

## ●症 例

## 巨大嚢胞と著明な肺高血圧症を伴い、 急速に増悪した難治性サルコイドーシスの1剖検例

時岡 史明<sup>a,\*</sup> 黄 文禧<sup>b</sup> 西坂 泰夫<sup>a</sup> 網谷 良一<sup>c</sup> 若狭 朋子<sup>d</sup>

**要旨：**症例は47歳，男性．主訴は労作時呼吸困難．両肺にびまん性の小粒状影と巨大嚢胞を認め，著明な肺高血圧症を認めた．頸部リンパ節生検などを行うも生前には確定診断に至らず，酸素療法やステロイド治療などを行ったが呼吸状態は悪化し，喀血により死亡した．剖検によりサルコイドーシス（サ症）の存在が明らかとなり，これが肺病変と著明な肺高血圧の原因と考えられた．サ症の臨床像は多彩でいまだ解明されていない点も多い．本例は巨大嚢胞病変と著明な肺高血圧症を呈し急速に増悪した難治性サ症であり，報告する．

**キーワード：**難治性，サルコイドーシス，肺高血圧症，巨大嚢胞，肺アスペルギルス症

Intractable, Sarcoidosis, Pulmonary hypertension, Large cyst, Pulmonary aspergillosis

### 緒 言

サルコイドーシス（サ症）は，原因不明の肉芽腫性疾患で，比較的若年層に多い全身性疾患である．臨床経過は良好なことが多いが，一部にQOLや生命予後に支障をきたす難治性サ症が2～5%程度存在する<sup>1)2)</sup>．

今回，両肺に巨大嚢胞と線維化を呈し，著明な肺高血圧症を伴って急速に増悪した難治性サ症の1剖検例を経験したので報告する．

### 症 例

患者：47歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴，家族歴：特記事項なし．

職業歴：18歳より美容師．頭髮およびスプレーの曝露あり．

生活歴：喫煙 20～30本/日（16～43歳）．飲酒 ビール2本/日．ペット飼育歴 鳥との濃厚接触はなし．住居 築20年鉄筋コンクリートマンション．健康食品や

漢方薬の内服 なし．

現病歴：2005年に発熱，胸痛，咳，労作時呼吸困難 [modified Medical Research Council scale (mMRC) grade 1] が出現し，前医の胸部X線とCTで両肺にびまん性の小粒状影と嚢胞性変化を認めた．しかしその後受診はしていなかった．2008年に労作時呼吸困難が増悪 (mMRC grade 3) し，同年5月大阪赤十字病院に紹介となった．

初診時現症：体温 36.5℃．血圧 120/70 mmHg．心拍数 100回/min・整．SpO<sub>2</sub> 90%（室内気）．心音，肺音に異常認めず．結膜に貧血，黄疸なし．右顎下リンパ節触知．皮疹や神経学的異常所見は認めず．

初診時検査所見（表1）：LDH，BNP，ACE，リゾチーム，KL-6，SP-D，sIL-2Rの上昇を認めた．呼吸機能検査では混合性換気障害と拡散障害，心エコーでは左室の壁運動異常に加え推定肺動脈収縮期圧 93 mmHgと，著明な肺高血圧症を認めた．心室中隔基部の菲薄化は認めなかった．ぶどう膜炎などの眼病変も認めなかった．

胸部X線，CT（図1）：2005年に，すでに肺尖部優位の嚢胞性病変や肺の収縮性変化や下肺の小粒状影は認めていたが，2008年の初診時にはより顕著となっていた．

FDG-PET（図2）：両側肺門部，全身のリンパ節にFDG集積亢進を認めた．

臨床経過（図3）：サ症，ランゲルハンス細胞組織球症，慢性過敏性肺炎，intravascular lymphomaなどの腫瘍性病変，塵肺などを鑑別に考え，右顎下リンパ節（PETでSUVmax 4.5）生検を施行した．生検組織は非常に明瞭なリンパ濾胞を多数認めたが，肉芽腫は認めず，T/B

連絡先：時岡 史明

〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1（現所属）

<sup>a</sup>大阪赤十字病院呼吸器内科

<sup>b</sup>天理よろづ相談所病院呼吸器内科

<sup>c</sup>高松赤十字病院呼吸器内科

<sup>d</sup>近畿大学医学部奈良病院病理部

\*現 倉敷中央病院呼吸器内科

(E-mail: ft13419@kchnet.or.jp)

(Received 28 Oct 2013/ Accepted 26 Mar 2014)

表 1 入院時検査所見

CRP	0.2 mg/ml	ANA	40×	HBs Ag	(-)
TP	7.9 mg/ml	Homogen	40×	HCV Ab	(-)
Alb	3.7 mg/ml	Speckled	40×	HIV-1,2	(-)
AST	26 IU/L	RF	(-)	β-D glucan	<5.0 pg/ml
ALT	17 IU/L	Anti-DNA Ab	(-)	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
LDH	282 IU/L	Anti-RNP Ab	(-)	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
CPK	135 IU/L	Anti-SM Ab	(-)	<i>Trichosporon</i> Ab	(-)
Na	134 mEq/L	Anti-SS-A Ab	(-)	Arterial blood gas (room air)	
K	5.0 mEq/L	Anti-SS-B Ab	(-)	pH	7.373
Ca	9.4 mg/dl	Anti Scl-70 Ab	19.3 (±)	PaCO <sub>2</sub>	56.9 Torr
BUN	10.3 mg/dl	Anti Jo-1 Ab	(-)	PaO <sub>2</sub>	56.0 Torr
Cr	1.0 mg/dl	P-ANCA	(-)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29.0 mmol/L
TCH	264 mg/dl	C-ANCA	(-)	BE	5.4 mmol/L
BNP	375 pg/ml	IgG	1,952 mg/dl	Pulmonary function test	
		IgA	356 mg/dl	VC	1.30 L (35.0%)
		IgM	103 mg/dl	FEV1.0	0.63 L (19.2%)
WBC	8,800/μl	IgE	432 mg/dl	FEV1.0%	54.8%
Seg	52.0%	C3	110 mg/dl	DLco	6.57 ml/min/mmHg (30.1%)
Band	2.0%	C4	30.0 mg/dl	DLco/VA	57.1%
Mono	11.0%	CH50	44.5 mg/dl	RV	1.60 L (86.1%)
Lymph	34.0%	ACE	25.7 U/L	TLC	2.91 L (47.1%)
RBC	568 × 10 <sup>4</sup> /μl	Lysozyme	17.6 μg/ml	Ultrasonic cardiography	
Hb	17.5 g/dl	KL-6	1,370 U/ml	%EF	62%
Hct	50.8%	SP-D	287 U/ml	CO	4.1 L/min
Plt	22.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	CEA	2.4 ng/ml	Estimated PA pressure	93 mmHg
		SLX	52 U/ml	Mild-moderate TR, mild PR	
		ScC	0.6 ng/ml	RA, RV, IVC dilatation	
		CYFRA	<1.0 ng/ml	LV abnormal motion (+)	
		NSE	18 ng/ml		
		Pro-GRP	13.7 pg/ml		
		sIL-2R	1,250 U/ml		

cell の単一な増殖も認めず、確定診断には至らなかった。なお著明な肺高血圧症のため、気管支鏡や胸腔鏡下肺生検は行えなかった。

肺高血圧症に対し、酸素療法、利尿剤、シルデナフィル (sildenafil) 内服を開始したが、肺動脈圧は改善しなかった。7月にCO<sub>2</sub>ナルコーシスをきたしICU入室、非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) に加え、ステロイド大量療法やNO吸入を行ったところ、呼吸状態はいったん改善し、在宅NPPVを導入し退院となったが、徐々に悪化していた。

2008年10月近畿肺移植検討会にて、胸部CTにて小粒状影や嚢胞性病変を認め、ACEやリゾチームが上昇していたことより、サ症の可能性が高いと判断され、肺移植までの治療としてプレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/日を導入したところ、両下肺の陰影はやや軽減し、推定肺動脈収縮期圧も60~70 mmHgを維持した。しかし同時期より喀痰からアスペルギルスと緑膿菌を繰り返して検出するようになり、アスペルギルス抗原も陽転化 (1.1) した。

2009年2月突然大量咯血を生じ、死亡した。同日病理解剖を施行した。

剖検所見 (図4, 5): 右肺 755 g, 左肺 699 g と重量増加を示し、右中肺に11 cm 径、左上肺に9 cm 径の空洞様病変を認めた。空洞化していない両下肺には広義間質と肺実質に分厚い膠原線維からなる不規則な線維化が広範にみられ、一部では線維性嚢胞を形成。線維化内に萎縮したepithelioid cell granulomaが散在していた。中枢、小葉間静脈ならびに小葉内細静脈の多くも周囲結合織から内膜に及ぶ線維化がみられ、しばしば弾性線維束を含む構造の消失と内腔狭窄が認められた。

肺動脈においては中膜の軽度肥厚と内膜の軽度肥厚があるが内膜の求心性肥厚に伴う内腔狭窄は認めなかった。細動脈においては肺高血圧症の指標である細動脈の動脈化、毛細血管レベルでpulmonary capillary hemangiomatosis 様の変化とヘモジデロシスが存在していた (Heath-Edwards 分類では Grade 2) 線維化のない部位での細静脈の変化は軽度で、内膜の線維化や内腔狭窄や閉塞に乏しいことから、これらの血管変化は血管炎によ

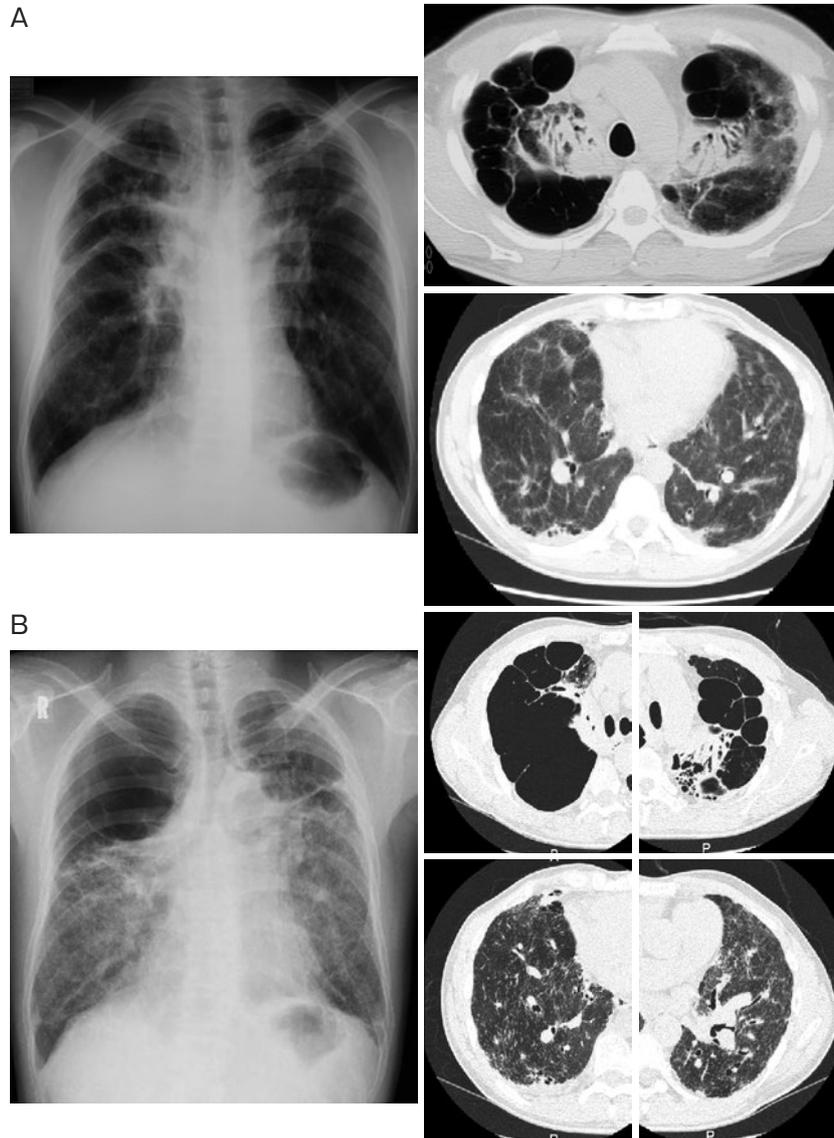


図1 (A) 前医で2005年に撮影された胸部X線と胸部CT検査. 両側上肺に嚢胞性変化と, 中下肺にすりガラス影を認めた. (B) 2008年大阪赤十字病院初診時の胸部X線と高分解能CT検査. 肺尖部優位の嚢胞性変化や両側中下肺の小粒状影は増悪していた. 小粒状影は小葉中心部のみならず, 小葉辺縁部や気道周囲や血管周囲にも認めた.

る変化ではなく, 周囲間質への肉芽腫形成およびその硝子線維化が原因であると考えられた.

頸部～気管支のリンパ節は, 生前のリンパ節生検所見と異なり, 広く硝子様線維化をきたし, その中に小型の萎縮したリンパ濾胞と類上皮肉芽腫を少数認めた. 他臓器には肉芽腫は認めなかった. 以上, 肺とリンパ節に類上皮細胞肉芽腫と強い線維化病変を認めたことからサ症と考えた.

左右の上中肺の空洞様病変には, 血液が充満した部位を認めた. 大型の嚢胞と嚢胞で圧迫された肺胞組織を認め, 壊死病変内に隔壁のある真菌菌糸を認めた. 同部位の肺組織の培養からアスペルギルスを検出した. 左主気

管支が上下葉枝に分岐する高さで肺動脈が破綻しており, アスペルギルスによる血管への侵襲も認めていたことから, 左右上肺にアスペルギローマをきたし, この部分から大量咯血をきたしたことが直接の死因と考えられた. なお破綻部位の血管中膜は保たれていて, 肉芽腫および線維化は認めなかった.

## 考 察

サ症は比較的若年層に多い全身性肉芽腫性疾患で, 多臓器に病変を生じる. 臨床像は人種差も大きい, 日本人の臨床経過は良好なことが多く, 65~70%は発病2年以内に自然軽快する<sup>3)~6)</sup>. しかし一部にQOLや生命予

後に支障をきたす難治性サ症が2~5%程度存在するが、原因や機序は不明である。本例は肺とリンパ節のみに病変が限局していたが、肺の線維化は著しく、著明な肺高血圧症を合併して呼吸不全が急速に進行した難治性サ症であった。

サ症の肺高血圧症は、ベニス分類の group 5「その他

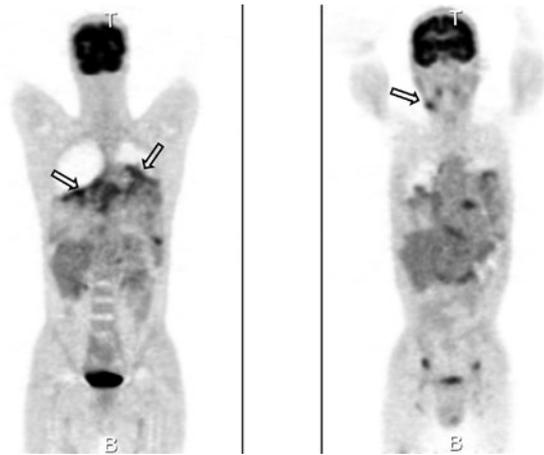


図2 positron emission tomography (PET) 検査。両側肺門部と両側中下肺、多数のリンパ節に FDG 集積亢進を認めた (矢印)。

の肺高血圧症」に分類されている<sup>7)</sup>。合併頻度は1~28%で<sup>8)</sup>、group 3に分類されている間質性肺炎に合併する肺高血圧症と比較すると頻度は低い、サ症の重篤な合併症である。発症機序は、①気管支の変形や嚢胞性変化を伴う肺実質の線維化による肺血管床の減少、②肺血管の圧迫による血流障害、③慢性の低酸素血症による血管のリモデリング、④血管内外の肉芽腫の浸潤、などが関与している<sup>9)</sup>。本例は、非常に強い肺の線維化と肺静脈の狭窄を認めており、末梢血管から中枢側にかけて静脈の狭窄が合併したため、著しい肺動脈圧の上昇を示した。血管周囲への肉芽腫の浸潤とそれによる血管壁の機能不全による肺高血圧と考えられ、上記の②および④にあたると思われる。

肺高血圧症を伴うサ症への、ステロイドや免疫抑制剤や肺血管拡張剤による治療効果は報告によりさまざま、治療介入の時期も一定の見解はない。本例は、ステロイド、酸素療法、利尿剤、PDE-5 阻害薬、NPPV などを行ったが改善は乏しかった。また難治性肺サ症は、しばしば肺移植の対象となるが、ドナー不足の問題から本例と同様、待機中に死亡する症例も多い<sup>10)</sup>。さらに移植後6ヶ月で移植肺にサ症が出現しその後死亡した報告もあり<sup>11)</sup>、肺移植も長期的な予後を改善できるかは定かでない。

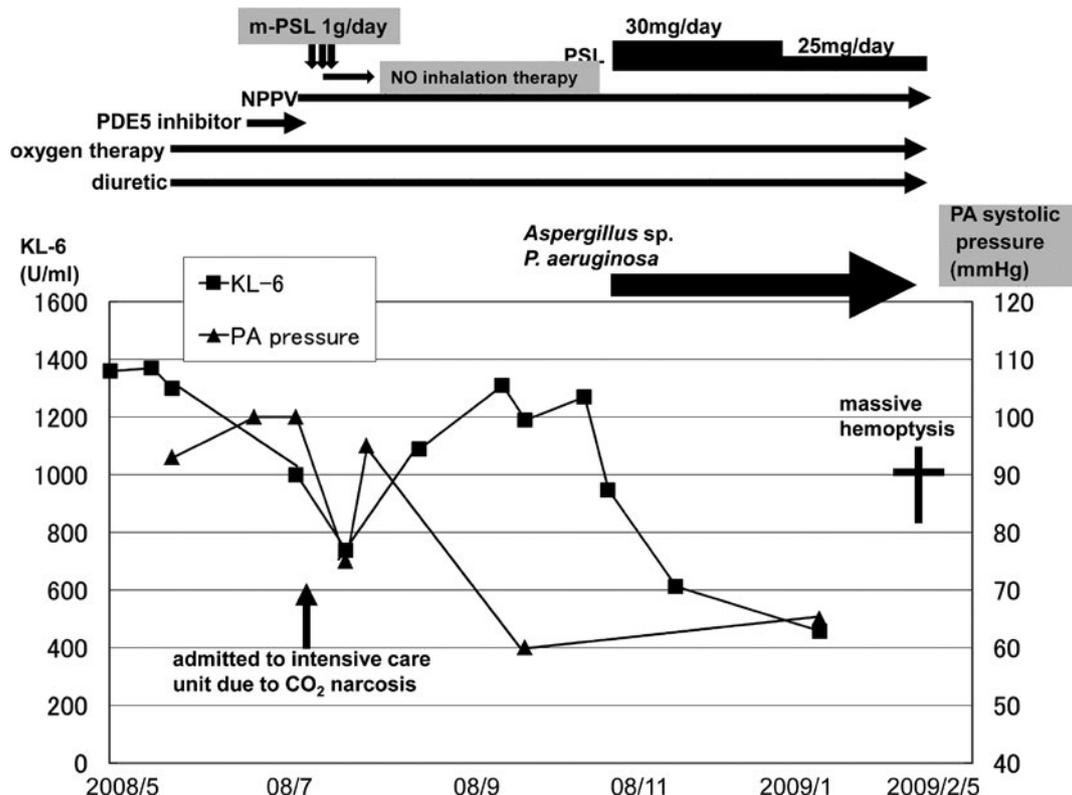


図3 臨床経過。

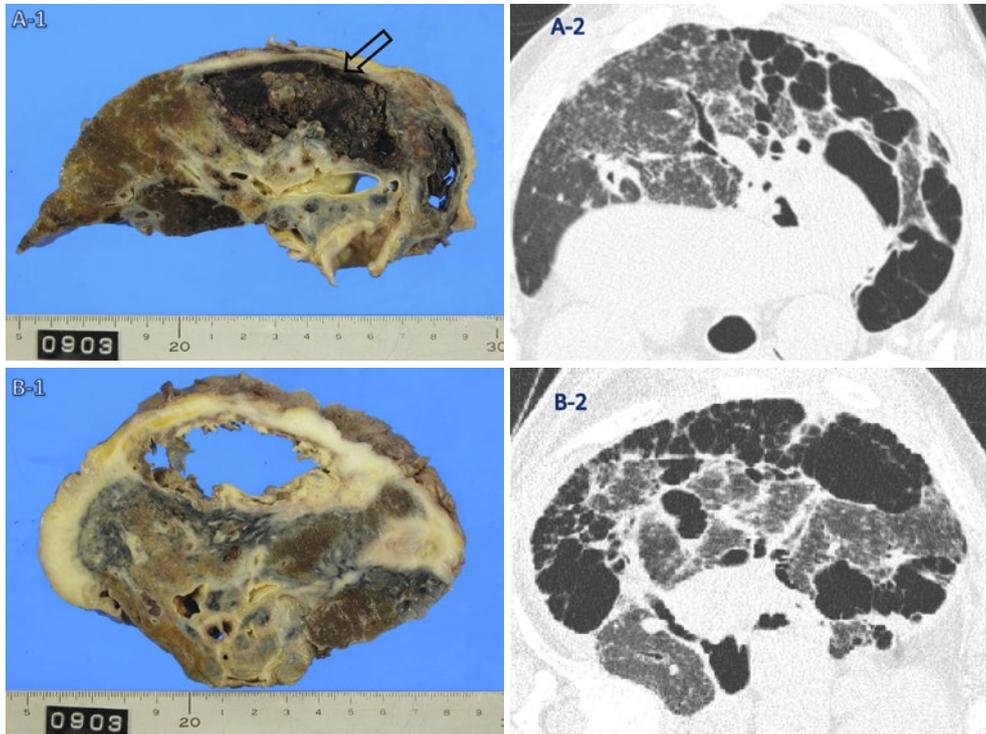


図4 右中肺に11 cm 径 (A-1), 左上肺に9 cm 径 (B-1) の空洞様病変を認め, 血液が充満していた (矢印). 生前に撮影したほぼ同じスライスのCTをあわせて示す (A-2, B-2).

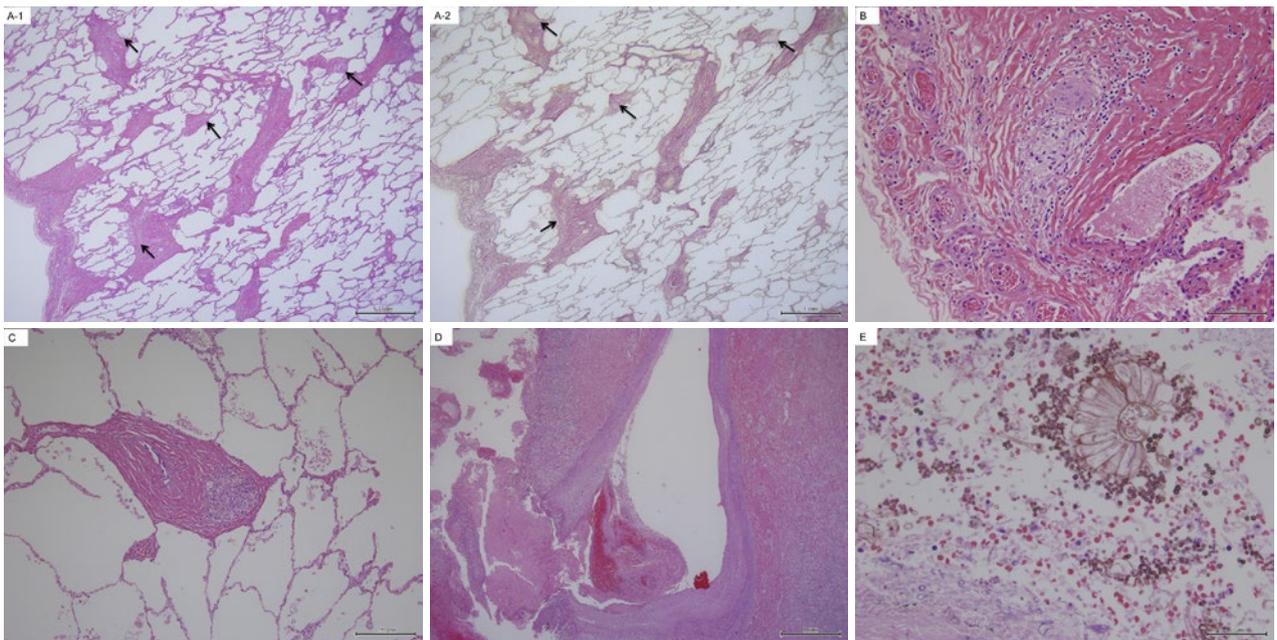


図5 (A) 左右の下肺の広義間質には硝子様線維化病変が多所的にみられ, その中に小型の類上皮細胞肉芽腫 (矢印) が少数みられた [A-1: hematoxylin-eosin (HE) 染色, A-2: Elastica van Gieson (EVG) 染色]. スケール: 1 mm. (B) 胸膜直下の広義の間質内に壊死を欠く類上皮肉芽腫と広い線維化を認めた (HE 染色). スケール: 100  $\mu$ m. (C) 強拡大では肺静脈が膠原線維の中に埋め込まれて内腔が狭窄をきたしていた (HE 染色). スケール: 200  $\mu$ m. (D) 破綻した肺動脈 (HE 染色). 左下に破綻部位がみられる. スケール: 1 mm. (E) 肺動脈破綻部. Conidial head (conidiophore) がみられ, 左下の血管壁に菌糸が侵入している. スケール: 50  $\mu$ m.

本例の肺尖部優位の巨大嚢胞は、喫煙歴もあることより慢性閉塞性肺疾患 (COPD) による嚢胞が鑑別となる。剖検肺では、上葉は破壊されていてその病理学的機序は判定できなくなっていたが、残存する肺には COPD の所見がほとんどないこと、広義の肺胞間質に肉芽腫を認めたことから、嚢胞性変化もサルコイドーシスによるものと考えた。嚢胞形成は肺サ症の 55% に認められたという剖検報告もあるが<sup>12)</sup>、本例ほどの巨大嚢胞の報告は散見される程度である。嚢胞形成の原因は、①肉芽腫による気管支内腔の狭窄、②伴行する血管との線維性癒着、③気管支壁内外の肉芽腫とその線維化に伴うチェックバルブによる肺胞の破壊、が考えられている<sup>13)14)</sup>。また変形した気管支は、形態学的機能的不全状態となり、アスペルギルス、緑膿菌、非結核性抗酸菌などの下気道感染症は避けたい合併症となり、ステロイド未使用例においても感染例が報告されている<sup>15)16)</sup>。本例もステロイド加療開始と同時期頃よりアスペルギルスと緑膿菌の混合感染を起こし、アスペルギルスによる大量咯血が死因となった。ステロイド加療により感染が助長された可能性は否定できない。

今回、巨大嚢胞を伴う強い線維化が生じた肺病変と著明な肺高血圧症を合併した難治性サ症の1例を経験した。サ症はいまだ病態が不明な点も多く、特に重症例では治療に関する一定の見解もなく、さらなる解明が望まれる。

謝辞：診断、病態の解析に際し、近畿中央胸部疾患センター 北市正則先生、日本赤十字社医療センター 武村民子先生には貴重なご意見を賜りました。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) 長井苑子. サルコイドーシスの予後と治療. 安藤正幸, 他監, 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 東京: 克誠堂出版. 2006; 181-8.
- 2) 津田富康. サルコイドーシス. 医学のあゆみ 2001;

- 197: 193-7.
- 3) サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. 日呼吸会誌 2003; 41: 150-9.
- 4) Rybicki BA, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-41.
- 5) 泉 孝英: サルコイドーシスの疫学. サルコイドーシスの臨床 その周辺と鑑別. 京都: 金芳堂. 1975; 96-108.
- 6) Morimoto T, et al. Epidemiology of sarcoidosis in japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
- 7) 日本循環器学会, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). 2012.
- 8) Shigemitsu H, et al. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 434-8.
- 9) 長井苑子, 他. サルコイドーシスにおける肺高血圧症. *サルコイドーシス* 2008; 28: 9-13.
- 10) Arcasoy SM, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 873-80.
- 11) Muller C, et al. Sarcoidosis recurrence following lung transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1117-9.
- 12) 武村民子, 他. サルコイドーシス肺における構築改変—66剖検肺の病理学的検討—. *サルコイドーシス* 2003; 23: 43-52.
- 13) Judson MA, et al. Bullous sarcoidosis. A report of three cases. *Chest* 1998; 114: 1474-8.
- 14) 兼松貴則, 他. 嚢胞状変化を呈した肺サルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 117-21.
- 15) 重松三知夫. サルコイドーシスの管理・治療. 泉孝英編. サルコイドーシス. 大阪: 最新医学社 2002; 163-70.
- 16) 生島壮一郎, 他. 22年間ステロイド未治療で経過観察しアスペルギルス症を併発したサルコイドーシスの一剖検例. *サルコイドーシス* 2003; 23: 63-9.

**Abstract****Rapid progression of intractable sarcoidosis in a patient with large cystic lesions and marked pulmonary hypertension**

Fumiaki Tokioka<sup>a,\*</sup>, Hwang Moon Hee<sup>b</sup>, Yasuo Nishizaka<sup>a</sup>,  
Ryoichi Amitani<sup>c</sup> and Tomoko Wakasa<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Osaka Red Cross Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Takamatsu Red Cross Hospital

<sup>d</sup>Department of Pathology, Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine

\*Present address: Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital

A 47-year-old man presented with a chief complaint of dyspnea during exertion. Chest CT showed granular shadows and large cysts in both lungs, and marked pulmonary hypertension was revealed by echocardiography. Cervical lymph node biopsy yielded no diagnosis before his death. Oxygen and steroid therapies failed to relieve his respiratory condition, which showed exacerbation, and the patient died from massive hemoptysis. Autopsy revealed sarcoidosis, considered to have caused the lung lesions and pulmonary hypertension. Clinical images of sarcoidosis are various, and many points have yet to be elucidated. We report rapid progression of intractable sarcoidosis in a patient with large cystic lesions and marked pulmonary hypertension.