

●症 例

Negative heart sign を呈した肺サルコイドーシスの1例

鈴木 歩 藤野 直也 平野 泰三
村上 康司 玉田 勉 杉浦 久敏

要旨：39歳男性。3ヶ月前から持続する労作時呼吸困難と乾性咳嗽を主訴に受診した。CTで両側肺門・縦隔リンパ節腫大と両肺びまん性微細粒状影，すりガラス影を認めた。ガリウム-67シンチグラフィでは全肺野に著明な集積亢進を認め，negative heart signを呈した。気管支鏡検査より肺サルコイドーシスと診断し無治療で経過観察したところ，約2週間の経過で悪化したためステロイドで加療し改善した。Negative heart signは急速に呼吸器病変が進行する肺サルコイドーシスに特徴的な所見と考えられた。

キーワード：肺サルコイドーシス，ガリウム-67シンチグラフィ，Negative heart sign

Pulmonary sarcoidosis, Gallium-67 (⁶⁷Ga) scintigraphy

緒 言

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を生じる全身性炎症性疾患であり，わが国では両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy : BHL) を含めた呼吸器病変を有する症例が全体の86%を占める¹⁾。無症状で健診等を契機に発見される症例も多く，実際に咳嗽や息切れの症状がある割合はそれぞれ18.3%，12.4%と少ない¹⁾。サルコイドーシスの臨床経過は多様であり，約2/3は自然寛解し，10~30%は慢性に進行する²⁾。本症例は労作時呼吸困難と乾性咳嗽で発症し，入院後急速に画像所見や肺機能，酸素化の悪化を認めた。また，ガリウム-67シンチグラフィ (Gaシンチ) でnegative heart signと呼ばれる全肺野に著明な集積亢進を認める所見を呈しており³⁾，急速に呼吸器病変が進行する肺サルコイドーシスに特徴的な所見と考えられたため，報告する。

症 例

患者：39歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難，乾性咳嗽。

現病歴：受診する約1年前の健診の胸部単純X線写真では異常を認めなかった。20XX年Y-3月から労作時呼

吸困難があり，Y-1月下旬から咳嗽が持続するためY月上旬に前医を受診した。胸部CTでBHLと両側全肺野の微細粒状影を認めたため，精査加療目的に当院へ紹介され入院した。

既往歴：30歳；帯状疱疹。サプリメントを含め内服歴なし。

生活歴：喫煙：20本/日×21年，現喫煙者。職業：自動車整備工場の受付。薬品吸入や金属研磨作業なし。住居：築約30年の鉄筋コンクリートでカビはない。ペット飼育なし。アレルギーなし。

入院時現症：身長174.4cm，体重86.1kg，体温36.8℃，血圧121/73mmHg，脈拍83回/分・整，呼吸数20回/分，SpO₂ 97% (室内気)。表在リンパ節腫脹なし。胸部聴診で呼吸音・心音に異常なし。動悸，失神なし。皮疹なし。関節腫脹なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：一般血液検査では好酸球分画が5.7% (270/μL) と上昇しているほか，特記事項はなかった。ACE 40.6IU/L，KL-6 4,952U/mL，sIL-2R 2,400U/mL，リゾチーム28.9μg/mLと高値だった。動脈血液ガス分析でPaO₂ 80.4Torrと呼吸不全是認めないが，A-aDO₂は26.6Torrと開大していた。

肺機能検査：VC 3.49L，%VC 75.4%，%DL_{CO} 66.9%と拘束性障害と拡散能低下を認めた。FEV₁/FVC 89.94%と閉塞性障害は認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1A) でBHLと両肺野にびまん性の微細粒状影を認めた。胸部CT (Fig. 1B, C) でBHLと両肺びまん性に気管支血管束周囲や胸膜などのリンパ流路に沿った，いわゆる広義間質に分布する境界明瞭な微細粒状影，小葉間隔壁の肥厚を認め，背景肺に

連絡先：藤野 直也

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

(E-mail: nfujino@med.tohoku.ac.jp)

(Received 14 Jun 2020/Accepted 15 Oct 2020)

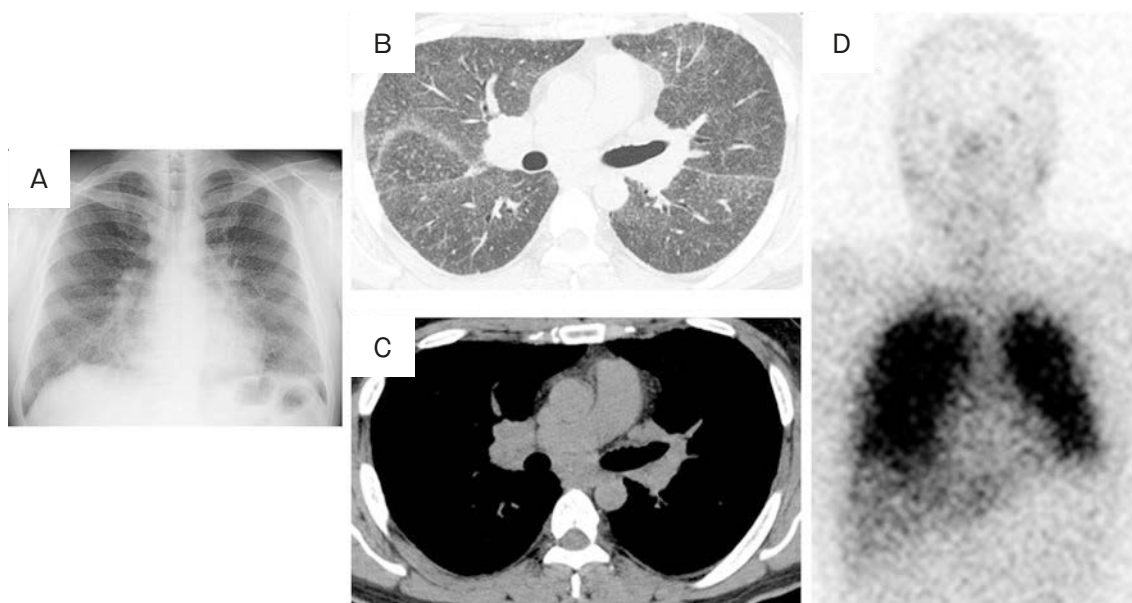


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiograph shows bilateral hilar lymphadenopathy and multiple small granular opacities. (B, C) Chest computed tomography (CT) shows bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, multiple small granular opacities and areas of ground-glass opacity. (D) Gallium-67 scintigraphy shows intense uptake in the whole lung. There is no abnormal gallium uptake in the heart, and a 'negative heart' sign is produced.

淡いすりガラス影を伴っていた。縦隔条件では肺動脈幹径が29mmと拡大していた。Gaシンチ (Fig. 1D) では両側全肺野に著明な集積亢進を認めた。心臓に異常集積は認めず、いわゆる negative heart sign を呈しており、涙腺や耳下腺の集積はわずかだった。

入院後経過：リンパ流路に沿った粒状影、ACEやsIL-2R、リゾチームの上昇からサルコイドーシスの可能性を最も考え、他のリンパ増殖性疾患を否定するため第3病日に気管支鏡検査を施行した。気管支粘膜に異常所見はなかったが、右B⁵から回収した気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 中のリンパ球比率の上昇 (27.1%)、CD4/CD8比の上昇 (9.24) を認めた。BALF中の好中球は2.3%、好酸球は5.9%であった。右B³、B⁴、B⁸で施行した経気管支肺生検検体で非乾酪性肉芽腫を認め、肺サルコイドーシス (組織診断群、重症度Ⅲ) と診断した⁴⁾。眼科診察、ホルター心電図、心臓超音波検査で特記所見を認めず、明らかな肺外病変はなかった。無治療で経過観察したところ、労作時呼吸困難や咳嗽の悪化とともに第13病日の胸部CTで微細粒状影とすりガラス影の悪化を認めた (Fig. 2A, B)。肺機能はVC 3.28L、%VC 69.9%と拘束性障害が進行し、%DL_{CO} 60.7%と拡散能の悪化も認めた。動脈血液ガス分析ではPaO₂ 69.9 Torr、A-aDO₂ 32.0 Torrだった。画像所見、肺機能、酸素化の悪化を認めたため、同日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40mg/日 (約0.5mg/kg) を投与した。投与翌日から咳嗽が減り、5日目より呼吸困難が軽減した。2週間後

の胸部CTではびまん性の微細粒状影とすりガラス影がほぼ消失し、肺門・縦隔リンパ節径は縮小していた (Fig. 2C, D)。1ヶ月後の肺機能はVC 4.12L、%VC 87.8%、%DL_{CO} 74.9%、動脈血液ガス分析ではPaO₂ 91.6 Torr、A-aDO₂ 12.6 Torrと改善していた。PSLを2週間ごとに5mg/日ずつ30mg/日まで減量し、第50病日退院した。その後も外来でPSLを漸減し発症から約11ヶ月後に中止した。中止から2ヶ月半後の胸部CTでわずかに全肺野の微細粒状影が出現しており再燃が疑われたが、自覚症状に乏しく慎重に経過観察した。中止から5ヶ月経過した頃より労作時呼吸困難が出現したためPSLを20mg/日で再開した。症状と画像所見は改善し、1ヶ月ごとに10mg/日までは2.5mg/日ずつ、以降は1mg/日ずつ漸減した。現在6mg/日内服中で、再燃や肺外病変の出現はない。

考 察

Negative heart sign は、GaシンチでGallium (Ga) がびまん性に肺に取り込まれ、心臓のシルエットが白く抜けて見える所見である。Cookeらはサルコイドーシスにおいても認めることを報告しているが、病態との関連は述べられていない³⁾。Negative heart signを認める肺サルコイドーシス症例を文献検索し、自験例を含めた6例のまとめをTable 1に示す^{5)~9)}。田中らの症例では自覚症状はないものの準呼吸不全の状態であり⁵⁾、それ以外の全例で呼吸困難を認めた。肺機能検査データのある症例の全例で拘束性障害や拡散能の低下を認め、6例中4例で本

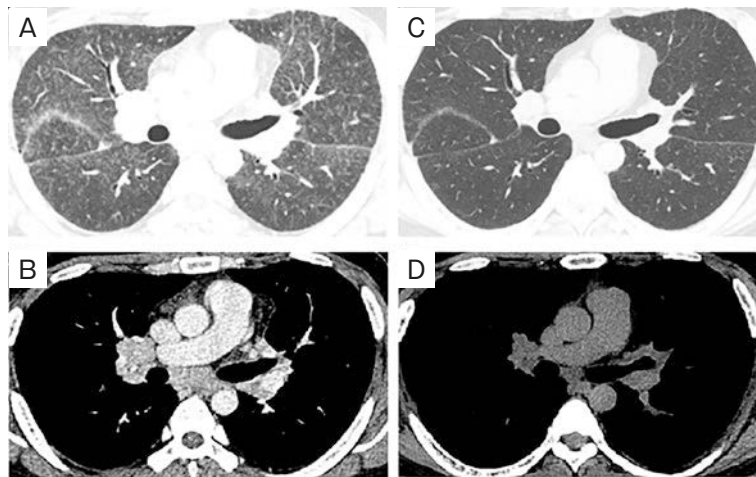


Fig. 2 Chest CT findings. (A, B) About two weeks after admission, chest CT shows increased small granular opacities and areas of ground-glass opacity. (C, D) Two weeks after the administration of steroids, chest CT shows resolution of bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, small granular opacities and areas of ground-glass opacity.

Table 1 Summary of the patients with negative heart sign on gallium scintigraphy

Age	Sex	Respiratory symptoms	Extrapulmonary lesion	PaO ₂ (Torr)	A-aDO ₂ (Torr)	sIL-2R (U/mL)	Lysozyme (μg/mL)	ACE (IU/L)	KL-6 (U/mL)	BALF Lymphocyte (%)	BALF CD4/ CD8 ratio	VC or FVC (L)	%VC or %FVC (%)	%DLco (%)	Chest radiographic stage (Scadding criteria)	Chest CT	Treatment	
1 ⁵⁾	27	M	none	heart, liver, spleen, skin	69.7 (room air)	24.6	N/D	29.8	36.6	1,890	42.0	6.88	3.24	74.8	N/D	III	small nodules, thickening of the bronchovascular bundles, emphysematous changes	PSL
2 ⁶⁾	76	M	dyspnea	eye	79.3 (NC O ₂ 3L/min)	98.7	N/D	14.2	11.5	863	46.4	2.22	1.83	60.6	44.9	III	GGO in bilateral lung fields nodular opacity after 6 months	PSL
3 ⁷⁾	53	M	mild dyspnea	neuron, skin, eye	N/D	N/D	N/D	N/D	32.7	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	III	ground-glass pattern, mosaic pattern, thickening of interlobular septum	PSL	
4 ⁸⁾	69	F	dyspnea on exertion, dry cough	none	57.8 (room air)	42.7	1,510	28.5	25.2	3,147	65.5	12.05	1.55	72.1	70.8	II	bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, panlobular GGO with a mosaic distribution	PSL
5 ⁹⁾	39	M	dyspnea on exertion, cough	none	55 (room air)	44.9	N/D	17.6	28.8	639	51.0	3.62	3.99	95.3	54.9	II	bilateral hilar lymphadenopathy, small granular opacity, consolidation of aggregated small nodules	oxygen therapy
Our case	39	M	dyspnea on exertion, dry cough	none	80.4 (room air)	26.6	2,400	28.9	40.6	4,952	27.1	9.24	3.49	75.4	66.9	II	bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, small granular opacity, GGO	PSL

M: male, F: female, NC: nasal cannula, N/D: not described, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, CT: computed tomography, GGO: ground-glass opacity, PSL: prednisolone.

症例のように呼吸器病変の急速な進行がみられた。CTでは全例に肺野病変を認め、すりガラス影を伴う症例も多かった。肺へのGaの集積は、肉芽腫や炎症細胞数に基づくサルコイドーシスの病理学的活動性と関連する¹⁰⁾。さらに、Gaの集積の程度はBALFリンパ球数とも相関し¹¹⁾、これらは肺活量の低下などの予後予測因子となる¹²⁾。肺へのGaの集積は肺胞マクロファージの活性化を反映することから、高度な肺胞マクロファージの活性化がリンパ球性胞隔炎を引き起こし、低酸素血症の進行につながったと考えた。

Gaシンチ所見以外の特徴として、本症例では血清KL-6値が著明高値であり、negative heart signを示す他の症例でも比較的高値であった。KL-6値は肺へのGaの集積と同様にBALFリンパ球数との相関を示す¹³⁾¹⁴⁾。抗KL-6抗体による免疫染色では肉芽腫は染色されず、増生したII型肺胞上皮細胞が染色されることから、血清KL-6値は肉芽腫よりも胞隔炎を反映するという報告もある¹⁵⁾。これらはnegative heart signを呈する肺サルコイドーシスの呼吸器病変の進行が、高度な胞隔炎に由来するものであるという考えに合致する。

肺サルコイドーシスの治療開始時期は肺野病変や肺機能障害の進行が目安となるが明確な基準はない⁴⁾。本症例では入院後約2週間無治療で経過観察した。その理由として、①呼吸器症状を認めたが、呼吸不全には至らなかったこと、②肺野病変が存在し呼吸器症状を伴っていても、無治療で自然軽快した症例報告があること⁹⁾、③血清KL-6値が著明高値であり、過敏性肺炎の可能性も考え入院による抗原隔離での症状改善を確認する目的もあったこと、が挙げられる。また、再燃時は初診時よりも自覚症状が軽度であり、肺機能検査でも肺活量の減少や拡散能低下の程度が少ないことから、治療開始時の半量でステロイドを再開した。

Negative heart signを示し、急速に呼吸器病変が悪化した肺サルコイドーシスの症例を経験した。Negative heart signを呈する肺サルコイドーシスでは、高度な肺胞マクロファージの活性化とリンパ球性胞隔炎が生じており、急速な呼吸器病変の悪化を認めると考えられた。

謝辞：本症例の診療にあたりご指導いただきました。東北大学名誉教授 一ノ瀬正和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申告なし。

引用文献

- 1) Morimoto T, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
- 2) Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- 3) Cooke SG, et al. Pulmonary uptake in 67-gallium citrate scintigraphy-the 'negative heart' sign. *Postgrad Med J* 1989; 65: 885-91.
- 4) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 サルコイドーシス診療の手引き作成委員会. サルコイドーシス診療の手引き 2018. 2018.
- 5) 田中明日香, 他. ステロイド治療によって間質性陰影とKL-6値の改善を認めた多臓器病変を有するサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 915-9.
- 6) 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. *日サルコイドーシス会誌* 2002; 22: 57-63.
- 7) Yakushiji Y, et al. "A girdle-like tightening sensation" misapprehended as abdominal splanchnopathy in a sarcoidosis patient. *Intern Med* 2005; 44: 647-52.
- 8) 廣重滋夫, 他. 汎小葉性モザイク状のすりガラス状陰影を呈したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 212-7.
- 9) 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会誌* 2009; 29: 55-61.
- 10) Niden AH, et al. ⁶⁷Gallium citrate lung scans in interstitial lung disease. *Chest* 1976; 69: 266-8.
- 11) NIH conference. Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 1981; 94: 73-94.
- 12) Keogh BA, et al. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 256-65.
- 13) Kohno N, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-42.
- 14) 濱田泰伸, 他. 間質性肺炎のマーカーKL-6の有用性. *日胸疾患会誌* 1996; 34: 771-7.
- 15) 近藤りえ子, 他. 肺サルコイドーシスにおける血清KL-6の臨床的意義. *日呼吸会誌* 2001; 39: 823-8.

Abstract**A case of pulmonary sarcoidosis with negative heart sign**

Ayumi Suzuki, Naoya Fujino, Taizou Hirano, Koji Murakami,
Tsutomu Tamada and Hisatoshi Sugiura

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

A 39-year-old man presented with dyspnea on exertion and dry cough for three months. Chest computed tomography showed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, multiple small granular opacities and areas of ground-glass opacity. Gallium-67 scintigraphy showed diffuse pulmonary uptake greater than the uptake seen over the cardiac area and produced a 'negative heart' sign. Bronchoalveolar lavage fluid showed an increase in the percentage of lymphocytes and CD4/CD8 ratio. Histological examination of a transbronchial lung biopsy specimen showed epithelioid cell granulomas. We diagnosed this as pulmonary sarcoidosis and followed up without treatment. The clinical symptoms, radiological findings and restrictive impairment on pulmonary function test worsened after two weeks and were improved by steroid treatment. The negative heart sign was considered to be a characteristic finding of pulmonary sarcoidosis with rapidly progressive respiratory disease.