

汎下垂体機能低下症を伴い自然軽快したサルコイドーシスの1例

河俣貴也¹⁾, 谷野功典¹⁾, 二階堂雄文¹⁾, 佐藤佑樹¹⁾, 東川隆一¹⁾, 鈴木康仁¹⁾, 渡邊菜摘¹⁾, 齋藤美加子¹⁾, 力丸真美¹⁾, 梅田隆志¹⁾, 小泉達彦¹⁾, 平井健一郎¹⁾, 植松 学¹⁾, 峯村浩之¹⁾, 福原敦朗¹⁾, 佐藤 俊¹⁾, 斎藤純平¹⁾, 金沢賢也¹⁾, 蛇沢 晶²⁾, 柴田陽光¹⁾

【要旨】

症例は、64歳男性。X年Y月中旬から乾性咳嗽と労作時呼吸困難を自覚し、近医を受診した。肺炎として抗菌薬による治療を受けたが呼吸困難は悪化し、Y+1月初旬に当科を紹介受診した。胸部CT画像で右下葉の浸潤影および周囲の小葉間隔壁の肥厚、縦隔・両側肺門リンパ節腫大がみられ、FDG-PETでは同部位への集積を指摘された。また、悪性疾患を疑い施行された頭部MRIでは下垂体の腫大がみられた。確定診断のために行った縦隔リンパ節生検とCTガイド下生検では、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、可溶性IL-2受容体およびリゾチームの上昇、3系統の下垂体ホルモンの低下を認め、汎下垂体機能低下症を伴うサルコイドーシスと診断した。入院後、症状および胸部画像所見の改善傾向を認め、無治療で下垂体機能も含めた臨床所見は改善した。短期間で自然軽快を示した汎下垂体機能低下症を伴うサルコイドーシスを経験したので報告する。

[日サ会誌 2020; 40: 29-34]

キーワード：神経サルコイドーシス、汎下垂体機能低下症、続発性副腎不全症、自然軽快

Spontaneous Regression of Sarcoidosis with Panhypopituitarism

Takaya Kawamata¹⁾, Yoshinori Tanino¹⁾, Takefumi Nikaido¹⁾, Yuki Sato¹⁾, Ryuichi Togawa¹⁾, Yasuhito Suzuki¹⁾, Natsumi Watanabe¹⁾, Mikako Saito¹⁾, Mami Rikimaru¹⁾, Takashi Umeda¹⁾, Tatsuhiko Koizumi¹⁾, Kenichiro Hirai¹⁾, Manabu Uematsu¹⁾, Hiroyuki Minemura¹⁾, Atsuro Fukuhara¹⁾, Suguru Sato¹⁾, Jumpei Saito¹⁾, Kenya Kanazawa¹⁾, Akira Hebisawa²⁾, Yoko Shibata¹⁾

Keywords: neurosarcoidosis, panhypopituitarism, secondary hypoadrenalism, spontaneous regression

はじめに

サルコイドーシス（以下、サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、主に肺、眼、皮膚に病変を生じることが多いことが知られている¹⁾。一方、サ症のうち神経病変を呈したのは5~13%と報告¹⁻³⁾され、視床・下垂体病変はその中の約3%と報告⁴⁾されている稀な合併症である。

サ症は経過中に自然軽快することが多い⁵⁾が、視床・下垂体病変を含む神経サ症はステロイド治療が必要となることが多く、治療に難渋することが多い。

本症例は下垂体病変を合併し、短期間で自然軽快を示したサ症であり、文献の考察も含め報告する。

症例呈示

- 症例：64歳、男性。
- 主訴：乾性咳嗽、呼吸困難、全身倦怠感。
- 既往歴：31歳 十二指腸潰瘍、50歳 高血圧症。

- 家族歴：父、肺癌。
- 喫煙歴：10本/日×5年間、既喫煙者。
- 動物飼育歴：猫1匹。
- 職業歴：石材加工業、粉塵曝露歴あり。
- 現病歴：X年Y月中旬から乾性咳嗽と呼吸困難を自覚し、近医を受診。肺炎として抗菌薬による治療を受けたが呼吸困難は悪化し、画像所見の改善も乏しかったことから前医を紹介受診した。胸部CTでは右下葉の浸潤影と縦隔リンパ節の腫大あり、全身倦怠感も強く、低酸素血症の増悪もみられたためY+1月初旬に精査加療目的に当科を紹介受診した。
- 入院時現症：身長178.8 cm、体重77.3 kg、体温37.0℃、脈拍88回/分・整、血圧102/66 mmHg、SpO₂ 93% (O₂カスラ4 L/min)、表在リンパ節触知せず、皮疹なし、肺音清、心音清、神経学的異常所見なし。
- 検査所見 (Table 1)：可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) は

1) 福島県立医科大学 呼吸器内科学講座

2) 国保旭中央病院 臨床病理科

著者連絡先：谷野功典 (たにの よしのり)

〒960-1295 福島県福島市光が丘1

福島県立医科大学 呼吸器内科学講座

E-mail : ytanino@fmu.ac.jp

1) Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

2) Department of Pathology, Asahi General Hospital, Chiba, Japan

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 入院時検査所見

Hematology	Serology	Antibodies	Arterial blood gas (O ₂ : 4 L/min)
WBC	5200/μL	ANA	pH 7.40
Neut	48%	RF	PaCO ₂ 39.7 Torr
Lymph	31%	CCP-Ab	PaO ₂ 65.7 Torr
Mono	16%	DNA-Ab	HCO ₃ ⁻ 24.3 mmol/L
Eosino	4%	U1RNP-Ab	Urinalysis
Baso	1%	SSA-Ab	Specific Gravity 1.018
RBC	413 × 10 ⁴ /μL	SSB-Ab	pH 7.5
Hb	13.0 g/dL	Scl70-Ab	Glucose (-)
HCT	39.2%	Centromere-Ab	Protein (+/-)
Plt	26.9 × 10 ³ /μL	RNA polymerase III-Ab	Blood (+/-)
Biochemistry		ARS-Ab	Na 141 mEq/L
TP	64 g/dL	MDA5-Ab	K 37 mEq/L
ALB	2.6 g/dL	TiFl-γ-Ab	Cl 128 mEq/L
AST	28 IU/L	PR3-ANCA	Cre 115 mg/dL
ALT	14 IU/L	MPO-ANCA	Cortisol <5.4 μg/day
LDH	163 IU/L	Infectious markers	Osmotic pressure 551 mOsm/L
ALP	281 IU/L	β-D glucan	RBC 5.9/HPF
TB	1.5 mg/dL	Aspergillus Ag.	WBC 0.1/HPF
BUN	11 mg/dL	Cryptococcal Ag.	CAST 0.1/HPF
Cre	0.91 mg/dL	Candida Ag.	
CK	73 IU/mL	T-SPOT	
Na	133 mEq/L	MAC Ab.	
K	5.1 mEq/L	HIV-1/2 Ab.	
Cl	98 mEq/L	HTLV-1 Ab.	
Ca	8.8 mg/dL	HBs Ag.	
Glucose	101 mg/dL	HBc Ab.	
Osmotic pressure	275 mOsm/L	HCV Ab.	

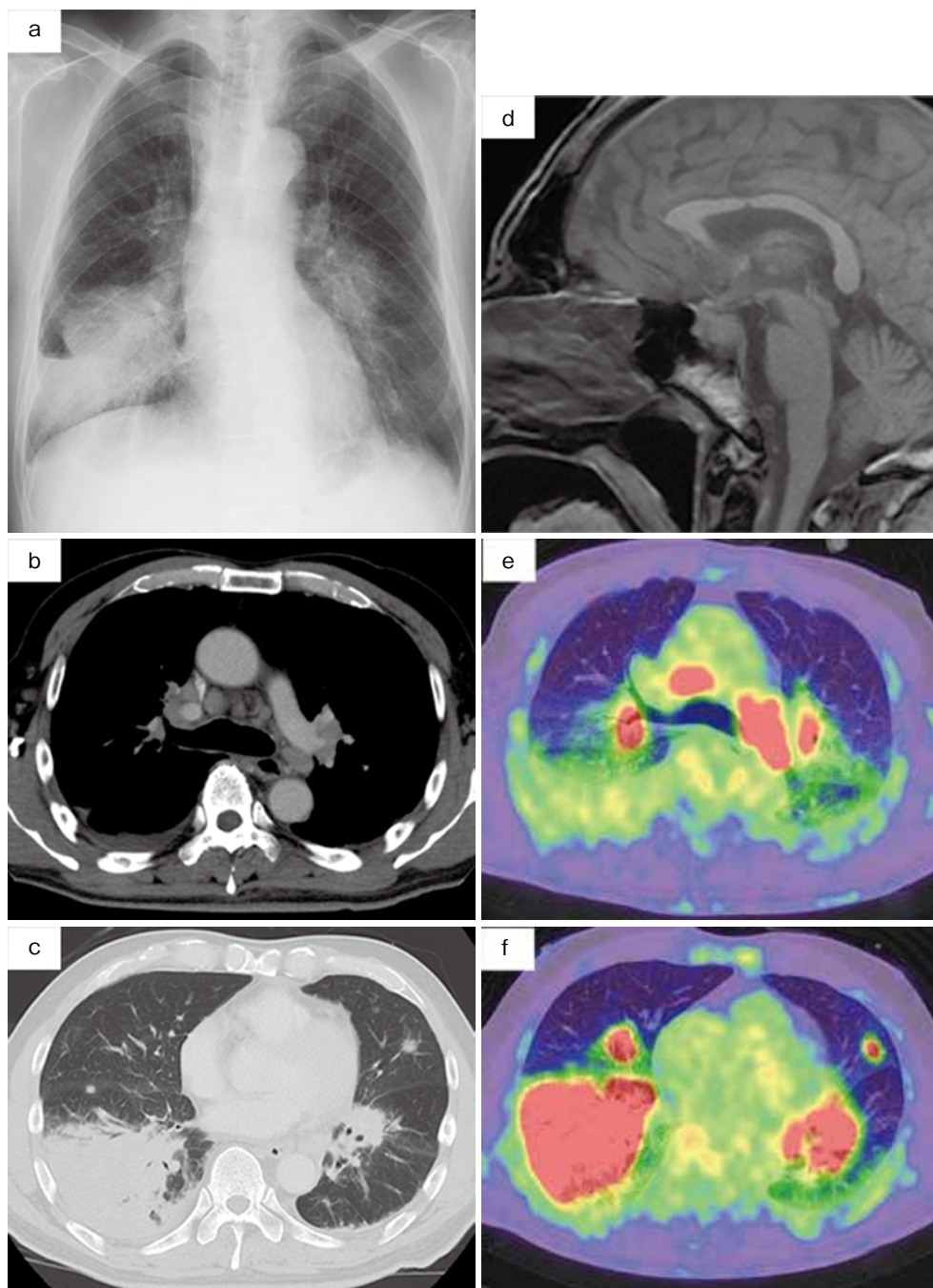


Figure 1. 画像所見

- (a) 入院時の胸部X線写真：右下肺野に浸潤影を認め、両側肺門のリンパ節腫脹を認めた。
 (b, c) 入院時の胸部造影CT：縦隔および両側肺門リンパ節は腫脹し、右下葉に広範な、左上葉および下葉に散在性の浸潤影を認めた。
 (d) 頭部造影MRI：下垂体および下垂体柄の腫脹を認めた。
 (e, f) PET-CT：縦隔・肺門リンパ節および両肺の浸潤影に集積亢進を認めたが、心臓など他臓器に集積亢進を認めなかった。

1,500 U/mLと上昇し、ACEは正常範囲であったが、リゾチームが $14.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇を認めた。また、悪性疾患を疑い施行した頭部MRIでは、後述のように下垂体腫大を認めたため測定した副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropic hormone: ACTH) および甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH)、性腺刺激ホルモン (luteinizing hormone/follicle stimulating hormone: LH/FSH) は低下を認め、尿中および血中コルチゾールは著明

に低下し、続発性副腎不全症を呈していた。血清および尿浸透圧は正常範囲内であった。

●胸部X線写真：右下肺野に広範な浸潤影を認め、両側肺門リンパ節腫脹も認めた (Figure 1a)。

●胸部CT：縦隔リンパ節および両側肺門リンパ節は複数のリンパ節が腫大しており (Figure 1b)、右下葉全体と左上下葉に散在性の浸潤影を認めた (Figure 1c)。

●頭部MRI：造影効果を伴う下垂体の腫脹を認めた (Fig-

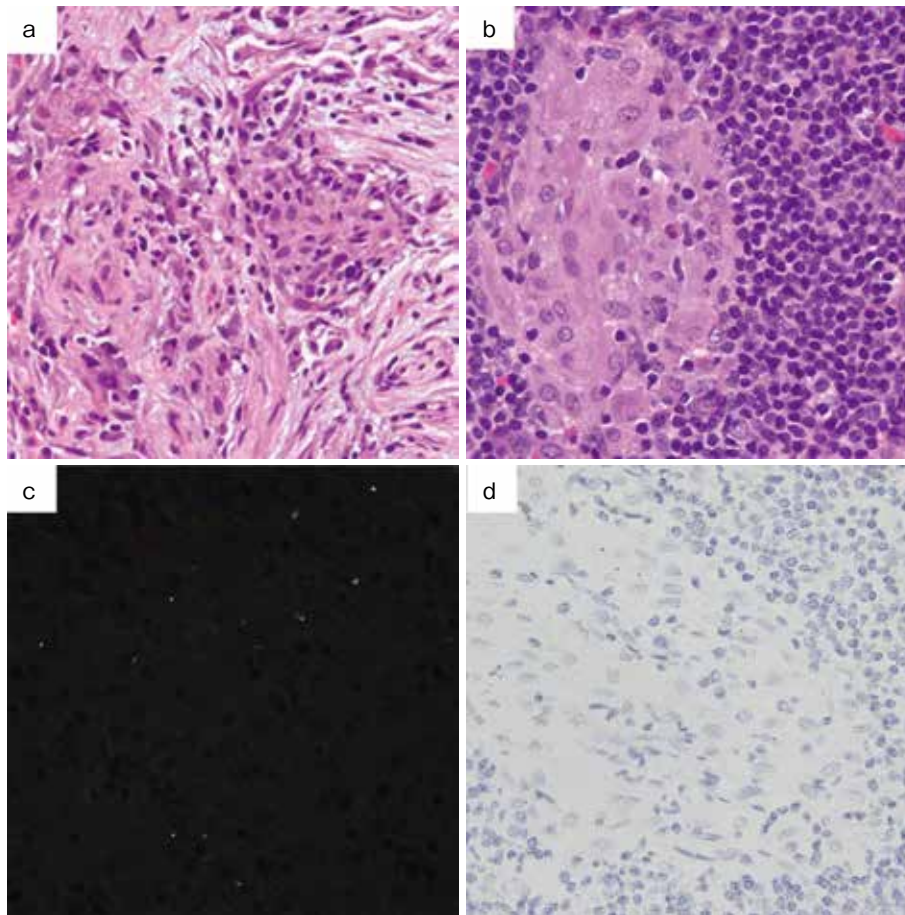


Figure 2. 病理所見
 右下葉CTガイド下針生検 (a) と胸腔鏡下縦隔リンパ節生検 (b~d) の病理組織学的所見。
 (a, b) 周囲に小円形の細胞浸潤伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。
 (c) 肉芽腫内に偏光陽性針状結晶は少数しか認めなかった。
 (d) PAB抗体陽性細胞を認めなかった。

ure 1d).

●PET-CT：縦隔・肺門リンパ節に¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) 集積亢進を認め (Figure 1e), 右下葉浸潤影にもFDG集積亢進を認めた (Figure 1f).

●心電図：洞調律に異常を認めなかった。

●心臓超音波検査：左室駆出率57%, 心室中隔の非薄化なし, 壁運動の異常を認めなかった。

●入院後経過：画像所見より, 悪性リンパ腫などの悪性疾患を鑑別するため, 気管分岐部リンパ節に対して超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行した。悪性所見を認めなかったが, 気管上皮とリンパ節の一部に類上皮細胞性肉芽腫がみられ, PET-CTでFDG集積を認めた。右下葉の浸潤影に対して, 診断の確定のためCTガイド下針生検を施行したところ, 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴う器質化病変を認め (Figure 2a), さらにY+2月に行った右胸腔鏡下縦隔リンパ節生検 (#3aおよび#4R) では結節状の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を散在性に認めた (Figure 2b)。一方, 右下葉の肺組織および縦隔リンパ節からは, いずれも悪性所見は認められず, 偏光顕微鏡では偏光陽性の針状結晶は少数しか認められず (Figure 2c) 塵肺とは考えられなかつ

た。PAB (*Propionibacterium acnes* body) 抗体を用いた免疫組織染色では, 陽性像は認められなかった (Figure 2d)。両側肺門リンパ節腫大, 血清リゾチームおよびsIL-2Rの上昇, 右下葉病変および肺門リンパ節へのFDG集積亢進と病理組織学的所見から, 他疾患を鑑別した上でサ症と診断した。

入院経過中に, 身体活動度と低酸素血症の改善傾向がみられていたため, ステロイド投与を行わずに無治療で慎重に経過観察を行っていたところ, 右胸腔鏡下縦隔リンパ節生検後から症状は緩徐に改善し, Y+2月中旬には症状は消失し, 酸素投与も終了した。Y+2月下旬の胸部X線画像では右下肺野の浸潤影は消失傾向であり (Figure 3a), 頭部MRI画像でも下垂体病変は縮小した (Figure 3b)。また, 内分泌機能としてはACTHは31.3 pg/mL, 血清コルチゾールは9.49 μg/dL, TSHは3.00 μIU/mLと正常化したものの, LHは0.1 mIU/mL未満, FSHは0.39 mIU/mLと改善はみられなかった。

退院後の経過観察では, Y+6月下旬には, sIL-2R 543 U/mLと正常化し, 右肺野は索状影が残存したものの (Figure 3c), 下垂体は再増大を認めず, 症状の再燃もみ

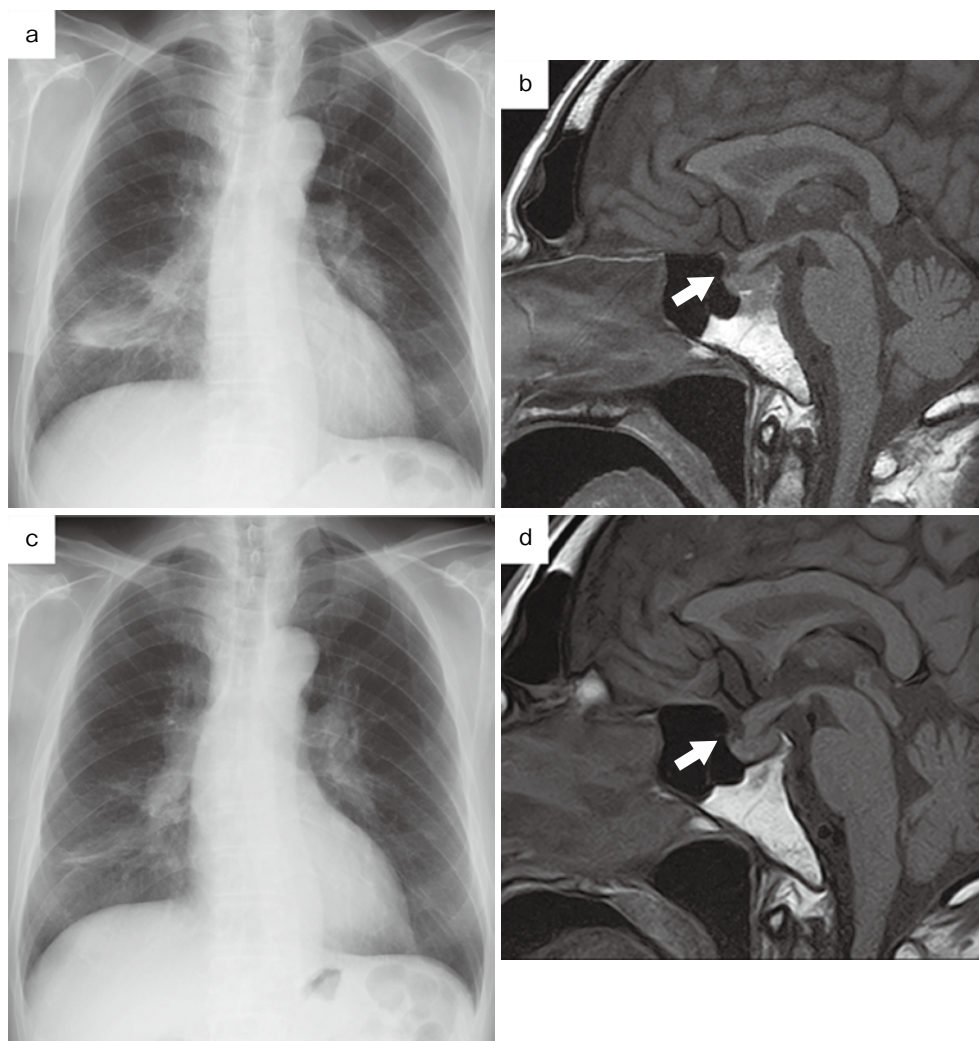


Figure 3. 画像経過

- (a) 1ヵ月後の胸部X線写真：右下肺野に浸潤影縮小を認めた。
 (b) 1ヵ月後の頭部MRI：下垂体・下垂体柄は縮小がみられた（矢印）。
 (c) 5ヵ月後の胸部X線写真：右下葉には絮状影が残存している。
 (d) 5ヵ月後の頭部MRI：下垂体・下垂体柄に変化はみられない（矢印）。

られなかった (Figure 3d)。

考察

本症例は、鑑別疾患として悪性疾患や塵肺、過敏性肺炎を挙げたが、病理学的所見および臨床経過が合致しなかった。また、感染性疾患や自己免疫性疾患は、結核菌や真菌感染を疑う所見はみられず、有意な自己抗体も検出されなかった。以上の結果から、サ症以外の肉芽腫性疾患を除外した上で、サ症と診断した。

近年、Bickettらは各種臓器の所見に応じて点数に重み付けを行い点数の合計で評価を行うサ症診断スコア⁶⁾を提唱した。この診断スコアでは、生検結果の有無でそれぞれ評価法が存在するが、生検所見を含めた場合、6点以上で感度99.3%、特異度100%の割合でサ症と診断できるとしている。

本症例は、生検所見も含めた評価法で、肺の病理学的所見および下垂体機能低下を伴うMRI画像所見から8点に相

当し、サ症が疑われた。また、神経病変としては、下垂体病変の生検は施行していないため、Zajicekら⁴⁾およびSternら⁷⁾の神経サ症の診断基準からは“probable”にとどまったが、本症例ではサ症以外の肉芽腫性疾患や薬剤や腫瘍を契機としたsarcoid like reactionも除外でき、下垂体病変を合併したサ症と診断した。

Anthonyらは視床・下垂体機能の低下を認めた神経サ症46症例の検討⁸⁾で、ステロイドによる治療を必要とした43例において、視床・下垂体機能の改善は5例のみであったと述べている。また、改善した症例の中で経過の明らかな3例では、性腺刺激ホルモンの改善に平均1.5年間が必要であったと報告しており、性腺刺激ホルモン低下が最も難治である可能性が考えられる。本症例では無治療かつ短期間で改善がみられたが、同様に神経サ症において無治療、短期間で改善した症例も報告されており^{9,10)}、神経サ症でも自然軽快は発生し得るため注意深く経過観察し治療導入の必要性を見きわめる必要がある。急性発症のサ症とし

ては、Löfgren症候群において日本人での報告は少ないものの、ほとんどの例でステロイド治療が必要¹¹⁾とされ、急性呼吸不全を呈したサ症において9例中8例にステロイド治療が必要であったと報告されている¹²⁾。本症例は、急性の臨床経過をたどり、続発性副腎不全症を呈していたものの、ステロイドおよび免疫抑制薬を使用せずに症状および下垂体機能が短期間で自然軽快した非常に稀な経過を呈したサ症と考えられる。

サ症の発症原因には*P. acnes*の関与が示唆されており¹³⁾、Negiらのサ症のリンパ節検体での検討では、38例中の34例(89%)に肉芽腫内にPAB抗体で染色される小円形体が認められたが^{13,14)}、TBLB検体では24/50(48%)と陽性率は低いことが示されている¹⁵⁾。検体内の肉芽腫の数が少ないことがその理由として推測されている。本症例のTBLB検体でも有意な所見は認められなかった。本症例の発症の原因に関しては、今後のさらなる症例集積と多面的な検討が必要と考えられる。

結論

本症例は、症状が急に出現し、短期間で自然軽快するという稀な臨床経過を呈した肺、下垂体病変を伴うサ症であった。このような臨床経過をたどるサ症は非常に稀であり、今後、その原因並びに病態の解明が望まれる。

謝辞

本症例のPAB抗体免疫染色におきまして病理所見を御指導いただきました東京医科歯科大学、江石義信先生に深謝申し上げます。

引用文献

- Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
- 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) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012; 41: 331-48.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103-17.
- Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 56-64.
- Bickett AN, Lower EE, Baughman RP. Sarcoidosis diagnostic score: A systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 2018; 154: 1052-60.
- Stern BJ, Royal W, 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1546-53.
- Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary* 2016; 19: 19-29.
- Galetta S, Schatz NJ, Glaser JS. Acute sarcoid optic neuropathy with spontaneous recovery. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; 9: 27-32.
- Ougier N, Roux P, Lamirel C, et al. Spontaneous regression of neuro-ophthalmological sarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 130: 6-7.
- Ishimatsu Y, Koyama H, Tomonaga M, et al. A Japanese patient with Löfgren's syndrome with an HLA-DR12 allele and review of literature on Japanese patients. *Tohoku J Exp Med* 2014; 234: 137-41.
- 柴田誠子, 齊藤和人, 石渡庸夫, 他. 高熱, 皮疹で発症し, 経過中に急性呼吸不全を来したサルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 691-7.
- Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 935289.
- Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198-204.
- Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284-97.