

●症 例

血中 TNF α が高値を示した Heerfordt 症候群の 1 例石松 祐二¹⁾ 高谷 洋¹⁾ 道津 安正¹⁾ 迎 寛²⁾ 河野 茂²⁾

要旨：症例は 27 歳，男性。H14 年 7 月にブドウ膜炎が出現。その後，右耳下腺腫脹，右顔面神経麻痺が出現したため当科入院にて全身検索したところ，両側肺門リンパ節腫脹，血中 ACE 及びリゾチーム上昇，経気管支肺生検で多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認め，サルコイドーシスの亜型である Heerfordt 症候群と診断した。治療はステロイド剤投与したが，ステロイド剤を漸減すると高熱が出現し，長期にわたり高用量のステロイド剤が必要であった。さらに，本症例は発熱物質と知られている血中の TNF α (tumor necrosis factor α) が高値を示しており，興味深い 1 例と考えられたので報告する。

キーワード：サルコイドーシス，Heerfordt 症候群，発熱，腫瘍壊死因子 α

Sarcoidosis, Heerfordt syndrome, Fever, Tumor necrosis factor α

緒 言

ブドウ膜炎，耳下腺腫脹，顔面神経麻痺，発熱を伴う Heerfordt 症候群はサルコイドーシス症（以下，サ症）の一亜型として知られているが，その報告例は少なく，これら 4 主徴を満たす完全型に至ってはサ症患者の 0.3~0.7%^{1)~3)}と推定されている。今回我々は血中 tumor necrosis factor (TNF) α 高値を示した完全型 Heerfordt 症候群の 1 例を経験したので，文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：27 歳，男性。

主訴：右顔面神経麻痺，霧視，倦怠感。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：23 歳，気胸。

生活歴：喫煙：10 本/日 (20 歳～)，飲酒：機会飲酒。

現病歴：H14 年 7 月に霧視が出現し，当院眼科で両眼ブドウ膜炎を指摘された。同 8 月 2 日にサ症を疑われ，眼科より当科紹介され，全身検索を施行したところ，胸部 X 線で両側肺門部リンパ節腫脹及び血中 ACE，リゾチームの上昇を認め，サ症が疑われていた。8 月中旬になり，右耳下腺腫脹，右顔面神経麻痺が出現したため，精査加療目的で 9 月 5 日に当科入院となった。

入院時現症：176.5cm，56Kg，脈拍 75/分，血圧 114/

60mmHg，体温 36.7℃。貧血・黄疸なし。チアノーゼなし。ばち状指なし。呼吸音清。心雑音なし。腹部平坦・軟。肝脾腫なし。下腿浮腫なし。表在リンパ節は触知しなかったが，右耳下腺腫脹を認め，右顔面神経麻痺を伴っていた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査で白血球は 6,700/ μ l と正常であったが，白血球分画では好酸球が 10.5% と上昇していた。血清学検査では CRP が軽度上昇し，さらに ACE 39.2U/L (正常値 7.0~25.0)，リゾチーム 30.4 μ g/ml (正常値 5.0~10.0) といずれも上昇していた。また，ツベルクリン反応は陰性 (4 \times 7mm) であった。

画像所見：当科初診時の胸部 X 線 (Fig. 1) では，両側肺門リンパ節腫脹を認め，両側中下肺野を中心に小粒状影が認められた。胸部 CT (Fig. 2) では，縦隔条件で両側肺門及び縦隔リンパ節の著明な腫脹がみられ，肺野条件ではびまん性に淡い小葉中心性の粒状影及び葉間胸膜の結節状肥厚，小葉間隔壁の肥厚を認めた。気管支血管束周囲の肥厚は明らかでなかった。ガリウムシンチ (Fig. 3) では，眼窩部，両側耳下腺部，縦隔，両側肺門部及び肺野に集積像を認めた。

気管支鏡検査 (Table 2, Fig. 4)：9 月 6 日に右 B4 より気管支肺胞洗浄を施行したが，回収細胞数は 3.14 \times 10⁵/ml と上昇し，また細胞分画ではリンパ球が 66.9% と著増を認めた。リンパ球サブセットは CD4/CD8 比は 3.17 と高値で，サ症として矛盾しない所見であった。同時に右 B3 で施行した経気管支肺生検では，類上皮細胞，組織球，リンパ球から構成される肉芽腫性病変を認め，ラングハンス型巨細胞も出現していた。また肉芽腫の中心部には乾酪性壊死は認めなかった。以上より，サ症

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,700/ μ l	TP	6.5 g/dl	CRP	0.21 mg/dl
Eo	10.5%	Alb	65.9%	ACE	39.2 U/L
Neu	51%	γ -gl	13.6%	lysozyme	30.4 μ g/ml
Lym	25%	T-Bil	0.7 mg/dl	ANA	(-)
Mo	10%	AST	18 IU/L	RF	(-)
Ba	3.5%	ALT	23 IU/L	Anti- HTLV-1 Ab	(-)
RBC	478×10^4 / μ l	LDH	171 IU/L	PPD	4 \times 7 mm
Hb	14.2 g/dl	BUN	12.6 mg/dl		
Plt	15.9×10^4 / μ l	S-Cr	0.7 mg/dl		
		Na	141 mEq/L		
		K	3.5 mEq/L		
		Cl	105 mEq/L		
		Ca	9.4 mg/dl		
		P	2.9 mg/dl		



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows bilateral hilar lymphadenopathy and reticulonodular shadows in bilateral middle and lower lung fields.



Fig. 2 Chest CT scan on admission shows mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy and small nodular lesions in the lung fields.

と診断した。

臨床経過：本症例は右顔面神経麻痺を有していたため、8月16日より、プレドニゾロン30mg/日を内服開始した。その後、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺は改善したため、本人の強い希望で、プレドニゾロンを1~2週間に10mgのペースで減量したところ、プレドニゾロン10mg/日の段階で38~39℃の高熱が出現するようになり、この経過中に出現した発熱の原因を種々検索したが、感染症などを疑う所見はなく、発熱とともに、ブドウ膜炎、耳下腺腫脹、顔面神経麻痺を呈していたことからサ症の亜型である完全型 Heerfordt 症候群と診断した。そ

の為、プレドニゾロン20mg/日に増量したところ、発熱、右顔面神経麻痺、右耳下腺腫脹などの自覚症状とともに両側側肺門リンパ節腫大、肺野病変についても改善し、その後は、プレドニゾロンを緩徐に漸減したことで、これらの再発は認めなかった。また、この発熱に関連して、血中 TNF α を測定したところ、132pg/ml (正常値 < 6pg/ml) と著明に上昇していた。

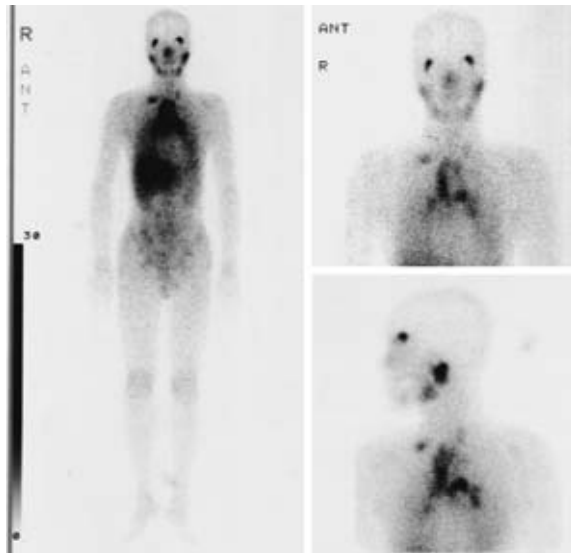


Fig. 3 ^{67}Ga -citrate scintigram showed abnormal uptake in the orbits, the parotid glands, and lymph nodes of mediastinum and bilateral hilus.

Table 2 Analysis of bronchoalveolar lavage fluid

Recovery rate	49.0%
Total cell count (cells/ml)	3.14×10^5
Macrophages	30.1%
Lymphocytes	66.9%
Neutrophils	0.1%
Eosinophils	0.2%
CD4/CD8	3.17

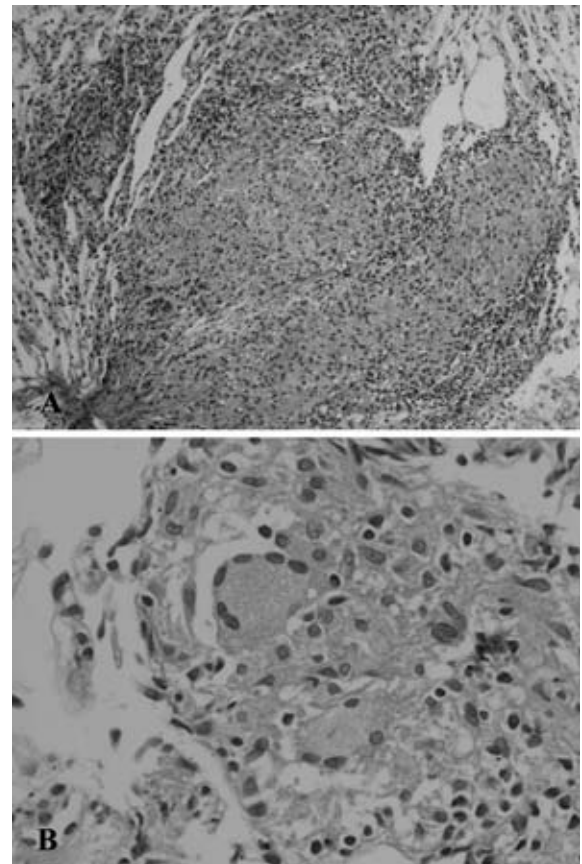


Fig. 4 Histological findings of the lung obtained by transbronchial biopsy reveals: (A) noncaseating epithelioid granuloma, (B) multinuclear giant cells (H. E. stain).

Table 3 Characteristics of sarcoidosis

Case No.	F/M	Age	TNF α (< 6)	CRP (< 0.1)	ACE (7-25)	lysozyme (5-10)
1	M	27	136	0.41	39.2	30.4
2	M	53	38	0.10	24.6	10.6
3	M	53	16	0.02	13.4	5.6
4	F	52	13	0.02	6.8	5.1
5	M	32	28	0.09	12	9.1
6	F	55	39	0.08	20.2	7.1
7	F	50	16	0.03	12.7	6.3
8	F	29	47	0.05	25.2	9.1
9	F	33	13	0.02	11.2	5.2
mean (2-9)		44.6	26.3	0.05	15.8	7.3
SEM		11.2	13.6	0.03	6.8	2.1

考 察

1909年にHeerfordt⁴⁾は3主徴（ブドウ膜炎，耳下腺腫脹，顔面神経麻痺）と発熱を呈する3症例を経験し，Febris uveo-parotidea subchronicaと命名し報告した。

当初，何らかの感染症とも考えられていたが，1938年にBruins-Slotら⁵⁾がサ症の一亜型であることを明らかとし，Heerfordt症候群と称するようになった。そして3主徴全てと発熱を伴ったものを完全型，3主徴のうちの2つと微熱を伴ったものを不完全型とした。サ症におけ

る本症候群の発生頻度に関しては Greenberg ら¹⁾によると約 2% (完全型は 0.3%), Stjernberg ら²⁾によると約 5% (完全型は 0.7%) とされている。本邦では高橋ら³⁾の報告によると症例数が少なく、また母集団の差があるので明確ではないものの、完全型の頻度が約 0.3% 程度と推定している。また、同報告において男女比に関しては、この症例のような男性は 25.6% と少なく、74.4% が女性であると報告している。

Heerfordt 症候群に見られる発熱は一般に 37°C 台の微熱とされているが、本症例のように高熱を示す例も報告^{6,7)}されている。サ症における発熱の機序は多様であることが推測されているが、岡ら⁶⁾は視床下部でのプロスタグランジン E の合成を亢進させる内因性発熱物質としてインターロイキン-1, TNF α などの重要性を考えている。そこで我々も発熱に関連して、当院で同時期に経験したサ症 9 例の血中 TNF α 値を含めた検査データを検討した (Table 3)。症例 1 は今回報告した症例であるが、その他の症例には発熱は認めなかった (非発熱群)。本症例は γ グロブリンなどについては非発熱群と比べて大差は認めなかったが、CRP, ACE, リゾチーム, TNF α 値は、非発熱群と比べて高値を示す傾向にあった。特に、血中 TNF α に関してはカットオフ値が 6pg/ml 以下であるのに対し、非発熱群においても平均 26.25pg/ml と高いが、さらに本症例では、138pg/ml とさらに著明高値を呈していた。本症例の発熱の原因として、ステロイド剤にて抑えられていたサルコイドーシス自体の活動性がステロイド剤の急激な減量により増強したためと推測された。

また、サ症において肺胞マクロファージから産生される TNF α が、肉芽腫形成過程において重要な役割を果たしていることが報告されている^{8)~10)}。さらにその遺伝子の多型性が TNF α 産生と相関し病勢に関与している事¹¹⁾が示唆されていたり、特定の対立遺伝子 TNFA2 の頻度が心臓サ症で有意に上昇していること¹²⁾なども報告されている。そして治療においても、抗 TNF α 抗体製剤 (インフリキシマブ) が有効であった報告¹³⁾もあることから、今後、ステロイド単剤での治療に反応が不良な例や重症例では、サイトカインの動態に注目した治療も今後重要になっていくものと思われる。特に本症例のように発熱のためにステロイド漸減が困難で、TNF α が著明に高値を示した Heerfordt 症候群では、TNF α 抗体製剤の投与による効果が期待できるのではないかと推測される。

結 語

血中 TNF α が高値を示した Heerfordt 症候群の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第 52 回日本呼吸器学会九州地方会春季学会 (平成 16 年 6 月 5 日, 福岡市) において発表した。

文 献

- 1) Greenberg G, Anderson R, Sharpstone P, et al. Enlargement of parotid gland due to sarcoidosis. *Br Med J* 1964; 2: 861—862.
- 2) Stjernberg N, Wilman LG. Uveo-Parotid fever (Heerfordt's syndrome) or sarcoid affection of the eyes and parotid glands. *Proceeding of the VI International Conference on Sarcoidosis* 1974; 331—337.
- 3) 高橋典明, 堀江孝至. Heerfordt 症候群. *日本臨床* 2002; 60: 1822—1826.
- 4) Heerfordt CF. Über eine "Febris uveoparotidea subchronica", an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrospinaler Nerven kompliziert. *Arch Ophthalmol* 1909; 70: 254—273.
- 5) Bruins-Slot WJ, Goedblod J, Goslings J. Die Besnier Boeck (Shaumann) Krankheit und die Uveoparotitis (Heerfordt). *Acta Med Scand* 1938; 94: 74—97.
- 6) 岡 宏充, 寺田正樹, 佐藤 牧, 他. 高熱と背部痛を呈したサルコイドーシスの一例. *日本サルコイドーシス学会雑誌* 2004; 24: 59—64.
- 7) 松井泰夫. サルコイドーシスの自覚症状と検査所見. *医学のあゆみ* 1996; 178: 26—31.
- 8) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149—173.
- 9) Ishioka S, Saito T, Hiyama K, et al. Increased expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, platelet-derived growth factor-B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA in cells of bronchoalveolar lavage fluids from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 139—145.
- 10) Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 421—428.
- 11) Seitzer U, Gerdes J, Muller-Quernheim J. Genotyping in the MHC locus: potential for defining predictive markers in sarcoidosis. *Respir Res* 2002; 3: 6.
- 12) Takashige N, Naruse TK, Matsumori A, et al. Genetic polymorphisms at the tumour necrosis factor loci (TNFA and TNFB) in cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1999; 54: 191—193.
- 13) Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, et al. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003; 124: 2028—2031.

Abstract**A case of Heerfordt's syndrome with an elevated serum TNF α**

Yuji Ishimatsu¹⁾, Hiroshi Takatani¹⁾, Yasumasa Doutsu¹⁾, Hiroshi Mukae²⁾ and Shigeru Kohno²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

²⁾The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A 27-year old man who had developed uveitis, swelling of the right parotid gland, right facial nerve paralysis and fever, was admitted to our hospital. A chest X-ray film showed bilateral hilar lymphadenopathy. Serum levels of angiotensin-converting enzyme and lysozyme were elevated. Histological findings of transbronchial lung biopsy specimens showed non-caseous epithelioid cell granulomas. Therefore, sarcoidosis was diagnosed. This case also fulfilled the criteria for Heerfordt's syndrome. Administration of prednisolone (PSL) initially improved the patient's symptoms, but rapid tapering of PSL worsened his symptoms. Thus, administration of high-dose PSL for a long time was required. He also showed elevated levels of TNF α in serum.