

## ●症 例

## 多臓器に病変を有し急性増悪をきたしたサルコイドーシスの1例

白澤 昌之 久保田 勝 笠島 真志  
日吉 康弘 中原 善朗 益田 典幸

要旨：症例は37歳，男性．霧視にて受診した．胸部X線写真でBHLを指摘され，サルコイドーシスを疑われた．数日後，突然，呼吸困難を自覚し，低酸素血症のため気管挿管，人工呼吸管理となった．サルコイドーシス急性増悪と考えステロイドパルス療法を施行し，速やかに改善した．皮膚，左鎖径リンパ節生検で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．全身精査にて肺，心臓，眼，リンパ節，神経，皮膚の多臓器に病変を認めた．多臓器に病変を有するサルコイドーシスでは急性増悪をきたす可能性を考慮する必要がある．

キーワード：サルコイドーシス，急性増悪，ステロイドパルス療法，多臓器病変

Sarcoidosis, Acute exacerbation, Steroid pulse therapy, Multiple organ involvement

## 緒 言

サルコイドーシスは，無症状の検診発見例が多く，急性増悪はまれとされている．一方，サルコイドーシス急性増悪に関する検討では，診断時の罹患臓器数が急性増悪の危険因子であったと報告されている<sup>1)</sup>．今回，我々は多臓器に病変を有し急性増悪をきたしたサルコイドーシスの1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：37歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：20本/日×17年．

現病歴：X年3月より霧視を自覚し，近医眼科で加療するも改善せず，同年9月中旬，当院眼科を紹介受診した．眼科にて肉芽腫性ぶどう膜炎と硝子体混濁を指摘され，胸部X線写真にて両側肺門部リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy：BHL) を認め，サルコイドーシス疑いで精査を予定されていた．

数日後，四肢のしびれが出現．9月下旬，呼吸困難を自覚，近医に救急搬送された．低酸素血症のため気管挿

管，人工呼吸管理となり当院転院搬送となった．

入院時現症：体温37.3℃．血圧87/51mmHg [ドパミン (dopamine：DOA) 10μg/kg/min投与下]．脈拍63/分・整．経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 100% [調節換気 (controlled mechanical ventilation：CMV)，FiO<sub>2</sub> 1.0，呼気終末陽圧換気 (PEEP) 5cmH<sub>2</sub>O]．意識Glasgow coma scale (GCS) E1V<sub>1</sub>TM1 (鎮静下)．貧血・黄疸なし．心音純．呼吸音両肺野 coarse crackles聴取．腹部平坦・軟．皮膚；左下腿内側に結節性紅斑を認めた．ばち指なし，浮腫なし．表在リンパ節；両側鎖径リンパ節触知 (10mm大，軟)．

入院時検査所見 (表1)：WBC 9.4×10<sup>3</sup>/μL (Neu 87.5%)，C反応性蛋白 (CRP) 4.02mg/dL，プロカルシトニン (procalcitonin) 12.73ng/mLと上昇が認められた．アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 37.4U/L，可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) 1,840U/mL，リゾチーム (Lysozyme) 19.6μg/mLと上昇を認めた．BNP 83.7pg/mL，KL-6 500U/mLであった．動脈血ガス分析では人工呼吸管理下 (CMV，FiO<sub>2</sub> 1.0，PEEP 5cmH<sub>2</sub>O) で，PaO<sub>2</sub> 181.5Torr，P/F比181.5，A-aDO<sub>2</sub> 474と著明な酸素化障害を認めた．

胸部X線写真 (図1)：眼科初診時 (図1A) にはBHLを認めたが，入院時 (図1B) にはBHLに加え心拡大，両側全肺野の透過性低下を認めた．

胸部単純CT (図2)：肺野条件 (図2A, B, C) では両側上葉優位の小葉間隔壁肥厚，すりガラス影と両背側濃厚浸潤影，両側胸水を認めた．また，全肺野に粒状・小結節影が散在していた．縦隔条件 (図2D) では，両側縦隔・肺門リンパ節腫脹を認めた．

連絡先：白澤 昌之

〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

北里大学医学部呼吸器内科学

(E-mail: sirasawa@kitasato-u.ac.jp)

(Received 23 Jan 2017/Accepted 23 Oct 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		Chemistry		Serology	
WBC	9,400/ $\mu$ L	TP	5.9 g/dL	CRP	4.02 mg/dL
Neu	87.5 %	Alb	3.1 g/dL	ACE	37.4 U/L
Eos	1.1 %	T-bil	1 mg/dL	sIL-2R	1,840 U/mL
Lym	10.0 %	AST	24 U/L	Lysozyme	19.6 $\mu$ g/mL
Mon	1.2 %	ALT	12 U/L	BNP	83.7 pg/mL
Bas	0.2 %	ALP	177 U/L	troponin T	0.034 mg/dL
RBC	$458 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	233 U/L	IgG	1,219 mg/dL
Hb	15.6 g/dL	CPK	50 U/L	IgM	85 mg/dL
Ht	44.5 %	BUN	18 mg/dL	IgA	328 mg/dL
Plt	$21.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cre	0.95 mg/dL	Procalcitonin	12.73 ng/mL
Blood gas analysis		Na	139 mmol/L	KL-6	500 U/mL
(CMV, FiO <sub>2</sub> 1.0, PEEP 5cmH <sub>2</sub> O)		K	3.5 mmol/L	BALF (recovery rate 73%)	
pH	7.347	Cl	107 mmol/L	Cell count	$9.38 \times 10^5$ /mL
PaCO <sub>2</sub>	45.9 Torr	Ca	18.2 mmol/L	Mac	66.8 %
PaO <sub>2</sub>	181.5 Torr	Glu	127 mg/dL	Lym	16.0 %
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.6 mmol/L			Neu	16.8 %
				Eos	0.2 %
				Bas	0.2 %
				CD4/CD8	4.68

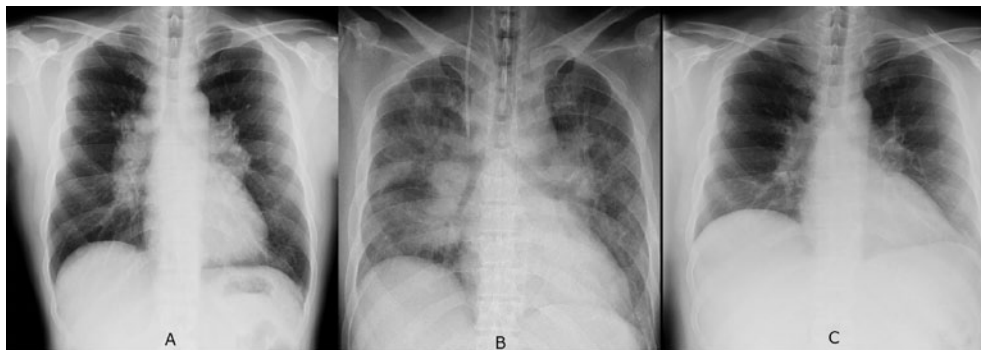


図1 胸部X線写真。(A)眼科初診時。BHLを認めた。(B)入院時。心拡大、両側全肺野の透過性低下を認めた。(C)外来で、BHLの縮小、肺野透過性の改善を認めた。

心電図：HR 69/分（洞調律）。1度房室ブロック，QTc延長を認めた。また，経過中に心室頻拍を認めた。

心臓超音波検査（DOA投与下）：心室中隔基部の菲薄化とakinesisを認め，左室拡張末期圧径/収縮末期径40/30mm，左室駆出率（ejection fraction：EF）50%。E/A 1.4，E波減速時間317msecと軽度拡張障害を認めた。

気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）（ステロイドパルス療法前に施行）：回収率73%，細胞数 $9.38 \times 10^5$ /mL，マクロファージ66.8%，好中球16.8%，リンパ球16.0%，好酸球0.2%，好塩基球0.2%，CD4/CD8 4.68。

入院後経過：サルコイドーシスの急性増悪と考えステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）1,000mg/日 $\times$ 3日間〕を施行した。ステロイドパルス療法の直後より呼吸状態，循環動態の改

善を認めた。入院第3病日に抜管，昇圧薬を中止。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mg/日で後療法を開始。その後，肺野病変は速やかに改善，心臓超音波検査では昇圧薬を中止した状態で，EF 60%に改善した。左下腿結節性紅斑と左鼠径リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。気管支肺胞洗浄（ステロイドパルス療法前に施行）では，好中球16.8%，リンパ球16.0%と増加し，CD4/CD8比は4.68と上昇していた。ガドリニウム（Gd）造影MRIで心室中隔に遅延増強効果を認めた。<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）では，全身リンパ節に高度FDG集積増加を認めた。筋電図では下肢多発神経炎，両側正中神経単神経炎を認めた。以上より呼吸器，心臓，眼，胸郭外リンパ節，神経，皮膚の多臓器に病変を有するサルコイドーシスと診断した。その後，PSL 25mg/日に減量し

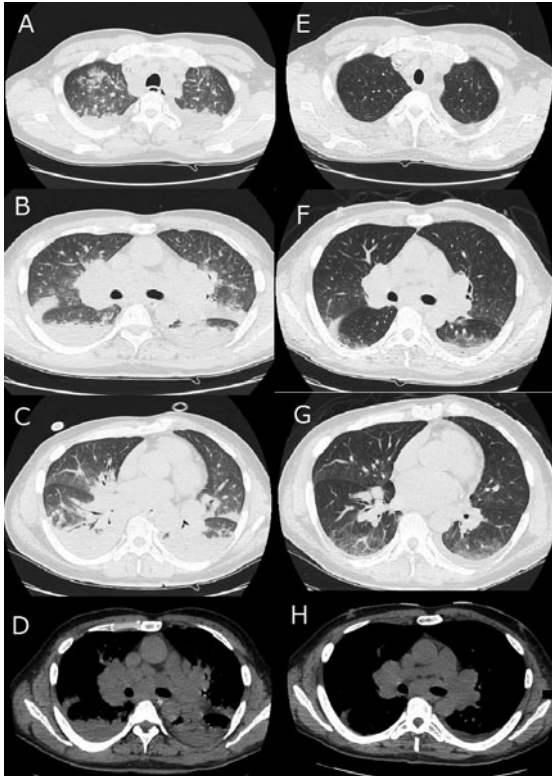


図2 入院時胸部単純CT (A~D) とステロイドパルス後胸部単純CT (E~H). (A~C) 肺野条件. 両側上葉優位の小葉間隔壁肥厚, すりガラス影と両背側濃厚浸潤影, 両側胸水を認めた. また, 全肺野に粒状・小結節影が散在していた. (D) 縦隔条件. 両側縦隔・肺門リンパ節腫脹を認めた. (E~G) 小葉間隔壁の肥厚, すりガラス影, 両側胸水の改善を認めた. また, 粒状・小結節影に関しては改善縮小を認めた. (H) 縦隔条件. 両側縦隔・肺門リンパ節腫脹も縮小を認めた.

第39病日退院. 現在外来にてPSL漸減中である.

## 考 察

本症例は眼病変で発症し, 精査中に短期間で急性増悪を呈した. サルコイドーシス急性増悪の定義は確立されていない. 肺サルコイドーシスについては(1)肺機能の低下, (2)肺症状の悪化, (3)疾患活動のバイオマーカーの増加, (4)コルチコステロイド療法の開始または再開の必要性, および(5)呼吸不全をきたす, 他疾患の除外を急性増悪の定義として提言されている<sup>2)</sup>. 本症例に関しては(1)~(5)すべてにあてはまり, サルコイドーシスの急性増悪と診断した. 原因としては検査で炎症反応の上昇が認められ, 気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)でも好中球の上昇も認められたことから, 感染が契機となった可能性が考えられた. 胸部X線写真の経過, 増悪時単純CT所見から肺病変の増悪, 昇圧薬投与下でEF 50%, 心室中隔基部非薄化, 心室頻

拍およびGd造影MRI所見から心臓サルコイドーシスも合併しており, 血液検査所見では, CRP, procalcitoninの増加も認められ, 本症例における呼吸不全の悪化は, サルコイドーシス肺野病変の急性増悪の可能性も考えられるが, サルコイドーシス心病変悪化による心不全と合併した肺炎によるものも否定はできない. 急性増悪をきたしたサルコイドーシスの報告例は少なく, 我々の調べ得た範囲では自験例を含めわが国では13例であった<sup>3)~14)</sup>(表2). サルコイドーシスは女性の罹患率が高いとされるが急性増悪例は男性9例, 女性4例と男性に多く認められた. 年齢はサルコイドーシス全体と同様に20~30歳代と50歳代以降の2峰性の分布であった. また, 13例中11例で急性増悪時発熱を認めていた. サルコイドーシスで発熱を認める症例は6.1%<sup>15)</sup>と少なく, 急性増悪13例中11例85%に発熱を認めたことは重要な所見と考える. 13例中12例で肺外病変を合併し, 7例で肺を含む3臓器以上に病変を認めていた. 心病変を合併していたのは3例であった. サルコイドーシスでは, 心病変を合併した場合には予後不良例が多く, わが国のサルコイドーシス死亡例の約50%は心病変が原因とされ, 心病変の合併頻度は23.0%と報告されている<sup>14)</sup>. BALFリンパ球に関しては, 記載にあった9例に関しては, 28.0~85.8%と全症例で上昇を認めたが, 上昇の幅としては症例ごとに差が認められた. 本症例は16.0%で, このなかでは低値であり, 感染の関与も考えられる. 急性増悪の原因としては, 12例中9例が肺サルコイドーシスの増悪, 2例はサルコイドーシスによる肺の線維化からの増悪, 1例は心臓サルコイドーシスの合併での心不全による増悪であった. 急性増悪時の肺サルコイドーシス病理学的所見としては, 胞隔炎以外に肺胞腔内の滲出性変化<sup>3)</sup>や気腔内の器質化浸出物<sup>8)</sup>を認め, これらの変化が画像上のすりガラス影や一部濃厚影にあたと指摘している. 本症例は, サルコイドーシスの急性増悪と考え, ステロイドパルス療法を施行, 心病変の合併を考慮し, PSL 30mg/日連日で後治療を導入した. 本症例は, ステロイドパルス療法後に速やかに呼吸不全が改善した. 心病変については, 昇圧薬投与下でのEF 50%で実際のEFは評価できていないが, ステロイド治療後に昇圧薬なしでEF 60%に改善を得ることができた.

本症例ではACE, リゾチームと可溶性IL-2レセプターが上昇. ①呼吸器(BHL, 多発粒状影, 小葉間隔壁肥厚, 多発粒状影. 喫煙者でBALFリンパ球16%, CD4/CD8比4.68), ②心臓(心室中隔非薄化, 心室頻拍, Gd造影MRIで心筋遅延増強効果), ③眼(肉芽腫性ぶどう膜炎, 硝子体混濁), ④胸郭外リンパ節(FDG-PETで全身リンパ節に高度FDG集積増加, 左リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫), ⑤神経(下肢多発神経炎, 両側正中



表2 サルコイドーシス急性増悪本邦報告例<sup>3)-14)</sup>

報告	年齢	性別	期間	急性増悪時症状	肺病変	BALF リンパ球 (%)	増悪原因	肺外病変	PaO <sub>2</sub> (Torr)	治療	文献	
1	1989	62	F	同時	発熱, 呼吸困難	すりガラス影	28.0	肺サルコイドーシス	皮膚	62.1	PSL	3)
2	1990	55	M	同時	発熱, 咳嗽, 呼吸困難	BHL, すりガラス影, 斑状影, 胸水	85.8	肺サルコイドーシス	肝, 骨髄	32.2	PSL	4)
3	1991	35	M	2週	発熱	粒状影, 浸潤影	47.0	肺サルコイドーシス	リンパ節	69.2	—	5)
4	2001	64	F	1.5年	発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 飛蚊症	すりガラス影, 粒状影, 小葉間隔壁の肥厚, 胸水	33.6	肺サルコイドーシス	眼	46.5	PSL+MTX, PSL	6)
5	2002	76	M	2ヶ月	発熱, 呼吸困難	すりガラス影	46.4	肺サルコイドーシス	眼	35.9	mPSLパルス	7)
6	2003	27	M	1ヶ月	発熱, 咳嗽, 呼吸困難	BHL, すりガラス影, 浸潤影, 小葉間隔壁の 肥厚	59.0	肺サルコイドーシス	眼, リンパ節	54.5	mPSLパルス	8)
7	2007	66	M	5ヶ月	発熱, 咳嗽, 呼吸困難	すりガラス影, 気管血 管束の肥厚, 小葉間隔 壁の肥厚, 胸水	73.0	肺サルコイドーシス	皮膚, 骨髄	45.8	PSL	9)
8	2007	28	F	2ヶ月	発熱, 咳嗽, 呼吸困難	BHL	65.3	肺サルコイドーシス	眼, 皮膚	—	—	10)
9	2009	39	M	同時	咳嗽, 呼吸困難	BHL, 粒状影	51.0	肺サルコイドーシス	—	55	mPSLパルス + AZP	11)
10	2010	70	M	6年	発熱, 呼吸困難	BHL, すりガラス影	記載なし	サルコイドーシスによる肺線維症	眼, 心臓	52.0 (O <sub>2</sub> 2L)	mPSL+ IVCY+ CyA	12)
11	2012	78	M	11年	発熱, 呼吸困難	粒状影, 浸潤影, 小葉 間隔壁の肥厚, 線維化	記載なし	サルコイドーシスによる肺線維症	眼	63.0 (O <sub>2</sub> 3L)	mPSLパルス	13)
12	2013	58	F	2ヶ月	呼吸困難	BHL, 粒状影, 胸水	記載なし	心臓サルコイドーシスの心不全	眼, 心臓	142.4 (O <sub>2</sub> 4L)	mPSLパルス	14)
自験例	2016	37	M	6ヶ月	発熱, 呼吸困難	BHL, すりガラス影, 粒状影, 浸潤影, 小葉 間隔壁の肥厚, 胸水	16.0	肺・心臓サルコイドーシス	心臓, 眼, リンパ節, 神経, 皮膚	181.5 (CMV, FiO <sub>2</sub> 1.0)	mPSLパルス, PSL	

期間：発病から急性増悪までの期間，BHL：bilateral hilar lymphadenopathy，PSL：prednisolone，MTX：methotrexate，mPSL：methylprednisolone，AZP：azathioprine，IVCY：intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy，CyA：cyclosporin。

神経単神経炎)，⑥皮膚（両下腿結節性紅斑，生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫）の多臓器に病変を有するサルコイドーシスと診断した。サルコイドーシスは呼吸器系を中心に全身臓器に病変をきたす。臨床像は人種により異なり，わが国では比較的軽症者が多いとされる。わが国における統計では罹患臓器として胸郭病変86.1%（縦隔・肺門リンパ節75.8%，肺46.9%），眼54.8%，皮膚35.4%，心臓23.0%，胸郭外リンパ節15.2%，神経7.2%，肝臓5.6%と報告されている<sup>15)</sup>。計算上は1人あたり平均2.3臓器に病変を有していることになる。澤幡ら<sup>16)</sup>の検討では，45歳未満の若年者では胸郭外リンパ節病変，唾液腺病変，肝臓病変が，45歳以上では眼病変，心病変，筋病変，腎臓病変等の非リンパ系臓器病変が比較的高頻度に認められている。この年齢による差異は，経気道的に侵入

した病因抗原，胸郭内所属リンパ節からリンパ管・血管を介して，胸郭外リンパ節・臓器へと進展する経時的変化を示しているとも考えられる。すなわち，多臓器に病変を有することは病気の進行が速いことを示唆していると考えられる。また，井上ら<sup>1)</sup>は，診断時の罹患臓器数がサルコイドーシス増悪の危険因子であったと報告している。

サルコイドーシスの悪化の機序としては，抗原が宿主の免疫系と接触して排除する応答が起こり，サルコイド肉芽腫を形成する。その応答には，炎症細胞，細胞受容体，サイトカイン，およびヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）分子が関連すると報告されており，この反応がサルコイドーシスの疾患活動性になっていると考えられている。治療としては，ステロイドで治

療することにより、免疫応答を抑える<sup>17)</sup>。また、増悪するときは、肺内器官と同時に新たに肺外器官にも発生する可能性がある<sup>2)</sup>と報告されている<sup>2)</sup>。

本症例では、急性増悪後の精査で多臓器病変を診断したが、若年で多臓器病変を有するサルコイドーシスでは急性増悪の可能性を考慮しての慎重な経過観察が必要と考える。

本論文の要旨は、第621回日本内科学会関東地方会（2016年2月、東京）にて発表した。

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) 井上裕介, 他. サルコイドーシスの増悪に関する検討. 日呼吸会誌 2014; 3 (suppl): 248.
- 2) Panselinas E, et al. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. Chest 2012; 142: 827-36.
- 3) 中野義隆, 他. 高熱, 好酸球増多症を伴い, 広汎なスリガラス様陰影を呈して発症したサルコイドーシスの1例. 日胸疾患会誌 1989; 27: 98-106.
- 4) 陶山時彦, 他. 高熱と急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例. 結核 1990; 65: 811-9.
- 5) 織田裕繁, 他. 臨床的経過より過敏性肺臓炎との鑑別が困難であった肺野型サルコイドーシスの1例. 日胸疾患会誌 1991; 29: 501-6.
- 6) 柳川 崇, 他. 発熱とびまん性間質影を呈して急性増悪した肺サルコイドーシスの一例. 日呼吸会誌 2001; 39: 377-82.
- 7) 松井祥子, 他. 過敏性肺臓炎との鑑別を要したサルコイドーシスの一例. サルコイドーシス 2002; 22: 57-63.
- 8) 谷澤公伸, 他. 急性呼吸不全を呈した肺サルコイドーシスの一例. サルコイドーシス 2003; 23: 57-62.
- 9) 柴田誠子, 他. 高熱, 皮疹で発症し, 経過中に急性呼吸不全を来たしたサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 691-7.
- 10) 小坂素子, 他. 肺病変の急性増悪を伴ったLöfgren症候群の1例. 臨床 2007; 61: 693-6.
- 11) 坂口恵美, 他. 急性呼吸不全で発症したサルコイドーシスの1例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2009; 29: 55-61.
- 12) 松浦 駿, 他. 急性増悪を来たしたサルコイドーシスの1例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2010; 30: 43-9.
- 13) 中塚賀也, 他. サルコイドーシス寛解中に肺線維化が進み, 急性増悪・びまん性肺胞障害を来した1剖検例. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2012; 32: 137-43.
- 14) 西本裕二, 他. ステロイドパルス療法が奏効したサルコイドーシス急性増悪症例. 心臓 2013; 45: 541-7.
- 15) 森本泰介, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. サルコイドーシス 2007; 27: 103-8.
- 16) 澤幡美千瑠, 他. 疫学的視点からみたサルコイドーシスの病態と病因. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2015; 35: 17-25.
- 17) Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. Respir Med 2012; 106: 1351-61.

### Abstract

#### A case of acute exacerbation of sarcoidosis with multiple organ involvement

Masayuki Shirasawa, Masaru Kubota, Masashi Kasajima,  
Yasuhiro Hiyoshi, Yoshiro Nakahara and Noriyuki Masuda

Department of Respiratory Medicine, Kitasato University School of Medicine

A 37-year-old male visited our hospital because of blurred vision. His chest X-ray showed bilateral hilar lymphadenopathy. A few days later, he suddenly experienced severe dyspnea, and was initially hospitalized in the ICU, intubated, and mechanically ventilated because of hypoxemia. He rapidly recovered on treatment with steroid pulse therapy. Pathological examinations of skin and inguinal lymph node showed non-caseating epithelioid cell granulomatous lesions, and established the diagnosis of sarcoidosis. Upon further evaluation, multiple organ involvement was revealed (thorax, heart, eye, extrathoracic lymph nodes, skin, and nervous system). In cases of sarcoidosis involving multiple organs, the possibility of an acute exacerbation should be borne in mind.