球麻痺にて発症した筋萎縮性側索硬化症にサルコイドーシスを合併した1例

久保田昭洋¹⁾, 伊崎祥子¹⁾, 王子 聡¹⁾, 三井隆男¹⁾, 野村恭一¹⁾, 伊崎誠一²⁾

【要旨】

症例は75歳男性である。入院2年前から嚥下障害、構音障害が出現し、緩徐に進行した。当科来院時は、舌の線維束性収縮、上肢の近位筋の軽度の萎縮を認めた。筋萎縮性側索硬化症（ALS）が疑われたが診断には至らなかった。精査にて胸部CTとPETにて両側肺門部に腫瘤を認め、また血液検査にてProGRPの上昇も認めため、肺癌が疑われた。経気管支肺生検を施行したところ、非乾酪性肉芽腫を認め肺サルコイドーシスの診断に至った。ここで球麻痺症状が神経サルコイドーシスによるものであることを疑い、経口副腎皮質ステロイドホルモン薬（ステロイド）療法を施行したが、無効であった。経過中神経症状の進行もあり、再度針筋電図を施行したところ、複数の筋にて下位運動ニューロン障害所見を認め臨床所見と合わせALSの診断に至った。本症例はALSにサルコイドーシスを合併したと判断した。神経サルコイドーシスとALSの両疾患は、発症頻度は非常に低いごく稀に合併する可能性があり、両疾患を考慮する必要があると思われる。

〔日サ会誌 2013; 33: 147-150〕

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、サルコイドーシス、球麻痺

Case Report of a Patient with Bulbar Amyotrophic Lateral Sclerosis Complicated by Sarcoidosis

Akihiro Kubota¹⁾, Shoko Izaki¹⁾, Satoru Ohji¹⁾, Takao Mitsui¹⁾, Kyoichi Nomura¹⁾, Seiichi Izaki²⁾

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, sarcoidosis, bulbar palsy

はじめに

わが国では、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の発症率は人口10万人あたり約1人¹⁾であり、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンを進行性に発病する原因不明の疾患である。全身性サルコイドーシスの発症率は人口10万人あたり1.01人²⁾であり、原因不明の全身性肉芽腫性病変をきたす疾患であり、この両者の疾患を合併することは疫学的にも非常に稀である。われわれは、球麻痺にて発症し、ALSに肺サルコイドーシスを合併した75歳の男性症例を経験し、診断と治療に苦慮したので従来の報告を含め紹介する。

症例提示

- 患者：75歳、男性。
- 主訴：嚥下障害、構音障害
- 家族歴：類症、近親婚なし
- 既往歴：70歳頃より緑内障
- 現病歴：2007年7月頃より物が飲み込みにくい、呂律

が回らないことを自覚した。2008年4月頃から嚥下障害が徐々に増悪し、鼻声を認めた。10月より長く歩くと息切れを自覚するようになり、11月上旬に精査加療を目的に入院した。

●入院時現症：身長161 cm、体重45 kg、BMI 17.4、るい瘦を認めた。神経学的所見では、脳神経で舌咽・迷走神経障害を認め、軟口蓋反射は陽性であったが、軟口蓋の挙上は右優位に不良であった。舌に線維束性収縮を認めた。その他の脳神経に異常は認めなかった。運動系では両上肢近位筋優位に軽度の筋萎縮を認めたが、運動麻痺はなく筋力低下はなかった。四肢に線維束性収縮は認めなかった。歩行は正常であった。反射系では四肢腱反射に左右差なく低下していた。病的反射は、吸引反射・手掌おとがい反射が陽性であったが、他の反射は陰性であった。感覚系・協調運動・自律神経系に異常を認めなかった。

●入院時検査所見：Hb 12.8 g/dLと軽度の貧血。IgG 2,124 mg/dL、IgA 455.7 mg/dLと上昇。ProGRP 52.2 pg/mL、

1) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

2) 同 皮膚科

著者連絡先：久保田昭洋（くばた あきひろ）
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981
埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
E-mail: midline@saitama-med.ac.jp

1) Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

2) Department of Dermatology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) 848 U/mLと腫瘍マーカーの軽度上昇 (Table 1). その他, 各種自己抗体を含め異常は認めなかった. 神経伝導速度検査では, 運動神経伝導速度 (MCV)・感覚神経伝導速度 (SCV)・F波伝導速度 (FCV) は上下肢にて正常であった. 針筋電図では, 四肢筋に明らかな神経原性・筋原性変化を認めなかった. 脳脊髄液検査では, 初圧100 mmH₂O, 細胞数0 /μL, 蛋白23 mg/dL, 糖75 mg/dL, IgG index 0.59, 細胞診class I. 頭部MRIでは, 脳幹を含め延髄に占拠性病変はなく, 脳神経や髄膜にも異常信号域や造影病変は得られなかった. 胸部CTでは, 両側肺門部に腫瘤を認め (Figure 1), positron emission tomography (PET) でも同部位に高集積を認めた.

●入院後経過: 両上肢の近位筋萎縮, 球麻痺症状, 舌の線維束性収縮よりALSが疑われたが, 確定診断には至らなかった. 肺小細胞癌の腫瘍マーカーであるProGRPの若干の上昇, 両側肺門の腫瘤より傍腫瘍性症候群が疑われ, 2008年11月中旬に経気管支肺生検を施行した. 病理所見にて壊死を伴わない類上皮細胞からなる肉芽腫形成を認め (Figure 2), 肺サルコイドシスが疑われた. ACE 11.9 IU/L, リゾチーム8.7 μg/mLと正常であったが, ツベルクリン反応は陰性, Gaシンチグラフィーにて両側肺門に集積像を認め, 気管支肺胞洗浄液にてCD4/8が4.34と増加しており (Table 1), 肺サルコイドシスと診断した. ぶどう膜炎などの眼サルコイドシスの所見は認めなかった. 神経サルコイドシスによる神経障害としての球麻痺症候の可能性を考慮し, プレドニゾロンを50 mg/日にて経口投与開始した. 内服を2ヵ月継続したが,

明らかな症状の改善なく, 2008年12月ごろより両上腕に線維束性収縮が出現してきた. その後, プレドニゾロンを漸減. 2009年1月嚥下障害・呼吸困難が増悪し, 気管内挿管後, 気管切開を施行した. 再度, 針筋電図検査を施行し, 上腕二頭筋・母指球筋において多相波の出現と運動単位電位の振幅増加, リクルートメントの低下を認めた. また上腕二頭筋・母指球筋・大腿四頭筋にて線維束性収縮を認めた. 臨床所見と合わせALSの診断に至った.

以後近医へ転院, 2009年5月に呼吸苦が増悪し, 人工呼吸器装着となった. 2011年現在では, 寝たきり状態, 舌は萎縮, 線維束性収縮を認め, 軟口蓋の動き不良. 全身の筋は萎縮し, 上肢は手指を動かす程度. 下肢は明らかな筋収縮を認めない.

考察

本症例は球麻痺にて発症, 緩徐進行性の経過を呈し,

Figure 1. 胸部CT
両側肺門リンパ節腫大を認めた.

Table 1. 検査所見

Hematology		Biochemistry		BAL examination	
WBC	4,700 /mL	TP	7.1 g/dL	回収率	74 %
RBC	415 × 10 ⁴ /mL	Alb	3.5 g/dL	Total cell	0.68 × 10 ⁵ /mL
Hb	12.8 g/dL	AST	23 IU/L	Macrophages	62 %
Ht	39 %	ALT	15 IU/L	Lym	36 %
PLT	17 × 10 ⁴ /mL	LDH	153 IU/L	Neu	2 %
		T-Bil	0.3 mg/dL	CD4	68.6 %
		BUN	21 mg/dL	CD8	14.9 %
		Cr	0.99 mg/dL	CD4/8	4.34
		Na	133 mEq/L		
		K	4.2 mEq/L		
		Cl	94 mEq/L		
		ACE	11.9 IU/L		
		lysozyme	8.7 μg/mL		
		IgG	2,124 mg/dL		
		IgA	455.7 mg/dL		
		IgM	96.2 mg/dL		
		sIL-2R	848 U/mL		
		ProGRP	52.2 pg/mL		
		NSE	6.3 ng/mL		
		CEA	2.4 ng/mL		

Figure 2. 経気管支肺生検の病理（HE染色，×40）
経気管支肺生検を行ったところ非乾酪性肉芽腫を認めた。

当科初診時では舌の線維束性収縮，両上肢近位筋の軽度萎縮を認めたこと，頭部MRIにて異常がないことよりALSが疑われ，全身の針筋電図を施行したが確定診断には至らなかった。その後，胸部CT検査にて肺門リンパ節腫大（BHL）を認め，経気管支肺生検にて非乾酪性肉芽腫病変を認め肺サルコイドーシスの確定診断に至った。この時点にて球麻痺症状が神経サルコイドーシスにより生じている可能性を考慮し，ステロイド服用を一定の期間継続した。しかし，症状の明らかな改善なく，ALSによる球麻痺症状を疑い，再度の針筋電図を施行したところ下位運動ニューロン障害所見を認めた。最終的に，本症例はALSにサルコイドーシスを合併したものとの診断に至った。

当初本症例は，神経サルコイドーシスにおける脳神経障害をきたした可能性を考え，文献的に検討をした。従来の神経サルコイドーシスにおける脳神経障害の報告例をまとめた（Table 2）。われわれの検討した187例の神経サルコイドーシスの中で，もっとも障害頻度が高い脳神経は顔面神経（Ⅶ）で66例（35％）に認めた。次いで視神経（Ⅱ）で39例（21％），聴神経（Ⅷ）22例（12％），三叉神経（Ⅴ）18例（10％）と続く。本症例の舌咽神経

（Ⅸ）・迷走神経（Ⅹ）は9例（5％），舌下神経（Ⅻ）は4例（2％）と比較的少ないことが判明した。1980年以前，松井ら³⁾は球麻痺症状の頻度を74例中23例（31％）と比較的高いものと報告しているが，同時期の海外報告では，球麻痺症状の頻度は少ないとされ，最近のわが国の報告では，海外報告とほぼ同様な頻度を示している。折津⁴⁾は，神経サルコイドーシス症例の病理にて脳神経に肉芽腫を認めた症例，血管炎（とくに静脈炎）を認めた症例を報告し，脳神経が侵される機序として，肉芽腫によるものでは片側性障害，血管炎によるものでは両側性障害をきたすものと考察している。

全身性サルコイドーシスとALSの両者の合併は非常に稀である。われわれの調べ得た範囲では，2001年のSaikiら⁵⁾の報告に始まり，わが国では2例目，世界では5例目であった（Table 3）。年齢は29歳から75歳。女性3人，男性2人。ALSの診断は剖検で確認されている症例が2例，電気生理にて診断が3例。サルコイドーシスの診断はBHLを合併していることが多く，同部位の生検・剖検にて確定診断が行われているが，神経や筋でも証明されている例がある。初発症状は，Saikiらの報告を除けば四肢の脱力に始まる。本例は球麻痺の脳神経障害にて発症している。ALSとサルコイドーシスの合併に関して，Karacostasら⁶⁾，Chenら⁷⁾はALSによる神経障害が免疫性・炎症性変化を惹起し，それがサルコイドーシス発症を引き起こしている可能性を指摘している。

治療に関しては4例がステロイド抵抗性であり，ALSが進行する疾患のためと考えられる。確認できた2例の生命予後に関してもALSとして矛盾しない期間で死に至っている。両者は合併することはあるが，ALSが予後決定因子と考えられる。

合併例ではないが，両者の鑑別に苦慮した神経サルコイドーシスの報告も散見される。小出ら⁸⁾は，進行性の嚥下障害・嘔声を主症状とし，近位筋の筋力低下や線維束性収縮を認めた症例を報告している。当初運動ニュー

Table 2. 神経サルコイドーシスにおける脳神経障害者数（単位：人）

報告者 (国) 年	Stern ¹⁰⁾ (米) 1985	Chapelon ¹¹⁾ (仏) 1990	折津 ¹²⁾ (日) 1994	Zajicek ¹³⁾ (英) 1999	Joseph ¹⁴⁾ (英) 2008	合計	%
I	3	1	0	0	0	4	2
II	4	1	0	26	8	39	21
III	2	4	3	2	0	11	6
IV	1	1	0	0	0	2	1
VI	3	2	0	7	3	15	8
V	3	5	3	5	2	18	10
VII	16	11	21	13	5	66	35
VIII	7	1	7	5	2	22	12
IX/X	1	2	4	0	2	9	5
XI	0	2	0	0	0	2	1
XII	1	3	0	0	0	4	2
症例数	33	35	21	68	30	187	

Table 3. 筋萎縮性側索硬化症とサルコイドーシスを合併した報告例

報告者 (報告年)	年齢 性別	ALS 診断	サルコイドーシス 診断	初発症状	ステロイド 反応性	経過
Saikiら (2001) ⁵⁾	63 女	剖検	生検 (下肢筋)	ぶどう膜炎	無効	発症2年後 死亡
Karacostasら (2007) ⁶⁾	56 女	電気生理	生検 (BHL)	下肢脱力	BHL以外 無効	—
Chenら (2009) ⁷⁾	61 女	剖検	剖検 (肺・BHL・神経)	四肢脱力	—	発症1.5年後 死亡
Ajroudら (2009) ¹⁵⁾	29 男	電気生理	生検 (肺・筋)	下肢脱力	無効	—
本症例 2011	75 男	電気生理	生検 (肺)	球麻痺	無効	—

BHL：両側肺門リンパ節腫脹

ロン疾患が疑われたが、精査にてBHLを認め、斜角筋リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断。経口ステロイドが著効し、サルコイドーシスと確定診断している。彼らは球症状の出現からピークに達するまでが約2週間と急速であった点や、髄液蛋白の上昇を認めたことから運動ニューロン疾患よりも神経サルコイドーシスを考慮している。本症例は、この2点とも満たさないことから球麻痺症状はALS症状と考えられた。

Bosら⁹⁾も球麻痺にて発症し、慢性進行性の経過を示した1例を報告している。初診時に球麻痺症状、舌萎縮・線維束性収縮、四肢の筋力低下・線維束性収縮を認め、針筋電図では目立った所見はないもののALSが疑われた。大腿四頭筋生検を施行し、その組織よりALSは否定された。剖検組織にて脳幹・肺・肝より非乾酪性肉芽腫を認め、神経サルコイドーシスによる脳幹脳炎と診断された。この症例は剖検にて初めて診断に至った報告例である。

本例のように球麻痺症状で発症した際は、神経サルコイドーシスとALSの鑑別に苦慮することが多い。両者の鑑別点をまとめると、症状において神経サルコイドーシスの脳神経は、顔面神経、視神経、聴神経の順に侵されることが多い。経過においてサルコイドーシスはALSと比較し、急速に症状が進行することが多い。治療においてサルコイドーシスはステロイドの有効性が示されている。これらの点が重要と考えられる。

結論

神経サルコイドーシスとALSの両疾患は、発症頻度は非常に低いがごく稀に合併する可能性があり、両疾患を考慮する必要があると思われる。鑑別には障害されている脳神経の種類、経過、ステロイド治療反応性などを考慮する必要がある。合併が疑われる際には積極的に局所の生検を施行すること、繰り返し針筋電図検査を施行することが必要であると思われる。

引用文献

1) 中野今治. 孤発性ALS 疫学, 症候, 神経病理. Clin Neurosci 2011; 29: 982-6.

2) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J 2008; 31: 372-9.

3) 松井泰夫, 榎本英寿, 大内田昭二. 第1章各科領域からみたサルコイドーシス7.神経系病変. 日本サルコイドーシス研究協議会編, サルコイドーシス. 東京大学出版会, 東京, 1979; 125-47.

4) 折津 愈. サルコイドーシスの神経病変. 医学のあゆみ 1996; 178: 56-61.

5) Saiki S, Yoshioka A, Yamaya Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with sarcoidosis. Internal Medicine 2001; 40: 822-5.

6) Karacostas D, Parissis D, Michailidou B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sarcoidosis. Amyotroph Lateral Scler 2007; 8: 191-2.

7) Chen IH, Mitsumoto H, Vonsattel JP, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and neurosarcoidosis a case report. Muscle Nerve 2009; 39: 234-8.

8) 小出隆司, 金澤雅人, 新保淳輔, 他. 運動ニューロン疾患との鑑別を要したサルコイドーシスの1例. 臨床神経 2005; 45: 485-9.

9) Bos MM, Overeem S, van Engelen BG, et al. A case of neuromuscular mimicry. Neuromuscul Disord 2006; 16: 510-3.

10) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 1985; 42: 909-17.

11) Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, et al. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. Medicine 1990; 69: 261-76.

12) 折津 愈. サルコイドーシスのステロイド治療の適応 サルコイドーシスのステロイド治療の適応病態と治療法の実例 (使用量, 使用期間など) 神経サルコイドーシス. 日本臨床 1994; 52: 1659-63.

13) Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. QJM 1999; 92: 103-17.

14) Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis, a study of 30 new cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 297-304.

15) Ajroud-Driss S, Wolfe L, Suft R. Amyotrophic lateral sclerosis and sarcoidosis. Muscle Nerve 2009; 40: 903.