

症 例

多彩な症状を呈したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 男性例

出雲 真由 関谷 潔史 酒井 俊彦 戸島 洋一

要旨：症例は 27 歳男性。腰痛，両側足関節痛で発症し，約 3 カ月の経過で発熱，咳嗽，多発関節痛が出現・持続し，当院入院。入院時の胸部画像で，肺門・縦隔リンパ節腫大 (BHL)，ACE 値上昇，TBLB にて乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシスと診断した。眼科的検索では虹彩炎，網膜血管炎などの所見を認めた。入院後，結節性紅斑が出現し，以上より関節炎，結節性紅斑，BHL を 3 主徴とする急性型サルコイドーシス (レフグレン症候群) と診断した。欧米では女性で比較的好くみられる病型であるが，本邦での報告は 6 例と極めて稀である。今回報告する症例は本邦で初めての男性例である。レフグレン症候群の予後は良好であることが知られており，本例は関節痛，眼病変に対してステロイドを使用した，治療開始 1 年後の現在まで再燃はなく経過している。

キーワード：サルコイドーシス，レフグレン症候群，結節性紅斑，男性

Sarcoidosis, Löfgren's syndrome, Erythema nodosum, Male

緒 言

関節炎，結節性紅斑，両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) を 3 主徴とする急性サルコイドーシスは Löfgren 症候群とよばれ，北欧，アイルランドやプエルトリコの女性での発症率が高い。日本では非常に稀であり，今までに 6 例の報告があるにすぎない。今回私達は本邦で初めての男性例を経験したので考察を加え呈示する。

症 例

症例：27 歳，男性。

主訴：発熱，関節痛。

既往歴：7 歳～ Gilles de la Tourette 病。

家族歴：母；子宮がん，姉；自律神経失調症。

生活歴：喫煙；20 本/日 × 7 年間。海外居住歴・旅行歴；なし。

職業：荷物運送業。

現病歴：平成 16 年 3 月上旬より腰痛，両側足関節痛が出現。4 月に入り 37～38 の弛張熱を認め，近医で抗菌薬や解熱剤を処方されていたが改善しなかった。その後，乾性咳嗽が出現し，膝関節・手関節にも疼痛，腫脹が広がったため，6 月 9 日当院を受診し，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 161 cm，体重 62 kg，血圧 124/76 mmHg，脈拍 96 回/分，体温 39.0。

〒143 0013 大田区大森南 4 13 21

東京労災病院内科

(受付日平成 17 年 4 月 18 日)

表在リンパ節，耳下腺，甲状腺は触知せず。眼瞼，眼球粘膜に異常なし。不整脈，心雑音なし。呼吸音正常。両側手関節に腫脹・疼痛・発赤あり。両側膝関節，足関節に疼痛あり。皮疹なし。神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数，CRP，赤沈の上昇，LDH，γグロブリン分画の増加，ACE およびリゾチームの上昇を認めた。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1) では BHL が，胸部 CT (Fig. 2) では肺門・縦隔リンパ節腫脹とともに，気管支周囲間質の肥厚，微細粒状影・すりガラス影の集簇が散在性に認められた。⁶⁷Ga シンチグラフィーでは，両側耳下腺・右鎖骨上リンパ節・縦隔・両側肺門リンパ節に異常集積を認めた。

気管支鏡検査：気管支肺胞洗浄 (Table 2) では総細胞数の増加，リンパ球比率の上昇を認め，CD4/8 は 2.79 であった。右 S³，S⁴ から施行した経気管支肺生検 (Fig. 3) ではリンパ球や多核巨細胞の浸潤を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイドーシスに矛盾しない所見であった。

その他の検査所見：ツベルクリン反応は陰性。心電図，心エコーは正常で，眼科的検索では両眼の虹彩炎，隅角の虹彩との癒着が認められた。硝子体の炎症，網膜血管炎や視神経乳頭浮腫の所見も指摘された。

入院後の経過：入院 5 日目に足背，脛骨前面，膝窩部に皮下結節を伴う紅斑が出現した。皮膚生検 (Fig. 4) では脂肪織隔壁の炎症，リンパ球や好中球の浸潤，多核巨細胞や静脈炎の存在が認められ，結節性紅斑に矛盾しない所見であった。以上より本症例はサルコイドーシスの

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	10,000/ μ l	TP	7.4 g/dl	RAPA	(-)
RBC	494×10^4 / μ l	γ -glob.	23.1%	ANA	(-)
Hg	14.7 g/dl	AST	28 IU/l	MPO-ANCA	(-)
Ht	43.9%	ALT	24 IU/l	PR3-ANCA	(-)
Plt	38.0×10^4 / μ l	LDH	275 IU/l	C3	133 mg/dl
ESR	: 30 mm/hr	Cr.	1.0 mg/dl	C4	32 mg/dl
Urinalysis		BUN	15.0 mg/dl	CRP	6.7 mg/dl
WNL		CK	94 IU/l	Pulmonary function	
HLA type		Na	140 mEq/l	VC	4.31 l
A2		K	4.3 mEq/l	%VC	108%
B48	B51 (5)	Cl	104 mEq/l	FEV ₁	3.68 l
DR4	DR12 (5)	ACE	32.2 IU/l	FEV ₁ %	83%
		Lysozyme	28.7 IU/l	RV/TLC	22%
		KL-6	220 U/ml	%DLco	108%



Fig. 1 Chest X-ray on admission showing bilateral lymphadenopathy and patchy infiltrative opacities in the right lung.

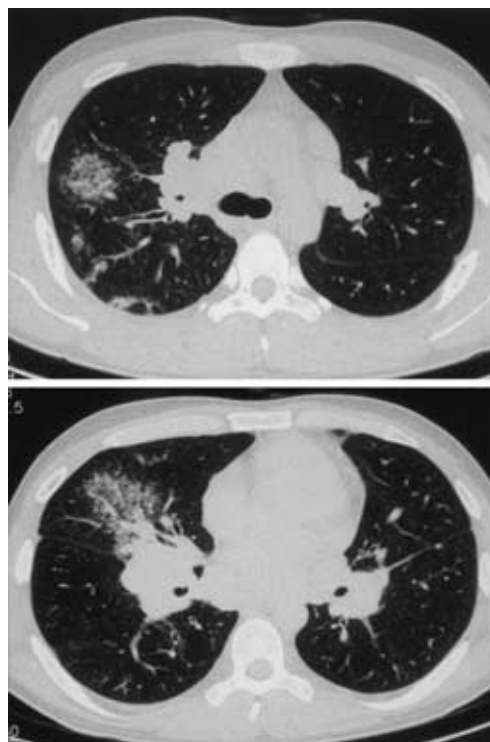


Fig. 2 Chest CT scan showing cotton-like opacities in the right lung field and hilar lymphadenopathy.

Table 2 Bronchoalveolar lavage fluid

Total cell count	4.37×10^5 /ml
Cell differentiation	
neutrophils	2.0%
eosinophils	0.7%
lymphocytes	66.2%
alveolar macrophages	31.1%
CD4/CD8 ratio	2.79

診断基準を満たしており,更に関節炎,結節性紅斑,BHLの所見よりレフグレン(Löfgren)症候群と診断した.

入院後も38~40におよぶ発熱が続き,非ステロイド性の解熱剤を使用した.発熱は37代になったが,関節痛の残存,虹彩炎や視神経乳頭浮腫の所見が強いことより,ステロイドの全身投与を開始した.プレドニゾン30mg/日より内服したところ,翌日から関節痛は

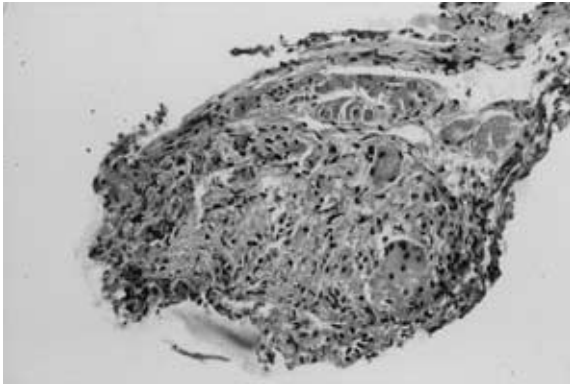


Fig. 3 Histological findings of transbronchial lung biopsy specimen, showing epithelioid cell granuloma including multinuclear giant cells.

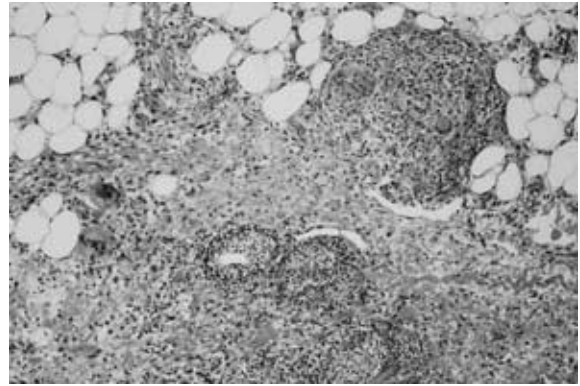


Fig. 4 Histological findings of skin biopsy specimen obtained from an erythematous subcutaneous nodule, showing panniculitis.

Table 3 Reported Cases of Löfgren syndrome in Japan

Case	Age/Sex	Other involvements	Biopsy	Treatment	Prognosis
1	23/F	Eye	Lymph node	NSAIDS	Remission
2	26/F	Lung	Lung, Skin	Steroid	Remission
3	49/F	No	Lung	NSAIDS	Remission
4	30/F	Lung	Lung, Synovium	Steroid	Remission
5	52/F	Lung, Heart	Lung	Steroid	Remission
6	26/F	NA	Lung	NA	NA
7	27/M	Eye, Lung	Lung, Skin	Steroid	Remission

ほぼ消失し、36 代に解熱した。ステロイド開始後 1 週間目で退院し、以後外来でステロイドを漸減しながら経過をみているが、平成 17 年 4 月現在 (プレドニゾロン 5 mg/日), BHL は残存しているが他の所見の再燃はない。

考 察

Löfgren 症候群 (以下 L 症候群と略す) とは、関節炎、結節性紅斑、両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) を 3 主徴とする急性サルコイドーシスの一型である。欧米では比較的良好にみられる病型であり、特にスカンジナビア地方、アイルランド、プエルトリコの女性で発症率が高いが、日本での報告はきわめて少ない。

L 症候群発症の遺伝的素因として、HLA-B8, DR3, DR17 との関連が知られていたが、さらに詳しい解析では HLA クラス II 抗原の DQB1*0201 との強い相関が示された^{1,3)} (英国とオランダの症例による検討)。Tumor Necrosis Factor (TNF) 遺伝子の多型性の検討から、L 症候群では-307A allele の頻度が一般のサルコイドーシスに比べて有意に高いことが知られている^{2,3)}。また、最近、L 症候群 47 例と非 L 症候群のサルコイドーシス症例、正常コントロールを対象とした研究から、C-C ケモ

カインレセプター 2 (CCR2) 遺伝子の多型性 (haplotype 2) と L 症候群に強い相関があることもわかった⁴⁾ (オランダの症例による検討)。TNF- α はサルコイドーシスの炎症過程で中心的役割を果たすサイトカインであり、また CCR2 は単球の化学遊走に関わるサイトカインをリガンドとしており、サルコイドーシスの炎症過程を修飾している可能性が高い。サルコイドーシスは何らかの環境抗原に対する特異な炎症反応と考えられるが、中でも L 症候群を発症する個体は遺伝的に規定された特異な炎症過程を惹起するサブグループに属しているものと考えられる。日本で L 症候群の発症率が低い理由は、このような遺伝的素因の違いであろう。

L 症候群 186 例をレビューした論文⁵⁾によると、平均年齢は 37 歳、85% は女性であった。また興味深いことに、約半数の症例で春に症状が始まっている (本例も 3 月であった)。結節性紅斑、足関節の腫脹を最初から呈する症例が多く、胸部 X 線では stage I が 81%、stage II が 16% であった。発熱は 38%、眼病変の合併は 5% と低い。半数の例で ACE が上昇し、診断時に ACE が上昇していなかった症例は再燃の危険がないとしている。1 年以内に非活動性となった症例が多かったが、5 年間の追跡で、8% の症例は活動性病変を有したままであり、

6% は再燃を繰り返している。大部分の症例は非ステロイド性の消炎鎮痛剤で治療されており、ステロイドを使用したのはわずか 13 例にすぎない。

L 症候群はサルコイドーシスの中でも予後のよい一群で、欧米ではステロイドの使用率も低い⁶⁾が、本症例は、関節痛の残存や眼病変の所見が強く、ステロイドの使用はやむを得なかったと考える。本邦でこれまで報告された L 症候群 6 例⁶⁾⁻¹¹⁾と本例 (症例 7) を Table 3 にまとめた。症例 6 は学会報告のみなので詳細は不明だが、本例以外は全例女性であり、4 例でステロイドが投与されている。7 例中 6 例で肺生検が施行され、すべてサルコイドーシスに矛盾しない組織が得られているが、典型的な臨床所見を呈し、居住地域や旅行歴より histoplasmosis などが否定的であれば組織学的検索は必ずしも必要ではないと思われる。予後は良好で、難治例や再発例は今のところ報告されていない。

サルコイドーシスの疫学統計¹²⁾によると、女性にやや多く、両性とも 20 歳代、30 歳代にピークがあり、女性では閉経後にもう一度増加して二相性になる。日本人の発生率は人口 10 万人あたり、女性 1.4 人、男性 1.2 人と報告されていたが、最近増加傾向にある。1991 年の調査で男女比は 1:1.7 であった。日本人には少ないが L 症候群ではさらに大きな性差があり、女性に多いことが知られている。われわれの症例は本邦初の男性例であり、貴重な症例と考えられた。

本論文の要旨は第 161 回日本呼吸器学会関東地方会において報告した。

文 献

- 1) Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al: HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 406-412.
- 2) Seitzer U, Swider C, Stuber F, et al: Tumour necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9: 787-790.
- 3) Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, et al: Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor-857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1119-1124.
- 4) Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, et al: C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1162-1166.
- 5) Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, et al: Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107: 240-245.
- 6) 飯野研三, 牟田耕一郎, 関屋建築, 他: Löfgren 症候群の 1 例. *九州リウマチ* 1991; 10: 148-151.
- 7) 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.
- 8) 東元一晃, 稲留さおり, 新名清成: 急性の両側下枝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. *日呼吸会誌* 2002; 40: 679-682.
- 9) 新美 岳, 佐藤滋樹, 杉浦芳樹, 他: 関節リウマチと鑑別を要したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 207-210.
- 10) Oshima M, Maeda H, Furonaka O, et al: Sarcoidosis with multiple organ involvement emerging as Löfgren's syndrome. *Internal Med* 2003; 42: 534-537.
- 11) 中村 敦, 太田洋充, 大河内真也, 他: 急性の多発関節痛及び結節性紅斑で発症したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の一例. *サルコイドーシス/肉芽腫性疾患* 2003; 23 (suppl): 42.
- 12) 山口哲生: サルコイドーシスの疫学と人種差. *呼吸器科* 2003; 3: 1-8.

Abstract

A male case of acute sarcoidosis with fever, polyarthralgia, erythema nodosum,
and bilateral hilar lymphadenopathy : Löfgren's syndrome

Mayu Izumo, Kiyoshi Sekiya, Toshihiko Sakai and Hirokazu Tojima
Department of Internal Medicine, Tokyo Rosai Hospital

A 27-year-old man initially had low back pain and ankle arthralgia. He was admitted because fever, cough, and polyarthralgia developed and continued for three months. Chest X-ray and CT revealed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy with pulmonary lesions. Furthermore, elevated serum-ACE level and non-caseating epitheloid cell granuloma obtained by TBLB confirmed the diagnosis of sarcoidosis. After hospitalization, erythema nodosum appeared and ocular involvement was demonstrated. As a result, this case fulfilled the criteria of Löfgren's syndrome (arthritis, erythema nodosum, and BHL). Löfgren's syndrome is not uncommon in European countries, but is extremely rare in Japan. So far, only six cases with Löfgren's syndrome were reported in Japan, and all were female cases. This is the first male case in Japan. Löfgren's syndrome is usually a self-limiting disease. We used steroids for this case and remission has been maintained after the beginning of the treatment for the past one year.