

## ●症 例

## 呼吸困難を伴った Löfgren 症候群の 1 例

野田 一成<sup>a</sup> 村瀬 享子<sup>a</sup> 大滝 美浩<sup>a</sup>  
 安田 順一<sup>a</sup> 青木 茂行<sup>a</sup> 清水誠一郎<sup>b</sup>

要旨：症例は 49 歳，女性。下腿浮腫と労作時の呼吸困難で来院，軽度の低酸素血症を認めた。両側肺門リンパ節腫脹，多発関節痛，下腿の結節性紅斑を認め，急性サルコイドーシスの一病態，Löfgren 症候群を疑った。同症候群は我が国に少なく，呼吸器症状を伴うことはさらにまれなため，類似症状を呈する疾患との鑑別目的に胸腔鏡下肺生検を施行し，類上皮細胞性肉芽腫の病理診断を得た。ステロイドを投与せず酸素投与のみ行い軽快，症状と所見は 1 年で消退した。

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

Löfgren's syndrome, Acute sarcoidosis, Polyarthralgia, Erythema nodosum

## 緒 言

Löfgren 症候群は我が国で非常に少なく，認知度が低い。自然軽快することが多く，症状が軽度であればステロイドを投与せずに経過観察される。我々は，両側肺門および縦隔リンパ節腫脹，多発関節痛，結節性紅斑の三徴のほか，まれな呼吸器症状を伴った症例を経験し，他疾患との鑑別のため肺生検を行い確定診断した。欧米と我が国の報告をふまえ，臨床経過や診断方法，治療方針について検討し報告する。

## 症 例

患者：49 歳，女性。

主訴：呼吸困難，下腿浮腫。

現病歴：入院 3 日前より労作時呼吸困難が出現し公立昭和病院を紹介受診した。室内気下で PaO<sub>2</sub> 67.8 Torr と軽度の低酸素血症を認め，下腿浮腫も認めた。肺血栓塞栓症が疑われ循環器内科に入院したが，同疾患が否定され呼吸器内科転科となった。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：東京都出身。喫煙・飲酒歴なし。ペット飼育・粉塵曝露歴なし。鉄筋マンションに居住。羽毛布団を使



図 1 入院時，両下腿脛骨前面に結節性紅斑を認めた。

用。サプリメント摂取なし。保育園事務職。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長 161 cm，体重 79 kg，BMI 30.5 kg/m<sup>2</sup>，血圧 112/62 mmHg，心拍数 70/min・整，体温 36.8℃，呼吸数 20/min，室内気下で酸素飽和度 89%。表在リンパ節触知せず。両背部下方で吸気終末で coarse crackles を聴取。心雑音を聴取せず。下腿浮腫は左右対称で指圧しても圧痕は残存しない。両下腿脛骨前面に結節性紅斑を認めた（図 1）。手関節・指関節・足関節に圧痛があるが，腫脹や発赤はない。ばち状指なし。神経学的所見に特記すべきことなし。

検査所見（表 1）：白血球の上昇はなく，CRP はわずかに上昇，リゾチームとアンギオテンシン転換酵素は基準範囲内，リウマチ因子陰性，ツベルクリン反応陰性。心臓超音波検査では壁肥厚は認めず，左室壁運動良好，左室駆出率 66%であった。

連絡先：野田 一成

〒187-8510 東京都小平市花小金井 8-1-1

<sup>a</sup> 公立昭和病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 病理診断科

(E-mail: kazushige-noda@nifty.com)

(Received 17 Jan 2013/Accepted 29 May 2013)

表 1 検査所見

Hematology		Biochemistry		BALF	
WBC	5,680/ $\mu$ l	Na	138 mEq/L	Total cell count	$7.0 \times 10^5$
Neutrophils	76.5%	K	4.1 mEq/L	Macrophages	13%
Eosinophils	2.4%	Cl	105 mEq/L	Lymphocytes	85%
Bsophils	0.3%	BUN	16.8 mg/dl	Neutrophils	1%
Monocytes	7.0%	Cre	0.52 mg/dl	Eosinophils	1%
Lymphocytes	13.8%	Glu	77 mg/dl	CD4/CD8	8.4
RBC	$46.2 \times 10^5$ / $\mu$ l	AST	20 IU/L	Pulmonary function tests	
Hb	10.4 g/dl	ALT	19 IU/L	VC	3.00 L
Ht	32.0%	LDH	170 IU/L	%VC	109.9%
Plt	$34.7 \times 10^3$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	21 IU/L	FVC	2.96 L
Blood gas analysis (room air)		Serology		%FVC	108.4%
pH	7.401	CRP	1.0 mg/dl	FEV <sub>1</sub>	2.39 L
PaCO <sub>2</sub>	39.8 Torr	ESR	25 mm/h	%FEV <sub>1</sub>	97.2%
PaO <sub>2</sub>	67.8 Torr	ACE	25.2 IU/L	FEV <sub>1</sub> %	80.7%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.2 mmol/L	Lysozyme	8.9 $\mu$ g/ml	DL <sub>co</sub>	17.7 ml/min/mmHg
		sIL-2R	871 IU/L	%DL <sub>co</sub>	75.9%
		RF	<5 U/ml		
		ANA	$\times 40$		

画像所見：胸部単純 X 線写真で両側肺門リンパ節腫脹と下肺野の網状影を認めた。胸部 CT (図 2) では両側肺門リンパ節および縦隔リンパ節腫脹、両側びまん性にすりガラス様の肺野濃度上昇を認めた。

入院後経過：病歴を再聴取し以下の情報を得た。入院 5ヶ月前より下腿浮腫と下腿前面に紅色の結節性病変が多発。某医で蜂窩織炎と診断され抗菌薬を投与されたが、改善はなかった。入院 1ヶ月前より両手・両指・両足関節痛が出現し、37°C 前半の微熱を認めた。膝関節・手足関節の単純 X 線写真では異常を指摘されなかった。

上記病歴と画像所見より、急性サルコイドーシスの一病態である Löfgren 症候群を疑った。<sup>67</sup>Ga シンチグラフィでは両側肺門・縦隔・右鎖骨上窩リンパ節と両側耳下腺部に集積増加を認めた。最大 4L/min の酸素投与で労作時 90% 台後半の酸素飽和度が維持できたため、酸素吸入のみ行い、利尿剤やステロイドは投与しなかった。安静時の酸素飽和度は、入院第 3 病日には室内気で 92%、第 5 病日には 94% に改善、第 8 病日に酸素を離脱した。第 8 病日の肺機能検査では DL<sub>co</sub> 17.7 ml/min/mmHg (%DL<sub>co</sub> 75.9%) と肺拡散能の軽度低下を認めた。第 10 病日には下肺野の網状影はほぼ消失したが、両側肺門リンパ節腫脹に変化は認めなかった。入院時に聴取した coarse crackles は消失した。下腿浮腫もほぼ改善したが、結節性紅斑は明瞭に残存していた。同日、気管支鏡検査を行った。内腔観察では、気管・気管支粘膜の毛細血管の増生と蛇行を軽度認めた。気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞分画 (回収率 53%) でリンパ球 85% とリンパ球数の増加を認め、CD4/CD8 は 8.4 であった。

経気管支肺生検 (TBLB) では、気管支壁周囲にリンパ球の浸潤と多核巨細胞を認めたが類上皮細胞性肉芽腫は明らかでなく、サルコイドーシスの診断に至らなかった。経過観察のみで症状軽快し第 11 病日に退院とした。その後施行した fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では、両側肺門・縦隔のみならず、下肢の結節性紅斑に一致した取り込みを認めた (SUV<sub>max</sub>: 3.51)。肺野への取り込みは認めなかった (図 3)。同部位の皮膚生検では、類上皮細胞性肉芽腫は認めず、隔壁性脂肪織炎の病理像を呈していた。血管炎の所見は認めず、典型的な結節性紅斑の病理所見であった。悪性リンパ腫や結核等との鑑別を含め、確定診断のため胸腔鏡下の肺およびリンパ節生検を退院 2ヶ月後に施行した。術直前に施行した胸部 CT (図 4) では入院当初認めたすりガラス様の肺野濃度上昇は消失していたが、生検組織では大動脈下リンパ節のみならず、左 S<sup>5</sup> 領域の気管支血管周囲束および胞隔にも類上皮細胞性肉芽腫を認め、本症例を Löfgren 症候群と診断した。労作時呼吸困難は発症後約 2 週間、関節痛は約 3ヶ月、結節性紅斑は約 7ヶ月で消失した。また、胸部 CT で認めたすりガラス様の肺野濃度上昇は約 2ヶ月で消失したが、両側肺門リンパ節腫脹は消失まで約 1 年を要した。現在定期通院中であるが、再発なく通常生活を送っている。

## 考 察

Löfgren 症候群は両側肺門リンパ節腫脹、関節炎もしくは関節痛、結節性紅斑を三徴とする急性サルコイドーシスの一病態で、スカンジナビアやアイルランドを中心

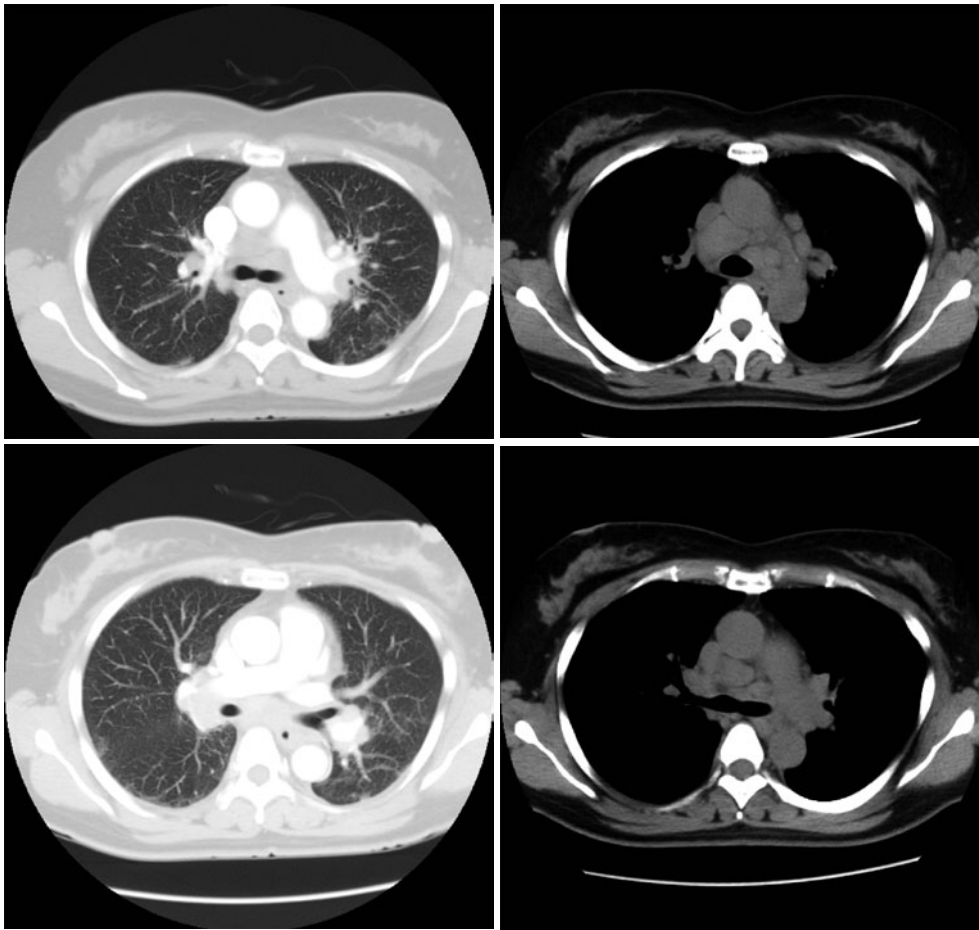


図2 入院時の胸部CT. 両側肺門リンパ節および縦隔リンパ節腫脹, 両側びまん性にすりガラス様肺野濃度上昇を認めた.

に欧米の若い女性に多い. 疫学的頻度には差があり, 多いものでは, サルコイドシスのほぼ半数にのぼるとのスペインの報告<sup>1)</sup>もあるが, 我が国では非常に少なく認知度が低い. 本症例は上記三徴のほか, <sup>67</sup>Ga シンチグラフィでサルコイドシスに矛盾しない所見を得たため初診時より同症候群を強く疑った.

同症候群はサルコイドシスのなかでは予後良好群とされており<sup>2)</sup>, 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の投与もしくは無治療で経過観察され, 難治症例のみステロイドが投与されている<sup>3)</sup>. しかし, 我が国では必ずしも予後良好とはいえず, 関節痛や眼病変が遷延しステロイドを投与された症例が報告されている<sup>4)5)</sup>. 発症や予後に関しては特定のHLA型との関係が指摘されており, HLA-DRB1\*0301では予後良好との報告がある<sup>6)</sup>. 我が国と欧米ではHLA型が異なることが予後の違いに関係している可能性があるが, 同症候群の我が国での報告が少ないため, 現時点で結論は見いだせない.

Mañàらは186名の臨床症状を分析し, 同症候群の初発症状は, 93%の患者で結節性紅斑, あるいは足関節周

囲の炎症, もしくはその双方で, このうち結節性紅斑は49%, 足関節周囲の炎症は19%, 双方を認めたものが25%であったと報告している<sup>3)</sup>. 本症例も結節性紅斑が初発症状であり, その後関節痛, 呼吸困難の順に症状が出現している.

一方, 同症候群で呼吸器症状を伴うものはまれである. 前述の報告<sup>3)</sup>によると, 呼吸器症状は咳嗽と呼吸困難を合わせ, 13%であった. 診断時点での胸部X線画像はstage Iが81%と最も多く, 次いでstage IIが16%, stage IIIとIVは皆無で, 肺野陰影を呈するものは少ないと指摘されている. 呼吸困難を併発したとする我が国での症例報告は, 検索した限りではみられない. Löfgren症候群の呼吸器症状について詳細に分析した報告はないが, 肺サルコイドシスの急性呼吸不全について, 谷澤らは, 気腔内の器質化滲出物による換気障害と推測している<sup>7)</sup>.

本症例では当初coarse cracklesが聴取されたことから, 病初期には胞隔や気管支周囲間質の浮腫のみならず気腔内に滲出物が存在していたことが推測され, 谷澤らの推



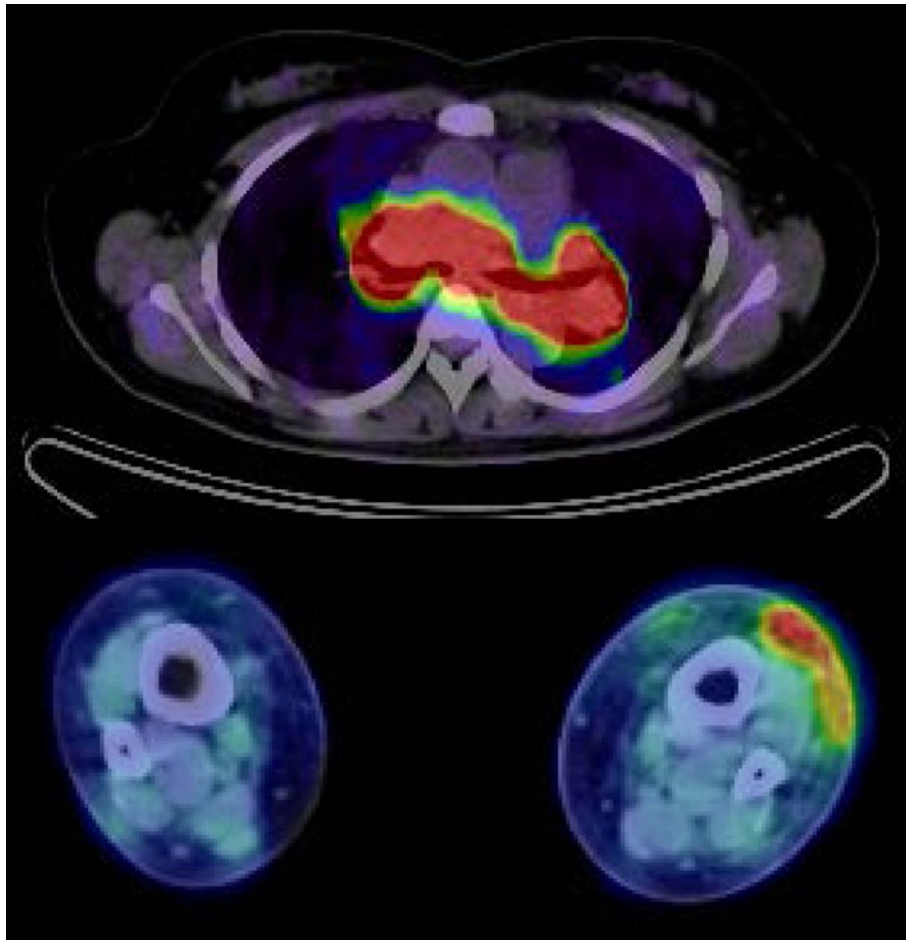


図3 FDG-PET/CT. 両側肺門・縦隔のみならず(上), 下肢の結節性紅斑に一致した取り込みを認めた(下).

測と同様の機序で低酸素血症が起こった可能性も考えられた。また、柳川らは、急性増悪による低酸素血症について、胞隔炎や胞隔領域での肉芽腫形成により拡散障害が起きたと推測している<sup>8)</sup>。この報告では、胸部CTですりガラス様の肺野濃度上昇を認めるなど本症例と類似点がある一方、肺門リンパ節腫脹は明らかでなく、本症例には認めない<sup>67</sup>Ga シンチグラフィーでの両側肺への集積像を認めており、単純な比較は困難である。しかし、本症例では、VATSで得られた検体で、胞隔に類上皮細胞性肉芽腫を認めており、肺機能検査の結果と併せ、拡散障害により低酸素血症が惹起され労作時呼吸困難を引き起こした可能性も考えられた。

また、BALFの細胞分画では、リンパ球が85%と高値を示している。Danilaらは、急性サルコイドーシスではリンパ球の割合が無症候性や治療後のサルコイドーシスと比較して高いと報告しており<sup>9)</sup>、本症例の活動性の高さを示している可能性がある。

本症例では下腿浮腫を認めたが、心機能は正常で、利

尿剤投与なく浮腫は消退した。Niccoliらは下肢に圧痕浮腫を認めたサルコイドーシス5例を報告しており<sup>10)</sup>、さらにZeineldineらは、上肢に認めた浮腫を報告し、全身のリンパ節病変によるリンパ流のうっ滞によると推測している<sup>11)</sup>。本症例は圧痕の残存しないリンパ性浮腫の特徴を有しており、後者に類する浮腫の可能性もある。

同症候群を疑う場合、典型的な三徴を認めれば組織学的証明は必ずしも必要ない<sup>12)</sup>との考察がある。本症例でも結節性紅斑が病理組織学的に明らかで、三徴を備えていたが、同症候群にまれな呼吸器症状を伴ったため、類似症状を呈する悪性リンパ腫や肺結核などを念頭に鑑別する必要があると判断し、最終的に胸腔鏡下肺生検にて確定診断を得た。なお、呼吸器症状を伴う症例で、病理組織学的検査の必要性の是非について言及した文献は、検索した限りなかった。

同症候群は通常 self-limiting disease で、1年以内に症状が軽快するものが多いとされる。本症例も1年以内にすべての症状・所見が消失した。結節性紅斑を認めるも

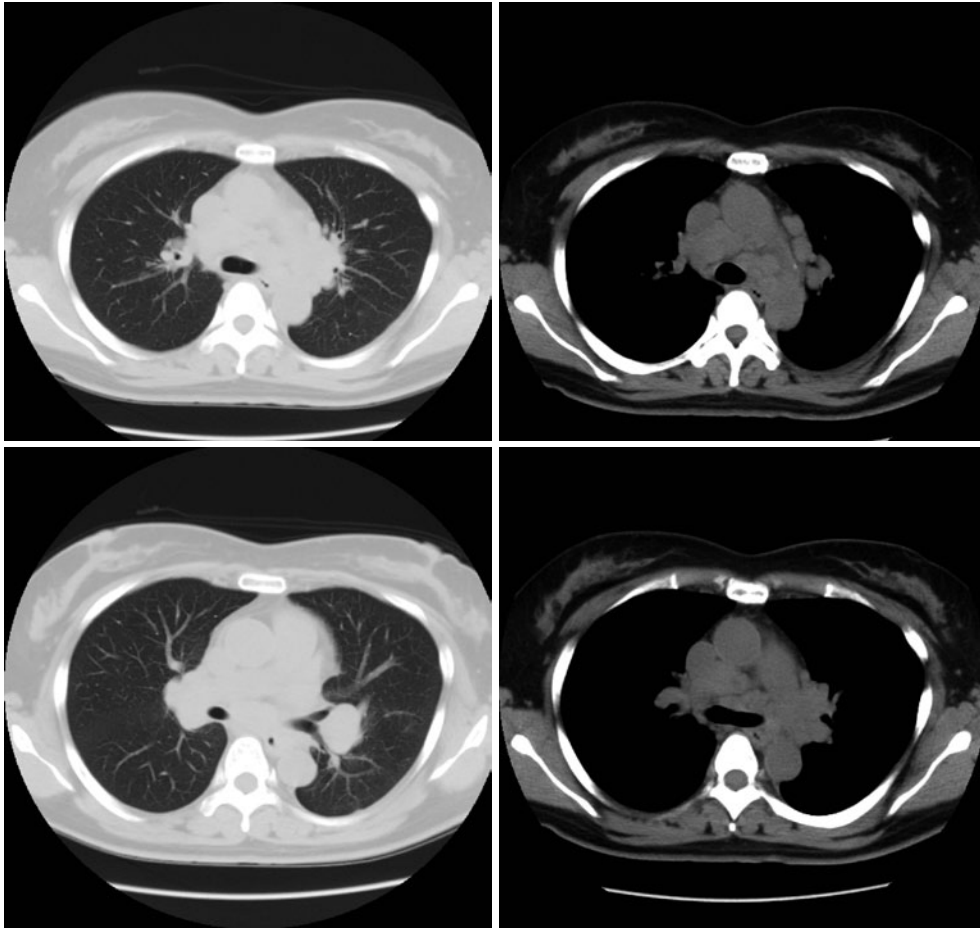


図4 退院2ヶ月後の胸部CT。両側肺門リンパ節および縦隔リンパ節腫脹は初回のCTと比較して著変ないが、両側びまん性のすりガラス様肺野濃度上昇は消失した。

のは予後良好とされるが<sup>13)</sup>、我が国では予後不良の例も報告されている<sup>14)</sup>。結節性紅斑をきたす疾患として結核やウイルス・細菌感染、悪性疾患などがあり<sup>15)</sup>、他の症候や病歴をふまえ同症候群を疑う必要がある。また、本症例と同じく、結節性紅斑が蜂窩織炎と誤診された例も報告されており<sup>16)</sup>、結節性紅斑をきたす疾患として同症候群を広く認知させることが重要と考える。

本症例ではFDG-PETを施行し、肺門や縦隔リンパ節だけでなく下肢の結節性紅斑に一致した取り込みを認めた。サルコイドーシスの診断や病勢評価にFDG-PETが有用とする報告は多いが、心臓サルコイドーシスに限り保険適用がある。PETは、グルコース代謝のトレーサーであるため炎症細胞や腫瘍細胞にも集積する。悪性疾患との鑑別にfluorine-18- $\alpha$ -methyltyrosineによるPETが有用とする報告<sup>17)</sup>があるが日常臨床では非実用的である。また、PETではリウマチ結節にも集積が確認されるため<sup>18)</sup>、発熱や関節炎などリウマチ類似の症状を呈する同症候群での評価は慎重に行う必要がある。

以上、まれな呼吸器症状を伴ったLöfgren症候群について報告した。同症候群は自然軽快することが多く、状態を許容できるなら、ステロイド投与を行わず安静やNSAIDs投与で経過観察することも選択可能であると考えられた。また、本症例のようにまれな症状を伴う場合、病理組織診断を積極的に行うかどうかに関及した文献はなく、その際の診断方法については、症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は第202回日本呼吸器学会関東地方会（2012年11月）において報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

#### 引用文献

- 1) Mañà J, et al. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992; 9: 118-22.

- 2) Drake W, et al. Sarcoidosis. In: Mason RJ, et al. ed. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Philadelphia: Saunders 2010; 1427-48.
- 3) Mañà J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107: 240-5.
- 4) 新美 岳, 他. 関節リウマチと鑑別を要したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 207-10.
- 5) 出雲真由, 他. 多彩な症状を呈したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の男性例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 761-5.
- 6) Grunewald J, et al. Löfgren's syndrome: Human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307-12.
- 7) 谷澤公伸, 他. 急性呼吸不全を呈した肺サルコイドーシスの一例. *日サ会誌* 2003; 23: 57-62.
- 8) 柳川 崇, 他. 発熱とびまん間質影を呈して急性増悪した肺サルコイドーシスの一例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 377-82.
- 9) Danila E, et al. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Upsala J Med Sci* 2009; 114: 26-31.
- 10) Cantini F, et al. Remitting distal lower extremity swelling with pitting oedema in acute sarcoidosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 565-6.
- 11) Zeineldine SM, et al. Pulmonary sarcoidosis presenting as isolated upper extremity swelling. *Chest* 2004; 126: 998S.
- 12) Reich J. Clinical diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2000; 118: 1838.
- 13) Mañà J, et al. Are the pulmonary function test and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996; 63: 298-303.
- 14) 立花暉夫, 他. 皮膚病変を有するサルコイドーシス 長期経過追求例. *日サ会誌* 1999; 19: 33-7.
- 15) García-Porrúa C, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584-92.
- 16) Cheng DR, et al. Löfgren's syndrome misdiagnosed as cellulitis. *Emerg Med Australas* 2001; 23: 376-8.
- 17) Kaira M, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18- $\alpha$ -methyltyrosine positron emission tomography in combination with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007; 131: 1019-27.
- 18) Gupta P, et al. Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 402-5.

### Abstract

#### A case of Löfgren's syndrome with acute dyspnea

Kazushige Noda<sup>a</sup>, Kyoko Murase<sup>a</sup>, Yoshihiro Ohtaki<sup>a</sup>, Jun-ichi Yasuda<sup>a</sup>,  
Shigeyuki Aoki<sup>a</sup> and Seiichiro Shimizu<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonary Medicine, Showa General Hospital

<sup>b</sup>Department of Pathology, Showa General Hospital

A 49-year-old woman with no significant medical history other than a 1-month history of arthralgia of the ankle, wrist, and finger joints presented with dyspnea, which she had been experiencing for 3 days. A physical examination revealed erythema nodosum below the knees, while chest radiography and computed tomography imaging revealed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. Although this patient was initially diagnosed as having Löfgren's syndrome, only a few cases of Löfgren's syndrome with dyspnea have been reported. Therefore a video-assisted thoracic lung biopsy was performed to exclude the possibility of other diseases such as tuberculosis and malignant lymphoma. Biopsy specimens of the lung and lymph node revealed noncaseous epithelioid cell granulomas, confirming the diagnosis of sarcoidosis. The patient's dyspnea improved within 2 weeks without initiation of steroid therapy, and her arthralgia and erythema nodosum improved within 3 and 7 months from the onset of symptoms. Many authors mention that no routine biopsy is needed in a typical case of Löfgren's syndrome, but it is difficult to decide whether a biopsy should be performed in cases that present with rare symptoms, such as the present case.