

●症 例

末梢神経障害が残存した完全型 Heerfordt 症候群の 1 例

石渡 俊次¹⁾ 小山 良¹⁾ 本間 紀之¹⁾ 藤井 充弘²⁾
 岩神 直子²⁾ 中尾 裕太²⁾ 岩神真一郎²⁾ 高橋 和久¹⁾

要旨：症例は 28 歳男性。飛蚊症を主訴に来院しブドウ膜炎と診断された。その後、顔面神経麻痺、耳下腺腫脹が出現。精査の結果、完全型 Heerfordt 症候群と診断した。診断確定後ステロイド治療を開始し、顔面神経麻痺、耳下腺腫脹、ブドウ膜炎は改善したが、ステロイド治療を継続している現在も、三叉神経障害と考えられる口腔内のしびれ感が残存している。Heerfordt 症候群は多くの症例でステロイド治療に対する反応は良好だが、それだけでは知覚障害などの神経症状が残存することもあり、近年報告がある small fiber neuropathy も考慮する必要があると考えられた。

キーワード：Heerfordt 症候群、サルコイドーシス、ステロイド治療

Heerfordt's syndrome, Sarcoidosis, Corticosteroid therapy

はじめに

Heerfordt 症候群は、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺の 3 徴候に微熱を伴う症候群で¹⁾、サルコイドーシスの一亜型として知られている²⁾。本症候群に対してはステロイド治療を行うことで、症状はほとんど軽快することが多いとされている³⁾が、一方では、ステロイド治療にもかかわらず神経障害が残存した報告もみられる⁴⁾⁵⁾。今回我々はステロイド治療を行い、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺は軽快したが、口腔内の知覚異常が残存した完全型 Heerfordt 症候群を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

28 歳、男性、会社員。

主訴：飛蚊症。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴、粉塵吸入歴：なし。

現病歴：平成 15 年 7 月下旬から飛蚊症が出現し、当院眼科を受診。ブドウ膜炎と診断された。原因としてサルコイドーシスが疑われたため、8 月 1 日に当科を受診。精査予定を立てていたが、自己判断でその後の通院を中断していた。

8 月下旬に両側顔面、口腔内のしびれ感が出現し、9



Fig. 1 Bilateral facial nerve palsy.

月 12 日に当院脳神経外科を受診。頭部 CT、MRI で器質的脳病変を認めず、耳下腺腫脹が認められたため、当科に再診となった。再診時、ブドウ膜炎に加え、顔面神経麻痺、耳下腺腫脹を認めたため、Heerfordt 症候群を疑い、9 月 24 日に精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 172.3cm、体重 50.3kg、体温 37.4 度、脈拍 80/分 整、血圧 124/60mmHg。両側耳下腺の無痛性、弾性硬の腫大が認められた。胸腹部の理学的所見に異常なし。表在リンパ節は触知せず、皮下結節、紅斑は認められなかった。神経学的所見では、聴覚の異常は認められなかったが、両側顔面のしびれ感、味覚障害が認められた。また、右側優位の顔面神経麻痺が認められた（顔面神経麻痺スコア 17/40 点）。この顔面神経麻痺は、前額部のしわ寄せで左右差が認められたことから末梢性の顔面神経麻痺であり、障害部位については、

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

¹⁾順天堂大学医学部呼吸器内科

〒410-2295 静岡県伊豆の国市長岡 1129

²⁾順天堂大学医学部附属静岡病院呼吸器内科

(受付日平成 17 年 12 月 12 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood counts		Biochemistry		Immunology & others	
WBC	6,300/ μ l	T.P.	6.9 g/dl	CRP	0.3 mg/dl
Neut	76%	GOT	16 IU/l	IgG	948 mg/dl
Lymph	13%	GPT	12 IU/l	IgA	358 mg/dl
Mono	8%	LDH	316 IU/l	IgM	96 mg/dl
Eos	2%	T-bil	0.9 mg/dl	mumps IgM	(-)
Baso	0%	ALP	138 IU/l	mumps IgG	(-)
RBC	534×10^4 / μ l	γ -GTP	13 IU/l	ANA	58 U/ml
Hb	15.3 g/dl	BUN	12.5 mg/dl	ACE	9.4 U/l
Ht	46.1%	Cre	0.8 mg/dl	lysozyme	11.9 μ g/ml
Plt	23.4×10^4 / μ l	Amy	79 IU/l	PPD	(-)(0 \times 0/0 \times 0mm)
		Na	138 mEq/l		
		K	4.5 mEq/l		
		Cl	101 mEq/l		
		Ca	9.3 mg/dl		



Fig. 2 Thoracic X-ray showing enlargement of the mediastinum, although bilateral hilar lymphadenopathy is not recognized.



Fig. 3 Thoracic computed tomography showing mediastinal and left hilar lymphadenopathy, although there are no abnormalities in the bilateral lung fields.

味覚障害は認められたものの聴覚過敏を認めなかったことから膝神経節より遠位レベルで、あぶみ骨筋への分岐より末梢レベルでの障害と考えられた (Fig. 1)。四肢筋力低下、運動麻痺などは認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血算、血液生化学検査では異常を認めず、血清学的検査でアンジオテンシン転換酵素 (ACE) 活性の上昇は認められなかったが、リゾチームは $14.4 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた。ツベルクリン反応は陰性 (0 \times 0/0 \times 0mm) であった。

胸部 X 線写真 (Fig. 2) では縦隔リンパ節腫大を疑う縦隔の拡大を認めたが、肺門リンパ節腫大や肺野病変は明らかではなかった。

胸部 CT (Fig. 3) では縦隔、左肺門リンパ節腫大を認めたが、肺野病変は明らかではなかった。

全身ガリウムシンチグラフィー (Fig. 4a, 4b) では両側耳下腺、両側顎下腺、両側肺門部及び縦隔で集積が亢進していた。

入院後経過：入院時に認められた顔面神経麻痺、耳下腺腫脹とブドウ膜炎から Heerfordt 症候群を疑い、診断確定のために経気管支肺生検 (TBLB) を施行した。気管支内腔は粘膜面で毛細血管の拡張が認められサルコイドーシスに矛盾しない所見であった。TBLB で得られた検体の病理組織像では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められた (Fig. 5)。

以上の臨床所見、検査所見、病理学的所見から完全型 Heerfordt 症候群と診断した。精査中も顔面神経麻痺と著明な口腔内のしびれ感が持続していたため、診断確定後、プレドニゾン 30mg/日の投与を開始した。以後 4 週間ごとに 5mg/日 ずつ漸減し、10mg/日以下の投与

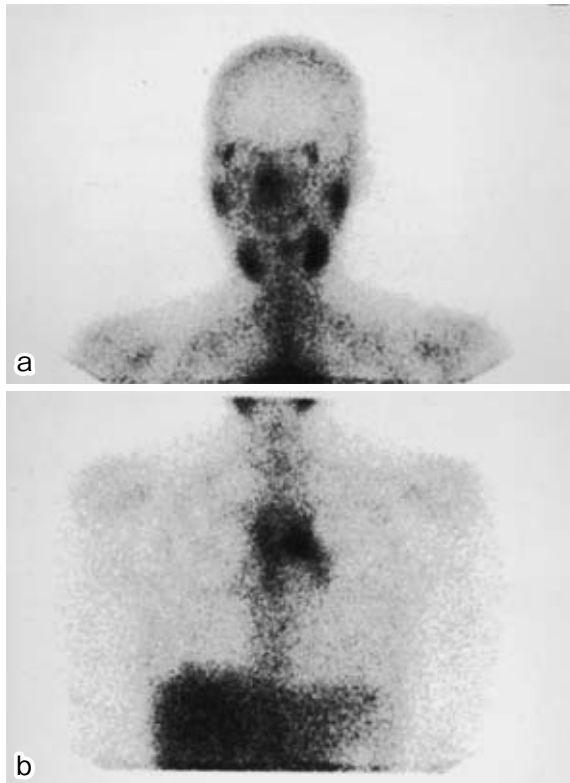


Fig. 4 ^{67}Ga scintigraphy showing positive accumulations in bilateral parotid glands, bilateral submandibular glands (Figure 4a), bilateral hila and the mediastinum (Figure 4b).

量になってからは、1カ月ごとに1mg/日ずつ漸減した。ステロイド治療開始後、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺、ブドウ膜炎は改善したが、口腔内のしびれ感は現在も続いている。

考 察

Heerfordt 症候群は、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺の3徴候に微熱を伴うサルコイドーシスの一亜型で、Heerfordt により初めて報告された症候群である¹⁾。当初は何らかの伝染性疾患と考えられていたが、後に Bruins-Slot らによりサルコイドーシスの一亜型であることが明らかにされ Heerfordt 症候群と称されるようになった²⁾。3徴候全てに微熱を伴うものは完全型、3徴候のうちの2徴候に微熱を伴うものは不完全型とされている。本症候群の発生頻度は約2~5%、そのうち完全型は約0.3~0.7%とされており、完全型 Heerfordt 症候群は稀な症候群といえる⁶⁾⁷⁾。

本症例では、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺を認め、微熱を伴っていた。ツベルクリン反応は陰性で、血液生化学検査ではリブチームの上昇を認めた。胸部CTで縦隔リンパ節腫大を認め、全身ガリウムシンチグ

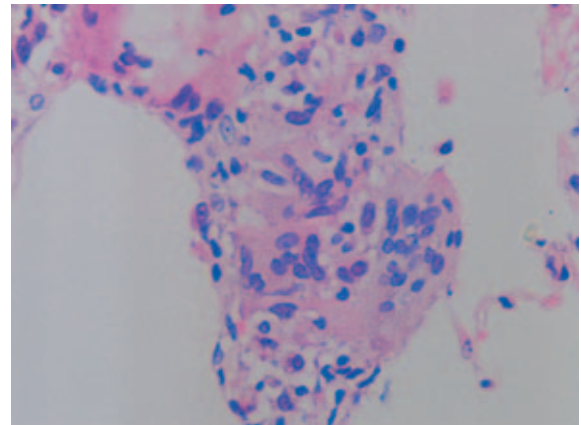


Fig. 5 Pathological findings of the specimen obtained by transbronchial lung biopsy showing noncaseating epithelioid cell granuloma ($\times 400$, HE).

ラフィーで両側肺門部、耳下腺、顎下腺への集積増加を認めた。さらに TBLB で得られた検体の病理組織像で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められた。以上より、完全型 Heerfordt 症候群と診断した。

本症候群の治療は一般的にサルコイドーシスに準じて行われる。サルコイドーシスのステロイド治療に関しては、サルコイドーシス自体が自然治癒する可能性のある疾患であること、ステロイド治療により症状の遷延をきたす可能性があること、ステロイド投与群の方が再発率が高いという報告があることなどから⁸⁾、その適応、投与量、投与期間、漸減方法など議論が多い。2003年に“サルコイドーシス治療に関する見解—2003”が公示された⁹⁾。それによると、サルコイドーシスで著明な自覚症状を伴う末梢神経病変を認める場合は、ステロイド剤の全身投与の適応とされている。これに従うと本症候群の多くはステロイド剤の全身投与の適応と考えられる。

本症例においても顔面神経麻痺と共に著明な三叉神経障害を伴っていたため、診断確定後、直ちにステロイド剤の全身投与を行った。これにより多くの自覚症状は速やかに改善したものの、ステロイド治療を継続している現在も口腔内の知覚異常は軽度残存している。末梢神経障害が残存したことに関連して、山口らはステロイド治療を行ったにもかかわらず顔面神経障害が不完全治癒であった症例を報告している⁴⁾。この報告によると、顔面神経麻痺の原因は耳下腺腫脹による機械的圧迫だけでは説明できず、サルコイド病変の神経組織への浸潤、神経周囲の浮腫による循環障害などの機序を推測しており、神経変性が進行する10日から2週間までにできるだけ速やかにステロイド治療を開始することが望ましいとしている。本症例において末梢神経障害が残存した原因の

一つとして、症状出現から治療開始まで1カ月以上経過しており、不可逆的な神経変性が起きた可能性が考えられた。このほかにも18年間、ステロイド治療を受けていたにもかかわらず、中枢神経に広範にサルコイド病変を認めた剖検例の報告もあり¹⁰⁾、サルコイドーシスの神経病変に対してはステロイド剤のみでは病勢を抑えきれない可能性も考えられた。また近年、様々な疾患で自律神経障害や知覚障害を起こす小径線維ニューロパシー (small fiber neuropathy, 以下SFN) がサルコイドーシスにおいても認められることが報告されている。SFNは末梢有髄神経A σ 線維と無髄神経C線維が障害されることによって疼痛、異感覚症や温度覚障害といった知覚障害および自律神経障害が出現するという疾患概念で、治療としてはカルバマゼピンなどが有効とされている¹¹⁾。本症例では、皮膚生検、神経電気生理学的検査は行っておらず、確定診断は得られていないが、口腔内のしびれ感が残存した可能性の一つとしてSFNの関与も考えられた。

本症例や過去の報告例から考えると、現時点でHeerfordt症候群に対する治療に関してはできるだけ早期にステロイドを投与するのが妥当であると考えられる。しかしステロイド治療にもかかわらず神経障害が残存した症例⁴⁾⁵⁾も散見され、神経障害のなかでも疼痛、異感覚症、温度覚障害といった知覚障害や自律神経障害がみられる場合にはSFNが関与している可能性もあり、カルバマゼピンなどの投与も検討する必要があると考えられた。

以上、ステロイド治療にもかかわらず末梢神経障害が残存したHeerfordt症候群の1症例を報告した。

謝辞：本症例の病理所見、神経学的所見についてご教授いただいた順天堂大学静岡病院病理診断科 和田了先生、同脳神経内科 大熊泰之先生に深謝いたします。

引用文献

1) Heerfordt CF. Über eine "Febris uveoparotidea sub-

chronica", an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrospinaler Nerven kompliziert. Arch Ophthalmol 1909; 70: 254—273.

- 2) Bruins-Slot WJ, Goedbloed J, Goslings J. Die Besnier Boeck (Shaumann) Krankheit und die Uveoparotitis (Heerfordt). Acta Med Scand 1938; 94: 74—97.
- 3) 高橋典明, 堀江孝至. Heerfordt 症候群. 日本臨床 2002; 60: 1822—1826.
- 4) 山口文夫, 萩原照久, 雨宮英子, 他. Heerfordt 症候群の3症例. 日本胸部臨床 1991; 50: 931—935.
- 5) 岡 宏充, 寺田正樹, 佐藤 牧, 他. 高熱と背部痛を呈したサルコイドーシスの一例. 日本サルコイドーシス学会雑誌 2004; 24: 59—64.
- 6) Greenberg G, Anderson R, Sharpstone P, et al. Enlargement of parotid gland due to sarcoidosis. Br Med J 1964; 2: 861—862.
- 7) Stjernberg N, Wilman LG. Uveo-Parotid fever (Heerfordt's syndrome) or sarcoid affection of the eyes and parotid glands. Proceeding of the VI international Conference on Sarcoidosis. 1974; 331—337.
- 8) Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest 1997; 111: 623—631.
- 9) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 他. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. 日呼吸会誌 2003; 41: 150—159.
- 10) 折津 愈. 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際 (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—1663.
- 11) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. The Lancet 2002; 359: 2085—2086.

Abstract**A case of Heerfordt's syndrome with prolonged peripheral nerve involvement**

Toshiji Ishiwata¹, Ryo Koyama¹, Noriyuki Homma¹, Mitsuhiro Fujii², Naoko Iwakami²,
Yuta Nakao², Shin-ichiro Iwakami² and Kazuhisa Takahashi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

²Department of Respiratory Medicine, Juntendo University Shizuoka Hospital

A 28-year-old man complaining of myoidesopsia was given a diagnosis of uveitis. Subsequently he complained facial nerve palsy and enlargement of parotid gland. Heerfordt's syndrome was diagnosed based on the results of several examinations. Facial nerve palsy, enlargement of the parotid gland and uveitis were improved by systemic corticosteroid therapy. At present he is receiving systemic corticosteroid therapy, but numbness in the mouth, thought to be the involvement of the trigeminal nerve, remains. Systemic corticosteroid therapy is usually effective for most cases with Heerfordt's syndrome. On the other hand, there are some cases with the prolonged peripheral nerve involvement despite systemic corticosteroid therapy, as seen in this case. If peripheral nerve involvement is prolonged, it is necessary to consider small-fibre neuropathy as one possible cause.