

●症 例

男性に発症した Löfgren 症候群の 1 例：Löfgren 症候群における性差

児玉 秀治 吉田 正道 伊藤 稔之
後藤 広樹 寺島 俊和 藤原 篤司

要旨：46歳男性。発熱と関節痛，末梢神経障害の精査加療目的に当科を紹介受診した。両側肺門リンパ節腫大あり，超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）を施行したところ，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。関節痛を伴うが結節性紅斑はなく，Löfgren 症候群 variant form および small fiber neuropathy と診断した。Löfgren 症候群は，北欧ではサルコイドーシスの20～30%を占め，約70%が女性である。医学中央雑誌で検索した限り，わが国の報告例は37例で男性は8例と少ない。本例も含め集計した結果，結節性紅斑を伴わない variant form や発熱を伴うことが男性の特徴と考えられた。

キーワード：Löfgren 症候群，急性サルコイドーシス，Variant form，神経サルコイドーシス，Small fiber neuropathy (SFN)
Löfgren's syndrome, Acute sarcoidosis, Neurosarcoidosis

緒 言

Löfgren 症候群は北欧ではサルコイドーシスの20～30%にみられ，比較的多い疾患とされている¹⁾。しかしわが国においては報告例が少なく，男性例に限ればさらに少ない。Löfgren 症候群は両側肺門リンパ節腫大（bilateral hilar lymphadenopathy：BHL），結節性紅斑，多関節痛を3徴とするが，すべて揃わない variant form もしばしば散見される。今回我々は，男性に発症した結節性紅斑を伴わない Löfgren 症候群（variant form）を経験したので報告する。

症 例

患者：46歳，男性。

主訴：発熱，多発関節痛，後頸部痛，四肢のしびれ。

既往歴：なし。

嗜好歴：喫煙歴；1日10本を4年間。飲酒歴；なし。

現病歴：20XX年2月27日からの発熱と関節痛のため，近医を受診した。解熱薬等が処方されたが改善せず，3月3日に総合病院を受診した。同院で精査のため胸部CT

撮影され，縦隔および肺門リンパ節腫大を認めた。38℃台の発熱を伴っており，悪性リンパ腫等も疑われ，3月23日に精査加療目的に当科紹介受診となった。

現症：身長172cm，体重53kg，意識清明，体温37.4℃，呼吸数18回/分，脈拍74回/分，血圧135/81mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気吸入下）。心音および呼吸音に異常なし。表在リンパ節の腫大なし。皮疹なし。その他，身体所見に特記すべきことなし。手指も含めた四肢（手関節・肘関節・肩関節・膝関節）の関節痛あり，圧痛を伴うが発赤や腫脹は認めず。Glove and stocking型の軽度の四肢のしびれと後頸部痛の自覚あり。振動覚や温痛覚に明らかな異常はなく，自律神経症状も認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査では軽度の炎症反応と可溶性インターロイキン2受容体の上昇を認めた。アンジオテンシン転換酵素の上昇はなく，リウマトイド因子やウイルス検査も陰性だった。髄液検査では軽度の蛋白上昇と糖低下，単核球優位の細胞数の増加を認めた。

画像所見：胸部単純X線写真で両側肺門陰影の拡大を認めた（Fig. 1a）。胸部造影CTで両側肺門リンパ節および縦隔リンパ節腫大，両肺に散在する小粒状影を認めた（Fig. 1b）。⁶⁷Ga シンチグラフィでは両側肺門リンパ節や縦隔リンパ節への集積があり，両側耳下腺および涙腺へ集積したいわゆる“パンダ徴候”を認めた（Fig. 2）。

臨床経過：入院2日目に縦隔リンパ節に対して超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-

連絡先：児玉 秀治

〒510-8561 三重県四日市市大字日永5450-132

三重県立総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: shuuji-kodama@mie-gmc.jp)

(Received 19 Feb 2021/Accepted 25 Oct 2021)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Cerebrospinal fluid	
WBC	4,500/ μ L	Procalcitonin	0.081 ng/mL	Cell	17/ μ L
Neu	73%	ACE	15.5 U/L	Poly	0%
Lymph	15%	sIL-2R	1,420 U/mL	Mono	100%
Mono	10%	IgG	1,172 mg/dL	RBC	0/ μ L
Eos	2%	IgG4	40.7 mg/dL	TP	68 mg/dL
Baso	0%	IgA	208 mg/dL	Glu	50 mg/dL
Hb	14.2 g/dL	IgM	55 mg/dL	Cl	123 mmol/L
Plt	27.2×10^4 / μ L	IgE	226 IU/mL		
		T-SPOT.TB	(-)		
		RF	6 IU/mL		
Biochemistry		ANA	<40 \times		
TP	6.9 g/dL	Anti-CCP	<0.6 U/mL		
Alb	3.8 g/dL	KL-6	185 U/mL		
AST	21 U/L	SP-D	84.7 ng/mL		
ALT	40 U/L	HBV	(-)		
LDH	171 U/L	HCV	(-)		
Na	138 mmol/L	HIV	(-)		
K	4.5 mmol/L				
Cl	101 mmol/L				
Ca	9.7 mg/dL				
BUN	19.8 mg/dL				
Cre	0.7 mg/dL				
Glu	119 mg/dL				
CRP	0.8 mg/dL				

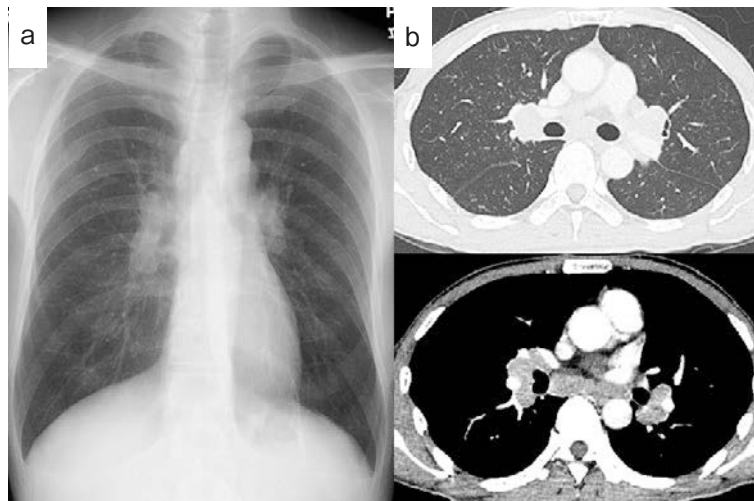


Fig. 1 Imaging findings. (a) Chest X-ray. Enlargement of bilateral hilar shadows. (b) Small granular shadows scattered on both lungs. Bilateral hilar lymphadenopathy on contrast-enhanced CT.

guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) を施行. 生検検体 (Fig. 3) 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. 両側性に手関節や肘・肩・膝関節に多発関節痛があり, 関節単純X線写真では骨破壊を認めなかった. 両側性ではあるが大関節主体でリウマトイド因子は正常, 可動域制限も認められなかったことから, サルコイドーシスに伴う関節炎に矛

盾しなかった. 皮膚に明確な異常を認めておらず, 眼に関してもぶどう膜炎は認められなかった. 上記所見が発熱を伴う急性の経過で起こっていることから, Löfgren 症候群の variant form と診断した. また, 後頸部痛および末梢神経障害と考える四肢の感覚障害を伴っていたため, 髄液試験穿刺を実施した. 髄液所見は軽度の蛋白上昇, 糖低下, 単核球優位の細胞数増加を認め, 脊髄サル

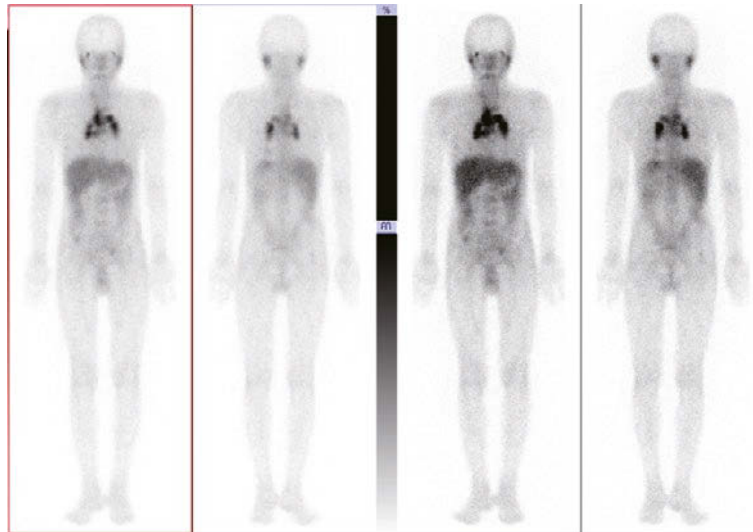


Fig. 2 Accumulation in mediastinal and hilar lymph nodes. Accumulation in the parotid gland and lacrimal gland (panda sign).

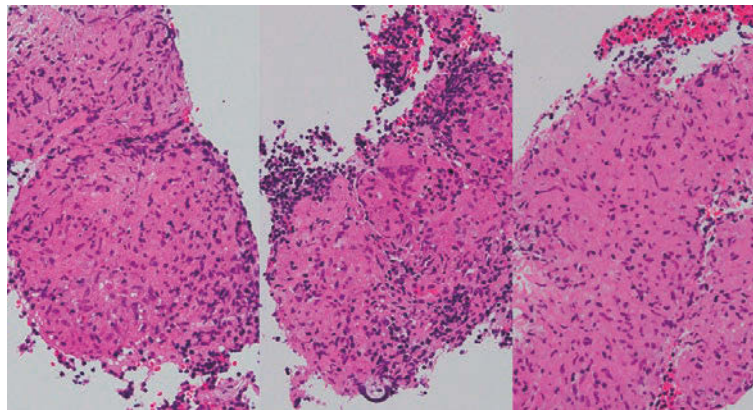


Fig. 3 Non-caseating epithelioid cell granulomas.

コイドーシスに矛盾しない結果だった。頭部MRIで明確な中枢神経病変は認められず、神経伝導検査では正中神経と尺骨神経および腓骨神経のF波が軽度遅延していたのみで、頸椎症や脊柱管狭窄症でも矛盾しない非特異的な結果だった。しかし、glove and stocking型の感覚障害があり、症状から末梢神経型の神経サルコイドーシスが考えられた。発熱に伴う食欲低下や体重減少が進んでいたことや神経サルコイドーシスが疑われたことから、入院12日目からプレドニゾロン (prednisolone) 25mg/日 (0.5mg/kg/日) でのステロイド治療を開始した。ステロイド開始後の5日目には末梢神経障害を含む自覚症状の著明な改善が得られ、入院26日目 (4月17日) に退院とした。ステロイドは外来で漸減し、治療開始1ヶ月後の胸部CTで肺野の小粒状影やリンパ節の縮小が確認できた。約8ヶ月の治療期間で終了し、現在再発なく経過している。

考 察

Löfgren症候群は1952年にLöfgrenが報告した、BHL、結節性紅斑、多関節痛を3徴とする急性型のサルコイドーシスである²⁾。Löfgren症候群は人種差や地域差が大きい¹⁾とされており、北欧ではサルコイドーシスの20~30%に認められるが、わが国では医学中央雑誌で検索し得た限り、37例の報告にとどまる (Table 2)。予後良好な疾患であり欧米では無治療ないしは非ステロイド性抗炎症薬で自然軽快する場合が多いとされている³⁾が、わが国の報告例では発熱、眼症状、胸部Ⅱ期病変、呼吸器症状を伴う例が多く、ステロイド治療を要した例が多い⁴⁾。本例は発熱を伴うLöfgren症候群で、消耗傾向が認められたことから、ステロイド治療を検討した。後頸部痛と軽度ではあるが末梢神経障害が認められ、神経サルコイドーシスの合併も示唆された。神経伝導検査は非特異的

Table 2 Löfgren's syndrome reported in Japan

No.	Age	Sex	Triad*	Fever	Steroid use	ACE (U/L)	HLA-DR12	Reference
1	23	F	C	+	-	25.4	ND	8
2	26	F	C	+	+	17.2	+	8
3	49	F	C	-	-	17.8	-	8
4	26	F	C	-	ND	ND	ND	8
5	52	F	C	+	+	17.4	-	8
6	30	F	C	-	+	36.4	+	8
7	27	M	C	+	+	32.2	+	8
8	28	F	C	+	+	ND	ND	13
9	26	F	C	-	+	23.6	+	8
10	35	F	C	-	-	19	ND	8
11	28	F	C	+	+	15	-	8
12	52	F	C	+	-	23	ND	12
13	34	F	C	+	ND	ND	ND	14
14	65	F	C	-	+	38.1	ND	8
15	67	F	C	+	-	ND	ND	15
16	51	F	C	+	-	20.1	-	8
17	60	F	C	+	-	11.9	ND	12
18	30	M	C	+	+	16.9	ND	16
19	42	F	C	+	+	20.6	ND	12
20	32	M	C	+	+	36.8	ND	12
21	49	F	C	-	-	25.2	ND	12
22	34	F	C	-	-	17.5	+	12
23	50s	F	C	+	+	14.4	+	12
24	24	F	C	-	-	11.3	ND	17
25	62	F	C	+	+	ND	ND	18
26	30s	F	C	+	-	ND	ND	12
27	51	M	V	+	+	21.6	ND	8
28	34	F	V	+	+	9.7	ND	8
29	31	F	V	+	+	17.5	ND	8
30	25	M	V	+	+	16.2	ND	8
31	22	M	V	+	-	22.3	+	8
32	33	M	V	+	-	36.2	-	8
33	55	F	V	+	+	14.5	-	8
34	38	F	V	+	+	29.1	+	12
35	32	F	C	+	-	15.6	ND	19
36	62	F	C	-	-	25.8	ND	20
37	32	M	C	+	+	59.4	ND	12
38	46	M	V	+	+	15.5	-	Our case

*Triad: bilateral hilar lymphadenopathy, erythema nodosum, polyarthralgia.

M: male, F: female, C: complete, V: variant form without erythema nodosum, ND: no data.

な結果であり頸椎症など頸部局所の問題だった可能性があるが、glove and stocking型の四肢の感覚障害は神経サルコイドーシスによる多発神経炎の症状が考えられた。神経サルコイドーシスでは、末梢神経のなかでも細い線維が障害され、電気生理学的検査で評価できないsmall fiber neuropathy (SFN)が存在する⁵⁾。このため組織での確定診断はついていないが「サルコイドーシス診療の手引き」⁶⁾を参照し、末梢神経型神経サルコイドーシスの臨床診断群と判断した。また後頸部痛と髄液所見は脊髄サルコイドーシスに矛盾しない結果だった。ただ、脊髄サルコイドーシスの髄液所見は一定の結論が出ておらず⁶⁾、

本例では脊髄MRIやFDG-PETが実施できていないことから非特異的な所見の可能性もある。結果的に、ステロイド治療開始後速やかに各症状が改善しており、治療経過からも神経サルコイドーシスに矛盾しなかった。我々が検索し得た限りでは、Löfgren症候群に神経サルコイドーシスを合併した報告はない。しかし過去の報告から、皮膚・リンパ節・肺病変以外にも、眼や心臓・筋肉病変をLöfgren症候群に合併した例⁴⁾も存在しており、Löfgren症候群のサルコイドーシス病変も考慮し治療を検討する必要がある。

また、本例のような3徴がすべて揃わないLöfgren症候

群 (variant form) はしばしば報告されている。特に Caplan ら⁷⁾ は結節性紅斑を伴わない Löfgren 症候群 variant form の19例 (うち自験例10例) をまとめた結果、平均年齢は34歳で19例中15例 (79%) が男性だったと報告している。報告によって差はあるが、Löfgren 症候群は平均年齢37~41歳で女性に多い (75~88%) とされている¹⁾⁴⁾⁸⁾。Grunewald ら⁹⁾ は急性発症型のサルコイドーシス150例のうち結節性紅斑を合併した87例中58例 (67%) が女性である一方で、結節性紅斑を合併しなかった63例中46例 (73%) が男性だったと報告している。

わが国ではこれまでに Löfgren 症候群が37例報告されており (Table 2)、本例を含めた38例で集計した結果、平均年齢が39.3歳で女性が29例 (76.3%) を占め、海外での報告と同様であった。男女別で比較したところ、女性の Löfgren 症候群で結節性紅斑を伴わない variant form は29例中4例 (13.8%) だったのに対し、男性においては結節性紅斑を伴わない variant form が9例中5例 (55.6%) と圧倒的に多く、本例もこれに該当する。他にわが国の報告例において、女性例の29例中19例 (65.5%) に発熱を認めたのに対し、男性例では9例中全例 (100%) で発熱を伴っており、女性と比べて発熱の頻度が高いことも特徴と考えられる。

Löfgren 症候群には遺伝子素因が存在することが知られている。わが国では、海外において疾患発症と関連しているとされている遺伝子素因 (HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR17) が検出された報告はない。その一方、わが国において15例のうち8例 (約53.3%) でHLA-DR12が検出されている (Table 2)。わが国におけるHLA-DR12の遺伝子頻度 (5.6%)¹⁰⁾ と比較して高いため関連性が示唆されている¹¹⁾ が、本例においてHLA-DR12は発現していなかった。

男性に発症したLöfgren症候群 (variant form) を報告した。ステロイド治療で軽快し、再発なく経過している。Löfgren症候群は女性に多い疾患であるが、男性例の特徴としては結節性紅斑を伴わない variant form で発熱を伴う頻度が高いことだと考えられる。

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) Mañá J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *AM J Med* 1999; 107: 240-5.
- 2) Löfgren S, et al. The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142: 259-64.
- 3) Löfgren S, et al. The bilateral hilar lymphoma syn-

drome: a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142: 265-73.

- 4) 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肉芽腫会誌* 2013; 33: 91-6.
- 5) 池田洋一郎, 他. 小径線維ニューロパシー (small fiber neuropathy) を認めたサルコイドーシスの2症例. *サルコイドーシス* 2004; 24: 65-9.
- 6) 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* 2020. 4-5) 神経・筋病変. 2021.
- 7) Caplan HI, et al. Periarticular inflammation, bilateral hilar adenopathy and a sarcoid reaction. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 101-11.
- 8) 矢野利章, 他. 発熱を伴った急性サルコイドーシスの1例. *気管支学* 2014; 36: 504-8.
- 9) Grunewald J, et al. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 40-4.
- 10) 赤座達也. 日本人のHLA —HLA頻度についての一考察—. *MHC* 1998; 5: 18-22.
- 11) Ishimatsu Y, et al. A Japanese patient with Löfgren's syndrome with an HLA-DR12 allele and review of literature on Japanese patients. *Tohoku J Exp Med* 2014; 234: 137-41.
- 12) 田村賢太郎, 他. 本邦で希少なLöfgren症候群の1例. *気管支学* 2020; 42: 517-23.
- 13) 山口朋禎, 他. 刺青後に発症したレフグレン症候群の一例. *サルコイドーシス* 2006; 26 (suppl): 39.
- 14) 高野香菜子, 他. EBUS-TBNAが診断に有用だったLöfgren症候群の1例. *気管支学* 2010; 32: 549.
- 15) 秋山達也, 他. 急性に発熱, 紅斑, 関節痛を呈したサルコイドーシスの1例. *長野赤十字病医誌* 2012; 26: 101.
- 16) 小泉佑太, 他. Löfgren症候群にI型糖尿病を合併した1例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2012; 32 (suppl): 53.
- 17) 若林宏樹, 他. 急性の多発関節痛と胸部多発腫瘍影を主訴に来院したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2016; 5 (suppl): 198.
- 18) 橋本卓也, 他. 急性型サルコイドーシスの一症例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2018; 38: 105.
- 19) 本多 皓, 他. サルコイドーシス患者に生じた結節性紅斑—Löfgren症候群—. *皮膚診療* 2020; 42: 318-22.
- 20) Uchida T, et al. A case of Löfgren's syndrome evaluated by imaging modalities: musculoskeletal ultrasound, MRI and PET-CT. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020; 4: 126-30.

Abstract**Löfgren's syndrome occurring in a male patient: a brief review
of sex-specific differences in Löfgren's syndrome**

Shuji Kodama, Masamichi Yoshida, Toshiyuki Ito, Hiroki Goto,
Toshikazu Terashima and Atsushi Fujiwara

Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center

The patient was a 46-year-old man who had consulted a physician for pyrexia and arthralgia. As he developed neuropathy, he was referred to our department for detailed examination to facilitate a definitive diagnosis and treatment. Enlarged mediastinal and hilar lymph nodes were noted, and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) was performed. Biopsy revealed the presence of a non-caseating epithelioid cell granulomas, leading to a diagnosis of sarcoidosis. Finally, the patient was diagnosed with Löfgren's syndrome (variant form) because he presented with arthralgia, but not erythema nodosum, and we diagnosed the neuropathy as small fiber neuropathy.

Löfgren's syndrome accounts for 20%–30% of sarcoidosis cases in Scandinavia, and approximately 70% of the patients are female. A literature search using the Japan Medical Abstracts Society's Ichushi revealed that only eight of the 37 patients with Löfgren's syndrome in Japan were male. The findings of this case and previously reported cases suggest that male patients commonly present with a variant form of Löfgren's syndrome without erythema nodosum and with pyrexia.