

## 症 例

サルコイドーシスに合併した特発性血小板減少性紫斑病の  
治療中に侵襲型肺アスペルギルス症を発症した 1 例

中野 貴子 福山 聡 井上 孝治 井上 博雅  
萩本 直樹 藤田 昌樹 桑野 和善 原 信之

**要旨：**症例は 54 歳，女性．33 歳頃より霧視が出現し，皮膚生検によりサルコイドーシスと診断され当科外来にて経過観察されていた．53 歳時より体重減少，労作時呼吸困難が出現．54 歳時より胸部 X 線写真にて左中肺野に新たな浸潤影が出現したため当科入院．可溶性 IL-2 リセプター高値と，縦隔肺門リンパ節，後腹膜リンパ節腫脹のため，サルコイドーシスの増悪あるいは悪性リンパ腫が疑われた．左中肺野の浸潤影は経気管支肺生検により巨細胞が，後腹膜リンパ節生検の結果，非乾酪性肉芽腫が認められ，サルコイドーシスの増悪と診断した．その後，特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を発症したためステロイド治療を開始し，血小板の増加を認めたが，侵襲型肺アスペルギルス症を合併し，呼吸不全のため死亡した．サルコイドーシスと ITP，及び肺アスペルギルス症の合併は貴重な症例と考え報告する．

**キーワード：**サルコイドーシス，特発性血小板減少性紫斑病，侵襲型肺アスペルギルス症

Sarcoidosis, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Invasive pulmonary aspergillosis

## 緒 言

サルコイドーシスにおいては，自己免疫疾患の合併例が報告されており，何らかの免疫異常の関与が示唆されている．本症例は，発症後 20 年経過後にサルコイドーシスが増悪した際に，上眼瞼と皮下の出血にて発症した特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の 1 例である．ステロイド投与によって，血小板数の増加を認めたが，肺サルコイドーシスによる嚢胞性的変化をきたしていた部位に侵襲型肺アスペルギルス症を合併した．サルコイドーシスと ITP，及び侵襲型肺アスペルギルス症の合併の報告はまれであり，貴重な症例と考えられたので報告する．

## 症 例

症例：54 歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：47 歳時，胆石症 (無治療)．51 歳時，両眼の白内障手術．

家族歴：母，弟が心筋梗塞．

生活歴：喫煙歴なし．飲酒歴，機会飲酒．

現病歴：33 歳頃より霧視が出現し，両眼ぶどう膜炎と診断された．その際の胸部単純 X 線写真にて両側肺門リンパ節腫脹が認められ当科外来を紹介された．左前

腕の皮膚生検によりサルコイドーシスの診断が確定し，1 か月間ステロイドを投与された．以後，当科外来にて経過観察されていたが，平成 12 年 5 月より体重減少，労作時呼吸困難が出現した．12 月より咳嗽，労作時呼吸困難が増強し，胸部 X 線写真上，平成 10 年から認められていた左中肺野胸膜下の浸潤影が増強したため，精査加療目的にて平成 13 年 1 月 5 日当科入院となった．

入院時現症：身長 158 cm，体重 42 kg，血圧 102/60 mmHg，脈拍 80/分，整，体温 36.5，眼瞼結膜黄疸なし．眼瞼結膜貧血なし．表在リンパ節触知せず．心音異常なし．胸部聴診にて左中下肺野に吸気時 fine crackles 聴取．腹部異常所見なし．浮腫なし．神経学的所見に異常なし．

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血中白血球数は正常範囲だが，好中球と好酸球の分画の上昇を認めた．生化学所見では，AST，ALT，LDH，ALP， $\gamma$ -GTP など肝機能異常と胆道系酵素の上昇，CRP，ACE，KL-6 の上昇を認めた．血清中可溶性 IL-2 R は 5,070 U/ml と著増していた．ツベルクリン反応は陰性であった．肺機能検査では，VC 1,800 ml (69%)，FEV<sub>1.0</sub> 1,470 ml，FEV<sub>1.0</sub>% 87% と拘束性障害を認めた．

入院時の胸部単純 X 線写真では，両肺野に嚢胞形成，左中肺野胸膜下に浸潤影を認めた (Fig. 1)．胸部 CT では，胸部 X 線写真と同様の所見 (Fig. 2) と肺野に散在する小粒状影，縦隔肺門リンパ節腫脹が認められた (Fig. 3)．Ga シンチグラムでは両側耳下腺，鼻部，左鎖骨上

Table 1 Laboratory data on admission

Haematology		Serology	
WBC	6,180/ $\mu$ l	CRP	2.5 mg/dl
Neutro	72.8%	ACE	21.6 U/ml
Lymph	15.7%	KL-6	810.2 U/ml
Mo	5.2%	IgG	2,581 mg/dl
Eo	5.8%	IgA	503 mg/dl
Ba	0.5%	IgM	52 mg/dl
RBC	$434 \times 10^4$ / $\mu$ l	dS-DNA	( - )
Hb	12.0 g/dl	ANA	( $\pm$ )
Ht	36.7%	RF	( - )
Plt	$22.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	sIL-2R	5,070 U/ml
Serum chemistry		Candida Ag	( - )
TP	7.9 g/dl	Aspergillus Ag	( - )
Alb	3.6 g/dl	Blood gas analysis	
BUN	16 mg/dl	pH	7.40
Cr	0.9 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	84.2 torr
T. bil	0.6 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	40.2 torr
AST	66 U/L	SaO <sub>2</sub>	96.2%
ALT	60 U/L	BAL cell analysis	
LDH	493 U/L	Total cell count	$8.93 \times 10^5$ /ml
ALP	1,531 U/L	Macro.	10%
$\gamma$ -GTP	285 U/L	Lymph.	61%
ChE	122 U/L	Neutro.	22%
Glu	81 mg/dl	Eosino.	7%
Na	140 mmol/L	CD4/CD8	1.00
K	3.6 mmol/L		
Cl	101 mmol/L		
Ca	8.9 mmol/L		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing cystic changes in both lung fields accompanied with subpleural consolidation in the left lung.

窩，縦隔・肺門及び両側肺野，上腹部傍大動脈領域に異常集積が認められた．脾臓への異常集積は認められなかったが，CT 及び腹部超音波所見では軽度の脾腫が認

められた．

臨床経過：左 S3 領域の陰影に対して，気管支鏡検査を施行した．TBLB では，巨細胞が認められたが，肉芽腫，悪性所見は認められなかった．気管支肺胞洗浄液の塗抹・培養検査では，一般細菌，抗酸菌とも陰性であった．腹部 CT 上，大動脈周囲，後腹膜のリンパ節腫脹が認められたため，CT ガイド下後腹膜リンパ節生検を施行した ( Fig. 4 ) . 肺野と同様に巨細胞が認められ，非乾酪性肉芽腫も認められたが，悪性所見は認められなかった．以上よりサルコイドーシスの増悪と診断した．また，肝機能・胆道系酵素異常は傍大動脈・肝門部周囲のリンパ節腫脹の影響と考えられた．

その後，左上眼瞼皮下出血が出現し，白血球数  $7,920/\mu$ l，ヘモグロビン  $11.0$  g/dl であったが，血小板数は  $6,000/\mu$ l と著明に低下していた．血小板減少の原因として，特発性血小板減少性紫斑病，白血病，骨髄異形成症候群，ウイルス感染による血小板減少，薬剤による血小板減少などが考えられた．骨髄穿刺を施行したところ，骨髄巨核球数は著明に増加していたが，赤芽球，顆粒球などの他系統に異常が認められなかったこと，血清学的に抗血小板抗体 PAIgG が  $2,228.9$  ng/ $10^7$  cell ( 基準値  $9.0 \sim 25.0$  ) と異常高値が認められたことにより，特発性

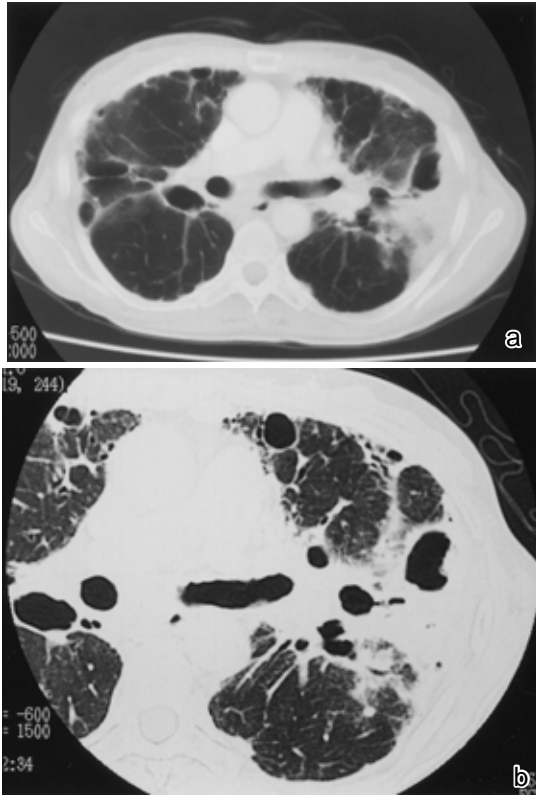


Fig. 2 Chest CT scan on admission showing cystic changes in both lung fields ( a ) accompanied with subpleural consolidation in the left lung ( b )

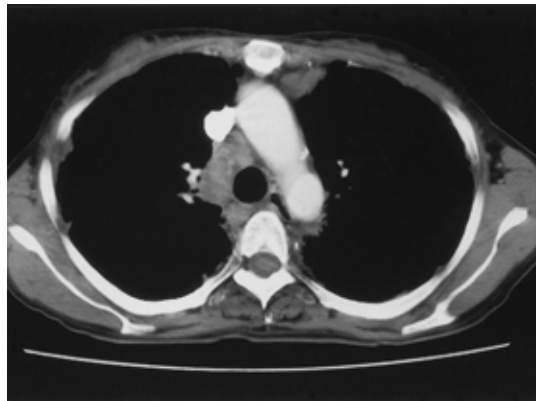


Fig. 3 Chest CT scan on admission showing enlargement of paratracheal lymph nodes.

血小板減少性紫斑病 (ITP) と診断した。

入院後 43 日目より、プレドニゾロン 40 mg/日の全身投与を開始した。血小板数の上昇が認められたが、同時に血清中可溶性 IL-2 リセプター値の低下、入院時に認められた左中肺野の浸潤影の改善、Ga シンチでのリンパ節などへの異常集積の消失、肝胆道系酵素異常の改善、脾腫の軽減が認められ、これらの異常はサルコイドーシ



Fig. 4 Abdominal CT scan on admission showing lymphadenopathy and mild hepatosplenomegaly.



Fig. 5 Chest radiograph at 83 days after admission showing appearance of subpleural consolidation accompanied with cavitary lesion in the middle lung field and pleural fluid in the left lung.

スの病変と考えられた。徐々にプレドニゾロンの減量を行なったが、入院後 83 日目 (プレドニゾロン 25 mg 投与時) に 38 度の発熱、CRP の上昇、左中下肺野に新たな浸潤影と胸水貯留が認められた ( Fig. 5 )。入院時は陰性であった血清中アスペルギルス抗原が陽性化し、気管支洗浄液の培養と PCR、喀痰の PCR にて *Aspergillus fumigatus* が陽性であったことから、侵襲型肺アスペルギルス症と診断し、アンホテリシン B による治療を開始した。入院後 98 日目の胸部 CT では、左肺はアスペルギルスによる肺構造の破壊が進行し、内部に液貯留を伴う巨大な空洞形成が認められ、右肺には浸潤影が認められた ( Fig. 6 )。胸腔ドレーナージと人工呼吸管理を開始したが、次第に全身状態は悪化し、入院後 116 日目に呼

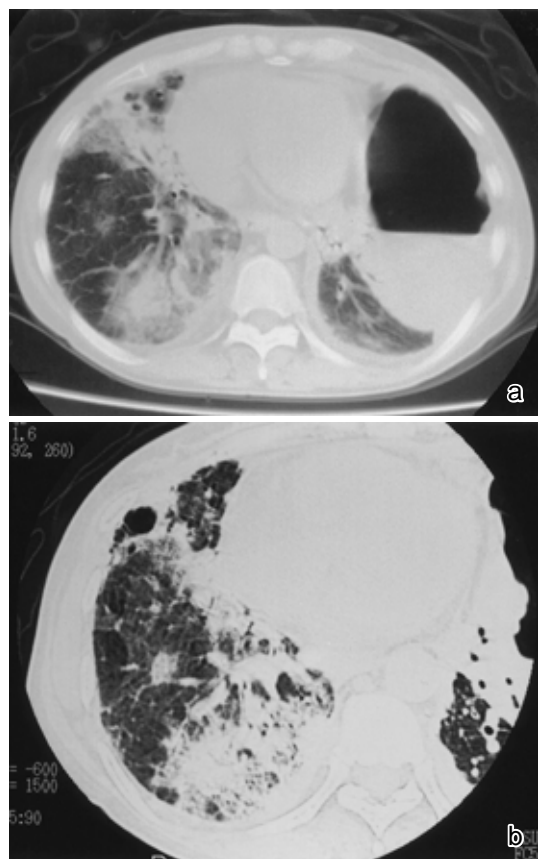


Fig. 6 Chest CT at 98 days after admission showing appearance of air-space consolidation in the right lung (b) and an air-fluid level within the cavitory lesion in the left lung (a)

吸不全のため死亡した。剖検は家族の承諾が得られず施行しなかった。

## 考 察

サルコイドーシスと自己免疫疾患の合併例については多数報告がある。また、免疫機構の変化や、リウマチ因子、抗核抗体など自己抗体もよく認められ、何らかの共通した免疫異常が推察されている<sup>1)</sup>。本症例では、抗核抗体は(±)、リウマチ因子、抗DNA抗体は陰性であったが、抗血小板抗体のみ陽性で、臨床的にITP以外の自己免疫疾患の存在は否定的であった。赤血球系、白血球系に異常を認めず、他の後天性の血小板減少をきたす原因はなく、骨髓像では巨核球の増多を認めたため、ITPと診断した。本邦ではITPとサルコイドーシスの合併は稀であり、千田らが報告した2例<sup>2)</sup>と村上らの報告した1例<sup>3)</sup>の計3例のみである。

海外ではサルコイドーシスと血小板減少症の合併に関するまとまった報告が散見される。その機序は、1)サルコイドーシスの骨髓病変、2)肝臓、脾臓におけるサ

ルコイドーシス病変に伴う二次性脾機能亢進、3)抗体を介しての血小板破壊が考えられている<sup>4)</sup>。Mayockらは、文献上145例中9例(1.9%)に血小板減少症が認められると報告している<sup>5)</sup>。Schneiderらは、15例のthrombocytopeniaとサルコイドーシスの合併例を報告し、そのうち3例に抗血小板抗体を認めている<sup>6)</sup>。PAIgGの高値を伴う症例報告が、Kondoら<sup>7)</sup>や、Lawrenceらによってなされている<sup>4)</sup>。サルコイドーシスにおいては、肺の局所にT helper cellが集簇し、B cellのpolyclonalな増殖と、immunoglobulinの産生を刺激する<sup>8)</sup>。その結果、抗血小板抗体が産生される可能性があり、自己免疫学的機序の関与を示唆している。

肺野に嚢胞性変化を伴うサルコイドーシスと菌球型アスペルギルス症の合併例の報告は少なくないが<sup>9)10)</sup>、侵襲型との合併例の報告は稀である<sup>11)12)</sup>。Tomlinsonらは、451例のサルコイドーシスのうち14例に菌球型の合併を認めており、予後の悪化因子であるとしている<sup>10)</sup>。Wollschlagerらは、100例のサルコイドーシス患者において、12例のアスペルギルス抗原陽性者を認め、そのうち10例に菌球を形成したと報告している<sup>9)</sup>。10例中副腎皮質ステロイドホルモン剤(以下ステロイド剤)が投与されていたのは3例のみであり、これらは胸部X線写真上嚢胞性の実質性の変化を有する19例中の10例であったため、ステロイド剤投与による影響は否定的であり、肺嚢胞形成が主たる原因であったと述べている<sup>9)</sup>。

それに対し、何らかの肺疾患を基礎疾患に持ち、重篤な免疫不全がない患者でも、ステロイド剤を投与することで侵襲型肺アスペルギルス症が発症しうることが、わずかではあるが報告されている<sup>13)</sup>。また、肺疾患の既往のないITPの患者に発症した報告もある<sup>14)</sup>。中には、慢性閉塞性肺疾患の患者にステロイド剤投与後わずか1週間で発症した症例も報告されている<sup>15)</sup>。本症例もステロイド剤投与後わずか40日で侵襲型肺アスペルギルス症を発症した。早期の発症の原因は定かではないが、既存の肺構築が破壊されていたこと、ステロイド剤投与前に既にアスペルギルスが存在していた可能性、サルコイドーシス自体の免疫異常などがその原因として推測される。サルコイドーシスにおける肺実質の嚢胞性変化を伴う症例では、アスペルギルス症の合併が稀でなく、特にステロイド剤を投与する患者においては、血清抗原の測定など、アスペルギルス症の早期発見につとめる必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) Enzenauer RJ, West SG: Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 1-17.
- 2) 千田金吾, 佐藤篤彦, 安田和雅, 他: 自己抗体が検

- 出されたサルコイドーシス症の臨床的考察 . 日胸疾  
会誌 1989 ; 27 : 194 199.
- 3 ) 村上 統 , 佐藤浩昭 , 石川博一 , 他 : 特発性血小板  
減少性紫斑病とサルコイドーシスを合併した 1 例 .  
日胸 1998 ; 57 : 502 505.
- 4 ) Lawrence HJ, Greenberg BR : Autoimmune throm-  
bocytopenia in sarcoidosis. Am J Med 1985 ; 79 :  
761 764.
- 5 ) Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, et al : Mani-  
festations of sarcoidosis : Analysis of 145 patients,  
with a review of nine series selected from the litera-  
ture. Am J Med 1963 ; 35 : 67 89.
- 6 ) Schneider RM, Worsley A, Lichtman S, et al : Sarcoi-  
dosis with immune hemolytic anemia and thrombo-  
cytopenia : Humoral aberrations responding to ster-  
oids or splenectomy. Mt Sinaï J Med 1982 ; 49 :  
115 120.
- 7 ) Kondo H, Sakai S, Sakai Y : Autoimmune haemolytic  
anemia, Sjögren 's syndrome and idiopathic throm-  
bocytopenic purpura in a patient with sarcoidosis.  
Acta Haematol 1993 ; 89 : 209 212.
- 8 ) Hunninghake GW, Crystal RG : Mechanisms of hy-  
pergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis :  
site of increased antibody production and role of T-  
lymphocytes. J Clin Invest 1981 ; 67 : 86 92.
- 9 ) Wollschlager C, Khan F : Aspergillomas complicat-  
ing sarcoidosis. A prospective study in 100 patients.  
Chest 1984 ; 86 : 585 588.
- 10 ) Tomlinson JR, Sahn SA : Aspergilloma in sarcoid  
and tuberculosis. Chest 1987 ; 92 : 505 508.
- 11 ) Kirsten D, Rieger U, Magnussen H, et al : Invasive  
aspergillosis in cavitary lung sarcoidosis. Pneumolo-  
gie 1992 ; 46 : 239 242.
- 12 ) Waldhorn RE, Tsou E, Kerwin DM : Invasive pulmo-  
nary aspergillosis associated with aspergilloma in  
sarcoidosis. South Med J 1983 ; 76 : 251 253.
- 13 ) Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ : Corticoster-  
oid treatment as a risk factor for invasive aspergillo-  
sis in patients with lung disease. Thorax 1991 ; 46 :  
15 20.
- 14 ) Oriol A, Ribera JM, Moreno J, et al : Invasive asper-  
gillosis in a patient with idiopathic thrombocy-  
topenic purpura without underlying lung disease.  
Thorax 1992 ; 47 : 328.
- 15 ) Conesa D, Rello J, Valles J, et al : Invasive aspergillo-  
sis : a life-threatening complication of short-term  
steroid treatment. Ann Pharmacother 1995 ; 29  
( 12 ) : 1235 1237.

## Abstract

### A Case of Sarcoidosis and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Accompanied with Invasive Pulmonary Aspergillosis

Takako Nakano, Satoru Fukuyama, Koji Inoue, Hiromasa Inoue, Naoki Hagimoto,  
Masaki Fujita, Kazuyoshi Kuwano and Nobuyuki Hara

Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, 3 1 1 Maidashi, Higashiku, Fukuoka 812 8582, Japan

A 33-year-old woman with a 21-year history of sarcoidosis was admitted to our hospital with dyspnea on exer-  
tion, weight loss, and the appearance of consolidation in chest radiographs. The serum level of soluble IL-2 recep-  
tor was high, and CT findings demonstrated mediastinal, hilar and abdominal lymphadenopathy. The histological  
findings of subpleural consolidation in a transbronchial lung biopsy of the left lung showed giant cells ; and those of  
a CT-assisted biopsy of a retroperitoneal lymph node revealed non-caseous epithelioid cell granulomas. After the  
biopsy, severe thrombocytopenia ( 6,000/ $\mu$ l ) developed. With prednisolone treatment, the platelet count rose to  
normal and the subpleural consolidation on chest radiography was improved. Five weeks later, she had a produc-  
tive cough with fever, rapidly progressive cavitary lesions and consolidation on chest radiography. *Aspergillus fu-*  
*migatus* was detected in the sputum by PCR, and Aspergillus antigen was detected in the serum. She died of pro-  
gressive respiratory failure, in spite of therapy with amphotericin B and itraconazole. We report a rare case of sar-  
coidosis and idiopathic thrombocytopenic purpura accompanied with invasive pulmonary aspergillosis.