肺結核が併発し結核性腹膜炎と鑑別困難であった 腹膜サルコイドーシスの1例

蓮尾由貴¹⁾, 中尾彰宏²⁾, 久富充郎¹⁾, 河合秀樹³⁾, 山中秀高⁴⁾, 荒川大吾¹⁾, 小林都仁夫¹⁾,
前村幸輔¹⁾, 住田 敦²⁾, 小川知美²⁾, 岩田知子²⁾, 村田直彦²⁾

【要旨】

症例は73歳男性。発熱と腹部膨満を主訴に受診。入院時腹部CTで腹水貯留とびまん性の腹膜肥厚を認めた。胸部CTでは肺野や縦隔の病変を認めず。血清ACE値は正常、リゾチーム値は高値、ツベルクリン反応・QFTはともに陰性であった。FDG-PETでは、ほぼ全ての腹膜に沿って著しい集積を認め、Gaシンチでも同様の所見であった。腹水は滲出性でリンパ球優位、ADA値は15.2 IU/L。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球の増加とCD4/8比高値を認めた。開腹下腹膜生検で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め、腹膜サルコイドーシスの組織診断群と診断。腹水貯留は約40日で、発熱は約50日で自然に軽快。第64病日に肺野に新しく陰影が出現。気管支洗浄液にて結核菌塗抹・培養陽性であり肺結核の合併と診断。腹膜サルコイドーシスは非常に稀であり、FDG-PET所見も報告がなく、続発して肺結核を発症した事も興味深く、報告する。

[日サ会誌 2011; 31: 25-32]

キーワード：サルコイドーシス，腹膜，腹水，FDG-PET，結核

A Case of Peritoneal Sarcoidosis; Difficult Discrimination from Tuberculous Peritonitis Because of Coexistence with Pulmonary Tuberculosis

Yuki Hasuo¹⁾, Akihiro Nakao²⁾, Mitsuro Hisatomi¹⁾, Hideki Kawai³⁾, Hidetaka Yamanaka⁴⁾,
Daigo Arakawa¹⁾, Tonio Kobayashi¹⁾, Kosuke Maemura¹⁾, Atsushi Sumida²⁾, Tomomi Ogawa²⁾,
Tomoko Iwata²⁾, Naohiko Murata²⁾

Keywords: sarcoidosis, peritoneum, ascites, FDG-PET, tuberculosis

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、その病変は肺、眼、心臓、皮膚などの全身の諸臓器に及ぶ¹⁾が、腹膜に病変が及ぶことは非常に稀とされている^{2,6)}。また、腹膜サルコイドーシスのFDG-PET所見について言及している報告も、検索し

た範囲では認められない。今回我々は、発熱と腹水貯留を主訴に入院し、FDG-PETで腹腔内の壁側、臓側のほぼ全ての腹膜に沿って著しい集積を認め、開腹下腹膜生検で腹膜サルコイドーシスと診断された症例を経験した。また、本症例は、腹膜サルコイドーシスが自然軽快した後、間もなく肺結核を発症した。貴重な

1) 津島市民病院 消化器内科

2) 同 呼吸器内科

3) 藤田保健衛生大学 循環器内科

4) 津島市民病院 外科

著者連絡先：中尾彰宏（なかお あきひろ）

〒496-8537 愛知県津島市橘町3-73

津島市民病院 呼吸器内科

E-mail: anakao3267@yahoo.co.jp

1) Department of Gastroenterology, Tsushima Municipal Hospital

2) Department of Respiratory Medicine, Tsushima Municipal Hospital

3) Department of Cardiology, Fujita Health University

4) Department of Surgery, Tsushima Municipal Hospital

症例と考えられ報告する。

症例提示

- 患者：73歳，男性。
- 主訴：発熱，腹部膨満感。
- 既往歴：拡張型心筋症による慢性心不全にて1年前から近医通院するも中断。
- 家族歴：特記事項なし。
- 生活歴：喫煙20本/日×50年，1年前から禁煙。
- 現病歴：2009年2月上旬頃から発熱，腹部膨満感出現。同月中旬当院内科へ紹介初診。CRP高値，腹水貯留などを認め，精査加療目的で入院。
- 身体所見：身長169 cm，体重52 kg，体温38.3℃，血圧136/70 mmHg，脈拍65回/分，整。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。皮膚に異常なし。呼吸音・心音正常。腹部には腹水貯留のための中等度の膨隆を認めたが触診上は軟で圧痛なく腫瘤触知せず。
- 検査所見（Table 1）：末梢血では，白血球分画で

好中球比率の増加と軽度の貧血を認めた。CRP，BNPは上昇していた。γ-グロブリン，リゾチーム，可溶性IL-2受容体の高値を認めたが，ACEは正常。QFTは陰性。ツベルクリン反応（以下ツ反）も陰性であった。

●画像・生理検査所見：胸部X線・CTでは軽度心拡大と両側に少量胸水貯留を認めたが，肺野には異常なく縦隔・肺門リンパ節腫大も認めなかった。心電図では完全左脚ブロックを認めた。心臓超音波ではEFが21%と左室壁運動は全体に著しく低下しており拡張型心筋症に一致していた。腹部造影CT（Figure 1）では，中等量の腹水貯留を認め，腹膜は全体に肥厚し軽度造影されるが，明らかな結節状・腫瘤状の病変は認めなかった。

●臨床経過（Figure 2）：発熱，中等量の腹水貯留，腹膜のびまん性の肥厚，炎症所見高値などから，細菌性の腹膜炎を考え，血液・腹水の培養検体を採取後に，抗生物質セフトキシムの点滴を開始。同時に腹部臓器を主体とした検査を開始した。セフトキシム

Table 1. 検査所見

Hematology		Biochemistry		Others	
WBC	8,200 / μ L	TP	7.2 g/dL	QFT	(-)
Neu	76.4 %	Alb	3.0 g/dL	ESAT-6	< 0.05 IU/mL
Ly	10.7 %	A/G	0.72	CFP-10	< 0.05 IU/mL
Mo	12.4 %	Alb	42.0 %	ESR	34 mm/h
Eos	0.4 %	α 1-Glb	4.2 %	PPD	1 × 1 mm (-)
Ba	0.1 %	α 2-Glb	11.2 %		
RBC	411 × 10 ⁴ / μ L	β -Glb	10.4 %	Ascites	
HGB	12.2 g/dl	γ -Glb	32.2 %	TP	4.8 g/dl
HCT	36.7 %	AST	25 IU/L	LDH	622 IU/L
PLT	65.8 × 10 ⁴ / μ L	ALT	17 IU/L	ADA	15.2 IU/L
Glu	113 mg/dL	LDH	243 IU/L	CEA	1.5 ng/mL
HbA1c	5.3 %	ALP	172 IU/L	細胞診	陰性
BNP	307.0 pg/mL	γ GTP	22 IU/L	細胞種類	リンパ球優位
		AMY	69 IU/L	細菌培養	(-)
Serology		T-Bil	0.7 mg/dL	抗酸菌塗抹・培養	(-)
CRP	16.54 mg/dL	BUN	26.4 mg/dL	結核菌PCR	(-)
ACE (8.3~21.4)	17.4 U/L	Cre	0.88 mg/dL	MAC-PCR	(-)
リゾチーム (5.0~10.2)	27.9 μ g/mL	Na	130.5 mEq/L		
sIL-2 R	4,910 U/mL	K	4.91 mEq/L		
β -D glucan	9.3 pg/mL	Cl	93.6 mEq/L		
		Ca	9.1 mg/dL

Figure 1. 腹部造影CT
中等量の腹水貯留を認め、腹膜は全体に肥厚し軽度造影されるが、明らかな結節状・腫瘤状の病変は認めなかった。

Figure 2. 臨床経過

は当初3日間使用したが、解熱の反応が見られなかったことと、入院時の血液・腹水培養が陰性であったため中止とし、それ以後も抗生物質は、開腹手術時にセファゾリンを2日間用いた以外は使用せず、発熱に対してはアセトアミノフェンの内服で対処した。上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査では異常を認めず、腹部超音波、腹部造影CTでは、広範な腹膜の肥厚と中等量の腹水貯留以外の所見は得られなかった。腹水検査 (Table 1) では、性状は滲出性、細胞診は陰性、細胞種類はリンパ球優位、ADAは低値、一般細菌や抗酸菌の培養やPCR検査は陰性であり、結核性腹膜炎・癌性腹膜炎のいずれも否定的であった。両側の少量の胸水貯留は、性状が漏出性であったことや心臓超音波所見から以前から指摘されている拡張型心筋症によるものと考えられ、利尿剤・ β 遮断剤による治療を開始したところ、その後徐々に減少していった。第22病日に行ったFDG-PET (Figure 3) では、腹腔内の壁側・臓側のほぼ全ての腹膜に沿って著しい集積を認め、この時点では悪性腫瘍の腹腔内播種や悪性リンパ腫が強く疑われた。腹膜生検を予定していたところ、家族からセカンドオピニオンの希望があり、第35病日に他院血液内科を受診し、骨髓穿刺を施行したが異常を認めなかった。腹水貯留は第40病日頃までに、発熱は第50病日頃までに、いずれも自然に軽快してきた。一時増悪した心不全がコントロールされるのを待ち、診断確定目的で第55病日に開腹下で腹膜生検を施行した。手術は、5 cmの正中切開で開腹。開腹時に腹水貯留は認めず、腹膜には全体にわたって一部融合する多数の粟粒大の白色結節病変を認め、腹膜を1 cm四方の大きさとで切除し (Figure 4) 閉腹した。病理組織像では、壊死を伴わないラングハンス型巨細胞を含む類上皮細胞肉芽腫が融合性に存在 (Figure 5) し、Ziehl-Neelsen・PAS・Grocott染色で抗酸菌や真菌は陰性で、組織学的にはサルコイドーシスと考えられる所見であった。この時点で初めてサルコイドーシスが鑑別に上がり、その後サルコイドーシスの診断基準に関する検査を施行した。Gaシンチでは、FDG-PET同様に腹膜に沿って強い集積を認めた。気管支鏡検査を予定し、その前日の第64病日に胸部CTを再検したところ、縦隔・肺門リンパ節腫脹は入院時と同様に認めなかったが、左肺上葉上区S³の肺野に入院時 (Figure 6a) には存在しなかった陰影が新しく出現 (Figure 6b) していた。第65病日、肺野陰影のある左肺上葉上区B³から気管支洗浄を行ったところ、同部からは抗酸菌塗沫陽性で、後日に結核菌PCR・培

養いずれも陽性と判明し、肺結核の合併と診断した。この時QFT検査を再検したが、初診時同様に陰性であった。心臓については、心サルコイドーシスも疑われたが、Gaシンチ・心筋シンチ・心臓血管撮影・心臓MRI検査などからは積極的にサルコイドーシス病変を示唆する所見は得られなかった。治療経過上も、ステロイドホルモンは使用せず利尿剤・ β 遮断剤の内服のみで、両側胸水の消失や左室壁運動の改善 (退院時心臓超音波検査でEFは28%) が見られた。それらの所見や臨床経過から、心病変がサルコイドーシスによる可能性は低く、たまたま合併した特発性拡張型心筋症によるものと考えられた。以上より、一臓器 (腹膜) に組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上 (ツ反陰性、Gaシンチでの著明な集積) を認め、腹膜サルコイドーシスの組織診断群と診断した。合併した肺結核に対しては、第72病日からINH, RFP, EB, PZAによる抗結核剤治療を開始。治療開始2カ月後までは一時的に胸部陰影の増悪 (Figure 6c) が見られた。その頃培養株がINH耐性と判明し、薬剤をRFP, EB, PZA, LVFXに変更し治療を継続。その後胸部陰影は徐々に改善 (Figure 6d) し、抗結核剤は1年間で終了した。発熱や腹水については抗結核剤治療開始前から自然に改善しており、その後も再発をみていない。経過中ステロイドホルモンは使用していない。

考察

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患であり、病理学的には壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の形成を特徴とする。この病変は肺、眼、心臓、皮膚などの全身の諸臓器に及ぶが¹⁾、腹膜に病変が及ぶことは非常に稀とされており、英文での文献でも20例程度の報告が見られるのみであり²⁻⁶⁾、本邦においても僅かに報告が散見されるに過ぎない^{7,8)}。腹膜サルコイドーシスの症状は、主には腹水貯留であるが^{2,5)}、腹痛⁴⁾や発熱³⁾をきたすこともある。他臓器のサルコイドーシスが先行する^{4,5,7,8)}こともあれば、腹膜が初発^{2,3)}の事もある。腹腔鏡所見では多発する結節性病変を認め^{4,6)}、肉眼的には結核性腹膜炎や癌性腹膜炎との鑑別が困難とされる⁴⁾。予後については、自然に軽快することも多く、良好^{2,3,5)}とされている。FDG-PET所見については、腹膜サルコイドーシスについて記載されているものは、検索した範囲では認められなかった。

本症例は、腹膜生検で壊死を伴わない類上皮細胞肉

Figure 3. FDG-PET
腹腔内の壁側・臓側のほぼ全ての腹膜に沿って著しい集積を認めた.

Figure 4. 腹膜肉眼像
腹膜には全体にわたって一部融合する粟粒大の白色結節病変を多数認めた.

Figure 5. 腹膜病理組織像
ラングハンス型の巨細胞を含む類上皮細胞による肉芽腫が融合性に存在し壊死は伴わない。

Figure 6. 胸部CTの推移
a) 入院時. 肺野には異常を認めない. b) 左肺上葉上区S³に浸潤影を認める (D64). c) 抗結核剤治療開始2カ月後 (D132). 陰影の増大を認める. d) 抗結核剤治療開始1年後. 陰影の改善を認める.

芽腫を呈し、その他の所見と合わせて、サルコイドーシスの診断基準⁹⁾から、腹膜サルコイドーシスの組織診断群と診断した。この診断基準は他疾患を十分に除外することが前提とされており、特に本症例のように肺結核を合併した症例では、結核性腹膜炎を除外することが重要である。結核性腹膜炎のFGD-PET所見については複数の報告があり^{10, 11)}、いずれも本症例と同様に腹膜に著明な集積を呈したとされており、両者の鑑別にはならない。サルコイドーシスと抗酸菌感染症との鑑別をする上では生検組織の培養が重要であるが、本症例では生検組織の培養は行われていない。本症例において、病理学的に壊死を伴わないこと、Ziehl-Neelsen染色が陰性であること、腹水の結核菌培養・PCRが陰性であることなども、結核性腹膜炎を完全に否定するものではない。しかし本症例を結核性とするには、その他にも合理的ではないと考えられる所見がいくつか存在する。1つ目は、本症例では腹水中のADA値が15.2 IU/Lと低値であったという点である。結核性腹膜炎の診断における腹水中のADA値については、極めて高い感度と特異度を持つとされている¹²⁾。前述の結核性腹膜炎の報告例での腹水中のADA値は、それぞれ99.3 IU/L¹⁰⁾、65.5 IU/L¹¹⁾と高値であった。腹膜サルコイドーシス患者の腹水中のADA値については、明確に記載されている報告は検索した範囲では認められなかったが、Iyerらは腹膜と胸膜サルコイドーシスの両方を合併している患者について、胸水中のADA値は14.6 IU/Lであったと報告している¹³⁾。2つ目は、本症例では無治療で自然に軽快しているという経過である。腹膜サルコイドーシスは、予後が良く、短期間で自然に軽快すること多いとされている^{2, 3, 5)}。仮に本症例が結核性腹膜炎であったと仮定した場合、これだけ広範囲の腹膜炎が短期間で無治療で軽快するとは考えにくい。また、遅れて発症してきた肺結核との関係においても、一方で結核性腹膜炎が自然に軽快しながら他方で肺結核が新たに発症するという経過は、1つの疾患の推移としては不自然と考えられる。3つ目は、本症例ではツ反・QFTともに陰性であるという点である。ツ反と異なり特にQFTは、高特異度および高感度で結核感染を診断できる方法とされている¹⁴⁾。前述の結核性腹膜炎の報告例ではいずれもツ反・QFTともに陽性^{10, 11)}であった。ただし本症例においては、肺結核が発症した後の再検でもQFTは陰性であったので、後述するように、QFTが陰性であることは必ずしも結核の感染を否定するものではなく、サルコイドーシスの発症の結果の

反映なのかも知れない。以上の点から、腹膜炎の原因としての結核は十分に除外できると考え、腹膜サルコイドーシスと診断した。

本症例では、腹膜サルコイドーシスが自然軽快後間もなくして、肺結核が発病した。入院前の期間も含めて接触者に活動性結核発症者はいなかったことから、感染経路としては他者からの感染ではなく、内因性再燃による発病と考えられた。本症例におけるQFT検査は、肺結核が発病した時点での再検査でも陰性であった。サルコイドーシス患者においてツ反が陰性化することは古くから知られており¹⁵⁾、その機序としてはリンパ球の病巣へのcompartmentalization¹⁶⁾などが考えられている。サルコイドーシス患者においてはQFT検査の陽性率も健常人に比べて低いことが報告されているが、これについても同様の機序が考えられている¹⁷⁾。サルコイドーシスにおける肉芽腫形成は細胞内停留抗原に対する宿主の防御反応でありその際には多くの免疫担当細胞が病巣に動員される¹⁸⁾。先行するサルコイドーシスが結核に対して何らかの影響を与えたことが考えられた。サルコイドーシスが先行しその後結核を発病する例は、ステロイド治療を行っていない例においても報告されており¹⁹⁾、その頻度は一般社会における結核の発症の頻度より高いと考えられている²⁰⁾。活動性サルコイドーシスの経過観察中には、肺結核などの感染症の合併について十分な注意を払う必要があると考えられた。

引用文献

- 1) 佐藤篤彦, 須田隆文, 植村晃久, 他: サルコイドーシスの臓器病変. 安藤正幸, 四元秀毅監修 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 63-134.
- 2) Wheeler JE, Rosenthal NS: Bloody ascites in sarcoidosis. *Chest* 1985; 88: 917-918.
- 3) Uthman IW, Bizri AR, Shabb NS, et al: Peritoneal sarcoidosis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 351-354.
- 4) Bernaciak J, Spina JC, Curros ML, et al: Case report: peritoneal sarcoidosis in an unusual location. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 597-600.
- 5) Hackworth WA, Kimmelshue KN, Stravitz RT: Peritoneal sarcoidosis: a unique cause of ascites and intractable hiccups. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 5: 859-861.
- 6) Brown JV, Epstein HD, Chang M, et al: Sarcoidosis presenting as an intraperitoneal mass. *Case Rep Oncol* 2010;

- 3: 9-13.
- 7) 大内牧子, 柏木哲也, 高田大輔, 他: CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) が腹膜病変により困難となった原発性腎サルコイドーシスの1例. 腎と透析 2001; 51(suppl): 209-211.
- 8) 高田由美子, 池田俊一, 樋田一英, 他: 腹膜サルコイドーシスを合併した卵巣皮様嚢腫悪性転化の1例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌 2005; 54: 469-472.
- 9) 折津愈: サルコイドーシスの診断と検査所見. 安藤正幸, 四元秀毅監修 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 133-143.
- 10) 山本俊祐, 西田勉, 筒井秀作, 他: 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) にて特徴的な画像を呈した結核性腹膜炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 2008; 105: 1515-1522.
- 11) 小栗知世, 伊藤理, 森下真梨子, 他: インフリキシマブ投与中に急増する胸腹水を伴う粟粒結核を発症した関節リウマチの1例. 日呼吸会誌 2010; 48: 192-197.
- 12) Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al: Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 705-710.
- 13) Iyer S, Afshar K, Sharma OP: Peritoneal and pleural sarcoidosis: an unusual association - review and clinical report. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 481-487.
- 14) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン® TB-2Gの使用指針. 結核 2006; 81: 393-397.
- 15) Israel HL, Sones M: Immunologic defect in patients recovered from sarcoidosis. N Engl J Med 1965; 273: 1003-1006.
- 16) Morell F, Levy G, Orriols R, et al: Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. Chest 2002; 121: 1239-1244.
- 17) 森下宗彦: サルコイドーシスの病因論—感染症との関連—結核菌について. 日サ会誌 2010; 30 (suppl): 19.
- 18) 江石義信: サルコイドーシスの病因をめぐって. 病理と臨床 2006; 24: 18-27.
- 19) 新井秀宜, 中野純一, 倉持美智雄, 他: サルコイドーシス診断の1年後に肺結核を発症した一例. 日サ会誌 2000; 20: 71-74.
- 20) 赤川志のぶ, 倉島篤行, 町田和子, 他: サルコイドーシスと結核の合併についての疫学的検討. 日サ会誌 2002; 22: 65-68.