

症 例 報 告

高熱と急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例

陶 山 時 彦 ・ 佐 藤 浩 昭
井 上 亨 ・ 野 口 佳 子

筑波大学附属病院呼吸器内科

大 塚 盛 男 ・ 吉 澤 靖 之 ・ 長谷川 鎮 雄

筑波大学臨床医学系

塚 田 次 郎 ・ 石 田 裕

茨城県立県西総合病院内科

受付 平成2年4月26日

A CASE OF SARCOIDOSIS PRESENTING WITH HIGH
FEVER AND ACUTE RESPIRATORY FAILURE

Tokihiko SUYAMA*, Hiroaki SATOH, Tohru INOUE,
Yosiko NOGUTI, Morio OHTSUKA, Yasuyuki YOSIZAWA,
Sizuo HASEGAWA, Jiro TSUKADA and Hiroshi ISIDA

(Received for publication April 26, 1990)

A 55-year-old man was admitted with complaints of remittent fever (39°C) and dyspnea on exertion which began ten days previously. His family and past histories were non-contributory for diagnosis except his occupation as a stone mason for 26 years. The chest X-ray film taken on admission showed diffuse small nodular shadows associated with small amounts of pleural effusion and bilateral hilar adenopathy. Arterial blood gas analysis showed severe hypoxemia and hypocapnea (P_{aO_2} 32.2 Torr, P_{aCO_2} 31.6 Torr). The serum level of LDH was 985 IU/L and ACE was 49.0 IU/L, lysozyme was 28.8 $\mu\text{g/ml}$. Biopsied materials of the lung obtained by TBLB, liver and bone marrow showed non-caseating epithelioid granuloma without caseating necrosis. T-lymphocyte ratio increased in BALF. The patient was diagnosed to have sarcoidosis. The administration of prednisolone was initiated, which resulted in a marked improvement of clinical data including chest X-ray films, BGA, LDH, ACE and lysozyme.

Key words : Sarcoidosis, high fever, acute respiratory failure, hypoxemia, diffuse small nodular shadow

キーワード: サルコイドーシス, 高熱, 低酸素血症, 急性発症, びまん性小粒状陰影

* From the Department of Respiratory Disease, University of Tsukuba, Tsukuba City, Ibaraki 305 Japan.

Table 1. Laboratory Findings on Admission

ESR	12mm/hr	Biochemistry	
CBC		TP	6.5g/dl
WBC	3900/mm ³	Na ⁺	139mEq/L
Neu	67%	K ⁺	4.3mEq/L
Lym	26%	Ca ⁺⁺	8.4mg/dl
Eo	2%	BUN	25mg/dl
Mo	3%	CRE	1.3mg/dl
Hb	12.1g/dl	GOT	98IU/L
Plt	11.4×10 ⁴	GPT	44IU/L
FDP	<10	LDH	985IU/L
Serologic test		ALP	482IU/L
IgG	1340mg/dl	LAP	942IU/L
IgA	242mg/dl	γGTP	43IU/L
IgM	64mg/dl	ACE	49.0IU/L (2/Apr.)
CH ₅₀	45.8U	Lysozyme	28.8μg/ml (2/Apr.)
ANA	—	Urinalysis	
RA	—	Prot.	(—)
CRP	卅	Sug.	(—)
PPD	10×8 mm	Occ. bl.	(—)
TBB stain & culture		Sed.	n. p.
sputum	negative		
gastric juice	negative		

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であるが、その発症頻度、発病様式および臨床経過は地域、人種などでかなりの差があるといわれている¹⁾²⁾。従来わが国では欧米に比べて無症状の検診発見例が多数を占めており、サ症によると考えられる症状のあるものでも、そのほとんどが眼症状による発病であった。また、胸部X線写真では肺門リンパ節腫大のみのⅠ期が大多数であり、肺野病変を含むⅡ・Ⅲ期は約1/4にみられるにすぎず³⁾⁴⁾、比較的軽い症状を呈するものが多い。

今回われわれは、高熱と急性呼吸不全で発症し、胸部X線上びまん性小粒状陰影と肺門リンパ節腫大がみられ、粟粒結核と鑑別を要したサ症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳，男性。
主 訴：発熱，呼吸困難。
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：54歳時，腰椎椎間板ヘルニアにて椎弓切除術。
職業歴：20～46歳 石工，46歳～ 事務職。

喫煙歴：Brinkman Index 20本×30年＝600
現病歴：'88年2月中旬より熱感，乾性咳嗽，全身倦怠感出現。3月中旬より39～40℃の発熱，労作時呼吸困難がみられたため3月17日茨城県県西総合病院入院。
入院時現症：身長162cm，体重63.5kg，血圧144/

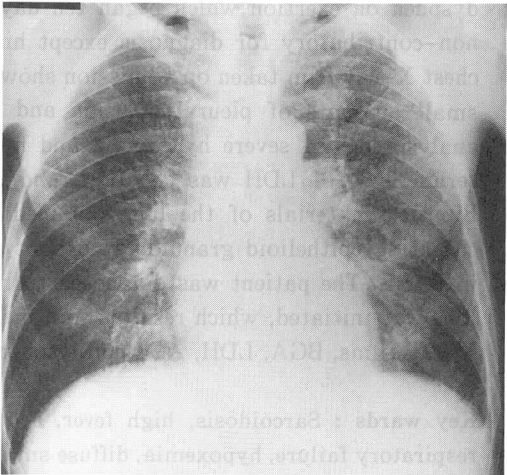


Fig. 1. Chest X-ray film on admission shows diffuse small nodular shadows and bilateral hilar adenopathy.

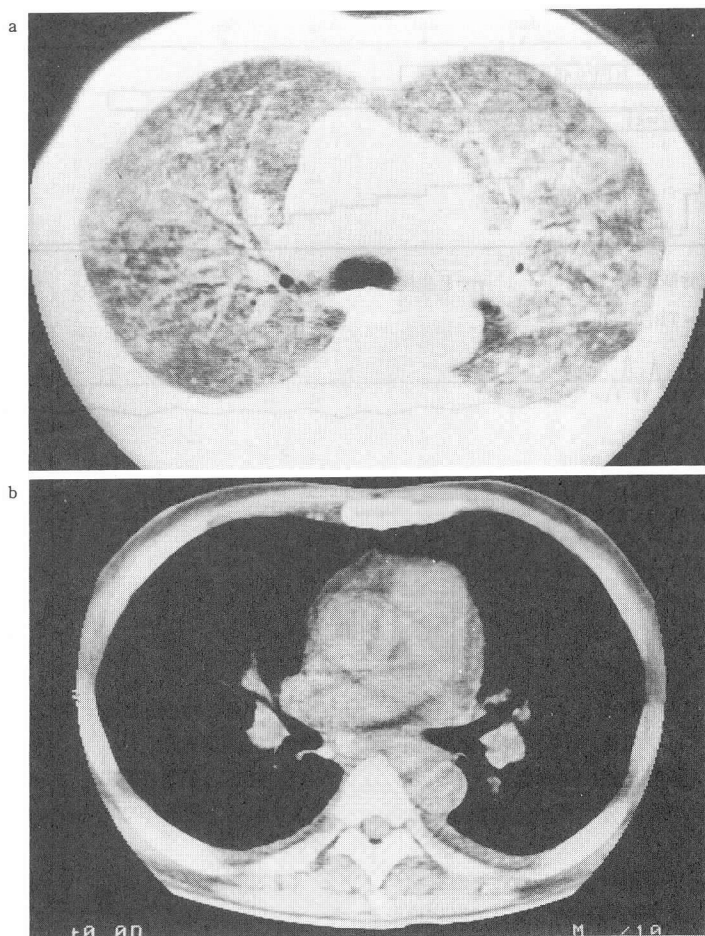


Fig. 2. Computed tomogram of thorax on admission shows an increased lung density and patchy fluffy shadows sparing subpleural areas (a), bilateral pleural effusion and mediastinal lymph node swelling (b).

88mmHg, 脈拍 80/分 (整), 体表リンパ節触知せず, 貧血, 黄疸なし。チアノーゼ, パチ状指なし。心肺雑音聴取せず, 肝脾腫なし。眼底も異常なし。その他特記すべきことなし。

入院時検査所見 (Table 1) では血沈, 白血球数は正常であるが CRP は強陽性, LDH は 4, 5 型優位で上昇しており, トランスアミナーゼも中等度上昇していた。また, ACE, リゾチームも高値を示していた。ツ反は偽陽性, 結核菌は, 喀痰, 胃液ともに陰性であった。

入院時胸部単純レントゲン写真 (Fig. 1) では, 全肺野にびまん性に小粒状影が散在し, 両肺門リンパ節の腫大もみられた。X線 CT 像 (Fig. 2) ではスリガラス状陰影と斑状影および不規則な血管の腫大, 気管支壁の肥厚がみられ, 血管影が不鮮明であった。胸膜直下で

はスリガラス状陰影がややうすくなっていた。縦隔条件でみると縦隔肺門リンパ節の腫大とともにごく少量の胸水がみられた。

入院後経過を示す (Fig. 3)。入院当初より抗生剤投与されるも連日 40°C の発熱が続き, 高度の低酸素血症を呈した。そこで胸部 X 線所見などより過敏性肺臓炎, 急性珪肺症, 悪性リンパ腫, サ症とともに粟粒結核を考え, ステロイドを投与しつつ抗結核剤を使用。ステロイド投与後ただちに解熱し, 炎症反応, 低酸素血症も急速に改善, 胸部 X 線所見も軽快。骨髓穿刺を行ったところ, 類上皮肉芽腫および巨細胞がみられ (Fig. 4a), ステロイド開始後 12 日目に行った TBLB では肉芽腫性病変と肺胞胞隔炎を認めた (Fig. 4b)。

当初病理所見より乾酪壊死はなかったもののサルコイ

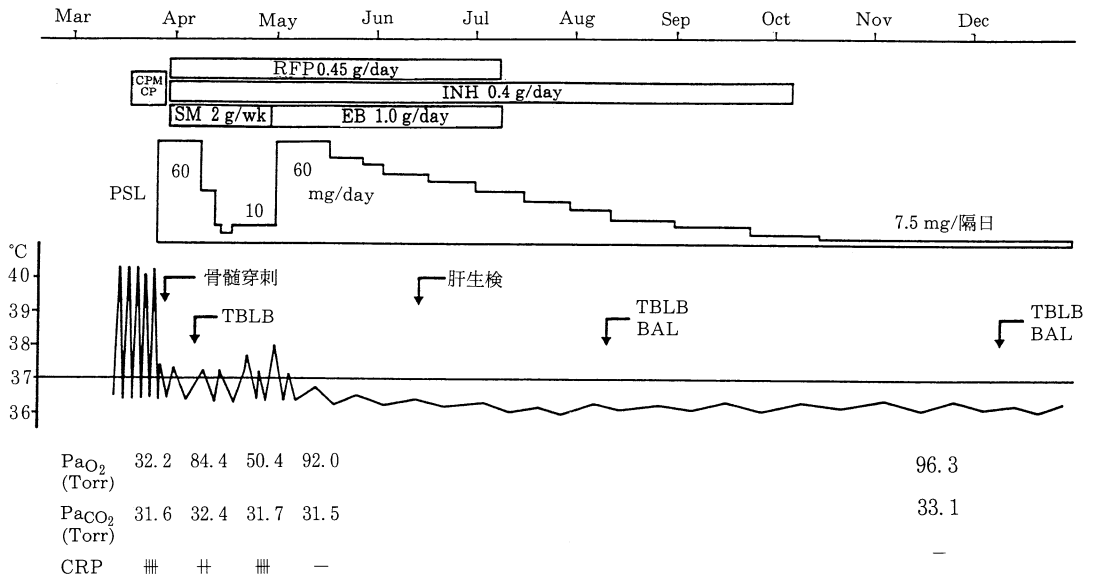


Fig. 3

ドーシスのほか粟粒結核も否定できず、ステロイドを5 mg まで減量したところ再び発熱、動脈血酸素分圧低下、炎症反応の異常および胸部X線所見の悪化 (Fig. 5) がみられた。このためACE, リゾチーム高値などもあわせてサ症と診断した。

ステロイドを60 mg まで再増量としたところ病状は再び改善, 以降漸減した。再増量後約1 ヶ月で肝生検を行ったところ乾酪壊死のない類上皮肉芽腫を認めた (Fig. 4c)。8月になり病状は安定していたため退院し, 外来にてTBLB, 気管支肺胞洗浄 (BAL) 実施。気管支肺胞洗浄液 (BALF) では総細胞数とくにTリンパ球が著増し, リンパ球サブセットではCD8⁺ 細胞が増加していた (Table 2)。

同年11月, 再評価のため筑波大学附属病院へ入院。胸部X線写真では5月24日軽快時でサ症発病以前からみられていた両上肺野の珪肺による変化を残すのみとなっており, 以降は大きな変化はみられなかった。CT像でも血管影が明瞭となり, スリガラス状斑状陰影はほぼ消失, 血管の腫大も軽減していた。さらに縦隔肺門リンパ節腫大もほぼ消失していた (Fig. 6)。ガリウムシンチでは, 全肺野にわたって軽度の集積を認めた (Fig. 7)。ACE, リゾチームは正常に復しており, 動脈血酸素分圧は正常, 呼吸機能検査では軽度拡散能低下を示すのみとなっていた。

再びBALを行ったところ, Tリンパ球の増加は同様であったが, CD4⁺/CD8⁺ 比は4.3となり, サ症に合致した所見を示していた。また, TBLBでは8月, 11

月とも4月の時点と同様に細気管支・血管周囲間質の肉芽腫性病変があり, マッソン体形成および珪肺結節がみられ, 間質の肥厚は軽減していた。その後も外来にて少量ステロイド投与中であるが, 増悪の兆候はみられていない。

考 案

本例は, 軽度の珪肺に合併したサルコイドーシスで, 高熱, 高度の低酸素血症で発症, 胸部X線にてびまん性小粒状影を呈しステロイドによる治療に劇的な反応を示した症例である。

本症例は両肺門・縦隔リンパ節腫大, びまん性小粒状陰影, ACE, リゾチーム高値ならびに肺, 骨髓, 肝の病理組織標本にて非乾酪性類上皮肉芽腫などからサ症と診断されたが, 眼病変, 皮膚病変, 心病変, 高Ca血症などはみられなかった。

鑑別すべき疾患としては, 粟粒結核, 過敏性肺臓炎, 急性塵肺, レンナート型リンパ腫などがある。粟粒結核は類上皮肉芽腫に乾酪壊死がなく, TBLBにて肺胞胞隔炎があること, 一度改善したものが抗結核剤使用中にもかかわらずステロイドの減量で悪化していること, TBLB組織培養や喀痰, 胃液培養で結核菌が証明されないこと, 抗結核剤を中止しステロイドのみを投与しても, まだ胞隔炎の活動性は明らかに残っているにもかかわらず増悪しないことなどより否定できる。過敏性肺臓炎は, 入院後も増悪したこと, 胸水を認めたことなどより除外される。急性塵肺は急性の吸入歴のないこと, レンナー

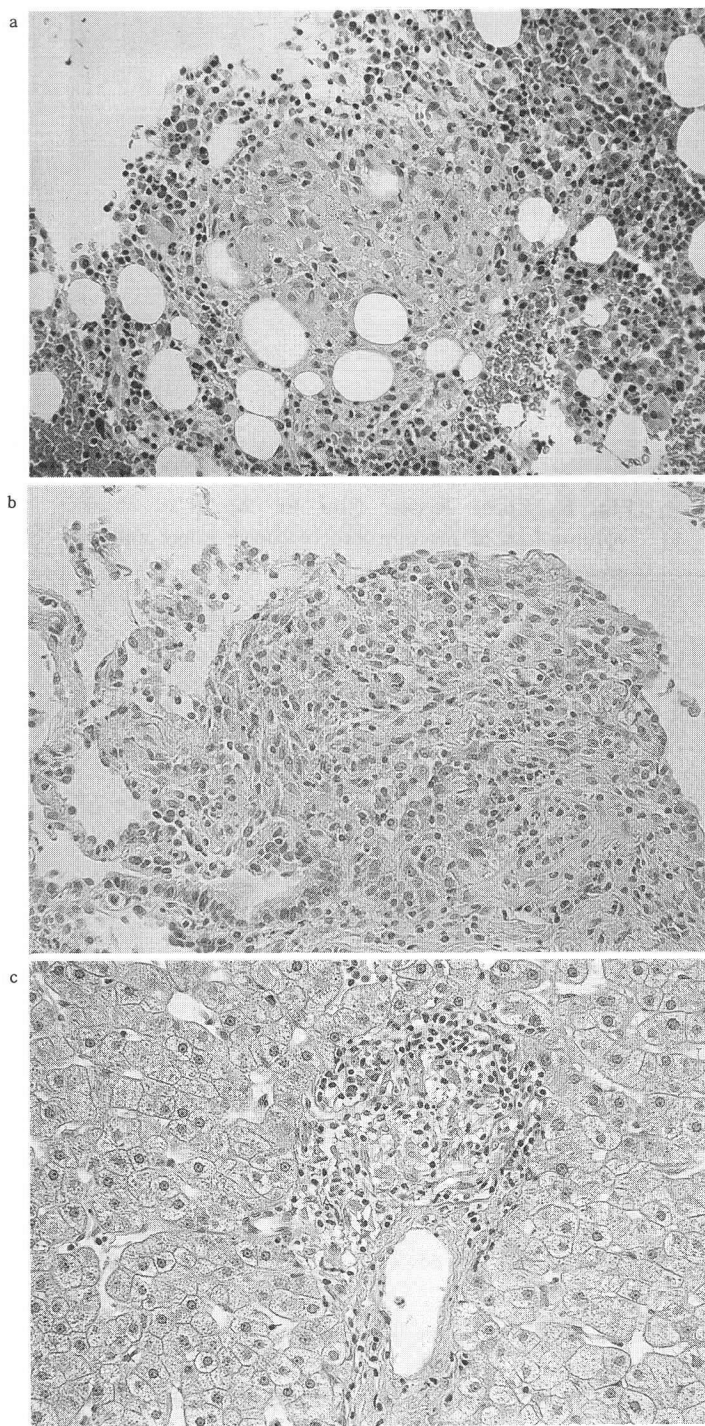


Fig. 4. (a) Non-caseating epithelioid granuloma of the bone marrow, (b) Granuloma around the bronchiole, (c) Granuloma of the Liver.

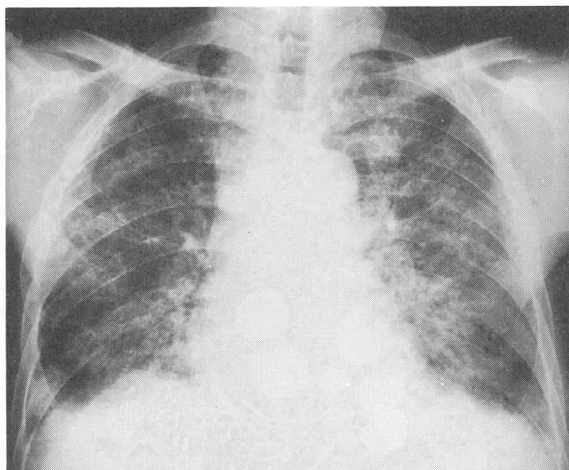


Fig. 5. Chest X-ray film on April 26 shows volume loss of predominantly lower lobes and increased interstitial shadows.

Table 2. BALF Analysis

	10/Aug.	4/Dec.
Total cell count	29.4×10^6	26.2×10^6
Cellular Composition		
Alveolar Macrophage	10.3 %	16.6 %
Lymphocyte	85.8 %	82.9 %
Neutrophil	2.9 %	0.5 %
Eosinophil	0 %	0 %
Mast cell	1.0 %	0 %
Lymphocyte Subpopulation		
T cell	96.5 %	96.7 %
B cell	4.0 %	0.1 %
T Cell Subset		
CD4 ⁺ Cell	43.0 %	78.9 %
CD8 ⁺ Cell	56.7 %	18.3 %
HLA-DR Cell	75.6 %	38.4 %

ト型リンパ腫はTBLB病理組織像や治療に対する反応などで鑑別しうる。

本症例の特徴としては、①急速で激しい臨床経過、②X線CTにて肺門を中心としたスリガラス状陰影を呈したこと、③肝、骨髓にて類上皮肉芽腫が証明されたこと、④病期によりBALでのリンパ球サブセットが変化したこと、⑤珪肺に合併したこと、などである。以下にこれらについて若干の検討をくわえる。

1. 臨床経過について

まず発熱に関してであるが、第6回全国調査では発熱で発症した者は7.0%、泉によれば症状発見のサ症207

例のうち発熱を含む全身症状で発症した者は5.1%であった⁵⁾。伊藤らは、100例のうち11%に⁶⁾、Nolanは75例中41%に発熱をみている⁷⁾。しかし、38°Cをこえる弛張熱を呈した例は、わが国では伊藤ら⁶⁾、中野ら⁸⁾、飯山ら⁹⁾の計3例しか報告されていない。本例を含めた4例中3例が発症時低酸素血症を伴っており、全例でステロイドが著効している。発熱を伴うサ症は関節痛および結節性紅斑を伴うのが一般的であり、欧米の急性発症サ症の典型とされる。しかし、わが国ではこのタイプは少なく、本症例もこれにあてはまらない¹⁰⁾。

次に、低酸素血症についてであるが、発症後長期間経

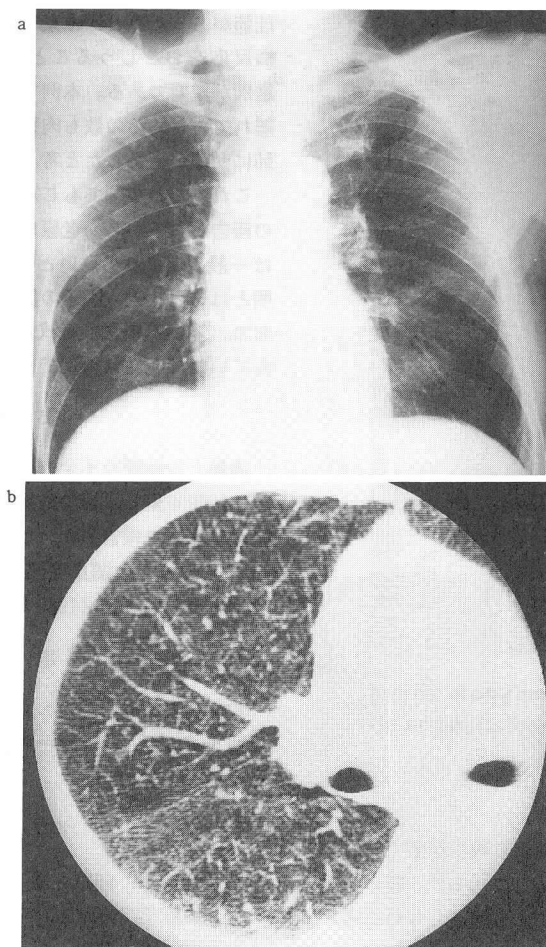


Fig. 6. Chest X-ray film (a) and CT scan (b) on December 5 shows decreased interstitial densities, small nodular shadows and the disappearance of lymph node swelling.

過したサ症症例では、胸部X線写真上Ⅲ期で線維化が強い症例は低酸素血症を来することが知られている。しかし発症時より低酸素血症を呈する症例の報告は少なく、発症時の呼吸器症状のほとんどが咳である¹¹⁾¹⁰⁾。わが国での発症時低酸素血症の報告は、さきの発熱を伴う3例にみられる。

本症例の低酸素血症の原因としては、換気血流不均等、シャント、拡散能低下が考えられ、本症例は病理組織像、CT像より、胞隔炎の程度は強くなく、血管病変が広範であることより換気血流不均等が最も強く関与していると推測される。

2. 画像について

本症例では胸部X線写真ではびまん性小粒状陰影が、CTではスリガラス状陰影と血管影の不規則な腫大など

がおもな所見であった。西村によると、サ症のCT所見としては、(1)気管支壁肥厚像、(2)血管影の不規則な腫脹、(3)大小の結節影、(4)末梢肺野の局所的収縮像、(5)限局性で軽度の肺野濃度上昇、(6)胸膜または胸膜下病変がみられ、(2)が最も頻度の高い所見であるとしている¹¹⁾¹²⁾。

本症例では、(1)(2)も認められたが、主として広範なスリガラス影であった。これは西村の分類する(5)の所見が広範囲に出現したものと考えられる。この像は肺胞中隔および細気管支周囲に密に形成された肉芽腫性病変、およびその周囲の線維化病変の重なりであるとされており、これは本症例のTBLB像とほぼ一致する。しかし、本例のようなCT像を呈したサ症は報告されていない。

3. 肝、骨髓病変について

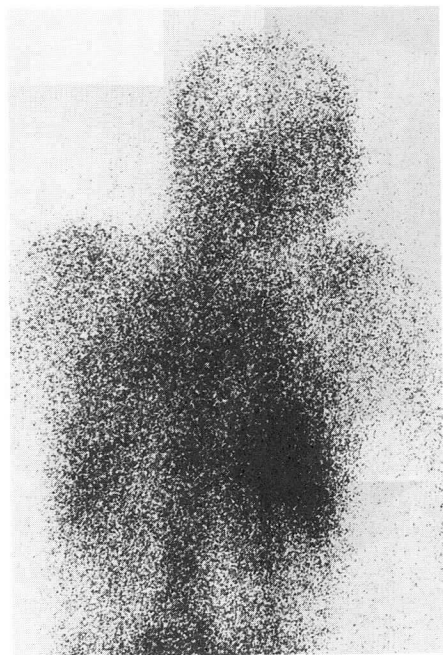


Fig. 7. ^{67}Ga -citrate scintigram shows slightly increased accumulations on bilateral lung fields.

肝脾病変については比較的以前より報告が多く、岩井は剖検例の 61.4% にみられたとしている¹³⁾。肝のサ症については、全身の病勢とは必ずしも関連しないと考えられる¹⁴⁾。

骨髓病変はかつては稀なものとなっていたが¹³⁾¹⁵⁾、本邦では中田らの検討で 14% に肉芽腫をみだしており¹⁶⁾ 欧米の報告と大差はないようである。これら骨髓病変を伴うものはいずれも発病後 3 年以上経過した症例にみられたとしている。

4. BAL について

サ症の BALF 中リンパ球サブセットは一般に、 $\text{CD4}^+/\text{8}^+$ 比は上昇しており、橋本らは活動期の 15 例でこの比は 5.22 ± 2.95 であったとしている¹⁷⁾。また、ステロイド治療や発見後 3 年以上経過した例では、 $\text{CD4}^+/\text{8}^+$ 比は健常者の 1.48 ± 1.14 に近づくものがみられる。

本症例では、活動期に近い時期にこの比が低く、安定期になってから上昇している。羽田らもこの比が同様の経過をとった 1 例を報告している¹⁸⁾ が、病態解明は難しく、今後同様の症例を蓄積して検討する必要がある。いずれにせよ本症例も今後慎重な経過観察をおこなう予定である。

5. 珪肺との合併について

本症例は 8 年前までの 26 年間、石工として働いてお

り、TBLB で珪肺結節も認められているため、軽度の珪肺があったことは確実である。遊離珪酸はサルコイド様反応をおこしうること¹⁹⁾ が知られており、サ症との鑑別が重要である。本例では類上皮肉芽腫が珪肺結節と離れており、その数も肉芽腫が多く、臨床経過からも珪肺にサ症が合併したと考えられる。

これまでわが国でもじん肺患者に合併したサ症は数例の報告があるが、海老原はじん肺患者でのサ症の発症率は一般人口よりも高いと主張している²⁰⁾。サ症は病因不明とはいえ、吸入因子の関与がある可能性が考慮されており、本症例の発症様式および BAL 所見に珪肺が関与していた可能性は否定できない。

ま と め

高熱と急性呼吸不全で発症、胸部 X 線写真上びまん性小粒状影を呈し、粟粒結核と鑑別を要したサ症の 1 例を経験したので報告した。なお、本論文の要旨は第 115 回日本結核病学会関東支部、第 84 回日本胸部疾患学会関東地方会合同学会（1989 年 5 月）にて発表した。

謝 辞

本症例の病理所見につき、格別のご指導をいただいた筑波メディカルセンター病院土井幹雄先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 柳川 洋, 細田 裕, 橋本 勉他: サルコイドーシスの疫学, 臨床医, 7: 1888~1890, 1981.
- 2) 小高 稔, 柳川 洋: 本症の実体, サルコイドーシス, サルコイドーシス研究会編, 319~330, 1979.
- 3) 三上理一郎, 平賀洋明, 四元秀毅: 各科領域からみたサルコイドーシス, サルコイドーシス, サルコイドーシス研究会編, 59~69, 1979.
- 4) 河端美則: サルコイドーシスの胸部 X 線所見, 臨放, 21: 561~571, 1976.
- 5) 泉 孝英: サルコイドーシス 554 例の臨床像と予後, 日胸疾会誌, 25: 998~1004, 1987.
- 6) 伊藤慶夫, 森川 聰, 永井明彦他: 興味ある症例, サルコイドーシス, サルコイドーシス研究会編, 722~725, 1979.
- 7) J. P. Nolan: The Fever of Sarcoidosis, Annals Intern Med, 61: 455~461, 1964.
- 8) 中野義隆, 栗原直嗣, 宮本 修他: 高熱, 好酸球増多をとめない, 広範なスリガラス様陰影を呈して発症したサルコイドーシスの 1 例, 日胸疾会誌, 27: 98~105, 1989.
- 9) 飯山三男, 森川昭広, 坂口雅夫他: 呼吸困難を主訴とした小児サルコイドーシスの一症例, 日胸疾会誌,

- 20 : 902~907, 1982.
- 10) 立花暉夫 : サルコイドーシスの急性発症, 臨床医, 7 : 104~105, 1981.
- 11) 柴山麿樹, 三宅 浩, 後藤雅博他 : 肺サルコイドーシスのX線像と生検像, 臨放, 21 : 13~19, 1976.
- 12) 西村浩一, 泉 孝英, 北市正則他 : サルコイドーシス肺野病変のX線CTによる検討, 日胸疾会誌, 25 : 888~895, 1987.
- 13) 岩井和郎, 立花暉夫, 松井泰夫他 : サルコイドーシス剖検例の統計的・病理学的観察, 日胸疾会誌, 11 : 749~763, 1973.
- 14) 立花暉夫 : 肝脾サルコイドーシス, 臨床医, 7 : 64~65, 1981.
- 15) 鹿内健吉 : 脾および造血器の病変, サルコイドーシス, サルコイドーシス研究会編, 167~175, 1979.
- 16) 中田安成, 小林洋三, 岸 俊行他 : サルコイドーシスの骨髓異常の検討, 日胸疾会誌, 21 : 738~743, 1983.
- 17) 橋本圭司 : サルコイドーシスにおけるBALF中のリンパ球サブセットに関する検討, 日胸疾会誌, 24 : 218~229, 1986.
- 18) 羽田 均, 山口悦郎, 岡崎 望他 : 気管支肺胞洗浄液中, CD8 陽性Tリンパ球が優位であったサルコイドーシスの1例, 日胸疾会誌, 27 : 367~372, 1989.
- 19) 北郷 修 : サルコイド様反応, サルコイドーシス, サルコイドーシス研究会編, 515~519, 1979.
- 20) 海老原勇 : じん肺にみられる自己免疫疾患に関する臨床研究, 労働科学, 58 : 329~341, 1982.