臨床

髄膜炎および多発神経根炎症状を呈した

サルコイドーシスの1例

東京医科歯科大学医学部神経内科

村瀬 弘[○]

東京医科歯科大学医学部第三内科

小寺 実 内村 功 島本 達夫

綿引 定清 前沢 秀憲

A CASE OF SARCOIDOSIS WITH A MANIFESTATION OF MENINGITIS AND POLYRADICULONEURITIS

Hiroshi MURASE, MD

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Minoru KODERA, MD, Isao UCHIMURA, MD, Tatsuo SHIMAMOTO, MD,

Sadakiyo WATABIKI, MD and Hidenori MAEZAWA, MD

The Third Department of Medicine, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

概要 髄膜炎および多発神経根炎症状を呈したサルコイドーシス（サ症）の1例を報告するとともに、本邦神経サ症例を文献で検討し、本例が極めて希な症例であることを示した。症例は36才、女性。約5カ月間微熱が持続していたが、昭和53年4月16日から頭痛、悪心、傾眠傾向、20日から全身の不定の疼痛、下肢にはじまる上行性の運動麻痺が出現、27日には起立不能となり、5月11日に当科に入院した。入院時、発熱（37.2°C）の他は理学的所見、一般検査に特別な異常なく、神経学的には、髄膜刺激症状、右第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ脳神経障害、両側第Ⅷ脳神経障害、四肢でびまん性の筋萎縮を伴う対称性の筋力低下、腱反射低下を認めた。髄液は初圧70mmH₂O、細胞数9/mm³、蛋白187mg/dl、グロブリン反応陽性、糖39mg/dl、筋電図では神経原性変化、腓骨神経伝導速度低下の所見を得た。両側肺門リンパ節腫脹、耳下腺および斜角筋リンパ節生検でサ肉芽腫を証明、細胞免疫低下等の所見から、神経サ症と診断した。prednisolone経口投与により、著明改善し10月25日杖歩行で退院。文献的には、1978年までに本邦で86例の神経サ症の報告があり、うち中枢神経障害は25例（29.1%）、脳神経障害は61例（70.9%）、脊髄神経障害は10例（11.6%）に認められた。しかし、臨床的に明確な髄膜炎症状または多発神経根炎症状を呈した症例の報告は極めて少なく、本症例の臨床像は希なものと考え報告した。

サルコイドーシス（サ症）は不明の病因による全身性の肉芽腫性疾患であるが、神経症状を呈する症例（神経サ症）は比較的少なく、本邦では全サ症の6.6%¹⁾、外国でも1.2~16%、平均5.1%²⁾

とされている。神経症状としては末梢性脳神経障害が圧倒的に多く、神経サ症の約2/3の症例に認められる³⁾⁴⁾。中枢神経症状は約30ないし40%の症例に認められるが³⁾⁵⁾、本邦では間脳下垂体系の障害例が多く、脳髄膜症状、とくに髄膜炎症例は希とされている³⁾⁶⁾。また末梢性脊髄神経障

〔昭和54年6月5日受稿〕

害の発現頻度は少なく³⁾⁷⁾, 本邦では5%³⁾, 外国では15%⁷⁾と報告されており, 一般に知覚優位の障害が多く, 対称性の運動麻痺を来す例は少ない³⁾⁸⁾.

今回われわれは, 髄膜炎症状に多発神経根炎を合併し, 四肢躯幹に対称性の運動麻痺を来し, 起座不能となつたサ症の1例を経験したので報告する. また本邦文献により検討しえた1978年までの神経サ症86報告例について考察を加える.

症 例

患者: 36才, 主婦.

主訴: 発熱, 頭痛, 四肢躯幹の異常知覚および筋力低下, 左顔面神経麻痺.

家族歴: 父 胃癌.

既往歴: 胃潰瘍 (32才), 副鼻腔炎 (35才).

現病歴: 昭和52年11月頃から微熱が持続し近医を受診していた. 3月下旬, 視力が一過性に低下したが, 約2週間で自然に回復した. 4月16日から頭痛, 悪心を訴え食欲が低下しそれとともに傾眠傾向が出現した. 19日には四肢末梢のしびれ感, 20日より下肢に始まる上行性の筋力低下, 全身の不定の疼痛が加わり, 27日には起立不能となり近医に入院した. この間に嘔声, 軽度の嚥下障害も出現. 5月1日の髄液検査では初圧150mm H₂O, 細胞数21/mm³, 蛋白150mg/dl, Nonne Apelt反応(+), Pandy反応(++)で, 髄膜炎の診断で, 5月11日東京医科歯科大学第三内科に転院した.

入院時現症: 身長160cm, 体重30kg, 血圧116/80mmHg, 体温37.2°C, 脈拍86/分整, 呼吸正常. 意識は清明だがやや不安状. 頭痛 および 項部硬直, ケルニッヒ徴候, うつ血乳頭(2D)を認めた. 左側で, 末梢性顔面神経麻痺, 軽度の聴力低下, カーテン徴候を認め, 嘔声, 嚥下障害も明らかであつた. 咽頭反射は保たれており, 唾液分泌異常, 味覚異常, 聴力過敏等は認められなかつた. 胸腹部の理学的所見には特別な異常を認めず, 皮疹, 表在リンパ節の腫脹も認められなかつた. 顔面を除く四肢躯幹に広範な筋萎縮が認められ, 四肢筋力はMMTで2~3, 握力は検査不

能で, 患者は寝がえりも不能であつた. 全身に不定の疼痛があり, 四肢末梢に強いしびれ感を訴えていたが, 表在知覚, 深部知覚検査では特別な異常を認めなかつた. 上肢腱反射, 腹壁反射は正常, 下肢腱反射は両側で低下ないしほぼ消失していた. 病的反射は認められなかつた. 膀胱直腸障害も認められなかつた.

検査所見: 胸部X線像(図1)では, 両側肺門部陰影が軽度増強しているが, 入院当時は特に意味づけをしなかつた. 心電図では伝導障害等の異常を認めず正常範囲. 一般検査所見では, 血沈69mm 1時間値, CRP(+)の他は, 末梢血, 尿, 便, 一般血清生化学で特別な異常を認めず, 血清および尿中Caも正常範囲であつた. 髄液検査では初圧70mm H₂O, 細胞数9/mm³(リンパ球のみ), 蛋白187mg/dl, Nonne Apelt反応(+), Pandy反応(++), 糖30mg/dlであつた. CTscanでは脳室系の僅かな拡大, 脳波検査では広範性の徐波化と前頭やや優位のθ波群発を認めた. 筋電図検査では充分な患者の協力を得られなかつたが, 中間広筋, 腓腹筋, 前脛骨筋でpolyphasic action potentialを認め神経原性変化と判定した. 神経伝導速度は左尺骨神経で52m/secと正常, 腓骨神経

図1. 胸部X線像(入院時)

図 2. 臨床経過

表 1. 髄液検査結果および経過

施行日 (月-日)	5-1*1	5-13	6-8	6-21	7-12*2	7-27*2	8-24*2
初 圧 (mmH ₂ O)	150	70	90	130	80	140	80
細胞数 (/mm ³)	21	9	9	8	8	6	5
総蛋白 (mg/dl)	150	187	138	89	101	64	64
Nonne Apelt 反応	+	+	+	-	+	-	-
Pandy 反応	+	+	+	+	+	+	+
糖 (血糖) (mg/dl)	30 (?)	39 (?)	38 (77)	36 (90)	64 (90)	48 (64)	54 (68)

発症初期に蛋白，細胞数の増多が著明であり，prednisolone 投与後糖値が正常化している。

*1: 当科入院前データ。

*2: prednisolone 投与後，投与開始は 6 月 29 日。

では左 35.7m/sec，右 41.6m/sec と低下していた。

経過：入院後は傾眠傾向は認められず，かえって興奮しやすく，不眠の訴え，強度の食欲不振，便秘が持続した。左顔面神経麻痺，嗄声はやや改善の傾向にあつたが，その他の症状は不変であつた (図 2)。好酸菌，真菌を含む感染症の検索はいずれも陰性で発熱，髄膜刺激症状に対して抗生物質 (ABPC 4g/日 × 12 日，8g/日 × 8 日，GM 120mg/日 × 4 日) を投与したが，無効であつた。尿量，尿比重は正常であつた。

髄液所見 (表 1) は 6 月 8 日，21 日と再検し，圧，細胞数，蛋白等多少改善の方向にあつたが，

糖の低値は持続した。脳波も再三検査したが，広汎性徐波異常で不変。眼科的にもうつ血乳頭以外ブドウ膜炎等特別な異常はなく，視力右 0.7，左 1.2 と保たれており，入院前の視力障害の原因は不明であつた。聴力検査では軽度の両側性感音性難聴，喉頭鏡検査では右反回神経麻痺の所見があつた。

5 月末より右側にも末梢性顔面神経麻痺，数日遅れて同側耳下腺の腫張が加わつたためサ症を疑い，斜角筋リンパ節，耳下腺，大腿四頭筋，腓骨神経の生検，ガリウムシンチグラムによる BHL の検索，各種免疫学的検索，血清リゾチーム値測

a

b

c

d

- a: 斜角筋リンパ節 (H-E染色, ×60): 類上皮細胞結節が多発し, 融合する傾向をみる。
 b: 同上 (H-E染色, ×300): 結節内に多核巨細胞がみられる。乾酪壊死は認めない。耳下腺生検像も全く同様な所見であった。
 c: 大腿四頭筋 (H-E染色, ×110): 群集萎縮を認める。細胞浸潤は認めない。
 d: 腓骨神経 (H-E染色, ×150): 今回の生検では異常を認めない。血管周囲の細胞浸潤も僅かである。

図3. 生検像。

定を行なった。その結果、斜角筋リンパ節、耳下腺生検像(図3a, b)では類上皮細胞結節が多発し、かつ乾酪化巣は認められずサ症と一致する所見であり、大腿四頭筋生検像(図3c)は群集萎縮を認め神経原性変化と判定された。腓骨神経は伝導速度は低下していたが、生検像(図3d)で見る限りでは異常を認めなかつた。ガリウムシンチグラム(図4a)では、肺門部に一致する陽性像が得られBHLを診断された。免疫血清学ではツ反、PPD、DNCB、カンジダ皮内反応はいずれも

陰性、T細胞割合減少(45.6%<正常65~75%)で細胞免疫低下の所見があつた。なお補体価は正常範囲内、RA、抗核抗体、抗DNA抗体、LEテスト陰性、血清リゾチーム値増加(25.7μg/ml>正常5.0~10.2μg/ml)でサ症を示唆する所見であつた。Kveim反応は適切な抗原が得られず施行しなかつた。

以上BHL、リンパ節耳下腺生検像、細胞免疫低下の所見よりサ症と診断し、6月29日prednisolone 60mg/日経口により治療を開始した。治療開始直

a はprednisolone 投与前, b は投与 4 週後. a で認められた肺門部陽性像は, b では消失している.

図 4. ガリウムシンチグラム.

後より下熱し, 頭痛, 疼痛, しびれ感等が改善し, それと共に感情的にも落ちつき, 食欲も改善した. その他の症状も図 2 にみるような経過で改善した. うつ血乳頭のみは持続した. 2 週後には寝がえりが可能となり, 4 週後には起立訓練, 6 週後には松葉杖歩行が可能となり, 10 月 25 日杖歩行で退院した. この間の検査所見は, 髄液 (表 1) でまず糖レベルが改善, ついで総蛋白, グロブリン反応, 細胞数の改善をみた. 7 月 25 日のガリウムシンチグラムでは図 4 b のように BHL 消失, 9 月 14 日の CT 像は正常化し, 9 月 18 日の脳波所見は正常化していた. 9 月 13 日施行の筋電図, 神経伝導速度検査は入院時所見のまま不変であつた.

なお prednisolone は, 60mg/日 2 週, 40mg/日 3 週, 30mg/日 3 週, 25mg/日 2 週, 20mg/日 2 週と投与し, 15mg/日を維持量とした. 現在約 6 カ月を経過しているが, 経過は良好である.

考 案

本例がサ症であることは, BHL および斜角筋リンパ節, 耳下腺生検所見から確かで, 各種細胞免疫低下の所見もこれをうらづけている. サ症の神経病変は多様で, 神経症状のみからは神経サ症と診断することは多くの場合困難で, 他臓器でサ症を診断されたのちにはじめて神経サ症と診断出来るとされているが⁵⁾, 本例もその例外ではなかつた.

つた.

サ症の中中枢神経系病変は, 軟脳膜病変と漏斗および第 3 脳室底, 前壁病変に大別され¹⁰⁾, 後者は間脳下垂体系の障害を来す. 本例は髄膜炎症状が主徴で, 尿崩症を合併せず, 軟脳膜病変が主体の症例と考えられる. 軟脳膜はサ肉芽腫の好発部位で, 剖検ではしばしば病変を認めるが⁵⁾¹¹⁾, 大半は無症候性で臨床症状を呈さない⁷⁾. 臨床的には病変が穿通血管に沿って脳内に浸潤するか, 中脳水道や第 4 脳室出口で髄液の流通を障害して発症する例が多く³⁾⁶⁾¹¹⁾, 本例のように髄膜炎症状を呈する例は少ない. また本例で認められた易興奮性, 強度の食欲低下, 便秘, 脳波異常は脳内病変を, また軽度ではあるが, CT 像で認められた脳室系拡大は髄液流通障害の可能性を示唆する. いずれも prednisolone 投与後に改善している. 髄液異常は中枢神経サ症で必ずしも認められるものではないが⁸⁾, 圧, 細胞数, 蛋白の増加は 70% 程度の症例に, 糖低下は 18% に認められるとされ¹²⁾, 糖低下は広範な髄膜障害の結果とされている⁷⁾. 本例で認められた異常もこれに該当するものであるが, 細胞数増加, 蛋白増多は発症早期に著明であり, 糖レベルは prednisolone 投与後改善しており, 軟脳膜病変の推移を反映しているようで興味深い. なお, 髄液蛋白増多はこれと平行しないが, 本症例では多発神経根炎と似た脊髄神経障害を合併しておりその点考慮の必要があろう.

本例で認められた脊髄神経障害は, 根症状を伴

表 2. 本邦神経サ症 86 例の集計

1. 中枢神経障害を示す例	25 例 ^{*1} (29.1%)
水頭症	6 例
大脳半球障害	4 例
髄膜炎	2 例
尿崩症	14 例
2. 末梢性脊髄神経障害を示す例	10 例 ^{*2} (11.6%)
3. 末梢性脳神経障害を示す例	61 例 ^{*3} (70.9%)

*1: 1 例は髄膜炎症状と尿崩症を合併

*2: うち 2 例は中枢神経障害に合併

*3: うち 8 例は中枢神経, 脊髄神経障害例に合併

高木らの集計 38 名から臨床症状不詳の 1 名 (加藤: 日胸疾会誌 5: 79, 1967) を除く 37 例に 1978 年迄の文献例を加えて集計した.

う上行性運動麻痺、髄液細胞蛋白解離、筋電図変化、神経伝導速度遅延、筋生検所見等、多発性神経根炎の臨床像とよく一致する。Mahtews⁹⁾はサ症による脊髄神経障害は、対称性の多発性神経根炎の型を呈さないとしているが、Strickland¹³⁾らは本症類似の症例を、sarcoidosis with a Landry-Guillain-Barré syndrome として報告している。本症例でも、末梢性脊髄神経障害の特徴を持った上行性麻痺が、サ症の中枢病変とはほぼ一致した時期に、他に原因とすべき異常もなく発現しており、サ症に関連する多発神経根炎である可能性が高い。サ症における脊髄神経障害の機序は現在なお不明で、肉芽腫の浸潤による直接障害¹³⁾、代謝毒素等による間接的障害¹⁴⁾、その両者である可能性²⁾⁷⁾等の主張があり、Fiechtnerらは¹⁵⁾ サ症と重症筋無力症の合併例、および前記Strickland¹³⁾の例をあげ共通する免疫異常の重要性を指摘している。本例の場合は急速に発症し、上行性麻痺の形をとっており、肉芽腫による直接障害とは考え難い。なんらかの全身的な機序を介して、多発神経根炎を合併したと考え易い。

本例では第Ⅲ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ脳神経の障害を合併した。これらはサ症で最も障害されやすい脳神経でもある³⁾⁷⁾。障害は脳底部脳軟膜病変によるとの説¹¹⁾もあるが、本例の第Ⅷ脳神経を除く、第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ脳神経障害は顔面神経管出口より遠位、咽頭枝、反回神経の障害でむしろ耳下腺部や咽頭壁での局所的变化による可能性がある⁷⁾¹⁶⁾。また第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ脳神経は多発神経根炎に合併しやすい異常である点も考慮する必要がある。

本邦における神経サ症の臨床報告例は、われわれが文献で検討し得た範囲では、1972年の高木ら⁹⁾の集計以降1978年迄に49例で、高木らの集計中臨床症状不詳の1例(加藤;日胸疾会誌, 5: 79, 1967)を除く37例と合わせて86例となる。それらを主症状により分類して表2に示した。中枢神経障害例は25例(29.1%)で、うち脳、髄膜症状12例、尿崩症14例であり、1例で両者を合併した。脳、髄膜症状を呈した例は12例(48%)で従

来いわれている程低率ではない³⁾。うち水頭症6例、大脳半球症状4例、髄膜症状2例である。髄膜症状2例中1例は¹⁷⁾、髄脳膜炎の症状が臨床的に明確であるが、他例¹⁸⁾は眩暈、歩行障害、髄液細胞増多の症状から髄膜症状とのみ表現されている。他剖検例¹⁹⁾でmeningoencephalitic typeと記載されている例があるが、臨床的には髄膜刺激症状を欠いており、臨床的に髄膜刺激症状を呈した症例は極めて少ないといえよう。脊髄神経障害例は10例(11.6%)報告されているが、他に疼痛等知覚異常の記載されている例が5例あり、全体では松井¹⁶⁾のいうように決して少なくはない。しかし大半は知覚優位の障害で、運動障害は軽度かつ単発性である。重篤な運動障害は2例のみで、ともに歩行不能。ただし1例¹⁹⁾は下肢しびれ感脱力のため歩行不能とのみ、他例²⁰⁾は筋力に関する記載はなく、腱反射減弱、知覚障害のみが記載されているにすぎない。また2例とも髄液蛋白量は正常範囲であつた。したがって本症例のように、髄膜刺激症状を呈し、多発神経根炎類似の広範な脊髄神経障害を合併したサ症は、極めて希な症例と考えられる。

結 論

36才、女性のサ症患者に髄膜炎、多発神経根炎症状を呈した1例の臨床経過を報告し、若干の考察を加えると共に、本邦神経サ症文献例と比較した。

文 献

- 1) 本間日臣, 他: 昭和47年度サルコイドーシス全国疫学調査成績—二次調査—. 昭和48年度厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班業績 1974, p. 17.
- 2) Mayock RL, et al: Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. Amer J Med 35: 67, 1963.
- 3) 本田虔夫, 高木洲一郎: サルコイドーシスと神経系. 内科 34: 223, 1974.
- 4) Colover J: Sarcoidosis with involvement of the nervous system. Brain 71: 451, 1948.
- 5) Silverstein A, et al: Neurologic sarcoidosis, study of 18 cases. Arch Neurol 12: 1, 1965.

- 6) 新井利政, 他: 大脳半球症状を呈したサルコイドーシスの 1 例. 内科 42: 354, 1978.
- 7) Delaney P: Neurologic manifestations in sarcoidosis, Review of the literature, with a report of 23 cases. Ann Inter Med 87: 336, 1977.
- 8) Mathews WB: Sarcoidosis of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiat 28: 23, 1965.
- 9) 高木洲一郎, 他: 神経症状を伴った Sarcoidosis の症例—本邦例と欧米例の比較を中心として—, 臨床神経学 12: 282, 1972.
- 10) Hariman DGF: Bacterial infections of central nervous system. Greenfield's Neuropathology. 3rd ed. Edward Arnold Pub. Ltd. 1976, p 238.
- 11) Herring AB and Urich H: Sarcoidosis of the central nervous system. J Neurol Sci 9: 405 1969.
- 12) Gaines JD, et al: Low CSF glucose level in sarcoidosis involving the central nervous system. Arch Inter Med 125: 333, 1970.
- 13) Strickland GT and Moser KM: Sarcoidosis with a Landry-Guillain-Barré syndrome and clinical response to corticosteroids. Amer J Med 43: 131, 1967.
- 14) Wells CEC: The natural history of sarcoidosis. Proc R Soc Med 60: 1172 1967.
- 15) Fiechtner J et al: Sarcoidosis in the nervous system. Ann Inter Med 88: 131, 1978.
- 16) 松井泰夫: サルコイドーシス. 神経内科 3: 419, 1975.
- 17) 正木弘美, 新海 滋: 特異な症状を呈したサルコイドーシスの 3 例. 皮膚 14: 253, 1972.
- 18) 長井 勇, 他: 発熱, 意識障害, 多尿. 日本臨床 94: 792, 1975.
- 19) 河辺秀雄, 他: 髄膜症状を伴ったサルコイドーシスの 1 例 (会). 日胸疾会誌 9: 612, 1971.
- 20) 松井泰夫, 他: 神経系のサルコイドーシス. 最新医学 27: 1293, 1972.
- 21) 石上隆一, 他: 多彩な症状を呈したサルコイドーシスの 1 症例. 内科 31: 994, 1973.