

## ●症 例

## 巨大脾腫および汎血球減少を合併し脾臓摘出術を施行した

## サルコイドーシスの1例

福崎 幸治 井上 純人 野間未知多  
阿部 修一 柴田 陽光 久保田 功

要旨：症例は44歳女性。9年前よりサルコイドーシス（サ症）の診断を受け、経過観察中であった。健診で貧血を指摘され、前医での精査で脾腫と血小板減少を指摘されていた。その4ヶ月後より微熱、咳嗽があり前医を受診したところ汎血球減少が認められたため、当院へ紹介となった。骨髓穿刺では血液疾患を認めず、サ症に伴う巨大脾腫および脾機能亢進に伴う汎血球減少と考えられ、巨大脾腫は破裂の危険性が高いと想定された。血小板減少が著しく血小板輸血でも回復がみられなかったために、一時的にステロイド治療を行った後に脾臓摘出術を行った。その後汎血球減少は改善した。摘出された脾臓からは、サ症による肉芽腫様病変を認めた。サ症は脾腫を合併する例も報告されているが、脾機能亢進を伴うような例はまれとされている。本症例のような病態に対しては、短期間ステロイド治療および脾臓摘出術は考慮されるべきである。

キーワード：サルコイドーシス，脾腫，汎血球減少

Sarcoidosis, Splenomegaly, Pancytopenia

## 緒 言

サルコイドーシス（サ症）は、組織学的に非乾酪性肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性疾患である。発症臓器は肺をはじめとして、眼、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、皮膚、リンパ節などさまざまである。サ症に脾腫を合併する例の報告は散見されるが、脾機能亢進を伴う例はまれとされている<sup>1)~3)</sup>。今回我々は、サ症の経過中、巨大脾腫および汎血球減少を伴ったがステロイド治療および脾臓摘出術にて汎血球減少が改善した1例を経験したので、報告する。

## 症 例

患者：44歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽。

既往歴：8歳時に虫垂炎，28歳時に顎下腺良性腫瘍，41歳時に白内障で手術。

家族歴：父が心筋梗塞，母が糖尿病，兄がサ症。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

現病歴：9年前に検診で胸部異常陰影を指摘され、他医で気管支鏡検査を施行し、経気管支肺生検で組織学的にサ症と診断された。ぶどう膜炎を合併していたため、眼症状に対してプレドニゾロン（prednisolone：PSL）の内服治療を一時的に行った。その後前医で経過観察を受けていた。入院4ヶ月前に受診した健診で、便潜血陽性と血液検査で白血球数2,700/ $\mu$ l、ヘモグロビン9.8g/dlと白血球減少および貧血を指摘された。入院2ヶ月前に近医で上下部消化管内視鏡検査および腹部超音波検査を施行したところ、慢性胃炎と脾腫を認めた。また同院での血液検査で血小板数80,000/ $\mu$ lと血小板減少を認めたため、前医の血液内科へ紹介となった。骨髓穿刺を行う予定となっていたが、入院前日より37℃台の発熱、咳嗽が出現し前医を受診したところ、脾腫の進行と血液データ上汎血球減少を認めたため入院となった。同院で骨髓穿刺を行ったが、明らかな造血能の低下は認めず、部分的に反応性と思われるsmall lymphoid cell clusterを認めるのみで、血液疾患を認めなかった。汎血球減少の精査および加療のため当院へ紹介入院となった。

現症：身長165.4cm，体重49.8kg，BMI18.2kg/m<sup>2</sup>，意識清明，血圧104/56mmHg，脈拍76/min・整，体温36.8℃，左側頸部に小指頭大のリンパ節を2個触知した。胸部聴診上心雑音を聴取せず，両下肺野で吸気時にfine

連絡先：井上 純人

〒990-9585 山形市飯田西2-2-2

山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科）講座

(E-mail: sinoue@med.id.yamagata-u.ac.jp)

(Received 7 Nov 2011/Accepted 19 Jan 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

TP	8.7 g/dl	WBC	1,450/ $\mu$ l	Fe	46 $\mu$ g/dl
Alb	3.3 g/dl	Neut	24%	UIBC	374 $\mu$ g/dl
AST	37 IU/L	Lymph	35.9%	TIBC	420 $\mu$ g/dl
ALT	20 IU/L	Mono	28.3%	Ferritin	22.2 ng/dl
LDH	222 IU/L	Eosino	9%	CRP	0.25 mg/dl
ALP	950 IU/L	Baso	2.8%	D-D	1.18 $\mu$ g/ml
ChE	247 IU/L	RBC	$425 \times 10^4$ / $\mu$ l	PT	12.5
$\gamma$ -GTP	128 IU/L	Hb	11 g/dl	PT %	93%
BUN	8 mg/dl	Ht	35.6%	PT-INR	1.05
CREA	0.46 mg/dl	MCV	83.8 fl	APTT	35.1
Na	139 mEq/L	MCH	25.9 pg	APTT %	73.8%
K	3.9 mEq/L	MCHC	30.9%	ACE	29.5 U/L
Cl	104 mEq/L	Plat	87,000/ $\mu$ l		
補正 Ca	10.1 mg/dl				

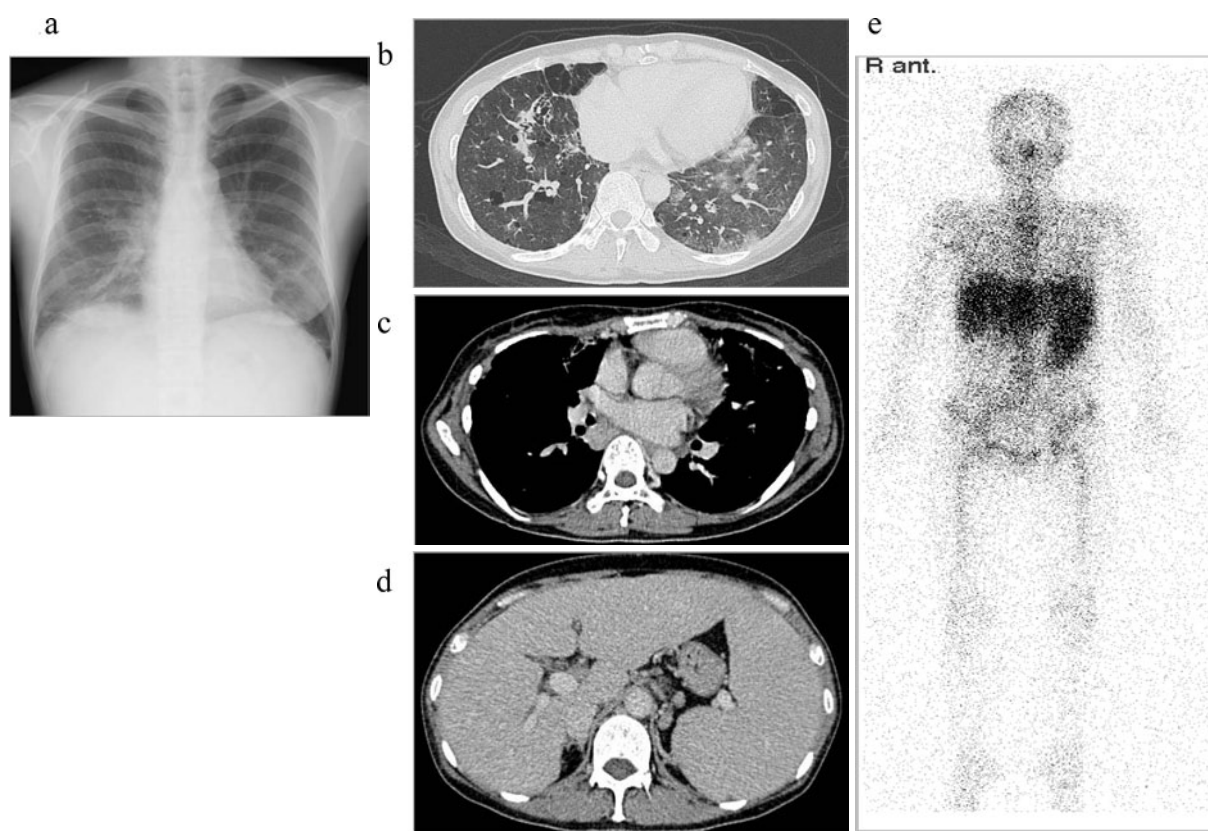


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows a reticular shadow in both the middle and lower lung fields (a). Enhanced chest CT scan shows reticular and cystic shadows in both the middle and lower lung fields (b) and swelling of bilateral hilar and mediastinal lymph nodes (c). Enhanced abdominal CT scan shows giant splenomegaly (d). A  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scintigraph significantly showed an accumulation of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in the liver and spleen (e).

crackleを聴取した。腹部は平坦、軟で圧痛はなく、グル音を聴取し、左季肋部に脾臓を10 cm触知した。肝臓は触知しなかった。神経学的には異常を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血白血球数は1,450/ $\mu$ l（好中球24.0%，リンパ球35.9%，単球28.3%，好酸球9.0%，好塩基球2.8%），と著明に低下，ヘモグロビンは11.0 g/

dl，ヘマトクリット35.6%と軽度貧血を認めた。血小板数は87,000/ $\mu$ lと低下していた。アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme：ACE）値は29.5 U/Lと上昇していた（Table 1）。

入院時胸部単純X線写真：CTR 45%，両側中下肺野に網状陰影を認めた（Fig. 1a）。

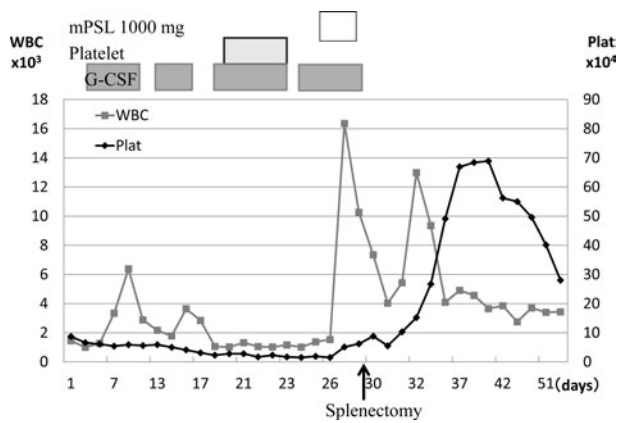


Fig. 2 Clinical course. A granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and a transfusion of the platelet did not improve the number of white blood cells (WBC) and platelets (Plt). Following the systemic administration of corticosteroid and splenectomy, however, they were improved.

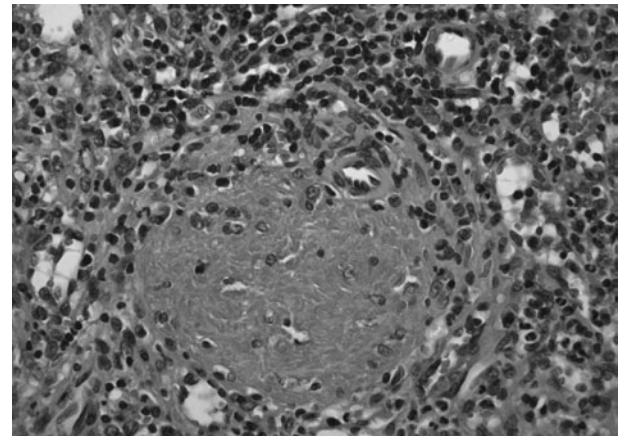


Fig. 3 A histological specimen from the spleen was shown. Noncaseating epithelioid cell granulomas with multinucleated giant cells were observed in the spleen. Magnification  $\times 400$ .

胸腹部CT写真 (Fig. 1b~d)：右中下葉および左舌区と下葉に網状陰影および嚢胞を認め、縦隔リンパ節の腫大を認めた。また脾臓の著明な腫大を認めた。肝臓は左葉および尾状葉優位に腫大を認めたが、他の異常所見は認めなかった。

腹部超音波検査：脾臓の長径は110 mm、短径75.9 mmでspleen index  $83.6 \text{ cm}^2$ と著明な腫大を認めた。肝臓の腫大や異常所見は指摘できなかった。

Gaシンチグラフィー：縦隔、肝臓および脾臓に集積を認めた (Fig. 1e)。

入院後経過：脾腫および脾機能亢進の原因として、サ症以外に慢性肝疾患、悪性リンパ腫や骨髄腫などの血液疾患が挙げられたが、肝疾患は先の検査で否定的であった。骨髄穿刺でも明らかな血液疾患を認めなかった。悪性リンパ腫との鑑別が問題となったため、入院後左頸部リンパ節の生検を行ったところ、非乾酪性類上皮性肉芽腫を認めサ症に矛盾しない所見であった。以上の結果から、サ症に伴う脾機能亢進による汎血球減少と考えられた。脾腫が著しく破裂のおそれがあったため、脾臓摘出術を計画した。しかし白血球数と血小板数が著しく低下し、手術自体が困難となったため、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与と血小板輸血を行った (Fig. 2)。以上の治療にて、白血球数、血小板数いずれも改善を認めなかったため、全身性ステロイドの投与 (メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1,000 mg/day 3日間) を行ったところ、白血球数と血小板数の増加を認めた。血小板数  $50,000/\mu\text{l}$  まで増加したため手術可能と判断し、第30病日に脾臓摘出術を施行した。摘出された脾臓の重量は1,408 gであった。脾臓組織および手術時に採取

した肝臓組織からびまん性の非乾酪性肉芽腫病変を認め、サ症による病変と診断した (Fig. 3)。脾臓摘出術後の白血球数と血小板数は基準範囲内に回復し維持されたが、術後のCTで脾静脈に血栓の形成を認めたため、ワルファリン (warfarin) 内服による抗凝固療法を行った。ACEの値は  $22.9 \text{ U/L}$  と低下傾向を示していた。

## 考 察

サ症は肺をはじめとして、眼、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、皮膚、リンパ節などさまざまな臓器に病変をきたすことが知られている。剖検例の報告ではサ症の61.4%に脾臓病変が認められるが、実際に脾臓病変が臨床上に問題となっている例は少ないと考えられている<sup>4)</sup>。過去の報告ではサ症に脾腫を合併する例は、1~40%と報告によりばらつきがある<sup>3)5)</sup>。さらに脾機能亢進まできたす例はまれとされており、Salazarらの報告ではサ症284例中触診により脾腫を認めた例が16例 (5.6%)、脾機能亢進を認めた例は2例とされている<sup>3)</sup>。またSatoら<sup>5)</sup>がCTでサ症の26.8%に脾腫を認めたと報告しており、脾腫を認める頻度は診断法により差があるものと考えられる。本症例はサ症の脾臓病変として巨大脾腫を合併し、脾機能亢進による著明な汎血球減少まできたした、まれな例と考えられる。本症例では入院4ヶ月前の検診で白血球数およびヘモグロビンの低下を指摘され精査を開始しているが、その間自覚症状がなかったこともあり、腹部超音波検査を受けるまで2ヶ月が経過していた。その後血液内科へと紹介となっているが、その後の血液データは急速に汎血球減少が進行しており、サ症の活動性が急速に進んでいたことが推定された。脾腫の発症機序に



ついて解析されている報告は少なく、我が国では Sato らが 138 例のサ症における解析で、HLA-DQB1\*0602 allele が脾腫と強い相関があることを報告している<sup>5)</sup>。

サ症における脾臓病変の画像所見は、CT や MRI で多発性の小結節を認めることが知られている<sup>6)</sup>。本症例では CT 上脾臓は均一な造影効果を認め、サ症の脾臓病変に典型的な所見を示していなかった。最終的には摘出標本から組織学的にサ症の病変を確認したが、小さな肉芽腫病変が散在していたため、CT 画像上は結節として認められなかった可能性がある。

脾腫や脾機能亢進をきたすサ症の治療についてはさまざまな見解があり、確立された方法はない。副腎皮質ステロイドによる加療については、1年以上の投与によりほとんどの症例に効果を認めたという報告がある一方<sup>7)</sup>、ステロイドの減量、中止により再燃した例を多数認めたという報告がある<sup>8)</sup>。脾臓摘出術は、脾機能亢進による血液所見を改善させることが期待できるが、サ症の全身治療にはならないため、予後の改善は示されていない<sup>9)</sup>。また脾機能亢進による血小板減少を伴うサ症について検討した報告では、脾臓摘出術中に大量出血で死亡した例があるとしたうえで、ステロイド治療が最も有効で第一選択となるとしている<sup>9)</sup>。脾臓摘出術は巨大脾腫を呈する例、脾機能亢進が著しい例、リンパ腫などの悪性疾患との鑑別を要する例、脾破裂を回避すべき例などに適応となる<sup>10)</sup>。本症例では巨大脾腫による著明な脾機能亢進と、脾破裂の危険があったため、脾臓摘出術を検討した。しかし手術待機期間中に血小板減少が著しく、術中出血の危険が大きくなったため血小板輸血を繰り返し行ったが効果が得られなかった。最終的に、ステロイド投与を短期間行い血小板数の回復を認めたため、手術に踏み切った。術後はステロイドを使用せずに、汎血球減少は改善した。ステロイドの投与が長期化せずに済んだことは、脾臓摘出術後の免疫機能低下に加えて、ステロイドの有害事象による易感染性を回避するうえでも重要であったと考える。なお脾臓摘出術後の合併症として脾静脈や門脈への血栓形成が挙げられている<sup>11)</sup>。本症例においても術後脾静脈血栓を形成し、抗凝固療法を必要とした。脾臓摘出術後の血小板増多や術前の脾腫の程度等が危険因子として考えられているが、術後の合併症とし

て留意すべきと考えられる。

著明な脾機能亢進と脾腫をきたすサ症はきわめてまれであり、病態や治療法などなお不明な点が多い。今後の症例集積が望まれる。

## 引用文献

- 1) 北村淳史, 滝口裕一, 杉浦寿彦, 他. 脾, 肝, 腎, 肺, リンパ節病変を合併し治療を要したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 2009; 47: 742-5.
- 2) 立花暉夫, 林 清二, 板谷光則, 他. 脾病変を有するサルコイドーシスの臨床的検討. 日サ会誌 2000; 20: 25-30.
- 3) Salazar A, Mana J, Corbella X, et al. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. Sarcoidosis 1995; 12: 131-4.
- 4) Carr JA, Shurafa M, Velanovich V. Surgical indications in idiopathic splenomegaly. Arch Surg 2002; 137: 64-8.
- 5) Sato H, Nagai S, du Bois RM, et al. HLA-DQB1 0602 allele is associated with splenomegaly in Japanese sarcoidosis. J Intern Med 2007; 262: 449-57.
- 6) Koyama T, Ueda H, Togashi K, et al. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. Radiographics 2004; 24: 87-104.
- 7) Kataria YP, Whitcomb ME. Splenomegaly in sarcoidosis. Arch Intern Med 1980; 140: 35-7.
- 8) Webb AK, Mitchell DN, Bradstreet CM, et al. Splenomegaly and splenectomy in sarcoidosis. J Clin Pathol 1979; 32: 1050-3.
- 9) Mahévas M, Le Page L, Salle V, et al. Thrombocytopenia in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006; 23: 229-35.
- 10) Sharma OP, Vucinic V, James DG. Splenectomy in sarcoidosis: indications, complications, and long-term follow-up. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2002; 19: 66-70.
- 11) Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. Arch Surg 2006; 141: 663-9.

**Abstract****A case of sarcoidosis with giant splenomegaly and pancytopenia successfully treated by splenectomy**

Koji Fukuzaki, Sumito Inoue, Michita Noma, Shuichi Abe, Yoko Shibata and Isao Kubota  
Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine

We report a rare case of sarcoidosis with giant splenomegaly and pancytopenia as a result of hypersplenism. A 44-year-old female patient with sarcoidosis admitted to our hospital for examination of the pancytopenia. Neither blood nor bone marrow disorder was diagnosed by bone marrow examination. Her pancytopenia was thought to be due to hypersplenism. Splenectomy was supposed to be performed to avoid splenic rupture; however, it was impossible because of severe thrombocytopenia. Even after the platelet transfusion, the number of platelets did not increase; thus corticosteroid was systemically administered. Subsequently, a splenectomy was performed following the increase of platelets, and her pancytopenia was improved. In pathological examination, granulomatous lesions were observed in the spleen. Splenomegaly is frequently a comorbid disorder with sarcoidosis; however, hypersplenism was rarely reported even in cases of splenomegaly. Splenectomy following the induction therapy using corticosteroid should be considered for cases of sarcoidosis with giant splenomegaly and pancytopenia as a result of hypersplenism.