

強皮症に肺サルコイドーシスを合併した1例

三竹 啓嗣 齋藤 麻由 村松 瑞穂
曾我 隆義

静岡赤十字病院 リウマチ科

要旨：52歳女性。平成5年に強皮症と診断されて以降、末梢循環障害による手指潰瘍などに対して内服治療を行っていた。平成24年12月頃より労作時息切れ、咳嗽、微熱が出現した。胸部レントゲン写真で両肺野に粒状・網状影を認めた。胸部computed tomography (CT) 検査で多発粒状影、すりガラス影、気管支壁肥厚、縦隔・肺門リンパ節腫脹を認めたため、精査目的に入院した。気管支肺胞洗浄液ではCD4/CD8比高値、肺生検では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。ガリウムシンチグラフィーでの両側下肺野と縦隔リンパ節への集積亢進の所見や血清アンジオテンシンI転換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 活性高値から、診断基準よりサルコイドーシスと診断した。プレドニゾン内服を開始し、労作時呼吸困難や咳嗽は軽快した。本症例は、肺異常影の原因として肺結核を含む感染症や強皮症に伴う間質性肺炎を含む非感染性肺炎患との鑑別を要した。近年、自己免疫疾患とサルコイドーシスの合併例の報告が散見されるが、強皮症との合併は稀である。今回我々は、強皮症に肺サルコイドーシスを合併した一例を報告する。

Key words：強皮症，肺サルコイドーシス，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫

I. はじめに

強皮症は、皮膚硬化を主症状とする原因不明の自己免疫性疾患であり、内臓にも病変が及ぶことがある。皮膚硬化範囲により、広汎型と限局型に分類される。一方、サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患で、多くは多臓器（眼、皮膚、肺、心臓、肝、腎、神経、リンパ節、筋肉など）に病変が出現する。サルコイドーシスの合併症として、膠原病、悪性疾患や感染症などが報告されている。膠原病の合併は約4～5%という報告があり、比較的稀と考えられる。今回我々は強皮症に肺サルコイドーシスを合併した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

【症例】52歳女性

【主訴】労作時呼吸困難

【既往症】腸閉塞（1歳）、肺結核（8歳）、強皮症

【内服薬】トコフェロールニコチン酸エステルN300mg/日、ベラプロストナトリウム60 μ g/日、サルポグレラート300mg/日、イコサペント酸エチル900mg/日

【現病歴】平成5年冬にレイノー現象が出現したため近医を受診し、精査にて強皮症と診断された。末梢循環障害による手指潰瘍などに対して内服治療を行っていた。平成23年頃から労作時咳嗽が出現し、平成24年4月咳嗽が増悪した。その頃から胸部レントゲンや胸部computed tomography (CT) で肺異常陰影を認めたが、感染症が疑われ抗生剤が投与された。同年12月頃、階段昇降での息切れ、全身倦怠感、微熱を自覚し、胸部レントゲンで両肺野に間質性陰影の増強を認めたため、強皮症に伴う間質性肺炎の疑いで当院呼吸器科を紹介受診した。当院で撮影した胸部CTで多発粒状影、すりガラス影、気管支壁肥厚を認めたため、平成25年4月精査加療目的で入院となった。

【来院時現症】身長163cm, 体重48.4Kg, 血圧100/70mmHg, 脈拍80回/分 整, 経皮的動脈血酸素飽和度 94% (室内気), 体温37.5度, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 口腔内乾燥あり, 舌乳頭萎縮あり, 舌小体短縮なし, 口内炎なし, 開口障害あり, 顔面皮膚硬化あり, 頸部色素沈着あり, 色素脱失あり, 毛細血管拡張あり, 甲状腺触知せず, 両側下肺野を中心にfine crackle聴取, 心雑音なし, 腹部は平坦・軟, 腸蠕動音正常, 手指末梢から前腕遠位部の皮膚硬化あり, 指尖部潰瘍あり, 手指・手掌に毛細血管拡張あり, 下肢の皮膚硬化なし, 関節に腫脹・圧痛なし.

【入院時検査所見】

血液検査: WBC 8370 / μ l, RBC 444 万/ μ l, Hb 13.1 g/dl, Ht 39.0 %, MCV 88 fl, MCH 29.4 pg, MCHC 33.5 %, PLT 24.7万/ μ l, RDW 13.2 %, 血沈(1h) 74 mm, TP 7.5g/dl, Alb 3.5 g/dl, TB 0.7 mg/dl, AST 20 IU/l, ALT 15IU/l, LDH 203 IU/l, ALP 436 IU/l, γ -GTP 53 IU/l, ChE 360 IU/l, BUN 15.7 mg/dl, CRE 0.61 mg/dl, UA 5.5 mg/dl, AMY 91 U/l, CK 26 IU/l, Na 136.0 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 103.8 mEq/l, Ca 9.7 mg/dl, CRP 3.98 mg/dl, RF 91.4 IU/ml, IgA 214 mg/dl, IgM 335 mg/dl, IgG 1957 mg/dl, C3 116 mg/dl, C4 19 mg/dl, IgE 665 IU/ml, 可溶性IL-2レセプター 822.0 U/ml, ACE 23.4 U/L, 抗DNA抗体陰性, 血清補体価 45.7 U/ml, 抗RNP抗体陰性, 抗Sm抗体陰性, 抗SS-A/Ro抗体陰性, 抗SS-B/La抗体陰性, PR3-ANCA陰性, MPO-ANCA陰性, KL-6 1355 U/ml, SP-D 78.1 ng/ml, 抗セントロメア抗体 190 index

喀痰培養: 一般細菌, 抗酸菌ともに陰性

画像所見: 胸部レントゲン 両側下肺野に浸潤影あり (図1), 胸部単純CT 両側肺野に粒状影と気管支壁肥厚あり, 両側肺門・縦隔にリンパ節腫大あり (図2), gallium - 67 scintigraphy 両側中下肺野, 縦隔リンパ節に集積亢進あり (図3), 心臓超音波検査 ejection fraction 60%, 左室壁運動正常, 中等度の僧帽弁・三尖弁閉鎖不全, 喀痰培養一般細菌陰性, 抗酸菌陰性, 肺機能検査 %VC 84.8%, FEV



図1 胸部レントゲン: 心拡大なし, 両側中下肺野に粒状影あり

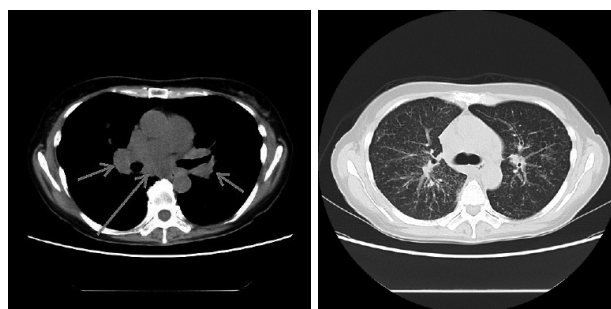


図2 胸部単純computed tomography: 両側肺野に粒状影・気管支壁肥厚・両側肺門縦隔リンパ節腫大あり



図3 gallium - 67 scintigraphy: 両側中下肺野・縦隔リンパ節に集積亢進あり

1.0% 78.3%, %DLco 42.1%

気管支鏡検査：喉頭・声帯から気管・気管支全体に発赤が目立つ。血管の増生・怒張・浮腫あり，気管支肺胞洗浄 細胞数 47.2×10^6 個/dl，マクロファージ47.3%，リンパ球30%，好中球22.5%，CD4/8比7.342，気管支洗浄・鉗子洗浄・気管支擦過細胞診陰性，肺生検 気管支上皮周囲にKP-1陽性非乾酪性類上皮肉芽腫あり（図4）。

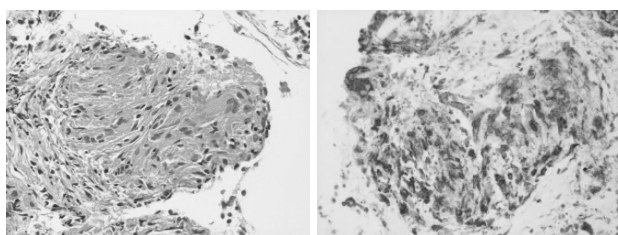


図4 気管支上皮細胞周囲に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫あり

【入院後経過】喀痰検査，血液検査などより呼吸器感染症は否定的であった。気管支肺胞洗浄ではCD4/CD8比の上昇とリンパ球の増加があり，気管支肺生検の病理結果より，乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め，ガリウムシンチグラフィや血清ACE高値などから肺サルコイドーシスと診断した。心臓超音波検査，尿所見，頭部MRI，眼底検査より心臓，腎臓，中枢，眼などの他臓器には症状を認めないことを確認した。4月23日よりプレドニゾロン（PSL）30mg/日内服を開始し，咳嗽などの呼吸器症状は改善した。

Ⅲ. 考 察

本症例は，強皮症に多発する粒状影を合併し，当初強皮症に合併した間質性肺炎が最も疑われたが，気管支肺胞洗浄および気管支肺生検による病理結果から，肺サルコイドーシスと診断された。疫学では強皮症は10万人中19～75人，サルコイドーシスは10万人中0.3～1.7人と両疾患共に非常にまれな疾患である。今回のように強皮症とサルコイドーシスを合併した症例は医中誌にて検索し20症例ある（表1）^{1～11}。それらの報告では，50歳前後の女性で強皮症を先行発症した人にサルコイドーシス合併の症例が多いこと，強皮症の病型は限局型が多いこと，いずれもス

テロイド治療により改善するという共通点があった。

表1 強皮症とサルコイドーシスを合併した症例の報告（医学中央雑誌Webで検索）

性別	男性	女性	男3名、女17名
先行病変の発症年齢	全身性強皮症		57歳(中央値)
	サルコイドーシス		54歳(中央値)
先行発症	全身性強皮症		16例
	サルコイドーシス		3例
	同時		1例
全身性強皮症の病型	limited cutaneous type		11例
	diffuse cutaneous type		2例
	不明		7例
臓器別サルコイドーシス 重複例あり	肺		10例
	皮膚		6例
	眼		7例
	リンパ節		2例
	筋		1例
	腎		1例

サルコイドーシスと強皮症を合併する機序としては，サルコイドーシスはCD4陽性Th1細胞の活性を引き起こしリンパ球性縦隔炎を引き起こす。一方，強皮症の線維化に関与するサイトカインはIL-4などTh2細胞で産生される。サルコイドーシスのTh1，Th2細胞の反応機構は解明されていないが，半田らはTh1からTh2へのシフトが起こっていると報告している¹²。以上のことから両疾患は共にTh2細胞のサイトカインが関与し，両疾患が合併する可能性が推測される。

強皮症はRaynaud症状や皮膚硬化などの身体症状から診断されるが，サルコイドーシスは発症初期に自覚症状がなく，診断に苦慮することがある。両疾患が関連することを証明できれば，今後サルコイドーシスの早期発見の手がかりになるとと思われる。

Ⅳ. 結 語

強皮症とサルコイドーシスは病変局所におけるT細胞・マクロファージの活性化に起因するサイトカイン分泌が病態形成に関与している。両疾患の合併する可能性を考えて診察，治療する必要がある。

文 献

- Ogane K, Kato T, Mizushima I, et al. A case of sarcoidosis developing as sarcoid myopathy concomitant with systemic sclerosis and review of the literature. Mod Rheumatol 2012; 22: 142-6.

- 2) Hosoya N, Mimura T, Enokawa Y, et al. Rare Case of Cardiac Sarcoidosis in a Patient with Progressive Systemic Sclerosis, Sjogren's Syndrome, and Polymyositis. Intern Med 1995 ; 34 : 1164-7.
- 3) Takahashi T, Munakata M, Homma Y, et al. Association of Progressive Systemic Sclerosis with Pulmonary Sarcoidosis. Just a Chance Occurrence? Intern Med 1997 ; 36 : 435-8.
- 4) Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, et al. Sarcoidosis in a Patient with Systemic Sclerosis and Primary Biliary Cirrhosis. Intern Med 2010 ; 49 : 1609-11.
- 5) 鈴木快枝, 岩田有史, 柏熊大輔ほか. サルコイド筋炎を合併した強皮症/原発性胆汁性肝硬変症の1例. アレルギー 2006 ; 55 : 1137.
- 6) 山岡俊文, 小川文秀, 清水和宏ほか. サルコイドーシスを合併した全身性強皮症の2例. 臨皮 2009 ; 63 : 1007-11.
- 7) 畑佐知里, 市來善郎, 北島康雄ほか. サルコイドーシスを合併した全身性強皮症の2例. 臨皮 2005 ; 59 : 982-5.
- 8) 新田悠紀子, 原真由, 大野稔之ほか. びまん浸潤型皮膚サルコイドーシスを併発したlimited cutaneous systemic sclerosisの2例. 臨皮 2010 ; 64 : 380-4.
- 9) 由良博一, 原信太郎, 原田達彦ほか. 経気管支肺生検にて診断した限局型強皮症に合併したサルコイドーシスの1例. 気管支学 2009 ; 31 ; 349-50.
- 10) 青木由香, 森松嘉孝, 溝口祐輔ほか. 全身性進行性硬化症, シェーグレン症候群, 慢性甲状腺炎の治療中に発症したサルコイドーシスの一例. サルコイドーシス 2005 ; 25 : 61-5.
- 11) 金津正樹, 井上義一, 杉本親寿ほか. 膠原病に伴うサルコイドーシスの3例. サルコイドーシス 2012 ; 32 : 127-35.
- 12) 半田知宏, 大田高祐, 長井苑子ほか. サルコイドーシスー免疫学的病態と臨床課題. 日臨 2005 ; 63 : 370-5.

Scleroderma Complicated with Pulmonary Sarcoidosis : A Case Report

Hirotsugu Mitake, Mayu Saito, Mizuho Muramatsu
Takayoshi Soga

Department of Rheumatology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : A 52-year-old female, diagnosed with scleroderma in 1993, was treated for finger ulcers. Shortness of breath on exertion, dry cough, and low-grade fever appeared in December, 2012. A chest X-ray showed the granular-reticular shadows in both lungs. A chest computed tomography (CT) revealed multiple granular shadows, ground glass opacity, thickening of bronchial wall, swelling of mediastinal and hilar lymph node, and she was referred and admitted to our hospital. The lung biopsy specimens showed the elevated CD4/CD8 ratio and noncaseating epithelioid granulomas. Angiotensin converting enzyme (ACE) concentration was high and a gallium scintigraphy showed increased gallium uptake in mediastinal lymph nodes and lower lungs. Based on these results, she was diagnosed with lung sarcoidosis. She was treated with prednisolone (PSL 30 mg/day) and her symptoms were improved. In recent years, cases of complication of sarcoidosis and autoimmune disease are reported, but the complication with scleroderma is comparatively rare. We report this case with bibliographic consideration

Key words : scleroderma, lung sarcoidosis, noncaseating epithelioid granulomas