

症例報告

当初頸椎症性脊髄症と考えられたが、ガドリニウム造影後 MRI が診断の一助となった神経サルコイドーシスの1例

松吉 彩乃¹⁾, 内山 大治²⁾, 川波 敏則³⁾, 稲森 有貴子¹⁾, 白石 渉^{1)*}

- 1) 小倉記念病院脳神経内科
2) 小倉記念病院放射線科
3) 小倉記念病院呼吸器内科

要旨: 70歳女性。両上肢のしびれがあり前医を受診、頸椎症性脊髄症の診断で椎弓形成術を施行された。その後、しびれは著変なく経過したが、術後半年頃から両上肢巧緻運動障害と歩行障害が亜急性に進行した。頸椎 MRI で腫大を伴う脊髄長大病変を認め、一部はガドリニウム造影効果を認めた。造影 MRI の所見からサルコイドーシスを疑い、気管支肺胞洗浄で CD4/8 比の上昇を、ガドリニウムシンチグラフィで肺門リンパ節の集積を認め、神経サルコイドーシスと診断、ステロイドと免疫抑制剤による治療で症状の改善を得た。頸椎症性脊髄症と神経サルコイドーシスの鑑別に造影 MRI での増強病変の形態評価が有用とされ、文献的考察を加えて報告する。

Key words: ガドリニウム造影 MRI, 頸椎症性脊髄症, サルコイドーシス, 脊髄長大病変, 椎弓形成術

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、肺や眼、皮膚などが障害されやすいが、神経サルコイドーシスは稀とされる¹⁾。神経サルコイドーシスで障害される部位は、脳神経が最多で、末梢神経、髄膜にも比較的多い。有症状の脊髄サルコイドーシスはサルコイドーシス全体の1%未満とされ、頻度が少なく、時に診断に難渋しうる。脊髄サルコイドーシスはどの部位にも出現しうるが、頸髄病変が最多とされ²⁾、頸椎脊柱管狭窄症を合併した場合、時に頸椎症性脊髄症との鑑別が困難である。

今回我々は、当初頸椎症性脊髄症と考えられたが、術後に神経症状の悪化を認め、精査の結果サルコイドーシスの診断に至った症例を経験した。脊髄の神経サルコイドーシスと圧迫性病変の鑑別には造影 MRI が有用と報告されており、本症例の画像所見を交えて考察する。

症 例

患者：70代女性
主訴：両上肢のしびれ、四肢の使いづらさ
既往歴：乳癌術後（X-11年）、本態性血小板増多症と脳梗塞に対してアスピリン開始（X-2年）。
併存症：ぶどう膜炎（X-2年から）。
家族歴：妹が胸部 X 線撮影で肺門リンパ節腫脹を指摘され、肺サルコイドーシスの診断で他院で経過観察されている。

生活歴：喫煙歴なし、粉じん暴露歴なし。

現病歴：X-2年9月に右視力低下と充血で近医眼科を受診し、ステロイド点眼で加療された。同年10月に右ぶどう膜炎による硝子体混濁に対してトリアムシノロンのテノン嚢下注射を施行された。X-1年3月、7月にもトリアムシノロンのテノン嚢下注射を追加され、硝子体混濁は軽減した。X-1年1月から右優位の両前腕以遠のしびれと両手指の巧緻運動障害が出現。徐々に悪化し、前医整形外科を受診した。MRI 所見（Fig. 1A, B）から、頸椎症性脊髄症の診断で、同年9月に椎弓形成術を施行されたが、術後も症状は残存した。X年1月に再び右硝子体混濁がありトリアムシノロンのテノン嚢下注射を施行された。同年2月に亜急性に右手の使いづらさと立位困難が出現。脊髄 MRI で圧迫は解除されているものの、脊髄病変の悪化を認め（Fig. 1C, D）、精査加療目的に同年4月に当科を紹介受診し、立位が自力で困難であったため同日入院した。

入院時所見：身長 141.0 cm、体重 44.0 kg、血圧 128/52 mmHg、脈拍 84 回/分・整、体温 36.9°C。胸腹部では心音整、呼吸音清。視診上、四肢体幹に皮疹はみられなかった。神経学的所見では、意識清明、脳神経は正常であった。運動系では、菱形筋の筋力は保たれているものの、三角筋、上腕二頭筋以下の右上肢は徒手筋力テストで2~4、左上肢で4、右腸腰筋以下は1~2の筋力低下を認めた。腱反射は、右半身優位に四肢で亢進していた。Babinski 徴候は両側で背屈、Chaddock 反射は右側で背屈していた。感覚系では、右優位に両側前腕以遠のびりびりとした異常感覚を自覚していた。位置覚は右下肢で中等度低下



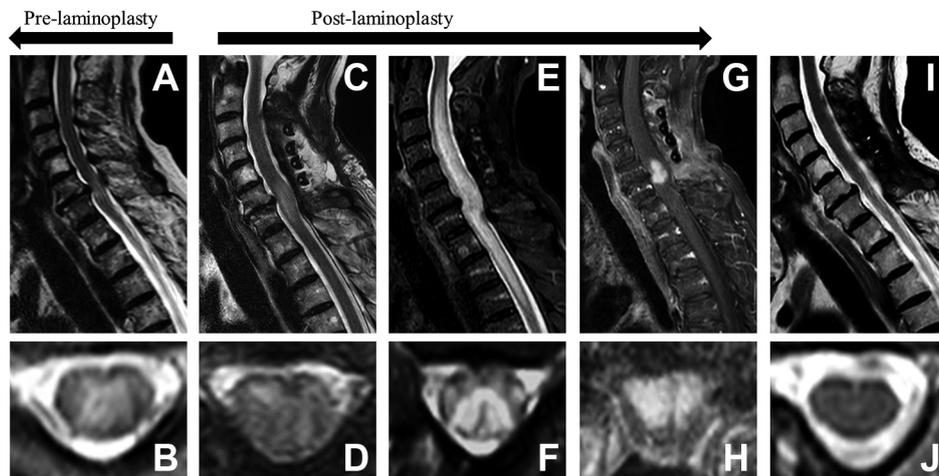


Fig. 1 Cervical MRI.

(A) Sagittal T₂-weighted MRI of the cervical spine before laminoplasty (sagittal, 3 T, TR 1,500 ms, TE 237.27 ms). (B) Axial T₂-weighted imaging showed disc extrusion at C6–7 with spinal cord hyperintensity at the level of oppression (axial, 3 T, TR 3,507.42 ms, TE 100 ms). At 2 months after laminoplasty, T₂-weighted imaging demonstrated focal cord swelling at C2–T3 (C) (sagittal, 3 T, TR 3,742.71 ms, TE 100 ms), with T₂-weighted hyperintensity (D) (axial, 3 T, TR 7,086.02 ms, TE 100 ms). At 7 months after laminoplasty, the spinal swelling worsened gradually (E) (sagittal, 3 T, TR 3,000 ms, TE 120 ms) and (F) (axial, 3 T, TR 7,543.60 ms, TE 120 ms). (G) Gadolinium-enhanced MRI showed myelitis associated with vertically long enhancement (sagittal, 3 T, TR 403.55 ms, TE 21.05 ms). (H) Spinal cord enlargement and transverse contrast effects were noted (axial, 3 T, TR 638.22 ms, TE 17.74 ms). (I, J) The MRI at 4 months after steroid treatment; T₂ high signal lesions have disappeared (sagittal, 3 T, TR 3201.18 ms, TE 100 ms; axial, 3 T, TR 2,698.02 ms, TE 100 ms).

し、振動覚は右上肢で軽度、右下肢で中等度低下していた。起立歩行は不可能であった。運動失調や膀胱直腸障害はみられなかった。入院時検査所見：血液検査では、血沈1時間値と補体が軽度上昇していた。アンギオテンシン変換酵素は23.9 U/l（正常値7.7～29.4）と上昇はなく、血清カルシウムは9.3 mg/dl、リゾチームは7.6 μg/ml（正常値4.2～11.5）、可溶性インターロイキン-2受容体は348 U/ml（正常値121～613）であり基準値内であった。血算、凝固系、ホルモン、免疫学、腫瘍マーカーには異常はなく、HTLV-1、抗アクアポリン4抗体（Aquaporin-4、以下AQP4と略記、ELISA法で測定）、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein、以下MOGと略記、血清で測定）抗体は陰性であった。Holter心電図と心エコー検査に異常はなかった。胸部単純X線撮影で肺門リンパ節腫脹は認めなかった。脳脊髄液は無色透明で、初圧は80 mmH₂Oであった。細胞数は34/μl（単核球100%）で、総蛋白283 mg/dlと上昇、糖は49 mg/dlと正常範囲内、IgG index 0.71（正常値0.73以下）、albumin quotient (Qalb) 0.038（年齢別上限値0.0087）であった³⁾。眼科的診察では虹彩前癒着を認めた。胸部単純CTでは、肺門リンパ節を含めリンパ節腫大は明らかでなく、腫瘤性病変はみられなかった。末梢神経伝導検査、頭部造影MRIに異常はなかった。頸椎MRIで、C2～Th3椎体レベルに脊髄の腫大とT₂高信号病変を認めた（Fig. 1E, F）。造影MRIでは、C6～7椎体レベルの病変に、長軸方向にやや長い造影効果を認めた（Fig. 1G, H）。CTでは異常なかったものの、ガリウムシンチグラフィを施行したところ、両側肺門リンパ節と縦隔に異常集積がみられた（Fig. 2A）。

入院後経過：MRI画像所見、ガリウムシンチグラフィにお

ける異常集積からサルコイドーシスを強く疑い、右前腕からランダム皮膚生検を行ったが、類上皮細胞肉芽腫はみられなかった。胸部CTでは所見に乏しかったものの、気管支鏡検査を行ったところ、気管支粘膜の血管増生を認め（Fig. 2B）、気管支肺胞洗浄ではリンパ球比率51%（非喫煙者の正常値は20%未満）、CD4/8比が9.4（正常値3.5未満）と高値であった。抗血栓薬を内服していたため、気管支鏡生検は施行しなかった。以上から、サルコイドーシスの診断基準2015⁴⁾に照らして、臨床診断群でサルコイドーシスと診断した。入院同日から、ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1,000 mg/日、3日間）を開始した。治療開始後、自覚的に両上肢の異常感覚は軽減し、筋力も改善した。ステロイドパルスを計2クール施行し、後療法としてプレドニゾロン30 mg/日（0.75 mg/kg/日）を開始した。杖歩行可能なまで軽快し、自宅退院した。退院後の髄液検査でQalbは0.029と減少を認めた。ステロイド治療後4か月経過した時点のMRIでは、脊髄病変の消失を認めた（Fig. 1I, J）。

考 察

サルコイドーシスは、全身性炎症性肉芽腫性疾患であり、肺、心臓、皮膚などへの肉芽腫形成が多いが⁴⁾、時に脊椎や硬膜外腔、椎間板を含む硬膜外脊椎にも浸潤することがある⁵⁾⁶⁾。臨床経過はきわめて多様であり、ごく短い期間で自然改善するものから、治療の有無によらず慢性に持続するもの、ときには著しいQOLの低下をきたして難治化するものまでである⁴⁾。本症例は、当初頸椎症性脊髄症と考えられ、他院で椎弓形成術を施行された。頸椎症性脊髄症は50代以降に多い一方⁷⁾、神経サルコイドーシスの発症のピークは30代と60代であり、年齢での鑑

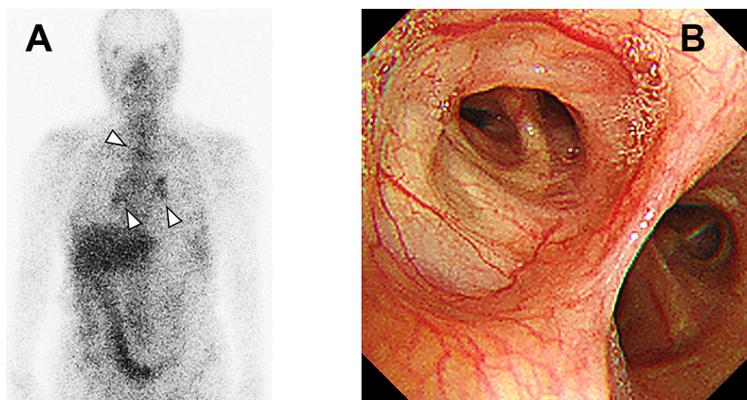


Fig. 2 Gallium scintigraphy and bronchoscopy findings.

(A) Gallium scintigraphy showed accumulation in the bilateral hilar lymph nodes and mediastinum (arrowheads). (B) Bronchoscopy revealed hypervascularization of the bronchial mucosa.

別は難しい。また、临床上、両疾患ともに数週間から数ヶ月単位で進行する運動・感覚障害を呈することが多く、臨床経過からの鑑別も難しい場合がある。頸椎症性脊髄症では脊髄が圧迫され、白質より中心灰白質の方が障害されやすいとされ⁷⁾⁸⁾、髄節症候である上肢の感覚障害や運動障害が、索路症候である体幹下肢の症候よりも出現しやすいとされる。一方、脊髄サルコイドーシスでは、病変が脊髄表面の軟膜から内側の実質に浸潤しながら伸展していくことが多く、白質が灰白質より先に障害されることで、上肢の髄節症候よりも下肢の索路症候が主症候になることが多いとされ⁹⁾、本症例の当初の臨床所見は、頸椎症性脊髄症を支持しており、初期の診断が難しかった。しかし、ブドウ膜炎の病歴と併せて考えると感覚障害の発症はサルコイドーシスが原因であったと考えられた。診断については、厚生労働省のサルコイドーシスの診断基準⁴⁾において、組織診断群と臨床診断群がある。臨床診断群では特徴的検査所見の5項目(1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹, 2. 血清アンジオテンシン変換酵素活性高値または血清リゾチーム値高値, 3. 血清可溶性インターロイキン-2 受容体高値, 4. ガリウムシンチグラフィー又は陽電子放射断層撮影での著明な集積所見, 5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇又は CD4/CD8 比の上昇)のうち2項目以上を満たす必要がある。本症例ではガリウムシンチグラフィーと気管支肺胞洗浄の結果と呼吸器病変(両側肺門縦隔リンパ節腫脹)、眼病変(肉芽腫性前部ぶどう膜炎、テント状周辺虹彩前癒着)を認め、臨床診断群の基準を満たした。神経症状の出現する2年前にぶどう膜炎と指摘され、入院中に虹彩前癒着を認めた。神経サルコイドーシスでは気管支肺胞洗浄液の異常が約8割の症例にみられるとされ^{10)~12)}、単純CTと血清学的検査で異常を認めなかった本症例では、診断の一助になった。画像所見として、脊髄サルコイドーシスの古典的MRI画像は、脊髄背側の高信号に加えて、中心管の高信号を伴うと、水平断で三叉を呈することがあり、“trident sign”と呼ばれる特徴的な所見を呈する¹⁰⁾¹³⁾が、本症例では認められなかった。また、脊髄サルコイドーシスでは、T₂高信号で4椎体以上の長大病変が起こりやすいとされる^{8)14)~16)}。しかし、抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患や抗 MOG 抗体関連疾患、脊髄腫瘍でも T₂高信号の長

大病変を認めるため¹⁷⁾、鑑別には有用ではない。脊髄サルコイドーシスのガドリニウム造影所見では、まだら状や複数個所の造影効果を認めたり¹⁸⁾、全周性に脊髄表面が造影されたりする報告があり¹⁹⁾、多彩な画像所見を呈しうる。脊髄サルコイドーシスの病変では、ガドリニウム造影の矢状断で水平方向よりも頭尾側に長い造影病変が特徴的とされる²⁰⁾。一方で、頸椎症性脊髄症による圧迫性病変では、ガドリニウム造影 MRI の矢状断で扁平、横長の“pancake-like appearance”が認められやすいとされる²¹⁾。このため、矢状断の造影 MRI 検査における増強病変の長軸と短軸の比が、頸椎症性脊髄症と脊髄サルコイドーシスの鑑別に有用と報告されている²⁰⁾。本症例の造影 MRI 所見は水平方向より長軸方向に長かったため、脊髄サルコイドーシスを疑う端緒となった。ガドリニウム増影効果はステロイド治療により消失ないし減弱することが多いと報告されている一方²²⁾、脊髄サルコイドーシスにおいて、症状改善後も造影効果が残存した症例が報告されている。症状が消失しても、造影効果が数年間持続した報告もあり、臨床経過と画像所見が乖離することが報告されている²⁰⁾²³⁾。本症例においては、単純 MRI で病変の消失を認めており、今後、造影 MRI での経過を追っていく方針である。

脊髄サルコイドーシスは、脊柱管狭窄部位で発生しやすいとされており、その機序については、同様に炎症性疾患である多発性硬化症の病変においても、脊髄の外傷や変性狭窄部位に病変を生じやすいと報告されており、圧迫による脊髄への機械的ストレスに伴う血液脊髄関門 (blood brain barrier, 以下 BBB と略記) の破綻と炎症性病巣の発生の関連が示唆されている²⁴⁾²⁵⁾。本症例でも、血液脳関門破壊の指標である Qalb が上昇しており血液脳関門の透過性亢進が示唆された。全身性エリテマトーデスでは TNF- α や VEGF による BBB の血管内皮細胞障害が言われており、サルコイドーシスでも T 細胞や単球などの炎症細胞が病態に関与することから、本症例でも同様の機序が考えられた。ステロイドパルス後に Qalb が減少したことは、BBB の透過性が改善したことを示唆しており²⁶⁾、ステロイドによって単球の減少や機能の抑制、TNF- α 産生低下によるサイトカイン放出の抑制により、血管内皮障害が抑制され BBB 透過性の改善に関与したと考えられる。涉猟しえた限りでは、神経サルコイ

ドーシスで Qalb の推移を確認した報告はなく、今後の症例蓄積が必要と考えられた。サルコイドーシスにおいて、造影 MRI で頭尾側に長い病変が形成されやすい機序については、推測の域を出ないが、圧迫により、BBB が脆弱になった部位から反応性の炎症細胞が髄腔内に侵入し、血管の走行に沿って長軸方向に浸潤し、頭尾側方向に拡大しやすい可能性が考えられた。サルコイドーシスの剖検例の既報告でも、肉芽腫性病変は血管に沿って進展していると報告されている²⁷⁾。頸椎症性脊髄症と、脊髄管狭窄部位に生じる脊髄サルコイドーシスとの鑑別は難しいが、矢状断の造影 MRI 検査において、造影病変の短軸、長軸方向の検討が、鑑別の助けになる可能性がある。また、サルコイドーシスを疑った場合、CT で異常が乏しくても、本症例のようにガリウムシンチグラフィや気管支鏡検査まで行うことで、診断に結び付く可能性が考えられた。

結 語

当初、頸椎症性脊髄症と考えられたが、椎弓形成術後に増悪し、脊髄サルコイドーシスの診断に至った1例を経験した。頸椎症性脊髄症の術後に症状が増悪した場合には、脊髄サルコイドーシスも鑑別に挙げる必要があり、両疾患の鑑別にガドリニウム造影 MRI が有用である可能性がある。

文 献

- 1) Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
- 2) Kobayashi S, Nakata W, Sugimoto H. Spinal magnetic resonance imaging manifestations at neurological onset in Japanese patients with spinal cord sarcoidosis. *Intern Med* 2013;52:2041-2050.
- 3) Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, et al. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases. *J Neurol* 2005;252:1067-1073.
- 4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシス診療の手引き 2020. 東京: 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会; 2020.
- 5) Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:289-295.
- 6) Paglia F, D'Angelo L, Armocida D, et al. A rare case of spinal epidural sarcoidosis: case report and review of the literature. *Acta Neurol Belg* 2021;121:415-420.
- 7) 日本整形外科学会, 日本脊椎脊髄病学会. 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン 2020 (改訂第3版). 東京: 南江堂; 2020.
- 8) Junger SS, Stern BJ, Levine SR, et al. Intramedullary spinal sarcoidosis: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurology* 1993;43:333-337.
- 9) 安藤哲朗. 頸椎症の診療. *臨床神経* 2012;52:469-479.
- 10) Zaleski NL, Krecke KN, Weinschenker BG, et al. Central canal enhancement and the trident sign in spinal cord sarcoidosis. *Neurology* 2016;87:743-744.
- 11) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372-379.
- 12) Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, et al. Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:133-140.
- 13) Murphy OC, Salazar-Camelo A, Jimenez JA, et al. Clinical and MRI phenotypes of sarcoidosis-associated myelopathy. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2020;7:e722.
- 14) 亀山 隆, 安藤哲朗, 祖父江元. サルコイドーシスによる脊髄障害. *神経内科* 1996;45:210-216.
- 15) 安藤哲朗, 土方靖浩. 【脊髄疾患の新しい話題】脊髄サルコイドーシスの診療. *神経内科* 2012;77:72-81.
- 16) Bogousslavsky J, Hungerbuhler JP, Regli F, et al. Subacute myelopathy as the presenting manifestation of sarcoidosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1982;65:193-197.
- 17) Alkabi S, Casserly CS, Morrow SA, et al. Identifying specific myelopathy etiologies in the evaluation of suspected myelitis: a retrospective analysis. *J Neurol Sci* 2023;450:120677.
- 18) 佐保 明, 清水建詞, 大友 一ら. 頸椎椎弓形成術後に脊髄サルコイドーシスと診断された1例. 整外と災外 2016;65:807-809.
- 19) 亀山 隆, 安藤哲朗, 斎藤由扶子ら. 脊髄サルコイドーシスにおける Gd 造影 MRI の早期診断上の有用性. *臨床神経* 1992;32:631-636.
- 20) Kurtz RM, Babatunde VD, Schmitt JE, et al. Spinal cord sarcoidosis occurring at sites of spondylotic stenosis, mimicking spondylotic myelopathy: a case series and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023;44:105-110.
- 21) Flanagan EP, Marsh RW, Weinschenker BG. Teaching neuro-images: "pancake-like" gadolinium enhancement suggests compressive myelopathy due to spondylosis. *Neurology* 2013;80:e229.
- 22) Lexa FJ, Grossman RI. MR of sarcoidosis in the head and spine: spectrum of manifestations and radiographic response to steroid therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:973-982.
- 23) Oe K, Doita M, Miyamoto H, et al. Is extensive cervical laminoplasty an effective treatment for spinal cord sarcoidosis combined with cervical spondylosis? *Eur Spine J* 2009;18:570-576.
- 24) Poser CM. Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000;57:1074-1077, discussion 8.
- 25) Gratch D, Do D, Khankhanian P, et al. Impact of cervical stenosis on multiple sclerosis lesion distribution in the spinal cord. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102415.
- 26) 永井立夫, 廣畑俊成. 【膠原病に伴う神経・筋障害 診断と治療の進歩】最近の話題 膠原病における神経障害のマーカー. *日内会誌* 2010;99:1858-1864.
- 27) Bathla G, Watal P, Gupta S, et al. Cerebrovascular manifestations of neurosarcoidosis: an underrecognized aspect of the imaging spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1194-1200.

COI : 著者全員に本論文に関連し、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。

*Corresponding author : 白石渉

小倉記念病院脳神経内科 (〒 802-8555 福岡県北九州市小倉北区浅野 3 丁目 2-1)

A case of neurosarcoidosis initially diagnosed as cervical spondylotic myelopathy, leading to diagnosis by gadolinium contrast-enhanced MRI

Ayano Matsuyoshi, M.D.¹⁾, Daiji Uchiyama, M.D., Ph.D.²⁾, Toshinori Kawanami, M.D., Ph.D.³⁾, Yukiko Inamori, M.D.¹⁾ and Wataru Shiraishi, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

2) Department of Radiology, Kokura Memorial Hospital

3) Department of Respiratory Medicine, Kokura Memorial Hospital

Abstract: A 70-year-old female presented with bilateral numbness in her upper limbs. She was diagnosed with cervical spondylotic myelopathy and underwent cervical laminoplasty. However, there was no significant improvement in sensory disturbance, and at 6 months after surgery, she developed subacute motor and gait disturbance in four extremities. Spinal MRI revealed a long lesion of the spinal cord with edema, and a part of the lesion showed gadolinium contrast enhancement. Bronchoscopy revealed an elevated CD4/8 ratio, and gallium scintigraphy demonstrated an accumulation in the hilar lymph nodes, leading to a diagnosis of neurosarcoidosis. In case of rapid deterioration during the course of cervical spondylotic myelopathy, neurosarcoidosis should be considered as a differential diagnosis, which can be assessed by contrast-enhanced MRI.

Key words: gadolinium contrast-enhanced MRI, cervical spondylotic myelopathy, sarcoidosis, longitudinal extensive lesion, vertebroplasty

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:339-343

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001921