

症 例

急性の両側下肢関節痛および結節性紅斑で発症した
サルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例

東元 一晃 稲留さおり 新名 清成

要旨：症例は 49 歳女性．乾性咳嗽を主訴に受診．胸部画像では両側肺門部リンパ節腫大が認められた．病歴上，4 カ月前に両側膝関節痛と下肢結節性紅斑が急性発症し，約 1 カ月で自然軽快している．肺病変の精査を行い，経気管支肺生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められ，サルコイドーシスと診断した．関節痛，結節性紅斑，両側肺門リンパ節腫脹を 3 主徴とする急性発症型サルコイドーシスは，Löfgren 症候群と呼ばれる．本症例でみられた関節痛と結節性紅斑もサルコイドーシスに関連するものと考えられ Löfgren 症候群と診断した．Löfgren 症候群は，欧米ではしばしばみられるものの，本邦ではまれで，2 例の症例報告があるのみである．欧米では，HLA-B 8，DR 3，DR 17 との関連が示唆されているが，日本ではその HLA 保有率は極めて低く，本症例および過去の本邦報告例においても合致するものはなかった．本症例は，本邦 3 例目の Löfgren 症候群として報告する．

キーワード：レフグレン症候群，サルコイドーシス，結節性紅斑，多発関節痛

Löfgren's syndrome, Sarcoidosis, Erythema nodosum, Polyarthralgia

緒 言

関節痛，結節性紅斑，両側肺門リンパ節腫脹で急性に発症するサルコイドーシスは，Löfgren 症候群と呼ばれ¹⁾⁻³⁾，本邦では極めてまれである．今回われわれは，急性の両側下肢関節痛と結節性紅斑で発症し，両側肺門リンパ節腫脹からサルコイドーシス，すなわち Löfgren 症候群の診断に至った症例を経験したので，本邦での報告例⁴⁾⁵⁾との比較も含め，若干の考察を加えて報告する．

症 例

患者：49 歳，女性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴/家族歴：特記すべきことなし．

生活歴：喫煙なし，粉塵吸入歴なし．鹿児島県出身．

現病歴：当科初診の約 4 カ月前，立ち上がれないほどの両側膝関節痛が急激に出現．ほぼ同時期に下肢に皮下結節を伴う紅斑も出現．整形外科(某医)を受診したが，レントゲン写真上，骨・関節に異常なく，明確な診断には至らず，対症的に消炎鎮痛剤を投与された．皮膚科(当院)では，結節性紅斑と診断．皮膚生検も施行されたが，非特異的炎症所見のみで肉芽腫性病変は検出されなかった．関節，皮膚いずれの症状も約 1 カ月で徐々に改善し

〒892 8580 鹿児島市加治屋町 20 17

鹿児島市立病院内科(呼吸器)

(受付日平成 14 年 1 月 30 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	13.2 mg/dl
WBC	4,700 / μ l	Cr	0.48 mg/dl
Neut	59.2%	Na	138 mEq/L
Lymph	26.5%	K	4.7 mEq/L
Mono	9.0%	Cl	102 mEq/L
Eosino	3.1%	Ca	4.5 mEq/L
Baso	1.0%	HLA type	
RBC	439×10^4 / μ l	A2	A24(9)
Hb	12.7 g/dl	B6 \times (15)	B5 \times (22)
Plt	30.4×10^4 / μ l	Cw3	
ESR	23 mm/hr	DR2	DR4
Serology		Bronchoscopy	
CRP	0.45 mg/dl	Broncho-alveolar lavage	
RA	negative	Total cell count	2.4×10^5 /ml
ANA	80 \times	Cell analysis	
ACE	17.8 IU/L	Macrophages	55%
IgE	3 IU/ml	Lymph δ	44%
Biochemistry		Neutro δ	1%
TP	6.7 g/dl	Lymphocyte surface markers	
AST	21 IU/L	CD4	82.6%
ALT	13 IU/L	CD8	8.4%
γ GTP	31 IU/L	CD4/CD8 ratio	9.83

たが，その約 3 カ月後乾性咳嗽が出現し，当科外来受診．胸部レントゲン写真で両側肺門の腫大が認められたため，精査目的で入院となった．

入院時現症：身長 150 cm，体重 51 kg，血圧 130/80 mmHg，脈拍 76 回/分，呼吸数 18/分，体温 36.4 . 表

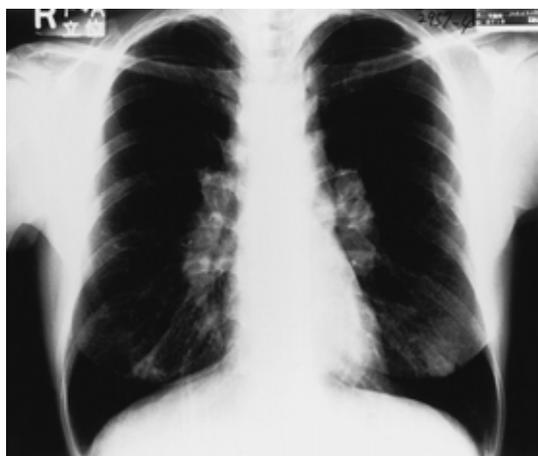


Fig. 1 Chest radiograph showing bilateral hilar lymphadenopathy.

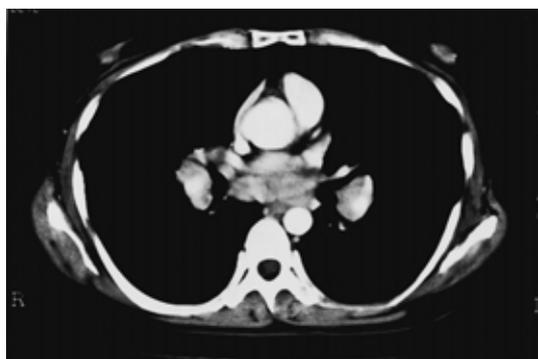


Fig. 2 Chest CT scan showing multiple mediastinal and hilar lymphadenopathy.

在リンパ節，甲状腺は触知せず．不整脈，心雑音なし．呼吸音正常．筋力正常，感覚障害はなく，その他神経学的異常所見なし．視力，視野ともに正常で眼底を含め眼科所見に異常は認められなかった．また，当科受診時には皮膚の異常所見は見られなかった．

検査所見 (Table 1): 末梢血検査は異常なし．CRP 0.45 mg/dl，赤沈 23 mm/1 H と軽度高値．抗核抗体 80 倍．HTLV-1 抗体陰性，ACE は 17.8 IU/l と正常範囲．ツベルクリン反応は陰性であった．HLA type は，A 2, A 25 (9), B 62 (15), B 54 (22), Cw 3, DR 2, DR 4 であった．

画像所見：胸部レントゲン写真 (Fig. 1) では，両側肺門の明らかな腫大 (bilateral hilar lymphadenopathy ; 以下 BHL) が認められたが，肺野には明らかな異常はなし．胸部 CT (Fig. 2) では，肺門および縦隔リンパ節が多発性に腫大していたものの，肺野病変は HR-CT でも明らかではなかった．Ga-シンチグラムでも，肺門，縦隔部にのみ異常集積が認められた．



Fig. 3 Transbronchial lung biopsy specimen showing non-caseating granuloma of epithelioid cells with giant cells.

気管支鏡検査：気管支肺胞洗浄 (Broncho-alveolar lavage ; 以下 BAL) (Table 1) では総細胞数 2.4×10^5 /ml，リンパ球 44% と増加．さらに CD4/CD8 比は 9.83 と著明に上昇していた．経気管支肺生検は右肺各葉 5 箇所からランダムに検体を採取した．

組織所見 (Fig. 3): 各生検肺組織には，肺野領域に軽度のリンパ球浸潤と類上皮細胞からなる非乾酪性の肉芽腫が認められ，巨細胞も散見された．また，抗酸菌は認められず，組織学的にサルコイドーシスに合致する所見であった．

以上の BAL および肺組織学的所見より，本症は，サルコイドーシスと診断した．

臨床経過：本症例の経過としては，急激に関節痛とほぼ同時に結節性紅斑が発症した．約 4 カ月遅れて BHL が発見されたことからサルコイドーシスの存在が判明し，関節痛，結節性紅斑の症状も合わせて，Löfgren 症候群と診断した．関節痛，皮膚症状は先述のように，約 1 カ月の経過で改善し，また BHL 発見の契機となった乾性咳嗽も数週間で消失した．その後約 1 年経過観察しているが，BHL はこれまでのところほとんど変化のないものの，関節痛，皮膚病変の再燃はなく，その他サルコイドーシスとしての合併症状も見られていない．

考 察

関節炎，両側肺門リンパ節腫脹，結節性紅斑の 3 主徴で発症する急性型サルコイドーシスは，Löfgren 症候群と呼ばれ，1~2 カ月の自然経過で，軽快するとされる予後良好なサルコイドーシスである¹⁾⁻³⁾．北欧や英国での発生はしばしば見られるものの，本邦ではきわめてまれで，これまでに 2 例の症例報告があるのみである^{4,5)}．その地域性にも関連して HLA との相関も論じられており，とくに HLA-B 8, DR 3, DR 17 の頻度が高いとされている⁶⁾⁻⁸⁾．

サルコイドーシスに合併する関節病変は、欧米においては、その初発症状の一部であることが多く、発症率は、15～45%と高率である⁹⁾。それに対して本邦においては、1.6%と非常に頻度が低い¹⁰⁾。また、皮膚病変も結節型、局面型、びまん浸潤型などは、本邦でもしばしばみられるものの、結節性紅斑はまれで、欧米例10～40%に対して、2.2%の発生頻度といわれている¹¹⁾¹²⁾。

関節痛と皮膚結節性紅斑を呈する疾患としては、非特異的な感染症、薬剤性や膠原病などなんらかの基礎疾患に合併するものなどがあげられる。本症例は、関節痛、皮膚結節性紅斑は、急激にかつほぼ同時に発症したものの、肺病変については自覚症状がなかったためにその発見が約4カ月遅れている。関節、皮膚病変発症時にBHLがあったかどうかは現時点では確認できないが、その臨床経過や他にこのような病変を来す積極的鑑別診断が見当たらないことなどより、サルコイドーシスとの関連が強く疑われ、Löfgren 症候群と診断しようとする。

これまで本邦では、Löfgren 症候群として2つの症例報告⁴⁾⁵⁾がなされている。2症例ともに20歳代の女性で、いずれも多発関節痛、結節性紅斑で発症、1～2カ月で臨床症状は自然軽快しており、その後の再発もなく予後良好であったと記されている。本症例でも症状活動性が見られたのは約1カ月間だけで、その後約1年間経過観察しているが再燃は認められていない。

欧米におけるManaらのLöfgren 症候群186例のまとめ¹³⁾によると、結節性紅斑は、ほとんどが2週間から3カ月で消失し、活動性の症状が発症2年後にもみられたものは8%であった。また、2年から20年の観察の中で再燃が見られたものは6%にすぎない。

サルコイドーシスの活動性の指標として汎用されているACE (angiotensin converting enzyme) 値は、本邦報告のLöfgren 症候群では1例で軽度の上昇を示したものの、他の1例と本症例においては正常域であった。海外文献においても、ACE 値がLöfgren 症候群としての診断時に上昇を示す例は約半数にとどまり、とくに正常域症例は予後良好とされている¹³⁾¹⁴⁾。

またLöfgren 症候群の地域集積性の一因とも考えられるHLAについて、その解析は本症例と小関らの報告例⁴⁾についておこなわれているが、この2症例に共通のものではなく、また欧米においてLöfgren 症候群に特徴的⁶⁾⁷⁾⁸⁾とされているHLA-B 8およびDR 3, DR 17はいずれの症例においてもみられなかった。

さて本邦においてLöfgren 症候群の症例が少ない理由としては、まず上記のようにHLAと病因との関連で日本人にそのHLA保有者が少ないために発症者も少ないこと、また、本邦ではサルコイドーシスとして診断される際、無症状で発見される例が多く、とくに関節症状

が少ないなどサルコイドーシスそのものの病型が欧米と違うことから、先行する症状があっても(本症例でもそうであったように)、疾患としての認知度が低いために診断にいたらないケースもあること、などが考えられる。

Löfgren 症候群は、本邦報告例は極めて少ないものの、関節痛、結節性紅斑の鑑別診断として認識すべき1つの疾患であると思われる。

以上、本症例は、本邦3例目のLöfgren 症候群として報告する。

文 献

- 1) Löfgren S, Lundback H: The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142: 265-273.
- 2) Pettersson T: Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000; 14: 461-476.
- 3) American thoracic society, medical section of the american lung association: Statement of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- 4) 小関由美, 寺井千尋, 中島 洋, 他: 発熱, 関節痛, 結節性紅斑で急性発症したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の1例. *リウマチ* 1998; 38: 23-28.
- 5) 飯野研三, 牟田耕一郎, 関谷健策, 他: Löfgren 症候群の1例. *九州リウマチ* 1991; 10: 148-151.
- 6) Smith MJ, Turton CWG, Mitchell DN, et al: Association of HLA B 8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981; 36: 296-298.
- 7) Hedfors E, Lindstrom F: HLA-B 8/DR 3 in sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 1983; 22: 200-203.
- 8) Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al: HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1601-1605.
- 9) Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13: 84-91.
- 10) 安藤正幸: 日本におけるサルコイドーシスの疫学動態. *日本臨床* 52: 1433-1437, 1994.
- 11) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床* 52: 1508-1515, 1994.
- 12) 須賀 康, 小川秀興: 皮膚サルコイドーシス. *日本臨床* 52: 1603-1607, 1994.
- 13) Mana J, Vaquero C G, Montero A, et al: Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107: 240-245.
- 14) Teirstein AS, Krumholtz S: Assessment of serum angiotensin-converting enzyme as a marker of activity in sarcoidosis; a study of 31 patients with erythema nodosum. *Mt Sinai J Med* 1987; 54: 144-146.

Abstract

A Case of Acute Sarcoidosis with Polyarthralgia and Erythema Nodosum ; Löfgren 's Syndrome**Ikkou Higashimoto, Saori I. Arata and Kiyoshige Niina**

Department of Respiratory Medicine, Kagoshima City Hospital,

20 17 Kajiya-machi, Kagoshima 892 8580, Japan

A 49-year-old woman was admitted to our hospital with a dry cough and bilateral hilar lymphadenopathy. She had a history of acute arthralgia and erythema nodosum 4 months before admission. Chest CT scans on admission revealed multiple mediastinal lymphadenopathy. Broncho-alveolar lavage showed CD4-dominant lymphocytosis. A biopsy specimen of the lung revealed non-caseating granuloma of epithelioid cells with giant cells, confirming the diagnosis of sarcoidosis. She recovered in one month, and has since remained well and free of the symptoms. Löfgren 's syndrome is acute sarcoidosis, characterized by polyarthralgia, erythema nodosum and bilateral hilar lymphadenopathy. It is common in European countries, but very rare in Japan, from where only two case reports have appeared. This syndrome is closely related to HLA-B8, DR-3, and DR-17, but our case did not have these HLA loci. We report this case as the third case of Löfgren 's syndrome in Japan.