

【MR スペクトロスコピー(MRS)について】

スペクトロスコピーとは“分光法”という意味であり、MR スペクトロスコピーとは、代謝物の構造や環境により原子核の共鳴周波数が異なることを利用して、代謝物の磁気共鳴信号を周波数に分類し、代謝物の種類の同定やその濃度、緩和時間などの情報を得る手法のことである。MRI は通常、水と脂肪の信号のみを画像化しているが、MRS では水や脂肪を含めて各代謝物の信号を画像化することが可能であり、本来、MRI は MRS の中の一手法であるといえる。

MRS では細胞の代謝活動を調べることができる。N-アセチルアスパラギン酸塩(NAA)、クレアチン、コリン、乳酸をマーカーとして用い、関心領域のパターン解析で質的診断を行う。脳腫瘍、脳梗塞、脱髄性疾患、脳膿瘍などの鑑別に有用である。NAA:神経細胞、グリア細胞の機能、viability、クレアチン:超急性期脳虚血で上昇、コリン:細胞膜合成、乳酸:酸素供給低下の最終産物(嫌気性代謝を反映)を見ることが可能である。

MRS はその所見が明らかであれば有用であるが、しばしば腫瘍性病変の鑑別(腫瘍か非腫瘍か)には有用でない。MRS の結果は、非特異的な所見は腫瘍の診断を確定できないが完全に除外もできないため、今回の患者ではほとんど役に立たなかった。

【神経サルコイドーシスについて】

〈発症機序〉

サルコイドーシスは、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、遺伝的素因を背景に Th1 免疫反応によって肉芽腫が形成され、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。

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(樹上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、INF- γ 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- α 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。

〈臨床所見、検査、鑑別診断〉

神経サルコイドーシスの疫学研究はほとんどないが、サルコイドーシスの有病率は人口 10 万人当たり 10-20 で、神経サルコイドーシスはその 5-7%であり、比較的まれな疾患である。しかし、剖検では神経系の病変の頻度はもう少し高いのではないかとされている。

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。サルコイドーシス自体が全身疾患であるため、神経サルコイドーシスの多くの症例は、神経に病変が限局することはまれであり、肺や眼、心臓などの他臓器にサルコイド病変を合併する。

臨床症状、髄液検査、画像診断をもとに診断するが、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 の上昇などを認めるが、非特異的である。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、T1 強調で低-淡い高信号域、T2 強調では限局性-びまん性の高信号域を示し、強いガドリニウム造影効果を認める。こうした特徴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を認めるが、異常所見自体は非特異的なものであり、MRI 画像だけでは確定診断はできない。ガリウムシンチグラムにおける異常集積はサルコイドーシスの診断的価値があり、また近年 FDG-PET が診断に有用との報告が散見される。鑑別すべき疾患としては、中枢神経を侵す数多くの疾患が挙げられる。

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を認める。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 型巨細胞を認める。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。

〈治療適応、治療方法、予後について〉

神経サルコイドーシスの治療は他臓器のサルコイドーシスの治療に準じて行われることが多い。神経サルコイドーシスではエビデンスレベルの高い RCT は存在せず、現状では過去の観察研究やエキスパートオピニオンなどを参考に治療方針を決定している。

昨今の主だったエキスパートオピニオンにおいて、中枢神経サルコイドーシスは治療抵抗性のことが多く早期の治療介入が必要であること、治療の first line がステロイドであること、は共通認識である。内服が基本であるが、疾患活動性が高い場合はステロイドパルス療法を行う。

ステロイドによる治療で効果が不十分な時や、ステロイド減量中に再燃が認められた場合などでは、second line の治療として免疫抑制剤の使用を検討する。免疫抑制剤としては、メソトレキセート、アザチオプリン、シクロスポリン、メコフェノレート・モフェチル、シクロフォスファミドが使用されることが多い。ステロイド単独投与による治療に比して、免疫抑制薬併用では治療への反応性がより高いとの報告があり、脳実質型のような高リスク症例では早期から積極的に併用療法を行うことが推奨される。し

かし、second line 治療に用いる免疫抑制剤の種類、投与量、投与期間などについてのエビデンスは存在せず、経験則に委ねられている。

サルコイドの脳実質病変の予後については高いエビデンスレベルは存在しないが、経験的には他臓器に比して予後は不良と言える。しかし、サルコイドーシスに限らず中枢神経疾患の多くがそうであるように、病変の出現部位により機能予後、さらには生命予後も大きく異なっている。

〈代替治療法について〉

Second line までの治療で効果不十分な場合、次のような代替治療法が報告されている。

難治性神経サルコイドーシスに対して TNF- α 阻害剤の有効性と安全性を示す後方視的観察研究がある。一方で他疾患に対する TNF- α 阻害薬治療実施後に神経サルコイドーシスを発症した症例も報告されており、また脱髄性疾患が発症することも知られているため注意を要する。

治療抵抗性の神経サルコイドーシスにサリドマイドや免疫グロブリン大量静注療法等の有効性を示す症例報告がある。その他の薬物療法として、他臓器のサルコイドーシスに対するクロロキンやリツキシマブの有効性が報告されており、神経サルコイドーシスでも効果が期待される。

非薬物療法としては、経験的には適切なりハビリテーションは多くの場合に有効であるし、薬剤抵抗性の中枢神経病変に対しては放射線治療が考慮されることもある。水頭症、脳圧上昇または脳実質圧迫を伴う占拠性病変の場合には外科的治療が考慮される。

しかしながら、ここに記載した代替療法は、いずれも症例報告や観察研究の域は出ておらず安全性も有効性も確立はしていない上に、適応外使用であることにも注意を要する。

神経筋サルコイドーシスの診療ガイドラインは策定中であり、RCT は存在せず、治療は他臓器での治療に準じる形で行われている。今後はエビデンスレベルを上げる努力が必要である。