

●症 例

高熱，皮疹で発症し，経過中に急性呼吸不全を来したサルコイドーシスの1例

柴田 誠子¹⁾ 齊藤 和人¹⁾²⁾ 石渡 庸夫¹⁾³⁾ 家城 隆次¹⁾

要旨：症例は66歳男性。高熱，皮疹で発症し，前医で臨床的に血管炎と診断された。ステロイド減量中に再度発熱し，精査目的に当院へ入院。下肢皮疹からの生検で類上皮肉芽腫を認め，ツベルクリン反応陰性，血清アンギオテンシン変換酵素（ACE）値，リゾチーム値の上昇，肺へのGa集積を認めることからサルコイドーシス（サ症）と診断した。発熱はNSAIDs，プレドニゾロン（PSL）5mgにてコントロールされ外来通院となったが，経過観察中に急性呼吸不全を来し当科入院となった。胸部CTでは両肺のスリガラス影と両側胸水を認め，血清ACE値，可溶性IL2R値は著明に上昇していた。臨床的にサ症の急性増悪と診断し，ステロイド大量療法を施行したところ，症状，画像所見，血液検査成績等は速やかに改善した。サ症で急性呼吸不全を来すことは非常に稀であることからここに報告する。

キーワード：サルコイドーシス，急性呼吸不全，ステロイド治療

Sarcoidosis, Acute respiratory failure, Steroid treatment

諸 言

サ症は様々な病態を示すことが知られている。我が国の報告では欧米に比べ無症状の検診発見例が多いことが知られている。また，我が国での有症状例は，ぶどう膜炎などの眼症状によるものが多数を占める。

今回我々は，高熱，皮疹で発症し，経過中に急性呼吸不全を来したサ症の1例を経験した。急性呼吸不全を来すサ症の症例は非常に稀であり，文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：66歳，男性。

主訴：呼吸困難（Fletcher, Hugh-Jones分類IV度）。

既往歴：54歳，鼠径ヘルニア。56歳，糖尿病，高血圧。57歳，脳梗塞。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 20～30本/日×30年間，飲酒なし。

職業歴：重機運転手。

吸入歴：なし。

現病歴：平成16年7月頃より全身倦怠感，39度台の発熱，腹部から両下肢にかけての皮疹（数mm大の紅斑と紫斑が散在性に分布）が出現。前医で臨床的に血管

炎と診断され，9月15日よりPSL 30mgが開始された。発熱，皮疹は速やかに改善し，ステロイドを漸減したところPSL 2.5mgで再度発熱を認めたため，精査目的に10月28日当院膠原病科へ入院となった。下肢皮疹からの生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，ツベルクリン反応陰性，血清ACE値，リゾチーム値の上昇を認めた。また，Gaシンチにて肺へのGa集積を認めたことからサ症と診断した。発熱はNSAIDs，PSL 5mgにてコントロールされたため，12月1日退院，外来経過観察となっていたが，12月7日より全身倦怠感，夜間咳嗽，階段などで息切れを自覚，12月12日夜，安静時も強い息切れを感じるようになり救急外来を受診，当科入院となった。

入院時現症：身長 163cm，体重 53.8kg，体温 36.9℃，血圧 108/66mmHg，脈拍 82/分，意識清明，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし，経静脈怒張なし，甲状腺腫大なし，表在リンパ節触知せず，心音純雑音なし，両肺野にて呼吸音の減弱あり，両側胸部にfine cracklesを聴取，腹部平坦，軟，肝脾腫あり，下腿浮腫軽度あり，腹部から両下腿にかけて痂皮化した皮疹あり，左上下肢の不完全麻痺を認める。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査で貧血，血小板減少を認めた。CRP 8.1mg/dlと上昇，Alb 2.7g/dlと低下，ALP1，2分画とLDH値の上昇を認めた。動脈血液ガス分析では室内気でpH 7.56，PCO₂ 33Torr，PO₂ 46 Torr，HCO₃⁻ 23mmol/lと著明な低酸素血症を認めた。血清学的にはIgG，IgA値が軽度低下，血清ACE 39.7U/l，可溶性IL2R 4,026U/lと著明に上昇し，KL6 881

〒130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15

¹⁾都立墨東病院内科

²⁾現 土浦協同病院呼吸器内科

³⁾現 九段坂病院内科

（受付日平成19年1月29日）

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood	Amy	92 U/l	β -D-gulucan	< 6.0 pg/ml
WBC 4,700/ μ l	CPK	8 U/l	CMV-antigen	(-)
Neu 84.6%	BUN	15 mg/dl	BGA (room air)	
Lym 10.9%	Cr	0.6 mg/dl	pH	7.562
Mono 4.3%	Na	128 mEq/l	PaCO ₂	32.7 Torr
Eos 0.2%	K	4.1 mEq/l	PaO ₂	45.8 Torr
Baso 0.0%	Cl	95 mEq/l	HCO ₃ ⁻	23.0 mmol/l
RBC 250 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Ca	10.0 mg/dl	Bronchial wash (13 th Dec, 2004)	
Hb 7.8 g/dl	Serology		Cytology	(-)
Ht 23.2%	IgG	839 mg/dl	P.cariniPCR	(-)
PLT 10.4 $\times$ 10 ⁴ / μ l	IgA	88 mg/dl	Culture	normal flora
Blood chemistry	IgM	6.6 mg/dl		
CRP 8.1 mg/dl	ACE	39.7 mg/l	BALF (12 th Jun, 2005)	
Glu 200 mg/dl	sIL-2R	4,026 U/ml	Total cell count	4.04 $\times$ 10 ⁵ /ml
TP 4.9 g/dl	KL6	881 U/ml	Macrophages	13%
Alb 2.7 g/dl	SP-D	204.9 ng/ml	Lymphocytes	73%
T-bil 0.5 mg/dl	ANA	< $\times$ 20	Neutrophils	14%
GOT 41 U/l	RAPA	< $\times$ 40	CD4/8	8.9
GPT 30 U/l	MPO-ANCA	< 1.3 U/ml		
ALP 1,257 U/l	PR3-ANCA	< 1.3 U/ml		
LDH 332 U/l				



Fig. 1 Ga-citrate scintigram shows abnormal accumulations on bilateral lung fields. (15th. November, 2004)

U/l と軽度上昇, SP-D 204.9ng/ml と上昇を認めた. 膠原病関連マーカーおよび β -D-グルカン, サイトメガロウイルス (CMV) 抗原はいずれも陰性だった.

入院翌日に施行した気管支洗浄検査 (細胞診, 培養) で抗酸菌, 真菌, P.carini, 悪性腫瘍はすべて陰性であった. 入院 1 カ月後に施行した気管支肺胞洗浄 (BAL; bronchoalveolar lavage) 検査では総細胞数の増加, 好中球増加 (13%) を伴ったリンパ球優位の増加 (73%) を認め, CD4/8 比は 8.9 と著明に上昇していた. 眼科的検査では糖尿病性網膜症のみでブドウ膜炎を認めず, 心臓エコー, ホルター心電図上も異常を認めなかった.

画像所見: 膠原病科入院時 (診断時), Ga シンチで両肺に肝臓と同程度の集積を認めており (Fig. 1), 胸部 CT では両肺野全体の淡い濃度上昇を認めた (Fig. 2a). 当科入院時 (急性増悪時), 胸部 CT で両上葉優位にびまん性にスリガラス影主体の病変を認めた (Fig. 2b). HRCT ではスリガラス影主体の病変, 小葉間隔壁の肥厚, 気管支血管束の肥厚を認め, 一部斑状影を認めた (Fig. 3a). 肺門, 縦隔リンパ節腫大を認めなかったが, 肝脾腫, 少量の両側胸水を認めた (Fig. 3b, c). ステロイド治療 1 カ月後の胸部 CT では改善を認めた (Fig. 2c).

組織学的所見 (Fig. 4): 皮膚 (真皮), 肺, 骨髄にいずれも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた. 肺組織に炎症細胞浸潤や軽度胞隔炎を認めた.

呼吸機能検査では VC 3.31l (%VC 100.6%), FEV₁ 2.51 l, FEV₁/FVC, % 79%, %FEV₁ 118%, %DL_{CO} 31% と %DL_{CO} の低下を認めた.

臨床経過 (Fig. 5): 当科入院直後は, 臨床症状, 画像所見から P. carini 肺炎も否定できないため ST 合剤 10g/day 開始した. 画像所見は非典型的であるが, 臨床経過からサ症肺病変の急性増悪と考え, ステロイド大量療法を施行した. 入院時の血清 ACE 値, 可溶性 IL2R 値は著明に上昇しており, 気管支洗浄検査では抗酸菌, 真菌, P.carini を含む病原体はすべて検出されなかった. したがって ST 合剤は 1g/day に減量し, ステロイド大量療法に引き続き PSL 30mg を開始した. これにより症状, 画像所見は血清 ACE 値, 可溶性 IL2R 値とともに速や

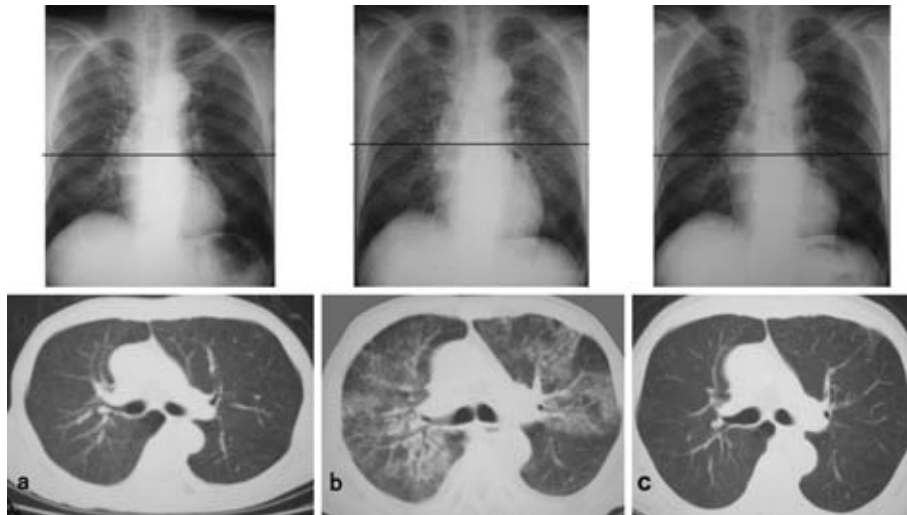


Fig. 2 Chest radiography and CT shows slight ground-glass attenuation of the lung parenchyma on November 11th, 2004 (a) and diffuse increased lung densities predominantly in both upper lobes on admission (b), and improvement after 34 days of steroid treatment (c).

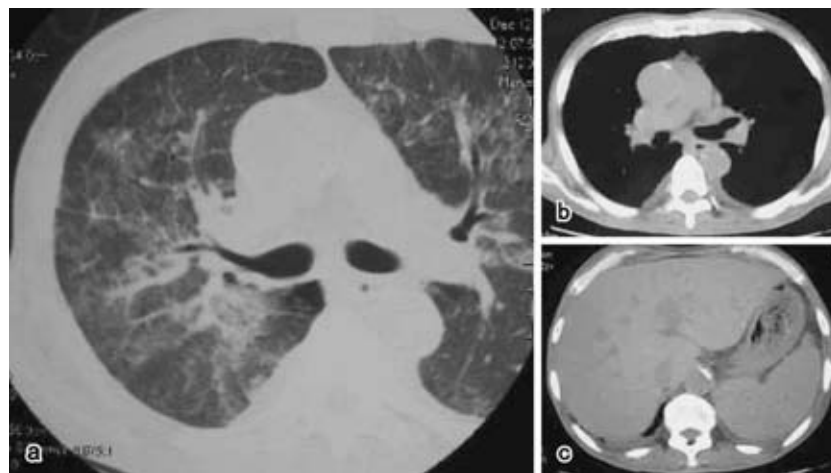


Fig. 3 High-resolution CT on admission shows predominant ground-glass opacity with thickening along the interlobular septa and bronchovascular bundles (a). There is bilateral mild pleural effusion and hepatosplenomegaly (c), but no hilar and mediastinal lymphadenopathy (b).

かに改善を認めた。退院後外来にて経気管支肺生検 (TBLB; transbronchial lung biopsy), 骨髓穿刺を施行したところ, いずれからも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。現在 PSL 15mg 投与中であるが増悪を認めていない。

考 案

本症例は, 高熱, 皮疹で発症し, 前医で血管炎としてステロイド治療を開始され, 経過中に急性呼吸不全を来したサ症の1例である。一般にサ症では慢性経過で肺の線維化や嚢胞化を来し, また肺高血圧症となることで, 長い経過の後呼吸不全を呈することはあるが, 急性

呼吸不全を来することは非常に稀である¹⁾。

急性呼吸不全を来したサ症の報告例は少なく, 我々の調べ得た限りで自験例を含め9例であり, 以下に報告例をまとめた^{2)~9)} (Table 2)。

サ症の発症時の症状や臨床経過は, 性別, 年齢, 人種, 血縁関係, HLA, 喫煙習慣など疫学的要因によっても実に様々である。Nunes H によると無症状で検診などで発見される例が8~60%と最も多く, 白人に多い傾向がある。一方, 呼吸器症状で発症する例は30%で, 黒人に多い傾向がある¹⁰⁾。日本でも松尾らによると検診発見例が42.2%であり, 次いで眼症状で発見される例が26.0%で, 呼吸器症状の場合は9.8%と少ない¹¹⁾。呼

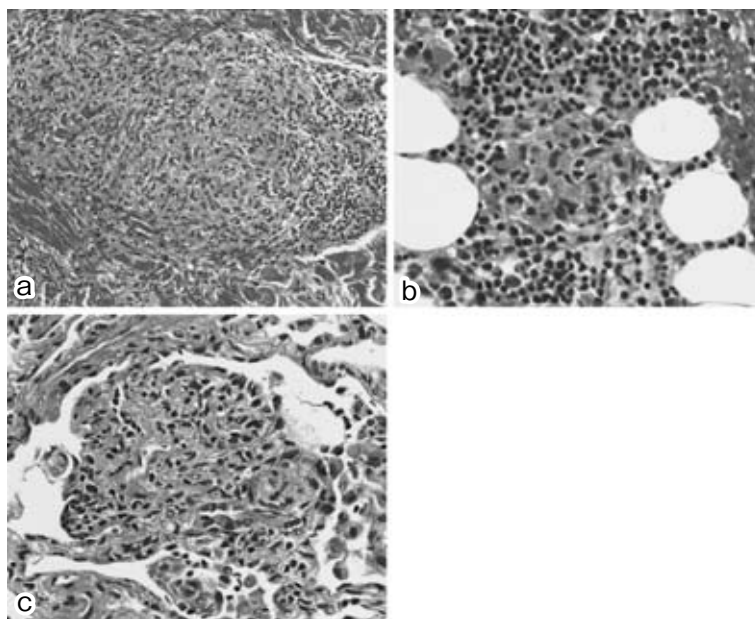


Fig. 4 Histopathological specimens of skin biopsy (a), transbronchial lung biopsy (b) and bone marrow biopsy (c) show clear non-necrotizing epithelioid cell granulomas.

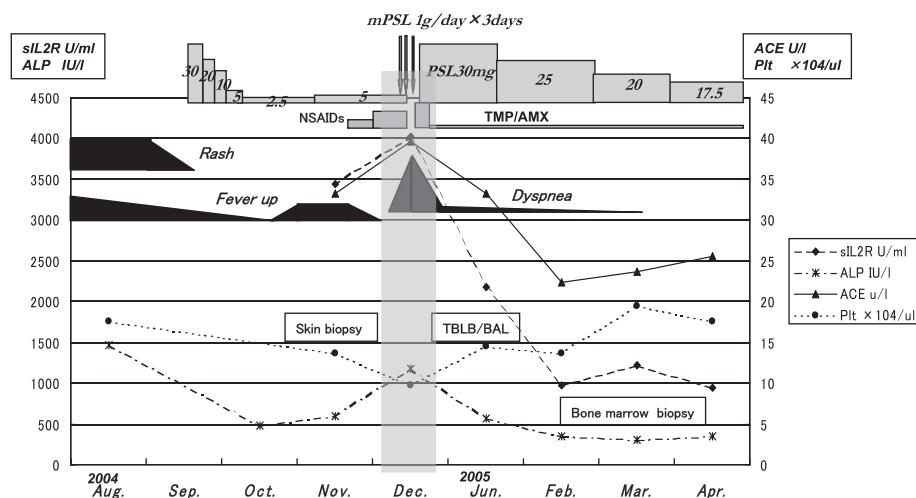


Fig. 5 Clinical course

吸器症状は慢性的な乾性咳嗽が最も多く、呼吸困難があるのは稀で、たいていは肺病変の進行に伴って現れる。また発熱を伴って発症するケースは10~17%と少ない¹⁰⁾。急性呼吸不全を来した症例9例のうち5例は38~39℃以上の発熱を伴って呼吸器症状を発症していたことは注目すべき点である。

画像上、サ症におけるII期、III期の肺野病変では、びまん性小粒状影や網状粒状影を上葉優位に呈することが典型的で、IV期の線維化期になると肺の収縮に伴う粗大な線状影を呈し、上葉にブラを形成することもある。HRCTはより詳細な病変や肺構築の解析を可能とし、

典型的には上中葉優位に気管支血管束周囲、胸膜下、小葉間隔壁にリンパ管の分布に沿ってびまん性に小粒状影が見られる¹⁰⁾。急性呼吸不全を呈した症例では、いずれも両肺広汎にわたるスリガラス陰影や微細小粒状影などの間質性病変が主体で、本例を含む5例で少量の両側胸水を伴っていた。TBLB検体における病理所見では、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫とともに、肺胞隔炎が中心に見られ、上記画像所見を反映していると考えられた。中野らの症例では画像で一部エア・ブロンコグラムを伴うコンソリデーションを認め、病理所見では強い胞隔炎に伴って肺胞内にリンパ球、組織球、形質細胞の浸潤と少

Table 2 Cases of pulmonary sarcoidosis presenting with acute respiratory failure

Publication Authors	Age, Sex, Region	Initial symptoms/ Extrathoracic locations	Duration of worsening	S-ACE (U/l)	PaO ₂ (Torr)	Pulmonary function	CXR or CT findings	TBLB findings	Treat- ment	Exacer- -bation
1989 Nakano Y, et al. ²⁾	62, F Japan	DOE, High fever	10 days	16.3	62.1	—	Extensive ground-glass opacity (GGO) in both lung fields with air-bronchogram	Severe alveolitis with inflammatory exudates in some alveolar spaces, Non-caseating epithelioid granuloma	PSL	+
1990 Suyama T, et al. ³⁾	55, M Japan	Dyspnea, High fever/ Liver, Bone marrow	10 days	49.0	32.2	Low DLco	An increased lung density and pathy fluffy shadows, Bilateral pleural effusion, Mediastinal lymph node swelling	Alveolitis, Non-caseating epithelioid granuloma	PSL	+
1991 Oda H, et al. ⁴⁾	35, M Japan	Fever/ Peripheral lymph nodes	4 days	10.9	69.2	Low DLco 53.5%	An interstitial pattern	Thickening of alveolar septa, Non-caseating epithelioid granuloma	None	
2001 Yanagawa T, et al. ⁵⁾	64, F Japan	DOE, High fever/ Eyes	1.5 months	20.6	46.5	Low DLco 48.2%	Bilateral patchy interstitial infiltrates, Bilateral pleural effusion	Alveolitis, Non-caseating epithelioid granuloma	PSL	+
2002 Sabbagh F, et al. ⁶⁾	50, M USA	Dyspnea, Productive cough, Poor appetite	3 weeks	83	53.2	—	Extensive bilateral interstitial infiltrates (CXR)	Non-caseating epithelioid granuloma	PSL	
2003 Tanizawa K, et al. ⁷⁾	27, M Japan	Dyspnea, Productive cough, Fever/ Eyes, Peripheral lymph nodes	1/2 day	30.1	54.5	—	Diffuse GGO (HRCT), Bilateral pleural effusion	Alveolitis with organized exudates in the airspaces, Non-caseating epithelioid granuloma	mPSL pulse	
2004 Adi L, et al. ⁸⁾	41, F Israel	Dyspnea	1 week	—	SatO ₂ 70%	Severe Restrictive defect	Diffuse reticulonodular densities, Mediastinal lymph node swelling	Negative study	PSL, IVIg *	
2005 Naricha C, et al. ⁹⁾	33, M USA	Dyspnea, Severe headache, High Fever	1 day	76	42.9	Low DLco 61%	Bilateral patchy infiltrates (CXR)	Non-caseating epithelioid granuloma	mPSL pulse, PSL	
2007 Present authors	66, M Japan	Dyspnea, Dry cough, Fever/ Skin, Bone marrow	6 days	39.7	45.8	Low DLco 30.9%	Diffuse GGO (HRCT), Bilateral pleural effusion	Alveolitis, Non-caseating epithelioid granuloma	mPSL pulse, PSL	

* IVIG; intravenous immunoglobulins. In this case, the patient had also common variable immunodeficiency (CVID).

量のフィブリンが析出して浸出性変化を示す部分が散在していた。同様に柳川らの症例では類上皮細胞肉芽腫が胞隔から壁を破壊して肺腔内に突出する像が、谷澤らの症例では末梢気腔内に器質化浸出物が認められた。上記画像所見と臨床症状をあわせ、急性呼吸不全を来す症例では肺全体でリンパ管に沿って強い炎症がおきていると考えられた。柳川らの症例ではコンソリデーションが移動する移動性陰影を呈しており興味深い。

一般的にサ症の呼吸機能検査では、間質性肺病変の進行により%肺活量、および肺拡散能が減少し拘束性換気障害が見られることが多いが、閉塞性換気障害が見られることもある¹⁰⁾。急性呼吸不全を来した症例のうち入院時または治療後に呼吸機能検査を施行した症例では、Adi Lらの分類不能型免疫不全(CVID; common variable immunodeficiency)を伴い肺炎を繰り返しておこした1症例で強い拘束性換気障害を来した他は、%VC、FEV₁/FVC、%はほぼ保たれたまま%DL_{CO}の低下を認めており、肺胞間質の炎症と肉芽腫形成が低酸素血症の主な原因と考えられた。

サ症の病因については、その臨床経過の多様性、人種や遺伝による影響、他の肉芽腫性疾患への類似性から特定することが容易でなく不明のままであるが、現在では何らかの環境要因と宿主の遺伝的素因に関連した慢性的な免疫応答であるとの見解が得られている¹⁰⁾。急性呼吸不全を来した症例の中には、呼吸器症状が出現してから急性呼吸不全に至るまで約半日という短い期間で増悪した症例もある。しかし、なぜこのような急激な臨床経過をとる症例があるのかは不明であった。

治療について、サ症の肺病変では、II、III期症例の有症状例や進行例でステロイド薬が推奨されており、その自他覚的短期的効果が認められている。しかし、長期的な効果については減量過程や中止した後において、改善症例のうちかなりの症例で再燃をみることで、糖尿病の悪化や感染症の増悪などの副作用の問題から議論されている¹²⁾。Nunes Hらによると再燃率は20~70%であり¹⁰⁾、びまん性スリガラス影を示す肺病変ではステロイドへの反応は良好だが、高率に再燃するとの報告もある¹³⁾。急性呼吸不全を来した9症例のうち、約2週間の経過で自然軽快した織田らの症例1例を除く全例でステロイドが全身投与され劇的な改善をみているが、3例でステロイド減量時、または投与中止後1.5カ月から2カ月の間に同様の間質性陰影をとり肺病変が再燃した。柳川らは再燃後、メソトレキセート(MTX) 7.5mgの週1回内服を併用しステロイド減量に成功している。

本症例では、過敏性肺臓炎やNSAIDsによる薬剤性肺炎の可能性についてはこれを完全に否定できないが、先行する吸入歴がないこと、CD4/8比が8.9と高値を示

していたこと、画像で両側胸水を認めたこと、入院時(急性増悪時)、血清ACE値、可溶性IL2R値が著明に上昇し、ステロイド投与にて呼吸器症状、画像所見と関連して改善したことからサ症の急性増悪と考えた。また血液検査でALP1、2分画の上昇、汎血球減少を認めたが、これは肝臓や脾臓、骨髄にも病変が存在し、同時に増悪した可能性を示唆する。骨髄からは生検で類上皮細胞肉芽腫が確認された。汎血球減少に関しては、サ症と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)など自己免疫疾患との合併例も散見されるが^{14)~16)}、本症例では明らかな自己免疫疾患の存在は指摘できなかった。

本症例で眼病変は認めなかった。潜在性の病変の早期診断が難しく、死亡率も高いとされる心病変¹⁷⁾に関しては、循環器科にてホルター心電図、心エコーで注意深く経過を見ているが、現在のところ異常を認めていない。心筋造影MRI検査でも異常を認めなかった。現在、PSL 15mg投与しており増悪を認めていないが、今後は病勢マーカー(血清ACE値、可溶性IL2R値)、画像、症状などを参考に慎重にステロイドを漸減していく予定である。

以上、高熱、皮疹で発症し、経過中に急性呼吸不全を来したサ症の1例を報告した。

本症例は第164回呼吸器学会関東地方会にその要旨を発表した。

文 献

- 1) Robert PB. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2004; 25: 521—530.
- 2) 中野義隆, 栗原直嗣, 宮本 修, 他. 高熱, 好酸球増多症を伴い、広汎なスリガラス様陰影を呈して発症したサルコイドーシスの1例. 日胸疾会誌 1989; 27: 98—105.
- 3) 陶山時彦, 佐藤浩昭, 井上 亨, 他. 高熱と急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例. 結核 1990; 65: 811—819.
- 4) 織田裕繁, 松竹豊司, 崎戸 修, 他. 臨床経過より過敏性肺臓炎との鑑別が困難であった肺野型サルコイドーシスの1例. 日胸疾会誌 1991; 29: 501—506.
- 5) 柳川 崇, 岡田淳子, 持田昌彦, 他. 発熱とびまん性間質影を呈して急性増悪した肺サルコイドーシスの一例. 日呼吸会誌 2001; 39: 377—382.
- 6) Sabbagh F, Gibbs C, Efferen LS. Pulmonary sarcoidosis and the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax 2002; 57: 655—656.
- 7) 谷澤公伸, 井上哲郎, 種田和清, 他. 急性呼吸不全を呈した肺サルコイドーシスの一例. 日サ会誌 2003; 23: 57—62.
- 8) Adi L, Sara A, Merav L, et al. Acute respiratory fail-

- ure in a patient with sarcoidosis and immunodeficiency—An unusual presentation and complicated course. *Lung* 2004; 182: 73—77.
- 9) Naricha C, Mohammed MD. Pulmonary sarcoidosis presenting with acute respiratory failure. *South Med J* 2005; 98: 265.
 - 10) Nunes H, Soler P, Valeyre D, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005; 60: 565—582.
 - 11) Matsuo T, Fujiwara N, Nakata Y, et al. First presenting signs or symptoms of sarcoidosis in a Japanese population. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 149—152.
 - 12) 泉 孝英. サルコイドーシス. 最新医学社, 2002; 140—142.
 - 13) Tazi A, Baleyte TD, Soler P, et al. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph. *Thorax* 1994; 49: 793—797.
 - 14) 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選択的考察. *日胸疾会誌* 1989; 27: 194—199.
 - 15) Agarwal V, Pal S, Agarwal A, et al. Thrombocytopenia as the presenting manifestation of sarcoidosis. *JAPI* 2002; 50: 268—269.
 - 16) 中野貴子, 福山 聡, 井上孝治, 他. 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. *日呼吸会誌* 2002; 40: 945—949.
 - 17) Geraint James D. Life-threatening situations in sarcoidosis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease* 1998; 15: 134—139.

Abstract

A case of sarcoidosis presenting with high fever and rash progressing to acute respiratory failure

Seiko Shibata¹⁾, Kazuhito Saito¹⁾²⁾, Nobuo Ishiwata¹⁾³⁾ and Ryuji Ieki¹⁾

¹⁾Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Bokuto General Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital

³⁾Department of Medicine, Kudanzaka General Hospital

A 66-year-old man who had been given a clinical diagnosis of vasculitis at another hospital after presenting with high fever and rash was admitted to our hospital for further examination following a relapse of fever during steroid reduction. The biopsy specimens of the leg with crusts showed the presence of epithelioid granuloma, and because of a negative tuberculin test, increased serum angiotensin converting enzyme (ACE) and lysozyme levels, and pulmonary Ga uptake, the patient was given a diagnosis of sarcoidosis. Although the patient had been treated on an outpatient basis following resolution of fever with NSAIDs and 5mg prednisolone (PSL), he suffered acute respiratory failure during follow-up and required emergency admission. Chest CT revealed bilateral ground-glass opacity and pleural effusion, and serum ACE and soluble IL2R levels were significantly elevated. We diagnosed acute exacerbation of sarcoidosis and given high dose steroid therapy. The patient's symptoms, image findings, blood test results, and other findings promptly improved. Here we reported a highly unusual presentation of acute respiratory failure in sarcoidosis.