表在性リンパ節腫脹を認め結核との鑑別を要したサルコイドーシスの1例

重原克則^{1, 6)}, 森 勇樹²⁾, 四十坊典晴³⁾, 市村志保³⁾, 伊藤峰幸³⁾, 佐々木真由美⁴⁾, 佐々木純⁵⁾, 小池祐史⁵⁾, 平賀洋明³⁾

【要旨】

症例は24歳男性。発熱と頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹を認め、2004年11月に某医に入院した。頸部リンパ節生検にて類上皮細胞性肉芽腫を認め、結核性リンパ節炎を疑われ他院に転院した。再度同部位より生検し、同様の病理像を認めたが、結核菌は検出されなかった。抗結核薬（HRE）を投与されたが、改善なくサルコイドーシスの可能性も考慮されて、2005年2月当院転院となった。表在性リンパ節腫脹のほか、胸部CTで縦隔および両側肺門のリンパ節腫大があり、Gaシンチグラフィーで全身のリンパ節に取り込みを認めた。前医での生検リンパ節標本を取り寄せ、Ziehl-Neelsen染色と抗BCG抗体による免疫染色、およびQFTを実施したところすべて陰性であり、サルコイドーシスと診断した。プレドニゾロンの経口投与で改善を認めた。

〔日サ会誌 2011; 31: 19-23〕

キーワード：サルコイドーシス，結核，pAbBCG抗体，クオンティフェロン，表在リンパ節

A Case of Sarcoidosis with Superficial Lymphadenopathy Difficult to be Differentiated from Tuberculosis

Katsunori Shigehara^{1, 6)}, Yuki Mori²⁾, Noriharu Shijubo³⁾, Shiho Ichimura³⁾, Takayuki Ito³⁾, Mayumi Sasaki⁴⁾, Jun Sasaki⁵⁾, Yuji Koike⁵⁾, Youmei Hiraga³⁾

Keywords: sarcoidosis, tuberculosis, pAbBCG antibody, QFT, superficial lymph node

はじめに

従来より、サルコイドーシスのリンパ節と結核性リンパ節炎は組織学的に類似しているため、鑑別を要することがしばしばあった。また、最近、結核に関してインターフェロンγアッセイ（QuantiFERON[®]、以下QFT）がBCG接種国である我が国において、結核感染の有用な指標となっている。今回、結核菌を特異的に認識するポリクローナル抗BCG抗体（pAbBCG

抗体¹⁾）とQFTが結核との鑑別に有用であった全身性リンパ節腫脹を呈したサルコイドーシスの1例を経験したので報告する。

症例呈示

- 患者：24歳，男性
- 主訴：発熱・リンパ節腫脹
- 現病歴：2004年1月頃より左上腕内側に腫瘤を自

1) 札幌呼吸器科病院
2) 北海道社会事業協会帯広病院 呼吸器内科
3) JR札幌病院 呼吸器内科
4) 同 病理部
5) 同 検査部
6) 同 (前) 感染予防科

1) Sapporo Respiratory Hospital
2) Hokkaido Social Work Association Obihiro Hospital, Department of Third Internal Medicine
3) JR Sapporo Hospital, Department of Respiratory Medicine
4) ditto Department of Pathology
5) ditto Clinical Laboratory
6) ditto (prior) Department of Infection Control and Prevention

著者連絡先：重原克則（しげはら かつのり）
〒003-0021 北海道札幌市白石区栄通3丁目3-35
札幌呼吸器科病院
E-mail: sigehara@lake.ocn.ne.jp

覚するも放置。同年11月末頃より頸部、腋窩および鼠径部の表在性リンパ節腫脹と発熱を認め近医受診、精査のため入院。12月の頸部リンパ節生検で結核性リンパ節炎を疑われ、他の医療機関に転院し、同月に再度リンパ節生検を実施。病理組織学的に中心性壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫を多数認めたが、Ziehl-Neelsen染色および生検組織の結核菌PCRも陰性であった。生検リンパ節の培養結果判明に時間を要するため、12月22日より抗結核薬（HRE）による治療を開始し。化学療法開始から4週間経過後、全身リンパ節の明らかな変化は認められず、むしろ頸部リンパ節の増大を認め抗酸菌培養も陰性であったため、サルコイドーシスの可能性を考慮し2005年2月、当院紹介入院となった。

●既往歴：小児喘息

●家族歴：特記事項なし

●喫煙歴、飲酒歴：8本／日、8年間。飲酒は機会飲酒

●現症：身長171 cm、体重77 kg、血圧126/68 mmHg、体温37.5℃。頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節を触知。心音、呼吸音に異常を認めず、腹部および神経学的に異常を認めず。両側の上腕内側に腫瘤を触知した。

●入院時検査所見（Table 1）： γ -GTP、ACE、リゾチーム、IgGの上昇を認めた。気管支肺胞洗浄液では、CD4優位の所見を認めた。ツベルクリン反応は5×6 mm（発赤径）と陰性であった。

●画像所見：当科初診時の胸部X線で、両側肺門部リンパ節腫脹を認めた（Figure 1）。胸部CTでは縦

隔、両側肺門部リンパ節の腫脹を認めた（Figure 2）。また、腹部CTでは肝脾腫を認めた。続いて施行した⁶⁷Gaシンチグラムでは、全身のリンパ節と両側耳下腺に集積を認めた（Figure 3）。

以上の結果より、サルコイドーシスを疑い、前医療機関でのリンパ節生検標本を取り寄せ検討した。生検リンパ節に巨細胞を含む類上皮細胞肉芽腫が多数認められその内部は中心性壊死を伴っていた（Figure 4）。結核性病変との鑑別のため、再度、生検リンパ節のZiehl-Neelsen染色およびポリクローナル抗BCG抗体（Anti-mycobacterium bacilli Calmette-Guérin polyclonal antibody, pAbBCG抗体）による免疫染色を施行した。Ziehl-Neelsen染色およびpAbBCG抗体染色はいずれも陰性であった（Figure 5a, b）。

以上の各種検査所見では結核でなくサルコイドーシスを強く示唆するものであったが、さらに、結核感染を否定する目的でQFT-TB 2Gを施行した。なお、本症例で用いたQFTは、QFT-TB2Gの治験時期に用いたものである。early secretory antigen target-6（ESAT-6）とculture filtrate protein-10（CFP-10）に対する反応は陰性で、結核感染は否定的であった。

以上より、本症例は全身性リンパ節腫脹を伴うstage Iのサルコイドーシスと診断し、プレドニゾロン1日量30 mg内服による治療を開始した。その後、発熱、全身性リンパ節腫脹と胸部X線上の改善を認め、8週間継続した。

Table 1. 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		BAL examination	
WBC	4400 /mL	TP	7.4 g/dL	total cell	1.7×10^5 /mL
RBC	466×10^4 /mL	AST	41 IU/L	PAM	87 %
Hb	15.0 g/dL	ALT	46 IU/L	Ly	13 %
Ht	43.3 %	ALP	226 IU/L	Seg	0 %
PLT	23.3×10^4 /mL	γ -GTP	126 IU/L	Eos	0 %
		ZTT	17.9 IU/L	CD4	80 %
		BUN	9.3 mg/dL	CD8	12.1 %
		Cr	0.81 mg/dL	CD4/8	6.61
		ACE	42.6 U/mL		
		lysozyme	20.4 m/mL		
		IgG	1,930 mg/dL		
		IgA	205 mg/dL		
		IgM	35 mg/dL

Figure 1. 胸部単純X線像（入院時）
右側縦隔陰影の拡大と両側肺門のリンパ節腫大および左下肺野に斑状影を認めた。

Figure 2. 胸部CT像（入院時）
縦隔および両側肺門のリンパ節腫大を認めた

Figure 3. ^{67}Ga シンチグラム
肺門、縦隔のほか、全身のリンパ節に一致する部位と耳下腺および両側上腕に取り込みを認めた。

Figure 4. 頸部リンパ節生検組織（×100倍）
巨細胞と壊死を認める類上皮細胞肉芽腫を認めた。

Figure 5. 抗ポリクローナルBCG抗体 (pAbBCG抗体)染色 (×400倍)
a) 患者頸部リンパ節生検組織 (pAbBCG抗体免疫染色)
d) 陽性コントロール (肺結核, pAbBCG抗体免疫染色)

考察

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、リンパ節に病変を認めることは多い。類上皮細胞を形成する疾患としては他に結核、真菌、原虫、寄生虫などによる感染性肉芽腫のほか、ベリリウム肺ではサルコイドーシスに類似した肉芽腫が間質に広く分布する。特に、結核性リンパ節炎は病理組織所見のみではサルコイドーシスとの鑑別に難渋することもある。日本ではサルコイドーシス病因としての*Propionibacterium acnes*の関与を江石ら^{2,3)}が報告しているが、欧米では、サルコイドーシスの病因として結核菌の関与が以前より検討されている⁴⁾。結核菌由来の蛋白質やサルコイドーシスの肉芽腫性病変における結核菌の存在をpolymerase chain reaction (PCR)で指摘した報告も散在する^{5,6)}。しかしながら、結核肉芽腫の組織像とサルコイドーシスのそれでは、いくつかの違いはあるが正確な鑑別が難しいことがある。今回の症例では、生検リンパ節に中心性壊死を伴っていた。結核病巣ではしばしば中心部に乾酪性壊死を伴うが、サルコイドーシス患者の肉芽腫でも中心性壊死が認められることがある。布施ら⁷⁾は、312例のサルコイドリンパ節を病理組織学的に解析し、19%の頻度で結節中心壊死を認めたと報告している。サルコイドーシスの肉芽腫壊死巣には変性リンパ球と巨細胞を認めることが多く、好中球浸潤がないのが特徴と述べており、結核病巣の壊死とは明らかにことなるが、時に鑑別に苦慮する可能性は否定できない。今回、我々が用いたpAb-BCG抗体は、*M. bovis* BCGに対するポリクローナル

抗体で、病巣マクロファージ内外の結核菌をZiehl-Neelsen染色よりも少数で染色でき、また、結核菌由来蛋白質も染色可能である。そのため、結核組織の染色において感度は高く、正確な局在を示す^{1,8)}。今回の症例では生検リンパ節での染色では陰性であり、結核は否定的であった。今後、肉芽腫性疾患の病理組織で結核との鑑別を必要とする場合に活用できる可能性がある。

近年、結核菌の全ゲノムが明らかになり、また、ヒト型結核菌に特異的に存在する蛋白質が同定されている。その中に、ESAT-6とCFP-10があり、ヒトに対して免疫原性を有する⁹⁾。これらの蛋白質を刺激抗原として用い患者全血と反応させ、産生されたIFN γ 量から結核感染を診断する方法がQFTである¹⁰⁾。(厳密には、ESAT-6とCFP-10は病原性*M. bovis*および*M. africanum*からも分泌される。また、非結核性抗酸菌では*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. gastri*および*M. leprae*から分泌される。) ESAT-6とCFP-10はBCG菌には存在せず、BCG接種を施行している本邦で有用性が高く普及してきている。本症例は未だQFTが一般に実施不可能であった時期に当病院で施行され、結果は陰性であり、結核感染は否定的であった。本邦の結核症例のQFTに関する報告では感度89%、特異度98%である¹¹⁾。QFTは既結核罹患患者に一部陽性を示すことがあるが、大森の推定によると本邦の若年層はほぼ結核に感染しておらず、結核推定既感染率では20歳代では2.4%であり¹²⁾、QFTの陽性率は1%未満である¹³⁾。

今回の症例は初診時より、明らかに両側肺門リンパ

節腫大があることから、結核症よりはサルコイドーシスと診断するのが妥当と思われる。サルコイドーシスでは表在性にリンパ節腫脹を示す症例は決して少なくはない。Rizzatoら¹⁴⁾はサルコイドーシスの11.7%に認めたと報告している。表在性リンパ節腫脹を認めた時にはリンパ増殖性疾患や結核等の感染症の他に、サルコイドーシスの可能性も考慮しておかなければならない。

結論

今回、結核性リンパ節炎との鑑別を要したサルコイドーシスの一例を経験した。

リンパ節にみられる類上皮細胞肉芽腫は多くの疾患で認められるため、その鑑別が重要となる。抗BCG抗体は結核菌に特異的に反応する抗体であり、結核との鑑別に有用であった。また、インターフェロングammaアッセイ (QuantiFERON[®]) も結核症とサルコイドーシスの鑑別が難しい場合に有用な補助診断の一つになると考えられた。

引用文献

- 1) Ulrichs T, Lefmann M, Reich M, et al: Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl-Neelsen-negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue. J Pathol 2005; 205 (5): 633-640.
- 2) Ishige I, Usui Y, Takeruma T et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354 (9173): 120-123.
- 3) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al: *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. J Pathol 2002; 98: 541-547.
- 4) Kent DC, Houk VN, Elliot RC, et al: The definitive evaluation of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1970; 101: 721-727.
- 5) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med 2005; 201: 755-767.
- 6) Fidler HM, Rook GA, Johnson NM, et al: Mycobacterium tuberculosis DNA in tissue affected by sarcoidosis. BMJ 1993; 306: 546-549.
- 7) 布施裕輔, 平賀洋明, 泉 孝英: サルコイドリンパ節312例の組織学的解析から. 日本臨床 1975; 33 (4): 1544-1548.
- 8) Ulrichs T, Kosmiadi GA, Jörg S, et al: Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma. J Infect Dis 2005; 192: 89-97.
- 9) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al: A mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). Microbiology 1998; 144: 3195-3203.
- 10) van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, et al: Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 155-160.
- 11) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al: Specific detection of tuberculosis infection. An interferon-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 59-64.
- 12) 大森正子: 結核既感染者数の推計. 結核予防会結核研究所疫学情報センター 2009.
- 13) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 10: 21-25.
- 14) Rizzato G, Montemurro L: The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 71-80.