

## 症例報告

## 結核性髄膜炎との鑑別を要した 中枢神経限局性神経サルコイドーシスの1例

出口 一郎<sup>1)\*</sup> 長田 高志<sup>1)</sup> 鈴木 智成<sup>2)</sup> 田端 晋也<sup>2)</sup> 新井 栄一<sup>3)</sup>  
内野 晃<sup>4)</sup> 林 健<sup>1)</sup> 高橋 慎一<sup>1)</sup> 百島 祐貴<sup>5)</sup> 高尾 昌樹<sup>1)</sup>

要旨：症例は62歳女性。全身性間代性痙攣で当院へ搬送された。脳脊髄液検査で単核球優位の細胞数の軽度増多、著明な蛋白上昇および糖低下（血糖の17%）を認め、頭部Gd造影MRIにて軟髄膜の瀰漫性、多発結節状増強効果を認めた。結核性髄膜炎、サルコイドーシス、悪性リンパ腫、癌性髄膜炎、中枢神経系血管炎などを疑い精査したが、いずれも積極的に支持する所見は得られなかった。第13病日に硬膜および脳生検を行い、神経サルコイドーシスと診断、ステロイド治療を行い画像所見の著明な改善を示した。中枢神経に限局する神経サルコイドーシスの診断は容易ではなく、早期の病理診断が必須と考える。

（臨床神経 2020;60:213-218）

Key words：神経サルコイドーシス、結核性髄膜炎、髄液糖低下、脳生検

### はじめに

サルコイドーシスは多臓器に乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫を形成し、多彩な臨床症状を呈する全身性疾患である<sup>1)</sup>。そのうち中枢神経病変を合併するサルコイドーシス（神経サルコイドーシス）はサルコイドーシスの約5%に生じるとされる比較的稀な病態である<sup>2)</sup>。神経サルコイドーシスは多様な画像所見を呈することから、鑑別診断は多岐にわたる<sup>3)</sup>。さらに全身症状を欠く限局性神経サルコイドーシスはサルコイドーシス全体の中でも1%以下と少なく、診断はより困難となる<sup>4)5)</sup>。

今回我々は、頭部ガドリニウム（Gd）造影MRIおよび髄液所見から結核性髄膜炎を疑ったが、脳生検にて中枢神経に限局した神経サルコイドーシスと診断し得た症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：62歳女性

主訴：意識障害

既往歴：20歳 十二指腸潰瘍。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019年5月某日、自宅で倒れているところを発見され救急要請された。救急隊接触時、左共同偏視および両上肢に間代性痙攣を認めた。酸素化も不十分であり気管挿管が行われドクターヘリで当院へ搬送された。

入院時現症：身長155 cm、体重60 kg、体温36.6°C、血圧86/66 mmHg、脈拍112/分・整。酸素飽和度は酸素10 l/分投与下で99%であった。表在リンパ節腫脹なし。心肺雑音聴取なし。皮膚異常所見なし。神経学的には、意識レベルJCS III-300、眼位は正中、瞳孔は左右5 mmで同大、対光反射を迅速に認めた。脳神経領域に明らかな異常なし。項部硬直は認めなかった。四肢の腱反射に明らかな左右差なし。脳幹反射は保たれており、病的反射（Babinski反射、Chaddock反射）は認めなかった。

来院時検査所見（Table 1）：血算では、白血球13,830/μl（好中球87%）と高値で、他の血球は正常範囲内であった。生化学検査では、CK 4,081（CK-MB 126）U/l、AST 211 U/l、ALT 114 U/l、LDH 552 U/l、血糖164 mg/dl、CRP 1.035 mg/dlと上昇を認めた。髄液検査にて細胞数12/μl（単核球8/μl、多核球

\*Corresponding author: 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科〔〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1〕

<sup>1)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科

<sup>2)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科

<sup>3)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

<sup>4)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

<sup>5)</sup> 慶應義塾大学病院予防医療センター

（Received October 22, 2019; Accepted November 20, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001387

Table 1 Laboratory Findings.

Hematology	Biochemistry	Serology	Cerebrospinal fluid analysis
WBC 13,830/ $\mu$ l	AST 211 U/l	CRP 1.035 mg/dl	Opening pressure 160 mmH <sub>2</sub> O
Neu 87.9%	ALT 114 U/l	ACE 9.0 U/l	Cells 12/ $\mu$ l (poly 4, mono 8)
Eo 0%	LDH 552 U/l	Lysozyme 5.1 $\mu$ g/ml	Glu 28 mg/dl
Mo 4.3%	ALP 192 U/l	sIL-2R 331 U/ml	Protein 542 mg/dl
Ly 7.7%	$\gamma$ -GTP 52 U/l	T-SPOT (-)	ACE 1.0 U/l
RBC 411 $\times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil 0.4 mg/dl	TSH 2.732 $\mu$ IU/ml	Lysozyme 9.7 $\mu$ g/ml
Hb 13.1 g/dl	CK 4081 U/l	Free T3 2.13 pg/ml	ADA 1.6 IU/l
Ht 38.2%	BUN 20.1 mg/dl	Free T4 1.04 pg/ml	Culture for bacterium (-)
Plt 33.8 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cr 0.62 mg/dl	ANA < 40	PCR for tuberculosis (-)
	UA 4.8 mg/dl	Anti- Sm-Ab 1.3 U/ml	C. neoformans (-)
Coagulation	NH3 31 $\mu$ g/ml	Anti- SSA-Ab < 1.0 U/ml	Cytology class II
APTT 29.3 sec	Na 138 mEq/l	Anti- SSB-Ab < 1.0 U/ml	
PT 12 sec	K 4.6 mEq/l	Anti- ds-DNA Ab < 10.0 IU/ml	
PT-INR 0.95	Cl 100 mEq/l	RF < 5 IU/ml	
FDP 6.7 $\mu$ g/ml	Ca 9.2 mg/dl	Anti- CCP-Ab < 0.6 U/ml	
D-dimer 2.5 $\mu$ g/ml	Glu 164 mg/dl	PR3-ANCA 1.4 U/ml	
	HbA1c 5.7%	MPO-ANCA < 1.0 EU	
		IgG4 93.8 mg/dl	
		Anti-HIV Antibody (-)	

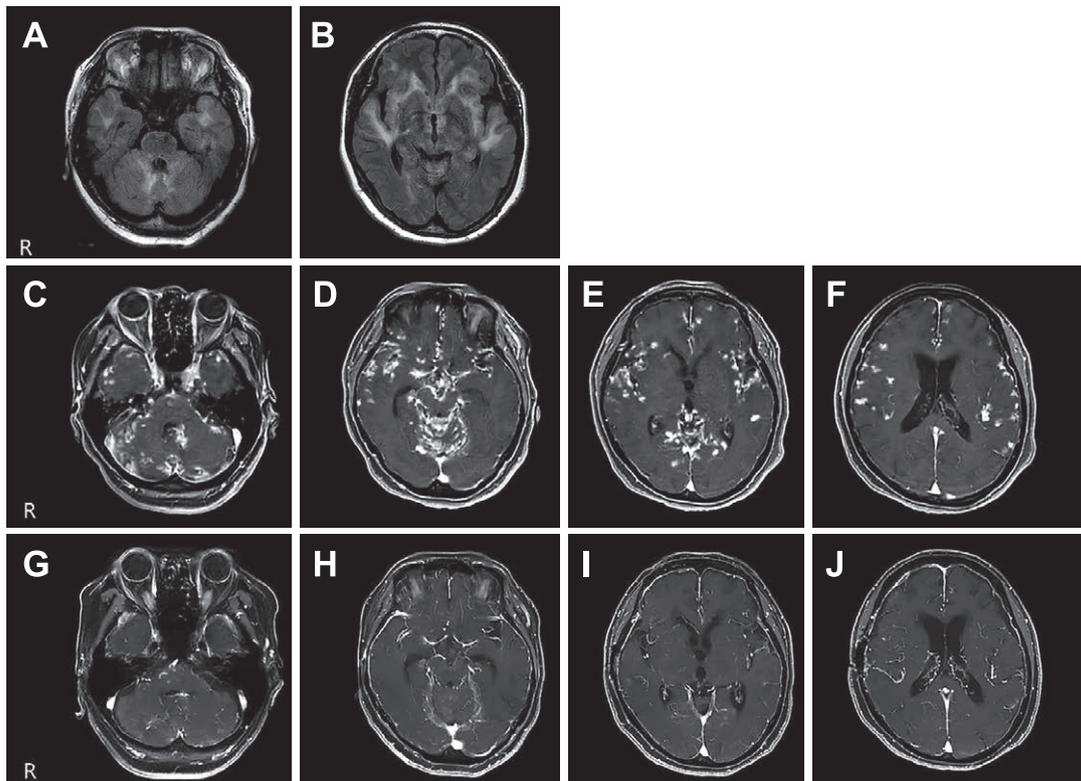


Fig. 1 Brain MRI.

(A, B) MRI (FLAIR: 3.0 T, TR 10,000 ms TE 120 ms) on hospital day 1 showing hyperintense areas in the temporal and posterior frontal surfaces bilaterally, insula, subcortical white matter, cerebellum, and brainstem. (C-F) Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted MRI (3.0 T, TR 4.65 ms TE 2.89 ms) on hospital day 5 revealing diffuse leptomeningeal enhancement with multiple nodular lesions. (G-J) After treatment, gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted MRI (3.0 T, TR 23 ms TE 2.23 ms) on hospital day 47 showing regression and disappearance of the enhancing leptomeningeal lesions. The diffuse thickening is probably attributable to the repeated spinal taps.

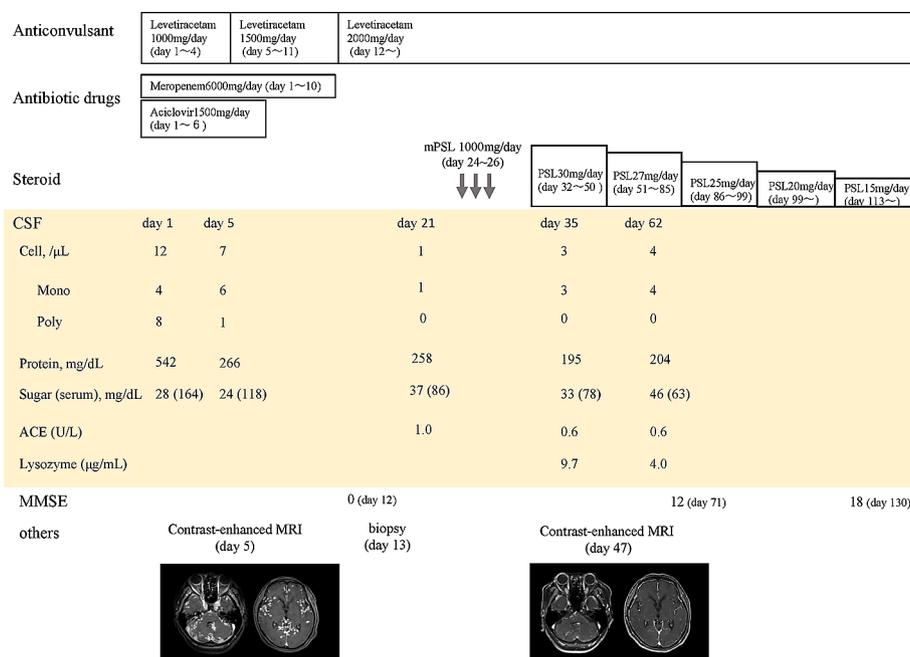


Fig. 2 Clinical course.

On hospital day 1, the patient was started on levetiracetam for convulsions, meropenem for possible bacterial meningitis, and acyclovir for possible viral meningitis. Contrast-enhanced brain MRI on day 5 reveals diffusely enhanced leptomeninges and enhanced multiple nodular lesions. On hospital day 13, a diagnostic open brain biopsy was performed and a diagnosis of neurosarcoidosis is established by pathologic examination of the specimen. On hospital day 24, methylprednisolone pulse therapy was initiated, followed by oral prednisolone therapy. On hospital day 47, repeat contrast-enhanced brain MRI reveals shrinkage of the enhancing leptomeningeal lesions. Consistent with the radiologic improvement, cerebrospinal fluid analyses show decreased concentrations of angiotensin-converting enzyme and lysozyme and improvement in the glucose concentration. The dose of prednisolone was tapered to 15 mg/day, and the patient was transferred to another hospital on hospital day 145.

4/ $\mu$ ) の軽度増多および蛋白 542 mg/dl と上昇を認め、糖は 28 mg/dl (血糖 164 mg/dl) と低下していた。また頭部単純 MRI (FLAIR, Fig. 1A, B) にて両側側頭葉、前頭葉後部、島部、皮質下白質、小脳および脳幹周囲に両側対称性の高信号を認めた。

入院後経過 (Fig. 2) : 痙攣に対してレベチラセタムを投与 (1,000 mg/日)、また細菌性、ウイルス性髄膜炎も考慮し、メロペネム (6 g/日) およびアシクロビル (1,500 mg/日) の投与を開始した。痙攣の消失とともに意識レベルも改善傾向、翌日には呼吸状態も安定したため抜管、意思疎通も可能になった。第 5 病日に行った頭部 Gd 造影 MRI では、FLAIR の高信号所見は改善傾向であったが、Gd 造影 MRI にて軟髄膜の瀰漫性、多発結節状増強効果 (leptomeningeal enhancement) を認めた (Fig. 1C~F)。なお硬膜にも軽度の肥厚、造影効果が認められたが、これは腰椎穿刺によるものと思われた。髄液所見および画像所見から、結核性髄膜炎を疑ったが、喀痰、胃液の抗酸菌培養、髄液抗酸菌 PCR はいずれも陰性、またインターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (T-SPOT<sup>®</sup>.TB) も陰性であった。その他、血清 ACE、リゾチーム、sIL-2R は正常範囲。各種免疫学的検査では正常であった (Table 1)。喀痰、胃液、尿、血液の細菌培養、真菌培養はいずれも陰性であった。全身検索を行ったが、胸腹部 CT では異常は認めず、また Ga シンチグラフィでも異常集積は認めなかった。早急な診断が必要と考

えられ、入院第 13 病日に開頭脳生検術を実施した。

術中および病理所見 (Fig. 3) : 肉眼的に硬膜は肥厚、切開し反転すると黄色に変性し表面が不整となった脳表を認めた。硬膜の一部および右シルビウス裂周囲より軟膜および脳組織を採取した。HE 標本で脳軟膜を中心にリンパ球および形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた。また多核巨細胞も散見された。典型的なシャウマン小体や星状体はなかったが、ときに空胞を有する多核巨細胞を認めた。浸潤する炎症性細胞には、異形成を認めず、形態的にもリンパ腫は否定的であった。脳実質の病変は、皮質浅層にきわめて稀に CD3、CD8、CD20 などで同定されるリンパ球を認めるのみであり、血管炎、あるいは血管周囲への著しい炎症性細胞浸潤はなく、病変の主座は脳軟膜であった。真菌、抗酸菌に関しては、脳組織の培養、組織検査を含めて検出されなかった。免疫染色では、浸潤する炎症性細胞は、CD3、CD8、CD20 に陽性でモノクロナリティは認めなかった。ときに IgG4 陽性細胞も認めた。散在する多核巨細胞を含め、CD68 陽性の細胞を多数認めた。上記所見から、肉芽腫性疾患として除外診断も十分であると考え神経サルコイドーシスと診断した。第 24 病日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日) を行った後、プレドニゾロン内服 (30 mg/日、0.5 mg/kg/日) を開始した。並行して行われた脊髄造影 MRI で、胸・腰髄には異常

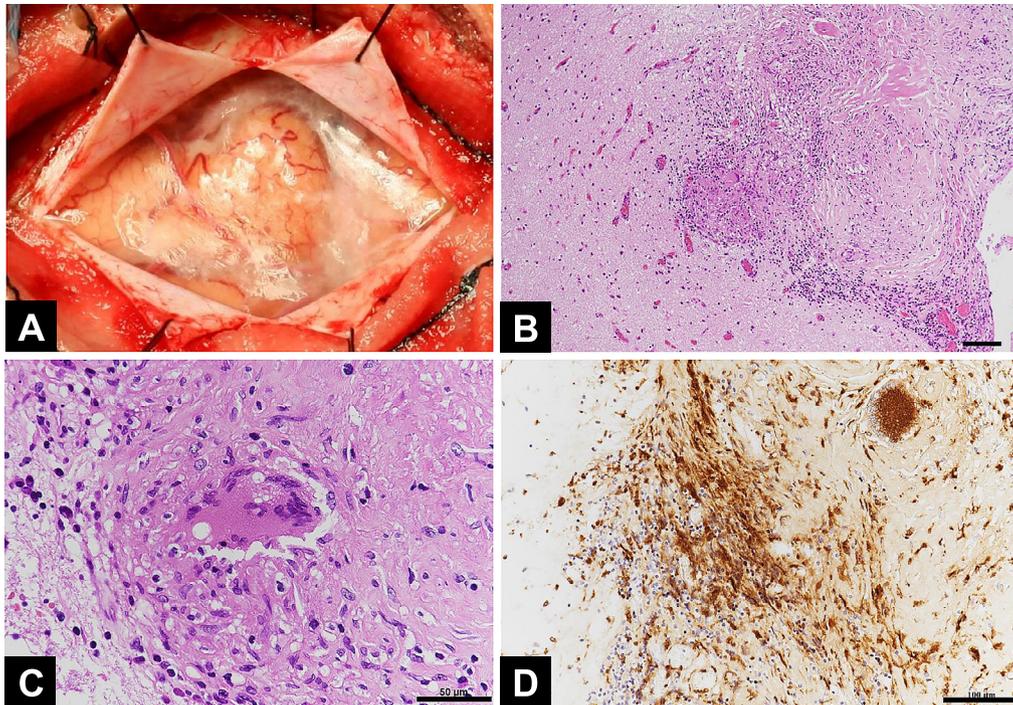


Fig. 3 Intraoperative photograph and photomicrographs of sections of the cerebral biopsy specimens.

(A) Intraoperative photograph showing yellowish and cloudy discoloration of the brain surface. (B, C) Photomicrographs of the cerebrum showing infiltration of numerous inflammatory cells with occasional multinucleated giant cells. The inflammatory cells, including the lymphocytes and plasma cells, show no apparent nuclear atypia. There is no vasculitis in the sections. Hematoxylin and eosin stained. (D) CD 68 immunoreactive macrophages and a multinucleated giant cell that is also immunoreactive for CD68 are present in the lesion. Scale bars = 100  $\mu$ m (B, D) and 50  $\mu$ m (C).

は認められないが、頸髄内に斑状に増強される病変を認めた。第47病日に施行した頭部MRI (Fig. 1G~J) では、治療前に頭部造影MRIで認めていた瀰漫性、多発結節状の増強効果は著明に改善していた。画像所見の改善に伴い髄液ACE、リゾチーム値の低下、髄液糖の改善および意識障害、高次脳機能 (Mini-Mental State Examination) 障害の改善傾向を認めた。プレドニゾロンは徐々に漸減、病変の再燃なくプレドニゾロン15 mg/日で145病日にリハビリ転院した。

### 考 察

頭部Gd造影MRIで頭蓋底優位のびまん性、多発性軟髄膜造影効果を示す病変が認められたことから、結核性髄膜炎、リンパ腫、髄膜癌腫症、リウマチ性髄膜炎および血管炎が鑑別疾患として考えられた。髄液糖の低下も認めることなどから結核性髄膜炎を第一に考え培養を含め繰り返し検査を行ったが、示唆する所見は認めなかった。その他の鑑別疾患についても評価したがいずれも示唆する所見は認めなかった。最終的に硬膜脳生検を行い、神経サルコイドーシスと診断した。Hoyleら<sup>6)</sup>も非侵襲的検査では、診断精度に欠けることから、生検が神経サルコイドーシスの診断のためのgold standardであると述べている。特に本例のように全身性病変を欠く、中枢

神経に局限した神経サルコイドーシスの診断は、非侵襲的検査では他の疾患との鑑別は容易ではなく、結核の頭蓋内感染症と診断を誤り長期に抗結核薬が投与された報告もある<sup>7)</sup>。よって生検が可能な部位に病変があれば早期に病理診断に踏み切ることが重要と考える。

また本症例では髄液の糖が低下していたことが、結核性髄膜炎をより疑わせたが、神経サルコイドーシスの髄液所見でも細胞数や蛋白が上昇する他、糖の低下をみることがある<sup>8)</sup>。Wengertら<sup>9)</sup>は、神経サルコイドーシスの過去の44研究の患者の髄液所見を調査した結果、14% (74/511人) に糖の低下を認めたとしている。さらに彼らは、自施設の神経サルコイドーシスの髄液所見とGd造影MRIを検討したところ、diffuse leptomeningeal gadolinium enhancementを認める神経サルコイドーシスでは、見られない症例に比べ糖が低く (36 mg/dl vs. 62 mg/dl)、特にdiffuse leptomeningeal gadolinium enhancementを認める症例の67%が40 mg/dl以下であったとしている。本例も、diffuse leptomeningeal gadolinium enhancementを認め、中等度以上に髄液糖が低下していた。またBaudら<sup>10)</sup>は、髄液糖の低下 (髄液/血清糖比) はmicrobial meningitisの診断に有用だが、神経サルコイドーシスは例外症例として注意すべきであると指摘している。神経サルコイドーシスの一部において糖が低下する明確な機序は不明であるが、リン

パ球やマクロファージの subset により糖代謝と脂質代謝へのエネルギー産生の依存度に差があるためと考えられる。Th1, Th2, Th17 リンパ球や M1 マクロファージは糖消費にシフトしているという報告があり<sup>11)12)</sup>、このことが本症例における髄液糖低下の原因である可能性があると考える。正確な機序は不明であるが、神経サルコイドーシスにおいても髄液糖が低下することは注意すべき所見であろう。

神経サルコイドーシスは、多彩な画像所見および臨床症状を呈するため、常に鑑別すべき疾患の一つとして挙げられる。したがって、非侵襲的検査にて診断に至らない症例では、積極的に生検による組織診断を行うことが、本症の診断と治療の遅れを回避するために重要であると考えられる。

## 結 語

結核性髄膜炎との鑑別を要した神経サルコイドーシスの 1 例を経験した。特に中枢神経に限局する神経サルコイドーシスの診断は容易ではなく、早期の病理診断が必須と考える。

※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) 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* 1999;160:736-755.
- 2) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909-917.
- 3) Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:289-295.
- 4) Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997;112:220-228.
- 5) 西山和利, 横山和正, 黒田 宙ら. 神経筋サルコイドーシスの診療ガイドライン改訂をめぐって. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌* 2016;36:13-16.
- 6) Hoyle JC, Jablonski C, Newton HB. Neurosarcoidosis: clinical review of a disorder with challenging inpatient presentations and diagnostic considerations. *Neurohospitalist* 2014;4:94-101.
- 7) Lee CH, Jung YS, Lee SH. Hydrocephalus as a presenting manifestation of neurosarcoidosis: easy to misdiagnose as tuberculosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:79-81.
- 8) Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:492-504.
- 9) Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B, et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci* 2013;335:124-130.
- 10) Baud MO, Vitt JR, Robbins NM, et al. Pleocytosis is not fully responsible for low CSF glucose in meningitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;5:e425.
- 11) Maciolek JA, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 2014;27:60-74.
- 12) Zhu L, Zhao Q, Yang T, et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization. *Int Rev Immunol* 2015;34:82-100.

**Abstract****Case of isolated neurosarcoidosis requiring differentiation from tuberculous meningitis**

Ichiro Deguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takashi Osada, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Tomonari Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Shinya Tabata, M.D.<sup>2)</sup>, Eiichi Arai, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Akira Uchino, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>, Takeshi Hayashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Shinichi Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Suketaka Momoshima, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup> and Masaki Takao, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama Medical University International Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Saitama Medical University International Medical Center

<sup>4)</sup>Department of Diagnostic Radiology, Saitama Medical University International Medical Center

<sup>5)</sup>Center for Preventive Medicine, Keio University School of Medicine

A 62-year-old woman was transported to our hospital for management of generalized clonic seizures. Cerebrospinal fluid examination showed an increased monocyte-dominant cell count, high protein concentration, and low glucose concentration that was 17% of the plasma glucose concentration. Contrast-enhanced cranial magnetic resonance imaging revealed diffuse leptomeningeal enhancement with multiple nodular lesions. She underwent examinations that ruled out the following conditions: tuberculous meningitis, systemic sarcoidosis, malignant lymphoma, carcinomatous meningitis, and central nervous system vasculitis. On hospital day 13, dural and brain biopsies revealed neurosarcoidosis, for which steroid therapy was administered. Thereafter, imaging examinations showed marked improvement. Because isolated neurosarcoidosis is difficult to diagnose, early pathologic diagnosis may be essential.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:213-218)

**Key words:** neurosarcoidosis, tuberculous meningitis, hypoglycorrachia, brain biopsy

---