

症例報告

プレドニゾロンとサイクロスポリンの併用療法が著効した
頸髄サルコイドーシス

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

テラシ 赫 ヒロミ コンドウ ヒロミ タケミヤ トシコ イワタ マコト
洋美・近藤 裕美・竹宮 敏子・岩田 誠

(受付 平成12年9月8日)

はじめに

サルコイドーシスの脊髄罹患頻度は極めて稀であり¹⁾²⁾, また, その診断は困難な場合が多い. 脊髄サルコイドーシスに対する治療は, ステロイド単独療法, もしくは, サイクロスポリン, サイクロフォスファミド, アザチオプリン, メソトレキセート, クロラムブシルなどの薬剤との併用療法が報告されているが^{3)~8)}, その効果に一定の見解は得られていない.

今回我々は, 頸髄サルコイドーシスと診断し, プレドニゾロンとサイクロスポリンとの併用療法で症状が改善し, 頸髄MRIで病巣の消失を認め, 同治療が有効であると考えられた症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 45歳男性, アパート経営.

主訴: 歩行障害, 四肢, 体幹のしびれ.

既往歴・家族歴: 特記すべきことはない.

現病歴: 1993年頃(41歳)より両手指に強いびりびり感を自覚し, 1995年9月より上腹部から胸部の締め付け感, 下肢筋力低下が出現し, 徐々に増悪した. 1996年8月, 東京女子医大病院整形外科を初診し, 頸椎症の診断でC2~C7の椎弓切除術を施行され, 症状の軽度の改善がみられた. しかし, 9月初め頃より, 手指のしびれ, 歩行困難が増悪し, 症状の進行がみられた. 頸髄MRI上, C5

~C6レベルにT2強調画像で高信号域を認め, 炎症性病変が疑われ, メチルプレドニゾロン250mg/日を4日間静注後, プレドニゾロン20mg/日の内服が開始され, 症状の改善がみられた. 以後, プレドニゾロンの内服を継続し, リハビリ目的に他院へ転院となった.

1997年4月初旬より上肢のしびれが増強し, 胸部の締め付け感, 下肢筋力低下が顕著となり, プレドニゾロンを30mgに増量した. しかし, 7月より歩行不能となり, 精査加療目的で10月29日, 当神経内科に転入院となった.

入院時現症: 身長163cm, 体重43kg, 血圧101/68mmHg, 体温36.3℃, 脈拍58bpm, 胸腹部, 皮膚に異常所見はない. 表在リンパ節は触知しない.

神経学的所見: 意識は清明で, 脳神経系に異常を認めない. 運動系は握力右13kg, 左10kgと低下し, MMTは上肢4/5, 下肢3/5で, びまん性の筋萎縮がみられ, 立位は不能で, 痙性対麻痺の状態であった. 腱反射は上腕三頭筋で低下し, その他は左右差なく亢進し, 両側Babinski徴候は陽性で, 両側のankle clonusを認めた. 感覚系では, C4レベル以下でdysesthesia, paresthesia, Th6レベル以下のhyperalgesiaを認めた. 振動覚は両下肢で低下していた. 小脳系には異常はない. 自律神経系では頻尿, 残尿感がみられ, 便秘傾向にあった.

Hiromi TERASHI, Hiromi KONDO, Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA [Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University]: Effective combined prednisolone and cyclosporine therapy in patient with cervical spinal cord sarcoidosis

入院時検査所見：白血球数 10,600/ μ l とステロイド内服によると思われる軽度増多がみられたほか、異常所見はない。その他、免疫学的検査、ウイルス血清反応にも異常は認めなかった。血清

ACE 5.8IU/l, リゾチーム 5.5 μ g/ml, 髄液検査も ACE, リゾチームを含め正常範囲であった。ツベルクリン反応は陰性であった。

入院時画像所見：頸髄 MRI 検査では、C2~C7 レベルの脊髄内に、T2 強調画像で高信号域、T1 強調画像で軽度の低信号域を認めた。Gd 造影 T1 強調画像では、C5~C6 レベルの脊髄内に造影効果を認めた (図 1)。

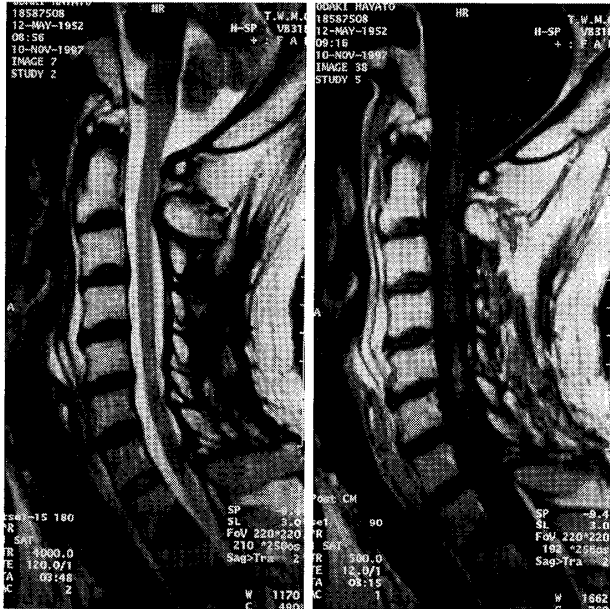


図 1 入院時頸髄 MRI

左：T2 強調画像；C2~C7 レベルの髄内に高信号域を認める。
右：Gd 造影 T1 強調画像；C5~C6 レベルの髄内に造影効果を認める。

入院後経過 (図 2)：入院時の MRI 頸髄病変から、サルコイドーシスを最も疑い全身検索を行った。胸部 CT 上、両肺に軽度の間質影の増強を認め、サルコイドーシスの肺浸潤が疑われた。このため、Ga シンチレーションを施行したところ、両側肺門部に軽度の集積の増加を認めた。しかし、経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄では、肉芽腫性変化はみられず、CD4/8 比も正常であり、確定診断には至らなかった。眼底は、両眼に光凝固斑のような古い萎縮、変性層を認めたが、サルコイドーシスによる眼病変とは確定できず、少なくとも現時点での活動性病変はみられなかった。心エコー、holter ECG, タリウム心筋シンチレーションで、心サルコイドーシスも否定的であった。頸部エコーで、両側頸部リンパ節の軽度腫大がみられたが、

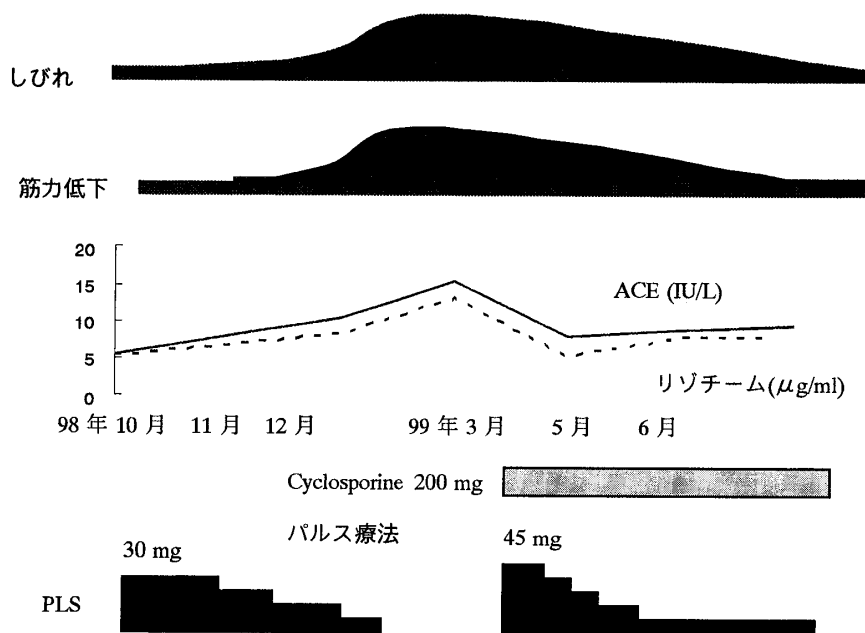


図 2 臨床経過

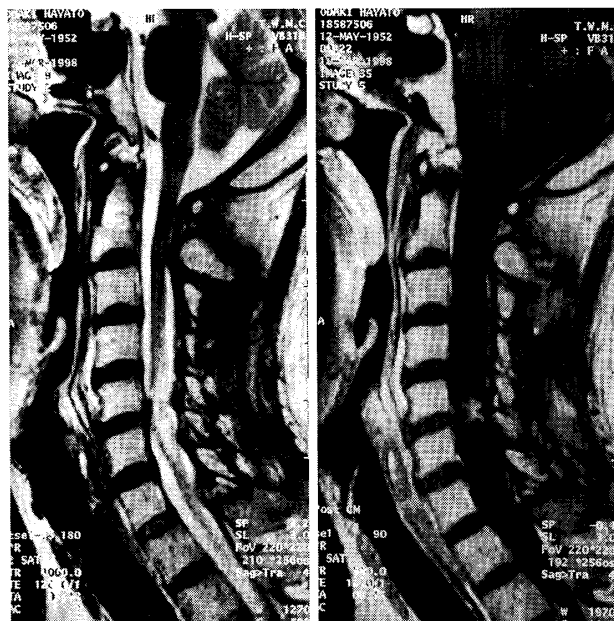


図3 症状増悪時（1998年3月）頸髄MRI

左：T2強調画像；頸髄はびまん性に腫脹し、C2～Th1レベルに高信号域を認める。

右：Gd造影T1強調画像；C5～C6レベルの脊髄内に髄膜に接する斑状の造影効果を認める。

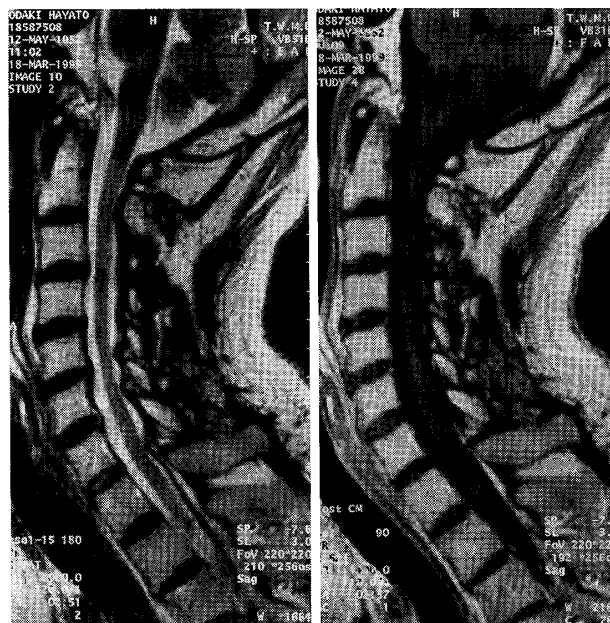


図4 約1年後（1999年3月）頸髄MRI

左：T2強調画像；頸髄は軽度の萎縮を認め、高信号域は消失している。

右：Gd造影T1強調画像；髄内に造影効果を認めない。

深部であったため生検は施行できなかった。左上腕二頭筋で筋生検を施行したが、血管周囲にごく軽度の炎症細胞浸潤を認めるのみで、明らかな肉芽腫は認めなかった。これらの結果は、本例が入院前より長期間ステロイドを内服していたことが影響しているものとも考えられた。

胸椎MRIを施行したところ、Th3～Th9レベルで脊髄硬膜外脂肪腫を認め、脂肪腫の増大による脊髄への圧迫所見がみられたため、プレドニゾロンの減量を行った。プレドニゾロンの減量に伴い、1998年2月頃より両下肢筋力低下、C4レベル以下のdysesthesiaはさらに増悪し、また、ACE 15.4 IU/l、リゾチーム 13.3μg/mlと上昇した。

3月、頸髄MRIを再検したところ、T2強調画像で高信号域の拡大、Gd造影T1強調画像ではC5～C6レベルでの髄膜に接する斑状の造影効果を認めた（図3）。病巣が頸髄にあることから、生検は施行できず、病理学的には確定診断に至らなかったが、以上の臨床経過、検査結果より、限局性脊髄サルコイドーシスと診断した。

治療として、ステロイドパルス療法を施行後、

プレドニゾロン 45mg、サイクロスポリン 200mgの投与を開始し、以後プレドニゾロンは漸減した。上下肢筋力は徐々に改善がみられ、物につかまっていたの歩行が可能となり、ACE、リゾチームも低下がみられた。約1年後の頸髄MRI T2強調画像では、頸髄内高信号域は消失し、頸髄は萎縮を認めた。また、Gd造影T1強調画像における造影効果は認められなかった（図4）。

経過中、胸椎硬膜外脂肪腫の増悪も認められなかった。

考 察

本症例は症状発現から、長期にわたりステロイドが投与されていたこともあり、診断に難渋した。一般に、サルコイドーシスの脊髄罹患頻度は0.43%と極めて稀である¹⁾²⁾。脊髄はどのレベルも侵されうるが、中下位頸髄（C4～C7）、中下位胸髄（Th8, Th9）が高頻度に侵されるとされ⁹⁾、本例における罹患部位もこれに一致していた。脊髄のMRI所見としては、髄膜に沿った線状の造影病変や、髄膜に接する多発性の斑状の造影病変が特徴的である^{10)~12)}。これは、脊髄サルコイドーシスが、

髄膜病変を伴い、血管周囲腔に沿って病変が実質に広がるという病理所見に対応している⁹⁾。経過とともに脊髄は腫張し、T2強調画像で高信号を呈し、びまん性に造影効果を認めるようになる。また、長期経過例では、脊髄は萎縮し、造影効果も消失するとされる¹³⁾。本症例では、初診時のMRI所見のみでは脊髄腫瘍との鑑別が困難であったものの、その所見の経時的な変化から、脊髄サルコイドーシスのMRI所見によく一致するものと考えられた。

入院中、何度か全身検索を行ったにもかかわらず、脊髄以外の臓器にサルコイドーシスを疑わせる所見は認められず、脊髄に限局したサルコイドーシスであると考えた。しかし、脊髄サルコイドーシスの1/2から1/3の症例は、経過中、他臓器のサルコイドーシスを認めており⁹⁾、今後、本例においても注意深い経過観察が必要である。

神経サルコイドーシスに対する治療は、ステロイドの投与が絶対的な適応である。また、ステロイド単剤療法^{3)~5)}の他、サイクロスポリン⁶⁾⁷⁾、サイクロフォスファミド⁸⁾、アザチオプリン⁷⁾、メソトレキセート⁷⁾、クロラムブシル⁷⁾などの免疫抑制剤との併用療法が報告されているが、その効果には一定の見解は得られていない。

Sternらは⁶⁾、再発性の神経サルコイドーシス6例(脊髄サルコイドーシス2例)に対し、プレドニゾロンとサイクロスポリンとの併用で、6例全例で効果を認め、プレドニゾロンの減量が可能であったと報告している。Agbogura⁷⁾は、神経サルコイドーシス26例中17例にサイクロスポリンの投与を行い、2例で腎機能障害を認め投与を中断したものの有効であったと報告している。しかし、併用療法を行っていても、プレドニゾロンが10mg以下で再発する症例が多く、サイクロスポリンを神経サルコイドーシスの補助薬と位置づけている。

本例はプレドニゾロンの単剤療法では十分な治療効果は得られず、また、ステロイドの長期投与によると考えられる脊髄硬膜外脂肪腫を合併したため、大量、長期投与は困難であった。そのため、プレドニゾロンとサイクロスポリンとの併用療法

を施行したところ、臨床症状、血清学的検査所見、および画像所見に改善がみられた。さらに、これらの臨床所見が増悪することなく、プレドニゾロンの減量が可能であり、プレドニゾロン20~15mgを維持量と考えている。

一方、脊髄サルコイドーシスは難治性で、その予後は不良であるとされる。Zajicekら¹²⁾は、神経サルコイドーシス68例の治療経過について報告している。18カ月以上経過観察を行い得た脊髄サルコイドーシス症例では、15例中11例で臨床症状の増悪が認められ、他の神経サルコイドーシスと比較して予後不良であったとしている。

現在、神経サルコイドーシスの治療はステロイドが第一選択薬とされているが、今後は、さらに、発症部位に応じて治療法を検討する必要があると考えられた。本症例のような、再発率が高いとされる脊髄サルコイドーシスに対しては、早期からステロイドと他の免疫抑制剤との併用療法を行うことも、積極的に考慮すべきであると考えられた。

結 論

頸髄サルコイドーシスの症例を報告した。他臓器にサルコイドーシスを疑わせる所見はなく、限局性の頸髄サルコイドーシスと考えられた。治療として、プレドニゾロンとサイクロスポリンの併用療法で、臨床症状、血清学的検査所見、画像所見ともに改善がみられ、また、プレドニゾロンの減量が可能であった。脊髄サルコイドーシスは、神経サルコイドーシスのなかでも稀な疾患であり、治療法もまだ確立されていない。本症例は、頸髄サルコイドーシスに対して、プレドニゾロンとサイクロスポリンの併用療法が著効した貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) Bogousslavsky J, Hungerbuhler JP, Regli F et al: Subacute myelopathy as presenting manifestation of sarcoidosis. *Acta Neurochir* **65**: 193-197, 1982
- 2) 立花輝夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日臨* **52**: 1508-1515, 1994
- 3) 折津 愈: 神経サルコイドーシス. *日臨* **52**: 1659-1663, 1994

- 4) **Hashmi M, Kyritsis AP**: Diagnosis and treatment of intramedullary spinal cord sarcoidosis. *J Neurol* **245**: 178-180, 1998
- 5) **Morita H, Hayashi R, Tako K et al**: Spinal cord sarcoidosis: MRI findings in response to treatment. *Eur Neurol* **32**: 126-128, 1992
- 6) **Stern BJ, Schonfeld SA, Sewell C et al**: The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch Neurol* **49**: 1065-1071, 1992
- 7) **Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C et al**: Therapeutic consideration in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* **52**: 875-879, 1995
- 8) **Lower EE, Broderick JP, Brott TG et al**: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* **157**: 1864-1868, 1997
- 9) **Nagai H, Ohtsubo K, Shimada H et al**: Sarcoidosis of the spinal cord: Report of an autopsy case and review of the literature. *Acta Pathol* **35**: 1007-1010, 1985
- 10) **亀山 隆, 安藤哲朗, 斉藤由扶子ほか**: 脊髄サルコイドーシスにおける Gd 造影 MRI の早期診断上の有用性. *臨神経* **32**: 631-636, 1992
- 11) **Nesbit GM, Miller GM, Baker HL et al**: Spinal cord sarcoidosis: A new findings at MR imaging with Gd-DTPA enhancement. *Radiology* **173**: 839-843, 1989
- 12) **Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al**: Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. *QJ Med* **92**: 103-117, 1999
- 13) **Junger SS, Stern BJ, Levine SR et al**: Intramedullary spinal sarcoidosis: Clinical and magnetic imaging characteristics. *Neurology* **43**: 333-338, 1993