

報 告

著明な自律神経障害を呈したサルコイドーシス

東京女子医科大学医学部神経内科学

キムラ ユミ タケウチ メグミ オオタ コウヘイ ウチヤマシナイチロウ イワタ マコト
木村 友美・竹内 恵・太田 宏平・内山真一郎・岩田 誠

(受理 平成19年12月10日)

A Case of Sarcoidosis With Severe Autonomic Dysfunction

Yumi KIMURA, Megumi TAKEUCHI, Kohei OTA,
Shinichiro UCHIYAMA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We present a case of sarcoidosis with severe autonomic dysfunction. A 51 year-old male was diagnosed as having sarcoidosis based on the findings of uveitis, bilateral hilar lymphadenopathy and elevated serum angiotensin converting enzyme. He was admitted to our department because of numbness of the trunk and limbs as well as frequent episodes of orthostatic syncope. Neurological findings were proximal dominant muscle weakness and atrophy of the limbs, dysesthesia of the hands and trunk, paresthesia of the anterior thighs, decreased vibratory sensation, and autonomic dysfunction such as orthostatic hypotension, constipation and impotence. A skin biopsy of the plaques revealed epithelioid granulomas and giant cells. Nerve biopsy showed decreased density of the unmyelinated fibers with axonal degeneration. These findings, along with abnormal autonomic function tests, suggested pan-autonomic failure with impairments of post ganglionic sympathetic nerves. Though sarcoidosis with autonomic dysfunction has rarely been reported, sarcoid neuropathy may warrant further investigation of autonomic functions.

Key words: sarcoidosis, autonomic dysfunction, sensori-motor multiple mononeuropathies, sarcoid neuropathy, sicca syndrome

緒 言

サルコイドーシスは原因不明の多臓器肉芽腫性疾患でリンパ節・肺・眼・皮膚・筋・中枢および末梢神経などに病変を生じる。神経サルコイドーシスは6.4%と少なく、その半数は中枢神経サルコイドーシスである¹⁾。末梢神経サルコイドーシスの中で最も多い症候は脳神経障害であり、多発神経炎型の報告は稀である¹⁾²⁾。その中でも自律神経障害は非常に稀であるが、我々は著明な自律神経障害を呈したサルコイドーシスの一例を経験したので報告する。

症 例

患者: 51歳男性。ボイラー修理業、奄美大島出身。
主訴: 胸腹部と両手、両大腿内側の異常感覚。
家族歴・既往歴: 特記すべきことはない。
現病歴: 1995年(51歳)5月初旬、感冒様症状

(咳、鼻汁)とともに両耳下腺部腫脹を認め、近医にて耳下腺炎と診断された。市販薬を内服し、6月中旬には耳下腺腫脹は改善した。同時期より眼脂が出現し近医眼科を受診し、ぶどう膜炎を認め、サルコイドーシスを疑われたが、眼症状はステロイド点眼薬で軽快した。耳下腺部腫脹と同時期より腹部膨満感が出現し、6月27日~7月24日、A病院に入院した。胸部X線上下両側肺門リンパ節腫大を認め、血清アンギオテンシン変換酵素(ACE)が31.9IU/lと高値であった。耳下腺生検上class II、腺細胞のみであった。この入院中、高血圧を指摘され、ニフェジピン徐放錠20mg/日が開始された。また、この頃より口腔内乾燥感、嚥下困難、便秘、インポテンツが出現した。7月29日~9月1日、B病院に入院し、腹部超音波検査、上下部消化管造影を施行したが、異

表1 一般・特殊検査

血液生化学	Ca 10.5mg/dl, CRP 2.4mg/dl
胸部単純X線	両側肺門リンパ節腫脹
免疫検査	抗核抗体 ×80, CH50 64.4U/ml, IgG 1,374mg/dl, IgM 69mg/dl, IgA 625mg/dl 抗SS-A抗体(-), 抗SS-B抗体(-), CD4/CD8 = 4.7
甲状腺機能	TSH 0.1μU/ml 未満, fT4 2.33ng/dl
ACE	20.6IU/L
リゾチーム	18.5μg/ml
腹部エコー	軽度脾腫
細隙灯検査	ぶどう膜炎
Ga シンチ	両耳下腺, 顎下腺, 涙腺および肺門部に異常集積

表2 神経学的検査

髄液	細胞数 11/mm ³ (リンパ球), 蛋白 104 mg/dl 糖 48 mg/dl, IgG index = 0.59			
SEP	両側 N9 と両側 P37 の延長			
針筋電図	下肢に高振幅運動単位電位			
末梢神経伝導検査				
	MCV (m/sec)	amp (mV)	SCV (m/sec)	
右正中神経	51.7	5.48	右正中神経	波形出現せず
左正中神経	46.5	5.43	左正中神経	波形出現せず
右総腓骨神経	41.0	4.38	右腓腹神経	波形出現せず
左総腓骨神経	41.7	2.93	左腓腹神経	波形出現せず

表3 自律神経検査 (治療前)

起立負荷試験				
	臥位	起立1分	2分	5分
血圧 (mmHg)	139/98	測定不能	103/62	120/72
心拍数 (/min)	73	測定不能	90	91
ノルアドレナリン (正常 0.15 ~ 0.57ng/ml)	0.07	-	-	0.12
寒冷昇圧試験	血圧 131/80 → 142/84 mmHg			
心電図 R-R 間隔変動	1.7%			
点眼テスト				
1.25% エピネフリン	過敏性散瞳			
5% コカイン	反応なし			
5% メタコリン	過敏性縮瞳なし			
Sympathetic skin response	両側膝窩で反応なし			
アセチルコリン皮内注射	正常反応			
24時間血圧	夜間高血圧, サーカディアンリズムの消失			

常は認めなかった。7月より下腿足関節部に皮疹が出現, 8月中旬より両大腿の錯感覚, 続いて, 両手の異常感覚を認め, 腹部の異常感覚が胸部にまで広がった。また, 食欲不振により2ヵ月で20(80→60)kgの体重減少を認めた。9月11日精査目的で当科を初診した。9月14日起床時トイレに行こうとして眼前暗黒感が出現し, 意識を消失した。同様の意識消失が同日3回出現したため, 9月18日当科に入院

した。

入院時現症: 身長 163cm, 体重 60kg, 血圧 174/110mmHg, 脈拍 76回/分, 不整, 体温 37.3℃, 呼吸数 14回/分, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 腹部平坦軟, 胸骨左縁第4肋間に収縮期雑音を聴取, 肺音清, リンパ節触知せず, 両側足関節部に結節性の皮疹を認めた。

神経学的には, 意識清明, 脳神経系に異常を認め

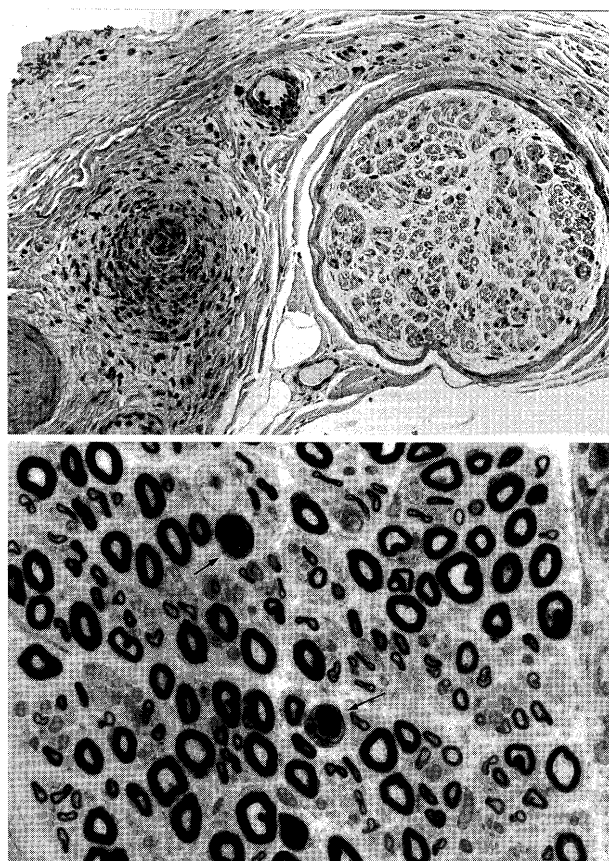


図1 腓腹神経

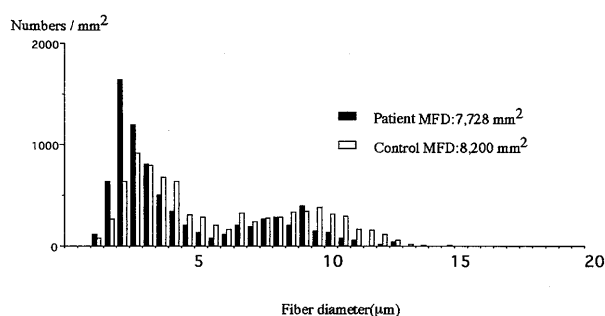
- 上：神経上膜の血管炎を認めたが，サルコイド結節は見られなかった（H-E染色×10）。
- 下：エボン包埋トルイジンブルー染色では1神経束あたり数個の髓球（矢印）が散在していた（エボン包埋トルイジンブルー染色×40）。

ず，運動系は四肢近位筋優位の筋萎縮と徒手筋力テストで4程度の筋力低下を認めた。腱反射は正常で病的反射も認めなかった。感覚系は両手および第4～11胸髄レベルの異常感覚，両側大腿前面の錯感覚，振動覚軽度低下が左右非対称性にみられた。協調運動に明らかな異常は認めなかった。自律神経系では起立性低血圧（臥位174/110mmHg→座位152/102mmHg→立位1分後122/100mmHg，5分後142/100mmHg），便秘，インポテンツを認めた。

入院時検査所見（表1～3）：末梢血，尿定性は異常なし。血清生化学ではCa 10.5mg/dl，CRP 2.4mg/dl，赤沈55mm/hと上昇を認めた。胸部単純X線で両側肺門リンパ節腫大を認めた。心電図で上室性期外収縮を認めた。

免疫系では抗核抗体80倍（speckled pattern），CH50 64.4U/ml，IgG 1,374mg/dl，IgM 69mg/dl，IgA 625mg/dlを示し，免疫電気泳動ではα1-アンチ

Myelinated fiber diameter histogram



Unmyelinated fiber diameter histogram

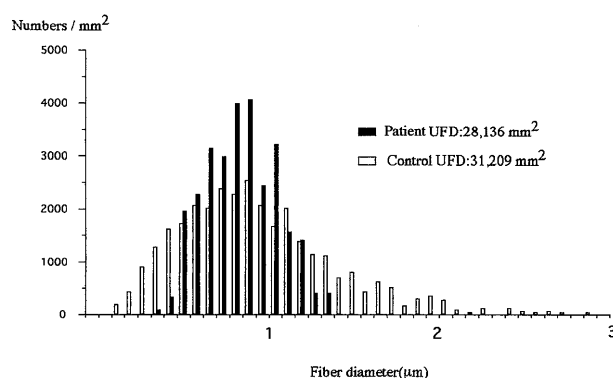


図2 直径分布ヒストグラム

- 上：有髄線維密度7,728/mm²と正常下限で，大径線維がやや減少し，小径線維はやや増加していた。
- 下：無髄線維密度は28,136/mm²と低下していた。
- MFD：myelinated fiber density，UFD：unmyelinated fiber density。

トリプシン IgA 軽度増加を認めた。リンパ球表面マーカーではCD4/CD8比は4.7と上昇，活性化T細胞（CD3HLA-DR/CD3=35.1%）とFas（apoptosis関連抗原）陽性T細胞の増加を認めた。抗SS-A抗体，抗SS-B抗体は陰性だった。血清ACEは20.6IU/lと正常範囲だが，リゾチームは18.5µg/ml（正常2µg/ml未満）と上昇を認めた。ホルモンはTSH 0.1µU/ml，fT4 2.33ng/dlと甲状腺機能亢進，アドレナリン0.11ng/mlと低下を認めた。ホルター心電図で上室性期外収縮，心室性期外収縮，一過性房室ブロックを認め，心エコーで左室壁肥厚を認めたが，心機能は正常であった。胸部CTで両側肺門リンパ節腫大，右肺上葉S2領域の小結節像を認め，腹部CTで軽度脾腫を認めた。Gaシンチグラムで両側耳下腺，顎下腺，涙腺，縦隔～肺門部，左鎖骨下に集積を認めた。甲状腺エコーでは左葉に16×13×11mm大の低輝度領域を認め亜急性甲状腺炎が疑われた。下腿皮疹部の生検では類上皮細胞や巨細胞を

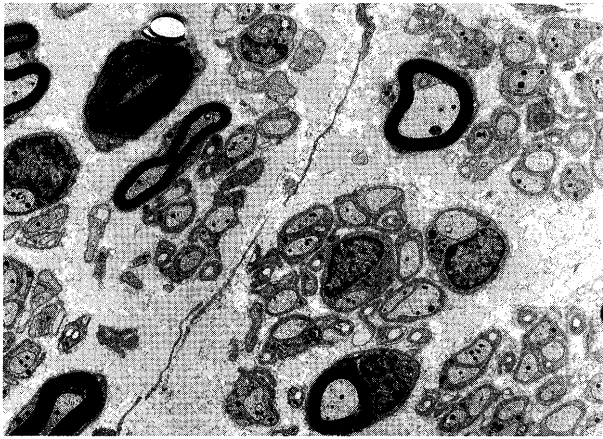


図3 腓腹神経（電顕像）

collagen pocket がやや増加していた。

伴った肉芽腫を認めた。眼科では両眼ぶどう膜炎、硝子体の雪玉状混濁，毛細血管周囲炎を認めた。シルマーテスト右5ml，左3mlと涙液量低下，ガムテスト6mlと唾液量低下，唾液腺シンチグラムで唾液腺機能低下を認めた。耳下腺造影で apple tree appearance を認めたが，小唾液腺生検ではリンパ球浸潤はごく軽度であった。

脳脊髄液所見は細胞数 $11.7/\text{mm}^3$ （リンパ球 35，好中球 0），蛋白 $104\text{mg}/\text{dl}$ ，糖 $48\text{mg}/\text{dl}$ ，IgG index 0.59 であった。SEP は両側 N9 と両側 P37 が延長しており，両上下肢の末梢神経障害が示唆された。針筋電図では，下肢に高振幅運動電位単位を認めた。末梢神経伝導検査では運動神経は右正中神経の振幅低下，左正中神経の伝導速度および振幅低下を認め，感覚神経は四肢とも波形が出現しなかった。

自律神経検査では，ティルトテーブルによる受動的な起立負荷試験は立位1分で血圧，心拍数とも測定不能となったが，立位2分後より 36mmHg 以上の血圧低下を認めた。起立負荷時の血中ノルアドレナリン濃度は臥位 $0.07\text{ng}/\text{ml}$ ，起立後 $0.12\text{ng}/\text{ml}$ といずれも低値であり，交感神経節後線維の障害が示唆された。寒冷昇圧試験では昇圧反応があり， $\text{CV}_{\text{R-R}}$ は低下していた。点眼試験では1.25% エピネフリンで過敏性散瞳があり，5% コカインでは反応がなく，交感神経皮膚反応試験は両側膝窩で反応がなかったことより，交感神経節後線維の障害が示唆された。アセチルコリン皮内注射は正常反応であった。24時間血圧は夜間高血圧を認め，サーカディアンリズムが消失していた。

腓腹神経生検では神経上膜の血管炎を認めたが，サルコイド結節は見られなかった（図1）。エボン包

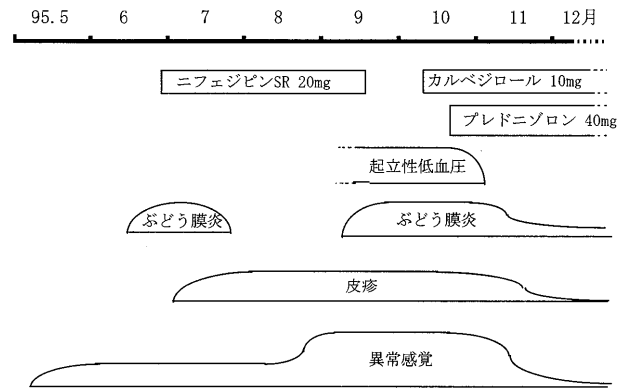


図4 臨床経過

埋トルイジンプール染色では1神経束あたり数個の髓球が散在していた。直径分布ヒストグラムで有髓線維密度 $7,728/\text{mm}^2$ と正常下限で，大径線維がやや減少し，小径線維はやや増加していた。無髓線維密度は $28,136/\text{mm}^2$ と低下していた（図2）。ときほぐし線維は86% が正常で，14% に軸索変性を認めた。電顕像では collagen pocket がやや増加していた（図3）。

入院後経過（図4）：ぶどう膜炎，肺門リンパ節腫脹， γ グロブリン，血清 ACE，リゾチーム上昇，皮膚生検での非乾酪性肉芽種よりサルコイドーシスと診断した。感覚運動型の多発性単ニューロパチー，自律神経障害について，神経生検の結果から神経サルコイドーシスと診断し，10月25日よりプレドニゾン 40mg を投与したところ，ぶどう膜炎，結節性皮疹は徐々に軽快し，自律神経障害を含めた末梢神経障害に起因する症状は急速に軽減し，軽度の腹部の違和感を認めるのみで，12月25日退院した。プレドニン投与後は自律神経検査（表4）でも，起立負荷試験立位1分で 16mmHg の血圧低下であり，起立性低血圧は改善した。起立負荷時の血中ノルアドレナリン濃度は臥位 $0.10\text{ng}/\text{ml}$ ，起立後 $0.29\text{ng}/\text{ml}$ に改善し，1.25% エピネフリン点眼試験も正常反応となった。しかし，プレドニゾン投与後もシルマーテストは両側 5mm で不変であった。

考 察

本例は，ぶどう膜炎，両側肺門リンパ節腫脹，右上葉小結節，耳下腺腫脹，角結膜乾燥，軽度脾腫，左室壁肥厚，甲状腺機能亢進といった多彩な症状と血清 ACE，リゾチーム， γ グロブリン高値を認め，下腿皮疹生検で類上皮細胞肉芽種と巨細胞を認め，サルコイドーシスと診断した。神経学的には，四肢

表4 自律神経検査 (治療後)

起立負荷試験	臥位	起立1分	2分	5分
血圧 (mmHg)	140/86	124/72	131/71	134/76
心拍数 (/min)	50	56	55	54
ノルアドレナリン (正常0.15~0.57 ng/ml)	0.10	-	-	0.29
心電図 R-R 間隔変動	1.7%			
点眼テスト				
1.25% エピネフリン	過敏性散瞳なし			

表5 末梢神経障害を伴ったサルコイドーシスの報告例

報告者	年齢・性別	ニューロパチーのタイプ	神経生検	肉芽腫
Oh (1980) ⁶⁾	58 女	S/M	軸索障害	(+)
Nemni et al (1981) ³⁾	29 女	S/M	軸索障害+脱髄	(+)
Vital et al (1982) ⁷⁾	44 女	S	正常	(+)
	40 女	S	軸索障害	(+)
Galassi et al (1984) ⁸⁾	70 男	S/M	軸索障害	(+)
	54 男	S/M	軸索障害	(+)
井手ら (1984) ⁹⁾	75 男	S/M	軸索障害+脱髄	(+)
風早ら (1985) ⁵⁾	31 女	Autonomic + S/M	正常	(+)
山根ら (1986) ⁴⁾	53 女	S/M	軸索障害+脱髄	(+)
Gainsborough et al (1991) ¹⁰⁾	74 女	S/M	軸索障害	(+)
レシャードら (1993) ¹¹⁾	64 男	S	詳細不明	(-)
岩田ら (1993) ¹²⁾	58 女	S/M	軸索障害+脱髄	(+), 血管炎
久木ら (1996) ¹³⁾	67 女	S	正常	(-)
Campello et al (1997) ¹⁴⁾	60 女	S/M	詳細不明	(+)
Said et al (2002) ¹⁵⁾	51 女	S	脱髄	(+), 血管炎
	23 男	S	軸索障害+脱髄	(+), 血管炎
	64 男	GBS like	脱髄	(-)
	63 男	S/M	軸索障害+脱髄	(+), 血管炎
	26 男	S	脱髄	(-)
	70 女	S	脱髄	(-)
	83 女	S/M	脱髄	(-), 血管炎
	83 男	S	脱髄	(+), 血管炎
	65 女	S	脱髄	(+)
	69 男	S/M	脱髄	(+), 血管炎
	70 女	M	脱髄	(+)
Heaney et al (2004) ¹⁶⁾	38 女	S/M	軸索障害	(+)
Dailey et al (2004) ¹⁷⁾	22 女	S/M	詳細不明	(+)
Nakatani et al (2004) ¹⁸⁾	70 女	S/M	軸索障害+脱髄	(-)
Garg et al (2005) ¹⁹⁾	60 女	S/M	詳細不明	(+)
本例	51 男	Autonomic + S/M	軸索障害	(-), 血管炎

S: sensory, M: motor.

近位筋優位の筋萎縮・筋力低下, 両手・躯幹の異常感覚, 両側大腿前面の錯感覚, 振動覚軽度低下と起立性低血圧, 便秘, インポテンツを認め, 神経サルコイドーシスと診断した。

神経サルコイドーシスの中で, 多発ニューロパチーは7~18%であるが³⁾, 末梢神経障害に関して神経生検など病理学的検索まで行った論文報告は少ない⁴⁾。

本例では, 感覚運動型の多発性単ニューロパチーおよび自律神経障害を認めたが, 本例のような著明な自律神経障害を呈したものは, 検索し得た範囲では, 風早ら⁵⁾の1例のみであった(表5)³⁾⁻¹⁹⁾。風早らの症例は, 神経生検は正常で, 多発性根神経炎の部分症状として, 自律神経節前線維障害を来したものと考察している。また, ステロイド療法は施行せずに自然軽快していた。

本例では、神経生検で、有髄線維の軸索変性、無髄線維密度の低下が認められた。自律神経機能検査より、交感神経節後線維を含む広汎な自律神経障害が示唆された。

サルコイドーシスにおける末梢神経障害の機序としてはいくつかあり、サルコイド結節による機械的圧迫や血管炎による循環障害で多発性単ニューロパチーを来す可能性³⁾⁶⁾⁷⁾、ギラン・バレー症候群様の多発性根神経炎⁵⁾もある。多発ニューロパチーでは、それ以外に解明されていない免疫学的機序や末梢神経に対する神経毒性により有髄線維の軸索変性と無髄線維の変性を来す可能性が考えられる。

Hoitsmaら^{20)~22)}は、サルコイドーシスにおける small fiber neuropathy が自律神経障害に関係し、心交感神経や温度覚の障害を来すのではないかと報告している。

また、本例は、唾液腺腫脹を認め、シルマーテスト、ガムテスト、唾液腺シンチグラムで外分泌機能が低下しており、sicca 症候群を呈していた。耳下腺造影で apple tree appearance を認めたため、シェーグレン症候群の合併を疑ったが、サルコイドーシスでは肉芽腫の耳下腺、涙腺への浸潤が症例の3~6%に認められ²³⁾、本例では、小唾液腺生検でのリンパ球浸潤がごく軽度であり²⁴⁾、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陰性、Gaシンチグラムで両側耳下腺、涙腺にも集積を認めたため、サルコイドーシスによる sicca 症候群と考えられた。

結 論

著明な起立性低血圧をはじめとする種々の自律神経障害を呈し、ステロイドが著効したサルコイドーシスの稀な1例を報告した。神経サルコイドーシス、特に末梢神経障害を認める場合、自律神経系を含め十分な検討が重要であると思われた。

文 献

- 1) 作田 学：神経サルコイドーシス。日臨 52：1590-1598, 1994
- 2) 飯塚高浩：神経サルコイドーシス。日臨 30 (別冊領域別症候群)：400-405, 2000
- 3) Nemni R, Galassi G, Cohen M et al: Symmetric sarcoid polyneuropathy: Analysis of a sural nerve biopsy. Neurology 31: 1217-1223, 1981
- 4) 山根清美, 竹内 恵, 北村英子ほか：末梢神経組織内に肉芽腫の認められた sarcoid polyneuropathy の1例。日内会誌 75：522-527, 1986
- 5) 風早康子, 北 耕平, 中野義澄ほか：広汎な自律神経症障害を呈した sarcoid polyradiculoneuropathy. 臨神経 25：1017-1022, 1985
- 6) Oh SJ: Sarcoid polyneuropathy: a histologically proved case. Ann Neurol 7: 178-181, 1980

- 7) Vital C, Aubertin J, Ragnault M et al: Sarcoidosis of the peripheral nerve: a histological and ultrastructural study of two cases. Acta Neuropathol 58: 111-114, 1982
- 8) Galassi G, Gibertoni M, Mancini A et al: Sarcoidosis of peripheral nerve: clinical. Electrophysiological and histological study of two cases. Eur Neurol 23: 459-465, 1984
- 9) 井手正美, 熊本俊秀, 吉田 理ほか：脳神経(II-VI)の麻痺及び polyneuropathy を伴った sarcoidosis の臨床病理学的検討。臨神経 24：180-188, 1984
- 10) Gainsborough N, Hall SM, Hughes RAC et al: Sarcoid neuropathy. J Neurol 238: 177-180, 1991
- 11) カレド・レシャード, 関根 隆, 田中文啓ほか：肋間神経障害(TH 2~9)を伴ったサルコイドーシスの1例。日胸疾会誌 31：1462-1467, 1993
- 12) 岩田 勝, 近藤征史, 安藤正志ほか：両側肺門リンパ節腫脹で発症し皮膚, 眼, 神経へと進展したサルコイドーシスの1例。日胸疾患会誌 31：1050-1055, 1993
- 13) 久木真理, 川浪祥子, 森尚一郎ほか：多発性脳神経および末梢神経障害を伴った sarcoid neuropathy の一例。臨神経 36：702-704, 1996
- 14) Campello-Morer CI, Lopez-Gaston LJI, Gimenez-Mas JA et al: Sarcoidosis: th presentation of a case with clinical features limited to the nervous system. Rev Neurol 25: 1079-1081, 1997
- 15) Said G, Lacroix C, Bordeneuve V et al: Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy. A clinicopathological study of 11 patients. Brain 125: 264-275, 2002
- 16) Heaney D, Geddes JF, Naagendren K et al: Sarcoid polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve 29: 447-450, 2004
- 17) Dailey AT, Rondian MT, Townsend JJ et al: Sciatic nerve sarcoidosis: utility of magnetic resonance peripheral nerve imaging and treatment with radiation therapy. Case report. J Neurosurg 100: 956-959, 2004
- 18) Nakatani-Enomoto S, Aizawa H, Koyama S et al: Transient swelling of peripheral nerves in a case of neurosarcoidosis. Int Med 43: 1078-1081, 2004
- 19) Garg S, Wright A, Reichwein R et al: Mononeuritis multiplex secondary to sarcoidosis. Clin Neurol Neurosurg 107: 140-143, 2005
- 20) Hoitsma E, Faber CG, van Kroonenburgh MJ et al: Association of small fiber neuropathy with cardiac sympathetic dysfunction in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22: 43-50, 2005
- 21) Hoitsma E, Drent M, Verstraete E et al: Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. Clin Neurophysiol 114: 2326-2333, 2003
- 22) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG et al: Small fibre neuropathy in sarcoidosis. Lancet 359: 2085-2086, 2002
- 23) Greenberg G, Anderson R, Sharpston P et al: Enlargement of parotid gland due to sarcoidosis. Brit Med J 2: 861-862, 1964
- 24) Giotaki H, Constantopoulos SH, Papadimitriou CS et al: Labial minor salivary gland biopsy: a highly discriminatory diagnostic method between sarcoidosis and Sjogren's syndrome. Respiration 50 (2): 102-107, 1986