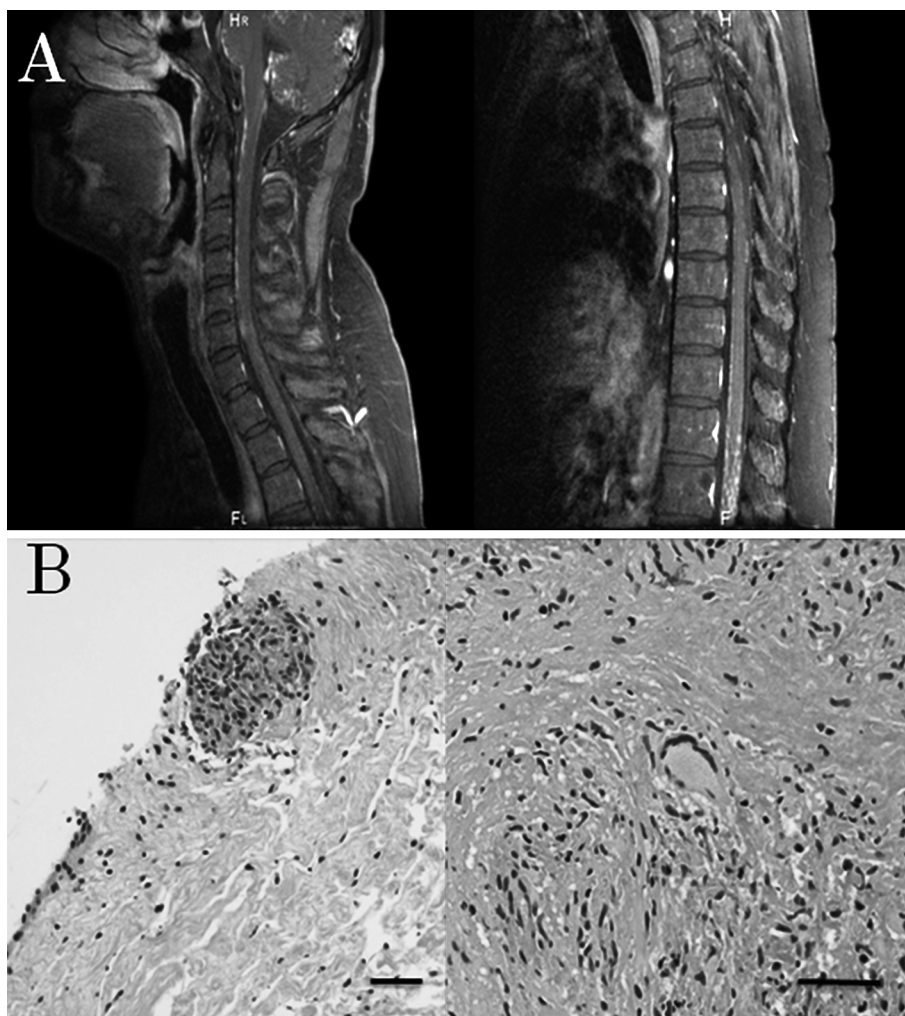


Fig. 2 Spinal MRI and microscopic finding.

A) MRI of the spinal obtained before treatment. Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (sagittal, 1.5T; TR 2,180 ms, TE 3.23 ms) showed multiple micronodular, diffuse infiltrative lesions with leptomeningeal enhancement in the thoracic spinal cord and spinal nerve root. B) meningeal biopsy. Microscopic view showing an epithelioid cell granuloma (left figure) and Langhans' giant cells (right figure) in the arachnoid mater (hematoxylin and eosin, staining, B (left figure); Bar=100 μm, (right figure); Bar=150 μm). MRI: magnetic resonance imaging.

ンブトール 750 mg/日 + リファンピシン 450 mg/日 + ピラジナミド 1.5 g/日)を開始した。約2ヵ月間加療を継続して経過観察をおこなったが、発熱、頭痛は持続し、脳脊髄液所見も変化なかった。2011年1月中旬よりメチルプレドニゾロン 500 mg/日点滴静注、3日間3クール(パルス日以外はステロイド投与はなし)を施行した。ステロイドパルス施行中は直ちに37°C前半程度まで解熱し、若干の頭痛の改善があったが、終了後はふたたび頭痛、発熱は元の状態となった。また、脳脊髄液所見もほとんど改善はみられなかったためにステロイド継続は中止した。2月上旬より抗真菌薬(フルコナゾール 200 mg/日)を開始したが臨床症状、脳脊髄液所見とも不変であった。同月中旬より両下肢異常感覚、歩行障害が出現した。両下肢振動覚・位置覚低下と膝踵試験両側拙劣

で継ぎ足歩行は不可能であった。脊髄造影MRIで頸髄～腰髄周囲の髄膜に沿って線状～結節状の造影効果をもとめた(Fig. 2A)。運動神経伝導速度検査では右腓骨神経の遠位潜時は延長し、振幅は遠位で著明に低下、近位では誘発不能であった。また、腓腹神経も誘発不能であった。3月下旬に長崎大学に転院して髄膜生検を施行した。右前頭葉から髄膜をふくむ脳表を採取した。クモ膜、軟膜でLanghans型巨細胞をともなう肉芽腫をみとめ、髄膜播種性サルコイドーシスと診断した(Fig. 2B)。4月上旬よりプレドニゾロン 60 mg/日の連日内服投与を開始し、すみやかに頭痛、発熱は改善した。リハビリテーションも併用し、しだいに歩行障害も改善した。運動神経伝導速度検査でも腓腹神経が誘発可能となった。2011年5月上旬の頭部造影MRIでは、頭蓋内に広範にみら

れた微小造影結節は、残存はみられるものの、著明な改善をみとめた (Fig. 1). 脳脊髄液検査では、細胞数、蛋白、糖、ACE 値いずれも改善傾向となった。現在、臨床症状、脳脊髄液所見をみながら、ステロイドを少量ずつ減量中である。

考 察

本例は既往や入院時の頭部造影 MRI の所見より、当初より神経サルコイドーシスが強くうたがわれていた。しかし、前述のように髄液糖が著明低値を示し、また Basedow 病、尋常性乾癬といった多彩な免疫学的背景、家族歴を有しており、日和見感染による髄膜炎が否定できなかった。髄液糖が低下する神経疾患の鑑別として細菌性、結核性、真菌性髄膜炎や癌性髄膜播種症はよく知られているが、ウイルス感染症 (水痘帯状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス、単純ヘルペスウイルス、エコーウイルス type 9、コクサッキー B3 ウイルス、エイズウイルス、リンパ球性脈絡髄膜脳炎ウイルス、サイトメガロウイルス)、ライム病、トキソプラズマ、脳嚢虫症などの感染性髄膜炎・脳炎や、悪性萎縮性丘疹症 (Degos 病)、Currarino 症候群 (直腸肛門奇形、仙骨前腫瘤、仙骨奇形を三徴とする) におけるコレステロール誘発性軟髄膜炎、グルコーストランスポーター 1 欠損症候群、クモ膜下出血²⁾などの疾患の一部でも報告がある。上記の疾患の大部分は臨床症状、所見、血液・脳脊髄液所見、画像検査などで鑑別は容易におこなえた。しかし、実際には上述のように結核や真菌が完全に否定されず、まずこれらの治療優先を選択したが無効であった。また、ステロイドパルス療法も振り返ると、大腿骨頭壊死の増悪を恐れたため不十分な量を間欠的に使用したことで正確な効果判定ができなかったものと思われる。最終的に髄膜生検をおこない、髄膜播種性サルコイドーシスと確定診断にいたることができたが、診断に約半年の期間を要した。原因不明の慢性髄膜炎で髄膜生検施行例の中でサルコイドーシスが原因疾患として 31% ともっとも多かったとの報告がある³⁾。神経サルコイドーシスの多くは髄液糖は正常範囲 (45~80 mg/dl) だが、20% 以下の患者は中等度の髄液糖低下となり⁴⁾、検索上は髄液糖が 10 mg/dl 台まで低値を呈した症例は少数ながら散見されたが、その発症機序について明確に考察しているものはなかった⁵⁾⁶⁾。神経サルコイドーシス 54 例中髄液糖低値を示したのは 7 例で、そのうち 6 例は MRI で髄膜と第 7 脳神経に造影効果のみとめたとの報告があり、髄膜の障害が関与している可能性を示唆する⁷⁾。髄液糖低下の機序は複雑で様々な要因があり、必ずしも微生物の存在に基づいている訳ではない。

Vincent はクモ膜下出血によって diffuse meningeal inflammation が起こり、血液から髄液へ糖を輸送するシステムが障害されること、および髄液中へ出た赤血球により嫌気性解

糖がおこなわれ、それにともない髄液糖の消費が亢進すると報告している⁸⁾。癌性髄膜播種症でも髄液糖低値となることから、Varon J らは赤血球からの糖分解酵素の放出によるものかもしれないとしている⁹⁾。また、Petersdorf と Harter は髄液からの糖が流出してしまうような髄膜の刺激 (炎症) によって血液脳関門 (BBB) への変化があると提唱している¹⁰⁾。Sarva らはサイトカインもまた BBB の変化において役割を果たしており、IL-1 は TNF- α など他のサイトカインよりも BBB における変化により関与しているとされている¹¹⁾。このように髄液糖低下の機序は未だ不明な点も多く、その意味では本症例は貴重である。今後もさらなる症例の蓄積が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 井口正寛, 丸山健二, 堤由紀子ら. QuantiFERON が早期診断に有用であった神経結核症. 臨床神経 2008;48:259-262.
- 2) 中村智実, 牧野雅弘, 上田祥博ら. 意識障害を主訴とし、髄液の著明な糖低下を認めた脊髄クモ膜下出血の高齢者の 1 例. 日老医誌 1998;35:924-928.
- 3) Cheng TM, O'Neill BP, Scheithauer BW, et al. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. Neurosurgery 1994;34:590-596.
- 4) Hildebrand J, Aoun M. Chronic meningitis: still a diagnostic challenge. J Neurol 2003;250:653-660.
- 5) 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.
- 6) 笹森 寛, 泉山典子, 齋藤若奈ら. 不明熱にて発症し、仮面尿崩症を呈した神経サルコイドーシスの 1 例. 日本サルコイドーシス肉芽腫学会誌 2009;29:35-40.
- 7) Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. QJ Med 2009;102:449-460.
- 8) Vincent FM. Hypoglycorrhachia after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 1981;8:7-14.
- 9) Varon J, Bailon T, Raney RB. Another cause of hypoglycorrhachia. J Emerg Med 1996;14:636-637.
- 10) Petersdorf RG, Harter DH. The fall in cerebrospinal fluid sugar in meningitis. Arch Neurol 1961;4:21-30.
- 11) Sarva H, Chapman R, Omoregie E, et al. The challenge of profound hypoglycorrhachia: two cases of sarcoidosis and review of the literature. Clin Rheumatol 2011;30:1631-1639.

Abstract**A case of meningeal disseminated sarcoidosis with marked hypoglycorrhachia in the CSF**

Akihiro Mukaino, M.D.¹⁾, Ikuo Kinoshita, M.D.¹⁾, Misachi Asai, M.D.¹⁾,
Fumi Toriyama, M.D.²⁾, Ruka Nakata, M.D.³⁾, Masakatsu Motomura, M.D.³⁾,
Takayuki Matsuo, M.D.⁴⁾ and Tomayoshi Hayashi, M.D., Ph.D.⁵⁾

¹⁾Section of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

²⁾Section of Dermatology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

³⁾Department of First Internal Medicine, The Nagasaki University School of Medicine

⁴⁾Department of Neurosurgery, The Nagasaki University School of Medicine

⁵⁾Department of Pathology, Nagasaki University Hospital

A 29-year-old man diagnosed as having pulmonary sarcoidosis in 2008, and hypothyroidism secondary to thyroidectomy for Basedow's disease was admitted to our hospital with pustular psoriasis in November 2010. He experienced high fever (38°C) and headache in late October 2010. Gadolinium-enhanced T₁-weighted image showed multiple micronodular lesions with leptomeningeal enhancement, mainly in the brainstem. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed pleocytosis, raised protein level and hypoglycorrhachia (7 mg/dl). The patient was also found to have osteonecrosis of the left femoral head. Antituberculous treatment and steroid pulse therapy were started, but produced no improvement of either the symptoms or the laboratory data. Finally, the patient was diagnosed as having meningeal disseminated sarcoidosis by meningeal biopsy in late March 2011. He was started on treatment with 60 mg prednisolone per day, which resulted in marked clinical improvement. It should be borne in mind that marked hypoglycorrhachia in the CSF can also be seen in meningeal disseminated sarcoidosis.

(Clin Neurol 2013;53:367-371)

Key words: meningeal disseminated sarcoidosis, meningeal biopsy, hypoglycorrhachia, tuberculosis meningitis
