

学位論文題名

神経サルコイドーシスにおける脊髄病変の臨床的特徴と
診断方法に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性炎症性肉芽腫疾患であり、日本においては厚生労働省が指定する難治性疾患克服研究事業の対象となっている難病のひとつである。肺病変・両側肺門部リンパ節腫脹が最も特徴的な病変であるが、神経にも病変が出現することがあり（神経サルコイドーシス）、サルコイドーシス患者の約 5%を占めるとされている。神経サルコイドーシスの病変部位は、視神経を含む脳神経障害、髄膜炎、脳実質病変、脊髄病変など非常に多彩である。その中でも、脊髄病変として神経サルコイドーシスが出現した場合（脊髄サルコイドーシス）は、生検診断の困難さから鑑別診断に苦慮することが少なくない。サルコイドーシスの診断は臨床所見または検査所見と病理組織学的所見の組み合わせにて行われる。これらのなかでも血清 ACE(Angiotensin-Converting Enzyme)は血液検査で容易に測定でき、サルコイドーシスに比較的特異性の高い検査項目で、診断および疾患活動性の評価に用いられている。加えて、 ^{67}Ga (ガリウム)シンチグラフィによる検査はサルコイドーシスの病変出現部位の全身検索に非常に有用であるが、十分な感度を有しているとはいえない。近年、 ^{67}Ga シンチグラフィと同様の特性を持ち、より感度の高い核医学検査として FDG-PET (18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography)がサルコイドーシスの診断に有用であるとの報告がなされてきている。そこで我々は、多施設共同研究による記述的研究にて脊髄サルコイドーシスの臨床的特徴をその他の神経サルコイドーシスと比較することで明らかにするとともに、症例対照研究による脊髄サルコイドーシス診断の FDG-PET の有用性の検討を行った。

【対象と方法】

脊髄サルコイドーシスの臨床的特徴を検討するため、北海道大学病院および北海道内の 4 つの総合病院（旭川赤十字病院、市立函館病院、市立札幌病院、帯広厚生病院）の神経内科にて、神経サルコイドーシスと診断された患者を対象とした後ろ向き研究を行った。医師記録、血液及び髄液検査結果、画像検査結果、治療内容を診療録レビューにて収集した。収集された患者データを脊髄サルコイドーシス群とその他の神経サルコイドーシス群に分けて比較を行った。次に、北海道大学病院にて脊椎 MRI 検査と FDG-PET の両方を実施した脊髄サルコイドーシス患者および非炎症性脊髄病変患者を対象として、脊髄病変を FDG-PET の SUV(standard uptake value)を用いて定量的に評価し比較を行った。いずれにおいても二群間の比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。

【結果】

脊髄サルコイドーシスの臨床的特徴に関する検討では、5 病院から計 17 症例の神経サルコイドーシス患者が対象となった。病変分布の内訳は、脊髄病変（脊髄サルコイドーシス）6 例、大脳病変 5 例、脳神経障害 3 例、髄膜炎 2 例、神経根障害 1 例であった。脊髄病変患者 6 例の病変はすべて頸髄病変であり、病変部位に一致して頸椎症性変化を伴っていた。うち 3 例では FDG-PET を実施され、脊髄病変での異常集積を認めていた。脊髄サルコイドーシスとその他の神経サルコイドーシスの比較では、脊髄サルコイドーシス群で発症年齢が高齢で、発症から診断までの期間が長期間であり、髄液細胞数および髄液 ACE 値が低い傾向が認められた。

FDG-PET による脊髄サルコイドーシスと非炎症性脊髄病変の検討では、3 例の脊髄サルコイドーシス患者、7 例の非炎症性脊髄病変患者（脊髄浮腫が 2 例、脊髄軟化症が 5 例）が対象となった。脊髄浮腫の 2 例では MRI 検査にて脊髄病変に造影 T1 強調画像で増強像を認めた。脊髄サルコイドーシス群の SUV は 4.38 (range 3.30-4.93) であり、非炎症性脊髄病変群 1.87 (range 1.42-2.74) と比較して、有意に高かった。

【考察】

今回の研究から、脊髄サルコイドーシスが高齢者に多く診断までに期間を要し、髄液検査で細胞数増多や ACE 上昇などの異常所見に乏しいものの、FDG-PET にて炎症を示唆する異常集積が捉えられることが示唆された。サルコイドーシスは一般に若年男性と中高年女性に多いという二峰性の分布を示すとされ、本研究における年齢・性別分布もほぼ同様の傾向を示している。特に脊髄サルコイドーシス 6 例のうち 5 例が 60 歳以上の高齢者であり、更には 6 症例すべてで頸椎症性変化を伴っているという特徴が認められており、頸椎症性変化と脊髄サルコイドーシスの関連を示唆している可能性がある。脊髄サルコイドーシスの診断では、MRI 検査での T2 強調画像高信号と造影 T1 強調画像による増強効果が主要な所見であるが、頸椎症性脊髄症や脊髄浮腫では同様の所見を認めることが報告されており、炎症を示唆する支持所見が重要である。髄液検査にて異常所見が乏しい場合に、FDG-PET による異常集積を SUV にて定量的に評価することで炎症所見を確認できることは診断において非常に有用であり、より早期の診断に貢献できると考えられる。

【結論】

本研究の結果から、脊髄サルコイドーシスは高齢者に多く髄液検査での異常所見に乏しいこと、頸椎症を合併した脊髄サルコイドーシスは診断が容易ではなく発症から診断までに期間を要すること、FDG-PET の SUV による脊髄病変の定量的な評価は非炎症性脊髄病変と脊髄サルコイドーシスの鑑別に有用であることが示された。

学位論文審査の要旨

主査	教授	久住一郎
副査	教授	寶金清博
副査	教授	佐々木秀直
副査	教授	田中伸哉

学位論文題名

神経サルコイドーシスにおける脊髄病変の臨床的特徴と 診断方法に関する研究

この学位論文は、難病のひとつであるサルコイドーシスが神経に出現した病態である神経サルコイドーシスに関して、脊髄サルコイドーシスを取り上げ、臨床的特徴と FDG-PET の診断的意義をまとめたものである。臨床的特徴はケースシリーズにより脊髄サルコイドーシスとその他の神経サルコイドーシスを対比させ、1) 脊髄サルコイドーシスは高齢者に多く、髄液検査での異常所見に乏しいこと、2) 頸椎症を合併した脊髄サルコイドーシスは診断が容易ではなく、発症から診断までに期間を要することがあること、を明らかにしている。FDG-PET の診断的意義は脊髄サルコイドーシスと非炎症性脊髄病変の症例対照研究から3) FDG-PET の SUV による脊髄病変の定量的な評価は非炎症性脊髄病変と脊髄サルコイドーシスの鑑別に有用であること、を明らかにしている。

審査においては、難病を対象とした臨床研究の意義について評価され、以下の質疑応答がなされた。1) サルコイドーシスと ACE の関連について質問があり、ACE はサルコイドーシスの肉芽腫にて産生され血中に放出されること、他の肉芽腫性疾患では ACE 上昇は認められず、サルコイドーシスに特徴的であることが説明された。2) ACE にはサブタイプがあるが、サルコイドーシスと ACE サブタイプの関連について質問があり、本研究ではサルコイドーシスと ACE サブタイプとの関連は検討しておらず、現時点では、サブタイプに関する既知の知見は明らかなものはないことが説明された。3) 頸椎症と脊髄サルコイドーシスに関する病因論に関する既存報告について質問があり、頸椎症と脊髄サルコイドーシスの組み合わせはサルコイドーシス全体においては小さな領域となるため、脊髄サルコイドーシスの診断・治療に関する少数の論文で考察されているのみであることが説明された。4) FDG-PET によるサルコイドーシスと悪性リンパ腫の鑑別について質問があり、サルコイドーシスと悪性リンパ腫はいずれもリンパ節に病変が出現しやすくあらゆる臓器に病変がおよび糖代謝は亢進するという共通点があり鑑別は容易ではないこと。sIL-2R が悪性リンパ腫の特徴的なマーカーであるが、サルコイドーシスでも軽度上昇するこ

とが知られていること。現時点では、神経以外の病変からの生検で診断を行うのが、最善の方法であることが説明された。5) 神経サルコイドーシスと全身サルコイドーシスの関連について質問があり、神経以外のサルコイドーシスの有無にかかわらずサルコイドーシスの病変が神経に出現した場合を神経サルコイドーシスと定義していることが説明された。6) 既存の症例報告などの SUV 値が今回の研究と比較してどうなっているかについて質問があり、症例報告でも SUV 値は 2.5 の間で報告されており、本研究の SUV 値と大きな違いがないことが説明された。7) 高齢女性に罹患が多いことと閉経の関連について質問があり、サルコイドーシスは自己免疫機序が関与した疾患であるため、閉経による免疫状態の変化がサルコイドーシスの発症・増悪に関与している可能性は充分考えられることが説明された。8) 血清と髄液の ACE の変化で、血清で変化量が大きいことについて質問があり、血清 ACE は神経以外の病変も反映しており治療により全身のサルコイドーシスの改善を反映することになるため、変化が大きく捉えられていると考えられること、神経病変のみに限局した場合には ACE の変化は捉えづらい可能性があることが説明された。9) 心サルコイドーシスでの FDG-PET との違いについて質問があり、今回の研究では、MRI で造影増強効果を伴う脊髄浮腫という病態を含んだ研究としており、脊髄サルコイドーシスとの鑑別が難しいこの病態において、FDG-PET の SUV が有用であることを報告したことが本研究の意義であることが説明された。10) 脊髄サルコイドーシスと頸椎症との関連について質問があり、頸椎症性変化は加齢性変化として高齢者でその割合が多くなること。全身サルコイドーシスがある状況で頸椎症性変化による頸髄の物理的損傷などの影響により、脊髄サルコイドーシスを惹起しているものと推察されることが説明された。また、これらに加えて緒言にシェーマなどを追加することにより内容が深まり・わかりやすくなるとの指摘がなされた。

この論文は、比較的稀で報告の少ない脊髄サルコイドーシスの臨床的特徴を明らかにし、診断における FDG-PET の有用性を明らかにした点で高く評価され、今後の本疾患の早期発見、確定診断に大いに寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。