

●症 例

急性の呼吸器症状と下肺野の浸潤陰影を呈した肺サルコイドーシスの1例

永川 博康^a 山口 哲生^b 青山 眞弓^a
 小西 建治^a 安積 隆^a 江石 義信^c

要旨：症例は66歳，女性。2008年11月に咳嗽と呼吸困難感で受診した。胸部CTで右中下葉と左下葉に多発浸潤陰影を認めた。市中肺炎として，抗菌薬内服したが症状は改善せず。肺泡性陰影の増悪が認められたため，特発性器質化肺炎を疑い，経気管支肺生検を施行した。生検より非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，肺サルコイドーシスと診断した。またPAB抗体染色陽性であった。肺野陰影はさらに増悪したが，ステロイド内服にて軽快した。Battestiがalveolar sarcoidosisで急性経過を呈し，ステロイドが奏効する症例を報告している。本例もその報告に合致する1例と考えられた。

キーワード：浸潤陰影，肺泡性サルコイドーシス，市中肺炎，特発性器質化肺炎，PAB抗体
 Infiltration shadows, Alveolar sarcoidosis, Community-acquired pneumonia,
 Cryptogenic organizing pneumonia, *Propionibacterium acnes* bacterial (PAB) antibody

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る¹⁾。典型的なX線写真像としては，両側肺門リンパ節腫大や上肺野優位の粒状網状陰影，斑状陰影，結節状陰影が知られている²⁾。今回呈示したサルコイドーシス症例は下肺野優位の浸潤影と急性の呼吸器症状を呈し，かつ経口ステロイド薬治療に良好に反応した。画像ならびに経過から市中肺炎や特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia：COP)との鑑別を要したalveolar sarcoidosisの1例と考えられ，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：66歳，女性。
 主訴：咳嗽，喘鳴，呼吸困難感。
 既往歴：高血圧，脂質異常症。
 家族歴：特記すべきことなし。
 職業歴：無職。

生活歴：喫煙歴なし。

石綿曝露歴：なし，ベリリウム曝露歴：家族も含め特になし。

スプレー缶などの吸入歴：特になし。

現病歴：2008年10月頃より湿性咳嗽が出現し近医にてクラリスロマイシン(clarithromycin：CAM)を投与されたが，喘鳴と呼吸困難感が増強し同年11月5日当科紹介受診となった。

来院時現症：身長143cm，体重50kg，体温35.0℃，血圧148/86mmHg，脈拍65回/min・整，酸素飽和度96%（室内気），胸部聴診異常なし，心音異常なし，腹部平坦・軟，グル音正常，肝腎脾触知せず，表在リンパ節触知せず，四肢ばち指なし，関節痛なし，筋肉痛なし，浮腫なし，皮診なし，眼科診察異常所見なし。

経過：当院初診時の胸部X線像(Fig. 1a)では右下肺野に浸潤陰影を認め市中肺炎としてガレノキサシン(garenoxacin：GRNX)400mgを1日1回内服にて外来経過観察とした。しかし，初診から2週間後の11月18日の胸部X線像(Fig. 1b)にはこの陰影の悪化を認め，初診から3週間後の胸部造影CTでは，右中葉および下葉と左下葉内側に多発性の浸潤陰影と局所容積減少を認めた(Fig. 2)。さらに両側縦隔リンパ節の軽度腫大も認めた。浸潤陰影はair bronchogramを伴い，COP様所見を呈していた。ガレノキサシンの反応が乏しいことと，画像的にCOPが疑われたため，精査加療の目的で初診から4週間後に入院となった。入院時の血液検査では，Hbの軽度低下，CRP，ACE，KL-6，SP-D，抗核抗体

連絡先：永川 博康
 〒240-8521 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岩井町 215

^a 聖隷横浜病院呼吸器内科

^b JR 東京総合病院呼吸器内科

^c 東京医科歯科大学大学院人体病理学

(E-mail: hiroyasu-n@sis.seirei.or.jp)

(Received 18 Jul 2012/Accepted 26 Nov 2012)

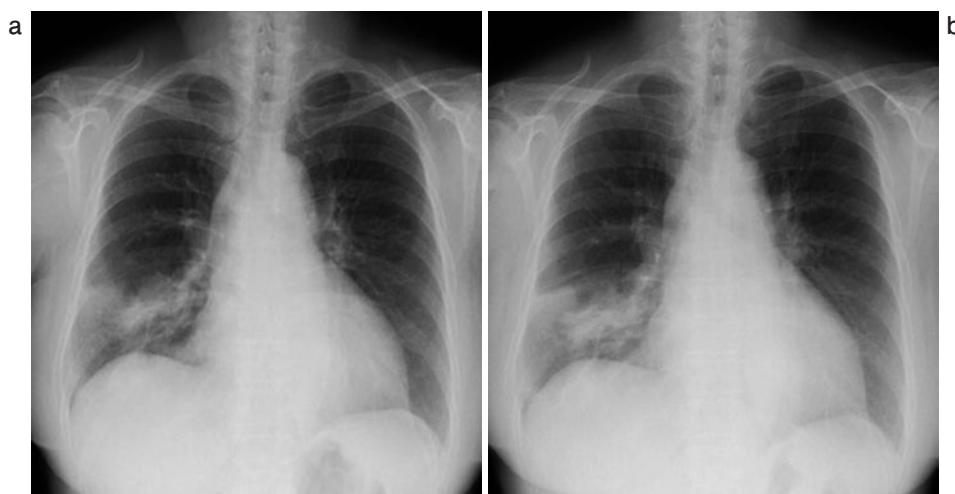


Fig. 1 (a) Chest X-ray showing alveolar consolidation in the right lower lung field. (b) Reexamination after two weeks showing exacerbation of alveolar consolidation.

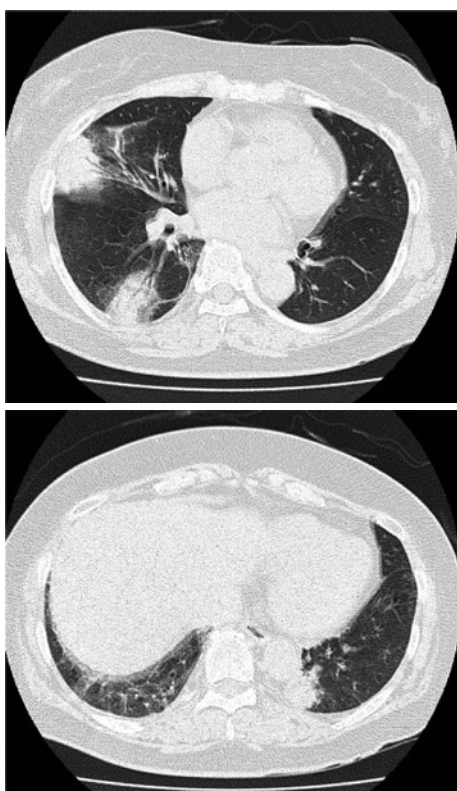


Fig. 2 Chest CT scan showing bilateral alveolar consolidation in the lower lung fields.

の上昇を認めた (Table 1). なお, 症状ならびに血清学的に膠原病を示唆する所見は認めなかった. 肺機能検査では, %肺活量が低下し拘束性換気障害を認めた (Table 1). 心電図所見は特に異常を認めなかった. 翌日の気管支鏡検査では気管支肺胞洗浄を右 B4 より生理食塩液 1

回 50 ml で 2 回 施行 した. 回 収 率 41%, 総 細 胞 数 $1.0 \times 10^5/\text{ml}$, 細 胞 分 画 だ け は マ ク ロ フ ェ ー ジ 48%, 好 中 球 2%, リ ン パ 球 49%, 好 酸 球 1% と リ ン パ 球 比 率 の 増 加 を 認 め, CD4/CD8 比 は 7.62 と 増 加 を 認 め た (Table 1). 気 管 支 肺 胞 洗 浄 液 だ け は 有 意 な 細 菌 や 抗 酸 菌, 真 菌 な ど は 培 養 さ れ な っ た. 経 気 管 支 肺 生 検 は 浸 潤 陰 影 を 認 め た 右 S4, S6 で 行 い, 非 乾 酪 性 類 上 皮 細 胞 肉 芽 腫 を 認 め, サ ル コ イ ド ー シ ス と 診 断 した (Fig. 3a). さ ら に PAB 抗 体 に よ る 免 疫 染 色 を 行 っ た と ころ, 同 検 体 標 本 に て 肉 芽 腫 内 お よ び 周 圍 に PAB 抗 体 の 顆 粒 状 陽 性 所 見 を 認 め, 本 症 例 の 病 巣 形 成 に お け る *Propionibacterium acnes* 関 与 が 示 唆 さ れ た (Fig. 3b). そ の 後 も 臨 床 症 状 は 改 善 せ ず, 肺 野 陰 影 が 増 悪 傾 向 を 認 め た た め に, 初 診 より 7 週 間 後 に プ レ ド ニ ゾ ロ ン (prednisolone: PSL) 30 mg/日 の 内 服 を 開 始 した. 画 像 所 見 の 改 善 と ACE 値 の 低 下 が 認 め ら れ た. な お 増 悪 は 認 め な っ た が, 画 像 上 若 干 の 線 維 化 を 残 っ て いた こと と 肺 機 能 検 査 で 軽 度 の 拘 束 障 害 が 残 っ て いた た め, PSL は 漸 減 した. 2011 年 5 月 に 2.5 mg ま で 減 量 した と ころ で 転 居 の た め 転 院 と な っ た.

考 察

本 症 例 の 画 像 的 特 徴 と し て 下 肺 野 優 位 の 両 側 (右 > 左) の 浸 潤 陰 影 を 認 め, 市 中 肺 炎 や COP と の 鑑 別 を 要 した. サ ル コ イ ド ー シ ス は 典 型 的 な 画 像 所 見 以 外 に も, 多 彩 な 胸 部 X 線, CT 所 見 が 過 去 多 数 報 告 さ れ て いる. Criado ら³⁾ は こ れ ら サ ル コ イ ド ー シ ス の 画 像 所 見 を high-resolution CT に て 典 型 例 と 非 典 型 例 に 分 け, 病 理 的 な 対 比 と と も に 報 告 し て いる. そ の な か で 非 典 型 的 な も の と し て airspace consolidation を 挙 げ, confluent alveolar opacities (alveolar sarcoid pattern) が 含 ま れ る と し て いる.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Analysis of bronchoalveolar lavage fluid		
WBC	5,420/ μ l	TP	7.0 g/dl	Recovery rate	41%	
Neu	62.1%	ALB	3.9 g/dl	Total cell counts	1.0×10^5 /ml	
Ly	27.3%	AST	21 IU/L	Macrophages	48%	
Mo	7.4%	ALT	15 IU/L	Neutrophils	2%	
Baso	0.4%	GLU	134 mg/dl	Lymphocytes	<u>49%</u>	
Eo	2.8%	LDH	195 IU/L	Eosinophils	1%	
RBC	348×10^4 / μ l	BUN	13.2 mg/dl	Lymphocyte subset		
Hb	<u>11.9 g/dl</u>	CRE	0.52 mg/dl		CD4	83.8%
Ht	36.9%	Na	140 mEq/L		CD8	11.0%
Plt	28.6×10^4 / μ l	K	4.4 mEq/L	CD4/CD8	7.62	
		Cl	105 mEq/L			
		β -D-Glucan	<5.0 pg/ml			
Serology		Pulmonary function test				
CRP	<u>1.2 mg/dl</u>	%VC	<u>69.7%</u>			
ACE	<u>32.2 IU/L</u>	FEV1.0	1.21 L			
KL-6	<u>578 U/ml</u>	FEV1.0%	84.0%			
SP-D	<u>142 ng/ml</u>					
ANA	<u>>1,280</u>					
SPECKLED	<u>>1,280</u>					
Anti-DNA Ab	<2.0					
C-ANCA	<10 EU					
P-ANCA	<10 EU					

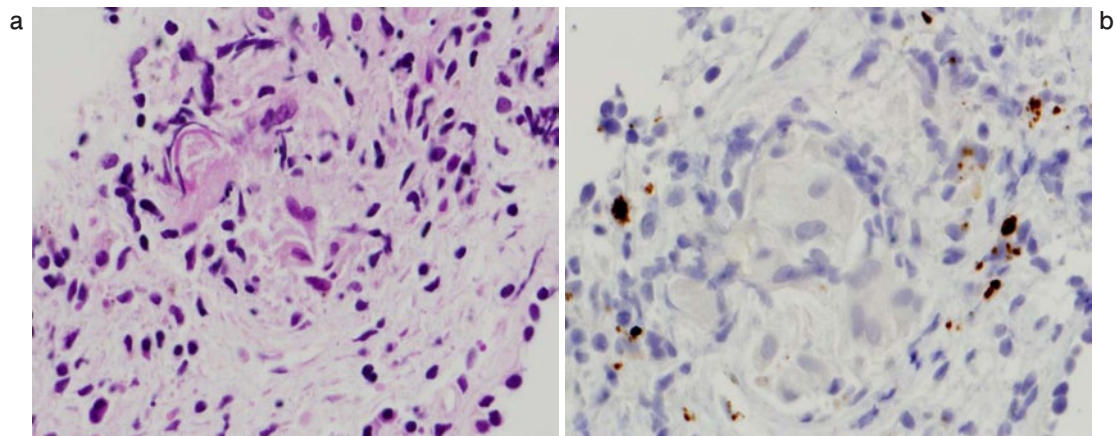


Fig. 3 (a) Histological analysis of TBLB specimen showing noncaseating epithelioid cell granuloma. (b) Immunohistochemical analysis of TBLB specimen stained with PAB antibody. PAB-positive cells were detected in epithelioid cell granulomas.

本症例は画像的にはこの範疇に含まれるものと思われる。頻度は10~20%とされ、気道に沿って上中肺野に両側対称性に分布するケースが多く可逆性のある画像とされている。病的には微小サルコイドーシス結節が集積したものであり、肺胞陰影の末梢側では結節陰影を呈するとしている。

Battestiら⁴⁾はサルコイドーシス746例中33例(4.4%)において肺胞性陰影が見られ、多くの場合その陰影は両側性で15mm以上の辺縁不整の結節性陰影を伴い、その半数にair bronchogramを認めたとしている。呼吸器

症状を認めたものは12例(36.5%)であった。画像的な経過からは急性経過を呈するものが多く、ステロイド治療の反応が良好であることから、急性型サルコイドーシスの一型と考え、「alveolar sarcoidosis」と呼んでいる。またJohkohら⁵⁾は「pseudoalveolar sarcoidosis」として、1~4cm径の浸潤陰影と周囲に1~2mm大の多数の粒状陰影を呈した10例を呈示している。粒状陰影の集簇によって肺胞性(浸潤性)類似の陰影を呈したことから、これらを「pseudoalveolar」陰影と呼んでいる。ステロイド治療を行って経過をみた3症例の治療経過は良好で

あったという。本症例は、多発性の浸潤陰影のみで周辺の粒状陰影は認められなかったものの、急性の経過を呈し、ステロイド治療への反応が良好である点から、Battestiらのいう「alveolar sarcoidosis」に合致するものと考えた。なお、Akiraらは肺サルコイドーシスのCTによる長期経過を報告しているが、そのなかで consolidation を呈したものは蜂巣肺へと移行するものがあり、予後が悪いと報告している⁶⁾。本症もステロイド治療にもかかわらず、若干の線維化を残しているため注意が必要と思われた。

本症例についてまとめると、①市中肺炎またはCOPとの鑑別を要する浸潤陰影、②下肺野優位の陰影、③比較的急速な臨床経過の3点が挙げられる。これらの所見では一般的には肺サルコイドーシスを鑑別に挙げることは難しいと思われた。なお、②に関しては、松井らが下肺野優位のサルコイドーシス9症例の検討として報告しているが、いずれの症例もなんらかの広義間質病変を認めていた⁷⁾。したがって、本症のようにサルコイドーシスに特徴的な小結節陰影や広義間質病変を全く認めない症例では、鑑別がより困難であると思われた。しかし、本症例と同様に浸潤影を呈する肺サルコイドーシスの報告は、散見された^{8)~10)}。急性経過で抗菌薬に反応しない肺浸潤陰影をみた場合、本症も鑑別疾患の一つとして念頭に置くべきである。

また本症例ではPAB抗体による免疫染色を行い、陽性であった。このPAB抗体は*P. acnes*菌体と特異的に反応する抗体で、サルコイドーシスにおいては陽性率が80%である。サルコイドーシスの原因を本菌と考える有力な原因の一つと考えられる^{11)~15)}。

抗核抗体陽性については、我が国ではサルコイドーシスの26~49%が陽性となり、特に高齢女性に多いとの報告が散見された^{16)~18)}。予後がやや不良とする報告もあり¹⁹⁾、今後注意を要すると思われた。

サルコイドーシスは多彩で多様な臨床像を呈するために、発病には多くの病因が関連しているのではないかと考えられたこともある。しかし、*P. acnes*がPAB抗体染色によってサルコイドーシスのほとんどの病巣で証明されるようになってきた現在、個々の病像の違いは原因菌と宿主との関係の何らかの相違によって惹起されたものと考えerるほうが妥当であろう。

本論文の要旨は第29回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会において報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- 2) Brauner MW, Grenier P, Mompoin P, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467-71.
- 3) Criado E, Sánchez M, Ramirez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1567-86.
- 4) Battesti JP, Saumon G, Valeyre D, et al. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. *Thorax* 1982; 37: 448-52.
- 5) Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, et al. CT findings in "pseudoalveolar" sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 904-7.
- 6) Akira M, Kozuka M, Inoue Y, et al. Long-term Follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 127: 185-91.
- 7) 松井芳憲, 赤川志のぶ, 益田公彦, 他. 下肺野優位肺サルコイドーシス9例の検討. *日呼吸会誌* 2010; 48: 883-91.
- 8) Rodríguez E, López D, Bugés J, et al. Sarcoidosis-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2148-9.
- 9) Tsiodras S, Eiger G, Guttentag A, et al. Sarcoidosis presenting as unilateral alveolar consolidation. *Am J Med Sci* 1997; 314: 346-7.
- 10) 小林英夫, 高橋 将, 向井万起男, 他. 肺野陰影が急速に出現および改善したサルコイドーシスの1例. *日胸臨* 1992; 51: 721-4.
- 11) Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes from Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198-204.
- 12) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al. *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalyzed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541-7.
- 13) 江石義信, 武村民子. サルコイドーシス病変部における抗酸性で細胞壁欠損型の *P. acnes* 菌体の同定とその内因性活性化現象に関する研究. *厚生労働科*

- 学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班平成16年度研究報告書. 主任研究者貫和敏博. 2005; 189-97.
- 14) 太田香織, 横山智央, 阿部哲也. 肉芽腫内に *P. acnes* 菌体成分を認め, 肝臓・脾臓病変を伴った肺野型サルコイドーシス. 日呼吸会誌 2006; 44: 625-30.
- 15) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284-97.
- 16) 杉崎勝教, 松本哲郎, 重永武彦, 他. 自己抗体の発現を伴うサルコイドーシス患者の臨床的特徴. *サルコイドーシス* 2000; 20: 27-30.
- 17) 大道光秀. サ症と膠原病. *日サルコイドーシス会誌* 1994; 13: 11-2.
- 18) 高橋龍一, 岩島 明, 大井秀美, 他. サルコイドーシス患者での自己抗体の検討. *日サルコイドーシス会誌* 1993; 12: 37-8.
- 19) 井手協太郎, 塚本克紀, 白井正浩, 他. サルコイドーシス患者における自己抗体と予後の関連について. *日サルコイドーシス会誌* 1997; 16: 101-2.

Abstract

A case of pulmonary sarcoidosis with acute respiratory symptoms and alveolar consolidation predominantly in the lower lung field

Hiroyasu Nagakawa^a, Tetsuo Yamaguchi^b, Mayumi Aoyama^a, Kenji Konishi^a, Takashi Azumi^a and Yoshinobu Eishi^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Seirei Yokohama Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

^cDepartment of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

A 66-year-old woman was referred to our hospital for cough and dyspnea in November 2008. Chest CT scan showed multiple infiltration shadows in the left lower lobe and right middle and lower lobes of the lungs. We administered antibiotics as community-acquired pneumonia, but her symptoms were not improved, and exacerbation of alveolar opacities was demonstrated. We suspected cryptogenic organizing pneumonia (COP) and performed a transbronchial lung biopsy (TBLB). However, the biopsy specimens revealed noncaseating granulomas, and we diagnosed as pulmonary sarcoidosis. PAB antibody positive cells were also detected in the granulomas. Subsequently, alveolar opacities became worse, but oral corticosteroid therapy improved her symptoms and the X-ray findings. Battesti et al. reported "alveolar sarcoidosis" with an acute course and good response to corticosteroids. We concluded that this case was consistent with their report.