

症 例

気管支肺胞洗浄後に急性多関節炎を発症したサルコイドーシスの1例

小野恵美子 松野 治 広重 滋夫 竹中 隆一 伊東 猛雄
 濡木 真一 上野 拓也 安東 優 宮崎 英士 熊本 俊秀

要旨：症例は32歳男性。検診にて胸部異常陰影を指摘され、当科を受診した。画像上、両側肺門縦隔リンパ節腫大を認め、血清アンジオテンシン変換酵素23.4 IU/Lと高値、さらに経気管支肺生検、肝生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシスと診断した。気管支肺胞洗浄を施行した6時間後より38台の発熱および対称性の肩、膝、肘、手、足などに多発関節痛が出現した。特に、手関節、足関節では関節周囲の腫脹、圧痛が著明であった。骨X線でびらんはみられず、抗生剤は無効であった。非ステロイド性消炎鎮痛剤投与により約3週間で症状は消失した。以上よりサルコイドーシスに伴う急性多関節炎と診断した。本邦においてはサルコイド急性多関節炎の報告は稀である。本症例では、気管支肺胞洗浄が急性多関節炎発症の誘因となった可能性が考えられた。

キーワード：サルコイドーシス、サルコイド関節炎、急性発症、レフグレン症候群、多関節炎

Sarcoidosis, Sarcoid arthritis, Acute onset, Löfgren syndrome, Polyarthritis

緒 言

サルコイドーシスは、全身諸臓器における類上皮細胞肉芽腫形成を特徴とする原因不明の全身性疾患である。本症は多彩な臨床像を呈するが、関節病変は比較的稀である。欧米においては急性関節炎を伴うサルコイドーシスの報告は稀ならず認められるが、日本における報告例は極めて少ない¹⁾。今回、我々は気管支肺胞洗浄(BAL)施行後に、発熱、急性多関節炎を発症したサルコイドーシスの1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：32歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：20歳代で発熱を伴う肝機能障害にて2回の入院歴あり(原因、経過については詳細不明)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴10本/日×13年間。

現病歴：毎年検診は受けていたが、これまで胸部X線異常を指摘されたことはなかった。2004年3月から、時々乾性咳嗽を自覚していた。5月、検診にて胸部異常陰影を指摘され、近医を受診し、リンパ節腫大が疑われたため、6月14日精査目的で当科入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重71kg、血圧120/70mmHg、脈拍80回/分・整、体温37.0℃、呼吸数13/分、チアノーゼ・貧血・黄疸を認めず、表在リンパ節を触知せず。心音：清、心雑音聴取せず。肺音：正常肺胞呼吸音、ラ音聴取せず。腹部・神経学的異常所見を認めず。

入院時検査所見(Table 1): 入院時採血では、白血球数・分画は正常範囲内で、CRP軽度上昇、赤沈軽度亢進が認められた。生化学検査では胆道系酵素上昇が認められたが、肝炎ウイルス抗原、抗体および抗ミトコンドリアM2抗体は陰性であった。アンジオテンシン変換酵素(ACE)、リゾチーム、可溶性インターロイキン-2受容体は上昇、ツベルクリン反応は陰性であった。動脈血液ガス分析で軽度低酸素血症を認めたが、肺機能検査値は全て正常範囲内であった。

画像所見：入院時の胸部単純X線(Fig. 1a)では両側肺門リンパ節腫大(BHL)を認めた。胸部CT(Fig. 1b)では、肺門および縦隔(気管前、気管分岐下)に腫大したリンパ節を認め、右S³およびS⁶に小結節影、両側上中肺野に気管支血管周囲間質の肥厚を認めた。腹部CTおよび腹部エコーでは肝、胆道系に異常所見を認めなかった。心電図、心エコー、心筋シンチは正常であった。ガリウムシンチグラフィでは、BHLの部位に一致し強い集積を認めた。

病理組織学的検査：経気管支肺生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め(Fig. 2)、また肝生検でも肝細胞内に類上皮細胞肉芽腫を認めた。以上より、サルコイドーシスと診断した。

Table 1 Laboratory data on admission

Hemogram		Serology	
WBC	9,500/mm ³	CRP	2.10 mg/dl
Eosino	1.0%	IgG	968 mg/dl
Baso	0.5%	IgA	149 mg/dl
Neut	73.8%	IgM	76 mg/dl
Lymph	15.2%	IgE	184 IU/ml
Mono	9.5%	KL-6	250 U/ml
RBC	479 × 10 ⁴ /mm ³	SP-D	125 ng/ml
Hb	14.7 g/dl	SP-A	18.4 ng/ml
Hct	42.6%	ACE	23.5 IU/l
PLT	14.7 × 10 ⁴ /mm ³	Lysozyme	13.9 μg/ml
Chemistry		sIL-2R	1,250 U/ml
TP	6.76 g/dl	Arterial blood gasses	
ALB	4.52 g/dl	pH	7.435
TBil	2.01 mg/dl	PaO ₂	84.5 Torr
GOT	24.5 IU/L	PaCO ₂	35.6 Torr
GPT	25.9 IU/L	HCO ₃ ⁻	23.5 mmol/L
ALP	347 IU/L	(Room air)	
CPK	112 IU/L	Pulmonary Function Tests	
LDH	232 IU/L	%VC	111.4%
Ca	10.3 mg/dl	FEV1%	100.6%
IP	4.56 mg/dl	%DLco	98.6%
BUN	14.9 mg/dl	V50	43.4 L/sec
Cre	0.85 mg/dl	V25	29.8 L/sec
FBS	97 mg/dl		

気管支肺胞洗浄：活動性評価のため、6月14日に気管支肺胞洗浄（以下BAL）を施行した。その結果、リンパ球優位の細胞数上昇、CD4/CD8比高値であった（Table 2）。検査約6時間後に38.5の発熱が出現し、以後連日38台の発熱がみられた。また全身の関節痛が出現した。関節痛は肩、膝、肘などの大関節から手指などの小関節に至るまで全身の関節におよび、対称性であった。両側の手関節と足関節では、関節周囲の著しい腫脹、熱感、圧痛を認めた。骨X線で骨びらんを認めず、軟部組織にも明らかな異常は認めなかった。関節炎発症時の血液検査ではWBC 5,200/mm³、CRP 1.85 mg/dl、ACE 21.4 IU/Lであった。リウマトイド因子、抗核抗体、各種自己抗体、免疫複合体、血清補体価は全て正常範囲内で、β-Dグルカン、各種ウイルス抗体値の有意な上昇は認めなかった。また、胸部画像上、BHLの増大や肺野病変の出現はなく、眼病変など関節以外の胸郭外病変の出現はなかった。また、今回入院中、サルコイドーシスに特徴的な眼病変や膠原病を示唆する所見は認めなかった。BAL施行後1週間は無治療で経過観察したが症状が改善しなかったため、レボフロキサシンを投与したが無効であった。臨床経過、検査所見よりサルコイドーシスに伴う急性多関節炎を考え、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）による対症療法にて経過観察を

行ったところ、3週間後には症状の改善・消失をみた。全経過中、膠原病を示唆する症状、検査値異常は認めなかった。退院後、無治療にて関節炎の再燃は認めていない。

考 察

本症例の診断については、サルコイドーシスに伴う急性関節炎とともに関節リウマチ、成人発症 Still 病などの膠原病、感染症が挙げられた。急性発症型の関節リウマチについては、骨のびらん性変化、軟部組織の腫脹を認めなかったこと、リウマトイド因子、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体および抗 CCP 抗体が正常であることから否定的と考えられた。また、他の膠原病についても、関節痛以外の症状、徴候がなく、また、自己抗体の上昇もみられず、否定的であった。感染性関節炎については、関節液が少量で穿刺できなかったが、血液培養陰性、レボフロキサシン無効、NSAID により改善したことから否定的である。ウイルス感染症に伴う関節炎に関しては完全には否定し得ないが、ウイルス抗体価に有意な変動は認めなかった。以上の疾患の除外と特徴的な臨床像を呈したことを根拠に、本症例の急性関節炎はサルコイドーシスに伴う関節炎と診断した。

サルコイドーシスに伴う関節炎には急性と慢性に分け



Fig. 1a Chest radiograph on admission showing bilateral hilar lymphadenopathy.



Fig. 1b Chest CT scan on admission shows mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy, small nodular shadows in the right S₃.

られる。急性関節炎はサルコイドーシスの早期にみられることが多く、しばしば発熱を伴ってみられるが、経過は良好で、多くの症例は数カ月以内に自然軽快すると報告されている²⁾。また、慢性例と異なり、急性関節炎では骨破壊や変形を伴うことは稀である。急性関節炎に結節性紅斑、BHL を認めるものは Löfgren 症候群といいサルコイドーシスの一亜型と考えられている³⁾。本症例は現時点まで結節性紅斑の出現はなく経過しており、文献上も関節炎が先行した Löfgren 症候群の報告は検索

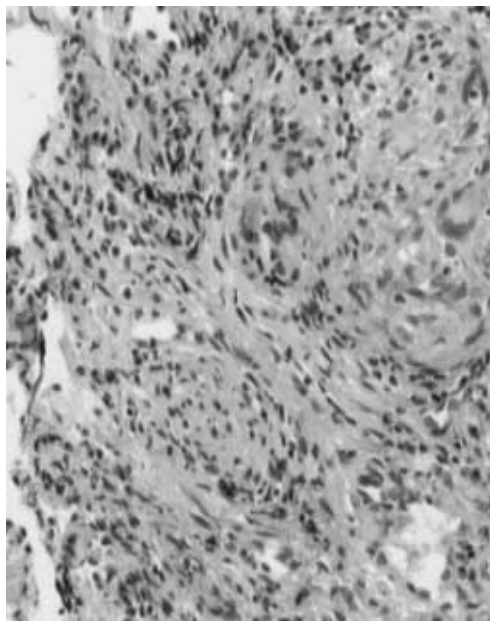


Fig. 2 Histological features of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy reveals non-caseating epithelioid cell granulomas. (hematoxylin-eosin staining, × 400, original magnification)

Table 2 BALF right B5

Recovery rate	65/150 ml
Total cell count	
Neut.	0.0%
Lym.	37.6%
Eosino.	0.0%
Mφ	62.4%
CD4/8	17.41
Culture (bacteria and mycobacteria)	: negative

した限りみられない。

本症例では、検診で BHL を指摘された直後に関節炎を発症したため、サルコイドーシスとの関連性が疑われたが、急性関節炎のみで受診した場合にはサルコイドーシスの診断が困難な場合も多い。一方、本症例で認められた対称性の足関節炎は急性サルコイド関節炎において診断的価値が高いと考えられている^{4,5)}。さらに、Visser らは対称性足関節炎、年齢 40 歳以下、2 カ月以内の症状改善、結節性紅斑のうち 3 つが認められた場合のサルコイド関節炎診断の特異度は 99% であったと報告している⁶⁾。

サルコイドーシスに伴う急性関節炎の成因については明らかではないが、滑膜生検では非特異的炎症性変化のみで、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を検出できない場合も多い。Galeazzi らはサルコイドーシスに伴う急性関節

炎の所見として、関節液貯留は少なく、関節液中の細胞増多はリンパ球主体であると報告している⁷⁾。関節超音波検査でも関節液貯留よりも皮下や関節周囲の浮腫が目立つとされている。また、サルコイドーシス症例において急性多関節炎発症時に ACE 高値を認めるのは約半数であり^{4,8)}、本症例でも、多関節炎発症時の ACE は無症状時と比較して上昇を認めなかった。

本症例は、急性多関節炎が BAL 後に生じた点が興味深い。気管支鏡検査、特に BAL 後に約 10~30% の患者に発熱がみられることが知られている⁸⁾。通常 BAL による発熱は一過性の経過をとるが、本患者では 38 以上の発熱が持続し、さらに、全身の関節に対称性の関節炎が出現した。本例のように BAL 後に発熱、全身の急性関節炎を発症した報告は過去にみられない。BAL による発熱の機序として、刺激された肺胞マクロファージから放出される IL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインの関与が考えられている。以上の炎症性サイトカイン、なかでも TNF- α はサルコイドーシスの病態形成や活動性と深く関連することが報告されている⁹⁾。本症例においては、BAL 施行と関節炎発症のタイミングが偶然重なった可能性も否定できないが、BAL により誘導された炎症性サイトカイン産生が急性関節炎発症の引き金になった可能性も考えられる。サルコイドーシスの活動性と発熱を来すサイトカインの関連性は詳細不明である。BAL がサルコイドーシスの活動性に影響するかについて、今後の症例の蓄積が必要と考える。

サルコイドーシスに伴う急性多関節炎症例では、ほぼ全例に胸部 X 線上 BHL がみられると報告されている。急性多関節炎の鑑別診断にはサルコイドーシスも鑑別診断に加えるべきであり、とくに対称性足関節炎がみられた場合には胸部 X 線撮影を行うことが重要と考える。

結 語

検診で BHL を指摘され、サルコイドーシスと診断後に、急性多関節炎を発症した症例を経験した。BAL に

より誘導された炎症性サイトカイン産生が急性関節炎発症の誘引になった可能性が考えられた。急性多関節炎の鑑別診断にはサルコイドーシスも鑑別診断に加えるべきである。

謝辞：本症例に対して、御教授頂いた、(元)大分大学附属病院第3内科教授 津田富康先生に多大な御協力を頂きました。誌上にて深謝いたします。

引用文献

- 1) 立花輝夫：サルコイドーシスの全国臨床統計。日本臨床 1994;52:1508-1515.
- 2) Teh LS, Coomber GM, MacDonald RJ, et al: Acute sarcoidosis: a difficult diagnosis. Rheumatology 2000;39:683-685.
- 3) 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 1994;52:25-29.
- 4) Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al: Löfgren syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med 1999;107:240-245.
- 5) Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al: Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. Br J Rheumatol 1995;34:45-50.
- 6) Visser H: Ann Rheum Dis 2002;61:499-504.
- 7) Galeazzi M, Fioravanti A, Marcolongo R, et al: Rheumatic manifestations of sarcoidosis. sarcoidosis 1993;10:160-161.
- 8) Krause A, Hohberg B, Heine F, et al: Cytokines derived from alveolar macrophages fever after bronchoalveolar lavage. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1793-1797.
- 9) Steffen M, Petersen J, Olgings A, et al: Increased secretion of TNF- α , IL-1 β and IL-6 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. J Allergy Clin Immunol 1993;91:939-949.

Abstract

A case of sarcoidosis manifesting as acute febrile polyarthritis following bronchoalveolar lavage

Emiko Ono, Osamu Matsuno, Shigeo Hiroshige, Ryuichi Takenaka,
Takeo Ito, Shin-ichi Nureki, Takuya Ueno, Masaru Ando,
Eishi Miyazaki and Toshihide Kumamoto
Third Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine

A 32-year-old man was incidentally found to have abnormal shadows on a chest X-ray film and was admitted on May 2004. His chest images showed mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy. The serum level of angiotensin-converting enzyme was elevated. We also found non-caseating epithelioid cell granulomas in trans-bronchial lung biopsy specimens, and confirmed the diagnosis of sarcoidosis. We carried out bronchoalveolar lavage (BAL) for evaluation of disease activity of sarcoidosis. After BAL, he suffered high fever and polyarthralgia. Both ankles were extremely inflamed. We suspected infectious arthropathy caused by atypical pathogens and thus administered antibiotics, but they had no effect at all. Also, no findings suggesting collagen-vascular disorders, including rheumatoid arthritis, were detected. His symptoms improved after three-weeks of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Thus, this case was diagnosed as having acute sarcoid polyarthritis. BAL may have influenced the onset of febrile arthritis in this patient. This case indicates that sarcoidosis should be considered as a possible cause of acute febrile polyarthritis.