

# ぶどう膜炎で発症し，8年後にサルコイドーシスの確定診断となった1症例

大道光秀

## 【要旨】

眼症状を契機とし，精査するも診断がつかず，長期経過の後，サルコイドーシス（サ症）の診断となった1例を報告する。症例は初診時47歳，女性。1996年秋頃より右眼の視力低下，充血あり，1997年9月北大眼科受診。両眼の前房炎症，隅角結節と，右眼の虹彩結節，硝子体と眼底の炎症所見があり，ぶどう膜炎の診断。サ症を疑われ，1998年2月札幌鉄道病院呼吸器科入院。胸部写真上は異常なく，胸部CT上，縦隔リンパ節，右肺門リンパ節の軽度腫大あり，ツ反陽性，血清ACE14.2 U/L（正常14.1-23.7），リゾチーム5.3 μg/ml（4.2-11.5），γグロブリン19.2%と正常。<sup>67</sup>Gaシンチで肺門，縦隔に軽度異常集積あり。BALFリンパ球比率は3%，CD4/CD8比3.3。TBLBで10箇所生検するも肉芽腫は認められず，サ症否定として眼科で加療続行。2006年5月に検診で胸部写真上異常影を指摘され，当院受診。胸部CT上，縦隔リンパ節，肺門リンパ節の軽度腫大あり。ツ反陰性，血清ACEは25.5 U/L（7.0-25.0）と上昇あり，リゾチームは9.8 μg/ml（5.0-10.0）と正常。BALFのリンパ球比率4%，CD4/CD8比1.9。TBLBで組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認め，サ症と確定診断した。

[日サ会誌 2007; 27: 69-73]

キーワード：サルコイドーシス，ぶどう膜炎，眼サルコイドーシス，経気管支肺生検

## A Case with Uveitis Alone at Onset and Eight Years Later Diagnosed as Having Systemic Sarcoidosis

Mitsuhide Ohmichi

### 【ABSTRACT】

A 47-year-old female visited an ophthalmologist complaining of reduced visual acuity and eye congestion in September 1997. The ophthalmologist diagnosed her as anterior and posterior uveitis from ocular findings such as trabecular nodules, iris nodules, vitreous opacities, and retinal perivasculitis. Suspecting sarcoidosis he referred her to the Department of Respiratory Diseases of Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company in February 1998. A chest radiograph showed normal. Several examinations such as PPD skin test, Gallium citrate scintigraphy, findings from bronchoalveolar lavage and serum angiotensin converting enzyme assay, serum lysozyme, and gamma-globulin didn't offer evidence that she had systemic sarcoidosis. Transbronchial lung biopsy specimens from 10 lung sites also failed to detect noncaseating epithelioid cell granuloma. Eight years later, she came to my clinic due to abnormal findings on chest radiograph taken as part of the normal mass health check. Her ocular involvement was unchanged. She showed mediastinal lymphadenopathy on chest radiograph. Chest computed tomography showed slight mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy. Clinical examinations showed an elevated level of serum angiotensin converting enzyme: 25.5 U/L (normal 7.0-25.0 U/L). Findings of bronchoalveolar lavage showed 4% for lymphocyte rate and 1.9 for CD4/CD8 ratio. Transbronchial lung biopsy specimens revealed noncaseating epithelioid cell granuloma, so she was diagnosed as having systemic sarcoidosis.

[JJSOG 2007; 27: 69-73]

keywords ; Sarcoidosis, Uveitis, Ocular sarcoidosis, Transbronchial lung biopsy

大道内科・呼吸器科クリニック

Ohmichi Clinic of Internal and Respiratory Medicine

著者連絡先：大道光秀

〒060-0003 札幌市中央区北3条西4丁目

日本生命札幌ビル3階

医療法人社団 大空会

大道内科・呼吸器科クリニック

TEL : 011-233-8111

FAX : 011-233-8141

E-mail : ohmichi@muf.biglobe.ne.jp

## はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）の発見動機としては以前では両側肺門リンパ節腫大（BHL）や肺野病変などの胸郭内病変が高率に認められたが、最近では、眼病変で発見される率が次第に増加し、胸郭内病変から発見される例を上回ってきた<sup>1)</sup>。しかし眼病変で発見される例の中で胸郭内病変を持たない例では全身の検査所見が乏しいことが特徴であり<sup>2)</sup>、以前のサ症診断基準<sup>3)</sup>では臨床検査所見陽性項目数が少ないため診断がつかず、眼サ症として取り扱われ、混乱も招いていた。今回、両眼の前房炎症、隅角結節と、右眼の虹彩結節、硝子体と眼底の炎症所見などから、ぶどう膜炎の診断でサ症を疑われ、精査するも確定診断がつかず、8年後に再度精査し、サ症の診断が確定した1例を報告する。

## 症例提示

- 症例：55歳、女性
- 主訴：胸部写真上の異常影精査
- 既往歴：特になし
- 家族歴：姉子宮癌
- 喫煙歴：12本/日×16年（40歳～）
- 現病歴：1996年秋頃より右眼の視力低下、充血あり、1997年9月北大眼科受診。両眼の前房炎症と隅角結節、右眼の虹彩結節、硝子体と眼底の炎症所見があり、ぶ

どう膜炎の診断。サ症を疑われ、1998年2月9日札幌鉄道病院呼吸器科入院。胸部写真では、肺門・縦隔のリンパ節腫大はなく、右上葉に陳旧性炎症像と思われる所見が認められた。胸部CT上、縦隔リンパ節、右肺門リンパ節の軽度腫大があり、右上葉に陳旧性炎症像と思われる所見が認められた。検査所見（Table 1）ではツ反15mm×10mmと陽性、血清ACE14.2 U/L（正常14.1–23.7 U/L）、リゾチーム5.3 μg/ml（正常4.2–11.5 μg/ml）、γグロブリン19.2%と正常。<sup>67</sup>Gaシンチで肺門、縦隔に軽度集積あり。気管支肺胞洗浄液（BALF）のリンパ球比率は3%、CD4/CD8比=3.3。経気管支肺生検（TBLB）で右S8a、S8b、S4a、S2b、S3aの各2カ所、計10箇所より生検するも肉芽腫は認められず、当時の診断基準ではサ症とは診断がつかず、眼科でfollow upされていた。2006年5月の検診で胸部写真上、異常影を指摘され、同年6月15日当院受診。

●当院受診時現症：血圧106/72mmHg、脈拍72/分、整。表在リンパ節を触知せず、胸部に副雑音聴取せず。腹部は平坦で肝脾腫なし、脳神経系は正常。

当院受診時の胸部写真（Figure 1）では肺門・縦隔のリンパ節腫大はなく、右上葉に健診で指摘されたと思われる、浸潤影が認められた。胸部CT（Figure 2）では両側肺門、縦隔リンパ節の軽度腫大と、両上葉胸膜直下背側に胸壁に接するようにやや濃度の高い斑状影があり、おそらくは陳旧性炎症像と思われた。当院

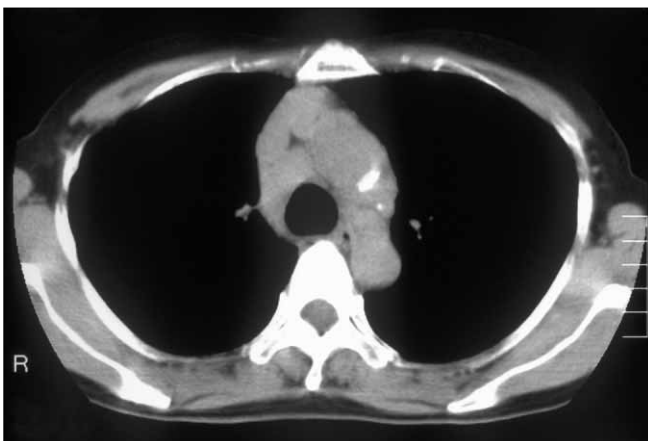
Table 1. Laboratory data on first admission (February 1998)

Blood serology				
ESR	15mm/hr			
CRP	<0.2mg/dl			
PPD skin test	15×10mm			
ACE	14.2U/l (14.1~23.7)			
Lysozyme	5.3 μg/ml (4.2~11.5)			
Blood chemistry				
TP	7.0g/dl			
Alb	62.00%			
α <sub>1</sub> -glob	2.10%			
α <sub>2</sub>	7.60%			
β	10.90%			
γ	19.20%			
Lymphocyte fraction in peripheral blood cell				
CD4 29.5%	CD8 21.6%	CD4/CD8 1.37		
Bronchoalveolar lavage fluid				
Recovery ratio 80%	Total cell count 1.9×10 <sup>5</sup> /ml			
Lymphocyte 3%	Macrophage 9%	Neutrophil 0%	Eosinophil 0%	
CD4 61.4%	CD8 18.5%	CD4/CD8 3.32		
Pulmonary function test				
VC 2.6L	%VC 95.6%	FEV <sub>1.0</sub> 2.27L	FEV <sub>1.0</sub> % 87.6%	%DL <sub>CO</sub> 92.5%

受診時の検査所見 (Table 2) ではツ反陰性, 血清ACE 25.5U/L (7.0-25.0U/L) と高値, 血清リゾチームは9.8  $\mu$ g/ml (5.0-10.0  $\mu$ g/ml) と正常値であった. ツ反は1  $\times$  1 mmと陰性化していた. BALFのリンパ球比率は4%, CD4/CD8比=1.9と前回所見に比べて, CD4/CD8比は低値だった. TBLBを実施し, 組織学的に壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め (Figure 3), サ症と確定診断した.



Figure 1. Chest radiograph on visiting my clinic (June 15, 2006), showing slight swelling of hilar and mediastinal lymph nodes, infiltrative shadow in the right upper lobe.



a



b

Figure 2. Chest CT on visiting my clinic (June 15, 2006), showing slight swelling of hilar and mediastinal lymph nodes (Fig.2a), thin consolidation in the right upper lobe (Fig.2b).

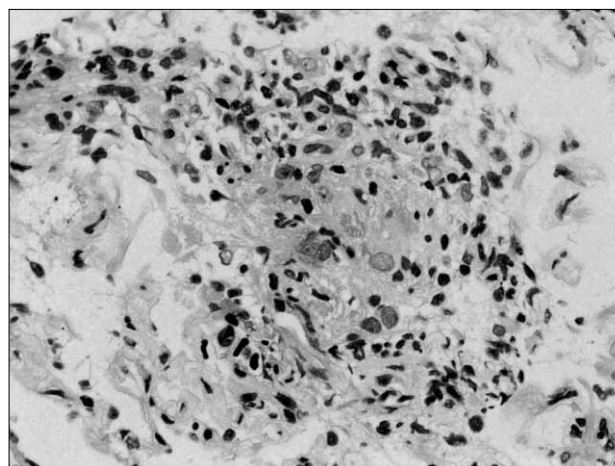


Figure 3. A specimen of transbronchial lung biopsy revealed small noncaseating epithelioid cell granuloma with giant cell (HE stain x400).

Table 2. Laboratory data on visiting my clinic (June 15, 2006)

Blood cell count		Blood chemistry	
RBC	445 × 10 <sup>4</sup> / μl	AST	25 IU/l
Hb	13.0 g/dl	ALT	22 IU/l
Ht	42.4 %	AIP	173 IU/l
WBC	3780 / μl	LDH	213 IU/l
Neu	61.7 %	γ -GTP	33 IU/l
Ly.	33.1 %	T. Bil	0.7 mg/dl
Eo.	1.3 %	<u>T. Cho</u>	<u>270 mg/dl</u>
Ba.	0.5 %	BUN	4.4 mg/dl
Plt	23.0 × 10 <sup>4</sup> / μl	Cr	0.55 mg/dl
		Na	141 mEq/l
		K	4.1 mEq/l
		Cl	100 mEq/l
		Ca	8.9 mg/dl
		TP	7.2 g/dl
Blood Serology		Alb	60.7 %
ESR	18 mm/hr	α <sub>1</sub> glob	2.4 %
CRP	< 0.2 mg/dl	<u>α<sub>2</sub></u>	<u>9.8 %</u>
<u>PPD skin test</u>	<u>1 × 1 mm</u>	<u>β</u>	<u>10.9 %</u>
<u>ACE</u>	<u>25.5 U/ml (7.0~25.0)</u>	γ	16.2 %
Lysozyme	9.8 μg/ml (5.0~10.0)		
Lymphocyte fraction in peripheral blood cell			
CD4 28.6 %	CD8 55.7 %	CD4/CD8	0.5
Bronchoalveolar lavage fluid			
Recovery ratio 60 %	Total cell 5.1 × 10 <sup>5</sup> /ml		
Lymphocyte 4 %	Macrophage 95 %		
Leucocyte 1 %	Eosinophil 0 %		
CD4 50.2 %	CD8 27.0 %	CD4/CD8	1.9

## 考案

本症例はぶどう膜炎で発症し、精査するも全身性サ症の確定診断がつかず、8年後に確定診断となった例である。眼症状から発症し、眼サ症診断基準<sup>3)</sup>を満たすも、全身所見に乏しいため、臨床診断基準の検査所見も満たさず、TBLBでも類上皮細胞肉芽腫の組織所見が得られず、全身性サ症を否定せざるを得なかった。このような症例が最近多数認められ、診断に苦慮している<sup>2)</sup>。サ症の診断には2つ以上の臓器にサ症病変を強く示唆する所見が必要であり、眼病変のみの症例では、全身所見に乏しく、以前の診断基準の臨床検査陽性項目数は少なく、臨床診断は困難であった。Oharaら<sup>2)</sup>は眼サルコイドーシスを疑う所見があるも、胸部写真が異常なく、全身所見の乏しい60例にTBLBを行い、37例(61.7%)で類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスと診断した。また著者らは眼のみで胸郭内病変をもたない、いわゆるstage 0の症例に、積極的に生検を行い、TBLB、ダニエルズ生検を行ったところ、61.7%で類上皮細胞肉芽腫を認め、サ症と診断し、

ぶどう膜炎のみで全身所見の乏しい症例においても積極的に生検をすると、サ症の診断となることを報告した<sup>4)</sup>。Sugimotoらは眼症状のみを有するサ症疑い例でのBAL所見でリンパ球比増多を伴ったCD4/CD8比高値例は、サ症を強く示唆すると報告し、BALの有用性を報告している<sup>5)</sup>。また著者らはぶどう膜炎で発症し、胸部写真で異常がなくても胸部CTで所見の見られた68例中、56例(82.4%)にTBLBで類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスの診断とし、胸部CTの有用性を報告している<sup>6)</sup>。

問題はぶどう膜炎発症時に、サ症の診断ができなかった症例の取り扱いである。Oharaら<sup>2)</sup>はTBLB陽性例と陰性例では眼所見に明らかな違いは認められず、予後の面からも大きな違いはなかったと報告している。著者が札幌鉄道病院および当院で経験した、眼症状のみで全身所見が乏しく、精査するも確定診断がつかない157例中で後に、サ症の診断とされたのは本例を含め3例であった。他の2例中の1例は、約半年の経過でACEの上昇を認め、サ症の臨床診断基準を満た

し、サ症の診断とした。もう1例は精査しサ症を否定した後の約3ヶ月後に眼瞼結膜に腫瘤が出現し、生検で類上皮細胞肉芽腫の組織診が得られ、サ症の診断となった。また他に1例、ぶどう膜炎を発症し精査するも診断がつかなかったが、3年後にBHLが出現。<sup>67</sup>Gaシンチでは明らかな異常集積を認めるも、ツ反、血清リゾチーム、 $\gamma$ グロブリン、血清ACE、BALF所見は異常所見がなく、TBLBを実施するもやはり確定診断がつかなかった症例を経験している。この例は、新しい診断基準<sup>7)</sup>では、サ症の臨床診断群に入ると思われる。一方、眼症状のため精査するも確定診断がつかない157例のうち、約15例位が経過観察のために、当院を受診しているが、あいかわらず全身所見は乏しく、また眼症状も著明な悪化を認めた症例は少なかった。しかし、Rizzatoらによるぶどう膜炎症状のみが発見の契機になって全身性サ症の診断となった9例とぶどう膜炎が全身性サ症に先行して発症した11例についての報告によると、ぶどう膜炎発症から全身性サ症が発症するまでの期間は1～11年にわたっており、全例で肺野病変が出現し、多くの例ではStageII～IIIであり、内服ステロイドが必要になった<sup>8)</sup>。そして、ぶどう膜炎症状のみが発見の契機になった全身性サ症例およびぶどう膜炎が全身性サ症に先行して発症した例では病変の改善のために長期の内服ステロイドが必要であり、これらはLupus pernioを有した症例、骨病変を有した症例、腎結石を呈した例などとともに、サ症の慢性化の指標となると述べている。

ぶどう膜炎で発症した本症例では、初回入院精査時では、各種臨床検査所見での高値はなく、徹底的な検査とTBLBを実施するも、全身性サ症の診断ができなかった。しかし、幸にも、眼症状の著明な悪化も認められず、全身の進行性病変もなく、Rizzatoらによる報告と異なり、診断の遅れによる不都合はなかった。これはひとえに人種差によるものと思われる。しかし、本邦においても、若年でBHLのみを有するサ症例に比べて、ぶどう膜炎で発症した症例では、慢性の経過をとる例も少なくない。ぶどう膜炎で発症し、サ症が強く疑われる例で全身所見に乏しい場合、生検を含めた種々の検査で確定診断が得られない時は眼科的に定期的な経過観察の上、必要に応じて再度検査する事が望ましいと考えられた。

## 結論

ぶどう膜炎で発症し、8年後にサルコイドーシスの確定診断となった1症例を経験した。8年後の臨床検査所見にても全身所見は少なかったが、TBLBで類上皮細胞肉芽腫が検出された。眼症状の著明な悪化も認められず、診断の遅れによる不都合はなかった。眼症状のみで全身所見に乏しい症例では、初診時に診断確

定が困難でも、経過観察の後、必要に応じて再度検査する事により診断が可能となる場合がある。

## 引用文献

- 1) 大道光秀, 平賀洋明, 平澤路生: 1) 肺サルコイドーシス. シンポジウム サルコイドーシス1. 臨床所見とその問題点. 日胸疾会誌 1990; 28:48-55.
- 2) Ohara K, Okubo A, Kamata K, et al: Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of suspected ocular sarcoidosis. Arch Ophthalmol 1993; 111:642-644.
- 3) 平賀洋明: サルコイドーシスの診断基準. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班昭和63年度研究報告書 1989; 13-16.
- 4) 大道光秀, 山田 玄, 平賀洋明: 経気管支生検 (transbronchial lung biopsy; TBLB) と前斜角筋リンパ節生検 (scalene node biopsy). 日本臨牀 1994; 52:1539-1543.
- 5) Sugimoto M, Nakashima H, Ando M, et al: Bronchoalveolar lavage studies in uveitis patients without radiological intrathoracic involvement of sarcoidosis. Jpn J Med 1989; 28:50-54.
- 6) 大道光秀: サルコイドーシスの生検による診断. 日本臨牀 2002; 60:1759-1765.
- 7) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き - 2006要約. 日サ会誌 2006; 26:77-82.
- 8) Rizzato G, Angi M, Fraioli P, et al: Uveitis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. Eur Respir J 1996; 9:1201-1205.

