

## ●症 例

経過観察中に神経サルコイドーシスによる水頭症を発症した  
サルコイドーシスの1例

山根 高

要旨：症例は27歳男性。近医にて胸部異常影を指摘され当科を紹介受診し、胸部単純CTで多発結節影、両側肺門と縦隔リンパ節腫大を認めた。気管支・肺生検にて類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスと診断した。経過観察1年後に肺サルコイドーシスの改善がみられたが、同時期に記録力低下と頭痛が出現した。頭部造影MRIで水頭症と髄膜に造影効果のある多発小結節影を認めた。神経内視鏡検査で中脳水道の閉塞を認め、第3脳室底開窓術を行った。髄膜結節の生検にて類上皮細胞肉芽腫を認め、神経サルコイドーシスによる水頭症と診断した。

キーワード：肺サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、水頭症

Pulmonary sarcoidosis, Neurosarcoidosis, Hydrocephalus

## 緒 言

サルコイドーシスは全身臓器に肉芽腫性病変を形成し、多彩な臨床像を呈する。そのなかで神経サルコイドーシスは頻度が低く、神経サルコイドーシスによる水頭症は稀である<sup>1)2)</sup>。今回我々は、サルコイドーシス診断後の経過観察中に神経サルコイドーシスによる水頭症をきたした1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：27歳，男性。

主訴：頭痛，記録力低下。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10本/日（20～26歳）。

飲酒歴：なし。

常用薬：なし。

現病歴：20XX年7月、近医で胸部異常影を指摘され、当科外来を紹介受診した。胸部単純CT（図1A）では多発結節影、両側肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。ACE 38.8U/L（正常範囲0～21.4U/L）と上昇していた。気管支鏡検査では気管から気管分岐部周囲にかけて網目状毛

細血管拡張や多発小結節を認めた。気管内の小結節と右肺上葉の腫瘤影の生検にてともに類上皮細胞肉芽腫の所見を得て、気管支洗浄液で抗酸菌を検出しなかったことよりサルコイドーシスと診断した。肺サルコイドーシス以外は眼所見としてわずかに虹彩炎を認めるのみであった。経過観察にて1年後の20XX+1年7月ACE 26.4U/Lまで下降し、胸部単純CT（図1B）で多発結節影は囊胞影に変化し、両側肺門と縦隔リンパ節腫大の縮小を認めた。同時期より記録力の低下が出現し、20XX+1年8月より頭痛が出現し、CTで水頭症を認めたため入院となった。

入院時現症：体温37.0℃，血圧129/77mmHg，脈拍数92回/min，呼吸数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%（室内気）。Japan Coma Scale I-1，改訂長谷川式簡易知能評価スケール27/30点，Mini-Mental State Examination（MMSE）28/30点（月日-2）。視野欠損や眼球運動障害なし，顔面感覚障害や運動障害なし，四肢の感覚障害や運動障害なし，指鼻試験は正常，歩行は安定，表在リンパ節は両側鼠径リンパ節腫大を認めるのみであった。胸部では異常呼吸音聴取せず，心雑音なし，肝臓や脾臓は触知せず，皮疹や皮下結節，下腿浮腫は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：白血球数は正常範囲内であったが，LDHとCRPが軽度上昇し，ACE 23.2U/Lと若干上昇していた。T-SPOTは陰性であった。内分泌検査はすべて正常範囲内であった。髄液検査ではリンパ球優位の細胞数増多，蛋白の上昇，糖の低下がみられたが，細胞診では悪性細胞や，一般細菌，抗酸菌ともに培養検査での菌の検出はみられなかった。

連絡先：山根 高

〒781-8555 高知県高知市池2125-1

高知医療センター呼吸器内科

(E-mail: kbtkr130@yahoo.co.jp)

(Received 13 Nov 2018/Accepted 27 Dec 2018)

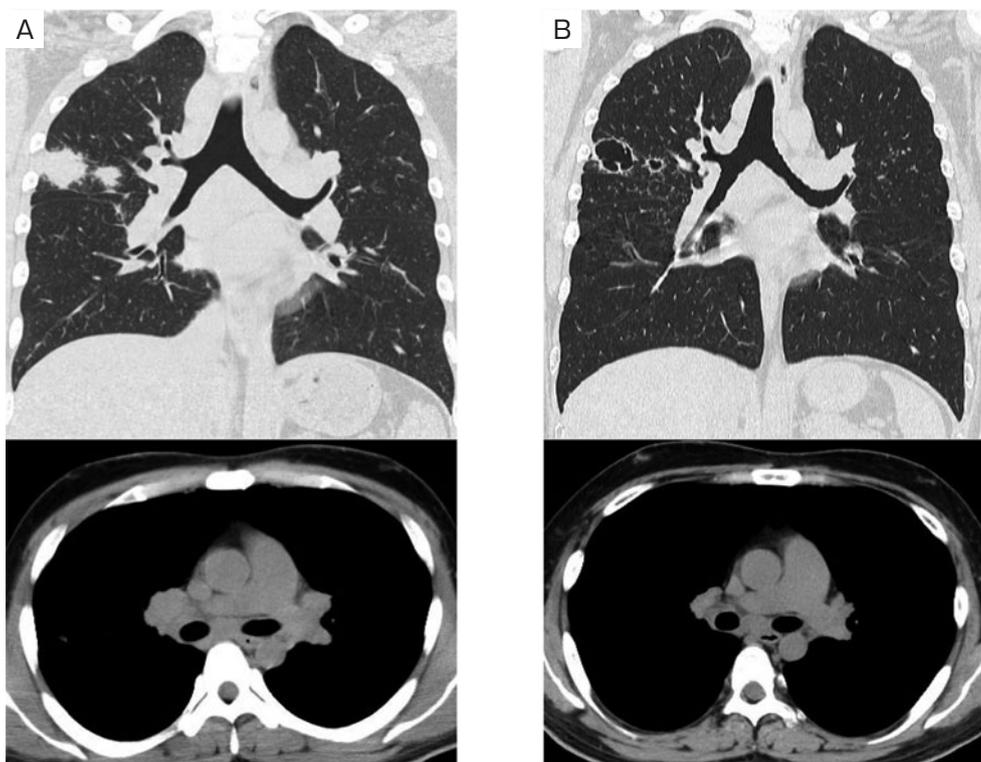


図1 胸部単純CT所見。(A) 初診時. 右肺上葉に多発結節影, 両側肺門・縦隔リンパ節腫大を認める。(B) 1年後. 多発結節影は嚢胞となり, リンパ節腫大は縮小している。

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4,490/μL	TP	7.9 g/dL	CRP	0.77 mg/dL
Neut	69.6 %	Alb	4.2 g/dL	ACE	23.2 U/L
Lym	17.8 %	T-bil	0.5 mg/dL	T-SPOT	(-)
Mon	8.2 %	AST	30 U/L	TSH	1.352 μU/mL
Eos	4.2 %	ALT	23 U/L	Free T <sub>3</sub>	2.59 pg/mL
Bas	0.2 %	LDH	280 U/L	Free T <sub>4</sub>	0.88 ng/dL
RBC	437 × 10 <sup>4</sup> /μL	ALP	260 U/L	GH	0.91 ng/mL
Hb	13.4 g/dL	γ-GTP	58 U/L	ACTH	30.1 pg/mL
Ht	40.5 %	CPK	47 U/L	PRL	16.29 ng/mL
Plt	21.0 × 10 <sup>4</sup> /μL	BUN	13.6 mg/dL	ADH	2.6 pg/mL
		Cre	0.8 mg/dL	Cerebrospinal fluid analysis	
Hemostasis		Na	137 mmol/L	Color	clear
PT-INR	1.03	K	5.2 mmol/L	Cells	26/μL
APTT	36.2 sec	Cl	100 mmol/L	Neut	0 %
Urinalysis		Ca	9.7 mg/dL	Lym	100 %
pH	6	Glucose	96 mg/dL	Glucose	26 mg/dL
Protein	(-)	HbA1c (JDS)	4.9 %	Protein	57 mg/dL
Glucose	(-)			Cl	120.8 mmol/L
Occult blood	(-)			Culture for bacterium	(-)
WBC	(-)			Culture for mycobacterium	(-)
				PCR for tuberculosis	(-)
				Cytology	class II

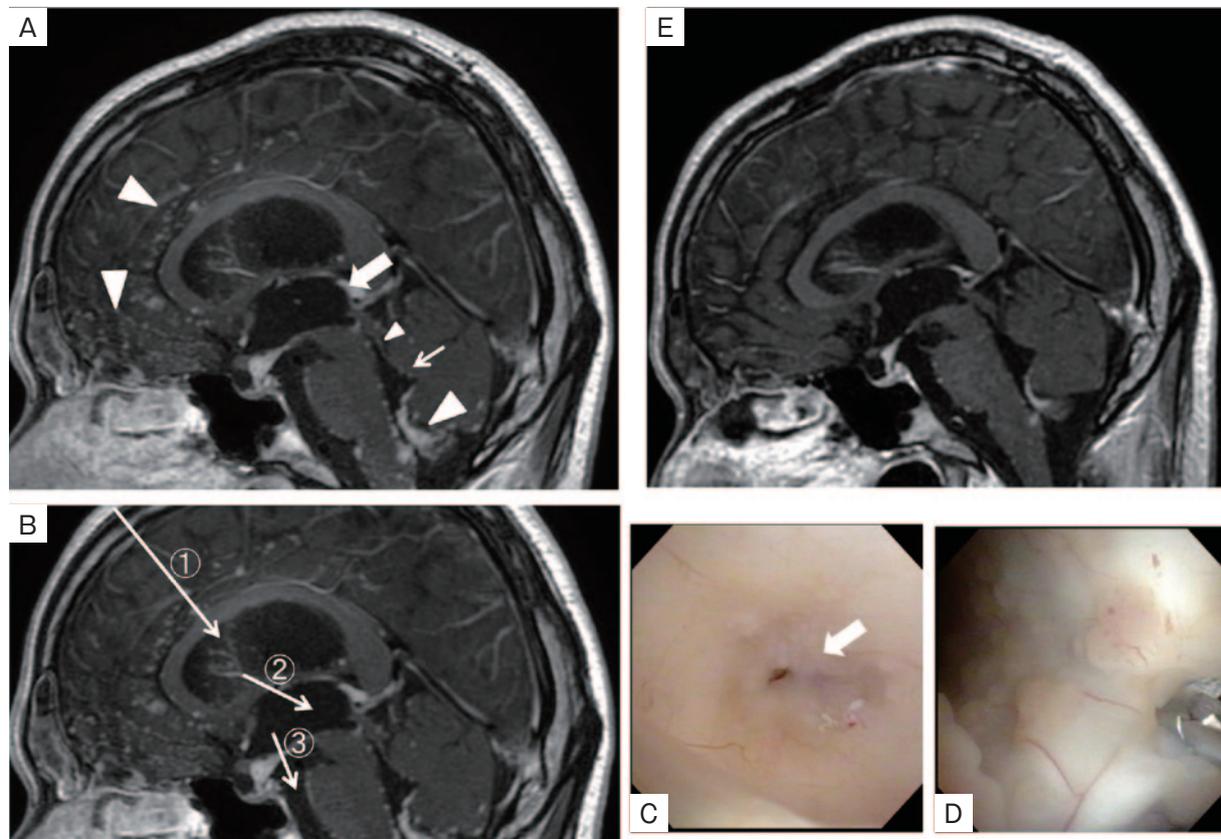


図2 第3脳室底開窓術と手術前後の頭部造影MRI。(A) 手術前頭部造影MRI。T1強調矢状断像で第3脳室の開大(太矢印)、髄軟膜の微細粒状の増強効果(太矢頭)を認める。第4脳室の開大は認めない(細矢印)。中脳水道内に造影効果に伴う微細粒状影がみられ、高度な狭窄を認める(細矢頭)。(B) 硬性鏡の神経内視鏡を用いての手術手順。①右前頭部から側脳室に入る。②モンロー孔を経由し、第3脳室に入り、中脳水道を観察する。③灰白隆起を穿孔後、脳底槽を観察する。(C) 神経内視鏡所見。中脳水道の高度狭窄を認める(矢印)。(D) 神経内視鏡で側脳室前壁に多発小結節を認め、鉗子にて生検を施行した。(E) 手術後1ヶ月の頭部造影MRI。T1強調矢状断像で造影効果をもった髄膜に多発する小結節影は著明に減少し、中脳水道の狭窄や側脳室、第3脳室の開大の改善を認める。

頭部造影MRI(図2A):ガドリニウム造影像で造影効果をもった髄膜に多発する小結節影、開大した側脳室や第3脳室と高度に狭窄した中脳水道を認めた。第4脳室は開大していなかった。

眼科所見:わずかに虹彩炎を認めるのみで、初診時と著変はなかった。

臨床経過:サルコイドーシスの経過観察中に髄膜に造影効果を持った多発小結節影が出現したことより、神経サルコイドーシスによる水頭症が疑われた。側脳室と第3脳室には開大を認めるが、第4脳室に開大がなく、中脳水道の高度狭窄が水頭症の原因と考えられた。ステロイドのみでは症状の改善が得られない可能性を考え、神経内視鏡で中脳水道の高度狭窄(図2C)を確認し、内視鏡的第3脳室底開窓術(endoscopic third ventriculostomy:ETV)を行った(図2B)。また側脳室前壁硬膜の小結節(図2D)の生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(図3)を得て神経サルコイドーシスと診断した。ETV1週間後に

は記銘力低下と頭痛は改善し、プレドニゾロン(prednisolone)40mgの投与を開始した。1ヶ月後頭部造影MRIではガドリニウム造影像で造影効果をもった髄膜に多発する小結節影は著明に減少し、中脳水道の狭窄や側脳室、第3脳室の開大の改善を認めた(図2E)。ステロイド漸減にて現在プレドニゾロン5mgまで減量したが、神経サルコイドーシスの再燃はみられず、多発肺結節影は癒着化している。ACE値は20XX+1年9月に13.6U/Lと正常範囲内となり、その後は正常範囲内を推移している。

## 考 察

神経サルコイドーシスは全サルコイドーシスのうち7.4%と比較的稀な病態であり<sup>1)</sup>、神経以外の病変としては呼吸器が最多の67%、次に眼が25%で、それぞれ合併を伴っている<sup>3)</sup>。神経サルコイドーシスの1次治療としてステロイドが使用され、1次治療のみで71%が良好な結果を示したと報告されている<sup>3)</sup>。神経サルコイドーシス

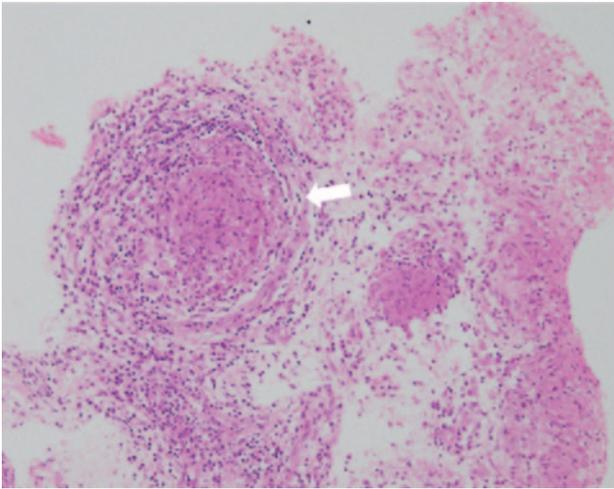


図3 脳髄膜生検所見。強拡大, hematoxylin-eosin染色。ランゲルハンス型巨細胞を伴った境界明瞭な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(矢印)を認める。

は中枢神経病変と末梢神経病変に分類され、中枢神経病変はさらに①実質内肉芽腫性病変、②髄膜病変、③水頭症、④血管病変、⑤脳炎に分類される<sup>4)</sup>。水頭症は神経サルコイドーシスの5~38%にみられ、稀な合併症である<sup>2)</sup>。本症例は、すでに病理組織学的にサルコイドーシスと診断されており、経過観察中に頭部造影MRIで髄膜に多発する小結節影や水頭症を認めた。小結節の生検で類上皮細胞肉芽腫の所見が得られたことより神経サルコイドーシスによる水頭症と診断した。

水頭症の発症機序として交通性と非交通性があり、交通性水頭症は慢性髄膜炎による髄液吸収障害によって発症し<sup>5)</sup>、非交通性水頭症は肉芽腫による中脳水道や第4脳室への圧排<sup>6)</sup>によって起こると考えられている。症例報告されている神経サルコイドーシスによる水頭症のほとんどが閉塞機転を認める非交通性であり<sup>7)</sup>、本症例も中脳水道の狭窄とその下流である第4脳室の開大を認めないことより非交通性と考えられた。

神経サルコイドーシスによる水頭症に対する治療は疾患の希少性により確立した治療法はなく、一般的に第一選択としてステロイドが用いられ、効果不良例ではventriculoperitoneal shunt (VPシャント)などの外科的治療が施行される<sup>8)</sup>。吉野谷らは神経サルコイドーシスによる水頭症例24例について検討し<sup>9)</sup>、初期治療としてVPシャントのみ施行された5例のうち4例(80%)で増悪がみられ、ステロイドのみで治療した8例のうち5例(63%)で増悪を認めた。その結果を踏まえて初期治療としてVPシャントとステロイド投与の併用を選択肢の一つとして推奨している。非交通性水頭症の外科的手術として、VPシャントとETVがある。ETVは一時的なドレナージ

であり、VPシャントの特徴としては永続的なドレナージが可能だが、体内に異物を留置せざるを得ないことである。本症例は中脳水道の高度狭窄を認めたが、頭痛と軽度記憶力低下と症状が軽微であったため、ETVとステロイド投与を選択した。ETVの最もよい適応として中脳水道の狭窄が挙げられ<sup>10)</sup>、本症例のように神経サルコイドーシスによる水頭症のなかで中脳水道狭窄が原因と考えられる病態の初回治療の有効な選択肢と考えられる。実際にETVとステロイド投与にて水頭症による意識障害は改善した症例も報告されている<sup>11)</sup>。

一般にサルコイドーシスのステロイド全身投与は心病変、神経病変、局所治療抵抗性の眼病変、高カルシウム血症を認める症例、肺では広範な病変があり、自覚症状のある症例、臓器機能障害、症状が乏しくても将来の機能悪化が予想される場合が適応であると考えられている<sup>12)</sup>。また肺サルコイドーシスは自然緩解する症例もあり、経過観察されることが多い。肺サルコイドーシス診断後、経過観察中に神経サルコイドーシスを発症した症例を医学中央雑誌で検索したところ、本症例を含めて4例<sup>9)13)14)</sup>であった。詳細な記載がなかった1例を除いた3例すべてが肺サルコイドーシス病期Ⅱ期であった。肺サルコイドーシス診断後から神経サルコイドーシス発症までの期間は各々3ヶ月、12ヶ月、2年、7年であった。Gascón-Bayarriらの報告では、神経以外のサルコイドーシスと診断された9例のうち7例は2年以内に神経サルコイドーシスを発症している<sup>15)</sup>。数寄らは神経サルコイドーシス発症時に肺サルコイドーシスの一部改善している症例(縦隔リンパ節腫大が縮小し、右肺上葉の斑状影が嚢胞影に変化)を報告している<sup>13)</sup>。本症例も経過観察のなかで肺サルコイドーシスは改善していたが、神経サルコイドーシスを発症しており、神経サルコイドーシスと肺サルコイドーシスの病勢は一致しない可能性が考えられる。病期Ⅱ期以上の肺サルコイドーシスの場合は、肺疾患の改善が得られても神経サルコイドーシスが発症する可能性があることを念頭に経過観察が必要である。

謝辞：本症例において、高知医療センター脳神経外科 政平調貴先生、放射線療法科 秦 康博先生、病理診断科 岩田 純先生にご協力いただきました。深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) 森本泰介, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2007; 27: 103-8.
- 2) Nozaki K, et al. Neurosarcoidosis: clinical manifesta-

- tions, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012; 41: e331-48.
- 3) Fritz D, et al. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016; 16: 220.
  - 4) 四十坊典晴, 他. わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2015; 35: 3-8.
  - 5) Westhout FD, et al. Obstructive hydrocephalus and progressive psychosis: rare presentations of neurosarcoidosis. *Surg Neurol* 2008; 69: 288-92.
  - 6) Stern BJ, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42: 909-17.
  - 7) Hamada H, et al. Isolated third and fourth ventricles associated with neurosarcoidosis successfully treated by neuroendoscopy. *Neurol Med Chir* 2004; 44: 435-7.
  - 8) 新堂晃大, 他. 神経内視鏡術前評価が有用であった神経サルコイドーシスによる慢性水頭症の1例. *神経治療* 2007; 24: 567-72.
  - 9) 吉野谷清和, 他. 水頭症をきたしたサルコイドーシスの1例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2014; 34: 51-4.
  - 10) 宮嶋雅一. 内視鏡的第3脳室底開窓術. *Neurol Surg* 2007; 35: 543-55.
  - 11) Benzagmout M, et al. Neurosarcoidosis which manifested as acute hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Intern Med* 2007; 46: 1601-4.
  - 12) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解-2003. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2003; 23: 105-14.
  - 13) 數寄泰介, 他. 経過中に神経サルコイドーシスを発症した肺サルコイドーシスの1例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2014; 34: 63-7.
  - 14) 杉崎勝教, 他. 中脳水道を狭窄する結節性病変を伴う水頭症をきたしたサルコイドーシスの1例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2014; 34: 69-73.
  - 15) Gascón-Bayarri J, et al. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e125-32.

### Abstract

## A case of hydrocephalus caused by neurosarcoidosis in the course of sarcoidosis

Takashi Yamane

Department of Respiratory Medicine, Kochi Health Sciences Center

A 27-year-old man was referred to our hospital because of an abnormal chest shadow. Chest unenhanced computed tomography demonstrated multiple nodules, and hilar and mediastinal lymphadenopathies. The histopathologic features of the specimens obtained from transbronchial lung biopsy showed non-caseating epithelioid cell granuloma, so we diagnosed sarcoidosis. Although the pulmonary sarcoidosis improved a year later, at that same time he experienced memory disturbance and headache. Brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging on late-gadolinium enhancement showed hydrocephalus and nodular enhancing leptomeningeal lesions. Neuroendoscopy revealed the obstruction of the aqueduct, and endoscopic third ventriculostomy was performed. We diagnosed hydrocephalus caused by neurosarcoidosis, with meningeal biopsy showing non-caseating epithelial cell granuloma.