サルコイドーシスの経過中に発症した結核性頸部リンパ節炎の1例

小野朋子¹⁾, 安東優¹⁾, 宇佐川佑子¹⁾, 宮崎幸太郎¹⁾, 松本紘幸¹⁾, 山末まり¹⁾, 向井豊¹⁾, 吉川裕喜¹⁾, 石井稔浩²⁾, 竹中隆一¹⁾, 鳥羽聡史¹⁾, 橋永一彦¹⁾, 梅本健二¹⁾, 濡木真一¹⁾, 平松和史¹⁾, 宮崎英士²⁾, 門田淳一¹⁾

【要旨】

症例は78歳、女性。14年前に近医でぶどう膜炎を指摘され当科を受診し、経気管支肺生検と前斜角筋リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め組織学的にサルコイドーシスと診断された。診断後は眼サルコイドーシスに対して点眼薬で治療された。その後、13年間無症状であったが、最近になり少しずつ増大する右頸部腫瘤を自覚し当院耳鼻咽喉科を受診した。頸部CTで右顎下～頸部に最大径2 cmのリンパ節を複数認め針生検（FNA）を施行した。巨細胞と類上皮細胞の集塊を認め、サルコイドーシスに矛盾しない所見であり経過観察されたが、その後も頸部リンパ節は増大したため精査目的に当科入院となった。頸部リンパ節に対し手術的生検が施行され、組織学的に壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認め、結核菌PCR検査が陽性であったため結核性頸部リンパ節炎と診断した。抗結核薬による治療を開始し、リンパ節病巣は速やかに縮小した。サルコイドーシスの経過中に結核性頸部リンパ節炎を合併した症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

〔日サ会誌 2016; 36: 73-77〕

キーワード：結核性リンパ節炎，サルコイドーシス，針生検

A Case of Tuberculous Lymphadenitis During the Disease Course of Sarcoidosis

Tomoko Ono¹⁾, Masaru Ando¹⁾, Yuko Usagawa¹⁾, Kotaro Miyazaki¹⁾, Hiroyuki Matsumoto¹⁾, Mari Yamasue¹⁾, Yutaka Mukai¹⁾, Hiroki Yoshikawa¹⁾, Toshihiro Ishii²⁾, Ryuichi Takenaka¹⁾, Satoshi Toba¹⁾, Kazuhiko Hashinaga¹⁾, Kenji Umeki¹⁾, Shin-ichi Nureki¹⁾, Kazufumi Hiramatsu¹⁾, Eishi Miyazaki²⁾, Jun-ichi Kadota¹⁾

Keywords: tuberculous lymphadenitis, sarcoidosis, fine-needle aspiration

はじめに

サルコイドーシス（サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、その発症に関連する微生物として、*Propionibacterium acnes*（*P. acnes*）や抗酸菌などが注目されている。一方、結核性頸部リンパ節炎は肺外結核の中で胸膜炎に次いで多いとされ、診断には組織学的検査が必要となること、結核菌の検出率が低いことなどから、診断に苦慮することも多い。今回われわれは、サ症の経過中に頸部リンパ節が腫大し、針生検（FNA：fine needle aspiration）では類上皮細胞肉芽腫を認めサ症による所見と考えていたが、最終的に結核性頸部リンパ節炎と診断した症例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症例呈示

症例：78歳、女性

主訴：右頸部腫瘤

既往歴：小児喘息、結核の既往なし

家族歴：父、母 脳卒中

生活歴：喫煙歴：なし、飲酒歴：機会飲酒

現病歴：20XX-14年、近医眼科でぶどう膜炎を指摘され、サ症が疑われ当科を紹介受診した。胸部X線写真で軽度の両側肺門部リンパ節腫大を認め、CTにて肺門・縦隔リンパ節腫大と両肺に散在する小結節を認めた。血液検査ではACE 24.1 IU/L、Lysozyme 16.4 μg/mLと軽度上昇し、ツベルクリン反応は中等度陽性であり、気管支肺胞洗浄検査のリンパ球比率は20%、CD4/CD8比 4.87と共に上昇していた。⁶⁷Gaシンチグラフィでは、縦隔・肺門リンパ節に異常集積を認め、経気管支肺生検と前斜角筋リンパ節生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、組織学的にサ症と診断された。診断後は眼サ症に対して点眼薬で治療された。13

1) 大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座

2) 大分大学医学部 地域医療学センター

著者連絡先：小野朋子（おの とまこ）

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座

E-mail: tomoono@oita-u.ac.jp

1) Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

2) Center for Community Medicine, Oita University Faculty of Medicine

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,260/ μ L	TP	6.2 g/dl	CRP	0.21 mg/dl
neu.	62 %	Alb	3.3 g/dl	IgG	1279 mg/dl
lym.	22 %	T-Bil	0.66 mg/dl	ACE	21.9 U/l
mo.	12 %	AST	16 IU/l	Lysozyme	10.0 μ g/ml
eos.	4 %	ALT	10 IU/l	β -D glucan	(-)
ba.	0 %	LDH	179 IU/l	T-SPOT.TB [®]	(+)
RBC	388 $\times$ 10 ⁴ / μ L	γ -GTP	14 IU/l	MAC Ab	(-)
Hb	12.2 g/dl	BUN	12.0 mg/dl	sIL-2R	1,040 U/ml
PLT	21.2 $\times$ 10 ⁴ / μ L	Cr	0.65 mg/dl	<Sputum>	
		Ca	9.2 mg/dl	Bacteria Normal flora	
				Acid-fast bacteria	(-)

年間ほぼ無症状であったが20XX-1年8月に右頸部腫瘍を自覚し、近医で腫瘍性病変が疑われ、当院耳鼻咽喉科を受診した。右顎下～頸部に最大径2 cm大のリンパ節を複数認め、FNAを施行した。FNAの結果は、巨細胞と類上皮細胞の集塊を認め、サ症として矛盾しない所見であったため経過観察となった。しかし、その後も頸部リンパ節は増大したため、20XX年3月精査目的に当科入院となった。

現症：身長152 cm、体重55 kg、体温37.0℃、血圧152/95 mmHg、脈拍86/分 整、SpO₂ 97 %（室内気）、結膜に貧血・黄疸なし。右顎下部～頸部に約2 cm大の無痛性、弾性軟、可動性良好で癒着傾向のない腫瘍を3個触知した。その他の表在リンパ節に腫大なし。口腔内に異常所見なし。心音 純、呼吸音 清、腹部平坦・軟、肝脾腫なし、四肢に異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学検査では、白血球数3,260/ μ Lで分画に異常なく、CRPは0.21 mg/dL、ACE、Lysozymeは正常であった。T-SPOT.TBは陽性でsIL-2R 1,040 U/mLと上昇を認めた。喀痰抗酸菌検査は塗抹、PCR、培養とも陰性であった。

入院時胸部X線写真（Figure 1）：両側肺門部リンパ節腫大を認めた。

入院時頸胸部CT（Figure 2）：右顎下部・頸部に増大傾向のあるリンパ節を認めた。肺野には、葉間胸膜に接して8 mm大までの小結節影を認めるが以前の画像所見と比較して著変なし。粒状陰影や小葉間隔壁の肥厚、葉間胸膜の肥厚は認めなかった。

⁶⁷Gaシンチグラフィ（Figure 3）：右頸部、両側肺門部リンパ節に一致した部位に集積亢進を認めた。

入院後経過：リンパ腫などの悪性疾患が否定できず、診断のためには大きなサイズの試料が必要と考えられたため、全身麻酔下で外科的リンパ節生検を施行した。その結果、組織学的に壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認め（Figure 4）、結核菌塗抹・培養はともに陰性であったが、結核菌PCR陽性であり結核性頸部リンパ節炎と診断した。リファンピシン・イソニアジド・エタンブトール・ピラジナミドによる抗結核治療を開始し、リンパ節病巣は速やかに縮小した（Figure 5）。1ヶ月後にピラジナミドによる肝機能障害のため休薬し、1か月後に肝機能障害が正常化した。リファンピシン・イソニアジド・エタンブトールの3剤で

Figure 1. 入院時胸部X線写真
両側肺門部リンパ節腫大を認める。

治療を再開し、2ヶ月後にリファンピリン・イソニアジドの2剤を継続したが、その後も症状の再燃なく現在も治療を継続中である。

考察

これまでサ症の病因について多くの研究がおこなわれ、遺伝的に感受性のある宿主が何らかの環境因子に暴露されて発症する可能性が示唆されている¹⁾。その発症に関連する微生物として、*P. acnes*や抗酸菌などが注目されている。サ症と抗酸菌症はともに肉芽腫性疾患であり、両者の鑑別は臨床的にもしばしば問題となる。赤川ら²⁾による疫学的検討では、菌陽性結核11,171例中6例（人口10万対53.7）にサ症の合併がみられ、これはサ症の有病率が人口10万対5.1であるのに比べ有意に高い頻度であり、サ症と結核の発症には何らかの関連があるのではないかと示唆されている。両者の合併例は、サ症経過中に結核が発症する症例や、結核が先行する症例、同時発症の症例など様々報告されている。本邦で、サ症と診断しステロイドや免疫抑制剤の使用のない状態での結核発症は、我々の調べた限りでは本症例を含め5例^{3,4,5,6)}であった（Table 2）。サ症診断から結核発症までの期間は1年～18年で、肺結核が3例、結核性胸膜炎が1例、結核性リンパ節炎が1例であっ

Figure 2. 入院時頸胸部CT写真
右頸下部・頸部に増大傾向のあるリンパ節を認める (→). 肺野には、葉間胸膜に接して8 mm大までの小結節影を認めるが以前の画像所見と比較して著変なし.

Figure 3. ^{67}Ga シンチグラフィ
右頸部, 両側肺門部リンパ節に一致した部位に集積亢進を認める.

Figure 4. 頸部リンパ節生検肉眼・組織像
壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫を認める.

Figure 5. 治療経過

Table 2. サルコイドーシスに結核が続発した症例のまとめ

報告者	年齢	性	先行期間	結核病変	結核診断方法
松本ら ³⁾	38	男	5年	肺	痰：塗抹・PCR
新井ら ⁴⁾	72	女	1年	肺	胃液：PCR, 痰：塗抹
佐藤宏ら ⁵⁾	61	男	18年	胸膜炎	胸水ADA, 治療的診断
佐藤浩ら ⁶⁾	55	男	3年	肺	痰：塗抹
自験例	78	女	13年	頸部リンパ節	リンパ節生検

た。サ症の経過中には、ステロイド未使用例においても結核の合併には十分注意する必要があると思われる。また、ステロイド使用の有無に関わらず、結核性頸部リンパ節炎とサ症を合併した報告は、赤川ら²⁾による疫学的検討での1例のみであり、非常に稀な病態と考えられた。

サ症の病因については近年、分子生物学的手法で多くの解析がなされ、サ症と結核の関連については、1992年Saboorら⁷⁾によりPCRを用いれば、サ症患者の検体から高率にMycobacterium属のDNAが証明されると報告された。Chenら⁸⁾は、55%のサ症患者の肉芽腫病巣内に抗酸菌由来蛋白であるmKatG (mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase) が存在し、mKatGがT細胞を活性化し肉芽腫形成に関与する可能性を報告した。松本ら³⁾は、サ症経過中に肺結核を発症した症例で、サ症の活動性が抗結核薬治療中に低下し、治療終了後に上昇した症例を報告し、サ症と結核の合併例では、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可能性を報告している。

頸部リンパ節腫大を呈する疾患の中で、サ症と結核性リンパ節炎の鑑別は、本症例と同様にしばしば問題となる。サ症の約4～10%程度に頸部リンパ節病変をきたす^{9,10)}。一方、結核性リンパ節炎は、60～70%が頸部に出現するとされ¹¹⁾、結核性頸部リンパ節炎は、結核全体の3～4%程度を占める。以前は20～40歳代の若年者に多いとされたが、近年、結核症全体の高齢化に伴い高齢者の結核性頸部リンパ節炎も増加している¹²⁾。結核性頸部リンパ節炎の感染経路は、1) 縦隔リンパ節や静脈角リンパ節から逆行性リンパ行性に達する、2) 扁桃、咽頭、喉頭から結核菌が侵入しリンパ行性に達する、3) 肺尖の結核性病変から胸膜癒着の中を通過してリンパ行性に達する、4) 血行性に達する、

と推測されている¹³⁾。頸部結核性リンパ節炎では、肺病変の合併は10～41%程度^{12,14)}であり、本症例のように肺に病巣がなくても結核を否定する根拠とはならない。

リンパ節結核の診断で、館田ら¹⁵⁾は結核菌が検出されなくても、病理学的に乾酪壊死、類上皮細胞、ランゲハンス巨細胞を認めれば、結核性リンパ節炎と考えて差し支えないと報告している。しかしながら、サ症リンパ節の19%に結節中心壊死を認める¹⁶⁾ことや、リンパ節結核502例中30例に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞型が存在する¹⁷⁾との報告があり、結核菌が証明されていない症例では慎重に判断する必要がある。Centrellら¹⁸⁾は、頸部リンパ節結核の診断について、①頸部腫瘍、②ツ反陽性、③病理組織での乾酪性肉芽腫の存在、④生検材料での抗酸菌の証明、⑤生検材料からの培養で結核菌の存在、⑥抗結核剤による化学療法に反応する、の6項目のうち3項目以上該当すれば頸部リンパ節結核と診断してもよいと述べている。本症例では、①、③、⑤、⑥に加え、②のツ反に代わりうるT-SPOT.TBが陽性であり、頸部結核性リンパ節炎と診断した。

本症例では、当初、他科でのFNA施行時に結核を鑑別に挙げておらず抗酸菌の検索が行われていなかった。結核性リンパ節炎の診断におけるFNAの有用性について、Asimacopoulos EPら¹⁹⁾は、97症例のうち細胞診で結核を疑う所見が得られたものは77%で、抗酸菌検査を併用した場合の診断率は91%に上昇すると報告した。FNAと生検による結核菌検出率の比較では、塗抹、培養、PCRの陽性率に差がないとする報告¹²⁾や生検ではFNAより陽性率が低かった²⁰⁾とする報告がある。これは、検体採取方法にFNAでは検者間の差が少ないのに対し、生検では採取方法が執刀医の判断によってさまざまであったことが原因として挙げられており、生検では膿汁と組織の一部を結核

菌検査の検体として提出すべきとしている。

本症例においては、FNA施行時に抗酸菌検査がなされていれば早期に診断できた可能性がある。既にサ症と診断されている症例においても、既存病変の増悪や新規病変の出現の際には、結核も鑑別に挙げて積極的に検索する必要がある。本症例は教訓的な症例であると考えられた。

結論

サ症経過観察中にリンパ節が継時的に増大する場合、本症の活動性亢進による所見であるが、他疾患を合併している可能性もある。特に本症例のように無治療でも結核性リンパ節炎を合併することがあり、リンパ節生検の際には積極的に抗酸菌検査を実施すべきである。

引用文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 松本 健, 高橋典明, 植松昭仁, 他. 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. 日サ会誌. 2012; 32: 171-8.
- 4) 新井秀宜, 中野純一, 倉持美知雄, 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: 71-4.
- 5) 佐藤宏治, 伊藤信雄, 有我由紀夫. 慢性関節リウマチ, サルコイドーシスに合併した結核性胸膜炎の一例. 福島農医誌. 1993; 35: 47-49.
- 6) 佐藤浩昭, 陶山時彦, 石田 裕, 他. ステロイド投与終了後に肺結核を発症したサルコイドーシスの1例. 日胸臨. 1992; 51: 121-4.
- 7) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet. 1992; 339: 1012-5.
- 8) Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. J Immunol. 2008; 181: 8784-6.
- 9) 秋田泰孝, 鈴木健二. 特殊な頸部リンパ節腫脹. 耳喉頭頸. 2005; 77: 563-7.
- 10) Yanardag H, Caner M, Papila I, et al. Diagnostic value of peripheral lymph node biopsy in sarcoidosis: a report of 67 cases. Can Respir J. 2007; 14: 209-11.
- 11) 岩井 大. 結核性リンパ節炎. 耳喉頭頸. 2005; 77: 551-5.
- 12) 鈴木健介, 八木正夫, 阪上智史, 他. 頸部リンパ節結核19症例についての検討. 日耳鼻. 2015; 118: 643-50.
- 13) 平出文久. 最近の耳鼻咽喉科領域の結核症. 耳喉. 1977; 49: 973-84.
- 14) 白日高歩. 頸部リンパ節生検の臨床. 日本医事新報. 1981; 2975: 21-5.
- 15) 館田 勝, 工藤貴之, 長谷川純, 他. 頸部結核性リンパ節炎の確定診断・治療とその問題点. 日耳鼻. 2007; 110: 453-60.
- 16) 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: 1544-8.
- 17) 毛利 昇, 宇野澄子. 結核性リンパ節炎, 非定型抗酸菌およびBCG菌によるリンパ節炎, 癩性リンパ節炎. 病理と臨床. 1994; 12: 346-349.
- 18) Cantrell RW, Jensen JH, Reid D. Diagnosis and management of tuberculous cervical adenitis. Arch Otolaryngol. 1975; 101: 53-7.
- 19) Asimacopoulos EP, Berry M, Garfield B, et al. The diagnostic efficacy of fine-needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 93-8.
- 20) 三橋拓之, 千年俊一, 前田明輝, 他. 頸部リンパ節結核29症例の臨床的検討. 日耳鼻. 2012; 115: 1037-42.