特異な経過を経て寛解状態に至った肺結核合併サルコイドーシスの1例

松本 健¹⁾, 高橋典明²⁾, 植松昭仁²⁾, 大木隆史²⁾, 権 寧博³⁾, 岩井和郎⁴⁾, 中山智祥¹⁾, 橋本 修²⁾

【要旨】

症例は38歳の男性。胸部異常陰影、ぶどう膜炎を指摘され紹介受診した。胸部X線検査にて両側肺門リンパ節腫脹、両中下肺野の小結節陰影を認め、TBLBにて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を証明した。緩やかな血清ACE値上昇と小結節陰影の増加を認めていたが、症状や呼吸機能障害を認めず、経過観察としていた。初診時より5年後に偶発的と思われる肺結核症を発症した。入院にて抗結核薬（INH, RFP, EB, PZA）治療を開始した。結核治療中、一時的に血清ACE値低下を認めたが、抗結核薬治療終了後より肺野病変の増悪と血清ACE値上昇を認めた。結核性病変の進展あるいはサルコイドーシスの活動性上昇を疑い、再度TBLBを行ったが結核菌を認めず、サルコイドーシスに矛盾しない所見であった。現在まで経過観察中であるが、無治療にてサルコイドーシスは寛解状態に至った。これまでに結核治療を契機に寛解状態に至ったサルコイドーシスの報告はなく、非常に稀な例であり、文献的考察を加え報告する。

[日サ会誌 2012; 32: 171-178]

キーワード：サルコイドーシス，結核，ACE値，抗結核療法，寛解

A Case of Sarcoidosis Complicated by Pulmonary Tuberculosis Resulted in the Remission Status with Unique Clinical Course.

Ken Matsumoto¹⁾, Noriaki Takahashi²⁾, Akihito Uematsu²⁾, Takashi Ooki²⁾, Yasuhiro Gon³⁾, Kazuro Iwai⁴⁾, Tomohiro Nakayama¹⁾, Shu Hashimoto²⁾

Keywords: sarcoidosis, tuberculosis, ACE (Angiotensin Converting Enzyme), anti-tuberculosis therapy, remission

はじめに

肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス及び結核は、病理・胸部画像などに類似点があり、しばしば診断・鑑別には注意を要する。両者合併例に関する報告では、サルコイドーシスに対するステロイドの影響あるいは結核既感染者の内因性再燃の可能性を否定できない場合が多く¹⁾、本症例の様なステロイド未介入

の若年サルコイドーシスの結核合併は極めて稀である。現在では皮膚常在菌であるアクネ菌が有力なサルコイドーシスの病因として認識されているが²⁾、欧米では古くから抗酸菌が病因の一つとして考えられており³⁾、現在も継続して報告されている。サルコイドーシス診断の傍証にはツベルクリン反応の減弱があり、また、サルコイドーシス診断に使用されるKveim反

1) 日本大学医学部 病態病理学系臨床検査医学分野

2) 同 内科学系呼吸器内科学分野

3) 同 内科学系総合内科学分野

4) 結核予防会結核研究所

著者連絡先：松本 健（まつもと けん）

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

日本大学医学部 病態病理学系臨床検査医学分野

E-mail: matsumoto.ken@nihon-u.ac.jp

1) Division of Laboratory Medicine, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine

2) Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

3) Division of General Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

4) Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association

応液に含まれる低可溶性抗原として結核菌カタラーゼ・ペルオキシダーゼ蛋白が同定され⁴⁾、サルコイドーシスと抗酸菌感染には重複・共通する免疫応答の存在が推測される。その一方で治療のアプローチは異なり、サルコイドーシスではTh1型リンパ球の関連する遅延性過敏反応の制御を目的とし、結核では結核菌の駆逐を目的としている。サルコイドーシスを感染性病因由来と考えると、これまでに様々な抗菌薬によるパイロットスタディが報告されているが、効果は限定的であり議論の余地がある。本症例ではサルコイドーシスと結核の合併に対する抗結核薬治療により、特異な臨床経過を経てサルコイドーシスは寛解状態に至った。抗結核薬によるサルコイドーシス治療の可能性や免疫学的機序など、Speculationも含め、文献的考察も加え報告する。

症例提示

- 症例**：38歳，男性
- 主訴**：胸部X線異常，霧視
- 生活歴**：喫煙歴なし，機会飲酒
- 既往歴，家族歴**：特記すべきことなし。結核患者との接触歴なし，10歳代前半でツベルクリン反応陽性，BCG接種歴あり
- 職業歴**：会社員，粉塵吸入歴なし
- 現病歴**：30歳前半で受けた健康診断にて胸部X線異常影を指摘された。同時期より両眼霧視を自覚し，近医眼科にて虹彩炎と診断され，ステロイド点眼治療を開始した。サルコイドーシスを疑われ同年，当院紹介受診した。胸部X線検査にてBHL，高分解能CT検査にて両側中下葉にわずかに小結節陰影を認めた。血清ACE値上昇，ツベルクリン反応は発赤径5×7 mmで陰性。気管支鏡検査にて気管分岐部から左右気管支区域枝入口まで粘膜発赤と毛細血管拡張を認め，BALFにて総細胞数 6.78×10^5 /mL，リンパ球分画60%，CD4/8比32といずれも著名に上昇していた。TBLBにて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイドーシス・stage IIと診断した。
- 現症**：身長180 cm，体重72 kg，体温36.4℃，脈拍90 /分・整，血圧130/70，結膜に貧血・黄染なし，心音・呼吸音異常なし，腹部異常なし，表在リンパ節触知せず，皮膚異常なし
- 検査所見** (Table 1)：白血球数は正常域だが，核の左方移動あり。CRP軽度上昇し，血沈亢進。血清ACE値， γ グロブリン値上昇，軽度肝機能障害を認めた。呼吸機能検査正常。ツベルクリン反応は発赤径5×7 mmで，硬結・二重発赤・水疱なく陰性であった。

- 胸部X線**：両側肺門リンパ節腫脹を認める (Figure 1a)。
- 胸部CT**：両側肺門リンパ節腫脹および両側中下葉末梢側に小結節をわずかに認める (Figure 1b)。気管支血管周囲束の肥厚は認めない。
- 心電図**：洞調律
- 気管支鏡検査**：気管分岐部から左右気管支区域枝入口まで粘膜発赤と毛細血管拡張を認めた。右中葉のBALFにて総細胞数678 / μ L，リンパ球分画60%，CD4/8比32といずれも有意に上昇していた。右B³a，B⁸aからのTBLBでは巨細胞を伴った非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたが，Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌を認めなかった (Figure 2)。
- 経過**：サルコイドーシス診断後は呼吸器症状なく，呼吸機能検査にて異常を認めず，外来で経過観察していた。血清ACE値 (8.3～21.4 IU/L) は30 IU/L以上の高値が続き，胸部X線ではBHLとわずかに増強する両側中下肺野の散在性小結節影を認めていた。初診時より5年後に，1ヵ月程度持続する咳，痰，微熱を自覚した。定期外来受診時に胸部X線にて右上肺野に新たな浸潤影を認めた (Figure 3)。市中肺炎，抗酸菌感染症などを念頭に喀痰検査を行い，抗酸菌塗抹検査にてガフキー2号，結核菌PCR陽性を認めた。肺結核と診断し，入院にて抗結核薬 (INH, RFP, EB, PZA) 治療を開始した。2ヵ月後より (INH, RFP, EB) 治療に変更し，計6ヵ月内服し抗結核治療を終了した。結核治療中，サルコイドーシスによるBHLや中下肺の小結節影に変化は見られなかったが，血清ACE値の低下を認めた。虹彩炎は軽快傾向であった。結核治療終了後から血清ACE値の上昇を認め，右上肺野の結核性病変は沈静化するも半年後には両中下肺の小結節影の増強を認めた (Figure 4a, 4b)。新たな結核性病変の出現あるいはサルコイドーシスの活動性上昇を疑い，2回目のTBLB/BALFを行った。右B³a，B⁸aからのTBLBにて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，右中葉のBALFにて総細胞数930 / μ L，リンパ球分画48.5%，CD4/8比1.9といずれもサルコイドーシスに矛盾しない結果であった。生検肺組織の結核菌PCR検査は施行しなかったが，Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌を認めず，BALFでの結核菌PCR，塗抹・培養でも結核菌は認められなかった。サルコイドーシスの活動性上昇と判断し，その後無治療にて慎重に経過をみたところ，症状，画像 (Figure 5a, 5b) および血清ACE検査からは臨床的にサルコイドーシスは著しく改善していると判断し，寛解状態として経過観察中である (Figure 6)。

Table 1. 入院時検査所見

Hematology		Serology	
WBC	4,300 / μ L	CRP	0.53 mg/dL
Seg	46 %	ACE (8.3 ~ 21.4)	24.4 IU/L
Stab	22 %	KL-6	411 U/mL
Eos	4 %	HBs-Ag	(-)
Ba	1 %	HCV-Ab	(-)
Mo	12 %	HIV1/2	(-)
Lym	15 %	PPD skin test	5 $\times$ 7 mm
RBC	426×10^4 / μ L	Pulmonary function test	
Hb	13.0 g/dL	VC	4.58 L
Ht	37.8 %	%VC	106.3 %
Plt	17.2×10^4 / μ L	FEV1	3.45 L
ESR	18 mm/1hr	FEV1%	77.0 %
Biochemistry		%DLCO	92.7 %
TP	7.4 g/dL	Arterial blood gas (room air)	
γ glob	21.5 %	pH	7.411
AST	41 IU/L	pO ₂	86.9 Torr
ALT	48 IU/L	pCO ₂	38.7 Torr
LDH	266 IU/L	[HCO ₃ ⁻]	24.1 mmol/L
ALP	285 IU/L	SaO ₂	96.5 %
γ -GTP	78 IU/L	Bronchoalveolar lavage fluid	
BUN	7.2 mg/dL	Total cell	678 / μ L
Cr	0.68 g/dL	Macrophages	33.0 %
Na	143 mEq/L	Lymphocytes	60.0 %
K	4.2 mEq/L	Neutrophils	4.5 %
Cl	107 mEq/L	Eosinophils	0.5 %
		CD4/CD8	32
		Culture for mycobacterium	negative
		Cytology	Class II

a)

b)

Figure 1. 初診時胸部X線像，胸部CT像
両側肺門リンパ節腫脹と両側中下葉末梢側に小結節をわずかに認める．

Figure 2. 初回のTBLB
HE染色，×400. 巨細胞を伴った非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める．

Figure 3. 初診時から5年後の胸部X線像
右上中肺野に結核による浸潤影を認める．

Figure 4. 肺結核治療後の胸部X線像，胸部CT像
右上肺に索状影を認める．両側中下肺野に小結節影の増強を認める．

Figure 5. 初診時から9年後の胸部X線，胸部CT像
右上肺は陳旧性変化．両側肺門リンパ節，小結節影の消退を認める．

Figure 6. 臨床経過

血清ACEの推移と画像診断時期，結核治療期間を示す。（血清ACEは笠原法にて測定し，基準値は8.3-21.4IU/L）

考察

これまでサルコイドーシスの病因について多くの研究がなされ，遺伝的に感受性のある宿主が何らかの環境因子に曝露されて発症する可能性が示唆されている⁵⁾．古くから欧米ではサルコイドーシスの病因として抗酸菌の関与を支持する報告があるが，我が国では多施設共同研究²⁾やPCR法・特殊抗体の検討^{6,7)}からアクネ菌（*Propionibacterium acnes*）説が有力である．本症例では画像所見，ツ反そして血清ACE上昇，TBLB/BALの結果よりサルコイドーシス診断時には結核の関与を疑わせる所見を認めなかった．ステロイドや免疫抑制剤の使用はなく，診断5年後の肺結核発症は偶発的合併と考えられる．

赤川らの報告によると，サルコイドーシス有病率（人口10万人対5.1）に比し，サルコイドーシスと菌陽性結核合併例は10万人対53.7と有意に高い頻度で認められる¹⁾．しかし合併例の約7割が高齢者であり，一部にはステロイドの影響あるいは結核既感染者の内因性再燃の可能性は否定できないとしている．本症例は30歳前半の若年者でのサルコイドーシス発症例で，結核患者との接触を示唆するエピソードもなく，内因性再燃の可能性は否定的である．初感染結核によりBHLを呈する稀な結核症例も報告されている⁸⁾．しかし肺門リンパ節結核でのツ反陰性例は極めてまれであり，本症例ではツ反陰性，BHL以外に縦隔リンパ節

の腫脹は認めないことから，診断時の結核関与を積極的に示唆するものはない．また，結核感染時のBALF所見はリンパ球優位でCD4/8比が正常であることが一般的であり⁹⁾，本症例でのBALF所見は活動性サルコイドーシスとして矛盾しないだけでなく，塗抹・培養の結果も含め結核菌の存在を除外できる所見であった．

本症例で注目すべき点として，結核治療により一時的に血清ACE値が低下していることである．血清ACE値はサルコイドーシス，珪肺，粟粒結核などの肉芽腫形成疾患で上昇することが知られている¹⁰⁾．一方粟粒結核以外の活動性肺結核では血清ACE値の明らかな上昇は認められないとしている^{11,12)}．さらに今泉は結核治療前に比し治療中には血清ACE値上昇がみられたとしている¹³⁾．サルコイドーシスと抗酸菌感染症には複数類似点があるため，抗酸菌感染と血清ACE値の検討が様々行われてきたが，現在まで一定の評価や詳細なメカニズムは不明である．我々は，抗結核薬自体あるいはその生体内代謝産物による血清ACE値の検査測定系への影響を懸念したが，これまでの報告では今回の測定で用いた笠原法でのピットフォールや報告事例を認めなかった．

サルコイドーシスに対する抗菌薬使用は，主に皮膚病変に対するミノサイクリンの有効性が報告されている¹⁴⁾．馬場らはサルコイドーシスの気管支内多発腫瘍

性病変に対するミノサイクリンとクラリスロマイシンの併用投与の有効性を報告したが¹⁵⁾、肺野病変に対する抗菌療法の有効性を認めた報告はない。また、山口らは上記抗菌薬のほかアジスロマイシンやST合剤によるサルコイドーシス治療のパイロットスタディを報告しているが¹⁶⁾、治療選択肢とするには未だ検討が必要としている。

本症例では結核治療終了後に血清ACE値が再上昇しており、サルコイドーシスの肉芽腫形成、ACE産生、つまりTh1型リンパ球の関連する遅延性過敏反応の再活性化などに結核治療が何らかの影響を与えた可能性がある。2回目に行ったTBLB/BALでは抗酸菌感染を肯定できる要素は皆無であったが、結核治療を契機にサルコイドーシスが再燃から寛解へ誘導されていることから、サルコイドーシス病態形成には抗結核薬に感受性のある何らかの病原微生物やその菌体成分が関与したかもしれない。本症例の特異な経過を解釈する際に、抗菌薬の効果ではなくサルコイドーシスの自然寛解と結核治療の時期が偶発的に一致した可能性も考慮した。しかし、結核治療中のサルコイドーシス肺病変に変化が認められなかったことと、その後の再燃～寛解の非典型的な時間的経過からは否定的と思われる。

アクネ菌、抗酸菌とも細胞内寄生菌であり、サルコイドーシスの病因と推定される両菌に効果が期待できる抗結核薬としては、リファンピシンが挙げられる。リファンピシンはリネゾリドとの併用によりアクネ菌による術創でのバイオフィーム形成を阻止する¹⁷⁾。リファンピシンはレジオネラ菌、クラミジア菌、等の他の細胞内寄生菌に対しても抗菌活性を持っているが、単剤では耐性誘導の問題が常に存在するため、他剤との併用や耐性化を防ぐ工夫が必要である。ピラジナミドは抗結核薬の投与期間短縮に大きく寄与する抗菌薬であるが、その作用機序はまだまだ十分に解明されていない。近年、ピラジナミドの作用機序の一つとして、ストレス下の非増殖相にある細胞内寄生菌のtrans-translation過程を阻害することが示唆された¹⁸⁾。あくまで推測であるが、本症例で投与したピラジナミドが、免疫担当細胞内に潜在するサルコイドーシスに関連する病原微生物に対しても同様の作用機序により有効性を示したのかもしれない。

サルコイドーシスでは活発な局所での免疫応答に対し、全身性の遅延型過敏反応の抑制という矛盾する免疫応答が認められる。この免疫反応不顕性にはサルコイドーシスでのCD4+CD25^{bright} regulatory T細胞増加¹⁹⁾やmyeloid DCsの機能低下²⁰⁾などが報告されて

いるが、議論の余地がある。同様に局所と全身での免疫応答の活動性相違が認められる粟粒結核においても遅延型過敏反応の抑制(ツベルクリン反応減弱)の機序はいまだ明らかではない。サルコイドーシスと結核の肉芽腫形成にはTh1型リンパ球・マクロファージの活性化、IFN- γ ・IL-12などのサイトカインが共通のシステムとして作用している。本症例の血清ACE値やBALF所見、画像所見より、あくまでも推測の域を脱し得ないが、サルコイドーシスと結核の合併では、より活動性の高い側に免疫担当細胞やサイトカインが動員・消費され、相対的に他方ではその病勢が低下するのではなかろうか？ 共通する免疫応答を介しながらサルコイドーシスと結核の大きな違いの一つは、サルコイドーシスでは60%以上の症例で自然寛解が認められることである。サルコイドーシスでは諸臓器に新旧の肉芽腫が存在しており、肉芽腫は自然退縮するいっぽうで、個体の免疫状態を背景として持続して肉芽腫を生じさせる要因(たとえば常在菌としてのアクネ菌など)が潜在的に働いている可能性が考えられる。ウイルス、細菌あるいは吸入物質・環境因子などサルコイドーシスの病因として様々検討されているが、発症に関与する因子と共に、潜在する他の因子が肉芽腫形成維持に関与しているかもしれない。

結論

特異な経過をたどり、新たな概念や治療戦略の糸口になるかもしれない非常に興味深い症例を経験した。結核とサルコイドーシスの関係、特に合併した場合の病態理解については、いまだ不明な点が多い事も再認識させられた。結核のみならず非結核性抗酸菌合併サルコイドーシスに対する抗結核薬投与症例の集積など、今後も同様の症例の積み重ねと詳細な検討により、サルコイドーシス病態形成の解明や新たな治療選択肢の開発などに寄与できることを期待する。

引用文献

- 1) 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: 65-8.
- 2) Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 198-204.
- 3) Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007; 30: 508-16.

- 4) Moller DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 465-8.
- 5) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
- 6) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-3.
- 7) 江石義信. Propionibacterium acnes とサルコイドーシス：内因性感染症の新たな疾病発生機構. 腸内細菌学雑誌 2009; 23: 23-9.
- 8) 杉崎勝教, 瀧川修一, 森照明, 他. 両側肺門リンパ節腫脹を呈した成人肺結核の1例 - 肺結核137例の胸部X線写真所見との比較検討 -. 日サ会誌 2007; 27: 81-4.
- 9) Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L, et al. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 75-82.
- 10) Brice EA, Friedlander W, Bateman ED, et al. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD. *Chest* 1995; 107: 706-10.
- 11) 国府達郎, 上田英之助, 西村一孝, 他. 種々の肺疾患患者における血清アンジオテンシンI-変換酵素活性の検討. 日胸疾会誌 1978; 16: 836-9.
- 12) Hiwada K, Inoue Y, Takada Y, et al. Direct radioimmunoassay of angiotensin-converting enzyme in sera from patients with pulmonary diseases. *Lung* 1987; 165: 27-35.
- 13) 今泉忠芳. 肺結核治療中Angiotensin Converting Enzyme (ACE) の上昇. 結核 1997; 72: 147-51.
- 14) Bachelez H, Senet P, Cadranet J, et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 69-73.
- 15) Baba K, Yamaguchi E, Matsui S, et al. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 78-9.
- 16) 山口哲生. サルコイドーシスの抗菌薬治療. 日胸 2008; 67: 309-18.
- 17) Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, et al. Antibiotics for the eradication of Propionibacterium acnes biofilms in surgical infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1298-301.
- 18) Shi W, Zhang X, Jiang X, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in Mycobacterium tuberculosis. *Science* 2011; 333: 1630-2.
- 19) Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006; 203: 359-70.
- 20) Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, et al. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J Immunol* 2008; 181: 746-55.