呼吸困難を主症状としたサルコイドーシスの1例

渡邊裕文, 田中悠子, 遠藤慶成, 鈴木貴人, 野口理絵, 三枝美香, 赤松泰介, 山本輝人, 宍戸雄一郎, 秋田剛史, 森田 悟, 朝田和博, 白井敏博

【要旨】

症例は、41歳男性。5年前より建設業に従事し、モルタルの吹き付け作業を行っていた。X年4月末から呼吸困難、胸痛を自覚し、症状の改善が得られないため5月末に近医を受診し、胸部レントゲンでびまん性陰影を指摘され当科を紹介受診した。1年前の検診では異常所見は指摘されなかった。胸部CTで多発する粒状影と浸潤影、両側肺門リンパ節腫脹を認めた。超音波気管支鏡ガイド下針生検と経気管支肺生検での病理所見で類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が確認され、各種検査と合わせサルコイドーシスと診断した。胸腔外病変はなかった。呼吸機能検査で拘束性障害があり、呼吸困難を自覚したため、プレドニゾロンでの治療が開始された。治療開始に伴い、画像所見、症状は速やかに改善傾向を示した。本症例は1年の経過で肺野病変が出現し、呼吸困難を主症状としたサルコイドーシスの症例である。

[日サ会誌 2018; 38: 60-65]

キーワード：サルコイドーシス、急性発症、KL-6、超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）

A Case of Pulmonary Sarcoidosis Presenting with Dyspnea

Hirofumi Watanabe, Yuko Tanaka, Yoshinari Endo, Takahito Suzuki, Rie Noguchi, Mika Saigusa, Taisuke Akamatsu, Akito Yamamoto, Yuichiro Shishido, Takefumi Akita, Satoru Morita, Kazuhiro Asada, Toshihiro Shirai

Keywords: sarcoidosis, acute onset, KL-6, EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration)

はじめに

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が肺、リンパ節、眼、皮膚、心臓など全身に形成される疾患で、患者により罹患臓器、重症度も様々である。検診発見例が20-40%である一方で、呼吸困難を主訴に病院を受診する患者は10-20%程度である¹⁾。著者らは、呼吸困難を主訴に当院を受診し、過敏性肺炎や金属含有の粉塵吸入による肺障害との鑑別を要したサルコイドーシスの1例を経験したので報告する。

症例提示

- 症例：41歳、男性。
- 主訴：呼吸困難、胸痛。
- 既往歴：なし。
- 家族歴：なし。
- 生活歴：喫煙：10本/日×15年、current smoker、職歴：建築業、モルタルの吹き付け作業、住居：木造築15年、風通し良好、鳥飼育歴・羽毛布団使用歴なし。
- アレルギー：なし。

●内服薬：なし。

●現病歴：5年前より、モルタルの吹き付け作業を行っていた。X年4月末頃から呼吸困難を自覚し、タバコを吸うことが困難になった。症状は徐々に悪化し、胸痛も自覚したため、同年5月末に近医を受診し、胸部レントゲンで両肺のびまん性陰影を指摘され当科紹介受診となった。これまで同様の症状を自覚したことはなかった。

●初診時理学所見：身長166 cm、体重58 kg、体温36.7℃、血圧94/60 mmHg、脈拍71回/分、SpO₂ 97%、意識清明、眼球結膜に特記所見なし、胸部聴診では両側背側にわずかにfine crackles（細かい断続性ラ音）を聴取、心音純、表在リンパ節は触知せず、皮膚に異常所見なし、神経学的異常なし、羞明などの訴えはなかった。

●入院時検査所見（Table 1, 2）：血液検査ではCRPは2.50 mg/dlと軽度上昇していた。KL-6は2485 U/mL、SP-Dは1010 ng/mLであり、間質性肺炎のマーカーが高値であった。室内気での血液ガス分析ではPaO₂ 67.8 Torrと低下していた。スパイロメトリーでは、VC 2.98 L (68.5%)、FVC 3.09 L (72.4%)、DLco 15.6 mL/min/

静岡県立総合病院 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Shizuoka General Hospital

著者連絡先：渡邊裕文（わたなべ ひろふみ）
〒420-8527 静岡市葵区北安東4丁目27番1号
静岡県立総合病院 呼吸器内科
E-mail: w.hirofumi@hotmail.com

*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 (No. 1)

<u>Hematology</u>		BUN	18 mg/dL	KL-6	2485 U/mL
WBC	9700/ μ L	Cre	0.84 mg/dL	SP-D	1010 ng/mL
Neut	63.7%	Na	140 mmol/dL	sIL-2R	4000 U/mL
Lym	20.9%	K	4.2 mmol/dL	β -D-glucan	<11.0 pg/mL
Mono	11.7%	Cl	104 mmol/dL	RF	<5.0 IU/mL
Eos	4.0%	Ca	9.3 mg/dL	ANA	<40
Bas	0.4%	AST	27 U/L	ARS Ab	<5.0
RBC	507×10^4 / μ L	ALT	15 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
Hb	14.9 g/dL	LD	22 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
PLT	26.1×10^4 / μ L	CK	48 U/L	<i>T. Asahii</i> Ab	(-)
<u>Biochemistry</u>		<u>Serology</u>		IGRA	(-)
TP	6.8 g/dL	CRP	2.50 mg/dL	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
alb	51.5%	ESR	9 mm/h	pH	7.468
α_1	3.8%	IgG ₄	22.6 mg/dL	PaO ₂	67.8 Torr
α_2	12.2%	IgG	1353 mg/dL	PaCO ₂	37.7 Torr
β	9.0%	IgA	333 mg/dL	HCO ₃ ⁻	26.7 mmol/L
γ	23.5%	IgM	110 mg/dL	BE	3.1 mmol/L
Alb	3.2 g/dL	Lysozyme	38.2 μ g/mL	A-aDO ₂	35 Torr
T-bil	0.4 mg/dL	ACE	34.3 IU/L		

Table 2. 入院時検査所見 (No. 2)

<u>Pulmonary function test</u>		BALF (103 mL/150 mL) Rt. B5a	
VC	2.98 L	Total cell count	11.3×10^5 /mL
% VC	68.5%	Macrophages	36.4%
FVC	3.09 L	Lymphocytes	61.4%
% FVC	72.4%	Neutrophils	1.8%
FEV ₁	2.43 L	Eosinophils	0.4%
FEV ₁ /FVC	78.6%	CD4/CD8	3.53
DLco	15.6 mL/min/mmHg	Bacteria Culture	(-)
% DLco	68.4%		

mmHg (68.4%)と拘束性障害と拡散能低下を示した。心電図では、洞調律であり、不整脈やST変化はなく、心臓超音波検査では形態的な異常所見や壁運動異常はなかった。後日測定したリゾチームは38.2 μ g/mL (基準値5.0-10.2 μ g/mL)、血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は34.3 IU/L (基準値8.3-21.4 IU/L)、可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) は4000 U/mL (基準値145-519 U/mL)と高値であった。抗トリコスポロン・アサヒ抗体は陰性、自己抗体はいずれも陰性であった。気管支内視鏡検査では気管支肺胞洗浄液でリンパ球が61.4%と増多し、CD4/CD8は3.53と高値であった。右S3, S4, S8で経気管支肺生検 (trans bronchial lung biopsy: TBLB) を実施し、リンパ節#7で超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) を実施した。洗浄液の培養では一般細菌、抗酸菌、真菌は検出されなかった。

●画像所見：胸部レントゲンでは、X-1年5月の検診時には異常は指摘されていなかったが (Figure 1)、後方視的にみると、両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy: BHL) がみられた。当院受診時の胸部レントゲン (Figure 2-a) では、BHLと両肺野のびまん性の粒状影や浸潤影があり、またminor fissureの肥厚を認めた。受診時の胸部CT (Figure 2-b) では両側にリンパ路に沿って、胸膜や小葉間隔壁を中心とした粒状影に加え、気管支血管束の肥厚があり、また一部浸潤影の周囲に粒状影の集簇を認めた。両側下葉ではすりガラス陰影を呈していた。

Figure 1. 1年前の検診での胸部レントゲン。BHLを確認できる。

CT上もBHLを確認できた。心臓サルコイドーシス検出目的で実施したFDG-PET (Figure 2-c) では、心臓にはFDG集積はなかった。両側肺門リンパ節と肺野ほぼ全域に集積を認め、リンパ節よりも肺野の集積が強かった。胸腔外へ

Figure 2. 画像所見

- (a) 入院時胸部レントゲン：びまん性の粒状影と浸潤影あり，minor fissureの肥厚を認める。
 (b) 入院時の胸部CT：両肺に多発する粒状影と浸潤影あり，気管支血管束の肥厚あり，病変は胸膜上に目立つ，下葉ではすりガラス陰影あり。
 (c) FDG-PET：肺野と縦隔肺門リンパ節への集積あり，心臓や他臓器に集積はなし。

Figure 3. TBLB (a) とEBUS-TBNA (b) での病理組織学的所見 (×100 : H. E).
 類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める。

の集積はなかった。

●**臨床経過**：モルタルの吹き付け作業に従事しており，金属を含む粉塵を扱うため，病歴からは粉塵吸入による肺障害や環境に伴う過敏性肺炎を疑ったが，画像上は主にリンパ行性の分布であり，BHLも確認できた。また，肺野と縦隔リンパ節の病理組織学的検査では多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認し (Figure 3)，検査所見でACE活性高値，BALFでのCD4/CD8高値といった結果から，サルコイドーシス組織診断群³⁾と診断した。血清リゾチーム，sIL-2Rも高値であった。胸腔外に関する検索では，眼科診察，心電図，心臓超音波，FDG-PETを実施したが，病変は認めなかった。呼吸困難・胸痛の臨床症状と，スパイロメトリーでの拘束性障害，拡散能障害があり，ステロイドの適応ありと判断し⁴⁾，プレドニゾロン30 mg (0.5 mg/kg相当) で治療を開始した。治療開始8週間の経過では，画像上のびまん性陰影の消退と (Figure 4)，

拡散能を含めた呼吸機能の改善とともに症状の改善がえられた。今後は，再燃に注意しながらプレドニゾロンを減量予定である。

考察

今回，モルタルの吹き付け業に従事している患者に発症したサルコイドーシスの1例を経験した。本症例では留意すべき点が三点あり，第一に，受診1ヶ月前からの比較的急速な症状の出現を認め，1年前にはなかったびまん性陰影が出現したことである。第二に，過敏性肺炎や職業関連の肺障害との鑑別を要したこと。第三に既報告と比較してもKL-6といった間質性肺炎のマーカーが高値であったことが挙げられる。

第一の点であるが，本症例は初診時の血液ガス分析では，酸素分圧は60 Torr以下ではなかったが，準呼吸不全の状態であった。既存の本邦の報告では，急速な症状出現

Figure 4. 治療開始8週後の胸部レントゲン (a) と胸部CT (b).
両肺の多発粒状影や浸潤影は消退傾向を示す.

Table 3. 急性発症の肺サルコイドーシスの既報告とその検査結果

Case	Sex	Age	stage	Except lung	PaO ₂ (Torr)	Symptoms	% VC	% DLco	Treat	ACE (IU/L)	KL-6 (U/mL)	Prognosis
1 ⁵⁾	F	62	III	None	62.1	Dyspnea, Fever	—	—	Steroid	16.3	—	Improved
2 ⁶⁾	M	55	II	Liver, Bone	32.2	Dyspnea, Fever	—	—	Steroid	49.0	—	Improved
3 ⁷⁾	M	35	III	Lymph node	—	Dyspnea, Cough	112.7	53.5	Observe	39.5	—	Improved
4 ⁸⁾	F	64	III	Eye	46.5	Dyspnea, Fever	100	48.2	Steroid + MTX	20.6	—	Improved
5 ⁹⁾	M	76	III	Eye	35.9	Dyspnea	—	44.9	Steroid	11.5	863	Improved
6 ¹⁰⁾	M	27	I → II	Lymph node	54.5	Dyspnea, Cough	—	—	Steroid	30.1	401	Improved
7 ¹¹⁾	M	60	II	None	67.9	Dyspnea, Fever	59.8	109	Steroid	44.3	2310	Improved
8 ¹²⁾	M	39	II	None	55.0	Dyspnea	95.3	54.9	Observe	28.8	639	Improved
This case	M	41	I → II	None	67.8	Dyspnea, Chest pain	68.5	68.4	Steroid	34.3	2485	Improved

を契機に診断に至ったサルコイドーシスの症例は検索しうる限り8例あり、いずれもびまん性陰影を呈する画像病期stage IIからstage IIIであった (Table 3)⁵⁻¹²⁾。本症例では、1年前の胸部レントゲンでは、BHLを認めるのみであり、肺野に病変はなかった。実際の肺野病変の出現時期は不明であるが、呼吸困難の症状が1か月前から急速に出現したことから、同時期に病変が出現し増悪したと考えられた。

胸部レントゲン所見での病期はstage 0～stage IVがあり、stage Iの自然消退は50-90%といわれている。これは病型分類であり次の病期に進むとは限らないが、通常はstage Iからstage IVへと進行し、一般的に病期は予後と相関すると考えられている¹³⁾。本症例はstage Iからstage IIに進行したものと考えられる。検索しうる限りでは、stage Iからstage IIに進行した症例は1例のみ¹⁰⁾であった。

また本症例では、びまん性の粒状影の他、両側下葉ではすりガラス陰影を呈していたが、谷澤ら¹⁰⁾は、サルコイドーシスでの呼吸不全の症例では、すりガラス陰影を呈することが特徴的であり、病理所見では同領域は胞隔炎や気腔内の器質化滲出物により形成されていると示唆してい

るが、本症例では滲出物は病理所見上はなかった。

第二に、過敏性肺炎や、職場での粉塵吸入による肺障害などとの鑑別が重要であった点である。1年前の画像でもBHLを認めており、受診後の検査でACE活性高値、リゾチーム高値といった所見からサルコイドーシスの存在は示唆されたが、肺野病変が別の疾患の可能性も十分に考えられた。患者は、モルタルの吹き付け業に従事していた。モルタルとは、セメントと砂を混ぜ合わせてつくられるものであるが、モルタルの原料のセメントには、シリカ (二酸化珪素: SiO₂)、酸化カルシウム、アルミニウム、酸化鉄といった金属が含まれている。シリカによるじん肺に珪肺や混合じん肺があり、画像上、粒状影や線維化をきたし、サルコイドーシスの鑑別として重要である¹⁴⁾が、リンパ節の石灰化はなく、病理所見上では珪肺結節もなかった。また、肉芽腫性肺疾患を引き起こす粉塵としてベリリウムやアルミニウムが知られている¹⁵⁾。本症例はアルミニウムへの曝露があり、関与は否定できなかったが、各データからサルコイドーシスと診断した。

過敏性肺炎も考慮し、1週間入院の上、無治療で経過観察したが、症状・画像の改善はなかった。職場や自宅では、鳥飼育はなく、羽毛布団の使用もなかった。自宅は風

通し良好な家屋であり、また職場は2~3週間毎に変更となっていた。過敏性肺炎でも約半数でBHLを認めるといった報告があるが¹⁶⁾、リンパ節の肉芽腫形成はきたさない。また、画像からも、胸膜を含めリンパ路を中心とした粒状影であり、小葉中心性の病変は目立たなかった。過去にサルコイドーシスと過敏性肺炎の鑑別に苦慮した症例や、両者の合併を認めた症例の既報告¹⁷⁾があるが、それでは抗原回避による症状の変化や、病理所見と画像の分布から診断に至っている。

縦隔肺門リンパ節で肉芽腫が判明すれば検査所見と合わせサルコイドーシスの組織診断群となるが、肺野病変は別の病態の可能性も考えられたため、気管支内視鏡検査では、EBUS-TBNAに加え同時にTBLBを実施した。結果は、双方から類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が得られ、BALF所見ではCD4/CD8高値、リンパ球優位であり、総合的にサルコイドーシスstage IIと確定診断した。

これまで、EBUS-TBNAとTBLBの併用によりサルコイドーシスの診断がより確実になったとの報告がある。石井¹⁸⁾は、166例のstage I, stage IIのサルコイドーシス患者において、TBLBでの陽性率(70.5%)と比較してEBUS-TBNAでの陽性率(81.9%)は有意に良好であり、また併用によりさらに向上したと報告している。組織学的診断を満たす場合は必ずしも2箇所からの生検は不要であるが、本症例では他疾患との鑑別が重要であったため、同時実施は有効であったと考える。

第三に、間質性肺炎のマーカーであるKL-6とSP-Dの高値を認めた点である。診断基準にはこれらに関する記載はないが、サルコイドーシス患者では高値を示すことが知られている。KL-6は、II型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞などに発現しており、特に間質性肺炎では肺組織中で増生したII型肺胞上皮細胞に強く発現し、さらに血清中でも高値を示す。サルコイドーシスではstage II, stage IIIで高値を示し、⁶⁷Gaシンチグラムにおいて肺野に集積を認める症例で高値を呈するとしている。濱田¹⁹⁾は、サルコイドーシスの肺野陰影の増加を予測する因子として、診断時のSAA、sIL-2R、リゾチーム、ACE、KL-6、BALF中の総細胞数、血球数、のうち、KL-6(cut off値354 U/mL)のみが独立した肺野陰影の増加と関連したと報告している。Kobayashiら²⁰⁾は、stage 0, Iと比較しstage II, IIIでは有意にKL-6高値を示したと報告しており、またCT上すりガラス陰影や気管支血管束の肥厚を認める症例やガリウムシンチグラフィで肺野に集積を認める症例、BALFでのCD4/CD8 $\geq$ 3の症例で有意に高値を示し、活動性の評価となると報告している。

本症例は、stage I からstage II 期に進行した状態で診断となったが、KL-6は2485 U/mlであり、活動性が高い状態と考えられた。ステロイド治療に伴い低下傾向を示した。

結論

モルタルの吹き付け業に従事している男性に発症したサルコイドーシスの1例を経験した。本症例は呼吸困難の

症状出現が診断契機となり、1年前の画像では明らかな肺野所見がなかったことから他疾患との鑑別を要したが、EBUS-TBNAとTBLBの同時実施や、画像所見、検査所見から迅速にサルコイドーシスと診断することができた。

引用文献

- 1) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サ会誌. 2007; 27: 103-8.
- 2) American Thoracic Society: Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2): 736-55.
- 3) 四十坊典晴, 山口哲生. わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. 日サ会誌2015; 35: 3-8.
- 4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解-2003. 日サ会誌2003; 23: 105-14.
- 5) 中野義隆, 栗原直嗣, 宮本 修, 他. 高熱, 好酸球増多症をとめない, 広汎なすりガラス様陰影を呈して発症したサルコイドーシスの1例. 日胸疾患会誌. 1989; 27(1): 98-106.
- 6) 陶山時彦, 佐藤浩昭, 井上 亨, 他. 高熱と急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例. 結核1990; 65(12): 811-9.
- 7) 織田裕繁, 松竹豊司, 崎戸 修, 他. 臨床的経過より過敏性肺炎との鑑別が困難であった肺野型サルコイドーシスの1例. 日胸疾患会誌1991; 29(4): 501-6.
- 8) 柳川 崇, 岡田淳子, 持田昌彦, 他. 発熱とびまん性間質影を呈して急性増悪した肺サルコイドーシスの一例. 日呼吸会誌2001; 39(5): 377-82.
- 9) 松井祥子, 山下直宏, 朴木久恵, 他. 過敏性肺炎との鑑別を要したサルコイドーシスの一例. 日サ会誌2002; 22: 57-63.
- 10) 谷澤公伸, 井上哲郎, 種田和清, 他. 急性呼吸不全を呈した肺サルコイドーシスの一例. 日サ会誌2003; 23: 57-62.
- 11) 齋藤大雄, 池原瑞樹, 駒瀬裕子, 他. 亜急性に発症し, 拘束性換気障害をともなった肺サルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌2005; 43(4): 225-30.
- 12) 坂口恵美, 富岡洋海, 金田俊彦, 他. 急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例. 日サ会誌2009; 29: 55-61.
- 13) 藤本公則. サルコイドーシスの胸部画像診断. 日サ会誌2013; 33: 31-4.
- 14) 大塚義紀, 木村清延, 中野郁夫. アスベスト以外の粉じんによる呼吸器疾患. Modern Media 2015; 61(3): 47-54.
- 15) De Vuyst P, Dumortier P, Schandence L, et al. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminium dusts. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 493-7.
- 16) Niimi H, Kang EY, Kwong JS, et al. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. J Comput Assist Tomogr 1996; 20: 305-8.
- 17) 古澤春彦, 宮崎康成, 土屋公威, 他. 過敏性肺炎と肺サルコイドーシスの合併が疑われた3例. 日サ会誌2013; 33: 127-32.
- 18) 石井芳樹. サルコイドーシス診断のGold standardとなったEBUS-TBNA. 日サ会誌2011; 31: 47-8.
- 19) 濱田泰伸. 肺サルコイドーシスにおける血清マーカーの比較・検討. 日サ会誌2013; 33: 53-6.

- 20) Kobayashi J, Kitamura S. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. Chest 1996; 109 (5): 1276-82.