〈症例報告〉

痴呆症状にステロイドが著効した高齢者サルコイドーシスの1例

児玉 充央¹⁾ 梅垣 宏行¹⁾ 茂木 七香¹⁾
井口 昭久¹⁾ 武田 章敬²⁾

〈要 約〉 痴呆症状にステロイドが著効した高齢者サルコイドーシスの1例を経験した。

症例は、74歳女性で、10年来高血圧にて近医で治療を受けていた。1年ぐらい前から、物忘れを指摘されていたが入院前1カ月から症状が急速に悪化したため入院となった。

入院時理学的所見では、異常所見は認めず、神経学的所見も、両側 Babinski 徴候陽性以外に特記する所見は認められなかった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は17/30点と低下し、見当識障害と記銘力の低下を認めた。

視野異常を訴えたため、眼科を受診し両側葡萄膜炎と診断されたことをきっかけにサルコイドーシスを疑い、諸検査を施行した。胸部レントゲン写真では、縦隔リンパ節腫脹が見られた。頭部CTとMRIでは多発性ラクナ脳梗塞を認める以外異常を認めなかった。脳造影MRIでは特異的な所見を認めなかった。⁶⁷Gaシンチグラフィーでは、胸部に高吸収域を認めた。髄液検査では、蛋白量の増加、脳波ではθ波～δ波が頻回の出現を認めた。ツベルクリン反応は陰性、血清ACE値は高値であった。また、確定診断の為、右前斜角筋よりリンパ節生検を実施しサルコイドーシスと確定診断した。入院後痴呆症状は急速に進行し、入院時には17/30点であったMMSEの得点が、30日後には7/30点へ低下した。神経サルコイドーシスによる痴呆症状を疑いプレドニン(50mg/日)の内服投与を開始した。治療開始1カ月後より各種検査所見は改善し、それとともに見当識の改善などがみられるようになった。その後、ステロイドを徐々に減量したが経過は良好で痴呆症状も徐々に改善しMMSE 20/30点にまで改善した。

文献的には高齢者のサルコイドーシスで痴呆症状を呈することは比較的稀ではあるが、ステロイド投与によって症状の改善が期待できる疾患であり、鑑別診断のひとつとして重要であると考えられた。

Key words: 神経サルコイドーシス、ステロイド、痴呆、髄液蛋白、脳波

(日老医誌 2002; 39: 648—653)

緒 言

サルコイドーシスは、原因不明の慢性多臓器性の疾患で、罹患臓器におけるTリンパ球および単核性貪食細胞の集簇、非乾酪性上皮性肉芽腫および正常組織構造の攪乱が特徴であり、やや女性に多く見られる。患者の大部分は、20から40歳代だが、小児や老人にも見られる¹⁾²⁾。

サルコイドーシスで神経学的異常を呈する割合は約5%と低く、片側性顔面神経麻痺を伴う第7脳神経障害がもっとも多く見られる。その他に神経性サルコイドーシスに一般的に見られる症状として、視神経障害、乳頭浮

腫、口蓋機能障害、聴力障害、視床下部および下垂体異常、慢性髄膜炎があり、ときに精神障害や痙攣も起こることがある³⁾⁴⁾。

今回、我々はサルコイドーシスが進行性痴呆に関与していると思われ、ステロイドによって痴呆症状の改善を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 74歳、女性。

主訴: 物忘れ。

現病歴: 2000年7月頃から時々、買い物で同じ物ばかりを買い込んだり、受診日や診療予約時間を間違えたりするようになった。入院前1カ月前より家人からも物忘れの程度がひどくなったことが指摘され、痴呆症の評価を目的に2001年6月27日当院紹介入院となった。

既往歴: 20年前胆石症の為、胆嚢切除術を施行された。10年前より高血圧の為、塩酸テモカプリルを内服

1) M. Kodama, H. Umegaki, N. Mogi, A. Iguchi: 名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(老年科学)

2) A. Takeda: 同 脳神経病態制御学講座(神経内科)
受付日: 2002. 1. 30, 採用日: 2002. 6. 18

治療中であった。2000年1月気管支炎にて当院入院。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長146.1cm，体重50.4kg，体温36.5℃。血圧146/70mmHg，脈拍80/分，整。チアノーゼなく，眼結膜に黄疸や貧血はなかった。胸部聴診上，特記事項なし。腹部では，右季肋部から正中にかけて手術痕を認めた。神経学的には，髄膜刺激症状や脳神経系，小脳系，錐体外路系に異常認めず，両側Babinski徴候陽性以外に異常は認められなかった。見当識障害を認めたが，失行，失認はなく指示動作可能でJapan Coma Scale (JCS)：I-2。Glasgowcoma scale (GCS)：M6, V5, E4 (15点)であった。知能はWAIS-R（数唱）1点のためVIQ（言語性評価），PIQ（動作性評価），FSIQ（全検査評価）は計算できなかった。

入院時検査成績：末梢血液検査では，赤血球 $4.50 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，血色素量14.0g/dl，ヘマトクリット値38.7%，血小板数 $27.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と正常であった。血液生化学検査では，総蛋白量6.9g/dl，アルブミン4.2g/dl，GOT 14IU/l，GPT 10IU/l， γ -GTP 32IU/l，LDH 168IU/l，ALP 237IU/l，BUN 9mg/dl，クレアチニン0.7mg/dl，Na 135mEq/l，K 3.6mEq/l，Cl 100mEq/lと正常範囲内であった。心電図に異常はなかった。入院時胸部レントゲン写真（Fig. 1）では，右肺門部にやや腫大を認めたが肺野に異常を認めなかった。入院時に施行したMini-Mental State Examination (MMSE) は，17/30点であった。

入院後経過：入院後認知機能の全般性低下をみとめるようになりMMSEも17/30点が30日後には，7/30点まで低下した。頭部CTとMRIでは，両側基底核，深部大脳白質に複数の小梗塞巣を認め（Fig. 2），胸部CTでは，縦隔リンパ節腫を認めた。視野異常を訴えたため眼科を受診し両眼葡萄膜炎と診断された。血清ACE値は29U/lと上昇が見られた。 ^{67}Ga シンチグラフィーでは縦隔と両側肺門部に集積亢進を認めた（Fig. 3）。ツベルクリン反応は，4mm $\times$ 5mmと陰性であった。髄液検査では，初回髄液圧：105mmH₂O，細胞数22/mm³（単核球主体），蛋白量102mg/dl，糖値：61mg/dl，リゾチーム：4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，ACE：4U/lであった。

サルコイドーシスの確定診断のため右前斜角筋リンパ節生検を実施した。病理組織検査では，類上皮肉芽腫小結節（Fig. 4）の多数形成を認めたためサルコイドーシスと診断した。頭部造影MRIでは，特記すべき所見を認めなかったが，他に痴呆を呈する原因疾患がないこと，髄液蛋白の上昇とともに痴呆症状が進行していることから痴呆症状にサルコイドーシスが関与している可能性が高いと考えた。

そのため，ステロイド（プレドニン 50mg/日内服）による治療を開始した。その後，効果判定を目的として髄液蛋白，血清ACE値の測定と脳波を定期的に測定した。治療開始1カ月頃から髄液蛋白が低下し，血清ACE値も10U/lと正常化してきた（Fig. 5）。

胸部CT上縦隔リンパ節腫大も入院後3カ月後の胸部CTで縮小を認めたので，ステロイドは漸減した。脳波所見も，入院時には9Hzの背景波に両側前頭葉領域優位に θ 波 $\sim$ δ 波が頻発していた（Fig. 6A）が，ステロイド開始後2カ月には徐波成分は徐々に減少し α 波が主体となった（Fig. 6B）。MMSEも内服開始時7/30点であったが，2カ月後には20/30点と改善を認めた。

考 察

サルコイドーシスは，臨床所見・検査所見と病理組織学的所見によって確定診断される。本症例では，眼病変の葡萄膜炎，ツベルクリン反応陰性，血清ACE値上昇， ^{67}Ga 集積像陽性が認められ，病理組織診断上，右前斜角筋リンパ節に壊死を伴わない類上皮肉芽腫病変を認めたことから確定診断された。

サルコイドーシスは，自然寛解例が多く80～90%は発症後2年以内に自然治癒するが，残りは経過が遷延し約5%は進行性である⁵⁾⁶⁾。また，神経サルコイドーシスは，サルコイドーシスの約5%に認め中年女性に多いとされ，そのうち約90%は神経系以外の臨床症状を示すことが報告されている⁷⁾⁸⁾。今回経験した症例は，74歳の高齢者であったが視野異常を契機にブドウ膜炎が発見され，サルコイドーシスと診断された。

神経サルコイドーシスは，脳底部を障害することが多く髄膜，視床下部，下垂体に好発し，画像および臨床上的特徴から実質内肉芽腫病変（限局腫瘤形成型，びまん性転移肉芽腫型，脊髄型），髄膜病変，血管病変，水頭症，脳症の5つに分類される。さらに，実質内肉芽腫病変はサルコイド結節が癒合して限局性腫瘤を形成する限局腫瘤形成型，脳実質内にサルコイド結節が散在するびまん性転移肉芽腫型，脊髄型に分類される。髄膜脳炎型や頭蓋底髄膜炎型脳造影MRIは比較的明瞭な腫瘤を描出したり，脳実質内の血管周囲腔が線状や彌漫性に造影されるなどの特徴的な所見を呈するとされる⁹⁾¹⁰⁾。

本症例は痴呆症状を呈したことや脳波や髄液所見からびまん性転移肉芽腫型が最も考えられるが，脳画像診断では特徴的な所見を認めなかった。しかし，Schielkeらによれば¹¹⁾神経サルコイドーシスでは，20%の症例で脳MRIは正常であるとされ，画像所見で異常がなくてもサルコイドーシスの否定はできない。

Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing mild swelling of bilateral lymph nodes in the mediastinum.

Fig. 2 Brain MRI of T1 weighted image (SE, TR/TE = 500/15) showing multiple lacunae infarctions.

Fig. 3 Gallium scintigram showing high accumulation of radioactivity in the hila of the lung. Left panel : Anterior, Right panel : Posterior.

Fig. 4 Specimen of lymph node biopsy. Noncaseating granulomas compatible with sarcoidosis were observed.

Fig. 5 Clinical course.

Cerebrospinal fluid (CSF) protein, serum angiotensin converting enzyme (ACE) level, MMSE score and steroid treatment.

A

B

Fig. 6 A: Electroencephalogram (EEG) showing diffuse slow wave pattern. B: Electroencephalogram (EEG) showing decrease in amount of slow waves after prednisolone treatment.

神経サルコイドーシスでは髄液蛋白上昇を伴うとの報告も多く¹⁰⁾今回の症例でも髄液蛋白上昇を認め、その上昇が痴呆症状進行と関連していたことから神経サルコイドーシスが強く示唆された。

本例で認められた多発性のラクナ梗塞巣は、高血圧症によるものと考えられ、サルコイドーシスとは無関係の可能性が高いと思われた。

一般に頭蓋内腫瘍病変、水頭症、血管病変、脳症を有する症例はステロイド治療に抵抗する傾向がある以外、神経サルコイドーシスのプレドニゾロンに対する反応性は良いとされる¹⁰⁾。本症例でもプレドニゾロンの投与により症状が著明に改善し、また臨床症状の改善と

もに血清 ACE 値と髄液蛋白も減少したことから治療可能な疾患であると考えられた。

Sanson ら¹²⁾によれば過去 39 例のサルコイドーシスによる痴呆症のうち 70 歳以上は 1 例のみであった。本症例も 74 歳と高齢であり比較的稀な症例と考えられる。しかし、本症例の痴呆症状はステロイドによく反応して改善しており、進行性痴呆をきたす疾患の中に治療可能な疾患として高齢者であってもサルコイドーシスの鑑別も念頭に置く必要があると考えられた。

文 献

- 1) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh

- BA: Interstitial lung disease of unknown etiology. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984; 310: 154—166, 235—234.
- 2) Fanburg BL, Pitt EA: Sarcoidosis, In *Textbook of Respiratory Medicine*, Murray JF, Nadel JA (eds), Saunders, Philadelphia, 1988; p1486—1500.
- 3) Oksanen V: Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 283—290.
- 4) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J: Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42: 909—917.
- 5) Pentland B, Mitchell JD, Cull RE, Ford MJ: Central nervous system sarcoidosis. *Q J Med* 1985; 56: 457—465.
- 6) Graham E, James DG: Neurosarcoidosis, Sarcoidosis 1988; 5: 125—131.
- 7) Sharma OP, Sharma AM: Sarcoidosis of the nervous system. A clinical approach. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1317—1321.
- 8) Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al.: Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990; 69: 261—276.
- 9) Greco A, Steiner RE: Magnetic resonance imaging in neurosarcoidosis. *Magn Reson Imaging* 1987; 5: 15—21.
- 10) Scott TF: Neurosarcoidosis: Progress and clinical aspects. *Neurology* 1993; 43: 8—12.
- 11) Schielke E, Nolte C, Muller W, Bruck W: Sarcoidosis presenting as rapidly progressive dementia: clinical and neuropathological evaluation. *J Neurol* 2001; 248: 522—524.
- 12) Sanson M, Duyckaerts C, Thibault J, Delattre J: Sarcoidosis presenting as late-onset dementia. *J Neurol* 1996; 243: 484—487.

Abstract

An elderly case with sarcoidosis whose symptom of dementia was effectively treated by steroid

Michiteru Kodama¹⁾, Hiroyuki Umegaki¹⁾, Nanaka Mogi¹⁾,
Akihisa Iguchi¹⁾ and Akinori Takeda²⁾

We report a case of a 74-year-old woman whose symptoms of dementia may have been caused by sarcoidosis and in whom steroid treatment was effective. The patient, who had received treatment for hypertension, started to exhibit symptoms of dementia one year previously and progressively deteriorated during the month before she was admitted. Brain computed tomography showed multiple lacunae infarctions. Chest X-ray showed mild swelling of bilateral lymph nodes in the mediastinum. The patient was referred to an ophthalmologist because of complaints of disturbed visual field, and bilateral uveitis was diagnosed. Negative tuberculin, high serum ACE value and high absorbance in the lung hila on Ga scintigram were recognized. Lymph node biopsy revealed typical granuloma compatible with sarcoidosis. Cerebrospinal fluid (CSF) showed elevated protein concentration without an increased cell count. EEG showed a diffuse slow wave pattern.

We observed the progression of dementia shown by declining scores of Mini-Mental State Examination (MMSE) from 17/30 on admission to 7/30 on day 30 after admission. Although enhanced MRI of the brain showed no typical findings of sarcoidosis, we started treatment with prednisolone (50mg/day) based on the suspicion that the progression of dementia was caused by sarcoidosis. One month after the start of steroid treatment, we observed gradual improvement of symptoms. The MMSE score increased to 20/30.

According to previous reports, elderly sarcoidosis patients relatively rare by show dementia, but sarcoidosis should be considered in the differential diagnosis because steroid treatment can be effective.

Key words: *Neurosarcoidosis, Steroid therapy, Dementia, CSF protein, Electroencephalogram*
(*Jpn J Geriatr* 2002; 39: 648—653)

1) Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate school of Medicine

2) Department of Neurology, Nagoya University Graduate school of Medicine