

症例報告

易転倒性，嚥下障害で初発した神経サルコイドーシスの1例

岡村 穂¹⁾ 濱口 眞衣¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*}
 中村 利生²⁾ 藤田 裕明¹⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は68歳女性。18ヶ月前から進行するめまい感，歩行困難，体重減少があり当科へ紹介となった。神経学的所見では意識清明，嚥下障害に加え著明な後方転倒傾向がみられた。電気眼振図では両側性前庭機能低下があり，聴力検査では右側の感音性難聴を示した。髄液検査では単核球の細胞増多，蛋白上昇を認めた。FDG-PET検査にて縦隔リンパ節に異常集積がみられた。同部位の生検により非乾酪性肉芽腫を認め神経サルコイドーシス (neurosarcoidosis; NS) による両側前庭蝸牛，舌咽，迷走神経麻痺と診断した。プレドニゾロン内服を開始し症状は改善傾向を示した。進行性の易転倒性，嚥下障害をみた場合，NSを考慮する必要がある。

(臨床神経 2020;60:346-350)

Key words：両側前庭障害，神経サルコイドーシス，易転倒性，嚥下障害

はじめに

サルコイドーシスは全身性炎症性肉芽腫性疾患であり，その中で神経系の障害は5～15%にみられる¹⁾。しかも，神経サルコイドーシス (neurosarcoidosis; NS) 患者の70～80%は，神経学的異常が最初の臨床症状であることにも注意を要する²⁾。神経症状としては脳神経麻痺が最も多く，その中では顔面神経，視神経の障害が多い^{2,3)}。今回，我々は進行性の易転倒性による歩行障害，嚥下障害による体重減少を呈し，その原因が両側前庭神経，舌咽・迷走神経障害であったNSの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳女性

主訴：易転倒性，嚥下困難

既往歴：20歳 虫垂切除術，45歳 子宮全摘術，気管支喘息。

家族歴：特記事項なし。嗜好：喫煙，飲酒なし。

現病歴：2016年11月頃からめまい感，易転倒性が出現した。2018年1月頃から自立歩行は困難となり自宅で頻繁に家具に体をぶつけたり，トイレで転倒したりしていた。また同時期より，水分に続き固形物の嚥下が困難となり体重も減少し，精査目的に2018年5月当院を紹介受診した。

現症：身長152cm，体重38kg。BMI 16.4 kg/m²。血圧145/78 mmHg，脈拍77/分・整，体温：36.4°C。リンパ節腫脹なし。

胸部：心音整，呼吸音清，腹部：平坦軟，圧痛なし。下肢：浮腫なし。全身皮膚：異常所見なし。神経学的所見：意識清明。高次脳機能では失語，失認や失行なし。脳神経領域：視力・眼底正常。瞳孔は左右同大 (3/3 mm)，対光反射は両側迅速であった。眼球運動制限はなく，眼振は明らかでなかった。味覚・嗅覚異常の自覚はなかった。顔面感覚・運動は正常で，聴力も診察上は異常なかった。嚥下障害があり，催吐反射は減弱していたが，構音障害は明らかではなかった。僧帽筋や胸鎖乳突筋の筋力低下は認めなかった。挺舌は正中で，舌萎縮なし。るい瘦はみられたが運動麻痺や病的な筋萎縮は明らかではなかった。腱反射：アキレス腱は両側消失していたが他の腱反射は正常であり，病的反射はみられなかった。感覚系は触覚，温痛覚，関節位置覚，振動覚に異常はなかった。協調運動系：指鼻試験，膝踵試験は正常であった。姿勢反射障害が著明で，特に後方への易転倒性を示し立位保持や歩行は不可能であったが，坐位保持は可能であった。ベッドからの起き上がりは支えで何とか可能であった。Romberg試験は施行不可能であった。髄膜刺激症候は陰性であった。四肢の運動緩慢や筋強剛などのパーキンソンニズムは認めなかった。

検査所見：血液検査では赤血球沈降速度の亢進以外，Ca値を含め正常であった (Table 1)。アンギオテンシン I 転換酵素，リゾチームは正常値であった。ツベルクリン反応は陰性。髄液検査では細胞増多 (単核球 17/mm³)，蛋白増加 (125 mg/dl) を認めた。髄液細胞診では Class II であった。

胸部 X-p：両側肺門部リンパ節腫脹なし。

*Corresponding author: 獨協医科大学脳神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

¹⁾ 獨協医科大学脳神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

(Received December 18, 2019; Accepted January 15, 2020; Published online in J-STAGE on April 18, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001404

Table 1 Laboratory data.

White blood cells 4,800/ μ l	AST 17 IU/l	Cerebrospinal fluid
Hemoglobin 11.7 g/dl	ALT 24 IU/l	
Platelets 21.8 \times 10 ⁴ / μ l	LDH 177 IU/l	Cells 17/mm ³ (mononuclear cells 100%)
PT-INR 0.98	γ -GTP 16 IU/l	
APTT 32.6 sec	Total bilirubin 0.9 mg/dl	Glucose 31 mg/dl
D-dimer 0.6 μ g/ml	Total protein 6.8 g/dl	Protein 125 mg/dl
ANA titer 1:20	Albumin 3.8 g/dl	ACE 0.5 U/l
Anti-ssDNA antibody (-)	Urea nitrogen 11 mg/dl	sIL-2R 50 U/ml
Anti-SS-A/B antibody (-)	Creatinine 0.54 mg/dl	IgG 25.5 mg/dl
MPO-ANCA (-)	Glucose 109 mg/dl	TK activity 0.2 U/l
PR3-ANCA (-)	CRP 0.72 mg/dl	
ACE 6.4 U/l	Creatine kinase 42 U/l	CSF cytology: Class II
TK activity 10 U/l	Calcium 9.0 mg/dl	
IgG 1,492 mg/dl	Phosphate 2.7 mg/dl	
sIL-2R 364 U/ml	Uric acid 3.3 mg/dl	
Anti-HTLV-1 antibody (-)	HbA1c 6.0%	
Lysozyme 7.7 μ g/dl	ESR (1 hour) 18 mm	

ACE = angiotensin-converting enzyme; APTT = activated partial thromboplastin time; ANA = antinuclear antibody; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HTLV-1 = human T-cell lymphotropic virus type 1; PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio; sIL-2R = soluble interleukin-2 receptor; TK = thymidine kinase.

胸腹部 CT 検査：縦隔，肺野，腹部を含めて占拠性病変，リンパ節腫脹は明らかでなかった。

頭部 MRI では脳内病変はなく，造影においても髄膜増強効果はなかった。第 8, 9, 10 脳神経の造影効果はなかった。

神経伝導検査：正中 / 尺骨 / 脛骨神経で複合筋活動電位の低下，正中 / 尺骨 / 腓腹神経で感覚神経活動電位の低下を認め軸索障害が示唆された。

全身 ¹⁸F-FDG PET/CT：縦隔，傍大動脈周囲，骨盤内リンパ節に異常集積を認めた (Fig. 1)。

電気眼振図：自発・注視で左右に下向き眼振，頭位変換で左方に眼振を認めた。

聴力検査では右感音性難聴を認めた。

温度刺激眼振検査では温度刺激反応が両側右優位に高度低下していた。喉頭ファイバーでは両側声帯に軽度の可動制限，喉頭被裂部の不随意運動がみられた。嚥下反射は減弱し，喉頭クリアランスも軽度低下していた。

上部内視鏡検査では異常はなかった。

診断・経過：気管支鏡検査を施行し，縦隔リンパ節生検により非乾酪性肉芽腫を認め，髄液細胞・蛋白増加，前庭蝸牛，舌咽，迷走脳神経麻痺，末梢神経障害の存在から，NS と診断した。易転倒性は電気眼振図検査やカロリックテストからは両側前庭神経障害（右優位）が示唆された。プレドニゾン 20 mg/日から内服開始したところ，臨床症状は改善し，1週

目には伝い歩き可能，2週目には半固形物の摂取が可能となった。

考 察

本例は，進行性の主に後方への著明な易転倒性による歩行障害，嚥下障害を呈し，神経学的所見，髄液検査，電気眼振図，PET 検査，リンパ節生検を含む各種検査にて，その原因が NS による両側前庭神経，舌咽・迷走神経障害と考えられた症例であった。その障害部位は髄内（特に橋・延髄，小脳）病変や，頭頸部や胸腔内の髄外部の圧迫病変がなく，髄液細胞増多，蛋白増加より，脳底部髄膜炎による各脳神経の髄膜貫通部位であると思われた。本例で，まず特徴的であったのは主に後方への転倒傾向による歩行障害であり，18ヶ月という経過から初診時は進行性核上性麻痺を想起させるものであった⁴⁾。筋力正常な左右差のない易転倒性（平衡機能障害）を診察した場合，深部感覚障害性，小脳障害性や片側性前庭障害性は神経学的診察である程度推測できる。しかし，本例のような回転性めまいや難聴の訴えがなく，診察上眼振もはっきりしない両側前庭障害の場合は，神経学的診察だけで鑑別をすることは非常に困難である。近年，両側前庭障害の中で，その平衡機能障害に着目した bilateral vestibulopathy (BL) という概念が提案されている⁵⁾⁶⁾。主に，高齢者のふらつき(平

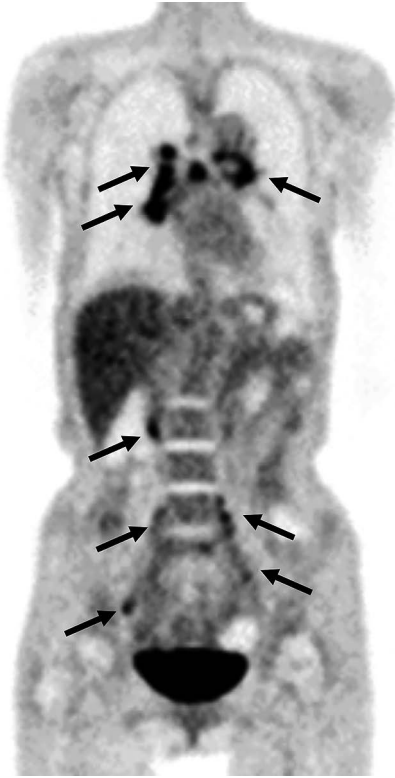


Fig. 1 ^{18}F -FDG PET/CT findings.

Abnormal uptakes are observed in the mediastinal, paraortic and intrapelvic lymph nodes (arrows).

平衡機能異常)や2次性平衡機能障害につき総説も含め論文は出ているものの、易転倒性を呈するほどの歩行障害例は、アルコールや薬物などの中毒性以外では、その原因も含め我々脳神経内科医にとっても見る機会が少なく鑑別に苦慮する⁵⁾。Struppら⁶⁾は、BLの臨床診察上の診断基準として、慢性の両側前庭障害として、A:①歩行や立位時の不安定性があり、②歩行や速い頭部/体部の運動時の霧視や動揺視、かつ/又は、③暗所や凸凹な地面での不安定性の増強、B:臥位や座位では症状がないこと、をあげており、本例はA、Bとも診察上当てはまっていた。

また、検査所見として、両側前庭眼反射の低下・消失が含まれ、本例では、両側のカロリック反応の低下、電気眼振図での両側前庭障害が示唆されている。BLの原因は様々であるが、特発性(51%)の他、アルコールや抗生剤などの中毒・代謝性疾患(13~21%)、髄膜炎などの感染性(3.8~12%)、サルコイドーシスなどの自己免疫性疾患(10%)、神経変性疾患などにみられる⁵⁾。BLの概念は、両側前庭障害の臨床診察に寄与するものと思われる。両側前庭障害の臨床症状を詳述している論文として、塩谷ら⁷⁾は本例と同様な髄膜貫通部位での両側前庭神経障害で、著しい歩行障害を呈した胃癌による髄膜癌腫症の症例を報告している。この症例は、髄膜癌腫症により両側高度の難聴と前庭障害を呈していた。その臨床診察上の特徴として、一旦歩き出すとwide-basedながら自立

歩行は可能だが、起立時、方向転換時、歩行開始時などに転倒を伴う著しい不安定性を呈し、Romberg試験陽性、テーブル傾斜試験にて立ち直り反射は消失していた。この転倒性には定方向性がなく、前後方向、強いて言えば後方が多かったと述べており、本例では塩谷ら⁷⁾の症例よりは重度で両側高度の難聴がなく原因疾患は異なるものの、後方転倒傾向という類似点があり興味深い。

次にNSでの前庭蝸牛神経麻痺について述べる。サルコイドーシス285例の検討では14例(5%)に神経合併症があり、前庭蝸牛神経障害は2例(0.7%)のみであった⁸⁾。他方、NSでの前庭蝸牛神経障害は3~17%にみられるという報告もあり²⁾⁹⁾、Sternら¹⁰⁾によれば、脳神経障害中7/24(29.1%)と、顔面神経障害につき頻度が高く、7例中6例は両側障害性であった。Colvinら¹¹⁾は、前庭蝸牛神経障害を呈したNSを、過去の文献と自験例を合わせた症例で、聴力、前庭神経障害につき検討している。それによると、NSの聴力障害は感音性難聴が94%(32/34)、両側性75%(33/44)であり、重症例は37%(8/22)であった。本例では難聴の訴えはなかったが、聴力検査にて中程度の感音性難聴を認めた。また同論文で、NSの前庭症状・前庭機能検査を検討し、32例のうち29例(91%)に一つ以上の前庭障害の徴候がみられた(回転性めまい10例、浮動性めまい/平衡機能障害17例、歩行障害12例、自発性前庭性眼振3例)¹¹⁾。カロリックテストでの両側性障害が43%(9/21)であり、NSにおいて前庭障害がある場合には81%に他の神経合併症がみられたという。

Table 2に、症例報告レベルで比較的詳述されているBLを呈したNSをまとめた^{12)~15)}。榊原ら¹⁵⁾の30歳男性例は精神症状で初発し、その後両側感音性難聴、ふらつき歩行を呈した。その歩行は開脚歩行でふらつきが強く、方向転換時に何かにつかまらなければ転倒した。テーブル傾斜試験にて立ち直り反射の消失、Romberg試験陽性、重心動揺検査にて閉眼時には前後方向への動揺を呈し、我々の症例と同様な一面が有った。von Brevernら¹⁴⁾の30歳男性例は、両側感音性難聴と良性発作性頭位めまいを呈し、カロリックテストなどの前庭検査よりBLが示唆された症例であった。Agariら¹²⁾の69歳女性例は、進行性の歩行不安定性で発症し、両側中等度の難聴、開脚・不安定歩行でRomberg試験陽性、カロリックテストは両側廃絶であった。Smithら¹³⁾の59歳女性例は、4ヶ月の経過の進行するめまいのない歩行不安定性で発症した。開脚歩行でバランス障害がみられ、両側カロリックテストは重度に障害されていたが、経過中は聴力検査含め聴覚には異常を認められなかった。軽度の髄液細胞増多は4例全例にみられたが、髄液中のangiotensin-converting enzyme(ACE)上昇は榊原ら¹⁵⁾の症例のみであった。Agariら¹²⁾、Smithら¹³⁾の症例は前庭蝸牛神経障害のみであり、本例の様な前庭神経+舌咽・迷走神経障害の症例はなかった。また本例の易転倒性は他の4例より重度であった。

次に、本例でみられた嚥下障害(舌咽・迷走神経障害)につき考察する。一般的に、サルコイドーシスでみられる嚥下障害の原因では、咽頭から食道自体に生じたサルコイド結節

Table 2 Patients with neurosarcoidosis presenting with gait instability due to bilateral vestibulopathy.

Authors/year	Age/sex	Clinical presentation	Other neurological signs	Brain CT/MRI	CSF	Serum/CSF ACE (U/l)	Treatment/effect
Sakakibara et al, 1990 ¹⁵⁾	30M	Psychiatric symptoms, bil. deafness, unsteady gait	CN II/VII palsies	Hypodensities in the bil. frontal lobes and enhancement along the sulci of the frontal lobes on contrast CT.	Cells 48/mm ³ , protein 265 mg/dl, glucose 15.4 mg/dl	18.9/2.5	Steroid/effective
von Brevern et al, 1997 ¹⁴⁾	30M	Weight loss, deafness, positional vertigo	CN VI palsy, global weakness in arms and legs	Mild enlargement of all ventricles. Gadolinium enhancement in the hypothalamus and CNs in the pontine cistern on MRI	Cells 84/mm ³ , protein 160 mg/dl	ND	Steroid/effective
Agari et al, 2007 ¹²⁾	69F	Gait instability	Moderate hearing loss	No abnormalities on MRI	Cells 10/mm ³ , protein 66 mg/dl	Normal (values were not shown)	Steroid/effective
Smith et al, 2011 ¹³⁾	59F	Gait imbalance without vertigo	—	Gadolinium enhancement of the mesial temporal lobe lesions on MRI	Cells 14/mm ³ , protein 52 mg/dl, glucose 57 mg/dl	17/ND	Steroid/some improvement. Died from myocardial infarction and pulmonary embolism
The present case, 2020	68F	Weight loss, dizziness, gait instability, fall and dysphagia	CN IX/X palsies Mild sensorineural hearing loss	Unremarkable on MRI	Cells 17/mm ³ , protein 125 mg/dl, glucose 31 mg/dl	6.4/0.5	Steroid/effective

CN = cranial nerve; bil. = bilateral; ND = not described.

やリンパ節など外部にできたサルコイド結節による圧迫性での報告が多く、嘔声（反回神経麻痺）を伴っていることもある¹⁶⁾。まれに、咽頭部近傍のサルコイドミオパチーによるものも報告されている¹⁷⁾。しかし、本例の様な、脳底髄膜炎による舌咽・迷走神経麻痺による嚥下障害の報告は少なく、Sternら¹⁰⁾の論文では、脳神経障害24例中1例のみで、他の症例報告レベルでは嘔声（構音障害）を伴っていることが多い¹⁸⁾¹⁹⁾。本例と同様な構音障害がめだたない症例として、Abdallahら²⁰⁾は54歳の女性例を報告している。6ヶ月の進行する嚥下障害を呈し、髄液細胞増多、蛋白増加、血清ACE上昇、胸部CTにてリンパ節腫脹を認め、生検にてサルコイド結節を証明できた。構音障害の臨床症状なく、喉頭内視鏡上も声帯の動きに問題はなかった。Erer-Ozbekら²¹⁾は36歳の女性で、右顔面神経麻痺、複視、嚥下障害を主訴とした症例を報告している。検査の結果、左動眼神経、右顔面神経、舌咽・迷走神経麻痺を呈し、髄液蛋白増加、縦隔リンパ節生検でサルコイド結節を証明し診断しえた。

以上、NSによる両側前庭、舌咽・迷走神経麻痺を呈した症例を経験した。本例では、特に両側前庭障害による易転倒性が顕著であり、回転性めまいや難聴の訴えがなく初期診断が困難であったが、診断には、BLの診断基準、電気眼振図やPET検査が有用であった。進行性の易転倒性、嚥下障害の鑑別としてNSを念頭に置く必要がある。

※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) Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
- 2) Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:593-606.
- 3) Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20:545-559.
- 4) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853-864.
- 5) Lucieer F, Vonk P, Guinand N, et al. Bilateral vestibular hypofunction: insights in etiologies, clinical subtypes, and diagnostics. *Front Neurol* 2016;7:26.
- 6) Strupp M, Kim JS, Murofushi T, et al. Bilateral vestibulopathy: diagnostic criteria consensus document of the Classification Committee of the Barany Society. *J Vestib Res* 2017;27:177-189.
- 7) 塩谷奈美, 横田淳一, 三輪英人ら. 前庭性失調に関する一考察—髄膜癌腫症による両側前庭機能廃絶患者の運動障害を中心に—. *臨床神経* 1990;30:308-313.
- 8) Chen RC, McLeod JG. Neurological complications of sarcoidosis. *Clin Exp Neurol* 1989;26:99-112.
- 9) Carlson ML, White JR Jr, Espahbodi M, et al. Cranial base manifestations of neurosarcoidosis: a review of 305 patients. *Otol Neurotol* 2015;36:156-166.
- 10) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909-917.
- 11) Colvin IB. Audiovestibular manifestations of sarcoidosis: a review of the literature. *Laryngoscope* 2006;116:75-82.
- 12) Agari D, Koide R, Kashiyama T, et al. Neurosarcoidosis: a treatable cause of vestibular dysfunction. *Lancet* 2007;369:878.

- 13) Smith JH, Stovall KC, Coons S, et al. Bilateral vestibular hypofunction in neurosarcoidosis: a case report. *Ear Nose Throat J* 2011;90:E1-3.
- 14) von Brevern M, Lempert T, Bronstein AM, et al. Selective vestibular damage in neurosarcoidosis. *Ann Neurol* 1997;42:117-120.
- 15) 榑原隆次, 中島雅士, 平山恵造ら. 中枢神経先発性サルコイドーシスにみられた精神神経症状と髄液アンギオテンシン転換酵素高値. *臨床神経* 1990;30:1227-1231.
- 16) Abraham A, Hajar R, Virdi R, et al. Esophageal sarcoidosis: a review of cases and an update. *ISRN Gastroenterol* 2013;2013:836203.
- 17) Nishikubo K, Hyodo M, Kawakami M, et al. A rare manifestation of cricopharyngeal myopathy presenting with dysphagia in sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2013;33:1089-1092.
- 18) Samuraki M, Nakahashi T, Aoyama S, et al. Liver sarcoidosis that presented with dysphagia. *Intern Med* 2008;47:1259-1261.
- 19) Shenoy N, Tesfaye M, Brown J, et al. Corticosteroid-resistant bulbar neurosarcoidosis responsive to intravenous immunoglobulin. *Pract Neurol* 2015;15:289-292.
- 20) Abdallah T, Abdallah M, Elsayegh D, et al. Isolated dysphagia unmasking bulbar neurosarcoidosis and pulmonary sarcoidosis. *Arab J Gastroenterol* 2014;15:85-87.
- 21) Erer-Ozbek S, Bora I, Yurtogullar S. Acute multiple cranial neuropathy in a patient with neurosarcoidosis. *Neurol Sci* 2010;31:865-866.

Abstract

A patient with neurosarcoidosis presenting with easy falling and dysphagia

Madoka Okamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Mai Hamaguchi, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroaki Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 68-year-old woman was referred to our hospital for progressive dizziness, gait disturbances and weight loss for 18 months. The patient was alert and showed dysphagia and a marked tendency to fall backward. Electronystagmography showed bilateral vestibular dysfunction and audiometry showed right sensorineural hearing disturbance. Cerebrospinal fluid exam showed mononuclear pleocytosis and elevated protein levels. On ¹⁸F-FDG PET/CT, abnormal uptake was observed in the mediastinal lymph nodes, from which biopsy specimens were obtained. Histological findings showed non-caseous granuloma and a diagnosis of bilateral vestibulocochlear, glossopharyngeal and vagal nerve palsies due to neurosarcoidosis was made. Steroid therapy resulted in improvement in her clinical symptoms. Neurosarcoidosis should be included in the differential diagnosis of patients showing progressive easy falling and dysphagia.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:346-350)

Key words: bilateral vestibulopathy, neurosarcoidosis, easy falling, dysphagia