

●症 例

骨髄内に肉芽腫を形成し、血小板減少をきたしたサルコイドーシスの1例

石黒 卓^a 高柳 昇^a 山川 英晃^a 星 俊子^b
清水 禎彦^c 柳澤 勉^a 杉田 裕^a

要旨：症例は82歳，男性．2012年5月下旬から食欲低下，体重減少，微熱を認めた．胸部CT検査で両下葉にすりガラス状陰影を指摘され，埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診した．肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった．低酸素血症，血小板数の減少を認め，骨髄穿刺吸引検査で類上皮細胞肉芽腫を確認した．ガリウムシンチグラフィ検査では右中下肺野，左中肺野の集積が明らかに亢進しており，気管支肺泡洗浄液はリンパ球優位でCD4/8比は4.2であった．経気管支肺生検で肉芽腫を認め，気管支肺泡洗浄液の抗酸菌塗抹，グロコット染色，培養は陰性であった．血清ACE 38.6 U/Lと高値であり，ぶどう膜炎を認めたためサルコイドーシスと診断した．骨髄の肉芽腫はサルコイドーシスの骨髄浸潤と判断した．プレドニゾロン20 mg/日を投与したところ自覚症状，微熱，血小板数は改善し，退院した．なお，経気管支肺生検で類上皮細胞肉芽腫を確認した後にCT検査を施行したところ，partial maximum intensity projection像にて肺内に微細粒状影がびまん性に多発していることがわかった．

キーワード：サルコイドーシス，下肺野病変，すりガラス陰影，血小板減少，骨髄

Sarcoidosis, Lesion in lower lung fields, Ground-glass opacity, Thrombocytopenia,
Bone marrow

緒 言

サルコイドーシス（サ症）は肺，リンパ節，眼，心臓などの多臓器に類上皮細胞肉芽腫（epithelioid cell granuloma：ECG）が出現する原因不明の全身性肉芽腫性疾患である．

今回我々は，発熱，体重減少を主訴に受診し，血小板減少と骨髄中のECGを呈したサ症の1例を経験した．サ症の発症年齢としては高齢であり，CT検査所見もサ症として典型的とはいえなかったため，診断は困難であった．教訓的な症例と考え報告する．

症 例

患者：82歳，男性．

主訴：発熱，食欲低下，体重減少（2ヶ月間で7kg）．

現病歴：2012年5月下旬から食欲低下，口渇，夕方の発熱（37～38℃台）を認めた．精査目的で前医へ入院した．入院時の血小板数は $10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血清カルシウム値（補正值）13.2 mg/dlと高値であったが，精査はされなかった．同院で上部および下部消化管内視鏡検査を受け，慢性胃炎の所見を認めた．他院に入院中も微熱は続き，胸部CT検査を施行されたところ両側下葉にすりガラス状陰影（ground-glass opacity：GGO）を指摘された．7月下旬に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診し，入院した．

既往歴：心筋梗塞（1984年），脳梗塞 [2006年．このときからクロピドグレル（clopidogrel）内服を開始]．ラベプラゾール（rabeprazole）は2012年5月から内服．かかりつけの眼科で数年前から緑内障と診断され，点眼薬を処方されていたが，これまでサ症とは診断されていなかった．

生活歴：喫煙20本/日（19～78歳），飲酒歴3合/日（数日/週）．鳥やペットの飼育歴はなし．自宅は木造築20年，畑仕事や庭仕事はしない．シャワーやジャグジーの使用はなく公共の入浴施設には行かない．

出身地：幼少時より関東地方に在住で，両親，祖父母も同様であった．

粉塵曝露歴：なし，海外渡航歴：なし．

連絡先：石黒 卓

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 放射線科

^c同 病理診断科

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 21 Dec 2012/Accepted 14 Aug 2013)

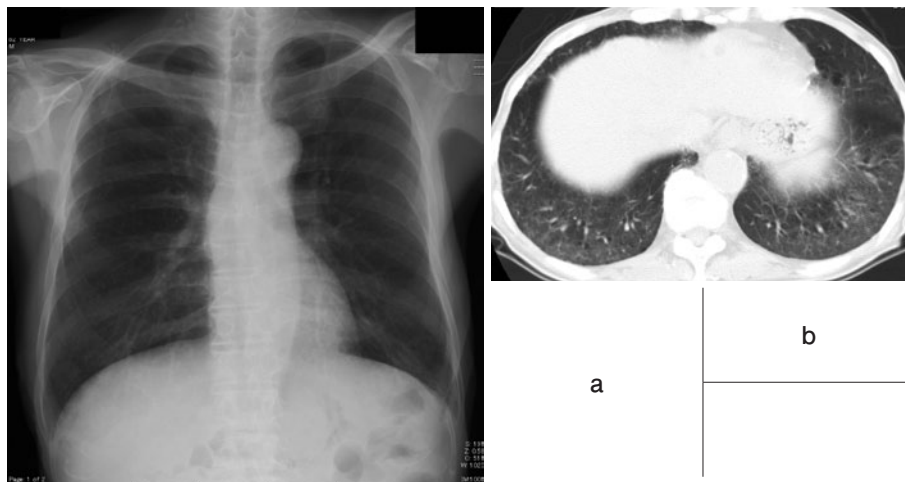


Fig. 1 Radiological findings on admission. Chest X-ray performed on admission showed no abnormal findings (a), but chest computed tomography showed ground-glass opacities in the bilateral lower lobes (b).

家族歴：特記すべき異常はなかった。

現症：身長 154 cm, 体重 42 kg, 体温 37.2°C, 呼吸回数 20 回/min, 血圧 120/80 mmHg, 結膜に貧血や黄疸はなく, 表在リンパ節の腫脹はなし. 心音は純, 整, 呼吸音は清で副雑音なし. 腹部に異常なく, 四肢の浮腫や神経学的異常はなかった.

入院時の検査結果：呼吸機能検査 (%予測値) は, 肺活量 2.66 L (81.8%), 1 秒量 2.04 L (129.9%), 1 秒量/努力性肺活量 74.2%, 肺拡散能 (一酸化炭素) 7.15 ml/min/mmHg (61.9%) であった. 動脈血ガス分析 (室内気) は pH 7.45, PaCO₂ 40.5 Torr, PaO₂ 68.5 Torr, HCO₃⁻ 27.2 mmol/L と低酸素血症を認め, 血液検査では白血球数 3,300/mm³ (好中球 53.7%, 好酸球 0.3%, 好塩基球 0.3%, 単球 8.7%, リンパ球 37.0%), Hb 12.9 g/dl, 血小板数 9.3 × 10⁴/mm³ と白血球数, 血小板数の減少を認めた. 血清生化学検査では, 総蛋白 7.0 g/dl, アルブミン 2.8 mg/dl, AST 54 IU/L, ALT 44 IU/L, 総ビリルビン 0.7 mg/dl, アルカリホスファターゼ 389 IU/L, 尿素窒素 28 mg/dl, クレアチニン 1.5 mg/dl と肝酵素の軽度上昇および腎障害を認め, カルシウム (補正值) は 10.7 mg/dl と高値であった. CRP 1.8 mg/dl, IgG 1,553 mg/dl, IgA 1,051 mg/dl, IgM 138 mg/dl, IgE 644 IU/ml と IgA, IgE が高値であった. 抗核抗体, 膠原病の疾患標識抗体, 抗血小板抗体, 血小板表面 IgG は陰性であった. KL-6 1,353 U/ml, CEA 7.6 ng/ml, CYFRA19-9 9.7 ng/ml, 可溶性 IL-2 受容体 3,684/ml といずれも高値であった. *Cryptococcus* 抗原は陰性, β-D グルカンは 15.9 pg/ml (基準範囲内), HBs 抗原, HCV 抗体は陰性であった.

胸部 X 線検査では明らかな異常は指摘できなかった (Fig. 1a). 胸腹部 CT 検査では軽度の肺気腫を認め, 両

下葉にはわずかに GGO を認めた (Fig. 1b). 縦隔・肺門リンパ節腫大は指摘できず, 軽度の肝脾腫を認めた.

入院後の経過：白血球および血小板減少の原因として, まず悪性疾患や感染症の骨髄病変が疑われたことから, 入院第 2 病日に骨髄穿刺吸引検査を行い, やや過形成性の骨髄で一部に ECG を認めた (Fig. 2a) がチールネールゼン染色, グロコット染色, グラム染色, 培養検査は陰性であった. また, 喀痰, 尿, 血液培養では一般細菌, 抗酸菌ともに有意菌を認めなかった. 尿 Bence-Jones 蛋白は陰性, 血清および尿の免疫電気泳動では M 蛋白を認めなかった. クロビドゲレル, ラベプラゾールのリンパ球刺激試験は陰性であり, 同薬を中止して 2 週間経過を観察したが明らかな変化は認めなかった. また, QFT 検査は陰性であった.

入院第 3 病日にガリウムシンチグラフィ検査を行い, 両肺にびまん性の集積亢進を認めた. 入院第 12 病日に気管支鏡検査を施行したところ, 同検査では明らかな気管支内腔の異常は指摘できなかった. 右 B5b で気管支肺胞洗浄を施行し, 気管支肺胞洗浄液 (BALF) は回収 47/150 ml, 細胞数 1.6 × 10⁵/ml (組織球 6.4%, リンパ球 91.4%, 好中球 1.8%, 好酸球 0.4%), CD4/8 比は 4.2 であった. 悪性細胞はなく, 明らかな異型リンパ球の増殖像は認めなかった. BALF の抗酸菌塗抹, グロコット染色, 培養はいずれも陰性であった. 右 B8a, B3a, B2b で経気管支肺生検 (TBLB) を行い, 胞隔炎や線維化は軽度であったがいずれの検体も間質に ECG が多発し, ECG の周囲にリンパ球を多数認めた (Fig. 2b). 骨髄所見および TBLB 所見を確認後に血清アンギオテンシン変換酵素 (ACE), リゾチームの測定を行ったところ, いずれも高値 (それぞれ 38.6 U/L, 33.2 μg/ml) であった.

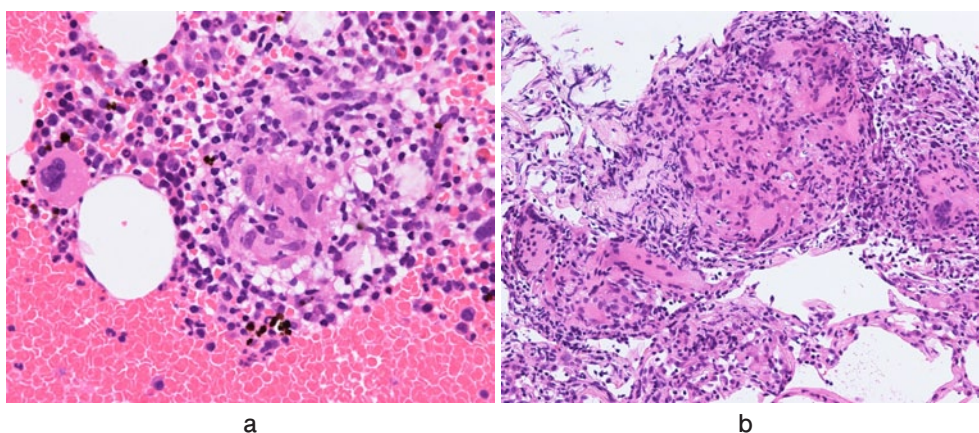


Fig. 2 Noncaseating granulomas found in the bone marrow and lung specimen. Noncaseating granulomas were detected in both the bone marrow aspiration specimen (a: hematoxylin and eosin staining, $\times 200$) and the transbronchial lung biopsy specimen (b: hematoxylin and eosin staining, $\times 100$).



Fig. 3 Maximum intensity projection chest computed tomography. Maximum intensity projection chest computed tomographic image of an axial section of the right middle lung field showed numerous, diffuse, well-defined micronodules in the lung.

そこで、別の眼科医が眼所見を評価したところサ症を強く示唆する所見（豚脂様角膜後面沈着を伴う前部ぶどう膜炎、サルコイド結節を伴う後部ぶどう膜炎）を認めた。以上より本例をサ症と診断し、骨髄の ECG はサ症の骨髄浸潤と判断した。CT 検査を再検し、ルーチンに用いる 5 mm 厚の conventional CT および 1 mm 厚に再構成した高分解能 CT (HRCT) に加えて、埼玉県立循環器・呼吸器病センターで採用している空間分解能のより高い volume scan (ultra-high resolution) で撮影を行い、より薄層 (0.67 mm 厚) に再構成した画像から右中葉の partial maximum intensity projection (MIP) 像を作成した (Fig. 3)。その結果、HRCT ではわかりにくかったびまん性の微細粒状影が明瞭に描出され、リンパ路に沿った分布を呈しており肺サルコイドーシスの所見に合

致した。なお、気管支鏡検査後に両下葉の肺炎を発症したため同部位では partial MIP 像による評価を行わなかった。入院第 20 病日よりプレドニゾロン (prednisolone) 20 mg/日を投与したところ解熱し、食欲、血清カルシウム値の改善を認めた。PaO₂ も投与直前には 58.0 Torr に低下していたが、98.0 Torr に上昇した。血小板数は第 25 病日に $16.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ へ改善し、第 31 病日に退院、外来で経過観察中である。さらに、2012 年 9 月下旬に CT 検査を行い、肺野の GGO、partial MIP 像での粒状影の消失に加え、肝脾腫の改善を確認した。

考 察

本例は全身症状を主訴とし、血小板減少に対して行った骨髄検査で ECG を認めたサ症の 1 例である。CT 検査では肺門・縦隔リンパ節腫大はなく、通常の 5 mm 厚の CT 検査では両肺野に粒状影を指摘できなかったが、TBLB で ECG を認めた。CT 検査における粒状影の確認には partial MIP 像が有用であった。

我が国におけるサ症の発症年齢は 2 峰性 (第 1 ピーク: 25~34 歳, 第 2 ピーク 60 歳代) であり¹⁾、人種差、民族差が指摘されている²⁾。また、我が国のサ症は診断時の症状として視力障害、咳嗽、息切れの頻度が高く、発熱、体重減少は 6.1%、0.8% 程度しか認めない¹⁾。一方、本例では 82 歳と高齢であることに加えて発熱、体重減少などの全身症状が目立ったため、当初は感染症や悪性疾患を疑った。眼病変の詳細な評価を早く行っていれば、サ症をより早く疑うことができたかもしれないが、かかりつけの眼科医からは緑内障とだけ診断されており、これも本例の経過に影響したことは否めない。さらに本例は高カルシウム血症を呈し、これはサ症の 7.4% に認められる¹⁾ものの悪性疾患や抗酸菌感染などでも認めるこ

とがある³⁾ため、慎重な鑑別を要した。

本例では胸部 CT 検査にて両下葉にわずかな GGO のみを認め、サ症に特徴的な上葉優位の小葉中心性および血管・胸膜の粒状影、気管支血管束の肥厚、縦隔・肺門リンパ節腫脹⁴⁾を呈さなかった。サ症でも、肺野の粒状影など通常認める CT 所見に付随して GGO を認めることがある⁴⁾が、下葉に局限した GGO のみを呈した症例は我々が検索した範囲で 1 例のみであった⁵⁾。サ症における GGO は粒状影の集簇、線維化、胞隔炎のいずれかを反映するとされるが、本例では GGO のある右下葉で行った TBLB で散在する ECG を認め、線維化と胞隔炎は軽度であった。GGO の成因として、一部分は重力効果が関与していた可能性があるが、ステロイド治療後に消失したことからサ症病変が描出されていたことが考えられる。しかし、この部位については通常より薄い断面から作成した partial MIP 像による評価を行っていないため、詳細は不明である。

本例では、通常の 5 mm 厚の conventional CT、1 mm 厚の HRCT では病変の存在を確認することはできなかったが、通常用いるよりも薄い画像を用いた partial MIP 画像を作成して初めて微小な粒状影を確認できた。サ症における MIP 法の有用性に関しては過去に Remy-Jardin ら⁶⁾や Sakai ら⁷⁾が報告している。前者⁶⁾は conventional CT 検査で異常を指摘できない 18 例に MIP 法を行っても有益な情報を追加することはできなかったと報告しているが、これは診断に使用した画像の断面厚が肉芽腫の大きさに比して分解能が十分でなかったためと思われる。我々は、通常用いるより分解能の高い画像を用いたことにより partial MIP 法を用い微細粒状影を指摘できたものと考えた。

本例は入院第 2 病日に骨髓検査を行い、ECG を認めた。骨髓に ECG を認める頻度は骨髓検査を行った症例の 0.5~1.0% 程度^{8,9)}とされ、その原疾患には感染症 (抗酸菌、真菌、ウイルス)、悪性疾患 (リンパ腫、骨髓腫¹⁰⁾、肺癌や乳癌)、薬剤 (プロカインアミドやスルホンアミド)、膠原病などがある¹¹⁾。骨髓中に ECG を形成した症例の 7~11% 程度^{9,11)}はサ症であったとの報告もあり、骨髓中に肉芽腫を認めた際はサ症を鑑別に加える必要がある。一方、骨髓検査を行った肺サ症 17 例中 9 例¹²⁾、50 例中 5 例¹³⁾に肉芽腫を認めたとの報告がある。サ症を強く疑う症例に骨髓検査を施行することはまれであるが、サ症患者の骨髓内に肉芽腫を認めること自体はまれではないのかもしれない。

本例は、ステロイドの投与後に解熱し、食欲の改善、血小板数の増加を認めた。サルコイドーシスで血小板減少を呈するのは欧米で約 2%¹⁴⁾、我が国の疫学調査では「まれ」と記載されているのみでまとまった論文はない。

サルコイドーシスで血小板が減少する機序として、脾機能の亢進、自己免疫性の血小板破壊、サルコイドーシスの骨髓浸潤によるものがあげられている¹⁵⁾。本例では抗血小板抗体、PAIgG が陰性であり、骨髓浸潤、軽度の肝脾腫、高 γ グロブリン血症を認めた。いずれの機序が血小板減少の原因かは不明であったが、ステロイドの投与後に血小板数は増加し、これは従来の報告と矛盾しない結果であった。

血小板減少を認め、骨髓内に類上皮細胞肉芽腫を認めたサ症の 1 例を経験した。全身症状が目立ち、典型的な検査所見を示さない症例において、全身疾患であるサルコイドーシスを慎重に鑑別することが重要である。

謝辞：本例の病理所見に貴重なコメントを頂戴した埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科の河端美則先生、本稿の内容、治療方針に関して貴重な意見を頂戴した呼吸器内科の大熊康介先生、小林洋一先生、合地美奈先生、河手絵理子先生、太田池恵先生、中本啓太郎先生、鍵山奈保先生、高久洋太郎先生、宮原庸介先生、倉島一喜先生に深謝いたします。

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) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004 年サルコイドーシス疫学調査. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2007; 27: 103-8.
- 2) ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-55.
- 3) 三浦佳代, 高橋和久, 福地義之助. サルコイドーシスの生化学的マーカー. 日臨 2002; 60: 1741-6.
- 4) Brauner MW, Grenier P, Mompoin P, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology 1989; 172: 467-71.
- 5) 磯部 全, 須賀達夫, 青木康弘, 他. 胸部 CT でわずかにスリガラス陰影を認めたのみで、低酸素血症を呈したサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 2008; 46: 899-903.
- 6) Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, et al. Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliging-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns. Radiology 1996; 200: 333-9.
- 7) Sakai M, Murayama S, Gibo M, et al. Can maximum intensity projection images with multidetector-row computed tomography help to differentiate between the micronodular distribution of focal and diffuse infiltrative lung diseases? J Comput Assist

- Tomogr 2005; 29: 588-91.
- 8) Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM, et al. Significance of granulomas in bone marrow; a study of 40 cases. *Eur J Hematol* 1988; 41: 12-6.
 - 9) Bhargave V, Farhi DC. Bone marrow granulomas: clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature. *Hematol Pathol* 1988; 2: 43-50.
 - 10) Falini B, Tabilio A, Velardi A, et al. Multiple myeloma with a sarcoidosis-like reaction. *Scand J Haematol* 1982; 29: 211-6.
 - 11) Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, et al. Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine* 1983; 62: 372-383.
 - 12) Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, et al. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 51-5.
 - 13) Yanardag H, Pamuk GE, Karayel T, et al. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. *Haematologia* 2002; 32: 419-25.
 - 14) Mayock RL, Betran P, Morrison CE, et al. Manifestation of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with review of nine series selected from literature. *Am J Med* 1963; 35: 67-89.
 - 15) Lawrence HJ, Greenberg BR. Autoimmune thrombocytopenia in sarcoidosis. *Am J Med* 1985; 79: 761-4.

Abstract

Sarcoidosis developing in an elderly adult with bone marrow granuloma and thrombocytopenia

Takashi Ishiguro^a, Noboru Takayanagi^a, Hideaki Yamakawa^a, Toshiko Hoshi^b, Yoshihiko Shimizu^c,
Tsutomu Yanagisawa^a and Yutaka Sugita^a

^a Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^b Department of Radiology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^c Department of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

An 82-year-old man developed appetite loss, weight loss, and low-grade fever from the end of May 2012. Chest computed tomography showed ground-glass opacities in bilateral lower lobes. Neither hilar nor mediastinal lymphadenopathy were found. Hypoxemia and thrombocytopenia were present, and bone marrow aspiration revealed epithelial cell granulomas. ⁶⁷Gallium scintigraphy showed uptake in the middle and lower lung fields. Lymphocytes were predominant in the bronchoalveolar lavage fluid, and the CD4/8 ratio was 4.2. A culture of bronchoalveolar lavage fluid was negative. Transbronchial lung biopsy showed epithelial cell granulomas negative for Grocott stain and acid-fast organisms. Serum angiotensin-converting enzyme value was elevated to 38.6 U/L. Ocular findings showed uveitis, which was consistent with ocular sarcoidosis. We diagnosed the patient as having sarcoidosis, and epithelial cell granulomas found in bone marrow were regarded as bone marrow invasion. Administration of prednisolone, 20 mg daily, improved subjective symptoms, body temperature, and thrombocytopenia. Partial maximum-intensity projection images constructed after findings of epithelioid cell granulomas via transbronchial lung biopsy revealed multiple miliary shadows distributed throughout the lung fields.