

症例報告

重度の嗅覚障害と多発神経根障害を合併した 神経サルコイドーシスの1例

岡村 穂¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 国分 則人¹⁾
永島 隆秀¹⁾ 中村 利生²⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は50歳女性である。胸下部の絞扼感、右前腕尺側の異常感覚と右大腿の感覚低下が出現し、約1ヵ月後より嗅覚低下を自覚した。鼻粘膜所見は正常であり、嗅覚検査結果より、嗅粘膜より中枢の嗅覚障害が示唆された。頸・胸・腰髄領域の髄節性感覚障害は臨床的・電気生理学的に多発神経根障害と考えられた。頭部、脊髄MRIでは異常はなかった。髄液検査では単核球優位の細胞増多をみとめた。血清ACE値の上昇、胸部CT上肺門リンパ節腫大、非乾酪性肉芽腫の組織診断をえて、サルコイドーシスと診断した。メチルプレドニゾロンパルス療法により、嗅覚障害、感覚障害は改善した。嗅覚障害の鑑別として神経サルコイドーシスを念頭に置く必要がある。

(臨床神経 2013;53:821-826)

Key words：神経サルコイドーシス、嗅覚障害、多発神経根障害

はじめに

サルコイドーシスにおける神経病変の合併率は約5%であり¹⁾、脳神経麻痺、無菌性髄膜炎、水頭症、痙攣、精神症状、脊髄病変や末梢神経障害など多彩な神経症状を呈する²⁾。神経サルコイドーシスにおいて脳神経麻痺はもっとも合併頻度が高く、その中では顔面神経の障害がもっとも多いが、嗅神経障害の合併はまれであり^{3,4)}、本邦からの報告は少ない。一方、感覚障害の原因として多発神経根障害は、神経サルコイドーシスにおいて比較的頻度の低い合併症である^{5,6)}。われわれは、多発神経根障害によると考えられる胸下部、大腿、前腕の感覚障害に続いて、重度の嗅覚低下を呈した神経サルコイドーシスの症例を経験したので報告する。

症 例

症例：50歳、女性

主訴：においがわからない、胸腹部の違和感

既往歴：23歳 両側卵管結紮術施行。40歳 腰椎骨折。

嗜好：喫煙、飲酒なし。

現病歴：2012年7月末より両側胸下部の絞扼感と右大腿前面の布で覆われている感じが出現した。1ヵ月後、体幹の異常感覚は右側腹部へ進展し、右前腕から手にかけて異常感覚

が出現した。同時期より線香や食事、コーヒーなどのにおいを感じなくなり、当院当科外来を受診し、精査入院となった。

入院時現症：身長166.0cm、体重50.2kg、血圧126/72mmHg、脈拍80/分・整、体温36.2℃。胸腹部に異常なく、全身の皮膚に異常所見はなかった。四肢に浮腫はみとめなかった。意識は清明であり、脳神経領域では嗅覚低下以外の明らかな異常はなかった。運動麻痺はなかった。腱反射は四肢にて左右差なく正常であり、Babinski徴候は両側陰性であった。感覚系では両側前胸部(Th4～7神経根領域)で帯状の触覚低下、右側腹部(Th11～12神経根領域)および右大腿前面(L2～3神経根領域)に軽度触覚低下があり、右手尺側から右前腕内側(C8神経根領域)に自発的異常感覚のみをみとめた。小脳系に異常はなく、髄膜刺激症候は陰性であった。

検査所見：一般血液検査において血算は正常であった。生化学では肝・腎機能、甲状腺機能、リゾチーム値は正常であったが、血清Ca 8.9mg/dl、ACE 23.1U/l(正常値：8.3～21.4U/l)と上昇をみとめた。CRPは陰性であり、赤血球沈降速度は18mm(1時間値)であった。空腹時血糖値は78mg/dl、HbA1c(JDS値)5.2%であった。抗核抗体は20倍であった。血清可溶性IL-2受容体1,086U/ml(正常値：127～582U/ml)、血清IgG 1,818mg/dl(正常値：680～1,620mg/dl)、血清チミジンキナーゼ10U/l(正常値：5.0U/l以下)と高値をみとめた。ツベルクリン反応は陰性であった。尿検査では、尿中Ca 7.7mg/dl(C-Ca8.6)であった。髄液検査では髄液は無色

*Corresponding author: 獨協医科大学神経内科〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880〕

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

(受付日：2013年3月22日)

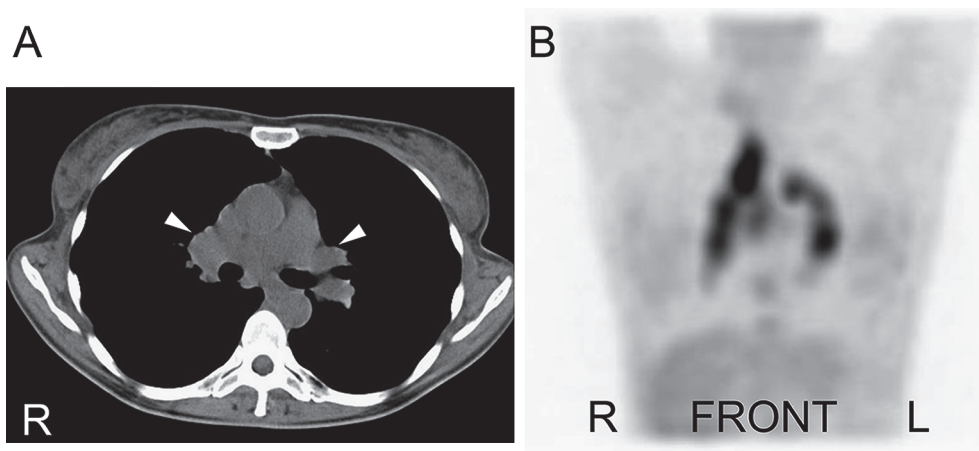


Fig. 1 Chest CT and gallium scintigraphy.

(A) Chest CT shows bilateral symmetric hilar lymphadenopathy. (B) Gallium (-67) scintigraphy reveals increased uptake in the bilateral hilar and mediastinal lymph nodes.

透明, 細胞数 $11/\text{mm}^3$ (単核球 91%), 糖 50 mg/dl, 蛋白 36 mg/dl (正常値: 8~43 mg/dl) であった. 髄液中 ACE 0.3 U/l, IL-2R 50 U/ml, IgG 5.5 mg/dl, IgG index 0.59, チミジンキナーゼ 0.2 U/l と明らかな異常はなかった. 髄液細胞診では Class II と悪性所見はなかった. 胸部レントゲンおよび CT 検査では両側肺門リンパ節腫脹がみられた (Fig. 1A). ガリウムシンチグラフィーにて両側肺門リンパ節, 縦隔リンパ節に集積をみとめた (Fig. 1B). 眼底検査では両側ぶどう膜炎をみとめたが, 視力検査, 視野検査は異常なかった.

静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト) では潜時 13 秒 (正常 10 秒以内)/持続時間 3 秒 (正常 60 秒以上) と高度の嗅覚障害をみとめた. T&T オルファクトメーターをもちいた基準嗅力検査では, 嗅覚度が右で 5 (嗅覚脱失), 左で 4 (高度障害) と低下していた. 気管支肺胞洗浄液所見では CD 4/8 比が 6.50 (正常値: 0.60~2.90; CD 4, 81.9%; CD 8, 12.6%) と上昇していた. 頭部造影 MRI 検査では, 頭蓋内占拠性病変や髄膜増強効果はなかった (Fig. 2). 全脊髄 MRI 検査では異常はなかった. 神経伝導検査では右正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経の運動神経伝導および右正中神経, 尺骨神経, 腓腹神経の感覚神経伝導に異常はなかった. F 波は右正中神経では出現頻度 100%, 最短潜時 25.2 ms であり, 右脛骨神経では出現頻度 100%, 最短潜時は 44.3 ms であった. 針筋電図では右 Th6 レベルおよび L2 レベルの傍脊柱筋では, 線維性収縮電位と陽性鋭波がみられ, 干渉は減弱していた. また慢性脱神経性変化を示唆する高振幅電位の出現はなかったことから, 急性脱神経所見と考えられた. しかし Th10 レベルでは異常はみられなかった.

入院後経過: サルコイドーシスをうたがいが, 気管支壁の組織診を施行し, 類上皮細胞からなる乾酪性壊死をともなわない肉芽腫病変をみとめた (Fig. 3). 胸部レントゲン・CT 上の両側肺門リンパ節腫脹, 気管支肺胞洗浄で CD 4/8 比上昇,

眼症状としてぶどう膜炎があり, ツベルクリン反応陰性, 血清 ACE 上昇, ガリウムシンチグラフィーで両側肺門リンパ節の集積亢進をみとめ, 病理組織検査上も類上皮細胞からなる乾酪性壊死をともなわない肉芽腫をみとめたことから, 臨床的・組織的診断基準の両方を満たし, サルコイドーシスと診断した. 神経症状は, 神経サルコイドーシスによる感覚障害と嗅覚障害を考え, メチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日) を 3 日間施行した. その後より感覚障害は改善した. 嗅覚に関しては症状の自覚的改善をみとめた. T&T オルファクトメトリーを再度施行したところ, 嗅覚度は右で 3 (中等度障害), 左で 3 (中等度障害) と改善した. 後療法としてプレドニゾロン内服 (1 mg/kg/日) を 1 ヶ月間継続後に漸減した. 約 6 ヶ月後の外来診察ではプレドニゾロン 30 mg/日内服にて嗅覚障害の程度に変化はみられていない.

考 察

本症例は, 体幹部の带状感覚障害, 右大腿の感覚低下, 前腕の異常感覚に続く嗅覚低下を主訴に来院した. 胸部 CT 検査, 血清 ACE 高値, 気管支肺胞洗浄液所見, 気管支壁の生検所見よりサルコイドーシスと診断した. 作田ら⁷⁾の神経サルコイドーシスの診断案によれば probable に相当した. 感覚障害に関しては脊髄 MRI 所見に明らかな異常はなく, 神経根領域に合致する带状の感覚障害と, 同部の針筋電図における急性脱神経所見から, 多発神経根障害と考えられた.

多発神経根障害は, 神経サルコイドーシスにおいて比較的頻度の低い合併症である. Koffman ら⁵⁾は, 多発神経根障害をみとめた神経サルコイドーシス 3 症例と過去の報告例 14 例の計 17 例の臨床像をまとめた. 平均年齢は 33 歳であり, 71% に四肢遠位筋の筋力低下, 59% に下肢腱反射の消失, 35% に括約筋障害をみとめ, 頸髄領域の障害であった 1 例を

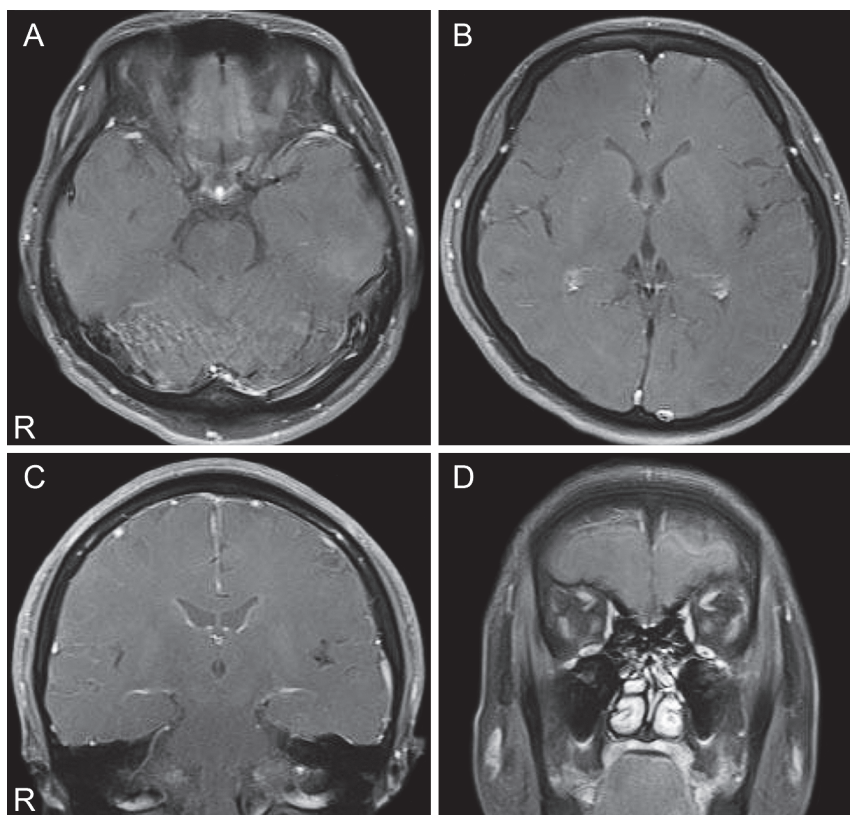


Fig. 2 MRI of the brain.

Axial (A, B) and coronal (C, D) gadolinium-enhanced T₁-weighted images (1.5 T; TR 560.0 ms, TE 13.0 ms) show no space occupying lesions and no abnormalities including meningeal enhancement or findings suggestive of basal meningitis.

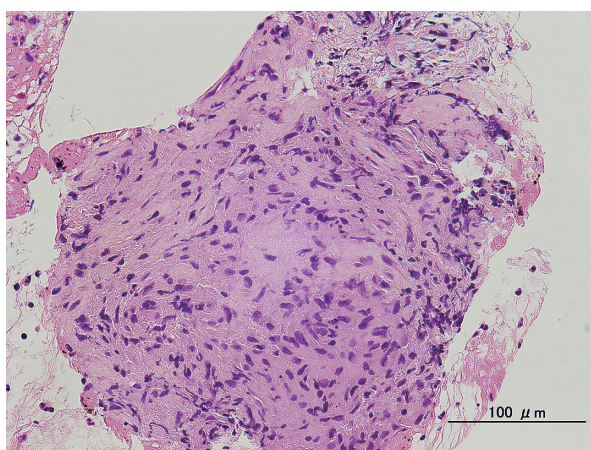


Fig. 3 Transbronchial needle aspiration specimen.

Transbronchial biopsy specimens demonstrate noncaseating epithelioid cell granuloma (Hematoxylin-eosin staining. Scale bar = 100 μm).

除いた全例が胸腰髄もしくは腰仙髄神経根領域の障害であった。治療に関しては6例がコルチコステロイド(20~60 mg)により加療を受け、そのうち4例に改善がみられている⁵⁾。

本症例における多発神経根障害は、頸髄から胸・腰髄にわたり限局した複数分節を多巣性に障害しており、ステロイドパルス療法の治療効果がえられた。Uzawa ら⁶⁾はC8~Th12領域の体幹部および両側前腕尺側領域の感覚低下を呈した神経サルコイドーシスの43歳女性例を報告している。その他の所見として、嗅覚障害、視力障害、嚥下障害、顔面神経麻痺などの多発脳神経障害、髄液中蛋白および単核球の上昇をみとめた。脊髄MRI上髄内病変は明らかでなく、神経伝導検査ではF波出現頻度低下と感覚神経活動電位振幅の軽度減高以外の異常所見はなく、腱反射が保たれており、多発神経根障害による感覚障害を考察している。本症例の臨床像は嗅覚障害と多発神経根の障害(C8, Th4~7, Th11~12, L2~3)であり、彼らの報告例の臨床特徴と類似していた。

本症例の特徴的な所見として重度の嗅覚障害をみとめた。前頭葉下面のサルコイド肉芽腫による左眼鼻側半盲、嗅覚脱失を呈した症例⁸⁾、嗅神経、顔面神経、聴神経障害をみとめた神経サルコイドーシスの症例⁹⁾が報告されているが、嗅神経障害は他の脳神経障害の合併頻度にくらべてまれであり、神経サルコイドーシスの2~17%と報告されている³⁾。嗅覚伝導路は嗅粘膜の嗅細胞受容器から嗅裂に存在する嗅神経より、一次中枢である嗅球、二次中枢の梨状皮質、海馬、

Table 1 Clinical features of neurosarcoidosis patients with olfactory impairment who received systemic steroid administration.

Author	Year	No./Age/ Gender	Olfactory impairment	Complaints of decreased smell	Nasal mucosal biopsy	Other neurological manifestations and findings	Clinical course of olfactory impairment
Wiederholt and Sickert ¹⁶⁾ Matthews ¹⁵⁾	1965	1/30/F	Anosmia	Yes	NP	Facial weakness, bilateral deafness, ataxic gait, diabetes insipidus	Improved
	1965	2/35/F	Anosmia	No	NP	All cranial nerves involvements except for trochlear and abducens nerve, asymmetrical weakness of the limbs, <u>scattered areas of hypalgesia on the trunk</u>	Improved
Delaney et al ¹¹⁾	1977	3/25/F	Anosmia	Not described	NP	Optic neuritis, bilateral facial palsy, bulbar palsy, ataxic gait, <u>scattered areas of analgesia</u>	Completely Improved
		4/58/F	Anosmia	No	NP	Personality changes, facial palsy, bulbar palsy, vocal cord palsy	Improved
		5/28/F	Hyposmia	No	Chronic inflammation	None	Improved
		6/18/F	Hyposmia	Yes	Chronic inflammation	Dysgeusia, facial weakness, trigeminal hypesthesia, abnormal EEG findings	Not improved
Stern et al ⁴⁾	1985	7/42/F	Hyposmia	Yes	NP	Dementia, trigeminal hypesthesia, hemiparesis, hydrocephalus, elevated CSF protein levels	Not improved
		8/30/F	Hyposmia, cacosmia, phantosmia	Yes	Chronic inflammation	Seizures, chronic meningitis with decreased CSF glucose, Babinski's signs, hypothermia, diabetes insipidus	Transiently improved
		9/24/F	Anosmia	Not described	NP	Auditory nerve involvement, aseptic meningitis	Unknown
		10/24/F	Anosmia	Not described	NP	Trigeminal, facial and auditory nerves involvement	Deficits remained
Uzawa et al ⁶⁾	2009	11/26/F	Anosmia	Not described	NP	Facial and auditory nerves involvement, hypothalamic dysfunction	Improved
		12/43/F	Hyposmia	No	NP	Visual loss, facial hypesthesia, facial weakness, dysphagia, gustatory disturbance, <u>sensory disturbance of the trunk and ulnar side of the bilateral arms</u>	Partially improved
Loor et al ⁹⁾ Present case	2012	13/26/F	Anosmia	Yes	NP	Facial nerve palsy, hearing loss	Markedly improved
	2013	14/50/F	Hyposmia	Yes	NP	<u>Sensory disturbances in the lower part of the chest, forearm and thigh</u> , dysgeusia	Improved

CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram; F, female; NP, not performed. The symptoms suggestive of polyradiculopathy in patients (No. 2, 3, 12 and 14) are bold and underlined.

扁桃体など大脳辺縁系を経由し、最終的に前頭葉下面の眼窩前頭皮質へと到達する。ゆえにこれらのいずれの部位の障害によっても嗅覚障害をきたしうる¹⁰⁾。嗅覚障害は障害部位により、呼吸性、末梢性、中枢性嗅覚障害に分類されるが、本症例では鼻腔所見に異常はなく、基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査の結果からは、末梢性もしくは中枢性嗅覚障害を示唆する所見であった。

神経サルコイドーシスの嗅神経障害の原因として、脳底部肉芽腫性髄膜炎による嗅球の障害、肉芽腫病変の嗅索への浸潤、鼻副鼻腔粘膜の障害が考えられている¹¹⁾。サルコイドーシスによる鼻副鼻腔炎の検討では、四つの鼻症状（鼻閉、痂皮形成、鼻汁、嗅覚障害）のうち二つがみられたばあい、鼻副鼻腔炎を示唆するとされている¹²⁾。本症例では嗅覚検査の結果からは、鼻粘膜より中枢側の障害が示唆され、軽度の髄液細胞数増多はみとめたが、頭痛はなく、頭部MRI上の髄膜増強効果はなかったことから、脳底部髄膜炎による嗅球の障害を積極的に示唆する所見はなかった。また、頭部MRIでは脳内病変はなく、肉芽腫性病変の嗅索への浸潤は明らかではなかった。一方、本症例では鼻粘膜の肉眼的所見は正常であったが、肉眼的に鼻粘膜に異常がない例においても、6.3%のサルコイドーシス症例に鼻粘膜生検によりサルコイド結節が証明されると報告されている¹³⁾。さらに、動物実験において嗅粘膜の障害が上行性に嗅球の変性や萎縮をきたすという報告から¹⁴⁾、本症例においても鼻粘膜の障害により嗅神経障害を呈した可能性も否定できない。他の原因として、神経サルコイドーシスにおいて大脳辺縁系や前頭葉眼窩皮質などの中枢性病変による嗅覚障害は著者らが渉猟したかぎり報告はなかった。

Table 1 に神経サルコイドーシスに合併する嗅覚障害に対してステロイドの全身投与が行われた症例の臨床的特徴とその治療効果を示す⁴⁾⁶⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。本症例を含んだ14例はいずれも自覚的もしくは他覚的に嗅覚障害が明らかな症例であり、鼻副鼻腔サルコイドーシスのみの症例¹⁷⁾や病理学的変化でのみ嗅覚障害が証明された症例¹¹⁾は除外した。14例全例が女性であり、嗅覚障害の訴えの記載があった症例は6例(42.9%)であった。本症例をふくめた14例中10例(71.4%)において、ステロイド投与後に嗅覚障害の改善がみられた。しかし、嗅覚障害の改善の度合いは症例によりことなる可能性があり、本症例とLoorら⁹⁾以外の症例では治療前後における客観的な嗅覚試験結果の記載はなかった。また、疾患自体の経過として、嗅覚障害が自然軽快した可能性についても考慮する必要がある。本症例のように嗅覚障害と多発神経根障害の合併が示唆された神経サルコイドーシス症例は本症例をふくめて4例であった(Table 1, No. 2, 3, 12, 14)。

多発神経根障害による体幹部、大腿、前腕の感覚障害に加え、嗅覚障害を主訴とした神経サルコイドーシスの症例を報告した。嗅覚障害と多発神経根障害の合併は神経サルコイドーシスにおいてまれであると考えられた。本症例ではステ

ロイド治療により嗅覚障害の改善がみられており、治療の観点からも嗅覚障害の鑑別として神経サルコイドーシスの可能性を考慮することは重要であると考えられた。

謝辞：貴重な病理組織像を提示していただいた獨協医科大学病理学 本間浩一先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-852.
- 2) Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
- 3) Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med* 1977;87:336-345.
- 4) Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909-917.
- 5) Koffman B, Junck L, Elias SB, et al. Polyradiculopathy in sarcoidosis. *Muscle Nerve* 1999;22:608-613.
- 6) Uzawa A, Kojima S, Yonezu T, et al. Truncal polyradiculopathy due to sarcoidosis. *J Neurol Sci* 2009;281:108-109.
- 7) 作田 学, 熊本俊秀, 飯塚高浩ら. 神経サルコイドーシスの診断基準案. *臨床神経* 2005;45:837-840.
- 8) Kieff DA, Boey H, Schaefer PW, et al. Isolated neurosarcoidosis presenting as anosmia and visual changes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S183-S186.
- 9) Loor RG, van Tongeren J, Derks W. Multiple cranial nerve dysfunction caused by neurosarcoidosis. *Am J Otolaryngol* 2012;33:484-486.
- 10) 都築建三, 阪上雅史. 麻痺と痛みの診療 NAVI. 3. 嗅覚障害. *耳喉頭頸* 2012;84:129-133.
- 11) Delaney P, Henkin RI, Manz H, et al. Olfactory sarcoidosis. Report of five cases and review of the literature. *Arch Otolaryngol* 1977;103:717-724.
- 12) Reed J, deShazo RD, Houle TT, et al. Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. *Am J Med* 2010;123:856-862.
- 13) Weiss JA. Sarcoidosis in otolaryngology. Report of eleven cases. Evaluation of blind biopsy as a diagnostic aid. *Laryngoscope* 1960;70:1351-1398.
- 14) Meurman OH. Experimental studies of the effect of pathological changes in the nasal mucous membrane on the olfactory bulb. *Acta Otolaryngol* 1950;38:477-483.
- 15) Matthews WB. Sarcoidosis of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:23-29.
- 16) Wiederholt WC, Siekert RG. Neurological manifestations of sarcoidosis. *Neurology* 1965;15:1147-1154.
- 17) Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M. Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:221-227.

Abstract**Neurosarcoidosis presenting with severe hyposmia and polyradiculopathy**

Madoka Okamura, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Norito Kokubun, M.D., Ph.D.¹⁾,
Takahide Nagashima, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 50-year-old woman presented with constriction sensation in the lower part of the chest, paresthesia in the right forearm and hypesthesia in the right thigh. One month later, she noticed a loss of sense of smell. The normal findings of the nasal mucosa and the impaired results of standard olfactory acuity test (T & T olfactometry) and intravenous olfactory test (Alinamin test) suggested a lesion proximal to the nasal mucosa. Sensory disturbances in the segmental areas of cervical, thoracic and lumbar regions were clinically and electrophysiologically attributed to polyradiculopathy. MRI of the brain and whole spine revealed no abnormalities. Cerebrospinal fluid examination showed lymphocytic pleocytosis. Sarcoidosis was diagnosed based on the findings including an elevated serum angiotensin-converting enzyme level, bilateral hilar lymphadenopathy on the chest CT and histological evidence of noncaseating granulomas. Methylprednisolone pulse therapy improved the olfactory and sensory disturbances. Neurosarcoidosis should be considered in the differential diagnosis of olfactory impairment.

(Clin Neurol 2013;53:821-826)

Key words: neurosarcoidosis, olfactory impairment, polyradiculopathy
