

## ●症 例

## 著明な好中球増加を伴った急性サルコイドーシスの1例

中嶋 康貴 出村 芳樹 田畑 未央  
多田 利彦 塩崎 晃平 赤井 雅也

要旨：67歳男性。10日前からの発熱・全身倦怠感により近医を受診し、胸部CTで両側縦隔・肺門リンパ節の腫大を認め当院紹介となった。血液検査で、好中球優位の白血球増多、CRP・sIL-2Rの上昇を認めたが、ACEの上昇は認めなかった。感染症を疑う所見も認めなかった。外科的リンパ節・肺生検で、非乾酪性肉芽腫を確認し、急性サルコイドーシスと診断。ステロイド治療で、速やかに臨床所見は改善した。本例のような急性経過のサルコイドーシスの報告は少ないが、積極的精査で診断し、良好な臨床経過をたどった示唆に富む症例と考え報告する。

キーワード：サルコイドーシス、急性サルコイドーシス、肉芽腫、末梢血好中球/リンパ球比率

Sarcoidosis, Acute onset sarcoidosis, Granuloma, Blood neutrophil/lymphocyte ratio

## 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り<sup>1)</sup>、自然に寛解するものから、慢性化して臓器機能不全をきたすものまで幅広い臨床経過を示す。眼症状(28.8%)が最も多く、無症候発見(26.2%)や咳嗽(18.3%)による発見がそれに次ぐと報告されており<sup>2)</sup>、発熱での発見は6.1%と低頻度である。

今回、急性経過を呈し、著明な好中球増加を伴う急性サルコイドーシスの1例を経験した。

## 症 例

患者：67歳，男性。

主訴：発熱，全身倦怠感。

既往歴：特になし。

嗜好歴：喫煙40本/日（17～62歳），機会飲酒。

生活歴：職業 左官業（18歳～），家屋 木造築21年，羽毛布団の使用なし，鳥との接触なし，ペット飼育歴なし。

現病歴：10日前に38℃台の発熱・全身倦怠感が出現し、解熱を認めず、症状が増悪するため近医を受診した。呼吸器症状は認めなかったが、胸部CTで両側縦隔・肺門リンパ節の軽度腫大を認めたため、精査・加療目的に

当院に紹介となった。

入院時現症：意識清明，体温38.6℃，血圧114/71mmHg，心拍数77/min，呼吸回数16/min，SpO<sub>2</sub>98%（room air）。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸静脈怒張なし，胸部聴診所見に異常なし，腹部異常なし，下腿浮腫なし，皮疹なし，関節に圧痛や発赤なし。

入院時検査所見：血液検査では，白血球数30,200/μL（好中球94.8%），CRP26.6mg/dL，IL-679.6pg/mLと上昇していた。また，可溶性IL-2レセプター2,840U/mLと上昇を認めたが，Ca，ACEの上昇は認めなかった。その他，特定の臓器の感染症を示唆する所見はみられなかった（Table 1）。胸部単純X線写真では，異常所見はみられなかった。胸部造影CTで，両側縦隔・肺門リンパ節腫大を認めたが，肺野には，炎症後変化を疑う索状影・瘢痕のみがみられ，活動性病変を疑わせる所見を認めなかった（Fig. 1A～D）。FDG-PETでは，両側縦隔・肺門リンパ節にSUVmax 3.5の集積を認め，他部位に有意集積はみられなかった（Fig. 2A）。Gaシンチグラフィでは，肺野全体に軟部陰影より強い軽度の集積を認めたが，腫大リンパ節への集積は軽度で非特異的であった（Fig. 2B）。呼吸機能検査では，軽度の拘束性換気障害と拡散能の低下を認めた（Table 2）。心臓超音波では，心臓サルコイドーシスや肺高血圧症を示唆する所見は認めず，その他の異常所見もみられなかった。

入院後の経過：38℃台の発熱・全身倦怠感が持続しており，抗生剤治療でも臨床所見の改善はみられなかった。その他の自覚症状はなく，関節痛も認めなかった。入院7日目に，左肺門リンパ節で，超音波気管支鏡ガイド下

連絡先：中嶋 康貴

〒918-8501 福井県福井市月見2-4-1

福井赤十字病院呼吸器科

(E-mail: kouk0527@yahoo.co.jp)

(Received 2 Jul 2019/Accepted 25 Nov 2019)

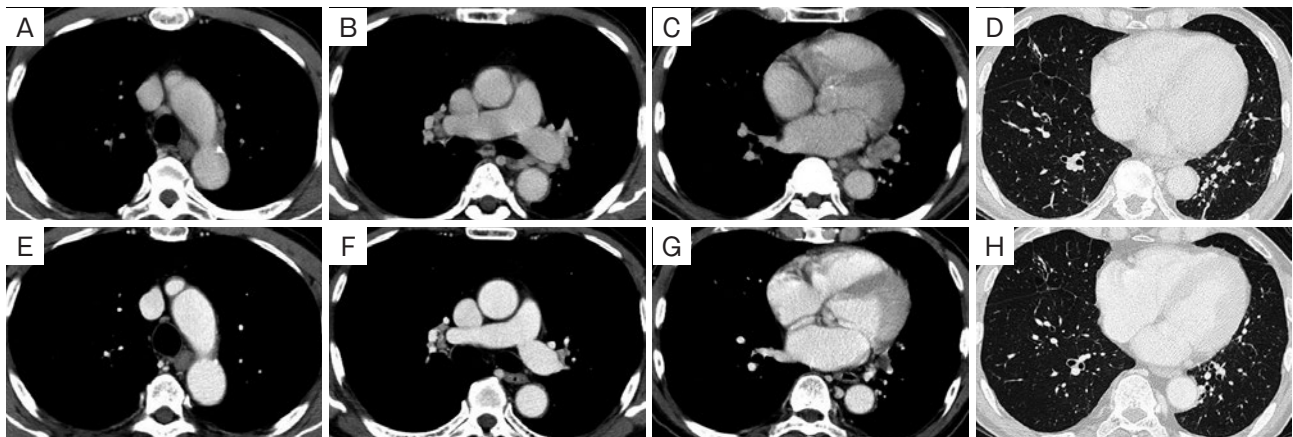
Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry	
RBC	357 × 10 <sup>4</sup> /μL	Na	140 mmol/L
Hb	10.9 g/dL	K	4.1 mmol/L
WBC	30,200 /μL	Cl	106 mmol/L
Neu	94 %	Ca	8.1 mg/dL
Lym	3.5 %	BUN	16 mg/dL
Mono	1.5 %	Cre	0.61 mg/dL
Eo	1 %	TP	6.5 g/dL
Plt	29.3 × 10 <sup>4</sup> /μL	Alb	3 g/dL
Coagulation		Protein fraction	
PT	15.9 sec	Alb	45.2 %
APTT	36.4 sec	α <sub>1</sub> -globulin	10.1 %
Fib	581.4 mg/dL	α <sub>2</sub> -globulin	13.8 %
AT-III	60.7 %	β <sub>1</sub> -globulin	6.2 %
FDP	12.3 μg/mL	β <sub>2</sub> -globulin	6.6 %
D-dimer	4.5 μg/mL	γ-globulin	18.1 %
Blood gas analysis		T-bil	0.77 mg/dL
pH	7.39	AST	14 U/L
PaO <sub>2</sub>	82.6 mmHg	ALT	12 U/L
PaCO <sub>2</sub>	39.3 mmHg	LDH	175 U/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.4 mmol/L	CK	32 U/L
ABE	-0.8 mmol/L	ALP	132 U/L
Serology		γ-GTP	9 U/L
CRP	26.6 mg/dL	IgE	60.6 mg/dL
T-SPOT	negative	IgA	262 mg/dL
Anti MAC antibody	negative	IgG	999 mg/dL
β-D-glucan	negative	IgM	81 mg/dL
RF	11.4 IU/mL	KL-6	267 U/mL
ANA	40 times	SP-D	26 ng/mL
Anti SS-A antibody	117 U/mL	ACE	7.8 U/L
Anti SS-B antibody	54.2 U/mL	sIL-2R	2,840 U/mL
MPO-ANCA	0.5 IU/mL	IL-6	79.6 pg/mL
PR3-ANCA	0.5 IU/mL		
BNP	25.3 pg/mL		
Urinalysis			
No abnormal findings			
Bacteriological examination			
Blood culture (2 sets)	negative		
Sputum culture	negative		
Urinary culture	negative		

MAC : *Mycobacterium avium* complex.

針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) を施行した。腫瘍性病変を強く疑っていたため、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) の施行は行っていない。EBUS-TBNAで採取した組織に、多核巨細胞はみられなかったが、組織球の集簇巣を認め、肉芽腫が疑われた。悪性所見は認めなかった。しかし、診断確定には至らな

かったため、入院2週間後に、左肺門リンパ節より外科的リンパ節生検を行ったところ、リンパ節組織内に組織球の集簇巣および多核巨細胞を認め、早期の非乾酪性肉芽腫形成を認めた。また、胸部CTでは異常と捉えていなかったが、Gaシンチグラフィで肺野への軽度の集積を認めたため、同時に左肺舌区 (S<sup>5</sup>) の肺生検も行ったところ、臓側胸膜・肺胞壁にリンパ球を中心とした細胞浸

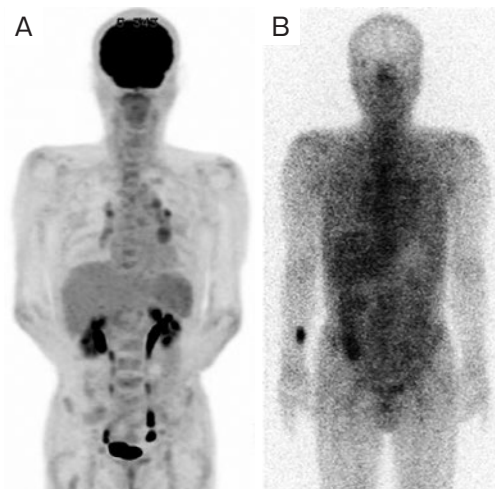


**Fig. 1** Chest contrast-enhanced CT findings. (A-C) CT scan at the first visit to our hospital showed bilateral mediastinal and hilar lymph nodes swelling and (D) inflammatory scar. (E-G) CT scan after a month from starting treatment of prednisolone showed bilateral mediastinal and hilar lymph nodes reduction and (H) lung volume expansion.

潤・壁肥厚、血管壁への好中球・リンパ球の浸潤を認め、肺内には非乾酪性肉芽腫および多核巨細胞を認めた (Fig. 3)。これらの生検検体を用いた培養検査で、細菌、抗酸菌、真菌は検出されず、結核菌・MAC PCRも陰性であった。Ziehl-Neelsen染色でも抗酸菌は認めなかった。これらの病理所見、血液検査・画像所見、臨床経過等から、急性サルコイドーシスと診断し、プレドニゾロン (prednisolone) 30mg/日での治療を開始したところ、翌日には解熱し、症状も速やかに改善した。治療開始7日後に、白血球数・CRPともに正常化し、1ヶ月後の造影CTでは、縦隔・肺門リンパ節腫大は縮小し、肺の容積は拡大していた (Fig. 1E~H)。経過中、眼科診・安静時心電図・心臓超音波検査等、可能な限り肺外病変の検索を行ったが、異常は認めなかった。治療開始後3ヶ月時点で、呼吸機能検査 (VC・FVC・DL<sub>CO</sub>) の正常化を確認し (Table 2)、現在は、慎重なステロイドの減量と経過観察を行っている。また、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体陽性であったため、Schirmer試験・ガム試験・口唇生検を行ったが、いずれも陰性であり、Sjögren症候群の診断には至らなかった。

## 考 察

サルコイドーシスの診断におけるEBUS-TBNAの有用性は既報<sup>3)~5)</sup>で示されている。本例でも、左肺門の腫大リンパ節に対してEBUS-TBNAを行ったが、病理学的に肉芽腫疑いと診断に留まり、外科的生検で腫大リンパ節と肺内の肉芽腫を証明し得た。本例は、IL-6の高値を示しているが、病理学的所見からCastleman病は否定的であった。また、採取した組織での培養検査等も行ったが、抗酸菌感染や真菌感染症は否定的であり、他の肉芽腫性肺疾患を示唆する所見も認めなかったことから、臨



**Fig. 2** Imaging findings. (A) FDG-PET showed mild accumulations (SUVmax 3.5) in bilateral mediastinal and hilar lymph nodes. (B) Gallium scintigraphy showed mild accumulations in both lung fields, bilateral mediastinal and hilar lymph nodes.

床経過等と併せて急性サルコイドーシスと診断した。急性経過のサルコイドーシスの症例報告<sup>6)7)</sup>では、症状出現から数ヶ月の経過を要し、著明な両側肺門リンパ節腫脹やブドウ膜炎などが診断の一助となっている。本例は、発熱・全身倦怠感といった非特異的な全身症状の出現から、約3週間で診断に至っており、両側縦隔・肺門リンパ節の腫大も軽度であったことから、発症早期であった可能性が考えられる。そのため、EBUS-TBNA検体では、肉芽腫形成過程の初期段階である組織球の集簇のみしか認めなかった可能性が示唆される<sup>8)</sup>。また、Gaシンチグラフィで肺野や縦隔・肺門リンパ節への集積も軽度で非特異的であったことも、肉芽腫形成の早期段階であっ



Table 2 Pulmonary function test

Pulmonary function test		On admission	3 months after admission
VC (%VC)	L (%)	2.49 (76.5)	3.37 (113.6)
FVC (%FVC)	L (%)	2.52 (77.3)	3.64 (110.7)
FEV <sub>1</sub> (%FEV <sub>1</sub> )	L (%)	1.87 (67.1)	2.50 (88.3)
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	74	68.61
%PEF	%	85.5	102.1
FRC (%FRC)	L (%)	3.42 (103.9)	3.52 (106.8)
RV (%RV)	L (%)	1.45 (72.3)	1.91 (94.8)
RV/TLC (%RV/TLC)	% (%)	29.1 (75.4)	33.8 (88.7)
DL <sub>co</sub> (%DL <sub>co</sub> )	mL/min/mmHg (%)	9.91 (67.8)	14.5 (94.9)
DL <sub>co</sub> /VA (%DL <sub>co</sub> /VA)	mL/min/mmHg/L (%)	2.44 (54.5)	3.17 (71.0)

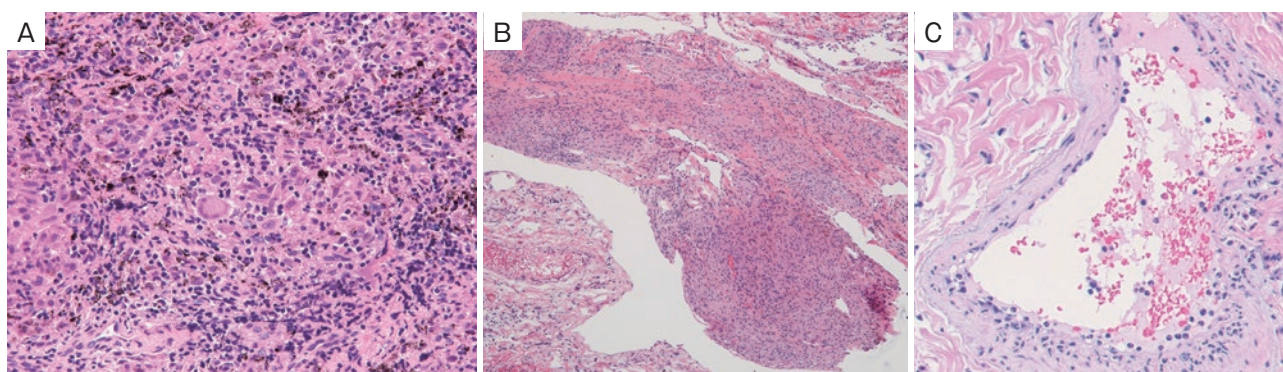


Fig. 3 Pathological findings. (A) Surgical biopsy specimen of the left hilar lymph node showed non-caseating epithelioid cell granuloma in early phase and multinucleated giant cells. (B) Surgical biopsy of left-sided lung (S<sup>5</sup>) showed non-caseating granuloma, multinucleated giant cells, alveolar wall thickening with lymphocytes infiltration. (C) And blood vessel wall thickening with neutrophil and lymphocyte infiltration.

たことを反映しているのかもしれない。ステロイド治療により、拘束性換気障害や拡散能が改善し、胸部CTで肺容積の拡大が確認できたことは、肺野全体への病変分布を反映していると考えられる。

急性サルコイドーシスのうち、多関節痛・両側肺門リンパ節腫脹・結節性紅斑を3徴とするLöfgren症候群が、Löfgrenらによって報告されており、3徴が揃わないものはvariant formとされる。欧米ではサルコイドーシスの20~30%に認められるが、わが国ではvariant formを含めても20例程度の報告のみできわめて稀である。欧米では、未治療または非ステロイド性抗炎症剤投与のみで数週間から3ヶ月程度で自然軽快するケースが多いが、わが国では全身症状を伴う割合が高く、本例のように全身ステロイド治療を要する症例が62%あり、欧米では約10%であるのに比べて多いと報告されている<sup>9)</sup>。山口ら<sup>10)</sup>は、胞隔炎および血管炎はサルコイドーシスの40%に認め、他の血管炎症候群に比して、ステロイド治療による反応性が良好であると報告しており、本例の病理所見と、中等量のステロイド治療で速やかな改善が得られた臨床経過とも一致している。わが国におけるLöfgren症候群の

報告の多くで、白血球増多を伴っているが、本例のように30,000/μLを超える報告はなく、高熱、IL-6高値、血管壁への好中球浸潤など、強い好中球炎症が病態形成に深く関与していることも本例の特徴と思われた。

IL-6が急性サルコイドーシスの発症や疾患活動性と相関していることや、末梢血好中球/リンパ球比率高値が、サルコイドーシスにおける肺高血圧症の合併の予測因子であることや、好中球実数高値がサルコイドーシスの重症度と関連していることが報告されており<sup>11)~15)</sup>、本例においては、疾患活動性が高い可能性が考えられ、慎重なステロイド減量と経過観察を行っている。

本論文の要旨は、第82回日本呼吸器学会北陸地方会(2018年、福井)で発表した。

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

## 引用文献

- 1) Baughman RP, et al. Sarcoidosis. Lancet 2003; 361:

- 1111-8.
- 2) Morimoto T, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
  - 3) 水守康之, 他. 当院におけるEBUS-TBNAによるサルコイドーシスの診断 一手技, 診断成績を中心に. *日サルコイドーシス会誌* 2015; 35: 73-8.
  - 4) Tremblay A, et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340-6.
  - 5) 南 大輔, 他. 呼吸器・縦隔疾患診断における超音波気管支鏡ガイド下針生検の有用性. *日呼吸会誌* 2012; 1: 102-6.
  - 6) 山本さつき, 他. 発熱, 耳下腺腫脹, 肝機能異常, ブドウ膜炎で発症した急性サルコイドーシスの一例. *日サルコイドーシス会誌* 2001; 21: 31-4.
  - 7) 出雲真由, 他. 多彩な症状を呈したサルコイドーシス (Löfgren症候群) の1男性例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 761-5.
  - 8) 内藤 眞. 肉芽腫形成におけるマクロファージの役割. *日サルコイドーシス会誌* 2010; 30: 93-4.
  - 9) 森 由弘, 他. Löfgren症候群の2例: 文献報告例における欧米との比較. *日サルコイドーシス会誌* 2013; 33: 91-6.
  - 10) 山口隆子, 他. 経気管支肺生検 (TBLB) によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究. *日胸疾患会誌* 1986; 24: 264-71.
  - 11) Iino K, et al. The possible role of interleukin-6 in acute sarcoidosis with arthropathy, Löfgren's syndrome. *Autoimmunity* 1991; 10: 333-4.
  - 12) Steffen M, et al. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 939-49.
  - 13) Mirsaeidi M, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio and pulmonary hypertension in sarcoidosis patients. *Tanaffos* 2016; 15: 44-7.
  - 14) Ocal N, et al. Effects of radiological extent on neutrophil/lymphocyte ratio in pulmonary sarcoidosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 709-14.
  - 15) Gungor S, et al. What is the neutrophil/lymphocyte ratio in sarcoidosis? *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 152-5.

## Abstract

### A case of acute onset sarcoidosis with marked neutrophilia

Koki Nakashima, Yoshiki Demura, Mio Tabata,  
Toshihiko Tada, Kohei Shiozaki and Masaya Akai  
Faculty of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Fukui Hospital

A 67-year-old male with no significant medical history visited a nearby hospital after 10 days of fatigue and fever. Blood test results indicated an acute inflammatory response, including elevated C-reactive protein (CRP) levels and neutrophilia, while contrast-enhanced computed tomography (CT) scan findings showed swelling of the bilateral mediastinal and hilar lymph nodes. The patient was referred to our hospital for further examination and treatment. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) of the left hilar lymph node showed only histiocytic infiltration, whereas surgical biopsy results revealed multinucleated giant cells and early phase granuloma. A surgical biopsy of the left-sided lung (S<sup>5</sup>), which had mild gallium accumulation, also showed multinucleated giant cells and granuloma. Based on the pathological results, we diagnosed acute sarcoidosis and performed corticosteroid administration. Following treatment, both symptoms and examination findings, such as chest CT scan, spirometry and blood test results, dramatically improved.