

## ●症 例

## 人工呼吸器管理を要したサルコイドーシス関連肺高血圧症の1例

桂井 隆明<sup>a</sup> 上田 剛士<sup>a</sup> 石田 恵梨<sup>a</sup> 二宮 清<sup>a</sup> 長井 苑子<sup>b</sup>

要旨：症例は47歳、男性。35歳時にサルコイドーシスの診断を受けていたが、半年の経過で増悪する労作時の呼吸困難を主訴に受診した。著明な低酸素血症を認め人工呼吸器管理とした。肺高血圧を伴うサルコイドーシスの増悪による呼吸不全と判断し、ステロイドの投与を行い呼吸状態の著明な改善を認めた。サルコイドーシスで、人工呼吸器管理を必要とする高度な呼吸不全の報告は少ない。本症例からは、肺高血圧に比して肺線維症が軽微であれば、急性で重篤な呼吸不全であってもステロイドが有効であることが示唆されたが、今後の症例集積が望まれる。

キーワード：サルコイドーシス、呼吸不全、人工呼吸器、肺高血圧症、ステロイド

Sarcoidosis, Respiratory failure, Ventilator, Pulmonary hypertension, Steroid

## 緒 言

サルコイドーシスに伴う呼吸不全は比較的まれとされている。特に気管挿管に至る高度の呼吸不全をきたすような報告は少なく、治療方法については不明な点が多い。

我々は数ヶ月の経過で呼吸状態が悪化し、人工呼吸器管理が必要な高度の呼吸不全を呈した肺サルコイドーシスの1例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：47歳、男性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：35歳時に眼症、両側肺門部リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy：BHL)、体表部リンパ節腫脹、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 22.8 U/Lよりサルコイドーシスと診断された。38歳時に咳嗽が出現し、サルコイドーシスに伴うものと判断され、吸入ステロイド (ICS) + 長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬 (LABA) 合剤の処方を受けた。その後も明らかな改善なく咳嗽が継続したが、高度肥満のため経口ステロイドは導入せず経過観察となっていた。入院半年前より緩徐に進行する呼吸困

難、1ヶ月前からの両下腿浮腫と10kgの体重増加を認め、かかりつけ医を受診時に室内気での $SpO_2$ が67%だったため、精査加療目的で当院に紹介となった。

既往歴：サルコイドーシス。睡眠時無呼吸症候群：40歳時に診断され、夜間持続陽圧呼吸療法 (CPAP) 導入となっていたが、アドヒアランスは不良だった。

服薬歴：ベタメタゾン (betamethasone) 点眼薬 (リンデロン<sup>®</sup>)、ブデソニド・ホルモテロール (budesonide-formoterol combination) 吸入剤 (シムビコート<sup>®</sup>)。

嗜好歴：喫煙20本/日×30年、飲酒なし。

入院時現症：身長165cm、体重110kg (BMI 40.4 kg/m<sup>2</sup>)。体温37.1°C、心拍数102回/min・整、血圧135/77 mmHg、 $SpO_2$  87% (鼻カニキュラ3L)、呼吸数28回/min。意識レベル：傾眠 (E3 V5 M6)。結膜：蒼白なし、充血なし、黄疸なし。頸部：頸静脈怒張。肺音：全肺野で減弱、明らかな肺雑音聴取せず。心音：整、心雑音なし、過剰心音なし。腹部：軟、蠕動音正常、圧痛なし。四肢：両下腿浮腫著明。皮膚：皮疹なし、結節なし。リンパ節：左鎖骨上リンパ節触知 (弾性、軟、拇指大)。他の表在リンパ節は触知せず。

主な検査所見：入院時血液検査所見を表1に示す。心電図は正常洞調律。心臓超音波検査：左室駆出率65%、左室壁運動正常、下大静脈径26mm、三尖弁逆流 moderate、三尖弁逆流圧較差59mmHg、左室拡張末期径47mm、左房径45mm、全周性に少量の心嚢水あり、E/A 1.59、E/e' 描出不良で評価できず。下肢静脈超音波検査：下肢静脈に血栓なし。

主な画像所見 (図1)：入院時の胸部単純X線写真では両側下肺野に透過性低下を認め、胸部単純CTでは著明

連絡先：桂井 隆明

〒604-8405 京都府京都市中京区聚楽廻松下町9-7

<sup>a</sup> 洛和会丸太町病院救急総合診療科

<sup>b</sup> 公益財団法人京都健康管理研究会中央診療所

(E-mail: takaaki.katsurai.itkachhm@gmail.com)

(Received 5 May 2015/Accepted 12 Jan 2016)

表1 入院時血液検査所見

Blood chemistry		Peripheral blood		Blood gas analysis (10 L mask)	
TP	6.9 g/dl	WBC	6700/ $\mu$ l	pH	7.18
ALB	3.4 g/dl	Stab	10.0%	PaCO <sub>2</sub>	98 Torr
Tbil	0.8 mg/dl	Seg	65.0%	PaO <sub>2</sub>	89 Torr
AST	17 U/L	Lym	11.0%	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	36.9 mmol/L
ALT	14 U/L	Eos	7.0%	Coagulation test	
$\gamma$ GTP	45 U/L	Bas	5.0%	PT	11.0 s
ALP	495 U/L	RBC	5.15 $\times 10^6$ / $\mu$ l	PT%	87.9%
LDH	246 U/L	Hb	14.7 g/dl	PT-INR	1.06
CK	42 U/L	MCV	92 fl	APTT	30.5 s
BUN	17 mg/dl	Plt	218 $\times 10^3$ / $\mu$ l	D-dimer	0.89 $\mu$ g/ml
Cr	0.81 mg/dl	Serology			
UA	6.7 mg/dl	ACE	20.2 U/L		
Na	139 mEq/L	sIL-2R	1,910 U/ml		
K	4.8 mEq/L	BNP	866 pg/ml		
Cl	98 mEq/L				
Ca	8.0 mg/dl				
CRP	0.80 mg/dl				

な肺門部および縦隔リンパ節腫脹とそれに伴う気管支の狭小化、肺野のびまん性小粒状影、両肺動脈拡張を認めた。治療後（第59病日）の胸部単純X線写真では両側下肺野の透過性は改善しており、単純CTでは肺門部リンパ節腫脹は残存しているものの、縦隔リンパ節腫脹や肺野びまん性小粒状影、肺動脈拡張は大きく改善している。

臨床経過：第1病日、非侵襲的陽圧換気法で呼吸補助を試みたが高CO<sub>2</sub>血症と意識障害が進行したため、人工呼吸器管理とした。採血結果で白血球や炎症反応の上昇を伴わず感染を疑う所見に乏しく、画像所見も加味してサルコイドーシスの増悪に伴う呼吸不全と判断した。同日よりステロイド大量療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g  $\times$  3日間] を行い、第4病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 50 mg/日で後療法を開始した。第9病日に気管切開を施行したが、その後呼吸状態は徐々に改善し、血清尿酸値も3.3 mg/dl (第19病日)と低下した。第21病日に人工呼吸器離脱となった。なお入院時採血時に測定したACEは基準値範囲 (8.3~21.4 U/L) 内だったが、気管切開時に併せて施行した左鎖骨上リンパ節生検ではサルコイドーシスに矛盾しないLanghans巨細胞を含む類上皮肉芽腫を認めた。その後アザチオプリン (azathioprine : AZA) 100 mg/日の併用下で、第62病日にPSL 20 mgまで減量を行った段階で退院とした。退院以降もPSLを減量し、31ヶ月経過した現在は5 mg/日で維持している。

## 考 察

サルコイドーシスの約90%で肺病変が認められるが<sup>1)</sup>、日常生活不能に陥るほどの重症例は2~5%と比較的ま

れである<sup>2)</sup>。また呼吸困難を呈する肺サルコイドーシスは長い年月を経過したあとに出現することが多いとされているが<sup>3)</sup>、その一方、短期間で重症化する症例も散見される。

Guptaらは2011年に3週間の経過で進行する発熱と呼吸不全の肺サルコイドーシス患者の自験例を、過去の症例とともに報告している<sup>4)</sup>。しかしながらいずれも1ヶ月未満の経過での増悪であり、人工呼吸器管理を必要とする症例はみられなかった。

望月は数ヶ月単位で呼吸不全が進行し人工呼吸器管理を必要とした67歳の肺サルコイドーシス患者の自験例を挙げており、また短期間でびまん性間質影を呈し呼吸不全に陥る肺サルコイドーシスを、①発熱があり、数日単位で急速に進行する症例、②高熱があり、数ヶ月単位で進行し呼吸不全に陥る症例、③発熱がなく、数ヶ月単位で進行し呼吸不全に陥る症例の3つのタイプに分類している<sup>5)</sup>。望月の自験例は③のタイプに分類されるものと思われ、本症例と経過において類似する点が多いが、望月の症例では1年間で23 kgの体重減少を認めたことが異なり、また肺高血圧症の合併について記載はない。

本症例は、サルコイドーシスに伴う肺高血圧の増悪により、人工呼吸器管理を必要とするレベルの呼吸不全をきたしたという点で、非常に興味深い症例と思われた。

我が国におけるサルコイドーシス患者のうち肺高血圧をきたすのはおおよそ5.7%とされている<sup>6)</sup>。肺高血圧症はダナポイント分類にて機序別に第1~5群に分類されている。サルコイドーシス関連肺高血圧症の機序は多彩であり、肺血管床の線維化、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、肺血管のリモデリング、肺血管の圧排、肺静脈閉塞



表2 心臓超音波検査と呼吸機能検査の推移

	入院3ヶ月前	入院日	第13病日	退院7ヶ月後
体重 (kg)	99.7	110.0	86.5	103.3
心臓超音波検査				
推定収縮期肺動脈圧* (mmHg)	42	69	45	29
三尖弁逆流圧較差 (mmHg)	32	59	35	19
下大静脈径 (mm)	22	26	23	11
E/A	1.47	1.59	>1	1.69
E/e' (平均)	7.9		12.3	9.5
呼吸機能検査				
VC (%VC) [L (%)]	1.53 (41.2)			2.35 (63.2)
FEV <sub>1</sub> (L)	0.80			1.38
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	52.3			58.7
%FEV <sub>1</sub> (%)	25.3			43.3%
%DL <sub>CO</sub> (%)	51.1			46.2

\* 三尖弁逆流圧較差 + 10 mmHg で算出.

イド治療で良好な可逆性を認めたことから、血管リモデリングも否定的だった。

本症例では表2でみられるように、入院3ヶ月前の段階で換気機能の低下を認めており、入院時の画像(図1)上も肺門部および縦隔リンパ節腫脹とそれに伴う気管支の狭小化、肺野のびまん性小粒状影を認めており、ダナポイント分類第3群(肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧)の要素が関与していると考えられる。入院時の動脈血液ガス分析におけるCO<sub>2</sub>貯留(表1)も換気障害を示唆していると思われる。

また一方で、本症例は右心カテーテル検査を施行していないが、画像上胸水および心嚢水を認めており、なおかつ採血にて炎症反応上昇に乏しいことから、肺静脈圧が上昇している可能性が考えられる。心臓超音波検査上、左室駆出率は正常だったもののE/e'の軽度上昇があり(表2)、心筋障害に伴う拡張障害型心不全が影響している可能性は完全に否定できなかった。しかし単純CTでの肺門部・縦隔の著明なリンパ節腫脹と肺野のびまん性小粒状影(図1)の存在も考慮すると、縦隔、肺門リンパ節腫脹による肺動静脈への圧排や類上皮肉芽腫による肺細動静脈への圧排・狭窄が、肺動静脈圧の上昇に関与している可能性は十分に考えられた。

上記のとおり、サルコイドーシス関連肺高血圧症はダナポイント分類の第5類(詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症)に分類されているが、本症例の肺高血圧症においても第1群(肺動脈性肺高血圧)、第1'群(肺静脈閉塞性疾患および/または肺毛細血管腫症)、第2群(左心性心疾患に伴う肺高血圧症)、第3群(肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧)のいずれかもしくは複数の機序が関与している可能性が考えられた。

本症例ではステロイド治療が著効した。Nunesらは

2006年に肺高血圧を伴うサルコイドーシス患者10例に対するステロイド治療の転帰について検討しているが、肺の線維化を伴う病期IVの5例はいずれも改善を認めなかった反面、病期0~IIの5例中3例が3~6ヶ月後に肺高血圧の改善を認めている<sup>8)</sup>。本症例は病期IIであり、ステロイド剤の良い適応例であったと考えられた。また縦隔リンパ節腫脹による肺静脈圧排例など特定のグループにはステロイド剤が有効という報告もあり<sup>9)</sup>、肺高血圧症の機序として肺血管の圧排などの機序の関与も考えられる本症例も当てはまるものと考えられた。

サルコイドーシス関連肺高血圧の治療については十分なエビデンスがないが、急速に進行する呼吸困難で肺線維化が乏しい場合には、ステロイドの効果が期待できることが示唆された。サルコイドーシス患者において進行性の肺高血圧がある場合、早期にステロイドを投与することで呼吸不全の発症を抑制できるかどうかについては、今後の症例の集積が必要である。

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) 佐藤篤彦, 他. サルコイドーシスの臓器病変 1 肺・胸膜. 安藤正幸, 他編. 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; 64.
- 2) 山木田道郎, 他. 肺サルコイドーシスの重症化因子. 安藤正幸, 他編. 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; 71.
- 3) 泉 孝英, 他. 呼吸困難症状を呈した肺サルコイドーシス18例の臨床経過. 日サルコイドーシス誌 1996; 16: 58-9.

- 4) Gupta D, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in sarcoidosis: a case report and literature review. *Respir Care* 2011; 56: 1849-52.
- 5) 望月吉郎. 肺急速進展型サルコイドーシス. 安藤正幸, 他編. 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; 226-7.
- 6) Handa T, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.
- 7) Corte TJ, et al. Pulmonary hypertention in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011; 16: 69-77.
- 8) Nunes H, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
- 9) Gluskowski J, et al. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 403-7.

### Abstract

#### A case of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension requiring mechanical ventilation

Takaaki Katsurai<sup>a</sup>, Takeshi Ueda<sup>a</sup>, Eri Ishida<sup>a</sup>, Kiyoshi Ninomiya<sup>a</sup> and Sonoko Nagai<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Emergency and General Medicine, Rakuwakai Marutamachi Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyoto Health Care Laboratory Chuo Shinryojo Clinic

A 47-year-old man who had been diagnosed with sarcoidosis at 35 years of age was seen in our hospital because of dyspnea on exertion that had been gradually worsening since a half-year ago. He needed to be intubated for mechanical ventilation. The cause of respiratory failure was thought to be exacerbation of sarcoidosis with pulmonary hypertension. Steroid treatment was markedly effective, and his respiratory failure improved. Respiratory failure of sarcoidosis is relatively rare and scarcely needs mechanical ventilation. This case showed that steroid treatment might be effective even for acute severe respiratory failure if pulmonary fibrosis is not the major cause of pulmonary hypertension, although further research is required.