

## ●症 例

## 特発性間質性肺炎との鑑別を要し、胸腔鏡下肺生検にて診断しえた サルコイドーシスの1例

黒崎 史朗<sup>a</sup> 坂東 政司<sup>a</sup> 武村 民子<sup>b</sup>  
間藤 尚子<sup>a</sup> 中屋 孝清<sup>a</sup> 杉山幸比古<sup>a</sup>

要旨：症例は59歳，女性。主訴は労作時呼吸困難，咳嗽，喘鳴であった。胸部X線写真で両側下肺野の網状影を認め，前医で経気管支肺生検（TBLB）を施行されるも確定診断に至らず自治医科大学呼吸器内科紹介となった。間質性肺炎の悪化および肺機能検査で閉塞性換気障害を認めたため，確定診断目的に胸腔鏡下肺生検（VATS）を施行した。非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイドーシス（サ症）に矛盾しない病理像であり，ステロイド治療で呼吸状態や労作時の低酸素血症は改善した。下肺野優位の間質性肺炎を認めた場合には，特発性間質性肺炎の除外・鑑別すべき疾患の一つとしてサ症を常に念頭に置くべきと考えられた。

キーワード：サルコイドーシス，間質性肺炎，下肺野優位，閉塞性換気障害

Sarcoidosis, Interstitial pneumonia, Lower lung field dominant, Obstructive impairment

### 緒 言

サルコイドーシス（サ症）は，多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。サ症は経過中，90%以上に肺病変を伴うことが知られている<sup>1)2)</sup>。組織診断においては，経気管支肺生検（TBLB）で高率に組織診断が可能な疾患であるが，非典型的画像所見を呈し，診断が困難な場合には胸腔鏡下肺生検（VATS）が行われることもある。今回我々は，特発性間質性肺炎との鑑別を要しVATSにてサ症と診断しえた1例について，臨床像や画像所見，病理像を中心に検討を行ったので報告する。

### 症 例

患者：59歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難，咳嗽，喘鳴。

既往歴：36歳 甲状腺機能低下症，高血圧，脂質異常症。

家族歴：父 心筋梗塞，母 痔瘻，兄弟 糖尿病。

生活歴：喫煙 60本/日×5年（19～24歳），飲酒機会飲酒，職業 会社経営，住居 木造築9年，屋内で犬を飼育，鳥類との濃厚接触歴なし。

薬剤服用歴：ロスバスタチンカルシウム（rosuvastatin calcium），アムロジピンベシル酸（amlodipine besylate），レボチロキシナトリウム（levothyroxine sodium）。

現病歴：2006年に検診で両側下肺野の網状影を指摘され，前医で気管支鏡検査を施行された。肉眼的観察で異常を認めず，TBLBを施行されたが確定診断には至らず，同年に自治医科大学呼吸器内科紹介となった。間質性肺炎の疑いで経過観察されていたが，2007年11月頃より労作時呼吸困難，咳嗽，喘鳴が出現し，画像および肺機能所見の悪化を認め，精査加療目的に2008年6月自治医科大学呼吸器内科入院となった。

入院時現症：身長156cm，体重58kg，体温36.3℃，血圧132/84mmHg，脈拍72回/min，呼吸数18回/min，SpO<sub>2</sub>94%，意識清明，ばち指なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音は右背下部で吸気時にfine cracklesを，呼気時にwheezesを聴取した。心音は純，腹部および神経学的所見に異常なし，皮膚所見なし。

検査所見（Table 1）：軽度CRP，CK，LDHの上昇を認める以外，血算，生化学検査では異常なし。ACE，SP-Dは正常範囲内，KL-6は1,450U/mlと上昇していた。肺機能検査では肺活量は正常で，1秒量は1.13L，1秒率は51.6%と閉塞性換気障害を認め， $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は5.00

連絡先：黒崎 史朗

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

<sup>a</sup>自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

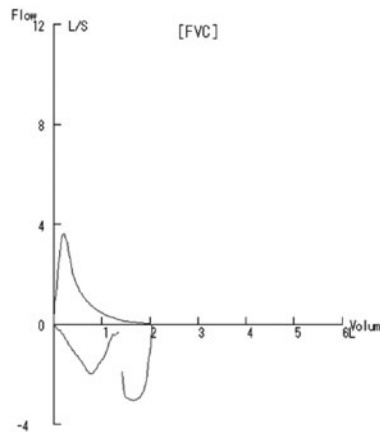
<sup>b</sup>日本赤十字社医療センター病理部

(E-mail: cosmo\_fumio@ybb.ne.jp)

(Received 8 Feb 2012/Accepted 9 Jul 2012)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	4,900/ $\mu$ l	CRP	1.16 mg/dl	VC	2.18 L
Neut	61.80%	KL-6	1,450 U/ml	%VC	88.30%
Mono	6.30%	SP-D	99.4 ng/ml	FEV <sub>1.0</sub>	1.13 L
Eos	4.70%	SP-A	54.5 ng/ml	FEV <sub>1.0</sub> %	51.60%
Bas	0.80%	ACE	16.0 U/L	$\dot{V}_{50}$	0.45 L/s
Lym	26.40%	IgE	392 mg/dl	$\dot{V}_{25}$	0.09 L/s
RBC	431 $\times 10^4$ / $\mu$ l	IgG	1,556 mg/dl	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	5
Hb	12.8 g/dl	IgM	148 mg/dl	Reversibility	0%
Ht	38.40%	IgA	403 mg/dl	DL <sub>CO</sub>	15.64 ml/min/mmHg
PLT	24.7 $\times 10^4$ / $\mu$ l	ANA	< $\times 40$	%DL <sub>CO</sub>	93.70%
		RAPA	< $\times 40$		
Biochemistry		P-ANCA	< 1.3 U/ml		
TP	7.5 g/dl	C-ANCA	< 3.5 U/ml		
Alb	3.6 g/dl	Anti-SS-A Ab	(-)		
BUN	12 mg/dl	Anti-SS-B Ab	(-)		
Cr	0.50 mg/dl	Anti-Jo-1 Ab	(-)		
AST	25 IU/L	Anti-Scl-70 Ab	(-)		
ALT	13 IU/L	PPD	(-)		
ALP	300 IU/L				
LDH	235 IU/L	BGA (room air)			
CK	267 IU/L	pH	7.384		
T-Bil	0.57 IU/L	PaCO <sub>2</sub>	46.9 mmHg		
Na	141 mEq/L	PaO <sub>2</sub>	74.5 mmHg		
K	4.0 mEq/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27.4 mmol/L		
Cl	106 mEq/L				
Ca	8.7 mg/dl				



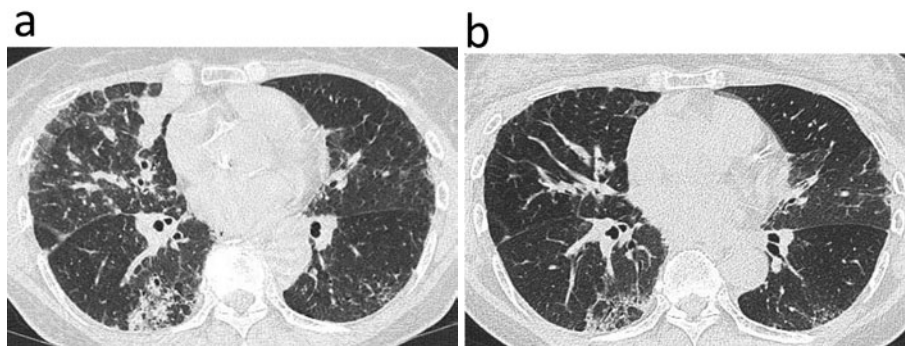
**Fig. 1** Chest X-ray obtained in June 2008 showing enlargement of the hilar and mediastinal lymph nodes and reticulonodular shadows in both lower lung fields, predominantly in the right lung field.

と上昇を認めた。気道可逆性試験では1秒量、1秒率の改善を認めなかった。ツベルクリン反応は陰性であった。

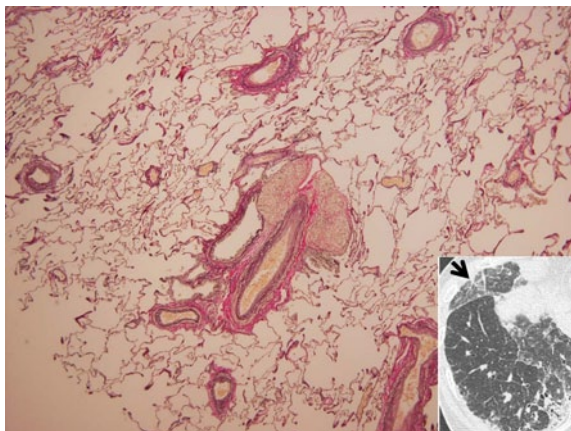
画像所見：胸部X線写真 (Fig. 1) で縦隔および両側肺門部の軽度腫大と下肺野優位に線状、網状陰影を認め、

特に右下肺野で顕著であった。胸部CT (Fig. 2a) では気管支血管束に沿って粒状影が集簇し、不整な肥厚を伴っていた。また、小葉間隔壁の肥厚、局所的なすりガラス影、牽引性気管支拡張像を認め、それらは中葉と下葉背側に目立っていた。右中葉S<sup>5</sup>領域では、内部濃度が均一な結節性病変を認め、縦隔および肺門部のリンパ節は軽度腫大していた。

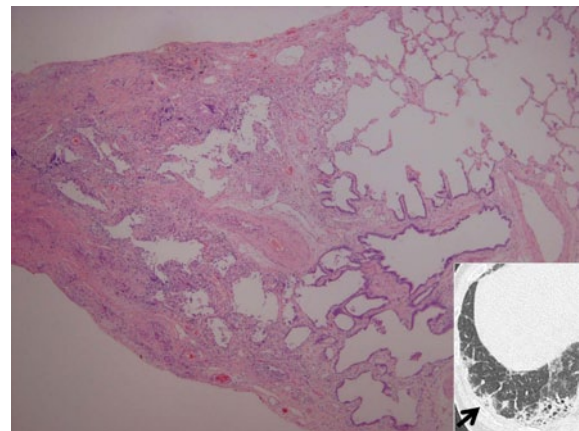
入院後経過：明らかな蜂巣肺所見を認めないため、間質性肺炎の確定診断のために VATS を施行した。CT で右S<sup>2</sup>の細粒状影を認める部位より採取した肺組織の病理所見は胸膜、胸膜下肺胞を含む1~2 mm 大の結節性病変が存在し、その中に類上皮細胞肉芽腫と線維化が認められた。右S<sup>4</sup>は、CT ですりガラス影と小葉間隔壁の肥厚、粒状影を認める部位から採取し、病理所見では細気管支血管束や小葉間隔壁に融合性肉芽腫が認められたが、肉芽腫性病変間の肺胞はほぼ正常であった (Fig. 3)。右S<sup>9</sup>は、CT で胸膜直下のすりガラス影でやや濃度が上昇している部位から採取し、病理所見では胸膜、胸膜下肺胞に類上皮細胞肉芽腫が分布し、融合性肉芽腫とともに胸膜下肺胞領域に線維化が認められた。末梢にはII型肺胞上皮の立方化生、間質の線維化を認めるが、きわめて限局的であり、間質性肺炎の所見ではなく、肉芽腫



**Fig. 2** (a) Chest CT scan obtained in June 2008. It shows peribronchovascular nodules, thickening of bronchovascular bundles, interlobular septal thickening, ground-glass opacities, and traction bronchiectasis in both lower lung fields, with bilateral enlargement of the hilar and mediastinal lymph nodes. It also shows a nodular lesion in the right S<sup>5</sup> area. (b) Chest CT scan obtained in August 2008 (2 months later) showing that the small nodules and ground-glass opacities are partly reversible. However, interlobular septal thickening and traction bronchiectasis in the subpleural regions did not change and probably indicate lung fibrosis.



**Fig. 3** A biopsy specimen was obtained from the right S<sup>4</sup> (arrow) and subjected to histopathological analysis. Granulomas are found along the bronchovascular bundle (Elastica van Gieson stain).



**Fig. 4** A biopsy specimen was obtained from right S<sup>9</sup> (arrow) and subjected to histopathological analysis. Granulomatous lesions with fibrosis are adjacent to the pleura or in the pleura. The local fibrotic lesions in the interstitium are not interstitial pneumonia, but they are fibrosis with granulomas (hematoxylin-eosin stain).

の存在とそれに伴う線維化が生じたものと考えられた (Fig. 4). サ症の他臓器病変は認めなかったが、サ症に矛盾しない病理像とツベルクリン反応陰性、肺門リンパ節腫大からサ症と診断した。喘鳴や労作時呼吸困難があるためプレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/day を開始し、漸減した。2ヶ月後の胸部CTでは細粒状影やすりガラス影は消退傾向であるが、下葉の背側領域における線維化を示唆する所見は改善しなかった。右中葉S<sup>5</sup>領域の結節性病変については、経過にて消失し、サ症の塊状病変あるいは粘液栓子による変化と考えた (Fig. 2b)。自覚症状では、喘鳴は改善し、PaO<sub>2</sub>は98.5 mmHg (+24.0 mmHg) と改善、1秒量は1.38 L (+250 ml)、 $\dot{V}_{50}$ は0.68 L/s、 $\dot{V}_{25}$ は0.18 L/s、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は3.78と

改善したが、閉塞性換気障害は残存した。

## 考 察

今回我々は特発性間質性肺炎との鑑別を要し、VATSにて診断したサ症の1例を経験した。本症例は、画像では気管支血管束に集簇する粒状影や不整な肥厚、小葉間隔壁の肥厚といった広義間質の陰影が認められ、サ症やリンパ球性間質性肺炎、リンパ増殖性疾患などが鑑別に挙がったが、下肺野を中心にすりガラス影や牽引性気管支拡張像が認められたため、特発性間質性肺炎との鑑別または合併が問題となった。また、前医で施行された

TBLBで有意な所見が得られなかったことや肺機能検査において閉塞性換気障害を呈していたことから、確定診断目的にVATSを施行した。VATSの病理所見は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が気管支血管束、小葉間隔壁、胸膜、肺胞壁などの広義間質に分布し、サ症として合致する所見であった。本症例において画像所見と病理所見を比較すると、以下のとおりであった。①CTで細粒状影を認める部位は病理所見で肉芽腫からなる結節病変であり、細気管支血管束や小葉間隔壁に融合性肉芽腫を認めた。②すりガラス影および小葉間隔壁の肥厚は胸膜、胸膜下肺胞や細気管支血管束に肉芽腫の分布を認め、肉芽腫のない肺胞は正常であった。③牽引性気管支拡張像を伴った線維化領域は融合性肉芽腫とともに線維化を認め、一部末梢で間質の線維化を認めたが、きわめて限局的であり、肉芽腫の存在とそれに伴う線維化が生じたものと考えられた。過去のCT所見と病理組織の比較した報告においても、気管支血管束や胸膜下に認められる粒状影や結節影は肉芽腫やその集簇であり、すりガラス影は間質や胞隔、小血管周囲に多数の肉芽腫が見られ、胞隔炎を認めなかったと報告されている<sup>3)~6)</sup>。画像所見の経時的変化については、諸家らの報告<sup>7)8)</sup>では粒状影や結節影、すりガラス影は可逆性を示し、気管支血管束の粒状影の集簇や不整な肥厚、蜂窩肺、嚢胞状病変、構造上の歪みや牽引性気管支拡張像は不可逆性であった。本症例においてもステロイド治療により粒状影は消退傾向で中葉や下葉で目立ったすりガラス影は改善を認めたが、気管支血管束の粒状影や不整な肥厚および牽引性気管支拡張像といった部位は改善を認めなかった。

サ症の肺病変の多くは上葉優位に病変を認めることが知られている。本症例のように下肺野優位に肺病変を認めたサ症では特発性間質性肺炎との鑑別を要し、注意が必要である。Braunerらは病理学的に診断の確定された44例のサ症のうち下肺野優位に病変を認めた症例は2例と報告し、頻度は少ない<sup>9)</sup>。我が国では松井らの報告でVATSを施行された下肺野優位のサ症で小葉・細葉辺縁部を主とする肺胞領域の線維化とfibroblastic fociや胞隔炎を認め、肉芽腫を欠いた間質性肺炎の病理像を認めた症例があり<sup>10)</sup>、Nobataらの報告でも、下葉の線維化領域に肉芽腫を欠き、通常サ症では認められないfibroblastic fociや時相の違いといったUIP like lesionを認めている<sup>11)</sup>。下肺野優位のサ症の肺病変に関しては、サ症によるものか、サ症とは独立した間質性肺炎との合併であるのかについては今後検討すべき問題である。

本症例は肺機能において閉塞性換気障害を示した。米国における多施設共同の大規模な症例対照研究(ACCESS)の検討では1秒率が70%未満の頻度は14%であった<sup>2)</sup>。本症例の閉塞性換気障害の原因として、①治療で

1秒量の改善を認めたことから気管支喘息の合併の可能性<sup>12)</sup>、②画像で気管支血管束に沿った粒状影や不整な肥厚像が目立つこと、病理所見でも気管支血管束周囲に肉芽腫を認めたことから肉芽腫による中枢および末梢気道の病理学的変化によるもの<sup>13)14)</sup>などが考えられた。

特発性間質性肺炎との鑑別を要し、VATSにて診断しえたサ症の1例を報告した。下肺野優位の間質性肺炎を認めた場合もサ症を鑑別の一つとして常に念頭に置く必要があり、また、サ症以外の間質性肺炎が混在する可能性も考えられ、TBLBで確定診断が得られない場合には、積極的にVATSを考慮すべきと思われた。

謝辞：本研究の費用の一部は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」の援助を受けた。

## 引用文献

- 1) 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). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- 2) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
- 3) Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: Correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189: 105-9.
- 4) Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: Analysis of 25 patients. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 1179-82.
- 5) Leung AN, Miller RR, Müller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 188: 209-14.
- 6) Criado E, Sanchez M, Ramirez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: Typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1567-86.
- 7) Lynch DA, Webb WR, Gamsu G, et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 405-10.
- 8) 齋藤 渉, 小林英夫, 新海正晴, 他. サルコイドーシスの肺野病変：胸部CT所見とその経時的検討. *日呼吸会誌* 2002; 40: 210-4.
- 9) Brauner MW, Grenier P, Mompoin P, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467-71.

- 10) 松井芳憲, 赤川志のぶ, 益田公彦, 他. 下肺野優位肺サルコイドーシス9例の検討. 日呼吸会誌 2010; 48: 883-91.
- 11) Nobata K, Kasai T, Fujimura M, et al. Pulmonary sarcoidosis with usual interstitial pneumonia distributed predominantly in the lower lung fields. Intern Med 2006; 45: 359-62.
- 12) 佐伯幸子, 松瀬厚人, 迎 寛, 他. 気管支喘息とサルコイドーシスを合併した症例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2003; 41: 777-80.
- 13) Cieslicki J, Zych D, Zielinski J. Airways obstruction in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis 1991; 8: 42-4.
- 14) Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. Chest 2009; 136: 1371-80.

### Abstract

#### A case of sarcoidosis that was differentially diagnosed from idiopathic interstitial pneumonia by video-assisted thoracoscopic surgery biopsy

Fumio Kurosaki<sup>a</sup>, Masashi Bando<sup>a</sup>, Tamiko Takemura<sup>b</sup>, Naoko Mato<sup>a</sup>,  
Takakiyo Nakaya<sup>a</sup> and Yukihiro Sugiyama<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

<sup>b</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

A 59-year-old woman presented to a local hospital with cough, wheezes, and dyspnea on exertion. Her chest X-ray film showed reticulonodular shadows in both lower lung fields. Because a diagnosis could not be made using transbronchial lung biopsy, she was referred to our hospital for further examination. The shadows on her chest X-ray film had worsened, and she had obstructive impairment on a pulmonary function test. Biopsy specimens obtained by video-assisted thoracoscopic surgery showed noncaseating epithelioid cell granulomas consistent with sarcoidosis. Steroid therapy was started, and her dyspnea and hypoxemia on exertion improved. When interstitial pneumonia is predominantly found in the lower lung fields, sarcoidosis should be considered in the differential diagnoses.