

症例報告

繰り返す脳梗塞に閉塞性水頭症と脳幹萎縮を併発した 神経サルコイドーシスの1例

木村 裕子^{1)*} 竹内 潤¹⁾ 蔦田 強司¹⁾
大畑 建治²⁾ 大澤 政彦³⁾ 伊藤 義彰¹⁾

要旨：症例は42歳女性。2011年に垂直方向の回転性めまいが出現し、1週間程持続した。2013年左片麻痺出現し、右橋上部梗塞と診断された。2017年左下肢麻痺が出現し右橋中部梗塞を認めた。この際、脳室拡大および脳幹の萎縮も認め、当院を紹介受診した。神経学的には下眼瞼向き眼振、左片麻痺、痙性及び逆ハの字型のすり足歩行を認めた。髄液検査では細胞数増多、蛋白高値と糖低下を認め、頭部造影MRIでは脳底部髄膜の増強効果と一部に癒着を認めた。右鼠径部リンパ節腫脹もあり、生検でサルコイドーシスと診断した。本症例は脳底部髄膜炎から脳幹梗塞を多発し、閉塞性水頭症と脳萎縮を併発したことが病態と考えられた。

(臨床神経 2018;58:445-450)

Key words：神経サルコイドーシス、髄膜炎、脳幹梗塞、水頭症

はじめに

サルコイドーシスは、原因は不明であるものの何らかの免疫反応により全身の諸臓器に肉芽腫を形成する疾患である。サルコイドーシスの病変臓器は様々だが、神経および筋病変の合併は3~10%程度と稀である¹⁾。神経サルコイドーシスの症状として最も多いものは脳神経障害、特に顔面神経や視神経の障害であり、その他にも脊髄病変や末梢神経障害、髄膜炎、ミオパチー、水頭症などが知られている^{1)~4)}。今回われわれは、繰り返す脳幹部梗塞に閉塞性水頭症と脳幹萎縮を併発した神経サルコイドーシスの1例を経験したため、その病態について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：42歳、女性

主訴：歩行障害

既往歴：熱性けいれん、生活歴：飲酒歴・喫煙歴なし。排尿・排便に問題なし。

現病歴：2011年初旬ごろから垂直方向の回転性めまいが出現し、1週間程持続した為、近医受診。頭部MRI検査で精査されるも異常なく内服治療で経過観察され、めまい症状は一

旦軽快した。その後も2年間で同様のめまい発作と持続する浮動性のめまいを自覚することがあったが、いずれも自然に軽快していた。

2013年4月中旬に急に左下肢の動かしにくさを自覚し、翌日には顔面含む左半身麻痺が出現したため救急病院へ搬送された。頭部MRI検査では橋上部の右側正中に脳梗塞像を認め、脳底動脈からの穿通枝である傍正中動脈の分枝粥腫型梗塞が疑われた(Fig. 1)。急性期脳梗塞として入院、抗血小板薬としてクロピドグレル75mgの内服が開始され、およそ1か月で杖歩行可能となり退院した。その後は冬になると左下肢のしびれ感と浮動性のめまいおよび悪心・嘔吐が出現し救急病院を受診したが、頭部MRI検査で新規の梗塞巣を認めず経過観察されていた。2017年2月上旬、起床時から左下肢麻痺出現し救急受診した。橋中部の右側に新規の梗塞を認め(Fig. 2)入院治療された。およそ2か月で歩行器歩行が安定し、再発予防として二剤目の抗血小板薬としてアスピリン100mgを追加され退院した。この際の頭部MRI検査で、脳梗塞の他に脳室拡大や脳幹部の萎縮を指摘され(Fig. 3)、精査加療目的に2017年4月に当科入院となった。

入院時現症：身長：149.5cm、体重：60.0kg、体温：36.4℃、血圧：115/74mmHg、脈拍：74/分・整、右鼠径部の大きさ1.5cmほどのリンパ節を複数触知するほか、四肢体幹に皮疹

*Corresponding author: 大阪市立大学大学院医学研究科神経内科学 [〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3]

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科神経内科学

²⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

³⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科診断病理・病理病態学

(Received March 6, 2018; Accepted June 1, 2018; Published online in J-STAGE on June 30, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001155

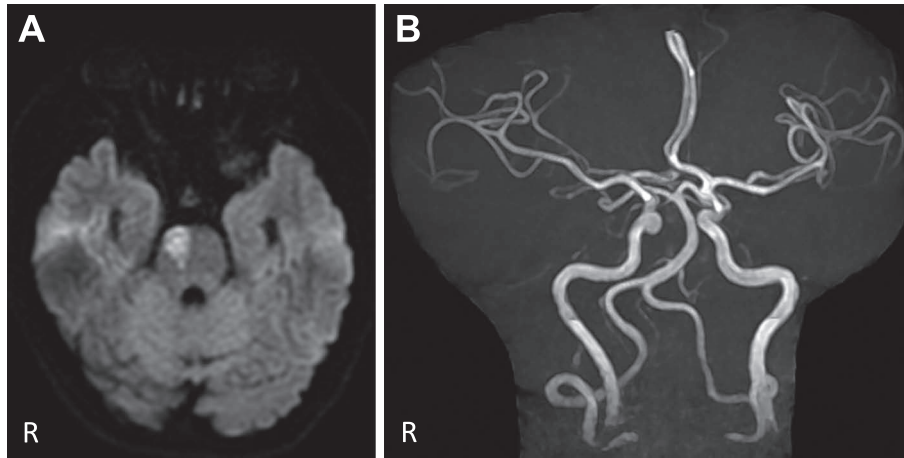


Fig. 1 Brain MRI findings at the first episode of cerebral infarction.

Diffusion-weighted image showed a hyperintense lesion in the ventral upper pons on the right side (A). The lesion was distributed longitudinally from the ventral surface of the pons suggestive of branch atheromatous disease. Magnetic resonance angiography showed no apparent stenosis in the major arteries including the basilar artery (B).

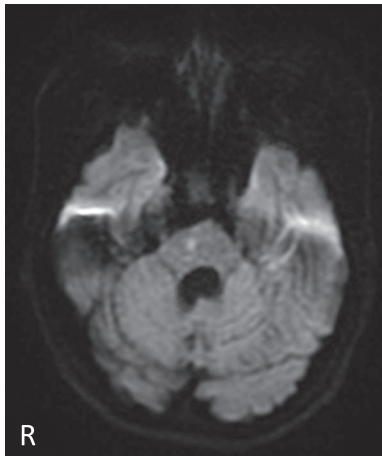


Fig. 2 Brain MRI findings at the second episode of cerebral infarction. Diffusion-weighted image showed a hyperintense lesion in the mid-pons apart from the first infarction.

などは認めず、胸腹部に異常なし。

神経学的所見：認知機能障害なし。脳神経系では視力視野は正常。眼底に乳頭浮腫を認めず。瞳孔は正円同大で、水平方向注視時の下眼瞼向き眼振、衝動性眼球運動と軽度の構音障害あり。左優位に四肢で痙縮を認め、MMTは左下肢近位筋で4であるがその他は5。腱反射は、左優位に四肢で亢進し、両側 Babinski 徴候陽性。感覚系は正常で協調運動は上下肢共に左優位に拙劣。歩行は左下肢の痙性と両側逆ハの字型のすり足歩行を認めた。項部硬直なし。失禁・頻尿はなし。

検査所見：血液検査では Hb 9.3 g/dl と軽度の貧血があり、sIL2R (soluble interleukin-2 receptor) 591 U/ml (基準値:121~613 U/ml)、ACE (angiotensin converting enzyme) 17.5 U/l と正常範囲内であった。脳脊髄液検査は水様透明で、初圧：

200 mmH₂O、24 ml 採取し終圧：60 mmH₂O。細胞数：11/μl、単核球：100%、糖：28 mg/dl、(血糖：99 mg/dl)、蛋白：79 mg/dl、β2 ミクログロブリン：5.00 mg/l、sIL2R：331 U/ml、ACE 測定感度以下であり、髄液培養は陰性で、細胞診は class II であった。画像検査では経時的な脳室の拡大、脳幹部の萎縮を認め (Fig. 3)、頭部造影 MRI では脳底部を中心とした髄膜の造影効果を認め、矢状断では特に橋腹側での造影効果が強くみられ (Fig. 4A)、延髄背側の髄膜の癒着による Luschka 孔および Magendie 孔の閉塞が疑われた (Fig. 4B)。胸腹部造影 CT 検査では肺サルコイドーシスに特徴的な両側肺野に散在する小結節影あり (Fig. 5A)、縦隔や腹腔内および右鼠径部リンパ節は腫脹し、比較的均一な造影効果を認めた (Fig. 5B)。Ga シンチグラフィーでは右鼠径部に集積がみられた (Fig. 5C)。右鼠径部リンパ節生検を行ったところ、病理組織は非乾酪壊死性類上皮肉芽腫であり (Fig. 6)、Ziehl-Neelsen 染色、PAS (Periodic acid-Schiff) 染色、Grocott 染色で真菌や抗酸菌を認めず、血液検査・画像検査所見と合わせてサルコイドーシスと診断した。

入院後経過：ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/day*3 日間) に引き続きプレドニゾン 30 mg/day (= 0.5 mg/kg/day) で内服開始した。治療開始後 9 日目に水頭症に対して第 3 脳室開窓術を行った。治療開始から 23 日目に脳脊髄液検査を再検したところ、初圧：130 mmH₂O、細胞数：5/μl、糖：43 mg/dl、(血糖：99 mg/dl)、蛋白：37 mg/dl と細胞数および蛋白の正常化が確認されたため、プレドニゾンを 20 mg/day まで漸減して退院した。その後外来でプレドニゾンを漸減したが、脳梗塞の再発はなく経過している。一方、水頭症は画像検査では脳室の拡大・縮小傾向を認めず、歩行障害を含む神経学的所見に大きな改善はなかった。

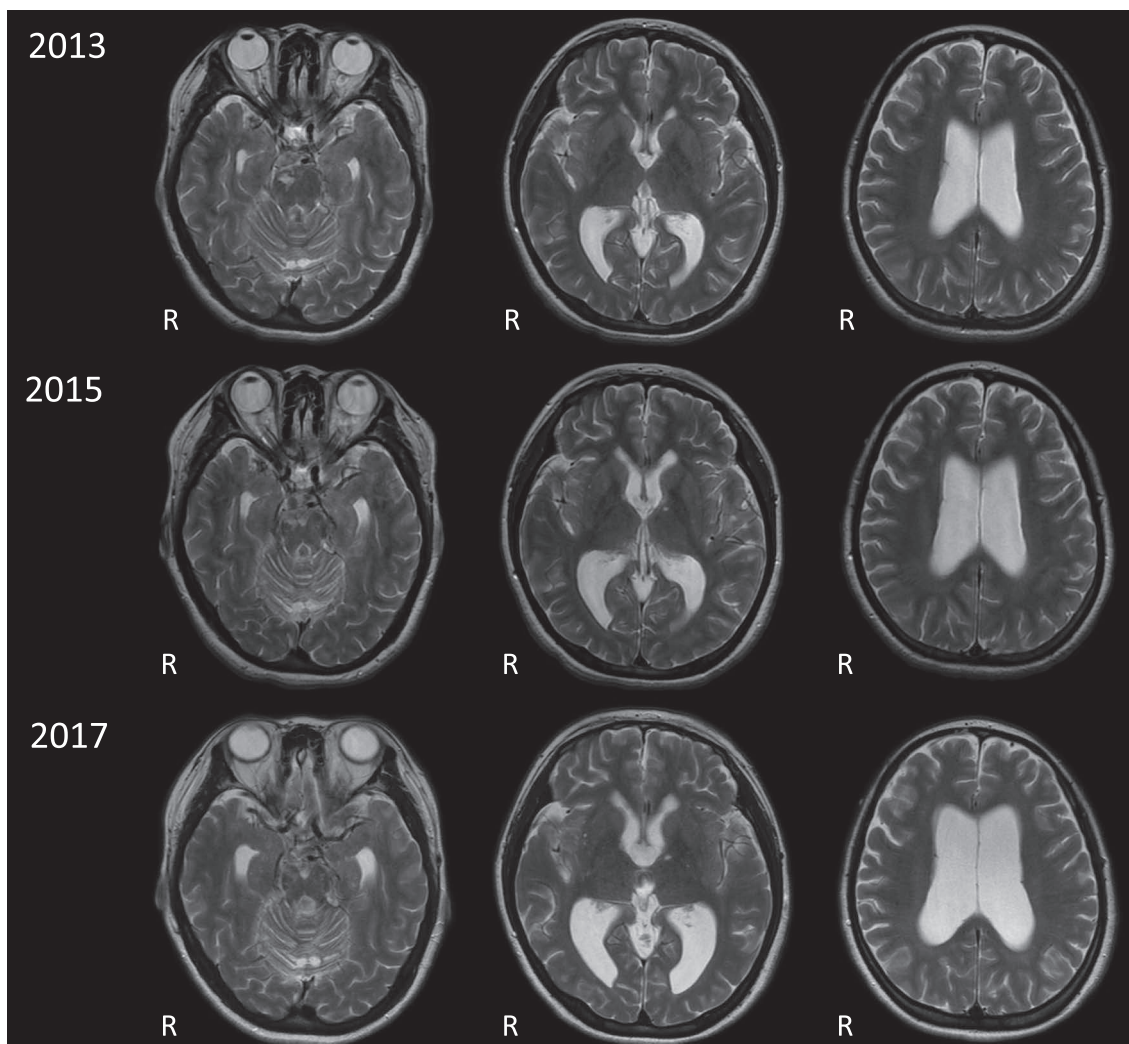


Fig. 3 Clinical course on T₂-weighted images of brain MRI.
Brain MRI showed gradual ventricular enlargement and brainstem atrophy over 4 years.

考 察

サルコイドーシスは、全身性の肉芽腫性炎症性疾患であり、若年者から高齢者まで発症し、発病時の臨床症状が多岐で、その後の臨床経過が多様であることが特徴の一つである³⁾。

病変臓器としては肺や縦隔、リンパ節、皮膚、眼などの罹患頻度が高いが、サルコイドーシスの中でも神経症状を合併するものは5%程度と比較的稀である²⁾。しかしながらそれらの神経症状を有する神経サルコイドーシスの患者の半数以上は、サルコイドーシスの初発症状が神経症状であるため診断に苦慮する場合が多い⁴⁾。

神経サルコイドーシスの病変として最も多いのは脳神経障害であり、神経サルコイドーシスの55%でみられる。その他には脊髄病変、末梢神経障害、髄膜炎、ミオパチー、水頭症、神経内分泌機能障害などを来すことも知られている¹⁾。

神経サルコイドーシスによる脳梗塞は文献上10例報告^{5)~13)}

があるが、本症例と同様に脳底部髄膜炎により脳幹部梗塞に水頭症を合併した報告は少なく、過去には2例の報告があるのみで (Table 1) 本邦で同様の報告はなく、本症例で3例目と考えられる¹⁰⁾。脳梗塞を起こす機序としては、肉芽腫が髄膜から穿通動脈のVirchow-Robin腔を通して脳実質に及ぶことがMRIや病理にて報告されている。侵入した肉芽腫性病変は、好中球などの炎症細胞とともに血管壁へ侵入し、中膜がフィブリノイド壊死に至り弾性板が破壊され急性壊死性血管炎が引き起こされ、肉芽腫性血管炎に至り血管を閉塞するとされている^{9)~11)14)}。脳底部ではVirchow-Robin腔は特に大きいため髄膜炎から梗塞を起こしやすいと考えられる。脳神経は脳幹から出するためサルコイドーシスでは脳神経障害が多いが、本例では明らかな障害は認めなかった^{15)~17)}。本症では脳底部髄膜炎により穿通枝領域の脳梗塞に至ったと考えられたため、抗血小板薬の内服は不要と判断し中止した。

水頭症を起こす機序としては二つあり、髄膜炎の慢性炎症に

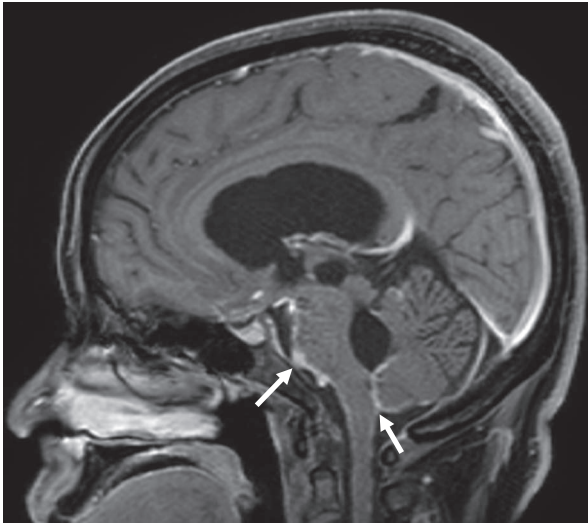


Fig. 4 Brain MRI findings on admission.

Mid-sagittal section of the gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI showed enhancement and adhesion of the thickened leptomeninges in the ventral pons and dorsal medulla oblongata (arrows). The obstruction of the foramen of Luschka and Magendie is suspected of causing hydrocephalus.

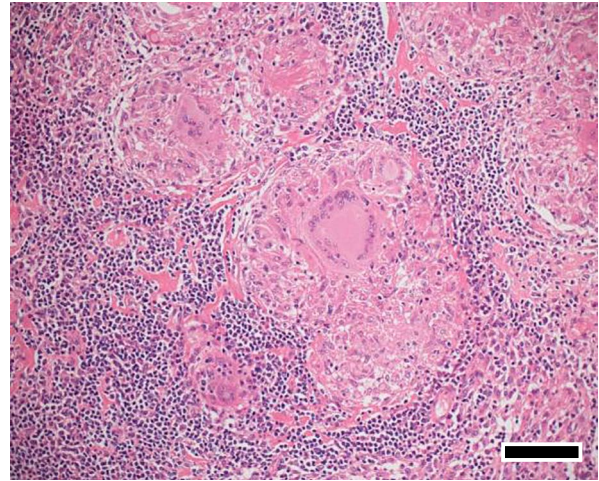


Fig. 6 Microscopic findings of the right inguinal lymph node.

Histopathology of the biopsy specimen of the right inguinal lymph node (HE staining, $\times 200$, bar = 100 μm). The normal structure of lymph node is almost entirely replaced with closely packed granulomas. They are composed predominantly of epithelioid cells with multi-nucleated giant cells and lymphocytes distributed sparsely. These findings of non-caseating epithelioid granuloma are compatible with sarcoidosis.

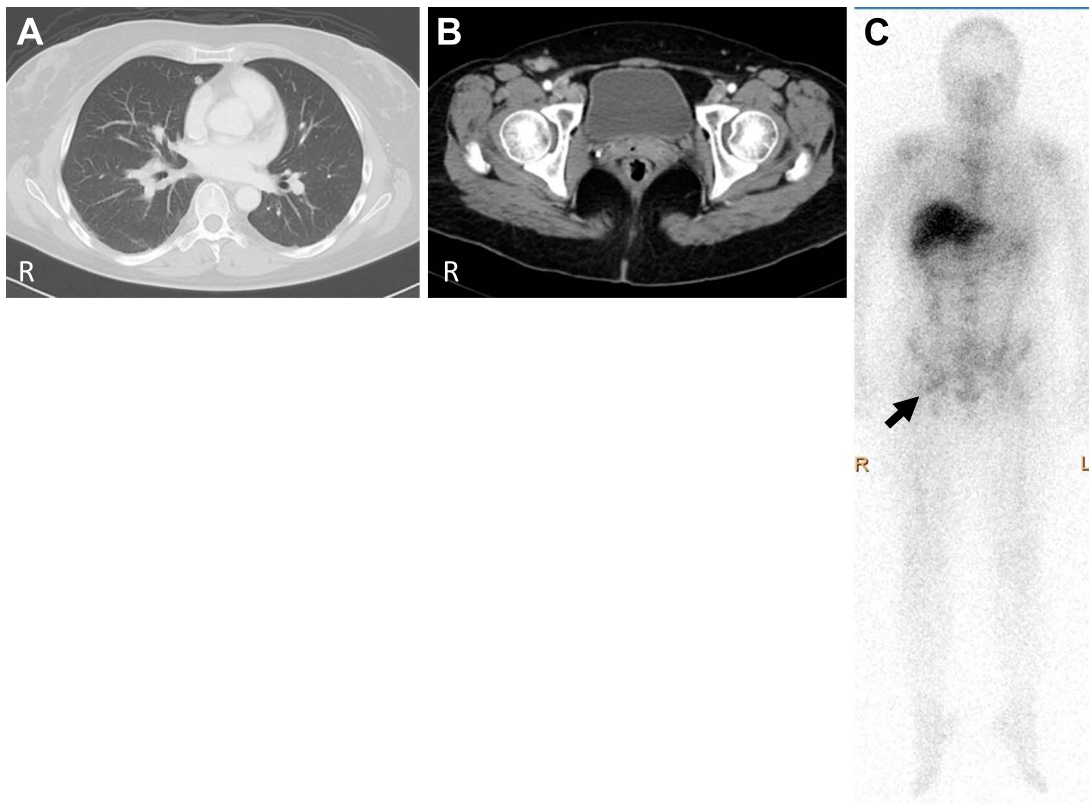


Fig. 5 CT images and gallium scintigram of the whole body.

A thoracic CT image with an intensity window for the lung revealed several nodules in the bilateral lung fields and hilum (A). A contrast enhanced abdominal CT image showed swelling of the right inguinal lymph node (B). A scintigram revealed gallium accumulation at the right inguinal lymph node (arrow) (C).

Table 1 Past reports of cases of neurosarcoidosis with brainstem infarction and obstructive hydrocephalus.

Case	Age/Sex	Infarction	Lymph node swelling	ACE level in CSF	Biopsy site	Treatment	Clinical course
Navi, 2009	35/M	Pons	Mediastinal	Not detected	Meninges	PSL + AZP	Stable
Navi, 2009	46/F	Pons	Mediastinal, abdominal, pelvic	High	Meninges	PSL + MTX	Remission
Present Case	42/F	Pons	Mediastinal, abdominal, inguinal	Not detected	Inguinal lymph node	PSL	Stable

ACE; angiotensin converting enzyme, CSF; cerebrospinal fluid, PSL; prednisolone, AZP; azathioprine, MTX; methotrexate.

より癒着性軟膜炎を起こし、髄液の吸収障害や脳表での髄液灌流障害によって慢性的に水頭症に至る場合と、肉芽腫や癒着性くも膜炎により髄液の流出路である中脳水道や第四脳室、Monro 孔などが閉塞され時には急速に水頭症を来す場合とがある^{18)~23)}。本症例では頭部造影 MRI 検査で脳底部髄膜の造影効果を認めており、サルコイドーシスによるくも膜炎により第四脳室からの流出路である Luschka 孔および Magendie 孔が閉塞し、第四脳室から小脳延髄槽への脳脊髄液の流出経路が途絶えたことにより水頭症に至った機序が推測される²⁴⁾。臨床的には、緩徐に進行する脳底部くも膜炎により脳脊髄液の流出路が閉塞したことで頭蓋内圧が亢進し、第四脳室の拡大とともに小脳及び延髄を圧排し、浮動性のめまいとともに度々悪心・嘔吐が出現していた可能性が示唆された。

脳幹部の萎縮に関しては、脳底部髄膜炎により脳幹部梗塞や慢性脳虚血を繰り返したための脳幹部の萎縮、閉塞性水頭症による第四脳室の拡大、髄膜脳炎による直接の脳障害などが機序として考えられた。本症例では臨床的に、水平方向注視時の下眼瞼向き眼振を認めた。局在としては延髄背側の障害と考えられ、2011年に垂直方向の回転性めまいが出現した際にはすでに脳底部髄膜炎の炎症が引き起こされており、特に延髄背側の髄膜炎による直接の脳障害によって生じた可能性が示唆された。

また中枢神経サルコイドーシスの診断には造影 MRI が有用であるが、本症例では前医では Gd 造影 MRI 検査を行っておらずサルコイドーシスの診断が遅れた²⁵⁾。

治療としては副腎皮質ステロイドが第一選択であるが、ステロイド減量中に再発する場合などでは他の選択肢としてアザチオプリンやシクロスポリンなどの免疫抑制剤の併用も行われる。治療により 2/3 の症例は症状軽快するが 1/3 の症例では不変または悪化する場合もある⁴⁾。水頭症に関しては、過去 2 例の同様の報告でシャント術を繰り返し施行されていた。脳梗塞はなく水頭症のみを来したサルコイドーシスの症例でも、水頭症に対してシャント術が施行されている¹⁹⁾。本症例では慢性経過の閉塞性水頭症であり内科的治療での閉塞の解除は困難と判断し、外科的治療に踏み切った。しかしその後半年の経過では脳室の拡大傾向は見られないものの明らかな縮小傾向も認めなかった。歩行障害も改善は見られず、慢性経過であり脳実質の萎縮が進んでいること、水頭症に加え脳梗塞後遺症による影響が大きいことが原因と考えられた。

若年性や動脈硬化のリスクの少ない患者が脳梗塞を来した場合に神経サルコイドーシスによる可能性もあるため、そ

れらの患者が脳梗塞を起こした場合に本症を疑うことは重要である⁷⁾²⁶⁾。しかしながら神経症状が初発のサルコイドーシスでは診断に苦慮する場合が多い。今後、患者の予後の改善のためには早期診断および早期の段階での治療介入を行うことができるように神経サルコイドーシスが若年性脳梗塞および水頭症を来す疾患として広く知られることが期待される。

本報告の要旨は、第 109 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:593-606.
- 2) Burns TM. Neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 2003;60:1166-1168.
- 3) Joseph FG, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. *Pract Neurol* 2007;7:234-244.
- 4) Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016;16:220.
- 5) Michotte A, Dequenne P, Jacobovitz D, et al. Focal neurological deficit with sudden onset as the first manifestation of sarcoidosis: a case report with MRI follow-up. *Eur Neurol* 1991;31:376-379.
- 6) Das SK, Sinha I, Kundu TN, et al. Two cases of neurosarcoidosis presenting as peripheral neuropathy and stroke in young. *J Assoc Physicians India* 1998;46:479-481.
- 7) 中垣英明, 古屋淳一郎, 永田倫之ら. 脳梗塞を発症した高齢神経サルコイドーシスの 1 例. *臨床神経* 2004;44:81-85.
- 8) Brisman JL, Hinduja A, McKinney JS, et al. Successful emergent angioplasty of neurosarcoid vasculitis presenting with strokes. *Surg Neurol* 2006;66:402-404.
- 9) Hodge MH, Williams RL, Fukui MB. Neurosarcoidosis presenting as acute infarction on diffusion-weighted MR imaging: summary of radiologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:84-86.
- 10) Navi BB, DeAngelis LM. Sarcoidosis presenting as brainstem ischemic stroke. *Neurology* 2009;72:1021-1022.
- 11) Yoshida-Hata N, Yashiro S, Arai N, et al. Brainstem infarction and panuveitis due to sarcoidosis successfully treated with steroid pulse therapy. *Case Rep Med* 2012;2012:356743.
- 12) Campbell J, Kee R, Bhattacharya D, et al. Systemic sarcoidosis presenting with headache and stroke-like episodes. *Case Reports Immunol* 2015;2015:619867.
- 13) Raza N, Schreck KC. Neurosarcoidosis presenting with recurrent

- strokes: A case report and literature review. *Neurohospitalist* 2017;7:91-95.
- 14) Brown MM, Thompson AJ, Wedzicha JA, et al. Sarcoidosis presenting with stroke. *Stroke* 1989;20:400-405.
 - 15) Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
 - 16) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:377-385.
 - 17) Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010;16:2-15.
 - 18) Benzagmout M, Boujraf S, Gongora-Rivera F, et al. Neurosarcoidosis which manifested as acute hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Internal Medicine* 2007;46:1601-1604.
 - 19) Sugiyama A, Kobayashi M, Agatsuma K, et al. Hydrocephalus mimicking idiopathic normal pressure hydrocephalus as the first manifestation of neurosarcoidosis. *Brain Nerve* 2016;68:1477-1482.
 - 20) Tabuchi S, Uno T. Hydrocephalus with panventricular enlargement as the primary manifestation of neurosarcoidosis: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:240.
 - 21) Kim SH, Lee SW, Sung SK, et al. Treatment of hydrocephalus associated with neurosarcoidosis by multiple shunt placement. *J Korean Neurosurg Soc* 2012;52:270-272.
 - 22) Brouwer MC, de Gans J, Willemse RB, et al. Neurological picture. Sarcoidosis presenting with hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:550-551.
 - 23) 吉野谷清, 五影 昌, 笠松 悠ら. 水頭症をきたしたサルコイドーシスの1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌* 2014;34:51-54.
 - 24) Kasapas K, Varthalitis D, Georgakoulis N, et al. Hydrocephalus due to membranous obstruction of Magendie's foramen. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;57:68-71.
 - 25) Lexa FJ, Grossman RI. MR of sarcoidosis in the head and spine: spectrum of manifestations and radiographic response to steroid therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:973-982.
 - 26) 細井 和, 富田 洋, 玉木 紀. 脳梗塞で発症した neurosarcoidosis の1例. *脳神経外科ジャーナル* 2000;9:115-119.

Abstract

A case of neurosarcoidosis with recurrent brainstem infarction, obstructive hydrocephalus and brainstem atrophy

Hiroko Kimura, M.D.¹⁾, Jun Takeuchi, M.D.¹⁾, Tsuyoshi Tsutada, M.D.¹⁾, Kenji Ohata, M.D.²⁾, Masahiko Osawa, M.D.³⁾ and Yoshiaki Itoh, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka City University

²⁾Department of Neurosurgery, Osaka City University

³⁾Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

We report the case of a 42-year-old female with neurosarcoidosis who was hospitalized in year 2017 for gait disturbance. In 2011, she suddenly had vertigo that lasted for a few days. In 2013, she noticed left hemiplegia. A brain MRI revealed an acute infarction on the right side of the upper pons extending longitudinally from the ventral surface. In 2017, she again had left lower limb paralysis. A Brain MRI showed another infarction on the right side of the mid-pons. Hydrocephalus and brainstem atrophy were also noted. The patient was referred to our hospital. Upon neurological examination, she presented with down beat nystagmus, muscle weakness on the left side, and a broad-based spastic gait. CSF findings included an increased number of cells and protein levels with decreased glucose levels. A contrast-enhanced MRI revealed basilar meningitis causing hydrocephalus. A contrast CT scan revealed inguinal lymph node swelling, and scintigram found gallium accumulation. We diagnosed sarcoidosis via a lymph node biopsy. We speculate that chronic basilar meningitis obstructed the patient's branching penetrating arteries inducing infarction together with obstruction of the spinal fluid flow causing hydrocephalus and cerebral atrophy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:445-450)

Key words: neurosarcoidosis, meningitis, brainstem infarction, hydrocephalus