

●症 例

両側胸水を伴い高用量ステロイド投与を必要としたサルコイドーシスの1例

鈴木 淳 富澤 由雄 吉井 明弘 土屋 卓磨
鶴巻 寛朗 飯島 浩宣 斎藤 龍生

要旨：25歳，男性。発熱，呼吸困難，咳嗽，胸背部痛を主訴に受診。胸部X線，CTにて両側肺野に多発小粒状影，両側胸水を認め入院となった。多数の表在リンパ節腫脹を認め，右鼠径部リンパ節生検を行ったところ，ラングハンス型多核巨細胞を多数伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫で占められていた。気管支鏡検査にて粘膜の不整，毛細血管拡張と多発小結節を認め，気管支肺泡洗浄液はリンパ球の増加とCD4/CD8比の上昇を認めた。血清ACE，リゾチームの上昇も認めたことよりサルコイドーシスと診断した。プレドニゾロン（Prednisolone；PSL）30mg/日内服にて症状，胸水は改善傾向であったが，投与開始約4週間後，胸水増量，発熱，胸痛，咳嗽，呼吸苦の再出現，KL-6，ACE値が再上昇したため，60mg/日へと増量した。症状，検査所見，胸水，リンパ節腫大ともに改善し，4週間投与後漸減し，10カ月後中止としているが再増悪を認めていない。

キーワード：サルコイドーシス，胸水貯留，プレドニゾロン
sarcoidosis, pleural effusion, prednisolone

緒 言

サルコイドーシス（以下サ症）は原因不明の疾患で全身臓器に非乾酪性肉芽腫を形成することを特徴とする¹⁾。肺病変は約95%に認められるが，そのほとんどが両側肺門リンパ節腫脹とリンパ流路に沿った肉芽腫形成であり，胸水貯留を来した報告は少ない²⁾。また，サ症に伴う胸水貯留は約半数で自然軽快し，治療が必要な例であってもステロイド治療に対する反応性は良好と報告されている³⁾⁴⁾。今回我々は両側性胸水貯留を認め，治療に高用量ステロイド投与を必要としたサ症の1例を経験したので報告する。

症 例

25歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難，咳嗽，胸背部痛。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙10本/日×5年間（現喫煙）。粉塵やアスベストに対する暴露歴なし。

現病歴：2008年12月末より持続性の咳嗽が出現し，2009年1月初旬には喀痰，右背部痛も出現した。右背部痛はやや軽快したが，咳嗽・喀痰は徐々に悪化し，2009

年4月，発熱，体動時息切れも出現したため近医を受診した。胸部X線・CTにて両側肺野に多発小粒状影，両側胸水貯留と右無気肺を認めたため，受診翌日精査加療目的にて当院紹介入院となった。

入院時現症：身長168cm，体重51kg，BMI 18.0，血圧142/93mmHg，脈拍116回/分，体温38.0℃，呼吸数22回/分，SpO₂ 89%（room air）。貧血・黄疸・浮腫・チアノーゼ・ばち状指・皮疹認めず。

眼所見：前眼部軽度角膜びらんあり。虹彩結節・前房内炎症・眼底炎症所見認めず。

胸部：心音異常なし，右肺呼吸音低下，両肺湿性ラ音聴取。

神経学的所見：異常を認めず。

表在リンパ節：両側頸部リンパ節・両側鎖骨上リンパ節・両側腋窩リンパ節・両側鼠径部リンパ節・両側上腕内側リンパ節腫脹。

入院時血液検査所見（Table 1）：末梢血に特記すべき異常を認めず。CRP 3.17mg/dl，AST 36IU/l，LDH 289 U/lと軽度上昇，可溶性IL2-R 4.330U/ml，ADA 75.1IU/lと上昇，ACE 41.0IU/l，リゾチーム 41.9μg/ml，KL-6 1.830U/mlと上昇を認めた。

入院時胸部X線（Fig. 1a）：右側優位の両側胸水貯留，両側多発小粒状影を認めた。

胸腹部CT（Fig. 1b, c）：両側壁側胸膜肥厚，気管支血管束肥厚，多発性小粒状影，縦隔リンパ節腫大，腹部リンパ節（大動脈周囲）腫大を認めた。

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Pulmonary function test	
WBC	5,900/ul	TP	8.1 g/dl	VC	1.02 l
Neutro	77%	Alb	3.5 g/dl	%VC	24.28%
Lymph	11%	AST	36 IU/l	FEV1.0	0.97 l
Mono	10%	ALT	23 IU/l	FEV1.0%	97.0%
Eos	1%	ALP	386 U/l	Findings of pleural effusion	
Baso	0%	LDH	289 U/l	Biochemistry	
RBC	4.82 × 10 ⁶ /ul	BUN	13.6 mg/dl	TP	5.5 g/dl
Hb	15.5 g/dl	Cre	0.71 mg/dl	Alb	2.4 g/dl
Ht	46.0%	Na	135.0 mEq/l	LDH	218 U/l
Plt	34.6 × 10 ⁴ /ul	K	4.20 mEq/l	ADA	77.5 IU/l
Serology		Cl	99.0 mEq/l	Cytology	
CRP	3.17 mg/dl	Ca	9.2 mg/dl	Class II	
IgG	2,801 mg/dl	BS	104 mg/dl	Lymph	>99%
IgA	364 mg/dl	ADA	75.1 IU/l	Bacteria	(-)
IgM	36 mg/dl	Ferritin	180.6 ng/ml	TB-PCR	(-)
ANA	× 40	Urine		Findings on BALF	
PR3-ANCA	(-)	Sugar	(-)	Cell count	0.1 × 10 ⁵ /ml
MPO-ANCA	(-)	Protein	(-)	Neutro	15%
HIV-AG-AB	(-)	Occult blood	(-)	Lymph	60%
β-D glucan	8.6 pg/ml	Ketone	(-)	Mφ	25%
sIL-2R	4,330 U/ml	Blood gas analysis (O ₂ 3 l/min, nasal)		CD4/CD8	7.48
KL-6	1,830 U/ml	pH	7.391		
SP-D	67.1 ng/ml	HCO ₃ ⁻	25.0 mmol/l		
SP-A	31.4 ng/ml	PaCO ₂	42.2 Torr		
ACE	41.0 IU/l	PaO ₂	89.7 Torr		
Lysozyme	41.9 μg/ml				
ESR	35 mm/1hr				
QFTB-2G	(-)				

肺機能検査 (Table 1) : VC1.02l, %VC 24.28% と高度な拘束性障害を認めた。

心電図・心エコー所見: 異常所見を認めなかった。

経過: 右胸水貯留による呼吸不全を認めたため、右胸腔穿刺し1,000ml 排液を行った。滲出性胸水でリンパ球99%以上、ADA 77.5IU/lと上昇を認めた (Table 1)。リンパ節腫大を多数認めたため右鼠径部リンパ節生検を行ったところ、リンパ節の大部分が非乾酪性類上皮細胞肉芽腫で占められておりランゲハンス型多核巨細胞を多数認めた (Fig. 2)。気管支鏡検査では、気管分岐部は開大し、気管から気管分岐部にかけて気管支粘膜の浮腫と発赤、気管支毛細血管拡張と多数の小結節を認めた (Fig. 3)。気管分岐部の小結節を生検したところ組織は鼠径部リンパ節生検と同様、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であった。中葉より気管支肺胞洗浄 (20ml/100ml; 回収率 20%) を行いリンパ球 60%、CD4/CD8 比 7.48 と上昇していた (Table 1)。異型細胞を認めず、一般細菌・抗酸菌塗抹培養ともに陰性であった。以上よりサ症と診断した⁵⁾。確定診断に至るまで胸水の自然軽快は認められなかった

ため、胸水による呼吸不全に対して、1,000~1,100ml/回/週、穿刺排液を合計4回繰り返した。また、発熱、胸痛に対してロキソプロフェン (Roxoprofen) 60mg/回、咳嗽に対してコデインリン酸塩 (Codeine phosphate) 20mg/回にて対症療法を行った。発熱、胸痛、咳嗽などの強い全身症状と呼吸不全を合併していたことよりPSL 30mg/日内服を開始した。PSLの併用薬剤としてラベプラゾール (Rabeprazole)、アレンドロン酸 (Alendronate) の投与も行った。投与開始後、発熱は消失し、徐々に全身状態・歩行時息切れも改善した。検査所見はCRP、KL-6、ACE値ともに改善傾向であった。しかし、投与開始約4週間後、胸部X線右胸水は増加し、発熱、胸痛、咳嗽、呼吸苦の再出現、検査値の再上昇を認めた。PSL投与中であるため感染性胸膜炎の併発を疑い、再度右胸水300mlを穿刺排液した。滲出性胸水でリンパ球99%以上であり、異型細胞や一般細菌・抗酸菌は陰性であった。また、モキシフロキサシン (Moxifloxacin; MFLX) 400mg/日を1週間投与したが、改善を認めなかった。以上より感染症の併発ではなく、サ症の再増悪と判断し

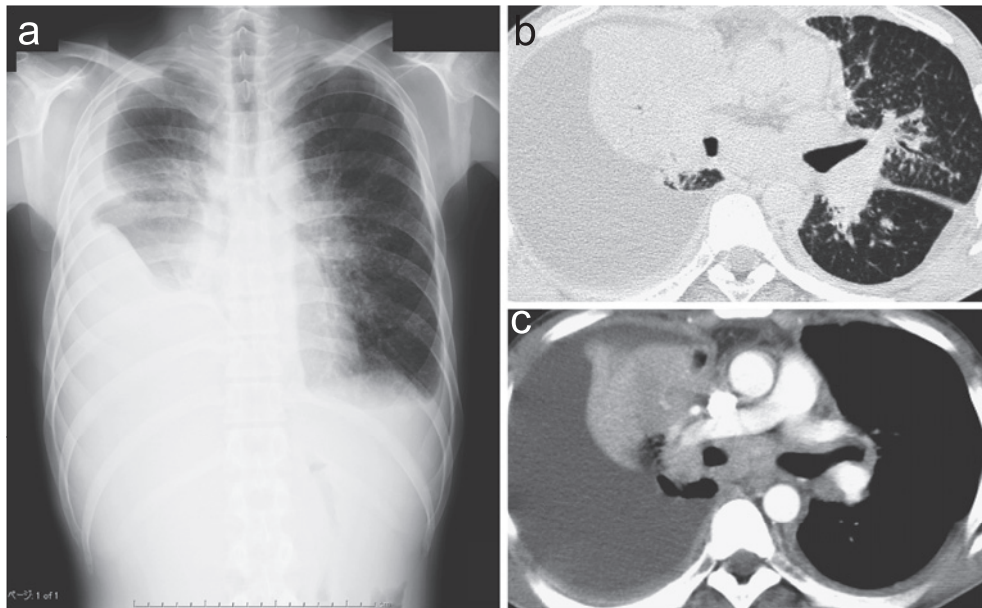


Fig. 1 Chest X-ray film and CT on admission show bilateral pleural effusion, pleural thickening, mediastinal and hilar lymphadenopathy, and multiple small nodules in the lung fields.

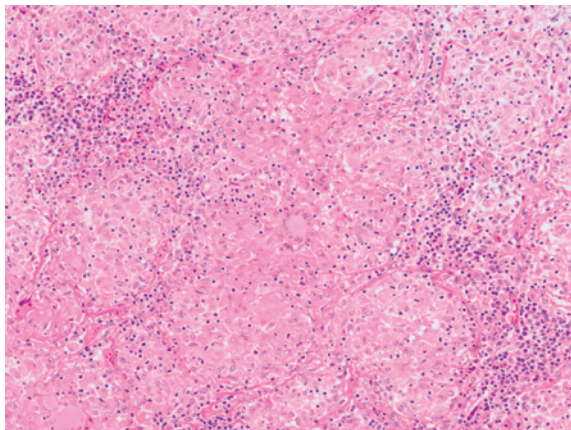


Fig. 2 Biopsy specimen of a right inguinal lymph node shows non-caseating epithelioid cell granulomas with Langhans giant cells (hematoxylin-eosin (HE) stain $\times 100$).

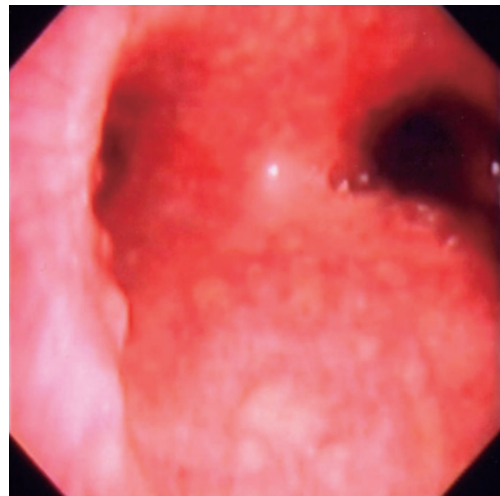


Fig. 3 Bronchoscopy revealed mucosal irregularity and multiple small nodules at the carina.

PSL 60mg/日へと増量したところ、発熱、胸痛、咳嗽、呼吸苦、検査所見、胸水、リンパ節腫大ともに改善した (Fig. 4, 5)。PSL 増量と同時に、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (Sulfamethoxazole-Trimethoprim; ST) 合剤 1g/日の投与を開始した。PSL 60mg/日 4 週間投与後漸減し、10 カ月後中止としているが再増悪を認めていない。

考 察

サ症に胸膜病変を伴うことは稀であるとされてきた

が、High-Resolution CT (HRCT) の普及に伴い微細な胸膜病変の報告が増加してきている。HRCT 所見からは本症の 10~20% に胸膜病変を認めたと報告されている⁶⁾。しかし胸水貯留を呈し胸膜炎と診断される例は極めて少数であり過去の報告では 1.1% とされている²⁾。特に本邦において胸水貯留例は少なく症例報告が散見されるのみである。また、サ症における気管支病変の合併は約 50~60% であり^{7,8)}、気管支内腔病変を伴った胸水貯留例は更に稀である。

本症例の様に肺内に小結節影が多発し、リンパ節腫大

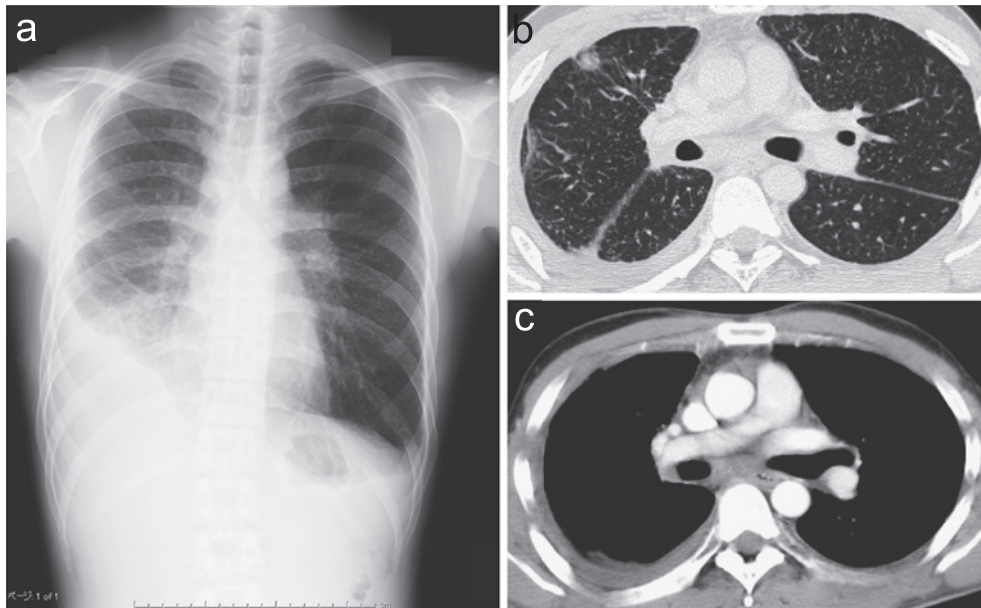


Fig. 4 Chest X-ray film and CT after treatment with prednisolone show improvement in his pleural effusion, pleural thickening, mediastinal and hilar lymphadenopathy, and the multiple small nodules in the lung fields.

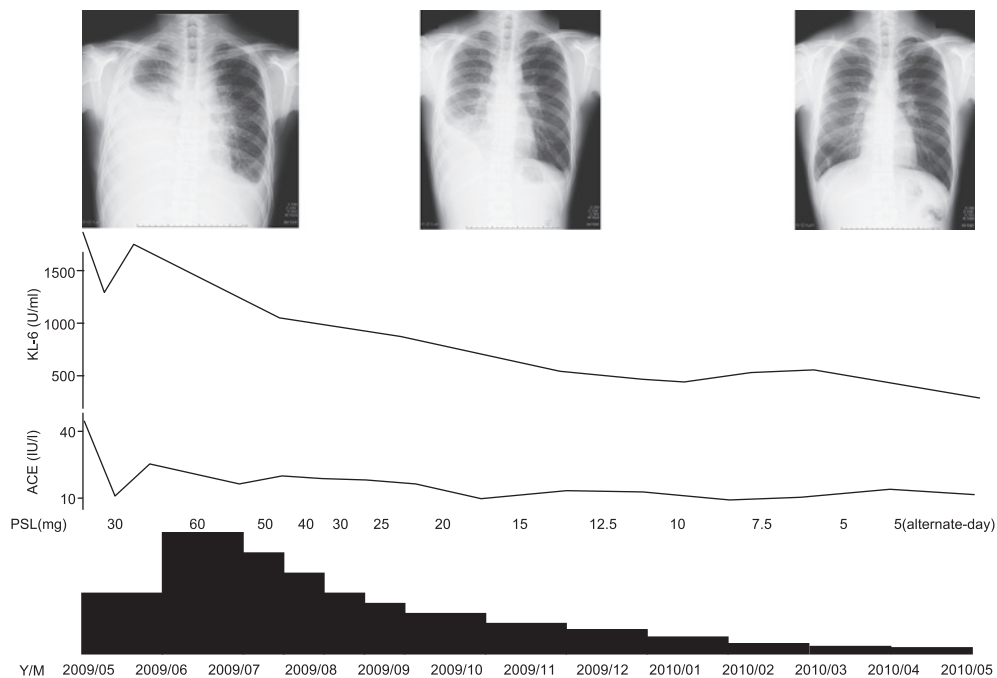


Fig. 5 Clinical course

を伴い、胸水を認める疾患として結核性胸膜炎の鑑別が重要である。本症例も胸水の性状がリンパ球優位の滲出性胸水でかつ胸水中 ADA 値が上昇していたことより、結核性胸膜炎も考えられた。鑑別診断のためには胸腔鏡による胸膜生検が有用とされている^{9)~11)}。本症例では、

表在リンパ節腫脹が多数認められていたため、結核、悪性リンパ腫などの鑑別も含めリンパ節生検を行ったところ、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、サ症に合致する病理所見であった。気管支鏡検査や血清学的検査もサ症に合致する所見であり、胸水中の TP, LDH, ADA,

リンパ球分画は上昇し、これまでの報告と合致するものであった²⁾。心不全や膠原病も否定的であったため、サ症による胸水貯留と診断し、胸腔鏡、胸膜生検は施行しなかった。

サ症に伴う胸水貯留は約半数で自然消失し、有症状で治療が必要な例であってもステロイド治療に対する反応性は良好と報告されている^{3,4)}。「サ症治療に関する見解—2003」において、Stage IIで息切れ・著明な咳、呼吸機能障害(%VC<80)があるときはステロイド治療の適応とされ、推奨される投与量はPSL 30mg/日または60mg/隔日1カ月間とされている¹²⁾。胸水貯留症例に対する治療の報告として、Sharmaら³⁾の検討では6例中3例が自然軽快し、他の3例はそれぞれPSL 20mg/日、30mg/日、50mg/日で軽快した。50mg/日で改善した症例は5mg/日で再増悪したが、20mg/日に増量したところ改善した。Nichollsら⁴⁾の検討では1例は自然軽快、他の2例はそれぞれPSL 20mg/日、40mg/日にて軽快した。国内の報告でも、PSLの投与を行わず少量の利尿剤投与のみで軽快した症例¹¹⁾やPSL 30mg/日^{9,13)}や40mg/隔日投与¹⁰⁾にて改善した症例が報告されている。本症例は自覚症状や肺機能検査の所見より治療の適応と考えられたため、PSL 30mg/日内服にて治療を開始した。治療開始後、全身状態・胸部X線所見・血液検査所見ともに改善したが、治療開始約4週間後に再増悪を認め、再度胸水の精査を行うも感染症や悪性所見を示唆する所見はなく、抗生物質投与にて改善がないためサ症の再燃と考えた。呼吸不全を伴う重症のサ症に対して、ステロイドパルス療法を行うことや¹⁴⁾、ステロイド抵抗性サ症に対してステロイド代替療法として免疫抑制剤を投与することがあるが^{12,15)}、胸水排泄にてコントロール可能な呼吸不全であったため、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与は行わず、PSL 60mg/日内服へと増量した。その後は再増悪することなく1カ月内服継続することができ、漸減中も再燃することはなかった。本症例のように臨床症状の強い胸水貯留を伴う重症のサ症に対してPSL 30mg/日でコントロールのつかない場合、高用量のステロイド投与が有効な治療の選択肢の1つになりうることが考えられた。

謝辞：本症例の診療にあたり多大なご協力をいただきました当院呼吸器科の渡辺覚先生、病理所見について御指導いただきました当院病理部の岩科雅範先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736—755.
- 2) Huggins JT, Doelken P, Sahn SA, et al. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1599—1604.
- 3) Sharma OP, Gordonson J. Pleural effusion in sarcoidosis: a report of six cases. *Thorax* 1975; 30: 95—101.
- 4) Nicholls AJ, Friend JA, Leggs JS. Sarcoid pleural effusion: three cases and review of the literature. *Thorax* 1980; 35: 277—281.
- 5) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006要約. *日サ会誌* 2006; 26: 77—82.
- 6) Brauner MW, Grenier P, Mompoin D, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467—471.
- 7) Torrington KG, Shorr AF, Parker JW, et al. Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1997; 111: 619—622.
- 8) Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, et al. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 339—343.
- 9) 草ヶ谷英樹, 横村光司, 大山吉行, 他. 両側胸水を認めたサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 531—535.
- 10) 柴田雅彦, 笠松紀雄, 橋爪一光, 他. 胸腔鏡にて診断が得られたサルコイドーシス胸膜炎の1例. *気管支学* 2008; 30: 139—143.
- 11) 大場久乃, 三輪清一, 白井正浩, 他. 自然寛解の約14年後に胸膜炎にて再燃したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 632—635.
- 12) 日本サルコイドーシ/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 他. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. *日サ会誌* 2003; 23: 105—114.
- 13) 小嶋圭介, 柏原光介, 岩越一, 他. 気管支内腔と両側胸水を伴った肺サルコイドーシスの1例. *気管支学* 2009; 31: 386—391.
- 14) 柴田誠子, 齊藤和人, 石渡庸夫, 他. 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. *日呼吸会誌* 2007; 45: 691—697.
- 15) 立花暉夫. ステロイド抵抗性サルコイドーシスに対するステロイド代替療法. *日サ会誌* 1999; 19: 51—54.

Abstract**A case of sarcoidosis with bilateral pleural effusion treated with high-dose steroids**

Jun Suzuki, Yoshio Tomizawa, Akihiro Yoshii, Takuma Tsuchiya, Hiroaki Tsurumaki,
Hironobu Iijima and Ryusei Saito

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nishigunma Hospital

A 25-year-old man was admitted with elevated fever, dyspnea, cough, dorsal chest pain, and multiple nodular shadows and pleural effusion found on chest X-ray films. There were multiple swollen superficial lymph nodes, and non-caseating epithelioid cell granulomas with Langhans giant cells were detected on a biopsy specimen of a right inguinal lymph node. Bronchoscopy findings demonstrated mucosal irregularity, telangiectasia and small nodules, and another biopsy specimen was similar to that of the inguinal lymph node. The number of lymphocytes and the CD4/CD8 ratio were elevated in his bronchoalveolar lavage fluid, and serum ACE and lysozymes levels were also elevated. These findings are compatible with sarcoidosis. Although his symptoms and pleural effusion improved with the administration of 30mg/day prednisolone (PSL), these findings recurred after about 4 weeks. Therefore, we increased the PSL dose to 60mg/day, and his symptoms, pleural effusions and laboratory data improved again. There were no signs of relapse after tapering and discontinuance of PSL.