

＜シンポジウム (3)―3―4＞中枢神経を侵す難治性炎症性疾患の治療法の選択と最適化：Q & A

## 中枢神経サルコイドーシス：診断と治療

熊本 俊秀

(臨床神経 2012;52:1237-1239)

Key words：神経サルコイドーシス，中枢神経系，免疫抑制薬，ステロイド，インフリキシマブ

### はじめに

治療法の選択と最適化を論じるには、疾患の診断基準があること、エビデンスの高い臨床試験に基づく重症度別、病態別、再発予防の治療法が確立していることが必須である。しかし、神経サルコイドーシス(以下、神経サ症)は症例が少なく、しかも確定診断がしばしば困難で、病変が多臓器におよぶため評価も複雑なためか、これまで国内外ともにランダム化比較臨床試験はなく、標準化された治療法もないのが現状である。

### 神経サ症の発症機序

サ症は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が肺、リンパ節、心臓、眼、皮膚などのあらゆる全身臓器に生じ、発症する疾患で、骨格筋、神経も侵される。原因は不明だが、*P. acnes* などの感染、環境因子、遺伝素因を背景に Th1 免疫反応によって肉芽腫が形成され<sup>1)</sup>、圧迫や肉芽腫性炎症細胞浸潤により標的組織内の細胞が破壊される<sup>2)</sup>。

肉芽腫の形成機序は、未知の抗原を処理した抗原提示細胞(樹状細胞やマクロファージ)によって CD4 陽性リンパ球が Th1 リンパ球に変わり、インターフェロン (INF)- $\gamma$  や IL-12、IL-15 などによってマクロファージやリンパ球、単球が炎症局所に集簇、活性化され、TNF- $\alpha$  をはじめ種々のサイトカインやケモカインによって肉芽腫が形成される<sup>1)</sup>。

### 神経サ症の臨床所見と検査

神経サ症の疫学研究はほとんどないが、サ症の有病率は人口 10 万に当たり 10~20 で、神経サ症はその 5~7% である<sup>3)</sup>。当科におけるサ症は過去 25 年間に 313 例、うち神経サ症は 24 例 (7.7%) で、比較的まれな疾患である。

あらゆる神経系組織が障害されるが、中枢神経では、主に髄膜病変(髄膜炎、肥厚性肉芽腫性硬膜炎)、実質性肉芽腫性病変(脳、脊髄)、水頭症、血管病変(血管炎、脳室周囲白質病変、静脈洞血栓症)、脳症を、末梢神経では脳神経や末梢神経障害を生じる<sup>4)5)</sup>。

臨床症状、髄液検査、画像診断を基に診断するが、確定診断は病変部の生検による。髄液検査は、症例の 1/3 は正常である。リンパ球増多、蛋白増加、ACE 高値、sIL-2R の上昇などをみとめるが、非特異的である<sup>5)</sup>。画像診断では、病変部位によって種々の非特異的所見を示すが、T<sub>1</sub>WI で低~淡い高信号域、T<sub>2</sub>WI では限局性~びまん性の高信号域を示し、強いガドリニウム造影効果のみとめる。こうした特性をもった病変が髄膜や脳回溝に沿って、また、脊髄、脳白質や髄外に結節性、またはびまん性の病変のみとめる<sup>5)6)</sup>。

病変組織の生検では非乾酪性上皮細胞肉芽腫、微小血管症や肉芽腫血管炎のみとめる。肉芽腫は類上皮細胞、マクロファージ (CD68 陽性)、CD4 陽性 T 細胞、周辺部には CD8 陽性細胞より成り、しばしば Langhans 型巨細胞のみとめる<sup>1)</sup>。また、肉芽腫は early/premature, mature, healing, fibrosis の各ステージのライフサイクルをとり、自然消褪する。後 2 者では肉芽腫がみられないこともある。

### 診断基準

2008 年に日本サ症/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本神経学会などの 6 学会合同による「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き―2006」が出され、本邦ではじめて神経・筋サ症の診断基準が作成された。しかし、本診断基準は過去の論文と診療経験を基に作成されたが、特異度、感受性の検討はなされていない。新診断基準の妥当性を検討するために、当科における診断確定例を中心に神経サ症 17 例、筋サ症 13 例について、神経症状出現時のデータを基に新診断基準によって再評価した<sup>7)</sup>。その結果、筋サ症では definite は 84.6% であったが、神経サ症では 11.8% ときわめて少なく、probable 52.9%、possible 23.5%、除外例 11.8% であった。組織診断ができない神経サ症には厳しい診断基準である。さらに孤発性神経サ症は、しばしば除外され、また、全身性サ症に非サ症性の神経疾患が合併した例では、組織診がないかぎり、probable と診断され、over-diagnosis になる。リンパ節や肺などをはじめ他臓器の組織診で肉芽腫のみとめても、神経サ症の確定診断にならないことに留意し、治療をおこなう必要がある。しかし、神経サ症で definite にいたらないままにステロイドが投与された症例では、1 例を除く全例で有効であり、他

疾患が除外できなければ、サ症として積極的に治療をおこなうべきである。

### 最適治療

神経サ症の最適治療をおこなう上での問題点は、冒頭に記したように、エビデンスレベルの高い臨床試験がなく、基本的に主治医の判断によって治療を選択せざるをえないことである。しかし、現時点では症例報告やケース・スタディーなどの報告を基にしたものに過ぎないが、国内外ともに次の治療方針が推奨される：前提として神経病変の確定診断と合併症、とくに他臓器病変を明らかにし、全身疾患として治療方針を立てる。肉芽腫性病変は自然消褪するが、一方、線維化し、しばしば後遺症を残す。また、神経のみならず、他臓器に再発、進展することがあることに留意する。

神経サ症の first line はステロイド薬である。可及的早期に治療を開始する。無症候性は、経過観察することもあるが、軽症と同様に経口ステロイド薬を投与する。通常、プレドニゾン (PSL) を 40~60mg/日 (または 0.5~1mg/kg/日) を 4~8 週間投与し、以後、症状をみながら原則 4 週内に 5mg を越えない量で 0.1~0.25mg/kg/日まで漸減する。症状があるかぎり約 1 年間継続投与するが、再発がなければ、PSL は中止する。10~20mg/日以下で再発しやすい。急性の経過をとり障害が強ければあいはパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/回 点滴静注 3 日間連日) をおこない、後療法として経口 PSL を追加投与する<sup>5)</sup>。

ステロイド療法で効果不十分な場合や中等度・高度障害例では、second line として、免疫抑制薬 (メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン/クロロキン) を併用する。それで効果なければ、シクロフォスファミドや抗 TNF- $\alpha$  薬 (インフリキシマブ、サリドマイド) などを投与する<sup>5)</sup>。最近では、インフリキシマブやミコフェノール酸の併用が推奨される<sup>8)9)</sup>。

改善率はステロイド薬投与群 (35%) にくらべ免疫抑制薬併用療法群 (69%) がより高く、頭蓋内病変、水頭症、脊髄症、痙攣、脳症などをともなう高リスク例では、早期から積極的に併用療法をおこなうことが推奨される<sup>10)</sup>。

しかし、薬剤の種類、維持量、投与期間は必ずしも一定して、主治医の経験的治療に委ねられる。頭蓋内圧亢進や水頭症合併例、孤立性の肉芽腫、とくに組織診断未確定のばあいは生検を兼ねて外科的手術を考慮する。

中枢神経サ症の治療法の選択と最適化の確立のためには、重症度分類作成と治療法の標準化に向けたランダム化比較対照前向き多施設臨床試験が必須である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

### 文 献

- 1) Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:379-390.
- 2) Kumamoto T, Yukishige K, Ito T, et al. Cellular distribution of proteolytic enzymes in the skeletal muscle of sarcoid myopathy. *Acta Neuropathol* 2002;104:38-44.
- 3) Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001;248:363-372.
- 4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会ら. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. *日呼吸会誌* 2008;46:768-780.
- 5) Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010;16:2-15.
- 6) Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:1-8.
- 7) 熊本俊秀. 診断基準の評価と今後検討すべき課題：神経・筋サルコイドーシスの視点から. *日サ会誌* 2009;29:81-82.
- 8) Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009;72:337-340.
- 9) Androdias G, Maillet D, Marignier R, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology* 2011;76:1168-1172.
- 10) Scott TF, Yandora K, Valeri A, et al. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007;64:691-696.

**Abstract****Central nervous system involvement of sarcoidosis: diagnosis and management**

Toshihide Kumamoto, M.D.

Department of Neurology and Neuromuscular Disorders Faculty of Medicine, Oita University

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory granulomatous disease that affects the central nervous system (CNS). CNS Involvement occurs in a relatively small number of patients with sarcoidosis but is potentially serious manifestation. Diagnostic criteria usually include histologic identification of a noncaseating epithelioid granuloma, supportive laboratory or neuroimaging tests or both, and a compatible clinical course. Diagnostic criteria proposed by "The Diagnosis Guideline for Sarcoidosis in Japan -2006" can distinguish definite, probable, and possible neurosarcoidosis, and may be now commonly used. Patients with a definite or probable diagnosis of CNS sarcoidosis should start treatment promptly. The pharmacologic regimens for the treatment of neurosarcoidosis are not standardized since no prospective, randomized, controlled trials have been performed in the World. Corticosteroids, however, are typically the first line or therapy and approximately half of patients have substantial benefit. For patients who are refractory to or intolerant of corticosteroid therapy, second-line agents include azathioprine, methotrexate, cyclosporine, cyclophosphamide, and mycophenolate mofetil (MMF). Treatment regimens vary in term of doing, maintenance, and tapering. Radiotherapy or neurosurgical treatment is indicated when medications fail or when life-threatening emergencies, such as severe hydrocephalus and elevated intracranial pressure, arise. The combination of infliximab, an anti-TNF-alpha neutralizing antibody, and MMF has recently been used to treat neurosarcoidosis. Treatment option will likely evolve as well-designed studies are undertaken.

(Clin Neurol 2012;52:1237-1239)

**Key words:** neurosarcoidosis, central nervous system, immunosuppressant, steroid, infliximab

---