

●症 例

経消化管的超音波内視鏡下縦隔リンパ節穿刺吸引生検で診断した サルコイドーシスの3例

齋藤 香恵¹⁾ 谷野 功典¹⁾ 猪腰 弥生¹⁾ 佐藤 俊¹⁾ 大島 謙吾¹⁾
 石井 妙子¹⁾ 仲川奈緒子¹⁾ 福原 敦朗¹⁾ 金沢 賢也¹⁾ 齋藤 純平¹⁾
 石田 卓¹⁾ 引地 拓人²⁾ 入澤 篤志³⁾ 大平 弘正³⁾ 棟方 充¹⁾

要旨：縦隔リンパ節に対する経消化管的超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引生検（EUS-FNA）でサルコイドーシスの診断が可能であった3例を経験した。症例1は75歳女性。腰痛を主訴に整形外科を受診。MRIで腰椎の転移性腫瘍を疑われたが診断確定できず、肺門リンパ節腫大あり当科入院。症例2は59歳女性。検診で両側肺門リンパ節腫大を指摘され、当科入院。症例3は54歳女性。下肢の皮疹を主訴に皮膚科受診。皮膚生検で診断確定できず、両側肺門リンパ節腫大あり当科入院。全ての症例でサルコイドーシスを疑い、BAL、TBLBと非超音波ガイド下の経気管支的縦隔リンパ節穿刺吸引を行った。症例1と2では診断を確定できず、EUS-FNAにより、症例3ではTBLBとEUS-FNAの両方で病理学的に類上皮細胞性肉芽腫を証明することができた。肺サルコイドーシスの確定診断法として、EUS-FNAは有用であると考えられた。

キーワード：サルコイドーシス、縦隔リンパ節腫脹、

経消化管的超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引生検（EUS-FNA）、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫
 Sarcoidosis, Mediastinal lymphadenopathy,
 Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration,
 Noncaseating epithelioid cell granuloma

緒 言

サルコイドーシスは多臓器にわたる非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫の存在で特徴付けられる全身性疾患である。病理組織学的には非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を証明し、他疾患を否定することで診断される。また、臨床的にサルコイドーシスを強く示唆する所見や、全身反応を示す検査所見により診断される場合もある。組織診断はほとんどの場合、経気管支肺生検（TBLB）によって行われているが、肺野病変が明らかでないI期症例では特に陽性率が低く、その診断率は40～90%程度、平均で65%と報告されている^{1)~3)}。気胸や出血などの合併症を引き起こす確率も高い⁴⁾。一方、サルコイドーシスで最も多い臨床所見は肺門・縦隔リンパ節の腫大で、90%の患者で認められるとされている⁵⁾。腫大した肺門・縦隔リンパ節に対する非超音波ガイド下経気管支的縦隔リ

ンパ節穿刺吸引（TBNA）は有用な方法ではあるが、診断率は42～76%と必ずしも高くない^{6)~8)}。経消化管的超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引生検（EUS-FNA；endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy）は腫大した縦隔リンパ節の診断において、非侵襲的で安全性の高い有用な手段である。今回、EUS-FNAでサルコイドーシスの確定診断を得た3症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症 例

【症例1】75歳女性。主訴は腰痛。平成18年4月から腰痛が出現。腰椎MRIにて第5腰椎の転移性骨腫瘍が疑われ骨生検を行われたが確定診断が得られず、胸部レントゲンにて肺門リンパ節腫脹、胸部CTにて縦隔リンパ節の腫大を認めたため当科紹介入院となった。既往歴・生活歴・職業歴に特記事項なく、喫煙歴もなかった。入院時現症でも異常所見はなかった。血液検査ではACEは14.9IU/Lと正常、可溶性IL-2Rは822U/mlで軽度上昇していた。ツベルクリン反応は陰性、眼所見も明らかな異常はなく、心電図ではIII・aV_FにてQSパターンを認めた。胸部レントゲンでは肺野には異常ないが右肺門

〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

¹⁾福島県立医科大学呼吸器内科

²⁾同 内視鏡診療部

³⁾同 消化器内科

(受付日平成20年10月27日)

リンパ節の腫大を認め (Fig. 1A), 胸部 CT でも縦隔リンパ節腫大を認めた (Fig. 1B). 気管支肺胞洗浄 (BAL) ではリンパ球が 34%, CD4/CD8 は 7.1 と上昇していたが, TBLB と TBNA では特異的な所見を認めなかった. このため消化器内科へ依頼し EUS-FNA を施行し, 細胞診と組織診にて類上皮細胞性肉芽腫が確認され (Fig. 1C, D), サルコイドーシスと診断した.

【症例 2】59 歳女性. 平成 16 年 4 月, 健診にて両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) を指摘され, サルコイドーシス疑いとされたが経過観察されていた. 平成 18 年 7 月の胸部 CT にて縦隔リンパ節の増大があり当科紹介入院となった. 既往歴・生活歴・職業歴に特記事項なく, 喫煙歴もなかった. 入院時現症でも異常所見はなかった. 血液検査では ACE が 29.2IU/L と上昇, ツベルクリン反応は強陽性, 心電図や眼所見には異常なかった. 胸部レントゲンでは BHL (Fig. 2A), CT では縦隔リンパ節の腫大のみを認めていた (Fig. 2B, C). BAL ではリンパ球が 25%, CD4/CD8 が 4.69 と上昇していたが, TBLB と TBNA では特異的な所見を認めなかった. EUS-FNA での細胞診にて類上皮細胞性肉芽腫を確認され (Fig. 2D), サルコイドーシスと診断した.

【症例 3】54 歳女性. 平成 10 年頃に羞明と下腿の皮疹あり, サルコイドーシスが疑われていたが診断を確定することができず, さらに平成 18 年 9 月に皮膚生検施行するも確定診断は得られなかった. 胸部レントゲンにて BHL を認めていたため当科紹介入院となった. 既往歴・生活歴・職業歴に特記事項なく, 喫煙歴もなかった. 入院時現症では上下肢に皮疹と色素沈着を認めた. 血液検査では ACE 30.8IU/L, 可溶性 IL-2R 1,200U/ml と共に上昇, ツベルクリン反応は陰性, 眼所見では虹彩炎が確認された. レントゲンでは BHL, 胸部 CT では縦隔リンパ節腫大の他, 肺野でも右下葉や舌区の一部に濃度上昇を認めた (Fig. 3A, B). BAL ではリンパ球が 71%, CD4/CD8 が 5.0 と上昇し, TBLB にて類上皮細胞性肉芽腫が確認された (Fig. 3C). 本症例でも EUS-FNA を行い, 同様に類上皮細胞性肉芽腫が認められ (Fig. 3D) サルコイドーシスと診断した (Fig. 4).

考 察

EUS-FNA は, リアルタイムな超音波内視鏡画像をガイドとし, 経消化管的に病変を穿刺することにより病理検体を採取する手技である. 従来の手技では病理学的確定診断を得ることが難しい症例に対して, 簡便かつ安全に診断をつけることが可能とされており, 本邦でも普及してきている. 基本的には経消化管的に超音波内視鏡で観察可能なすべての病変に対しての施行が可能であり, 臍腫瘍, 消化管粘膜下腫瘍, そして腹腔・縦隔の腫大

リンパ節などが主な適応となっている⁹⁾¹⁰⁾. 本法の縦隔腫大リンパ節診断に関しては, 部位としては主として後縦隔の病変が適応となり, 傍食道, 気管分岐下, 大動脈肺動脈窓部の腫大リンパ節の確定診断において 90% 以上の高い正診率が報告されている¹¹⁾. 呼吸器分野においては肺癌の病期診断での有用性が報告され¹²⁾¹³⁾, 近年, サルコイドーシスの診断においてもその有用性が示されるようになり^{14)~17)}, EUS-FNA でのサルコイドーシスの診断率は 82%, 感度 89~100%, 特異度 94~96% と報告された. また, 縦隔病変に対する EUS-FNA の偶発症としては出血や局所感染が挙げられるが, その頻度は極めて低くこれらの事象に関する重篤な転帰は報告されていない.

今回報告した 3 症例は全て BAL のリンパ球比率の上昇, CD4/CD8 の上昇を認めていたが, 症例 1 と 2 では EUS-FNA のみで, 症例 3 では TBLB と EUS-FNA にて類上皮細胞性肉芽腫を証明することができた. 症例 1, 2 の CT 所見は縦隔リンパ節腫大のみであり, 症例 3 では縦隔リンパ節腫大のほかに右下葉や舌区の一部に濃度上昇を認めていた. これは, 肺野病変が見られる場合, すなわち stage II のサルコイドーシスでは stage I よりも TBLB で診断をつけられる可能性が高いということを示唆している. 我々の以前の検討でも, TBLB で非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認めた陽性率は, stage I では 43%, stage II では 80% と stage II の方が明らかに高率であった³⁾. しかし stage I のサルコイドーシスでは唯一の臨床所見である縦隔リンパ節腫大から診断をつけることが重要であり, その点で EUS-FNA は非常に有用であるといえる.

近年, 気管支鏡でも超音波ガイド下でリンパ節の穿刺吸引を行う気管支内超音波ガイド下経気管支的穿刺吸引生検 (EBUS-TBNA; Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy) が普及し, サルコイドーシスの診断に使用されてきており¹⁸⁾, Wong ら¹⁹⁾, 石井ら²⁰⁾は, EBUS-TBNA のサルコイドーシス診断における陽性率は, それぞれ 93.8%, 83% と報告している. EBUS-TBNA は経気道的アプローチが可能ならリンパ節は基本的にはすべて穿刺が可能であり, 解剖学的に不可能な場所は食道傍リンパ節, 肺韧带リンパ節, 大動脈下リンパ節, 大動脈傍リンパ節である. それに対して EUS-FNA では前述のとおり経食道的アプローチが可能で傍食道領域や気管分岐下, 大動脈肺動脈窓部のリンパ節で穿刺可能である. よってこれらを組み合わせることにより縦隔に存在するリンパ節のほぼ全領域が評価可能となる可能性がある. EBUS-TBNA の利点としては, EUS-FNA ではアプローチが難しい右側の気管周囲や肺門リンパ節に対しても施行可能であることや, 同時

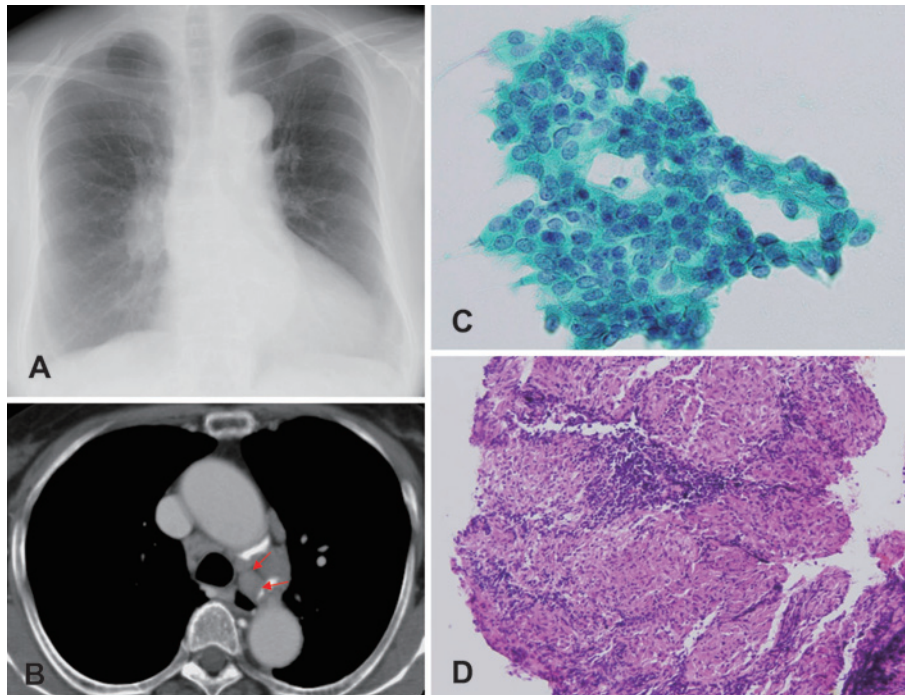


Fig. 1 Case 1. (A) Chest radiograph on admission showing right hilar lymphadenopathy. (B) Chest CT on admission showing mediastinal lymphadenopathy. Arrows indicate penetration of mediastinal lymph nodes. (C) A cytological specimen showing epithelioid cell granuloma (Papanicolaou stain, $\times 400$). (D) A histological specimen obtained by EUS-FNA showing noncaseating epithelioid cell granulomas (H&E stain, $\times 100$).

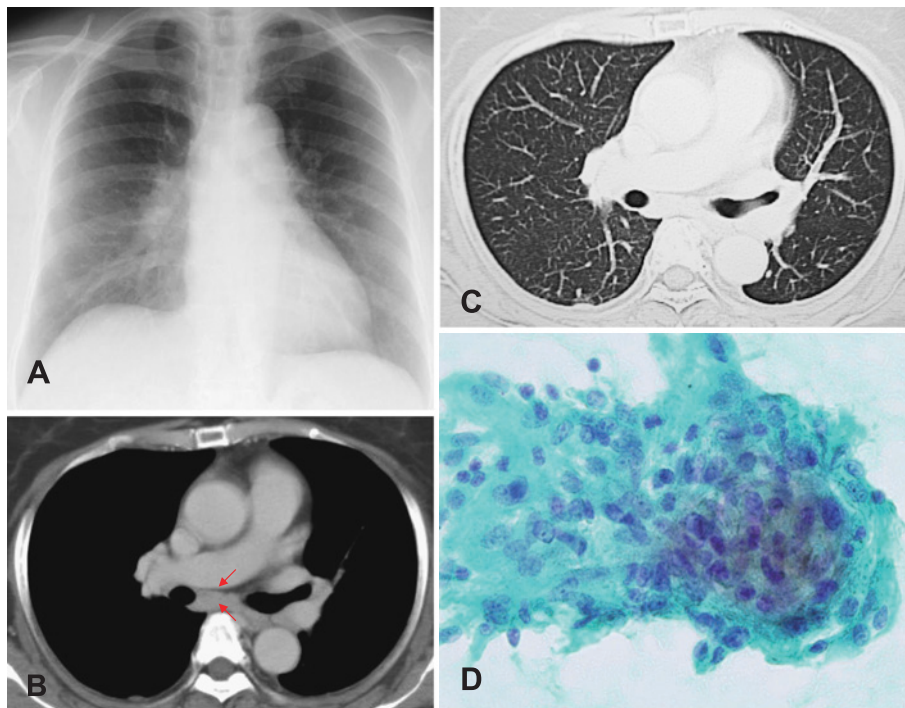


Fig. 2 Case 2. (A) Chest radiograph on admission showing bilateral hilar lymphadenopathy. (B, C) Chest CT on admission showing mediastinal lymphadenopathy (B) and no parenchymal abnormal shadow (C). Arrows indicate penetrating mediastinal lymph nodes (B). (D) A cytological specimen obtained by EUS-FNA showing epithelioid cell granuloma (Papanicolaou stain, $\times 400$).

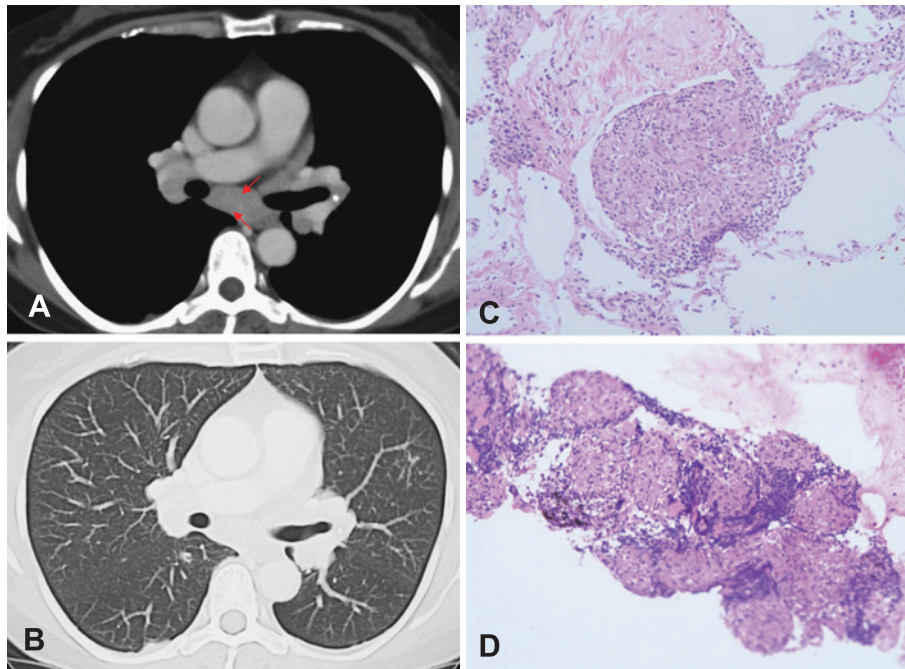


Fig. 3 Case 3. (A, B) Chest CT on admission showing mediastinal lymphadenopathy (A) and nodular shadows in bilateral lung fields (B). Arrows indicate mediastinal lymph nodes penetrated (A). (C, D) Histological specimens obtained by TBLB (C) and EUS-FNA (D) showing noncaseating epithelioid cell granulomas (H&E stain, $\times 100$).

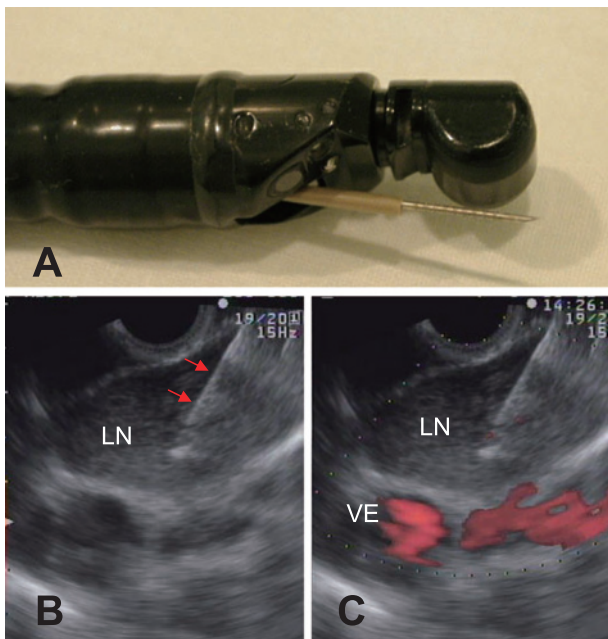


Fig. 4 (A) An ultrasonic endoscope (GF-UC240PAL5; Olympus) with a dedicated echogenic 22-gauge needle (NA-200H-8022; Olympus). (B, C) Ultrasonographic images of Case 3 showing a needle (Arrows) penetrating enlarged mediastinal lymph nodes (LN) sitting on the vessels (VE), confirmed by the color Doppler signal.

にBALや場合によってはTBLBも行うことが可能であるという点が上げられる。それに対し、EUS-FNAは消化器内科医が行い、リンパ節の穿刺を行うことを目的としているため、肺サルコイドーシスに対するその他の検査を同時に行うことはできない。なお、EBUS-TBNAで使用する針は22Gであるがそれに対してEUS-FNAでは病変に応じて19~23Gの針が使用可能であり、このような違いが今回の症例のような診断確定の差と関連している可能性が考えられた。

今回経験した3症例から、サルコイドーシスの確定診断にEUS-FNAは有用であると考えられた。サルコイドーシスの診断に対するTBLB、TBNA、EUS-FNA、EBUS-TBNAの適応は、腫大した縦隔リンパ節の部位や大きさ、肺野病変の有無などを考慮して決定されるべきであり、特に、経気管支的アプローチで確定診断が得られず、経食道的アプローチで腫大したリンパ節の穿刺が可能である場合にはEUS-FNAも試みる価値があると考えられる。

引用文献

- 1) Koonitz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 64-66.
- 2) Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy

- in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721—724.
- 3) Abe S, Munakata M, Nishimura M, et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1984; 85: 650—655.
 - 4) McDougall JC, Cortese DA. Bronchoscopic lung biopsy. In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy*. New York: Raven Press, 1994; 141—146.
 - 5) Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224—1234.
 - 6) Bilaceroglu S, Perin K, Gunel O, et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 217—223.
 - 7) Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 2126—2130.
 - 8) Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, et al. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 2004; 125: 527—531.
 - 9) Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087—1095.
 - 10) 神津照雄, 山尾健次, 入澤篤志. 超音波内視鏡ガイド下穿刺術ガイドライン. *消化器内視鏡ガイドライン*. 医学書院, 東京, 2006; 180—187.
 - 11) Irisawa A, Hikichi T, Ohira H. Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy (EUS-FNA) for Mediastinal Abnormalities via the Esophagus. *New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy*. Tokyo: Springer, 2008; 101—109.
 - 12) Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound evaluation in the diagnosis and staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 259—267.
 - 13) Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of nonsmall cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 157S—166S.
 - 14) Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 405—409.
 - 15) Wildi SM, Judson MA, Fraig M, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax* 2004; 59: 794—799.
 - 16) Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Topalidis T, et al. Diagnosing sarcoidosis using endosonography-guided fine-needle aspiration. *Chest* 2000; 118: 928—935.
 - 17) Mishra G, Sahai AV, Penman ID, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. *Endoscopy* 1999; 31: 377—382.
 - 18) Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863—868.
 - 19) 石井芳樹, 武政聡浩. サルコイドーシスの組織診断における気管支内超音波ガイド下 transbronchial needle aspiration biopsy (EBUS-TBNA) の有用性. 2007年度びまん性肺疾患に関する調査研究. 191—195.
 - 20) Wong M, Yasuhuku K, Nakajima T, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182—1186.

Abstract**Transesophageal endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis**

Kazue Saito¹, Yoshinori Tanino¹, Yayoi Inokoshi¹, Suguru Sato¹, Kengo Oshima¹, Taeko Ishii¹, Naoko Nakagawa¹, Atsuro Fukuhara¹, Kenya Kanazawa¹, Junpei Saito¹, Takashi Ishida¹, Takuto Hikichi², Atsushi Irisawa³, Hiromasa Ohira³ and Mitsuru Munakata¹

¹Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

²Department of Endoscopy, Fukushima Medical University Hospital

³Department of Internal Medicine II, School of Medicine, Fukushima Medical University

Sarcoidosis is a multi-organ disorder of unknown etiology characterized by noncaseating epithelioid cell granulomas. The specimen for histopathological diagnosis is usually obtained by transbronchial lung biopsy (TBLB), but the diagnostic accuracy rate of TBLB is not satisfactory, especially for stage I patients. Since hilar and mediastinal lymphadenopathy is a common finding in patients with sarcoidosis, an approach to lymph nodes is expected to have a good diagnosis yield. We present 3 sarcoidosis patients in whom specimens obtained by TBLB, transbronchial needle aspiration (TBNA) and transesophageal endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration (EUS-FNA). The histopathological appearance of specimens obtained by EUS-FNA for swollen mediastinal lymph nodes showed noncaseating epithelioid granulomas which are characteristic of sarcoidosis in all 3 patients. On the other hand, no specific findings were recognized in the specimens obtained by TBLB and TBNA in 2 out of 3 patients. These results suggest that EUS-FNA is useful to obtain diagnostic specimens in cases of sarcoidosis.