

6-1) Löfgren 症候群

1) 病態・頻度

S. Löfgren (皮膚科医) は足関節周囲を主体として結節性紅斑を呈する患者の中で、BHL を呈するものがあり、それがサ症であることを明らかにした。彼はこの病態を”BHL syndrome”と呼び、”primary pulmonary sarcoidosis”(サ症ははじめは肺から起こる)と記した(1952)¹⁾。その後、多発関節炎、結節性紅斑、両側肺門リンパ節腫脹を3徴とするサルコイドーシスはLöfgren 症候群と呼ばれるようになったが、関節炎や結節性紅斑を伴わない不全型もある。自覚症状が前面に出るために急性型とされている。

日本では非常に稀な疾患であり認知度が低いが、現在までに17例の文献的報告がある²⁻¹⁸⁾ (表)。平均年齢41歳で88%が女性であり、欧米の報告と一致する¹⁹⁾。日本のサルコイドーシスでは関節炎1.2%、結節性紅斑2.2%の合併頻度である²⁰⁾。北欧やアイルランドではサルコイドーシスの20~30%に認められ特に若い女性に多いが、黒人には少なく、人種差、地域差が大きい^{21,22)}。日本の臨床症状の特徴として初診時に発熱を69%に認めるが、欧米では38%と少ない。合併臓器は眼29%、皮膚41%とそれぞれ欧米の5%、13%に比して多い。胸部X線II期症例は56%。咳や呼吸困難などの呼吸器症状24%と少ないが、欧米のそれぞれ16%、13%より多い(表)。欧米では結節性紅斑の合併は女性に多く、一方、関節炎は男性に多い著明な性差がある²³⁾。関節炎の罹患部位は足関節が最も多く、続いて膝関節であり両側性がほとんどである^{19,23,24)}。

2) 検査・診断

日本では少なくとも1カ所以上の病理組織診断を行っており、場所は肺11例、皮膚生検9例が多いが、最近では胸腔鏡下肺生検^{3,6,16)}や超音波気管支鏡下針生検¹⁷⁾も行われている。しかし欧米では組織診断は必須ではなく、典型例は臨床診断されている^{19,22-24)}。遺伝素因として欧米で報告されているHLA-B8, DR3, DR17は日本では報告がない^{7,13,17,25)} (表)。最近の北欧の報告によるとHLA-DRB1*03抗原の有無が予後良好と有意に相関する^{26,27)}。日本の報告例ではHLA-DR12は10例中6例(60%)に発現があり(表)、日本骨髄移植プログラムに登録されている5.4%に比較して高頻度に認められた¹⁷⁾。気管支肺胞洗浄は13例に施行され、中等度活動性の所見以外に特徴はない。急性関節炎局所の滑膜や結節性紅斑には肉芽腫の形成は一般的には認められない。多関節炎の初発症状より関節リウマチが鑑別にあがるが、両側大関節が好発部位で発赤腫脹を認めても、関節の可動制限はない²⁴⁾。また骨・関節XPでは骨破壊などの異常を認めず、関節液は非特異的炎症を呈し単核球優位であることが多い^{24,28)}。関節炎を呈さない結節性紅斑は原因不明のことが最も多いが、結核症、溶連菌感染、炎症性腸疾患、薬剤性を鑑別する必要がある。結節性紅斑や両側足関節炎を呈する

症例は胸部 XP を施行するべきであり、日本では本症候群が見逃されている可能性がある^{15,29)}。

3) 治療・予後

通常は self-limiting で予後良好な疾患であり、対症療法や NSAID で十分コントロールが可能である^{19,22-26)}。しかし NSAID が無効、高度の臓器障害や QOL に支障をきたす場合は、短期間のステロイドの全身投与が行われる^{24,30)}。日本の報告では経口ステロイド治療した割合が 53%と欧米の 10%に比較して著明に多い。ステロイド投与した理由は、高熱の持続^{3,6,15)}、関節痛の悪化^{3,8,15)}、NSAID に反応なし⁷⁾、心臓や眼合併症^{6,8,10,12)}など多彩であり、臨床像が欧米例と若干異なる。その他 NSAID による治療が 27%、経過観察のみが 20%であり、ステロイド投与例も含めて全例が改善している(表)。欧米では結節性紅斑は 2 週間から 3 ヶ月で消失し、2 年後においても活動症例は 8%と少ない¹⁹⁾。また診断時に ACE 値が正常域にあれば予後が良好である¹⁹⁾。

表. 日本における Löfgren 症候群の報告例と欧米比較

症例	年齢/性	合併臓器	生検	発熱	ステージ	BAL (TCC×10 ⁵ /Ly%)	CD4/CD8	ACE	PPD	治療	予後	HLA	報告者	年
1	23/F	肺・眼・リンパ節	リンパ節	(+)	ND	ND	ND	25.4	(-)	NSAID	改善	ND	飯野ら ²⁾	1991
2	26/F	肺・皮膚	肺・皮膚	(+)	II	0.8/26	19.9	17.2	(-)	ステロイド	改善	B35,B48,DR4,DR12(5)	小関ら ³⁾	1998
3	49/F	肺	肺	(-)	I	2.4/44	9.83	17.8	(-)	NSAID	改善	B62(15),B54(22),DR2,DR4	東元ら ⁴⁾	2002
4	30/F	肺	肺・滑膜	(-)	II	8.6/50	4.82	36.4	ND	ステロイド	改善	B56(22),B61(40),DR12(5)	新美ら ⁵⁾	2003
5	52/F	肺・心	肺	(+)	II	4.6/47	8.3	17.4	(-)	ステロイド	改善	B51,B44,DR4	Ohshima et al. ⁶⁾	2003
6	26/F	肺	肺	ND	II	1.86/18	8.35	23.6	(-)	ステロイド	改善	B56(22),B51(5),DR2,DR12(5)	Ohata et al. ⁷⁾	2006
7	27/M	眼・肺・皮膚	肺・皮膚	(-)	II	4.37/66.2	2.79	32.2	(-)	ステロイド	改善	A2,B48,B51(5),DR4,DR12(5)	出雲ら ⁸⁾	2005
8	35/F	肺	皮膚	(-)	I	ND	ND	19.0	(+)	NSAID	改善	ND	Sugimoto et al. ⁹⁾	2006
9	28/F	肺・眼・皮膚	皮膚	(+)	II	4.9/65.3	8.0	15.0	(-)	ステロイド	改善	B52,B56,DR14,DR15	小阪ら ¹⁰⁾	2007
10	52/F	肺・眼	肺・皮膚	(+)	I	9.2/18	9.32	23.0	(-)	NSAID	改善	ND	浜ら ¹¹⁾	2009
11	65/F	肺・眼・皮膚	皮膚	(-)	I	ND	ND	38.1	ND	ステロイド	改善	ND	田村ら ¹²⁾	2010
12	51/F	肺・皮膚・筋肉	皮膚	(+)	I	4.2/25.3	4.91	20.1	(-)	経過観察	改善	B7,B51,DR14,DR15	高佐ら ¹³⁾	2012
13	60/F	肺・皮膚	皮膚	(+)	II	0.1/6	10.57	11.4	(-)	NSAID	改善	ND	浦野ら ¹⁴⁾	2012
14	32/M	肺	肺・皮膚	(+)	II	35.0/38	1.1	28.8	ND	ステロイド	改善	ND	森ら ¹⁵⁾	2013
15	49/F	肺	肺	(+)	II	7/85	8.4	25.3	(-)	経過観察	改善	ND	野田ら ¹⁶⁾	2013
16	34/F	肺	肺	(+)	I	2.5/6	3.4	17.5	(+)	経過観察	改善	A2,B35,B44,Cw8,Cw14,DR12,DR13	Ishimatsu et al. ¹⁷⁾	2014
17	50/F	肺・皮膚	肺	(+)	I	ND	ND	14.4	ND	ステロイド	改善	A2,B61,B51,DR11,DR12	野々村ら ¹⁸⁾	2015

	平均年齢	女性	発熱	眼合併	皮膚合併	胸部 II 期	呼吸器症状	ステロイド治療
欧米 (186例)	37	85	38	5	13	16	13	10
本邦 (17例)	41	88	69	29	41	56	24	53

(% 平均年齢除く)

文献

- 1) Löfgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation to age and sex in 212 cases. Acta Med Scand. 1952;142:259-264.
- 2) 飯野研三, 牟田耕一郎, 関屋健策, 他. Löfgren 症候群の 1 例. 九州リウマチ. 1991; 10: 148-51.
- 3) 小関由美, 寺井千尋, 中島 洋, 他. 発熱, 関節痛, 結節性紅斑で急性発症したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. リウマチ. 1998; 38: 23-8.

- 4) 東元一晃, 稲留さおり, 新名清成. 急性の両側下肢関節痛および結節性紅斑で発症したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. 日呼吸会誌. 2002;40:679-82.
- 5) 新美 岳, 佐藤滋樹, 杉浦芳樹, 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.
- 6) Oshima M, Maeda H, Furonaka O. et al. Sarcoidosis with multiple organ involvement emerging as Löfgren syndrome. Intern Med 2003;42:534-7.
- 7) Ohta H, Tazawa R, Nakamura A. et al. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. Intern Med 2006;45:659-62.
- 8) 出雲真由, 関谷潔史, 酒井俊彦, 他. 多彩な症状を呈したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 男性例. 日呼吸会誌. 2005;43:761-65.
- 9) Sugimoto T, Soumura M, Hirata K. et al. A case of Löfgren's syndrome, a variant of sarcoidosis, in a Japanese woman. 内科専門医会誌. 2006;18:418-22.
- 10) 小坂素子, 青木見佳子, 川名誠司, 他. 肺病変の急性増悪を伴った Löfgren 症候群の 1 例. 臨皮. 2007;61:693-6.
- 11) 浜 真麻, 井畑 淳, 寒川 整, 他. 両足関節炎を主訴に当科を受診した Löfgren 症候群の 1 例. 関東リウマチ. 2009;42:43-53.
- 12) 田村梨沙, 斉藤 京, 村岡直人. Löfgren 症候群の 1 例. 臨皮. 2010;64:1017-20.
- 13) 高佐顕之, 中山雅之, 板東政司, 他. Löfgren 症候群を合併したと考えられた腫瘍型筋サルコイドーシスの 1 例. 日サ会誌. 2012;32:113-7.
- 14) 浦野聖子, 池谷茂樹, 貝田勇介, 他. 乳癌治療後に発症した Löfgren 症候群. 皮膚臨床. 2012;54:1906-9.
- 15) 森 由弘, 菊池 宏, 市川裕久, 他. Löfgren 症候群の 2 例: 文献報告例における欧米との比較. 日サ会誌. 2013;33:91-6.
- 16) 野田一成, 村瀬享子, 大滝美浩, 他. 呼吸困難を伴った Löfgren 症候群の 1 例. 日呼吸会誌. 2013;2:578-83.
- 17) Ishimatsu Y, Koyama H, Tomonaga M, et al. A Japanese patient with Löfgren syndrome with an HLA-DR12 allele and review of literature on Japanese patients. Tohoku J Exp. Med. 2014;234:137-141.
- 18) 野々村優美, 嘉山智子, 林雄二郎, 他. 結節性紅斑と関節痛, 発熱で急性に発症したサルコイドーシス (Löfgren 症候群). 皮膚病診療. 2015;37(2):175-8.
- 19) Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med. 1999;107:240-45.
- 20) 安藤正幸. 日本におけるサルコイドーシスの疫学動態. 日本臨床. 1994;52:24-9.

- 21) James DG, Neville E, Siltzbach LE, et al. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci.* 1976;278:321-34.
- 22) Statement on sarcoidosis. American Thoracic Society(ATS), the European Respiratory Society(ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders(WASOG)Committee. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-55.
- 23) Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestation of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:40-4.
- 24) Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.*2010;31:463-73.
- 25) Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Care Crit Care Med.* 1997;156:1601-5.
- 26) Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:307-12.
- 27) Grunewald J, Brynedal B, Darlington P, et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respir Res.* 2010;11:25-31.
- 28) Keller H, Spathling S, Herzer P. Ultrasound findings in Löfgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or periartthritis? *J Rheumatol.* 1992;19:38-41.
- 29) Ohno S, Ishigatsubo Y. The Incidence of Löfgren's syndrome in Japanese: the number of patients affected, number of patients diagnosed and number of cases reported. *Intern Med.* 2006;45:745-6.
- 30) びまん性肺疾患研究班. サルコイドーシス治療に関する見解-2003.日サ会誌 2003;23:106-14.