顎下リンパ節腫脹が診断の契機となったサルコイドーシスの1例

君塚幸子・岡本喜之・青木伸二郎・大村 進

A case of sarcoidosis associated with submandibular lymphadenopathy

KIMIZUKA Sachiko · OKAMOTO Yoshiyuki · AOKI Shinjiro · OMURA Susumu

Abstract: Sarcoidosis is a systemic disease of unknown etiology characterized pathologically by noncaseating epithelioid cell granulomas affecting any organ. It is often associated with bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary infiltration, and skin or eye lesions. We report a case of sarcoidosis with submandibular lymphadenopathy.

The patient was a 28-year-old woman who presented with a left submandibular painless nodule. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a submandibular mass with low intensity on T-1 weighted images and high intensity on T-2 weighted images. Under general anesthesia, resection of the lesion was performed. Histologically the specimen consisted of numerous noncaseating epithelioid cell granulomas. The histological diagnosis was sarcoidosis, and additional examinations were conducted. Ga-67 scintigraphy bilaterally showed increased uptake in the lacrimal glands, parotid glands, and hilar lymph nodes. Bilateral hilar lymphadenopathy was confirmed on thoracic CT scanning, and bilateral swelling of the parotid gland was confirmed on MRI. The results of the tuberculin skin test were negative, and the serum levels of angiotensin-converting enzymes and γ -globulin were increased. These findings supported the histological diagnosis. Because the patient was asymptomatic, only careful follow-up was continued, without treatment. During 24 months of follow-up, bilateral swelling of the parotid gland gradually decreased, and abnormal uptake of Ga-67 disappeared in all lesions.

Key words: sarcoidosis (サルコイドーシス), lymphadenopathy (リンパ節腫脹), submandibular lymph node (顎下リンパ節), parotid gland swelling (耳下腺腫脹)

緒 言

サルコイドーシスは、多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の疾患で、両側肺門部リンパ節腫脹をはじめとした肺病変、眼病変、皮膚病変を伴うことが多い。今回われわれは、左顎下部の無痛性腫脹が診断の契機となり、サルコイドーシスと診断されたまれな1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：28歳、女性。

初 診：2007年2月。

主 訴：左顎下部の腫脹。

既往歴：2歳から色素性母斑に対して数回の手術歴があった。20歳から脂肪肝のため食事療法を行っていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006年9月より左顎下部の腫脹を自覚し、近歯科および内科を受診したが、診断がつかず経過観察されていた。3か月を経過しても腫脹が改善しないため、某病院口腔外科を経て、2007年2月精査加療を目的に当科へ紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格は中等度でやや肥満、栄養状態良好で、全身に色素性母斑を認めた。

口腔外所見：顔貌は非対称で、左顎下部が腫脹し、30×40mm大の比較的境界明瞭な無痛性の腫瘤を触知した(写真1)。腫瘤は弾性硬で、圧痛は認めなかった。

口腔内所見：特記事項なし。

横浜市立大学附属市民総合医療センター歯科・口腔外科・矯正歯科

(主任：大村 進准教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Medical Center (Chief: Associate Prof. OMURA Susumu)

受付日：2008年9月3日

採択日：2009年6月23日

写真1 初診時顔貌

顔貌は左右非対称で、左顎下部 30 × 40mm 大の比較的境界明瞭な腫脹を認める (矢印)。弾性硬で、自発痛や圧痛は認めない。

写真2 MRI 像 (A: T1 強調像, B: T2 強調像)

左顎下腺外側に T1 強調像 (A) で低信号, T2 強調像 (B) でやや不均一な高信号を呈する類円形の腫瘍が複数集まり多房性の腫瘍を形成している。

検査所見: 血清生化学検査で軽度の AST, ALT の上昇を認めた。呼吸機能検査は % VC 96.0 %, FEV1 % (G) 87.9 と正常範囲内であった。

画像所見: MRI 像で病変は左顎下腺外側に位置し、類円形の腫瘍が複数集合して一つの腫瘍を形成していた。腫瘍は T1 強調像で低信号, T2 強調像でやや不均一な高信号を呈していた (写真2)。胸部単純 X 線写真に特記事項は認めなかった。

臨床診断: 左顎下部腫瘍の疑い。

処置および経過: 腫瘍の境界は明瞭で全切除は比較的容易と考えられ、また部分的な生検による癒痕形成や被膜の損傷も考慮し、生検を兼ねて 2007 年 4 月全身麻酔下に左顎下部腫瘍切除術を施行した。下顎骨下縁のやや下方に 5cm の皮膚切開を加えたところ、広頸筋の直下で顎下腺上に薄い線維性被膜に覆われた境界明瞭、弾性硬、多房性の腫瘍を認めた。顎下腺や周囲組織との癒着はなく、一塊として腫瘍を切除した (写真3A)。

摘出標本所見: 直径 20mm 大の腫瘍が複数個連なり、47 × 22mm 大の腫瘍を形成していた。剖面は淡黄色、充実性であった (写真3B)。

病理組織学的所見: 検体は薄い結合組織に被覆され、一部の腫瘍には過形成のリンパ濾胞が残存しリンパ節と考えられたが、大部分は類上皮細胞より成る肉芽腫によって占められていた。肉芽腫を構成する無数の結節は比較的大きさが均等で、接合しても融合傾向や壊死は認めず、部位によっては巨細胞や Schaumann 小体が認められるなど、典型的なサルコイド病変の特徴を有していた (写真4A, B)。

病理組織学的診断: サルコイドーシス。

病理組織学的にサルコイドーシスと診断されたことから、他部位病変の確認をするため追加検査を行った。ツベルクリン反応は陰性で、血清アンギオテンシン変換酵素 (ACE) は 24.3 (IU/L), γグロブリン分画は 20.4 (%) と上昇を認めた。全身ガリウムシンチグラフィでは涙腺、耳下腺、両側肺門および縦隔リンパ節への RI の集積像を認め (写真5A)、胸部 CT でも両側肺門リンパ節の腫大を確認できた (写真5B)。これらの結果から、本症例はサルコイドーシスと確定診断された。また両側耳下腺に RI の集積を認めたため、術前の MRI 像を精査しなおしたところ、耳下腺の内部にも T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号を示す領域が斑紋状に散在していた (写真6A, B)。呼吸機能検査に異常はなく、喀痰培養でも有意な一般細菌や抗酸菌は検出されなかった。心電図、心エコー、ホルター心電図はいずれも異常は認めなかった。皮膚科、眼科の診察を受けたが、サルコイドーシスに関連した異常は認められなかった。

確定診断後は治療の対象となる自覚、他覚症状がなかったため、当科を含め循環器、呼吸器内科、皮膚科、眼科において経過観察を行った。その結果両側の耳下腺腫脹は次第に消退し、術後約 1 年後の全身ガリウムシンチグラフィでは耳下腺を含め、涙腺、両側肺門および縦隔リンパ節への RI の集積も消失した (写真7)。術後 2 年が経過した現在、顎下部腫脹を含めサルコイドーシスの再発は認めていない。

写真3 術中 (A) と切除標本 (B)

A：顎下腺上に線維性被膜に覆われた境界明瞭，弾性硬，多房性の腫瘍を認める．直径 20mm 大の腫瘍が複数個連なり，47 × 22mm 大の腫瘍を形成している．
B：断面は淡黄色，充実性である．

考 察

サルコイドーシスは，全身の諸臓器に非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫を形成して多彩な症状を呈する原因不明の疾患である．

2006 年における本邦のサルコイドーシスの診断基準¹⁾には組織診断群と臨床診断群が定められている．組織診断群は一臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，かつ①他の臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めるか，②他の臓器で「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」があるか，③検査所見 6 項目（両側肺門リンパ節腫脹，血清 ACE 活性高値，ツベルクリン反応陰性，全身ガリウムシンチグラフィにおける著明な集積所見，気管支肺洗浄検査でリンパ節増加または CD4/8 比高値，血清あるいは尿中カルシウム高値）のうち，2 項目以上を認める場合と定められている．本症例は摘出標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，かつ検査所見 6 項目のうち 4 項目（両側肺門リンパ節腫脹，血清 ACE 活性高値，ツベルクリン反応陰性，全身ガリウムシンチグラフィにおける著明な集積所見）を満たし組織診断群に該当する．

サルコイドーシスの病変が肺実質に及ぶ症例では，①呼

写真4 病理組織像

腫瘍は融合傾向が目立たない多数の類上皮細胞肉芽腫より成る．個々の結節の大きさはほぼ均等で接合しても融合傾向はなく内部に壊死も認めない．

A：弱拡大 (HE 染色，対物 10 倍)

B：強拡大 (HE 染色，対物 40 倍)

巨細胞や (矢印)，シャーマン小体 (矢頭) を認める．

吸機能検査で % VC, DLco, PaO₂ の低下，②気管支鏡検査で網目状毛細血管怒張，結節，気管支肺胞洗浄液内の総細胞数，リンパ球の増加，CD4/8 上昇，③胸腔鏡検査で，胸膜肥厚，胸水などをそれぞれ認めるとされている²⁾．本症例では呼吸機能に異常は認められず，当院呼吸器科の診察の時点ですでにサルコイドーシスの確定診断がついていたことに加え，呼吸器の自覚症状はなく，単純 X 線検査や CT 検査でも肺実質に病変がなかったため，肺に関する詳細な追加検査は施行しなかった．眼病変は最も頻度の高い胸郭外病変であるが，当院眼科の診察では異常を認めなかった．患者は過去に色素性母斑に対する手術歴を有していたが，皮膚科診察ではサルコイドーシスの皮膚病変との関連は否定された．

写真5 ガリウムシンチグラム (A) と胸部 CT (B)

A：涙腺，耳下腺，両側肺門および縦隔リンパ節への RI の集積像を認める。

B：両側肺門リンパ節の腫大を認める。

心病変による伝導障害，心筋障害は進行に伴って生命予後が不良の原因となるが，心電図，心エコー，ホルター心電図に異常を認めなかった。その他，関節，骨，脾臓，筋肉，腎臓，胃などにも症状が出現することもあるが，いずれも異常を認めなかった。

第8回全国サルコイドーシス実態調査³⁾によると，自覚症状はなく検診時に胸部X線写真から発見される症例の27%を除くと，日本人サルコイドーシスの初発症状は，霧視，視力低下など目に関する症状が38.9%と最も多く，皮疹13.8%，咳12.5%，さらには全身倦怠7.2%や発熱5.8%が続く。初発症状として耳下腺や顎下腺腫脹が出現し，診断の契機になった症例は，国外で Aggarwal ら⁴⁾，Vairaktaris ら⁵⁾，Ohtsuka ら⁶⁾ の報告が散見されるのみである。

表在性のリンパ節腫脹は，国内の実態調査³⁾で7.7%に認められるが，そのうち顎下リンパ節の罹患頻度は明らかでない。Yanardag ら⁷⁾によれば，546症例のサルコイドーシス患者の79症例(14%)に表在リンパ節の腫脹を認め，

写真6 耳下腺 MRI 像 (A：T1 強調像，B：T2 強調像)

耳下腺の内部には T1 強調像 (A) で低信号，T2 強調像 (B) で高信号を示す領域が斑紋状に散在している。

写真7 術後1年経過時のガリウムシンチグラム

涙腺，耳下腺，両側肺門および縦隔リンパ節への RI の集積は消失している。

内訳は頸部リンパ節が21例と最も多く，鎖骨上窩20例，鼠径部11例で，顎下リンパ節は2例(0.3%)のみであったと報告されている。初発症状として顎下リンパ節腫脹を来すことは，本邦で戸来ら⁸⁾の報告を認めるのみで極めてまれと思われる。本例の顎下リンパ節腫脹が初発症状か否かの確認は困難と思われるが，霧視や皮疹，咳，発熱などの症状はなく，自覚的には顎下リンパ節腫脹が唯一の症状であったことから，全国実態調査³⁾に準ずれば初発症状に相当すると考えられた。

サルコイドーシスはまれに口腔内にも病変が出現することから口腔内に関しても十分な観察が必要と思われる。典型例では，正常粘膜に被覆され，無痛性の境界明瞭な硬い

腫瘤を形成することが報告されている⁹⁾。本例では経過観察中に口腔内病変が出現することはなかった。

本症例の臨床診断は顎下部腫瘍の疑いとしサルコイドーシスを想定することはできなかった。本例のような頭頸部の腫瘍性病変に対しては、切除生検による癒痕形成や被膜の損傷を避ける意味で Fine-needle aspiration biopsy (FNA) が施行される機会が多く、サルコイドーシスに対しても FNA が有効であったとの報告がある⁴⁾。本例において術前に FNA が施行されなかったことは今後の反省点と思われる。

両側性の耳下腺腫脹に関しては患者が肥満体型で、しかも両側性に腫脹して左右差がなかったために、当初は腫脹として認識することができなかった。術前に全身ガリウムシンチグラフィを施行していれば、胸郭内病変、耳下腺、涙腺腫脹も明らかとなり、鑑別診断に有用であったと思われる。

サルコイド病変の MRI 所見は非特異的で¹⁰⁾、可能な限り生検等によって病理組織診断を得ることが勧められている。しかし、中枢神経では生検が困難なため、診断に MRI が広く使用され、折津¹¹⁾ は T1 強調像で低信号域、T2 強調像で高信号域として描出されると報告している。本症例の MRI においても腫大したリンパ節は T1 強調像で低信号、T2 強調像でやや不均一な高信号を呈していた。また、ガリウムシンチグラフィ陽性で腫大した両側耳下腺内部にも T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示す領域が斑紋状に散在していたことから、耳下腺内にもサルコイド病変が存在することが推測できた。しかしリンパ節や耳下腺サルコイドーシスの MRI 所見に関する詳細な報告はなく、今後さらに症例の積み重ねが必要と思われた。

サルコイドーシスのリンパ節の病理組織所見は、病期によって若干異なり¹²⁾、初期には特徴的な類上皮細胞性の肉芽腫は認めず、洞内組織球症を認めるのみで、次第に皮質領域に類上皮細胞を主体とする小結節が出現し、最盛期ではリンパ濾胞は消失してリンパ節全域が類上皮細胞より成る肉芽腫に置き換わる。この肉芽腫は内部に壊死がほとんど認められず、個々の結節は大きさが比較的均等で、接合することはあっても結核のように融合して大きな結節を形成することはないなどの特徴を有している。末期では肉芽腫内に膠原線維が増加して肉芽腫の輪郭は不明瞭となり、やがてリンパ節全体が線維化、硝子化に陥る¹³⁾。本例では一部に過形成のリンパ濾胞が残存しているものの、リンパ節はほぼ全体が典型的な肉芽腫に置換されており、病期としては最盛期に属すると考えられた。

サルコイドーシスは原因不明の疾患で治療方法は確立さ

れていない。治療の第一選択は副腎皮質ホルモンの投与であるが、日本人では自然寛解例が多く、不適切な治療は逆に寛解を遅らせる可能性があるため、治療開始については十分な検討が必要とされている¹⁴⁾。一般に発見後 3 から 6 か月は注意深く経過観察を行い、肺や心機能の悪化、障害を伴う中枢神経病変、美容上問題となる皮膚病変などが治療の適応となる。本症例では腫瘤の切除後に治療の対象となる自覚、他覚症状がなかったために経過観察を行ったところ、約 1 年で涙腺、耳下腺、両側肺門および縦隔リンパ節へのガリウムの集積はすべて消失した。2 年経過し、顎下部腫脹の再燃もなく、自然寛解と考えられた。

引用文献

- 1) 津田富康：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引きー 2006. 日本サルコイドーシス会誌 27: 89-102 2007.
- 2) 中田安成：サルコイドーシスの概念、診断基準. 日本臨床 60: 1673-1678 2002.
- 3) 平賀洋明：第 8 回全国サルコイドーシス実態調査成績. 日本サルコイドーシス会誌 13: 3-7 1994.
- 4) Aggarwal, A.P., Jayaram, G., et al.: Sarcoidosis diagnosed on fine-needle aspiration cytology of salivary glands. Diagn Cytopathol 5: 289-292 1989.
- 5) Vairaktaris, E., Vassiliou, S., et al.: Salivary gland manifestations of sarcoidosis: Report of three cases. J Oral Maxillofac Surg 63: 1016-1021 2005.
- 6) Ohtsuka, S., Yanadori, A., et al.: Sarcoidosis with giant parotomegaly. CUTIS 68: 199-200 2001.
- 7) Yanardag, H., Caner, M., et al.: Diagnostic value of peripheral lymph node biopsy in sarcoidosis: A report of 67 cases. Can Respir J 14: 209-211 2007.
- 8) 戸来依子, 原 丈介, 他：顎下リンパ節腫脹を初発症状とし、多彩な病変を呈したサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 43: 401-415 2005.
- 9) Kasamatsu, A., Kanazawa, H., et al.: Oral sarcoidosis: Report of a case and review of literature. J Oral Maxillofac Surg 65: 1256-1259 2007.
- 10) 宗玄圭司, 松本武格, 他：Heerfordt 症候群不全型から中枢神経サルコイドーシスに進展した 1 例. 日サ会誌 26: 45-50 2006.
- 11) 折津 愈：神経サルコイドーシスの診断と治療. 日胸 62: 608-615 2003.
- 12) 布施裕輔, 平賀洋明, 他：サルコイドリンパ節 312 例の組織学的解析から. 日本臨床 33: 1544-1548 1975.
- 13) 高橋睦夫, 石原得博：サルコイドーシス. 病理と臨床 12: 395-398 1994.
- 14) 杉崎勝教, 津田富康：さまざまなびまん性肺疾患の今日的診療ーサルコイドーシスの診断, 治療ガイドライン. 内科 99: 251-255 2007.