

## 症 例

## 広範な心病変を有したサルコイドーシスに合併した肺癌の1例

伊東 友好 宇治 正人 松下 晴彦

要旨：症例は69歳，男性．平成9年1月近医で胸部X線に右上肺野腫瘍影を指摘され気管支鏡下肺生検を施行，肉芽腫の所見があり肺結核としてイソニアジド・リファンピシン・硫酸ストレプトマイシンの3剤治療を開始したが効果は認めなかった．同年3月18日霧視を主訴に当院眼科を受診したところブドウ膜炎と診断，血液検査にてACE，リゾチーム高値があり4月2日サルコイドーシス疑いで当科紹介入院となった．当院にて再度気管支鏡検査を施行，BALおよび肺生検を行いサルコイドーシスに合併した肺腺癌と診断した．癌の進行は極めて早く5月20日死亡，剖検では肺および心筋広範にサルコイド病変を認めた．肺癌とサルコイドーシスの合併の報告は少なく，剖検心筋組織でサルコイド病変が確認できたという点でも興味ある症例と思われた．

キーワード：サルコイドーシス，肺癌，悪性腫瘍，剖検，心サルコイドーシス

Sarcoidosis, Lung cancer, Malignant tumor, Autopsy, Cardiac sarcoidosis

## はじめに

サルコイドーシスは原因不明の多臓器非乾酪性肉芽腫性疾患であり，その細胞性免疫能の異常から悪性腫瘍発生の検討が行われている<sup>1)</sup>が臨床上肺癌合併の報告例は少ない．今回我々は肺腺癌を合併し剖検にて広範な心病変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

患者：69歳，男性，駐車場管理人．

主訴：呼吸困難．

家族歴：特記すべき事なし．

既往歴：62歳に右冠動脈の心筋梗塞．

喫煙歴：20本/日×50年間．

現病歴：心筋梗塞発症後近医定期通院中であったが平成9年1月22日胸部X線で右上肺野腫瘍影を指摘され (Fig. 1) 同院にて気管支鏡検査を施行，肺生検で肉芽腫を認めたため抗結核剤イソニアジド・リファンピシン・硫酸ストレプトマイシンの3剤治療を開始された．同年3月霧視を主訴に当院眼科を受診したところブドウ膜炎と診断，血液検査にてACE，リゾチームの高値を認めサルコイドーシス疑いで4月1日当科紹介入院となった．

入院時現症：身長165cm，体重72.8kg，体温35.2℃

〒594 0071 和泉市府中町4丁目10番10号  
和泉市立病院内科

(受付日平成10年4月24日)



Fig. 1 Chest roentgenogram (Jan, 1997) showing a tumor shadow in the right upper lung field.

意識清明．チアノーゼなし，ばち指を認める．聴診にて心音清であったが，右肺に乾性ラ音を認めた．腹部所見に異常なし，神経学的にも異常は認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1): 血算でWBCが8,100/mm<sup>3</sup>と軽度上昇しており，生化学検査ではGOTが150 IU/l, GPTが208 IU/l, LDHが560 IU/lと上昇していた．血清検査ではCRPが0.70 mg/dlと軽度上昇，またACE 26.0 IU/l, リゾチーム 18.7 mg/mlと高値であった．腫瘍マーカーではNSEが16 ng/mlと高値を示した．ツベルクリン反応は10 mm×10 mmで陽性であった．

当院入院時平成9年4月1日の胸部X線では (Fig. 2), 右上肺野の腫瘍陰影および肺門リンパ節は近医でのX線から明らかに増大していた．

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		GPT	208 IU/l
RBC	$529 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ALP	10.3 K-AU1
Hb	15.5 g/dl	LDH	560 IU/l
Ht	47.0 %	T-Bil	0.6 mg/dl
WBC	$8,100 / \text{mm}^3$	Amy	88 mg/dl
Baso	0.2 %	CRP	< 0.25 mg/dl
Eos	2.7 %	ACE	26.0 IU/l
Neut	62.7 %	Lysozyme	18.7 $\mu\text{g/ml}$
Lympho	30.3 %	Tumor marker	
Mono	4.1 %	CEA	2.1 ng/ml
PLT	$16.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$	SCC	< 0.5 ng/ml
Blood chemistry		NSE	16 ng/ml
GOT	150 IU/l	PPD test	10 $\times$ 10 mm



Fig. 2 Chest roentgenogram on admission revealing that the tumor shadow and hilar lymph nodes had become enlarged.

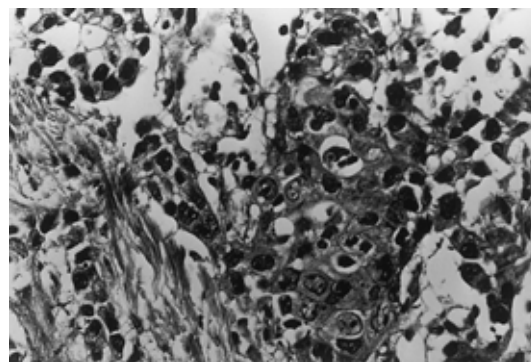


Fig. 4 Histological findings of the biopsy specimen from B<sup>1</sup>-B<sup>3</sup> spur showing poorly differentiated adenocarcinoma.

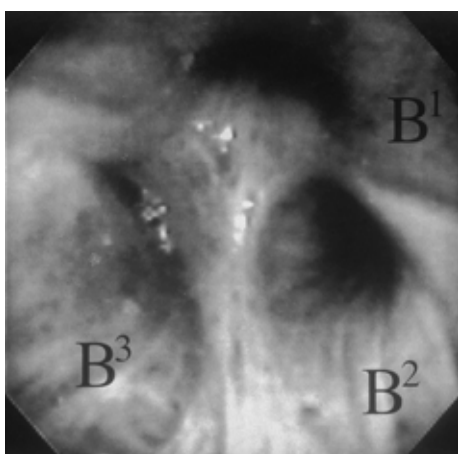


Fig. 3 Bronchoscopic findings show severe stenosis of the right upper bronchus.

入院時心電図は完全右脚ブロックを呈しており、心エコーでは心筋梗塞発症部の右冠動脈領域に一致して心室

瘤の存在が確認された。

気管支鏡検査：気管分岐部レベルでは縦隔リンパ節の腫大によると思われる膜様部の膨隆を認めた。また、右上葉入口部レベルでは全体的に狭窄しており（Fig. 3）、特に狭窄の強いB<sup>1</sup> B<sup>3</sup>spurを直視下生検したところ一部管状構造がみられる低分化型腺癌を認めた（Fig. 4）。気管支肺胞洗浄液（BALF）所見では（Table 2）、細胞数は $2 \times 10^5 / \text{ml}$ と正常範囲であったがリンパ球分画は36.0%と高値であり、さらにCD4/CD8が2.70と増加していた。

入院後経過：前医で施行された肺生検の肉芽腫、当科でのBAL所見、ブドウ膜炎、血清ACEとリゾチームの高値からサルコイドーシスの診断基準を満たしており、さらに当院生検組織からサルコイドーシスに合併した肺腺癌と診断した。患者の全身状態不良のため対症療法にて経過観察したが癌の進行は非常に早く、当院入院後47日目に死亡した。

病理剖検所見：右胸腔内には黄褐色の胸水が約300ml貯留し、右肺の上・中葉、左肺の上・下葉が胸壁と癒着していた。肺の重量は、右700g、左800gで、右

Table 2 Cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid

Recovery	80/150 ml
Total cell counts	$2.0 \times 10^5$ /ml
Macrophages	63.0 %
Lymphocytes	36.0 %
Neutrophils	0.6 %
Eosinophils	0.4 %
Surface markers	
CD4	51.8 %
CD8	2.70 %
CD4/CD8	4.46 %

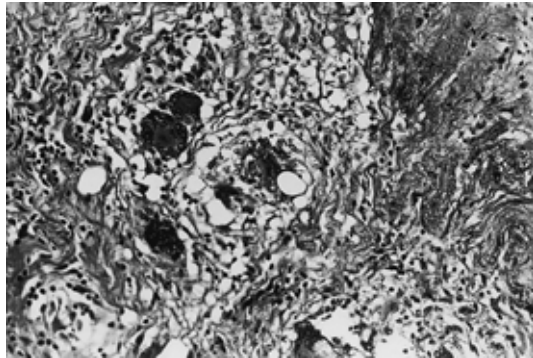


Fig. 5 Epithelioid granulomas were observed in the left upper lung at autopsy.

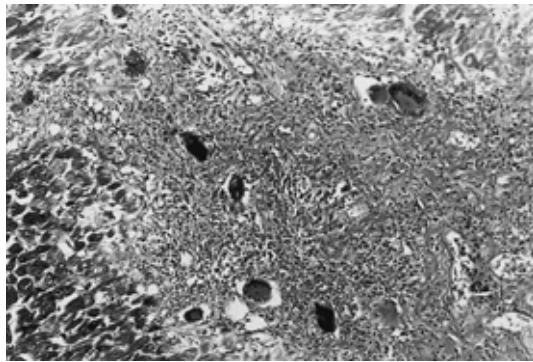


Fig. 6 Epithelioid granulomas with Langhans-type giant cells observed in heart tissue at autopsy.

肺上葉には約 5 cm 大の境界不明瞭な腫瘍があり，組織学的には低分化型腺癌であった．右肺の中・下葉，左肺の下葉，腎，胃，脊椎，リンパ節（肺門・分岐部・傍気管）に転移を認めた．また，右肺の上・下葉，左肺上葉，傍気管リンパ節にラングハンス型巨細胞，類上皮細胞からなるサルコイド結節（Fig. 5）を認めたが，肝，皮膚，その他の臓器には結節を認めなかった．

心臓の重量は 500 g と肥大し，冠状動脈は硬化し，特に右は 50～100% の狭窄率を示した．心筋には広範にサルコイド結節（Fig. 6）が認められ，後下壁に陳旧性の

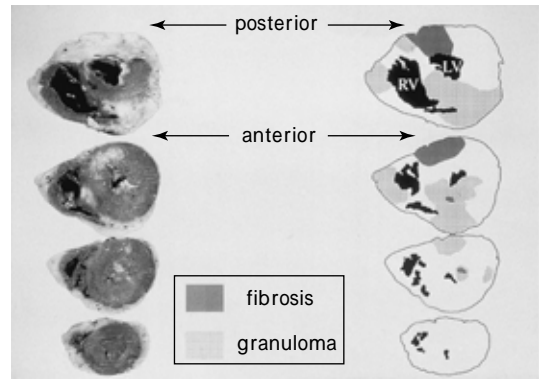


Fig. 7 Diagrams of transverse section of the heart, showing fibrosis due to myocardial infarction and granulomas due to sarcoidosis.

心筋梗塞を認めた（Fig. 7）．その他，肺鬱血，水腫，気管支肺炎，全身の動脈，細小血管硬化症を認めた．

## 考 察

サルコイドーシスと悪性腫瘍との合併について 1954 年の Jefferson ら<sup>2)</sup>の症例報告以来さまざまな研究が行われている．1963 年 Sakura はサルコイドーシスと原発性肺癌を合併した 2 症例を報告，両疾患の関係について①サルコイドーシスが肺癌の素因となる②肺癌の反応としてサルコイドーシスが進展する③両者が偶発的に起こるといった可能性を述べている<sup>3)</sup>．1974 年に Brinker らは 2544 例のサルコイドーシス患者の 10 年間の追跡調査を行い，悪性腫瘍の発生率が高くそのなかでも肺癌と悪性リンパ腫が高いと報告，サルコイドーシスの免疫異常が腫瘍発生の背景にあると推測した<sup>1)</sup>．その後，1980 年 Romer は上記データを修正し悪性腫瘍および肺癌の発生率に有意差がないことを示し<sup>4)</sup>，さらに 1982 年に別に 500 例のサルコイドーシス患者の 10 年間の追跡調査を行い同様の報告をしている<sup>5)</sup>．一方，本邦では 1991 年に Yamaguchi らが 1441 例のサルコイドーシスの経過を 3 年間観察，悪性腫瘍全体の発生率は有意差はないが肺癌による死亡率は有意に高いと報告しているが<sup>6)</sup>，人年法による自験例のサルコイドーシス患者の肺癌予測発生数と肺癌の実発生数の間に有意差がなかったとの片岡の報告も存在しており<sup>7)</sup>，国際的にも両者合併頻度に関する結論は得られていないのが現状である．

悪性腫瘍では腫瘍組織および局所リンパ節にサルコイド病変が形成されることは以前より報告されており<sup>8,9)</sup>，肺癌にサルコイド病変が存在するとき，サルコイドーシスの合併かサルコイド様反応かの鑑別が問題となる<sup>10)</sup>．本症例では前医気管支鏡下肺生検で肉芽腫を認めたことから一度は肺結核として治療されてしまった．しかし後に

ブドウ膜炎症状を認め、血清 ACE およびリゾチームの高値、BAL 所見、さらに剖検での広範の心筋病変からサルコイドーシスと診断した。この様に高齢者の、特に男性例では未だ結核患者の多い我が国では眼症状がないと結核として治療されている場合もあり<sup>11)</sup>、結核菌培養陰性で肉芽腫を認める症例に対しては眼病変をはじめとする全身検査や慎重な治療の効果判定が重要と考えられる。

サルコイドーシスの主なる病変部位は、肺、眼、皮膚であるが、中年以降の症例では心病変も認められる。Iwaiらは本邦での心サルコイドーシスの合併は外国に比べ有意に高くサルコイドーシス死因に大きく関与していると報告しているが<sup>12)</sup>、心サルコイドーシスの生前診断が容易でないことが従来より指摘されている<sup>13)14)</sup>。本症例の直接死因は肺癌であったが、患者の自覚症状に乏しく心筋梗塞を合併していた事もあり生前の心サルコイドーシスの診断がさらに困難になったものと考えられる。また、心サルコイドーシスの病変は左室近位部および心室中隔上部に多いとされるが<sup>15)</sup>、本例では同部に加え右室にも広範なサルコイド結節を認めた。そのためサルコイドーシスの活動性が高く何らかの免疫低下状態が基礎にあり肺癌が発生したとの推測もできるがサルコイドーシスの活動性が低下している状態の合併報告例もあり<sup>16)</sup>、喫煙歴など他の要素の関与や偶発的合併も否定できない。今後、サルコイドーシスと肺癌の原因が明らかにされる過程で、両疾患の因果関係が解明されていく事を期待する。

これまでに報告されている原発性肺癌に合併したサルコイドーシスの罹患部位は、我々が検索し得た限りでは肺、リンパ節、眼、皮膚であり、本例の様に剖検にて心筋病変が確認できた報告は初めてであり、非常に興味深い症例と考えられた。

謝辞：本症例の病理所見についてご教授いただいた和泉市立病院病理科田中勲先生に感謝いたします。

本論文の要旨は、第50回日本呼吸器学会近畿地方会（平成9年12月13日、大阪市）において発表した。

## 文 献

- 1) Brinker H, Wilbek E: The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer 1974; 29: 247-251.
- 2) Jefferson M, Smith WT, Taylor AB, et al: A report

of two cases of sarcoidosis with bronchial carcinoma. Thorax 1954; 9: 291-298.

- 3) Sakula A: Bronchial carcinoma and sarcoidosis. Br J Cancer 1963; 17: 206-212.
- 4) Romer FK: Sarcoidosis and cancer-A critical view. In: Williams WJ, Davies BH, eds, Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease. Alpha Omega Publishing Limited 1980; 567-571.
- 5) Romer FK: Sarcoidosis and cancer. N Engl J Med 1982; 306: 1490.
- 6) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y: Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. Sarcoidosis 1991; 8: 51-55.
- 7) 片岡幹男, 中田安成, 飛岡 徹, 他: サルコイドーシス患者における悪性腫瘍発生に関する研究. 日胸会誌 1992; 30: 598-603.
- 8) Brincker H: Sarcoid reactions in malignant tumours. Cancer Treat Rev 1986; 13: 147.
- 9) 奥村典仁, 寺町政美, 岡田賢二, 他: 腫瘍内および局所リンパ節内にサルコイド様反応を認めた肺癌の1症例. 日胸会誌 1987; 25: 360-363.
- 10) 原 弘紀, 日野二郎, 沖本二郎, 他: サルコイドーシスの合併かサルコイド反応か? 血清 CEA, ACE が逆相関した結核合併転移性肺癌の1例. 日胸 1990; 49: 766-771.
- 11) 小橋吉博, 木村 丹, 安達倫文, 他: 肺結核として診断された非結核性肺疾患4症例の臨床的検討. 日胸 1995; 54: 968-973.
- 12) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al: Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis 1994; 11: 26-31.
- 13) Swanton RH: Sarcoidosis of the heart. Eur Heart J 1988; 9: 169-174.
- 14) Arie Perry MD, Frank Vuitch MD: Causes of Death in Patients With Sarcoidosis. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 167-172.
- 15) Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al: Clinicopathological study on fatal myocardial sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1976; 278: 455-459.
- 16) 亀井俊彦, 大串文隆, 曾根三郎, 他: サルコイドーシスに合併した肺小細胞癌の1例. 日胸会誌 1991; 29: 1305-1310.

## Abstract

## Lung Cancer Accompanying Sarcoidosis with Diffuse Myocardial Involvement

Tomoyoshi Itoh, Masato Uji and Haruhiko Matsushita

Department of Internal Medicine, Izumi Municipal Hospital, 4 10 10

Fuchu-cho, Izumi City, Osaka 594 0071, Japan

We describe an interesting case of adenocarcinoma of the lung accompanying sarcoidosis with diffuse myocardial involvement. A 69-year-old man had a tumor shadow on chest X-ray films of the right upper lung field. Bronchofiberscopy was performed in Jan. 1997. Because transbronchial biopsy specimens disclosed granuloma, the patient was treated with isoniazid, rifampicin, and streptomycin sulfate for tuberculosis, but did not show any improvement. In March 1997, the patient was examined by an ophthalmologist for blurred vision. He was given a diagnosis of uveitis and referred to us for evaluation because his serum ACE and lysozyme levels were elevated. Bronchofiberscopy was performed again, and a diagnosis of lung cancer accompanying sarcoidosis was made based on the findings of transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. The disease progressed rapidly, and the patient died 47 days after admission. Autopsy disclosed sarcoid granulomas in cardiac muscle tissue and lung tissue. There have been very few reports on the co-existence of sarcoidosis and lung cancer, and the relationship between the two diseases is unclear.