

## ●症 例

## Löfgren 症候群を発症した男性の2例

丸山 智也<sup>a</sup> 石黒 卓<sup>a</sup> 磯野 泰輔<sup>a</sup> 清水 禎彦<sup>b</sup>

要旨：症例1は44歳，男性．発熱，多関節痛，縦隔・肺門リンパ節腫大と多発肺結節のため受診した．外科的肺生検で類上皮細胞肉芽腫を認め，Löfgren症候群（不全型）と診断した．症例2は34歳，男性．発熱，多関節痛，結節性紅斑，多発肺結節と縦隔・肺門リンパ節腫大を認め，外科的肺生検で類上皮細胞肉芽腫を認めため，Löfgren症候群と診断した．わが国でLöfgren症候群は稀と考えられており，報告する．

キーワード：Löfgren症候群，サルコイドーシス，男性，関節痛，結節性紅斑

Löfgren's syndrome (LS), Sarcoidosis, Male, Arthralgia, Erythema nodosum (EN)

## 緒 言

サルコイドーシスは多臓器に類上皮細胞肉芽腫の形成を認め，一般的に慢性の経過をたどるが，稀に急性経過で発熱や皮疹，関節痛などの症状を伴うことがあり，Löfgren症候群（LS）と呼ばれている．我々が調べた限り，わが国のLSは自験例を含め40例しか報告されていない．今回我々はLSを発症した男性2例を経験した．国内の既報と併せて報告する．

## 症 例

## 【症例1】

患者：44歳，男性．

主訴：発熱，咳嗽，関節痛．

既往歴：うつ病．

生活歴：喫煙は20本/日（20歳から）．機会飲酒．

職業歴・粉塵曝露歴：無職．粉塵曝露なし．

現病歴：20XX年5月中旬から微熱を認めた．自宅で経過をみていたが，5月下旬に38℃台の発熱と咳嗽が出現したため近医を受診した．胸部CTで両肺野に多発する結節影を認めたため当センターを紹介受診，精査加療目的に入院した．

入院時現症：体温38.5℃，血圧114/76mmHg，心拍数129回/min，呼吸数18回/min，SpO<sub>2</sub>96%（室内気），表

在リンパ節を触知しなかった．心音は純・整，肺音は清で副雑音を聴取しなかった．皮疹を認めなかったが，両手関節，肘関節，肩関節に圧痛を認めた．

検査所見：血液検査では，白血球9,800/μL（好中球81.0%，好酸球0.9%，リンパ球11.1%），CRP17.97mg/dLと高値であった．自己抗体は調べた範囲ですべて陰性だった．sIL-2R2,310U/mL，ACE31.7IU/L（基準値：7.7～29.4），リゾチーム13.1μg/mL（基準値：4.2～11.5）と高値，クオンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールド（QFT）は陰性だった．胸部X線では，両側上肺野優位に淡い粒状影を認めた（Fig. 1a）．胸部CTでは，両肺野びまん性，上葉優位に多発する粒状影，結節影と，肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めた（Fig. 1b, 1c）．ガリウムシンチグラフィでは，両肺野と肺門・縦隔リンパ節，両側耳下腺に集積の亢進を認めた．

臨床経過：入院後，抗菌薬〔ピペラシリン/タゾバクタム（piperacillin/tazobactam：PIPC/TAZ），アジスロマイシン（azithromycin：AZM）〕を投与したが，38℃以上の高熱が持続した．身体所見，自己抗体の結果からは膠原病の可能性は低く，また新規薬剤やワクチン接種歴はなかった．肺病変の精査目的に，第4病日に気管支鏡検査を行った．右S<sup>5</sup>の気管支肺胞洗浄液〔回収率29.3%（44/150mL）〕は，細胞数2.1×10<sup>4</sup>/mL，好中球32.8%，リンパ球6.5%，マクロファージ59.4%，好酸球1.3%，CD4/CD8比2.5，培養（一般細菌・抗酸菌）は陰性であった．クライオバイオプシー（右S<sup>8</sup>）では，一部に肉芽腫の形成を認めたが，組織学的診断には至らなかった．第9病日に外科的肺生検を施行し，呼吸細気管支や細小動脈周囲結合織，小葉間隔壁，胸膜に類上皮細胞肉芽腫を認めた（Fig. 1d）．チール・ネールゼン染色，グロコット染色は陰性であった．臨床症状や組織所見から，LS不全

連絡先：丸山 智也

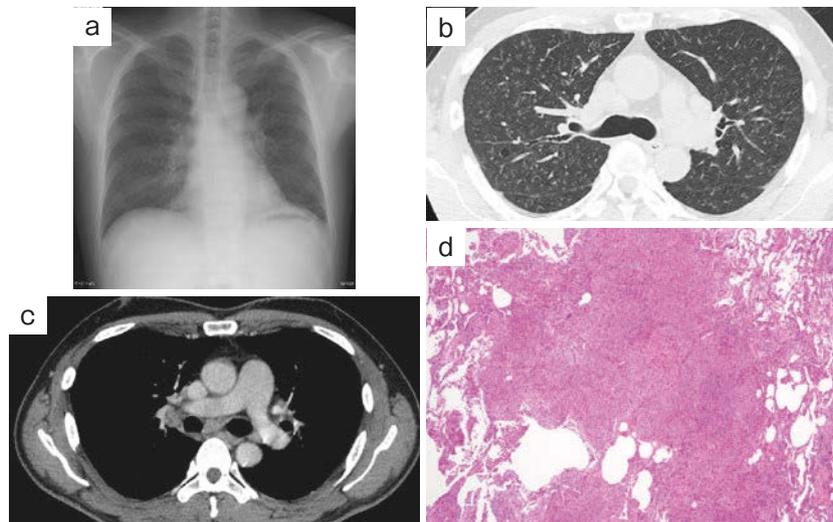
〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

<sup>a</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>b</sup>同 病理診断科

(E-mail: tmaruyama@jikei.ac.jp)

(Received 12 Jan 2024/ Accepted 27 Feb 2024)



**Fig. 1** Imaging and pathological findings. (a) Chest X-ray of case 1 on admission. Micronodular opacities were seen in both lung fields. (b, c) Chest computed tomography of case 1 on admission. Multiple nodules were seen in both lung fields, and hilar and mediastinal lymphadenopathy was found. (d) Pathological feature of surgical biopsy specimen in case 1 (right upper lobe). Epithelioid cell granulomas were found in respiratory bronchioles, connective tissue of small vessels, interlobular septa, and pleura.

型と診断した。第6病日より解熱傾向となり、第15病日以降は発熱を認めず関節痛も改善し、第22病日に退院した。退院後に眼科受診し、ぶどう膜炎の所見は認めなかった。退院1ヶ月後のCTでは、両肺野の粒状影、結節影や縦隔・肺門のリンパ節腫大は改善した。

#### 【症例2】

患者：34歳，男性。

主訴：腰痛，膝関節痛，足関節の発赤，発熱。

既往歴：特記すべき事項なし。

常用薬：なし。新規薬剤やサプリメント，ワクチン接種なし。

生活歴：喫煙は10本/日（20歳から）。機会飲酒。

職業歴・粉塵曝露歴：半導体工場に勤務。粉塵曝露の機会あり。

現病歴：20XX年4月末より腰痛，両膝関節痛を自覚し，その後，両足関節の発赤と発熱を認めたため，近医を受診した。皮膚所見は結節性紅斑と診断されたが，原因疾患は明らかにならず，その後発熱と関節症状は自然軽快した。眼科診察では，ぶどう膜炎を認めなかった。経過中に胸部CTを施行したところ両肺の結節と縦隔リンパ節の腫大を認め，ガリウムシンチグラフィでは肺門リンパ節への集積亢進を認めた。精査目的に5月に当センターを紹介受診した。

初診時現症：体温35.6℃，血圧137/100mmHg，心拍数82回/min，SpO<sub>2</sub>99%（室内気）。表在リンパ節を触知

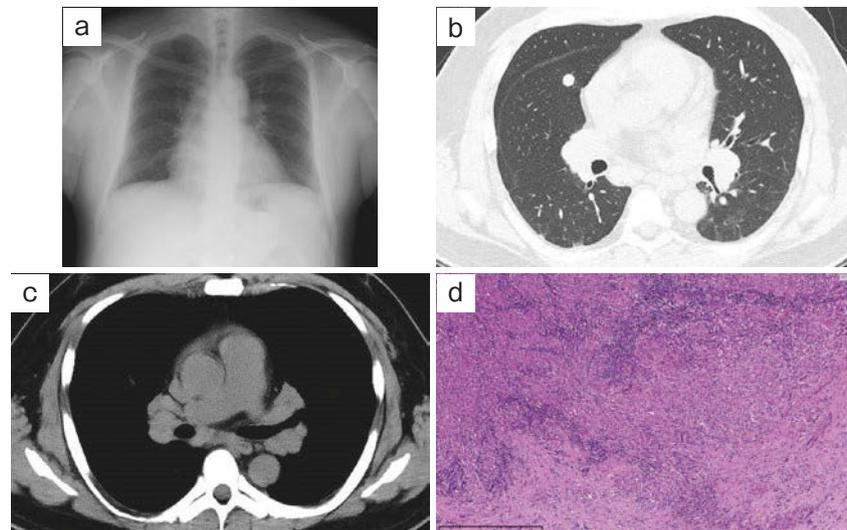
しなかった。心音は純・整，肺音は清で副雑音を聴取しなかった。両足関節の発赤や関節痛は消退していた。

検査所見：血液検査では，ヘモグロビン8.2g/dLと貧血を認めた。CRP 5.24mg/dLと高値であった。自己抗体は調べた範囲ですべて陰性，ACE 12.0IU/L，リゾチーム7.9μg/mLと基準範囲内であった。QFTは陰性であった。胸部X線では，両側肺門リンパ節の腫大を認めた（Fig. 2a）。胸部CTでは，右中葉や左上葉に類円形の結節，さらに，縦隔・肺門リンパ節の腫大を認めた（Fig. 2b, 2c）。

臨床経過：前医での精査では膠原病をはじめ特定の疾患の診断に至らず，当センターで肺病変の精査を行った。気管支鏡検査を行い，右S<sup>5</sup>の気管支肺胞洗浄液〔回収率54.7%（82/150mL）〕は細胞数3.1×10<sup>4</sup>/mL，好中球1.4%，リンパ球34.4%，マクロファージ64.1%，好酸球0.1%，CD4/CD8比2.0，培養（一般細菌・抗酸菌）陰性であった。右S<sup>2</sup>とS<sup>3</sup>で経気管支肺生検を施行したが，特異的な所見は得られなかった。左肺結節の外科的肺生検を施行し，結節内に類上皮細胞肉芽腫を認めた（Fig. 2d）。チール・ネールゼン染色，グロコット染色は陰性であった。関節症状，結節性紅斑，縦隔・肺門リンパ節腫大ならびに肉芽腫形成の所見よりLSと診断した。以降，自覚症状や画像所見の悪化はなく，貧血やCRP高値も改善した。

#### 考 察

急性発症のサルコイドーシスにはLSとHeerfordt症候群があり，前者は多発関節炎，結節性紅斑，両側肺門リ



**Fig. 2** Imaging and pathological findings. (a) Chest X-ray of case 2 on admission. Bilateral hilar lymphadenopathy was found. (b, c) Chest computed tomography of case 2. A well-circumscribed nodule was found in the right middle lobe, and hilar lymphadenopathy was detected. (d) Pathological feature of surgical biopsy specimen in case 2 (superior segment of a left lower lobe). Epithelioid cell granulomas were found within the lymphatic pathways.

**Table 1** Clinical features of Löfgren's syndrome in Japan and major literature

	Total in Japan	Male	Female	Mañá J, et al. <sup>21)</sup>	Rubio-Rivas M, et al. <sup>22)</sup>
Number of cases	40	12	28	186	309
Age	39 ± 12.9	39 ± 14.3	40 ± 13.1	37 ± 11	39.8 ± 11.7
Male sex	12 (30.0)			29 (15.5)	60 (19.4)
Symptoms					
Arthralgia	38 (95.0)	8 (83.3)	28 (100.0)	127 (68.3)	230 (74.4)
EN	21 (52.5)	4 (33.3)	17 (60.7)	92 (49.5)	261 (84.5)
Fever	32 (80.0)	12 (100.0)	20 (71.4)	70 (37.6)	106 (34.3)
Stage					
0	1 (2.5)	0	1 (3.6)	6 (3.2)	9 (2.9)
I	20 (50.0)	5 (41.7)	15 (53.6)	151 (81.2)	255 (82.5)
II	18 (45.0)	7 (58.3)	11 (39.3)	29 (15.6)	45 (14.6)
III/IV	0	0	0	0	0
Treatment					
Steroid	22 (55.0)	8 (66.7)	14 (50.0)	13 (7.0)	52 (16.8)
NSAIDs	9 (22.5)	1 (8.3)	8 (28.6)	ND	ND
Observation	7 (17.5)	3 (25.0)	4 (14.3)	ND	ND
Outcome					
Improve	38 (95.0)	12 (100.0)	26 (92.9)	181 (97.3)	261 (84.5)
Ocular involvement	8 (20.0)	2 (16.7)	6 (30.0)	10 (5.4)	20 (6.4)
Cardiac involvement	2 (5)	0	2 (7.14)	ND	0

Number (%) or mean ± SD is shown. EN: erythema nodosum, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drug, ND: not determined.

ンパ節腫大<sup>1)</sup>, 後者はぶどう膜炎, 耳下腺腫脹, 顔面神経麻痺, 発熱を主な特徴とする<sup>2)</sup>. これらが完全には揃わない場合は不全型と診断する. 自験例に関しては, 症例1は結節性紅斑を欠いた不全型, 症例2はすべての特徴が揃ったLSと診断した.

LSは欧米ではサルコイドーシスの20~30%と報告されている<sup>3)</sup>が, わが国では自験例を含め40例の報告に留まる. LSの発症機序は明らかになっていないが, 遺伝的要因に加えアクネ菌感染などの外的要因が組み合わさって発症する可能性が想定されている<sup>4)</sup>. 白人ではHLA-B8,

HLA-DR3が発症に関与していると報告されている<sup>5)</sup>が、これらは日本人集団での発現頻度が低く、日本人でLS例が少ない要因の一つと考えられている<sup>6)</sup>。

LSの国内の報告例40例<sup>4)7)~20)</sup>、ならびに欧米の報告例<sup>21)22)</sup>の特徴をTable 1に示す。国内の男性は12例(30.0%)であったが、その半数は2020年以降に報告されている。わが国では男性のLS例が稀と考えられていたが、国外の報告では男性の比率が15.5%<sup>21)</sup>、19.4%<sup>22)</sup>であり、従来考えられていたより男性例が稀ではない可能性がある。

国内例では、3主徴のうち関節痛を認めるものが38例(95.0%)だったが、結節性紅斑の合併は21例(52.5%)と半数程度であり、32例(80.0%)で発熱を認めた。縦隔・肺門リンパ節腫大に加えて肺野病変を有するstage IIの症例は18例(45.0%)であった。一方、欧米の報告では発熱や肺野病変の頻度が低く、わが国と欧米でLSの臨床像に違いがあることが示唆される。

症例1は結節性紅斑を伴わない不全型であった一方、症例2は結節性紅斑も合併しており3主徴が揃っていた。国内例において3主徴が揃うのは男性4/12例(33.3%)、女性17/38例(44.7%)であり、結節性紅斑は男性33.3%、女性60.7%であった。スウェーデンのLS 150例の報告では、結節性紅斑の頻度が男性39%、女性77%と性差がみられた<sup>23)</sup>。わが国の症例数は少ないため、結節性紅斑の性差を有意なものとして捉えることはできない。しかし、欧米では性差がみられており、わが国の男性例でも結節性紅斑を欠いた不全型が多い可能性は考えられる。今後のさらなる症例の蓄積が期待される。

サルコイドーシスの呼吸器以外での代表的な罹患臓器として眼、心臓があり、日本人での頻度はそれぞれ54.8%、23%とされている<sup>24)</sup>。わが国のLS例における頻度は、眼病変は8/40例(20.0%)、心病変は2/40例(5.0%)であり、LSでは全身性サルコイドーシスに特徴的とされる臓器病変を合併しにくい可能性がある。

治療に関しては、国内例の半数以上でステロイドが使用されていたが、非ステロイド性抗炎症剤や経過観察のみでほぼ全例が軽快していた。予後のよい症例が報告されるpublication biasの可能性を否定できないが、LSは予後良好の疾患と考えられた。

LSを発症した男性2例を経験した。わが国ではLS、特に男性例の報告は稀とされてきたが、近年報告が増えてきている。結節性紅斑の有無など、臨床像には性差がある可能性がある。3主徴が揃わない不全型が少なくなると、また、サルコイドーシスに特徴的な眼、心病変を合併しないこともある。典型的な所見が少ない場合にも、LSを鑑別に入れておくことは重要と考えられる。

謝辞：肺病理像についてコメントをくださった当センター

病理診断科 河端美則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) Löfgren S, et al. The bilateral hilar lymphoma syndrome; a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142: 265-73.
- 2) 宗玄圭司, 他. Heerfordt症候群不全型から中枢神経サルコイドーシスに進展した1例. *日サルコイドーシス肉芽腫会誌*. 2006; 26: 45-50.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Hedfors E, et al. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis. *Tissue Antigens* 1983; 22: 200-3.
- 6) Ohta H, et al. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med* 2006; 45: 659-62.
- 7) 後藤明子, 他. 発熱, 多発関節痛を初発症状として発症したサルコイドーシスの2例. *札幌病医誌* 2002; 62: 201-6.
- 8) 中村 敦, 他. 急性の多発関節痛及び結節性紅斑で発症したサルコイドーシス (Löfgren症候群) の一例. *サルコイドーシス* 2003; 23 (suppl): 42.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.

- 14) 若林宏樹, 他. 急性の多発関節痛と胸部多発腫瘤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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 中嶋康貴, 他. 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. 日呼吸会誌 2020; 9: 132-6.
- 18) 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.
- 19) Matsuo T, et al. COVID-19 mRNA vaccine-associated uveitis leading to diagnosis of sarcoidosis: case report and review of literature. J Investig Med High Impact Case Rep 2022; 10: 23247096221086450.
- 20) 児玉秀治, 他. 男性に発症した Löfgren 症候群の1例: Löfgren 症候群における性差. 日呼吸会誌 2022; 11: 25-30.
- 21) Mañá J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med 1999; 107: 240-5.
- 22) Rubio-Rivas M, et al. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. Joint Bone Spine 2020; 87: 141-7.
- 23) Grunewald J, et al. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 40-4.
- 24) Morimoto T, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J 2008; 31: 372-9.

## Abstract

### Two male cases of Löfgren's syndrome

Tomoya Maruyama<sup>a</sup>, Takashi Ishiguro<sup>a</sup>,  
Taisuke Isono<sup>a</sup> and Yoshihiko Shimizu<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular  
and Respiratory Center, Saitama

<sup>b</sup>Department of Pathology, Saitama Cardiovascular  
and Respiratory Center, Saitama

We report two cases of Löfgren's syndrome that occurred in males. Case 1: A 44-year-old man visited our hospital because of fever, cough, and arthralgia. Chest computed tomography (CT) scan showed multiple pulmonary nodules and lymphadenopathy of the hilum and mediastinum. We performed a surgical lung biopsy of the nodules and epithelioid cell granulomas were detected. We diagnosed him with Löfgren's syndrome (incomplete type). His symptoms spontaneously remitted, and the multiple nodules and lymphadenopathies had improved a month after his discharge. Case 2: A 34-year-old man presented to the clinic due to fever, arthralgia, and skin rash. His skin rash was considered as erythema nodosum, and his chest CT scan showed multiple nodules in both lung fields and lymphadenopathy of the hilum and mediastinum. He was referred to our hospital for further examination and treatment. We performed a surgical lung biopsy, and epithelioid cell granulomas were detected. We diagnosed him with Löfgren's syndrome and his symptoms healed naturally without any medication. In Japan, only a few cases of Löfgren's syndrome have been reported, especially in males. However, case reports of Löfgren's syndrome in males have increased in recent years. There are many variations of Löfgren's syndrome, and they may lack the ocular or cardiac involvement which are characteristic features of sarcoidosis. Therefore, we should carefully consider Löfgren's syndrome as a differential diagnosis even if there are few typical clinical findings.