

急性ウイルス感染症様の臨床経過を反復した 肝サルコイドーシスの1例

福良 翔子¹⁾ 村上 尚嗣²⁾ 和田あゆみ²⁾ 井上 広基²⁾
 岩崎 優²⁾ 近藤 剛史²⁾ 金崎 淑子²⁾ 新谷 保実²⁾
 佐藤 幸一³⁾ 渡邊 俊介⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター
 2) 徳島赤十字病院 総合診療科
 3) 徳島赤十字病院 消化器科
 4) 徳島赤十字病院 病理診断科

要 旨

症例は60歳代，男性．20XX年，発熱・肝障害のため近医に入院した．腹部超音波・CT検査で肝胆道系に異常なく，ウイルス肝炎は否定的で関連自己抗体も陰性であった．入院後は自然に解熱し，肝機能も改善し，11日後に退院した．2ヶ月後，再び発熱・肝障害が出現し，当院を受診した．身体所見で発熱以外に特記所見なし．入院後，血清AST 727U/L，ALT 496U/Lまで上昇し，ALPは最大1,685U/Lに達し高値が遷延した．CTでは縦隔リンパ節腫大はないが，肺野に小結節が散在し，肝腫大と軽度脾腫あり．Gaシンチで肝臓へのびまん性RI集積があり，肝生検にて肝実質・門脈域に非乾酪性類上皮肉芽腫が多数認められた．これらに加え血清ACE 26.5U/Lと軽度高値であり，臨床的に肝サルコイドーシスと診断した．その後，ステロイド投与なく，発熱・肝障害ともに徐々に軽快した．原因不明の発熱・肝障害の鑑別疾患として肝サルコイドーシスの可能性を考慮する必要がある．

キーワード：肝サルコイドーシス，発熱，肝障害

はじめに

サルコイドーシスは全身の多臓器に非乾酪性類上皮肉芽腫を形成する原因不明の疾患である．病変は肺門リンパ節，肺など胸部に最も多く，次いで眼，皮膚などに好発する．サルコイドーシスの肝病変は，肝生検により50～80%の症例で診断可能とされているが，発熱や高度の肝障害を呈することは稀である．我々は，発熱・肝障害を反復し，一見，ウイルス感染症様の臨床経過を示した肝サルコイドーシスの1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：60歳代，男性

主 訴：発熱

既往歴：前立腺肥大（レーザー蒸散術），糖尿病，

脂質異常症，過敏性腸症候群

服薬歴：アログリプチン，メトホルミン，フェノフィブラート，ラモセトロン，ポリカルボフィル，トリメブチンマレイン

現病歴：20XX年5月，発熱のため近医を受診した．AST 551U/L，ALT 467U/Lと肝障害を指摘され，精査のため入院した．腹部超音波検査・CTにて肝胆道系に明らかな異常所見はなく，HBs抗原・HCV抗体，抗ミトコンドリア抗体，抗核抗体は全て陰性で，CMV・EBVは既感染パターンであった．入院後は自然に解熱し，肝機能も改善傾向となり11日後に退院した．同年7月，再び発熱・肝障害が出現したため，当科を紹介・受診した．

身体所見：身長169cm，体重68kg，血圧122/76mmHg，脈拍 89/分・整，体温 36.7℃．眼結膜に貧血・黄染なく，頸部リンパ節腫脹や甲状腺腫なし．胸部では心雑音はなく，正常肺胞音を聴取．腹部は平坦・軟で，

肝臓・脾臓に触知しない。下腿浮腫なく、四肢・体幹に明らかな皮疹なし。

検査所見：入院時の一般検査成績を表1に示す。末梢血ではWBC 2,860/ μ Lとやや少なく、血液化学でAST 257U/L, ALT 146U/L, ALP 415U/L, γ GTP 324U/Lと肝・胆道系酵素は高値で、CRP 2.87mg/dLと軽度上昇していた。免疫血清検査では、IgG, IgG4の増加なく、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体とも

陰性であった(表2)。肝炎ウイルスやサイトメガロウイルス、EBウイルスの活動性感染の所見は認められなかった。可溶性IL-2受容体の上昇はなく、ACEは26.5U/Lと軽度高値を示した。

胸部CTでは、肺野に小結節影が散在していたが、縦隔・肺門部リンパ節腫大は認めなかった(図1A, 1B)。腹部CTでは、肝腫大と軽度の脾腫を認め、肝門部にリンパ節が散見された(図1C, 1D)。

表1 一般検査所見

1. 尿検査		3. 血液化学	
Protein	(±)	T-bil	0.4 mg/dL
Glucose	(±)	AST	257 U/L
Blood	(-)	ALT	146 U/L
		ALP	415 U/L
		γ -GTP	324 U/L
2. 末梢血		CK	56 U/L
Hb	12.7 g/dl	LDH	279 U/L
RBC	$420 \times 10^4 / \mu$ l	TP	6.6 g/dL
WBC	2,860 / μ l	Alb	3.8 g/dL
neu	85.7 %	BUN	11 mg/dL
eos	1.7 %	UA	4.6 mg/dL
bas	0.7 %	Cr	0.94 mg/dL
mon	4.2 %	eGFR	63
lym	7.7 %		ml/min/1.73m ²
plt	$26.1 \times 10^4 / \mu$ l	Na	140 mEq/l
3. 血液凝固		K	4.0 mEq/l
PT	125 %	Cl	107 mEq/l
APTT	30.2 sec	PG	137 mg/dL
		HbA1c	6.6 %

表2 内分泌・免疫血清関連検査

1. 内分泌		3. 感染症	
TSH	1.91 μ U/ml	HBs抗原	(-)
free T4	1.16 ng/dL	HCV抗体	(-)
		CMV C7-HRP	(-)
2. 免疫血清		CMV-IgG	0.33
CRP	2.87 mg/dL	CMV-IgM	5.5
IgG	908 mg/dL	EBV VCA-IgG	1 : 80
IgG4	26 mg/dL	EBV VCA-IgM	< 1 : 10
IgA	105 mg/dL	EBNA	1 : 40
IgM	44 mg/dL	4. 腫瘍関連・他	
IgE	44 mg/dL	sIL-2R	613 U/ml
ANA	< 1 : 40	Lysozyme	7.1 μ g/ml
AMA(M2) (-)		ACE	26.5 U/L

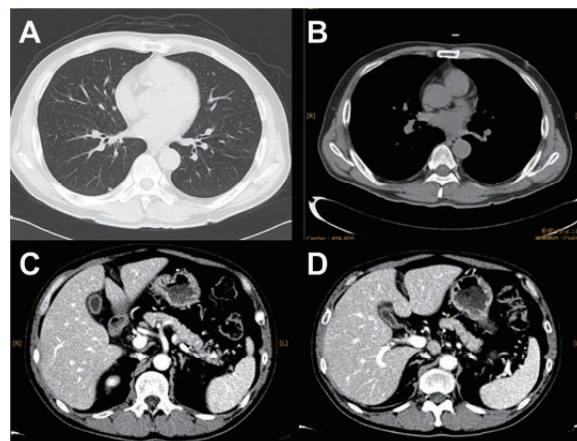


図1 胸・腹部CT所見

肺野に小結節影が散在するが(A)、明らかな縦隔・肺門部のリンパ節腫大は認めない(B)。肝腫大と軽度脾腫があり、肝門部にリンパ節腫大が散見される(C, D)。

Gaシンチグラフィでは、肝へのRIのびまん性集積が認められた(図2)。肝生検を実施したところ、肝実質や門脈域に小型の類上皮肉芽腫が多数認められた(図3)。免疫染色やチールネルゼン染色では結核、EBV、CMV感染等を示唆する所見はなく、サルコイドーシスの可能性が最も高いと考えられた。

臨床経過: 前医入院後は対症療法で発熱・肝機能とも改善し退院した。その2ヵ月後に発熱のため受診し、再度、肝胆道系酵素上昇を認め、当科に入院した。

前医での入院経過と同様に、AST・ALTの改善後にもALP高値が長く遷延する経過を示した(図4)。当初、発熱、白血球減少、肝障害等から何らかのウイルス感染の可能性が強く疑われたが、Gaシンチや肝生検の結果より肝サルコイドーシスと診断した。ステロイド投与も考慮したが、肝障害・発熱ともに自然に改善し、18日目に退院した。退院後の眼科診察で角膜後面に沈着物が認められた。その後1年以上を経て、発熱や肝胆道系酵素の上昇は認められていない。

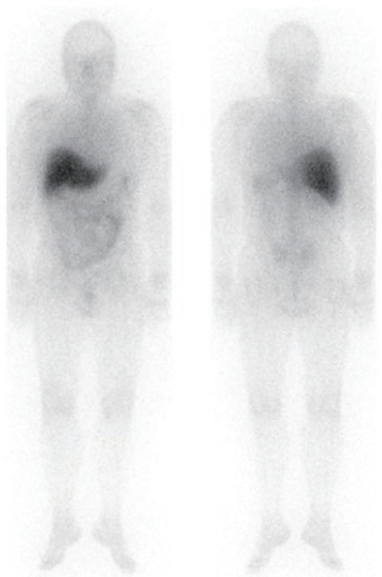


図2 Gaシンチグラフィ所見
肝臓へのびまん性RI集積が認められる。

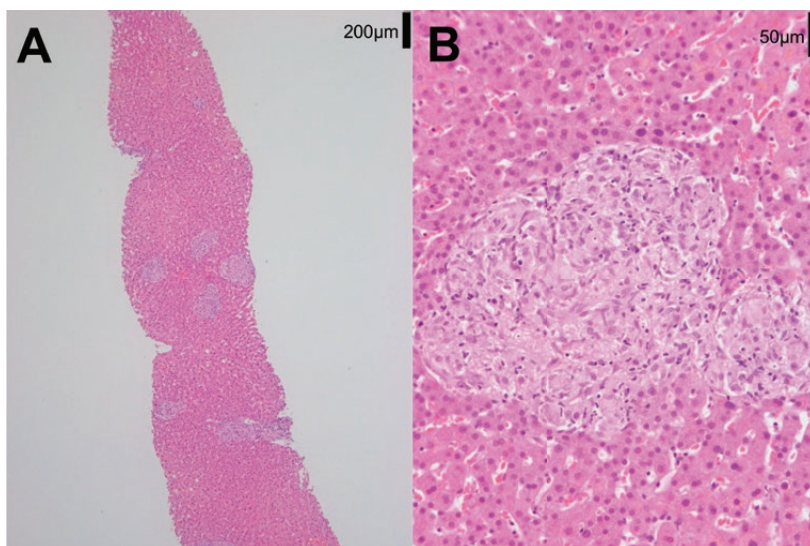


図3 肝生検での病理組織所見(HE染色)
弱拡大像(A)、強拡大像(B)を示す。肝実質や門脈域に小型の類上皮肉芽腫が散在性に多数認められる。

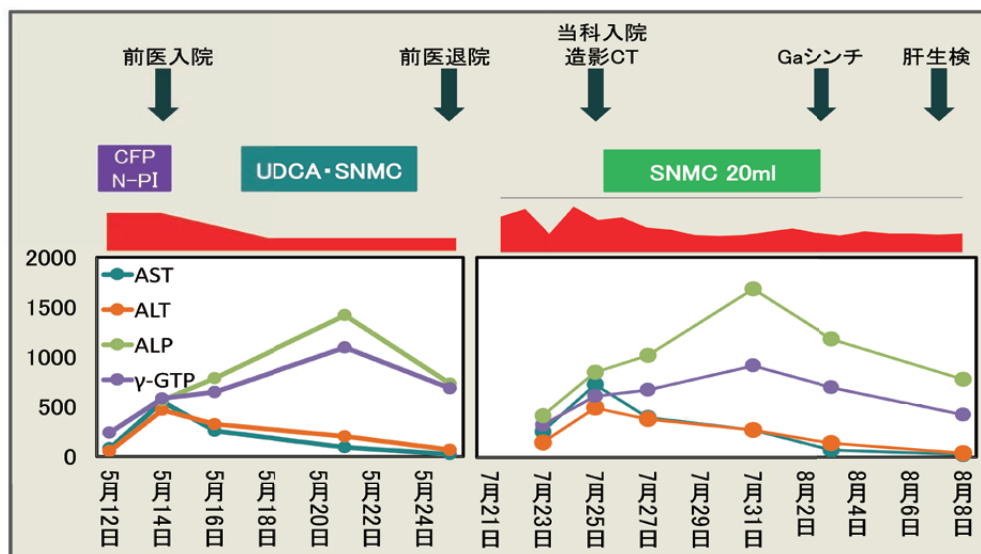


図4 臨床経過図

考 察

サルコイドーシスは全身の多臓器に非乾酪性類上皮肉芽腫を形成する原因不明の疾患である。本例は発熱、肝機能障害を反復して入院し、肝生検で非乾酪性類上皮肉芽腫が確認された。肺門部リンパ節腫大は伴っていなかったが、後日の眼科診察にて角膜後面沈着物が見られ、血清ACE高値、Gaシンチでの肝臓への著明なRI集積などもあり、臨床的にサルコイドーシスと診断した。

肝臓は、サルコイドーシスでは高頻度に肉芽腫を認める臓器の一つであり、肝機能障害がなくても、肝生検により50～80%に非乾酪性肉芽腫が認められ¹⁾、そのうち10～30%では肝障害を伴う²⁾。サルコイドーシスの剖検109例中、肝病変は約40%と肺、リンパ節、心に次ぐ頻度で認められ³⁾、そのうち40歳以上が85%、70.7%が女性であったという。肝生検による検討では、40歳以上では女性に多く、肝機能障害は22.2%に認められたが、AST・ALTのいずれもが高値になった例は稀である⁴⁾。また、胸部X線所見との関連では、Stage 0（胸部X線に異常なし）で最も高頻度（63.6%）であった⁴⁾。本例のように肺門リンパ節腫大を伴わない肝サルコイドーシスは少数ながら報告されており（表3）、肝障害を伴う割合が高い。稀ではあるが、原因不明の発熱・肝障害の鑑別疾患として、

肝サルコイドーシスの可能性も考慮する必要がある。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD : Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. Am J Gastroenterol 2008 ; 103 : 3184-92
- 2) Baughman R, Lower E : Sarcoidosis. Harrisons Principles of Internal Medicine 20th edn, New York : McGraw-Hill Education 2008 ; p2135-42
- 3) 立花暉夫 : サルコイドーシスの臨床 : 症候, 臨床検査 サルコイドーシスの全国臨床統計. 日臨 1994 ; 52 : 1508-15
- 4) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al : ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999 ; 16 : 149-73

表3 両側肺門リンパ節腫脹を伴わない肝サルコイドーシスの本邦報告例

No	発表者 (発表年)	年齢 (歳)	性	発熱	肝障害	肺外病変
1	五十嵐ら (2004年)	53	男性	-	+	肝サルコイドーシス
2	影山ら (2011年)	46	女性	-	+	腹部サルコイドーシス
3	岩坪ら (2013年)	66	男性	-	+	多発肝偽腫瘍, 肉芽腫性間質性腎炎
4	本例 (2018年)	63	男性	+	+	肝サルコイドーシス, ブドウ膜炎?

Hepatic sarcoidosis with a recurring clinical course resembling acute viral infection

Shoko HUKURA¹⁾, Naotsugu MURAKAMI²⁾, Ayumi WADA²⁾, Hiroki INOUE²⁾, Yu IWASAKI²⁾, Takeshi KONDO²⁾, Yoshiko KANEZAKI²⁾, Yasumi SHINTANI²⁾, Koichi SATO³⁾, Shunsuke WATANABE⁴⁾

- 1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a man in his 60s who was hospitalized with fever and liver injury in 20XX. Abdominal ultrasonography and computed tomography (CT) did not show any abnormal findings in his hepatobiliary system. The possibility of viral hepatitis was excluded, and all related autoantibody tests were negative. As the fever resolved and hepatic function improved spontaneously after hospitalization, he was discharged from the hospital after 11 days.

Two months later, fever and liver injury developed again, and he then consulted our hospital. Physical examination did not reveal any specific finding except for fever. After admission, his serum aspartate transaminase and alanine transaminase levels increased to 727 U/L and 496 U/L, respectively. Serum alkaline phosphatase level increased to 1,685 U/L and continued to rise further. Although no mediastinal lymph node swelling was observable on CT scans, scattered small nodules in the lung field and hepatomegaly with mild splenomegaly were recognized. Ga-scintigraphy revealed diffuse radioisotope accumulation in the liver, and several non-caseous epithelioid granulomas were identified in the hepatic parenchyma and portal vein area by liver biopsy. In addition to these findings, his serum angiotensin converting enzyme level was slightly elevated to 26.5 U/L, and he was clinically diagnosed with hepatic sarcoidosis.

His fever and liver dysfunction gradually improved without steroid therapy. Our experience in this case indicates that the possibility of hepatic sarcoidosis needs to be considered as a differential diagnosis for fever and liver injury of unknown etiology.

Key words : hepatic sarcoidosis, fever, liver injury

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 25 : 22-26, 2020
