

中枢神経病変により急激に進行する視野障害を来した サルコイドーシスの1例

蓮見由紀子, 石原 麻美, 飛鳥田有里, 西田 朋美
林 清文, 中村 聡, 水木 信久

横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

要 約

目的：サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の経過観察中に、中枢神経病変により視野障害の急激な進行を来した1例を経験したので報告する。

症 例：28歳女性。両眼の汎ぶどう膜炎を発症し、皮膚および頸部リンパ節生検によりサルコイドーシスと診断された。初診時に両眼視神経乳頭陥凹の拡大、視野異常がみられたため、頭蓋内病変の鑑別のため頭部単純コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)を施行したが、明らかな異常はみられず、正常眼圧緑内障の合併として治療を開始した。約4か月後、視力低下と視野障害が急激に進行し、神経症状と下垂体機能低下を来したため、再度頭部CTを施行したところ、下垂体の結節性病変が描出された。これにより中枢神経病変を合併したサルコイドーシスとして、副腎皮質ステロイド薬の全身投与を行ったところ神経症状は改善した。ま

た、治療開始後に尿崩症が出現したがデスマプレッシン点鼻治療により軽快した。治療開始6週後の頭部磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)では下垂体病変は著明に縮小していた。

結 論：サルコイドーシスは続発緑内障の合併が多く、長期症例の中には視神経萎縮や高度の視野異常を伴うこともあるが、本症例のように中枢神経病変によって視野障害を来す場合もある。サルコイドーシスの中枢神経病変はまれであるが、視野障害が急激に進行する場合には、造影MRIなどによる頭蓋内の検査を行う必要があると考えられた。(日眼会誌 111: 728-734, 2007)

キーワード：中枢神経サルコイドーシス、ぶどう膜炎、視野障害、尿崩症

A Case of Neurosarcoidosis with Rapid Visual Field Defect Progression

Yukiko Hasumi, Mami Ishihara, Yuri Asukata, Tomomi Nishida
Kiyofumi Hayashi, Satoshi Nakamura and Nobuhisa Mizuki

Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Abstract

Objective : To report a case of neurosarcoidosis with rapid progression of visual field defects.

Case : A 28-year-old woman presented with bilateral uveitis and was diagnosed as having sarcoidosis after skin and cervical lymph node biopsy. Since bilateral excavations of the optic nerve head and visual field defects were observed, endocranial lesion was suspected. However, a computed tomography (CT) scan of the head detected nothing abnormal. It was regarded as a case of sarcoidosis accompanied by normal-tension glaucoma and treatment was initiated with latanoprost. Four months later, the patient's visual field deteriorated rapidly. A CT scan showed a pituitary mass. Neurological findings and hypopituitarism were found which improved with systemic prednisolone therapy. Diabetes insipidus developed after the start of treatment, and was

treated with intranasal desmopressin therapy. After 6 weeks, head magnetic resonance imaging (MRI) showed a remarkable reduction of the enhanced regions.

Conclusions : Although ocular sarcoidosis is often accompanied by secondary glaucoma or optic nerve atrophy, the progression of neurosarcoidosis can lead to visual field defects. Central nervous system (CNS) sarcoidosis is rare, but a precise examination with enhanced MRI should be considered when the visual field defect progresses rapidly.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 728-734, 2007)

Key words : Neurosarcoidosis, Uveitis, Visual field defect, Diabetes insipidus

別刷請求先：236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部視覚器病態学 蓮見由紀子
(平成18年9月7日受付, 平成19年4月6日改訂受理)

Reprint requests to : Yukiko Hasumi, M. D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

(Received September 7, 2006 and accepted in revised form April 6, 2007)

I 緒 言

サルコイドーシスは原因不明の全身性の肉芽腫性疾患で、全身諸臓器のいずれにも病変が出現する^{1)~3)}。眼病変は胸郭内病変に次いで頻度が高い¹⁾⁴⁾。眼病変ではぶどう膜炎を起こすことが知られているが、続発緑内障、併発白内障、黄斑浮腫、網膜新生血管による網膜硝子体出血、視神経肉芽腫などの眼合併症により視力、視野障害を起こすことも少なくない⁵⁾。

一方、サルコイドーシスで中枢神経病変を認めるのは約 1% とまれである⁶⁾⁷⁾。今回著者らはサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の経過観察中に、中枢神経病変により視野障害の急激な進行を来した一例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：28 歳，女性。

主訴：両飛蚊症。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004 年 9 月，両飛蚊症を自覚したため，近医眼科を受診し，ぶどう膜炎を指摘された。精査加療目的で横浜市立大学付属病院眼科を紹介され受診した。

1. 眼科的所見(初診時現症)

視力：右 0.04(1.2×S-7.50 D⊖cyl-1.25 D Ax 175°)，

左 0.05(0.9×S-4.75 D⊖cyl-1.25 D Ax 5°)。

眼圧：右 6 mmHg，左 8 mmHg。

眼位：正位。

眼球運動：全方向に完全，制限なし。

対光反射：迅速かつ完全。

前眼部・中間透光体所見：右眼に軽度の毛様充血があり，両眼に点状表層角膜症がみられた。両眼に 1+~2+ の前房内炎症細胞を認め，虹彩後癒着が右眼に 3 か所(8~11 時)，左眼に 1 か所(8 時)みられた。虹彩および隅角結節，角膜後面沈着物はない。水晶体の混濁はなかった。

濁はなかった。両眼にびまん性硝子体混濁があり，右眼には下方に雪玉状硝子体混濁がみられた。

眼底所見：両眼周辺部網膜に網膜静脈周囲炎を認めたが，網脈絡膜滲出斑や網脈絡膜萎縮巣はなかった。両眼の視神経乳頭陥凹の拡大がみられた(図 1)。

蛍光眼底造影検査：周辺部の網膜静脈からの蛍光漏出と血管周囲に過蛍光を示す結節状病変および右視神経乳頭から軽度の蛍光漏出がみられた。

Humphrey 自動視野計による静的量的視野(以下，静的量的視野)：右眼に上耳側~鼻側，左眼に上鼻側の感度低下を認めた(図 2 A)。

2. 全身検査所見

血算および尿生化学検査で異常はなかった。血清アンギオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)24.9 IU/l(基準値 8.3~21.4)およびγグロブリン 24.1%(基準値 10.6~20.5)と上昇していた。血沈が 50 mm/時間(基準値 5 以下)と亢進していた。ツベルクリン反応は陰性で，胸部コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)で肺門および縦隔リンパ節の腫大があり，肺野にはびまん性粒状陰影がみられた。全身ガリウムシングラフィでは頸部，腋窩，鼠径，肺門リンパ節および肺野にアイソトープの集積が亢進していた。皮膚所見としては頬部に皮疹がみられた。

3. 臨床経過

上記の眼所見および全身検査所見よりサルコイドーシスの臨床診断群と確定した。さらに頬部皮疹および頸部リンパ節の生検を行った結果，多核巨細胞を伴う非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫と Schaumann body がみられたことにより組織診断群とした。

初診時から両眼視神経乳頭陥凹の拡大があり，静的量的視野で異常を認めたため頭部単純 CT 撮影を行ったが，トルコ鞍上部を含め頭蓋内に異常は指摘できなかった。このため，正常眼圧緑内障の合併と考えラタノプロストの点眼を開始した。リン酸ベタメタゾンナトリウム

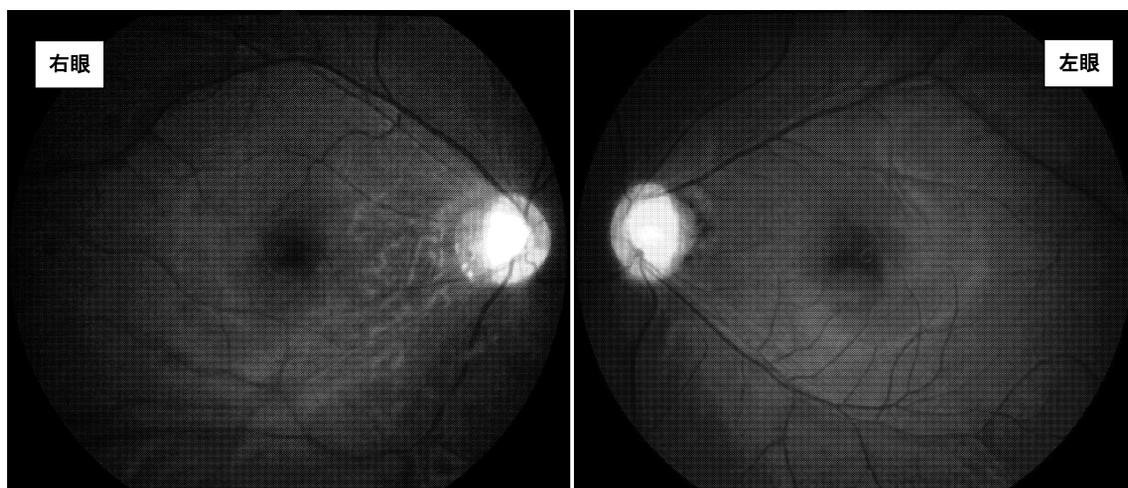


図 1 初診時にみられた両眼視神経乳頭陥凹の拡大。

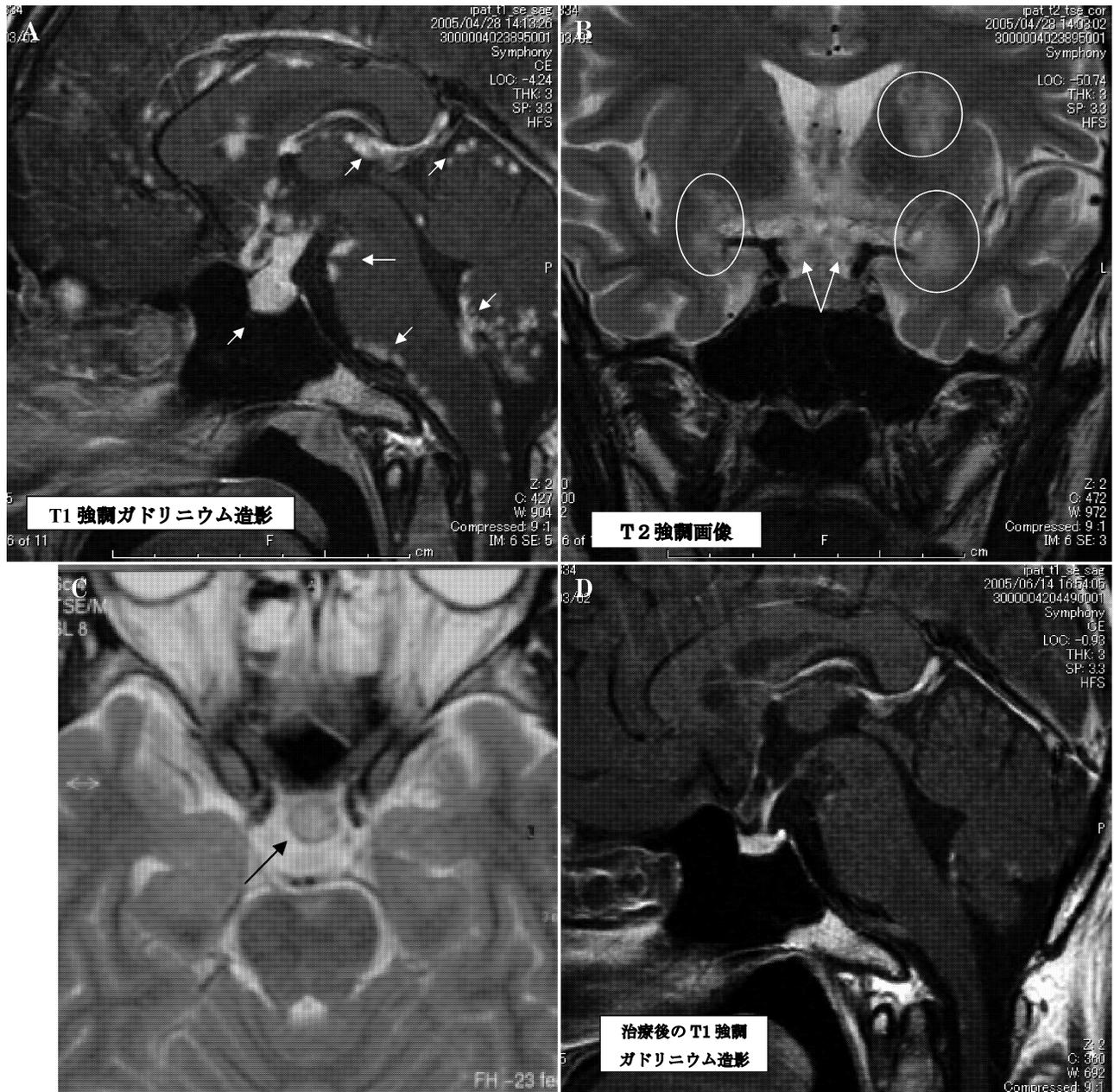


図 3 頭部磁気共鳴画像(MRI).

- A : 2005 年 4 月 28 日の頭部 MRI 写真(T1 強調ガドリニウム造影)
 脳幹部の髄膜を覆うように数珠状に造影される病変(ガドリニウムにより造影される白色の結節：矢印)を認め、小脳にも及んでいる。トルコ鞍上部の髄膜、視床下部、下垂体にも髄膜に沿う異常高信号域がみられる。
- B : 2005 年 4 月 28 日の頭部 MRI 写真(T2 強調)
 脳底部および視床付近の血管周囲に境界不整な周辺実質よりわずかに高信号な病変(白丸で囲んだ部)がみられる。視神経断面(矢印)は左右で信号強度が異なっており、左視神経はやや高信号である。
- C : 2004 年 8 月の他院での頭部造影 MRI 写真
 下垂体(矢印)に腫瘍性病変が認められる。
- D : 2005 年 6 月 14 日の頭部 MRI 写真(治療開始約 1 か月半後)
 下垂体の病変は著明に縮小し、小脳、脳幹表層にみられた異常高信号域は消失している。

で下垂体全体の高信号域として描出され、さらにガドリニウムにより増強された(図 3 A, B)。また、脳底部に数珠状に連なる高信号病変がみられ、一部は小脳にも及んでいる像がみられた。さらに同時期より、自発的な発

言と感情表現の低下、歩行時のふらつき、腱反射の亢進などの神経症状もみられたため、サルコイドーシスの中枢神経病変として 2005 年 4 月 28 日当院神経内科に入院となった。この時点で患者から当院初診の約 2 か月前に脳

乳頭陥凹の拡大と視野障害がみられたため、頭蓋内病変を疑って頭部単純 CT を施行したが、下垂体病変は確認できなかった。視野所見の悪化後に撮影した CT で下垂体病変が見つかったため、再度患者を詳細に問診したところ、以前脳神経症状が出現し、脳神経外科を受診したことがあると初めて申告された。前医に問い合わせたところ造影 MRI で下垂体病変が描出されていた。当院で初回に撮影した単純 CT では確認できなかったが、サルコイドーシスの髄膜病変や腫瘍性病変の描出には造影 CT が有用との報告¹⁴⁾があり、造影 CT または MRI を施行していれば病変が描出された可能性は否定できない。

その後約 4 か月の経過観察中に、急激な視力低下および視野障害の進行を来したが、その原因として、①肉芽腫の視神経への浸潤、②急激に増大した下垂体病変の視神経の圧迫、③球後視神経炎による中心暗点、④血管炎による虚血性視神経症、あるいはこれらの病態の混在が考えられた。本症例では、治療前の MRI (T2 強調：図 3 B) で視神経は左右で信号強度が異なっており、視神経炎や肉芽腫の浸潤が疑われる。サルコイドーシスの肉芽腫は視神経を圧迫するだけでなく、視神経そのものへの組織浸潤および組織破壊を起こしうる¹⁵⁾という Gass の報告から①の機序が最も考えられる。下垂体病変は径 7 mm と急激に増大していたが、画像上視神経の圧迫は軽度であり、②の機序による視野への影響は軽度と考えられた。また、発症は比較的急激であり、視野悪化時の乳頭所見は、発赤腫脹などは認めず、対光反射はやや遅延しており、視野障害は動量的視野で左求心性視野狭窄を呈していたことから③または④の機序も否定はできない。視野パターンからは本症例の発症機序は特定し難いが、サルコイドーシスの視神経症による視野変化にはさまざまな報告があり、特に決まった形はないようである¹⁶⁾。サルコイドーシスによる視神経障害の型について、Ingestad らは眼内炎症(後部ぶどう膜炎による二次的な乳頭浮腫あるいは乳頭炎)、頭蓋内圧亢進によるうっ血乳頭、中心暗点をもつ視神経炎(球後視神経炎)、中枢神経病巣からの圧迫あるいは浸潤などによる二次的な視神経萎縮、視神経の原発性肉芽腫があると述べている¹⁷⁾。さらには血管炎もしくはサルコイド結節による視神経の循環障害が原因と思われる虚血性視神経症の報告もある¹⁸⁾。副腎皮質ステロイド治療後にわずかに中心視野の改善を認め、視力が向上したことから少なくとも炎症機転の関与があったと考えられるが、視野の改善はわずかであったことから、肉芽腫の浸潤や視神経肉芽腫などの不可逆性の視神経障害を来す病態もかかわっていた可能性が高いと考えられた。

サルコイドーシスの中枢神経病変に対する治療では、著明な自覚症状や画像所見異常、また機能障害を伴う場合には副腎皮質ステロイド薬の全身投与の適応とな

る¹⁹⁾。本症例は画像検査で頭蓋内病変が指摘され、かつ自発的な発言と感情表現の低下、歩行時のふらつき、腱反射亢進などの脳神経症状がみられたため、副腎皮質ステロイド薬全身投与を行った。下垂体部や脳表にみられた結節性病変は、治療に伴い徐々に縮小し、治療開始 1 か月半後には造影 MRI 上ほぼ認められなくなった。本症例では治療に良好な反応が得られたが、副腎皮質ステロイド薬抵抗性の神経サルコイドーシスに対しては、シクロスポリンやメソトレキセート、シクロホスファミド、クロラムブチル、アザチオプリンなど種々の免疫抑制剤の使用報告がある⁹⁾。一般にサルコイドーシスによる尿崩症は、副腎皮質ステロイド薬治療で下垂体病変が画像上改善しても尿崩症症状の改善は悪いという報告が多く、Tabuena らは中枢神経サルコイドーシス 4 例について、尿崩症の改善にデスマプレッシンの点鼻が長期間必要であったと報告している²⁰⁾。本症例でも副腎皮質ステロイド薬によって画像上病変は縮小したものの、デスマプレッシン点鼻は 2006 年現在も続けられている。

今回著者らはサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の経過観察中に、中枢神経病変により急激な視野障害の進行を来した症例を経験した。サルコイドーシスの中枢神経病変は比較的まれであるが、視野障害が急激に進行する場合には造影 MRI などによる頭蓋内の検査を行う必要があると考えられた。

文 献

- 1) 立花暉夫：サルコイドーシスの全国臨床統計。日本臨床 52：1508—1505, 1994.
- 2) Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al：Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med 57：847—852, 1974.
- 3) James DG, Neville E, Siltzbach LE：A worldwide review of sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci 278：321—334, 1976.
- 4) Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K：Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. Jpn J Ophthalmol 36：452—457, 1992.
- 5) 石原麻美：サルコイドーシス。小竹 聡, 他(編)：眼科 NewMook 4 眼の自己免疫疾患。金原出版, 東京, 139—147, 2003.
- 6) Stern BJ：Neurological complications of sarcoidosis. Curr Opin Neurol 17：311—316, 2004.
- 7) 日本サルコイドーシス学会編：最近のサルコイドーシス。現代医療社, 東京, 2—3, 70—71, 224—229, 1993.
- 8) Bullmann C, Faust M, Hoffmann A, Heppner C, Jockenhovel F, Muller-Wieland D, et al：Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. Eur J Endocrinol 142：365—372, 2000.
- 9) 折津 愈：サルコイドーシス治療ガイドラインをめ

- ぐって. 神経サルコイドーシスの診断と治療. 日本胸部臨床 62 : 608-615, 2003.
- 10) 濱本亜裕美, 大黒伸行, 中川やよい, 山本修士, 橋田徳康, 金山慎太郎, 他 : 多彩な神経症状を呈したサルコイドーシスの 1 症例. 眼紀 54 : 457-461, 2003.
 - 11) 松元 淳, 木村 浩, 植村正三郎 : 下垂体機能低下にて発症した神経サルコイドーシスの一例. 天草医学会雑誌 17 : 31-34, 2003.
 - 12) 牧野伸子, 太田 康, 市村恵一 : 嗅覚障害, 味覚障害, 尿崩症を伴ったサルコイドーシスの一例. 日鼻誌 41 : 162-166, 2002.
 - 13) 松本美千代, 皿田勝久, 奥田観士, 河田典子, 村上元正 : 眼サルコイドーシスの発症を契機に見えられた尿崩症の一例. 眼臨 89 : 48-51, 1995.
 - 14) Kendall BE, Tatler GL : Radiological findings in neurosarcoidosis. Br J Radiol 51 : 81-92, 1978.
 - 15) Gass JD, Olson CL : Sarcoidosis with optic nerve and retinal involvement. Arch Ophthalmol 94 : 945-950, 1976.
 - 16) 合田千穂, 小竹 聡, 笹本洋一, 渡辺一順 : サルコイドーシスに合併したと考えられる視神経症の 2 症例. 眼紀 51 : 385-388, 2000.
 - 17) Ingestad R, Stigmar G : Sarcoidosis with ocular and hypothalamic-pituitary manifestations. Acta Ophthalmol 49 : 1-10, 1971.
 - 18) 飯塚高浩, 坂井文彦 : 神経サルコイドーシス. 日本臨床 60 : 1785-1793, 2002.
 - 19) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会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. 日本呼吸器学会雑誌 41 : 150-159, 2003.
 - 20) Tabuena RP, Nagai S, Handa T, Shigematsu M, Hamada K, Ito I, et al : Diabetes insipidus from neurosarcoidosis long-term follow-up for more than eight years. Intern Med 43 : 960-966, 2004.
-