

●症 例

発症 16 年目に原発性空洞形成が認められたサルコイドーシスの 1 例

鹿間 裕介 高瀬 博康 高宮 有介 濱崎 七重
 澁谷 泰弘 佐藤 庸子 栗生 和幸 神尾 義人
 北見 明彦 笠原 慶太 中島 宏昭

要旨：症例は 46 歳の男性で、16 年前に眼症状をきっかけに II 期のサルコイドーシスと診断された。これまで呼吸器症状はなくステロイドをはじめ内科的治療は行われず経過観察されていた。今回 2 カ月前より咳嗽出現し次第に発熱、労作時の呼吸苦を伴うようになり当科紹介となった。胸部 X 線写真上、肺門リンパ節腫大、両肺野の網状、粒状影に加え右上葉に空洞を伴う浸潤影が認められた。気管支鏡検査の結果、悪性腫瘍や感染症は否定的であり、空洞壁からの生検組織で非乾酪性肉芽腫が認められたので、サルコイドーシスによる原発性空洞と診断した。プレドニゾロン 60mg/日 の隔日投与を開始したところ、症状はすみやかに改善した。1 カ月後の胸部 X 線像では右上葉の陰影は改善し、また 3 カ月後の胸部 CT では薄壁空洞となり明らかな消退傾向が認められた。

キーワード：サルコイドーシス，原発性空洞形成，眼病変，ステロイド治療

Sarcoidosis, Primary acute pulmonary Cavitation, Ocular lesion, Corticosteroid therapy

緒 言

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、一般的に予後良好なため経過観察されることが多い。主な病変部位は肺、眼、皮膚で胸郭内病変としては両側肺門リンパ節腫大をはじめ多彩な肺病変を呈する¹⁾。今回我々は眼症状で発症し、16 年目に原発性空洞病変が認められたサルコイドーシスの 1 例を経験したので報告する。

症 例

46 歳，男性。

主訴：咳嗽，発熱，労作時の呼吸苦。

家族歴：両親がともに高血圧症。

既往歴：アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎（35 歳ごろより）。

職業歴：会社員。

嗜好歴：喫煙歴なし，飲酒たしなまず。

現病歴：1978 年（19 歳時）他大学病院にて緑内障、虹彩炎を指摘された際、胸部 X 線写真上異常影が認められ精査の結果、II 期のサルコイドーシスと診断された。しかし呼吸器症状は認められず内科的には無治療にて経

過観察となった。2005 年 3 月より咳嗽が出現し、胸部 X 線写真にて肺野病変の増強を指摘された。5 月中旬より咳嗽の増強に加え発熱、労作時の呼吸苦を伴うようになり当科紹介となった。

初診時現症：身長 170.2cm，体重 52.5Kg，体温 36.2℃，血圧 122/64，脈拍 91/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度 97%。眼球結膜，眼瞼結膜に異常なし。眼圧は右 14mmHg，左 38mmHg であり左眼圧の上昇が認められた。表在リンパ節を触知せず，呼吸音は清，心雑音なし。腹部は軟，肝脾腫なく，下肢の浮腫なし。皮膚所見では腰背部，両大腿に母指頭大の色素沈着が散在した。神経学的には異常を認めなかった。

初診時検査所見（Table 1）：血算ならびに血液生化学検査には異常は認められず，炎症所見の軽度上昇が認められた。腫瘍マーカーは正常範囲内であり，抗核抗体，好中球細胞質抗体（ANCA）も陰性であった。血清 angiotensin-1-converting enzyme（ACE）の上昇はなく血清 Ca 値も正常範囲内であった。マイコプラズマやクラミジアに対する抗体は陰性であり β-D グルカンの上昇も認められなかった。なおツベルクリン反応は陽性であった。呼吸機能検査では %DLCO の軽度低下が認められたが安静時の血液ガス所見は正常であった。心電図上は完全右脚ブロックが認められ，Holter 心電図では Lown 分類 grade I の心室性期外収縮が認められた。なお心エコー，心筋血流シンチでは異常は認められなかった。また脳造影 MRI では異常所見は認められなかった。

Table 1 Laboratory findings on the first visit

Hematology		Serology	
WBC	5,650/ μ l	CRP	2.29 mg/dl
Neut.	79.2%	IgG	1,865 mg/dl
Lyn.	14.9%	IgA	444 mg/dl
Mon.	3.9%	IgM	127 mg/dl
Eos.	1.8%	IgE	630 mg/dl
Bas.	0.2%	ANA	10.9
RBC	418×10^4 / μ l	MPO-ANCA	< 1.3 EU
Hb	12.5 g/dl	PR3-ANCA	< 1.3 EU
Ht	38.4%	sIL-2R	783 U/ml
Plate	21.2×10^4 / μ l		
Blood chemistry		cold agglutination	< $\times 32$
TP	7.4 g/dl	Mycoplasma p. ab	< $\times 40$
Alb	3.7 g/dl	Chlamydia p. ab	(-)
UA	8.6 mg/dl	β -D glucan	4.8 pg/ml
BUN	19.8 mg/dl		
Cr	1.2 mg/dl	Urinalysis	
T-cho	170 mg/dl	PH	6.0
FBS	92 mg/dl	gravity	1.014
T-Bil	0.6 mg/dl	PH	5.0
AST	16 IU/l	protein	(-)
ALT	10 IU/l	glucose	(-)
γ -GTP	25 IU/l	keton	(-)
LDH	181 IU/l	occult blood	(-)
CK	95 IU/l		
ALP	252 IU/l	Blood gas analysis	
Na	142 mEq/l	PH	7.426
K	3.9 mEq/l	PaCO ₂	36.8 torr
Cl	103 mEq/l	PaO ₂	113.9 torr
Ca	9.2 mEq/l	HCO ₃	23.7 mmol/l
		BE	-0.3
ACE	20.7 IU/l		
CEA	2.3 ng/ml	Respiratory function	
ProGRP	28.9 pg/ml	%VC	105.7%
SCC	1.7 n/ml	FEV _{1.0} %	91.0%
		RV/TLC	28.4%
		%DLCO	73.3%
		PPD	$\frac{8 \times 8}{15 \times 15}$ mm
		ECG	RBBB

胸部 X 線写真の経過 (Fig. 1) : 1994 年 7 月 12 日の胸部 X 線写真では両側肺門のリンパ節腫大に加え両肺野に小粒状影が認められ, II 期のサルコイドーシス所見と考えられた. 1999 年 2 月 16 日の画像では右上中肺野, 左中肺野の陰影の増強が認められる. 2005 年 5 月 7 日の X 線像では両肺野の陰影がさらに増強している. 当院初診時 5 月 24 日の胸部 X 線写真では右上肺野に急速に広がる浸潤影が認められた (Fig. 2).

初診時胸部 CT 所見 (Fig. 3) : 肺野条件の CT (Fig. 3A) では右 S2 に壁の厚い空洞性病変が認められ周囲に浸潤影が広がり, 気管支壁の肥厚が認められる.

縦隔条件の CT (Fig. 3B) では空洞周囲の低吸収領域が認められ壊死による変化と考えられる. また縦隔リンパ節腫大が認められ, 造影効果もなく結核性リンパ節炎などで認められる ring-enhancement とは異なる所見であった. なお右中, 下葉, 左肺にも索状影, 斑状影が散在して認められた.

初診時 Ga シンチ所見 (Fig. 4A) : Ga シンチでは右上葉の限局した集積像が認められ空洞性病変を反映していると考えられた. また CT 上両肺野に散在して認められる病変への取り込みは軽度であり比較的慢性的な病変と考えられた.

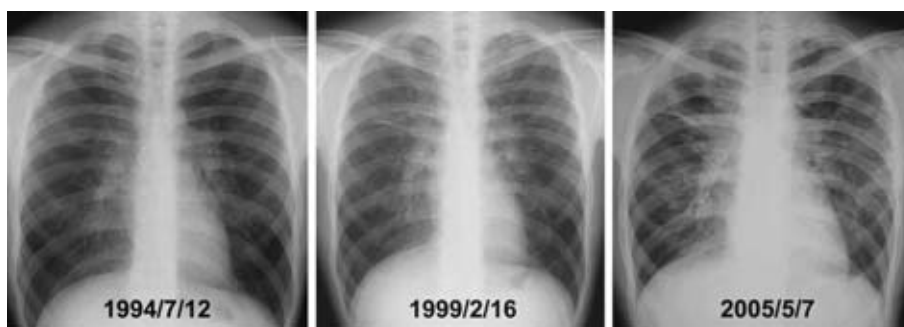


Fig. 1 Series of chest X-rays before his visit.

Bilateral hilar lymphadenopathy was persistent on all X-rays. Reticular and small nodular shadows on both lung fields were gradually increasing.



Fig. 2 Chest X-ray on his first visit demonstrated an infiltration shadow with a cavity on the right upper lobe. Diffuse reticular nodular shadows and bilateral hilar lymphadenopathy were also seen.

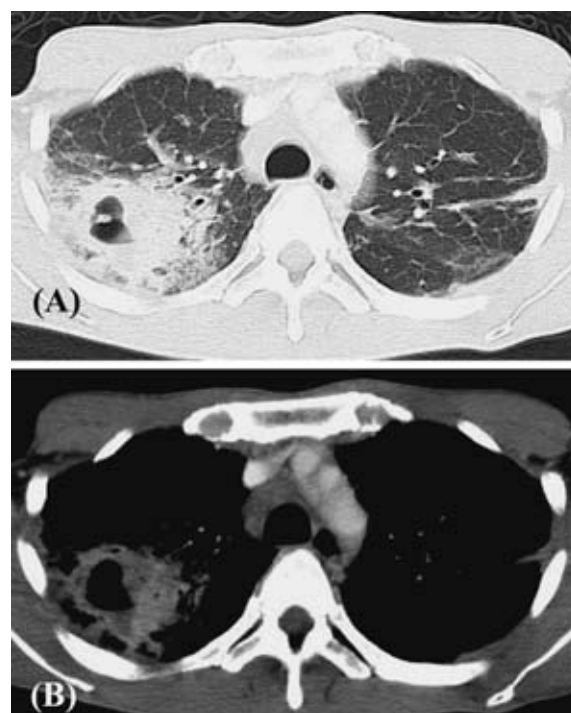


Fig. 3 (A) Chest computed tomography showed a cavity lesion with a thick wall and infiltration. (B) A low density area was seen in the central area of the cavity. Mediastinal lymph nodes were swollen.

気管視鏡検査ならびに生検所見：2005年6月1日気管支鏡検査を施行した。可視野の気管支粘膜には異常なく、毛細血管の拡張（ネットワーク形成）、粘膜面の凹凸不正の所見は認められなかった。右上葉入口部での洗浄では抗酸菌、一般細菌、真菌は検出されず、右B2b末梢でのキュレットによる細胞診ではclassIIであり悪性像は認められなかった。また右上葉の空洞壁からの生検で乾酪壊死を伴わない肉芽性病変が認められた（Fig. 4B）。なお検査中の咳漱が著明であったため気管支肺胞洗浄は施行できなかった。

臨床経過：気管支鏡検査の結果、感染症や悪性腫瘍は否定的と考えられ、またC-ANCA陰性であったことからWegener granulomatosisの可能性も低いと考えられた。空洞壁の生検にて乾酪壊死を伴わない肉芽腫性病変

が確認されサルコイドーシスによる空洞性病変と診断した。発熱、咳嗽、体動時の呼吸苦があり、肺病変の急速な変化を認めたため6月22日よりプレドニゾン60mg/日、隔日投与を開始した。ステロイド投与後発熱、咳嗽はすみやかに消失し、体動時の息切れも次第に軽減した。初診時認められた右上葉の陰影は4週間後の胸部X線写真では改善し、左中下肺野の陰影も軽減した（Fig. 5A）。1カ月間プレドニゾン60mg/日、隔日投与後ステロイドを漸減したところ、3カ月後のX線写真では著明な改善が認められた（Fig. 5B）。9月28日のCTでも

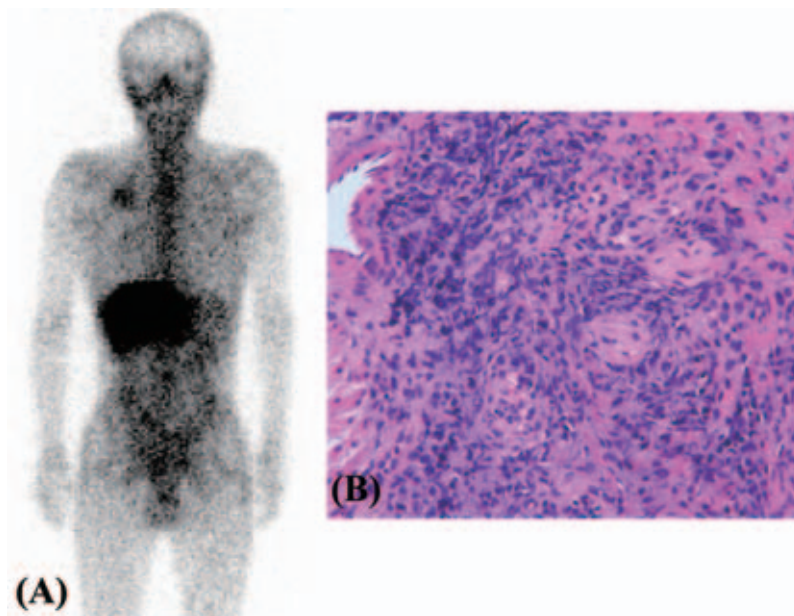


Fig. 4 (A) Gallium scintigraphy showed abnormal accumulation in the right upper lung field and weak accumulation in both lungs. (B) Histopathology of the transbronchial lung biopsy specimen obtained from the cavity wall in the right S² demonstrated a noncaseating epithelioid cell granuloma.

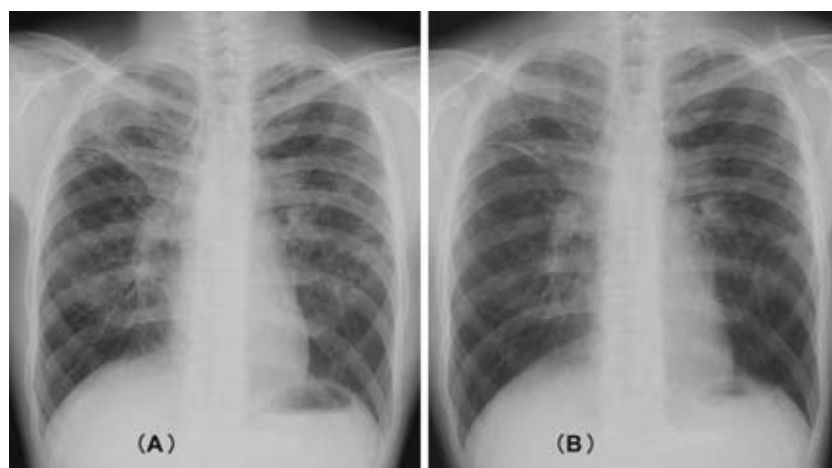


Fig. 5 Chest X-rays after corticosteroid therapy. (A) Right upper lobe shadow was improved after one month of therapy. (B) After three months of therapy, the right upper lobe shadow and diffuse shadows in both lungs were further decreased, although the hilar lymph node swelling remained.

右上葉の空洞性病変は薄壁空洞となり (Fig. 6A), 12月8日のCTではさらに縮小傾向が認められた (Fig. 6B). 一方, 左眼病変については眼圧の上昇が持続したため点眼薬を変更し眼圧降下薬を投与したが改善が得られず, 9月13日トラベクトミーを施行した. その後眼圧は安定し, 自覚症状の改善が認められた.

考 察

サルコイドーシスは病理学的に非乾酪性類上皮細胞性

肉芽腫の形成を特徴とする原因不明の全身疾患である. 主な病変部位は肺, 眼, 皮膚で本邦における頻度は両側肺門リンパ節腫大が75.6%, 次いで眼病変が49.0%, 肺病変が29.2%, 皮膚病変が18.5%である²⁾. 肺病変は多彩であり, 肺門・縦隔リンパ節腫大に加えて気管支壁肥厚像, 肺血管影の不規則な腫脹, 大小の結節影, 末梢肺の局所的な収縮像, 限局性の肺野濃度の上昇, 胸膜または胸膜下病変などを伴うことが報告されている³⁾. これらの陰影は混在することが多いが空洞性病変は比較的ま

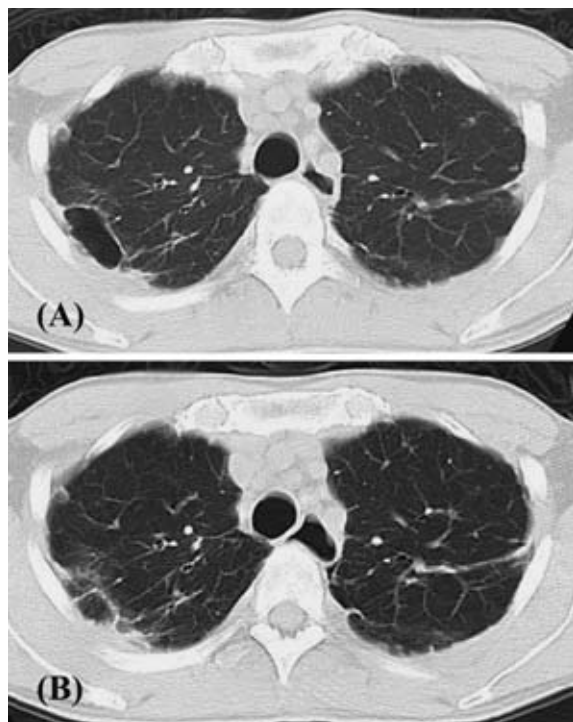


Fig. 6 (A) Chest computed tomography after three months of steroid therapy showed the cavity lesion with a thin wall. (B) The same lesion was smaller after a further 3 months.

れとされている⁴⁾。Scadding⁵⁾は、サルコイドーシスの空洞病変の成因を 1) 肉芽腫中心の虚血によるもの、2) 細菌、結核菌、真菌などの感染によるもの、3) 線維化による収縮性変化や中核側での気管支の閉塞による二次的な気腫性嚢胞や気管支拡張性変化が空洞に見えるものの 3 つに分類し、このうち中心性の虚血、壊死によるものを原発性空洞 (primary cavitory sarcoidosis) とし、後者 2 つの場合を続発性空洞としている。サルコイドーシスの空洞性病変の頻度は欧米の報告では、Mayock⁶⁾らの 0.6% から Freundrich⁷⁾の 12.5% と報告者によってばらつきがみられ、感染症合併や気腫性嚢胞性変化による続発性空洞を含んだ報告のためと思われる。

Rohatgi⁸⁾は自験例 3 例を含む 6 例を検討し、primary acute pulmonary cavitation in sarcoidosis として報告している。病理学的特徴として空洞壁はサルコイドーシスに特徴的な類上皮性肉芽腫を呈し、数個の肉芽腫が花冠状に肺動脈壁に配列していることから、肺動脈壁へ肉芽腫病変が及ぶことによって虚血性に壊死が出現すると指摘している。また臨床的特徴としては 1) 20 歳から 30 歳代の男性に多い、2) 自覚症状は無いかあっても軽度、3) 胸部単純 X 線写真上は細葉性や結節性陰影を有する、4) 空洞は単発例が多く径 3cm から 5cm の円形で壁は整、液体貯留は認めない、5) ステロイドの反応性は不

良、6) 治療後も薄壁空洞がしばらく残存すると報告している。本症例でも感染症や腫瘍性病変は否定的であり、それ以前の CT では同部位に線維性病変や嚢胞性病変、気管支拡張性病変もなく、空洞壁の生検組織に非乾酪性肉芽腫が認められたため原発性空洞と考えた。またその空洞形成も約 3 週間と急速な経過であった。しかしステロイドに対する反応性は良好で、画像上もすみやかな改善が認められ、3 カ月後には薄壁空洞が残存した。長井らの報告⁹⁾ではサルコイドーシスの胸部 X 線所見の消失率は 1 年で 34%、3 年で 64%、5 年で 72%、10 年で 76% であり、10 年の経過で 5.3% が線維化病巣へ進展するとしている。本症例のように発症後 16 年目に空洞性病変が認められるのはきわめて稀なことと思われる。

本邦においては 1975 年より 2005 年までに 32 例の原発性空洞形成性サルコイドーシスが報告されているにすぎない^{4)10)~19)}、(Table 2)。平均年齢は 26.5 歳 (20 歳~44 歳) と若く、男女比は 13:3 と圧倒的に男性に多い。また病変はほとんど多発性に認められている。診断(発症)から空洞形成が認められるまでの期間については健診発見例が 12 例あり、5 年以上の長期観察例が 4 例認められ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾、16 年目の発症である本例が最長のものとなった。肺以外の病変については記載があるものとして眼サルコイドーシスが 32 例中 14 例、皮膚サルコイドーシスが 4 例に認められている。治療についてはステロイドの全身投与例が 17 例、自然軽快したものが 9 例報告されている¹³⁾¹⁷⁾。ステロイド投与または無治療例いずれにおいてもほとんどの症例で改善が認められ、難治化または増悪を記載した報告は認められなかった。この点は Rohatgi の報告とは異なっており、人種差を含めた検討が必要と考えられる。本症例では肺病変が急激に出現し咳、発熱、呼吸苦などの自覚症状が認められ病変の進行が危惧されたためステロイド投与をおこなったが、血清 ACE や Ca は正常であり Ga シンチでも集積は主に空洞性病変のみであったことから、局所的な病変の増強であった可能性も考えられる。また長期的なサルコイドーシスの肺病変の観察にて肺野病変の残存がステロイド投与例で多かったとする報告もあり²⁰⁾、空洞形成を有するサルコイドーシスの活動性の評価やステロイド投与の適応基準については、今後の症例の積み重ねにより検討されるべきと思われる。

結 語

今回われわれは、発症後 16 年目に原発性空洞形成が認められたサルコイドーシスの 1 例を経験した。ステロイドの反応は良好でありすみやかな画像上の改善が認められた。

Table 2 Cases of primary pulmonary cavitory sarcoidosis reported in Japan (1975-2005)

#	Year	Author	Age/Sex	Location	Period from on set	Extra pulmonary lesion	Therapy	Prognosis
1	1975	Mikami	21/M	unilateral (S2, S6)	unknown (med exa)	unknown	unknown	unknown
2	1977	Terai	24/M	bilateral upper lobes	unknown (med exa)	no	observation	improved
3	1983	Kondou	24/M	multiple	within 6 months	eyes	steroid	improved
4	1984	Okada	23/M	3 in right lower lobe and 1 in left	within 1 year	eyes	observation	improved
5	1984	Akiyama 1	30/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	eyes	unknown	unknown
6		Akiyama 2	23/M	right upper lobe	unknown (med exa)	unknown	unknown	unknown
7	1988	Doi	20/M	right S4, S8	2 months	lachrymal & parotid glands	observation	improved
8	1988	Yamaguchi	26/M	multiple	unknown	unknown	steroid	improved
9	1988	Shibata	24/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	unknown	observation	improved
10	1989	Ishihara	25/M	right upper lobe	unknown (med exa)	unknown	unknown	unknown
11	1991	Shimomoto	38/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	no	observation	improved
12	1992	Zaizenn	34/M	multiple, bilateral upper lobes	12 years	eyes	steroid	improved
13	1992	Yoshii	23/M	right S1, left S1 + 2, S10	14 months	no	steroid	improved
14	1994	Takeyabu	22/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	no	steroid	improved
15	1995	Yamaguchi	26/M	multiple, bilateral	13 months	eyes	steroid	improved
16	1995	Iwanaga	24/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	no	unknown	unknown
17	1995	Katayama	23/M	right S8, left S1 + 2	within 1 year	eyes	steroid	improved
18	1996	Akuzawa	28/M	multiple, bilateral	unknown (med exa)	no	observation	improved
19	1997	Nakayama	20/M	right S1, S2, S3 left S1 + 2	7 months	eyes	steroid	improved
20	1997	Hamada	23/M	multiple, bilateral	within 6 months	no	observation	improved
21	1998	Iida	32/F	right S2	unknown (med exa)	no	observation	improved
22	1999	Ueda	36/M	right S1, left S1 + 2	unknown	no	steroid	improved
23	1999	Nagata	27/M	right upper lobe	8 years	eyes	steroid puls therapy	improved
24	2000	Yoshida	22/F	right S3	13 months	eyes	inhaled steroid	improved
25	2000	Asai 1	21/F	right S1, S2, left S8	5 months	skin	steroid	improved
26		Asai 2	20/M	right S1, left S1 + 2	8 months	eyes, skin and brain	steroid	improved
27		Asai 3	26/M	left S3, S8	5 months	eyes	steroid	improved
28	2000	Ohmichi	44/M	right S2, left S4	8 years	skin (lupus pernio)	steroid	improved
29	2003	Inomata	30/F	right S9	unknown (med exa)	no	observation	improved
30	2003	Yoshioka	37/F	right S2, left S1 + 2	14 years	eyes and skin	steroid	improved
31	2004	Misawa	27/F	right upper lobe	6 months	eyes	steroid	improved
32	2004	Hosono	24/M	right S2	7 month	eyes	steroid	improved

(med exa: medical examination)

引用文献

- 1) Joint statement of ATS, ERS and WSOG. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736—755.
- 2) 平賀洋明. 第8回全国サルコイドーシス実態調査成績. *日本サルコイドーシス学会誌* 1994; 13: 3—8.
- 3) 西村浩一, 泉 孝英, 北市正則, 他. サルコイドーシス肺野病変の X 線 CT による検討. *日胸疾会誌* 1987; 25: 888—895.
- 4) 前田篤志, 荒木淑郎. 原発性空洞形成サルコイドーシス. *日本臨床領域別症候群*. 1994; 930—932.
- 5) Scadding JG. Fibrotic stage of sarcoidosis of the lungs. *Sarcoidosis. Leyer and Spottiswords*. 1967; 115—140.
- 6) Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, et al. Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients, with a review of nine selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35: 67—89.
- 7) Freundlich IM, Libshitz HI, Glassman LM, et al. Sarcoidosis. Typical and atypical thoracic manifestations and complications. *Clin Radio* 1970; 21: 376—383.
- 8) Rohatgi PK, Schwab LE. Primary acute pulmonary cavitation in sarcoidosis. *AJR* 1980; 134: 1199—1203.
- 9) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al. Clinical courses and prolonges of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 293—298.
- 10) 藤森勝也, 磯部修一, 俵谷幸藏, 他. 空洞様陰影を呈した重症肺サルコイドーシスの 1 例. *日胸* 1987; 46: 418—423.
- 11) 財前智一, 莊田恭聖, 杉本峯晴, 他. 空洞化をきたした慢性進行性肺サルコイドーシスの 1 例. *日胸疾会誌* 1992; 30: 1589—1593.
- 12) 横川和夫, 田中裕士, 森 雅樹, 他. 肺内空洞病変と石灰化を伴ったサルコイドーシスの 1 例. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1259—1264.
- 13) 飯田桂子, 良永倫子, 河本定洋, 他. 空洞病変と経過中に気胸を伴い自然軽快しているサルコイドーシ

- スの 1 例. 日呼吸会誌 1998;36:197—202.
- 14) 永田 章, 山田保夫, 中村 敦, 他. ステロイドパルス療法が奏功した空洞病変を有したサルコイドーシスの 1 例. 気管支学 1999;21:113—117.
- 15) 浅井保清, 中山智子, 古市祥子, 他. 原発性空洞形成を認めたサルコイドーシスの 3 例. 日呼吸会誌 2000;38:952—957.
- 16) 大道光秀, 伊達拓子, 千葉弘文, 他. びまん浸潤型皮膚病変 (lupus pernio) で発症し, 肺野に空洞病変を呈したサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 2000;38:307—311.
- 17) 猪俣慎一郎, 四十坊典春, 宮島さつき, 他. 原発性空洞形成を認めたサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 2003;41:356—360.
- 18) 吉岡寿麻子, 迎 寛, 角川智之, 他. 著明な壁肥厚性空洞肺病変を伴ったサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 2003;41:486—490.
- 19) 細野達也, 大野彰二, 川口一男, 他. ステロイド減量中に増悪した primary cavitary sarcoidosis と考えられた 1 例. 日呼吸会誌 2004;42:542—546.
- 20) 泉 孝英. サルコイドーシス. 日内会誌 1992;81:189—195.

Abstract

A case of primary cavitary sarcoidosis : exacerbation after 16 years from onset

Yusuke Shikama, Hiroyasu Takase, Yusuke Takamiya, Nanae Hamazaki, Yasuhiro Shibuya,
Yoko Satou, Kazuyuki Kuriu, Yoshito Kamio, Akihiko Kitami,
Keita Kasahara and Hiroaki Nakajima
Respiratory Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

A 46-year-old man presented with the complaint of cough, fever and dyspnea on exercise. Sixteen years previously stage II sarcoidosis was diagnosed, with an ocular lesion. So far, he had had no respiratory symptoms and was followed up without medication. Two months before his visit, he had a cough. He gradually developed a fever and felt dyspnea on exercise. Chest X-ray showed an infiltrative shadow with a cavity in the right upper lobe. Bronchofiberscopy was performed and the biopsy specimen from the cavity wall revealed noncaseating epithelioid cell granulomas, suggesting primary cavitary sarcoidosis. Corticosteroid therapy was started. His symptoms improved rapidly, and the infiltrative shadow on the right upper lobe decreased within one month. The cavity wall was thin on the following computed tomography. Thirty-two cases of primary cavity sarcoidosis were reported in Japan from 1975-2005. The mean age of the patients was 26.5 years old and the ratio of males to females was 13 : 3. In most cases, corticosteroid therapy was effective and nine spontaneously improved cases were reported. To determine the indications for steroid therapy, further examination is needed.