報 短

難治性顔面痛の病態として、small fiber neuropathy の関与が 強くうたがわれた完全型 Heerfordt 症候群の1例

平井 利明¹⁾²⁾* 宮川 晋治¹⁾ 正1) 松井 和隆1) 栗田

要旨:症例は30歳の男性である.発熱後に2週間で顔面の灼熱痛,咀嚼困難をみとめ入院した.両側三叉神 経の運動感覚障害、左顔面神経麻痺、感音性難聴、ぶどう膜炎、耳下腺腫脹をみとめた、両側肺門部リンパ節腫脹、 血清 ACE 上昇、ツベルクリン反応陰性、口唇粘膜生検で非乾酪性類上皮性肉芽腫をみとめ、完全型 Heerfordt 症 候群と診断した、下顎皮膚組織に対する PGP9.5 抗体をもちいた免疫染色で small fiber neuropathy (SFN) をみ とめた、顔面痛は難治性で、発症3年後に急性膵炎で死亡した、剖検ではサルコイド結節をみとめなかったこと から、難治性顔面痛の原因として SFN の関与が強くうたがわれ報告する.

(臨床神経 2014;54:585-588)

Key words: サルコイドーシス,小径線維ニューロパチー,PGP9.5,Heerfordt 症候群,顔面痛

はじめに

サルコイドーシス (サ症) に加えて、ブドウ膜炎、耳下腺腫 脹、顔面神経麻痺をともなうものは Heerfordt 症候群 (Heerfordt syndrome; HS) 1) と呼ばれ、この3 徴を満たす完全型はまれ とされる. 今回われわれは完全型 HS で難治性顔面痛を呈し. 下顎部皮膚生検から小径線維ニューロパチー, すなわち small fiber neuropathy (SFN) の関与が示された1例を経験したの で報告する.

症 例

症例:30歳, 男性 主訴:顔が痛い

既往歴:特記事項なし.

家族歴:母が膠原病(詳細不明)で、兄はサ症(肺病変) がある.

現病歴:2007年7月上旬,37℃台の発熱をみとめた.8 月下旬には両耳が聞こえにくく, 左眼がみえにくくなった. 9月某日(発症第1病日)から、徐々に顔全体が痛く、咀嚼 が困難となり、第13病日に当院に入院した.

一般身体所見: 体重 81 kg, 血圧 133/83 mmHg, 脈拍 100/ 分·整,体温36.7°C,両側耳下腺の無痛性腫脹,霧視をみと

神経学的所見:角膜反射は右側で消失し,左側で低下して

いた. 顔面の感覚は三叉神経 V, および V。(頬粘膜をふくむ) 領域で右側優位に、V₃(頬粘膜や口腔底粘膜もふくむ)領域 では左側優位に両側異常感覚と感覚低下をみとめた. 三叉神 経運動枝の障害と思われる開口障害があり、さらに咀嚼筋麻 痺のために下顎を前後および側方へ動かせなかった。 両側感 音性難聴と耳鳴りをみとめた. その他. 神経所見に異常はみ とめなかった.

検査所見:血液検査では ACE 29.9 IU/l/37℃ とリゾチーム 21.3 μg/ml が高値であった. ツベルクリン反応は陰性であっ た. 胸部 X 線写真では両側肺門部のリンパ節腫脹があった. 眼科的検査では左虹彩炎をみとめた. 造影頭部 MRI では三叉 神経節をふくめて異常はなかった.

経過:入院3日目に左顔面神経麻痺が加わり,胸部X線写 真の結果からサ症を念頭に検索した. 血清 ACE およびリゾ チームの上昇、ツベリクリン反応の陰性、67Ga シンチにて両 側肺門部、縦隔リンパ節、耳下腺に異常集積をみとめ、口唇 粘膜生検では非乾酪性類上皮性肉芽腫をみとめ、サ症と診断 した. さらにぶどう膜炎, 耳下腺腫脹, 顔面神経麻痺があり 完全型 HS と診断した. 入院後の経過を Fig. 1 に示した. 神 経サ症の治療指針2)に準じて、第23病日からステロイドパ ルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/ 日×3日) をおこ なうと、すみやかに顔面痛は5/10程度になった、後療法は PSL 60 mg/日とすると、徐々に開口し経口摂取も可能となり、 第35病日に耳鳴り,難聴,霧視,耳下腺腫脹は消失した.し かし第40病日からふたたび顔面全体および口腔内の激痛を みとめたため、SFN をうたがって下顎部皮膚から生検をお

(受付日:2013年9月14日)

^{*}Corresponding author: 東京慈恵会医科大学付属病院神経内科〔〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8〕

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科

²⁾ 現 東京慈恵会医科大学附属病院神経内科

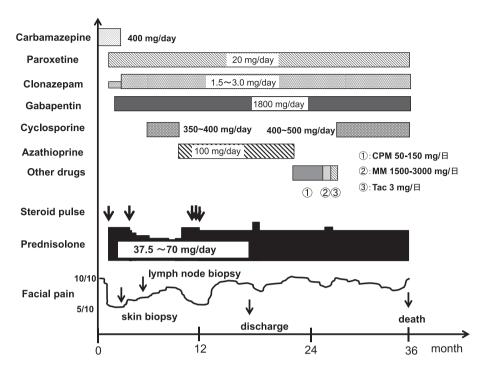


Fig. 1 Clinical course of the patient.

High-dose corticosteroids was slightly effective against SFN as facial pain, but reducing the corticosteroid dose proved difficult, as symptoms were refractory to other immunosuppressants and pain-control drugs such as anti-epileptics and anti-depressants. The patient died 3 years after disease onset.

こなった. 方法は既報告³⁾⁴⁾ や著者⁵⁾⁶⁾ の報告にしたがい. PGP9.5 抗体による免疫染色をおこない、表皮内神経を共焦点 レーザー顕微鏡にて観察し、皮膚切片 70 μm の厚さ分を1枚 の画像に再構成し表皮内神経密度を測定した. 健常者では Fig. 2A のように表皮内に神経終末部が観察され、表皮内神経 密度は外果上方にて自験例では 17.4 ± 2.2 本 /mm となる 5). 部位はことなるが、本例では 5.0 本/mm (Fig. 2B) と低下し SFN が示された. 顔面痛には Fig. 1 のように数種類の薬剤を 使用したが無効であった。 サ症の活動性をみるために第163 病日に縦隔リンパ節生検を施行すると、多発する非乾酪性類 上皮性肉芽腫をみとめた. サ症として活動性のある状態と判 断し、Fig.1のように免疫抑制剤の追加治療をおこなったが、 ステロイドパルス療法以外は顔面痛に効果はなかった. ステ ロイドの減量による顔面痛の悪化があり、PSL 55 mg/ 日前後 が維持量となった。2010年6月から顔面痛が悪化し、9月に 急性膵炎で再入院し集学的治療がなされたが同月 (発症約3 年) に死亡した。剖検では肺門部リンパ節は癒合性の結節状 硝子化物に置換され肉芽腫をみとめなかった. 顔面神経と聴 神経周囲に膠原線維の増加をみとめたが、三叉神経、頭蓋底 部、神経根、筋肉に肉芽腫性病変はなかった。他の臓器に肉 芽腫はみとめなかった.

老 察

難治性顔面痛を主体とし、下顎部皮膚生検により SFN を示した完全型 HS の 1 例を報告した. 顔面痛をおこす病態としては三叉神経痛、舌咽神経痛、群発頭痛、トロサハント症候群などが知られるが、サ症は一般的でない.

まず本例の顔面痛の機序をサルコイド結節の立場から考える。サ症における脳神経麻痺の成因はサルコイド結節による機械的圧迫,神経組織への直接浸潤,神経周囲の浮腫による循環障害,肉芽腫性血管周囲炎が関与しているとされる⁷、本例は顔面痛の悪化時に死亡しているが,剖検時に肉芽腫は脳神経系にみとめられなかったことから,顔面痛の原因を肉芽腫で説明するのは困難と思われる。

次に SFN の立場から顔面痛を考える. SFN は末梢有髄神経 A6 線維と無髄神経 C 線維が障害されることによって、疼痛、異常感覚、温痛覚障害といった感覚障害および自律神経障害が出現する概念で、とくに疼痛を訴える部位での皮膚生検が診断に有効とされる. 原因は糖尿病などが知られるが、何らかの免疫介在性の炎症病態でも生じうる 80 . 実際にサ症でも皮膚生検により SFN をみとめた報告は過去にもあり 90 , これは TNF- α などの炎症性サイトカインが SFN の原因と推定され、本例の SFN も生検時において何らかの炎症病態を反映している可能性がある. しかし剖検時では炎症性サイトカインの元となる肉芽腫が存在しておらず、この時点での顔面痛を

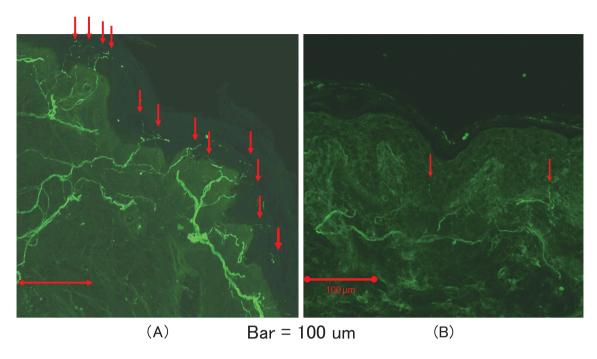


Fig. 2 Skin biopsy with immunostaining for PGP9.5 (Bar = 100 um).

A: Intraepidermal nerve fibers in healthy control (arrow). B: Decreased number of intraepidermal nerve fibers in the patient (arrow).

炎症によるものとの説明は困難と思われる。近年の研究で SFN を生じる機序として後根神経節、三叉神経節、交感神経 節内における NaV1.7 チャネルの "gain-of-function mutation" との説があり 10 、最終入院時の顔面痛は三叉神経節内での NaV1.7 チャネルの過剰興奮による可能性を考えた。本例は剖検がえられたことで、皮膚生検で示された SFN が難治性顔面痛の病態の傍証となったと考えられ報告した。

※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

- Heerfordt CF. Über eine "Febris uveo-parotidea subchronica", an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häuftig mit Paresen cerebrospinaler Nerven kompliziert. Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol 1909;70:254-273.
- 2) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会,日本呼吸器学会,日本心臓病学会ら.サルコイドーシス治療に関する見解—2003.日本呼吸会誌 2003;41:150-159.
- 3) Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation

- of epidermal nerves in diabetic neuropathy. Neurology 1996; 47:1042-1048.
- 4) Nolano M, Provitera V, Crisci C, et al. Small fibers involvement in freidreich's ataxia. Ann Neurol 2001;50:17-25.
- 5) Hirai T, Kanbe M, Nakagawa H, et al. Ultrastructural features of human intraepidermal nerve fibers with a focus on the intracellular space. Jikeikai Med J 2007;54:177-188.
- 6) 平井利明, 神部正博, 本田英比古ら. Painful neuropathy の患者 4 名における表皮内神経の密度測定と形態的特徴. 末梢神経 2006;17:239-241.
- 7) 平野照之, 内野 誠. サルコイドーシスによる多発性脳神 経麻痺. 神経内科 1996;45:205-209.
- Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. J Neurol Sci 2004; 227:119-130.
- 9) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. Lancet 2002;359:2085-2086.
- 10) Han C, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Nav1.7-related small fiber neuropathy: impaired slow-inactivation and DRG neuron hyperexcitability. Neurology 2012;78:1635-1643.

Abstract

Small fiber neuropathy in a patient with complete Heerfordt syndrome manifesting as refractory facial pain

Toshiaki Hirai, M.D.¹⁾²⁾, Shinji Miyagawa, M.D.¹⁾, Kazutaka Matsui, M.D.¹⁾ and Akira Kurita, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University Kashiwa Hospital ²⁾Present address: Department of Neurology, The Jiei University School of Medicine

We report a case of complete Heerfordt syndrome accompanied by the involvement of small fiber neuropathy (SFN) manifesting as refracory facial pain. A 30-year-old man presented with pyrexia, a 2-week history of facial burning pain, and difficulty of mastication. After admission to our hospital, neurological examinations showed bilateral facial pain, trigeminal motor palsy, left facial nerve palsy, bilateral sensory neural deafness, uveitis and swelling of the parotid gland. Other examinations revealed bilateral hilar lymphadenopathy, high serum titer of angiotensin coenzyme, and no response in a tuberculin-tested, non-caseating epithelioid granuloma from lip biopsy, leading to the diagnosis of complete Heerfordt syndrome. Mandibular skin biopsy with immunostaining for PGP 9.5 showed SFN. High-dose corticosteroids proved somewhat effective against SFN as facial pain, but reducing the corticosteroid dose proved difficult, as symptoms were refractory to other immunosuppressants and pain-control drugs such as anti-epileptics and anti-depressants. The patient died of acute pancreatitis 3 years after disease onset. Autopsy showed no granuloma in hilar lymph node, trigeminal nerve, cranial base, nerve root, and muscle. SFN in this case probably represent a cause of refractory facial pain.

(Clin Neurol 2014;54:585-588)

Key words: sarcoidosis, small fiber neuropathy, PGP9.5, Heerfordt syndrome, facial pain