

サルコイドーシスと中枢性尿崩症を合併した 混合性結合組織病の 1 例

松田 潤 伊藤大介 森 大輔 角谷裕之
村田尚子 竹治正展 山内 淳

A case of mixed connective tissue disease complicated by sarcoidosis and central diabetes insipidus

Jun MATSUDA, Daisuke ITO, Daisuke MORI, Hiroyuki KADOYA, Hisako MURATA, Masanobu TAKEJI,
and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

要 旨

症例は 64 歳の女性。2003 年混合性結合組織病と診断され、プレドニゾロン(PSL)30 mg/日の内服を開始。その後 PSL を漸減し、2004 年以降は 5 mg/日で著変なく経過。2009 年初旬より霧視、春頃より微熱、倦怠感、食思不振および口腔内乾燥を自覚。7 月眼科で虹彩炎と硝子体混濁を指摘され、精査加療目的に当科入院。全肺野で乾性ラ音を聴取し、胸部 CT で両肺上中葉優位の粒状影および縦隔・肺門リンパ節腫大を認め、経気管支肺生検で類上皮細胞肉芽腫と多核巨細胞がみられたことから、サルコイドーシスと診断。一方、口腔内乾燥の原因として多尿を疑い、水制限試験、高張食塩水負荷試験およびバゾプレシン負荷試験を施行し、部分型中枢性尿崩症の合併と診断した。PSL を 40 mg/日に増量のうえデスマプレシンの経鼻投与を併用したところ、諸症状は著明に改善した。一部のサルコイドーシスは膠原病に続発することが知られているが、MCTD との合併は稀である。なかでも中枢性尿崩症の合併はこれまでになく、貴重な症例と考え報告する。

In 2003, a 64-year-old woman was diagnosed with mixed connective tissue disease and treated with oral prednisolone (30 mg/day). The prednisolone dose was gradually decreased, and a dose of 5 mg/day had been maintained since 2004. In 2009, she gradually developed vision loss, malaise, anorexia, and throat pain due to hydrodipsia. She was noted to have iritis and vitreous opacity by an ophthalmologist, and was referred for further evaluation. Fine rales were audible throughout the entire lung field, and chest CT showed diffuse small nodules that were more prominent on the upper and middle lobes, and swelling of the mediastinal and hilar lymph nodes. Transbronchial lung biopsy showed many epithelioid granulomas with multinuclear giant cells, compatible with sarcoidosis. Polyuria was identified as a cause of hydrodipsia and a diagnosis of partial central diabetes insipidus was made. High-dose prednisolone (40 mg/day) together with intranasal administration of desmopressin resulted in improvement of all of her clinical symptoms. MCTD followed by sarcoidosis is rare. Furthermore, this is the first reported case of MCTD complicated by sarcoidosis and central diabetes insipidus.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 1041-1045.

Key words : mixed connective tissue disease, sarcoidosis, polyuria, central diabetes insipidus, desmopressin

緒 言

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を主徴

とする原因不明の全身性炎症性疾患である¹⁾。一部の例では、視床下部・下垂体系に肉芽腫を形成し、中枢性尿崩症を呈することが知られている²⁾。また、膠原病とサルコイ

ドーシスの合併が頻度は少ないながら報告されている³⁾。
今回われわれは、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)の長期経過中にサルコイドーシスを合併し、かつ中枢性尿崩症を呈した稀な症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 64 歳, 女性

主 訴: 視力低下, 全身倦怠感

既往歴: 30 歳頃; 慢性副鼻腔炎, 扁桃炎, 両側扁桃摘出。50 歳頃; 左示指損傷(外傷), 62 歳時; 両側白内障手術

現病歴: 2003 年レイノー現象, 多発関節痛, 顔面・手指の浮腫, 皮膚硬化, 筋力低下といった多彩な臨床症状と, 抗 U1RNP 抗体陽性から MCTD と診断。プレドニゾロン(PSL)30 mg/日の内服を開始し, レイノー現象を除く症状は軽減。その後 PSL を漸減し, 2004 年 10 月以降は 5 mg/日で著変なく経過していた。2009 年 1 月より霧視, 5 月より微熱, 倦怠感, 食思不振を自覚。同時期より咳嗽と口腔内乾燥に伴う咽頭痛が出現し, 抗菌薬を内服したが症状は改善しなかった。7 月に視力は一層低下し当院眼科を受診したところ, 虹彩炎と硝子体混濁を指摘。精査加療目的に当科紹介され入院。

家族歴: 父; 胃癌, 母; 脳梗塞

嗜 好: 喫煙歴なし, 機会飲酒

主な内服薬(1 日量): プレドニゾロン 5 mg, テルミサルタン 20 mg, アムロジピン 5 mg, ランソプラゾール 30 mg, アル

ファカルシドール 0.5 μg, リセドロン酸ナトリウム 2.5 mg

入院時現症: 身長 158.5 cm, 体重 44.0 kg, 血圧 127/72 mmHg, 脈拍 78/分・整, 体温 36.7°C, 意識清明。眼瞼結膜は軽度貧血様。甲状腺腫大なし。胸部では全肺野に乾性ラ音を聴取し, 心雑音を聴取せず。腹部は平坦・軟で圧痛なく, 腸蠕動音はやや減弱。四肢末端は冷たく, 右大腿後面に馬蹄形の紅斑を認めた。左示指の近位指節間関節は外傷により変形。浮腫, 関節痛, 表在リンパ節腫脹および神経学的異常は認めなかった。

入院時検査所見(Table 1, 2): 末梢血液像で軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では電解質, 肝機能および腎機能に異常を認めず。CRP は正常であるが, 血沈の亢進がみられた。尿所見では, 試験紙法にて糖, 蛋白, 潜血いずれも陰性で, 低比重の傾向であった。沈渣にて円柱は観察されなかった。甲状腺機能は正常。免疫学的検査で IgG が高値。抗核抗体は陽性で speckled pattern を示した。抗 U1RNP 抗体は陽性, 抗 SS-A 抗体も弱陽性であったが抗 SS-B 抗体は陰性であった。胸部 X 線像では, 2007 年 5 月撮影時には見られなかった両肺野全域に拡がる網状影と左上肺野の斑状影を認めた(Fig. 1A)。

入院後経過: 大腿部の紅斑から生検を行ったところ, 真皮表層血管周囲のリンパ球浸潤を認めたが, 疾患特異的な所見は得られなかった。

胸部 CT では, 両肺上中葉優位に小葉中心性に分布する粒状影を認め, 左上肺にはすりガラス影と牽引性の気管支拡張像が見られた(Fig. 1B)。また, 縦隔および肺門部のリンパ節が腫大していた。ガリウムシンチで同部位に集積が

Table 1. Laboratory findings(1)

Blood cell count		Blood chemistry		CRP	0.03 mg/dL
WBC	4,000/μL	Na	140 mEq/L	ESR	51 mm/hr
Neu	40.8 %	K	3.7 mEq/L	Urinalysis	
Lym	42.5 %	Cl	104 mEq/L	pH	6.5
Mo	15.7 %	TP	7.5 g/dL	glucose	(-)
Eo	0.5 %	Alb	3.4 g/dL	protein	(-)
Ba	0.5 %	Ca	8.4 mg/dL	occult blood	(-)
RBC	3.48 × 10 ⁶ /μL	P	4.5 mg/dL	specific gravity	1.008
Hb	10.5 g/dL	BUN	12 mg/dL	RBC	<1/HPF
Ht	31.4 %	Cr	0.5 mg/dL	WBC	<1/HPF
PLT	18 × 10 ⁴ /μL	AST	23 IU/L	cast	(-)
Reti	6 %	ALT	20 IU/L		
ABG(room air)		T-bil	0.3 mg/dL		
pH	7.44	LDH	170 IU/L		
PCO ₂	36.0 mmHg	ALP	295 IU/L		
PO ₂	93.4 mmHg	GTP	69 IU/L		
HCO ₃ ⁻	24.0 mmol/L	CK	99 U/L		

Table 2. Laboratory findings (2)

Infection		Autoantibody	
HCV Ab	(-)	ANA	×2,560
HBV Ag	(-)	speckled pattern	(+)
RPR	(-)	rheumatoid factor	1.5 IU/mL
TPHA	(-)	anti U1RNP antibody	×32
Endocrinology		anti ds-DNA antibody	(-)
TSH	1.523 μIU/mL	anti Sm antibody	(-)
FT4	0.90 ng/dL	anti SS-A antibody	×2
Serological study		anti SS-B antibody	(-)
C3	87.1 mg/dL	anti Scl-70 antibody	(-)
C4	17.0 mg/dL	anti Jo-1 antibody	(-)
IgG	2,223 mg/dL	Others	
IgA	219 mg/dL	KL-6	936 IU/mL (≤500)
IgM	136 mg/dL	ACE	28.2 IU/L (8.3~21.4)
		Lysozyme	12.5 μg/mL (5.0~10.2)
		sIL-2R	1,190 U/mL (145~519)

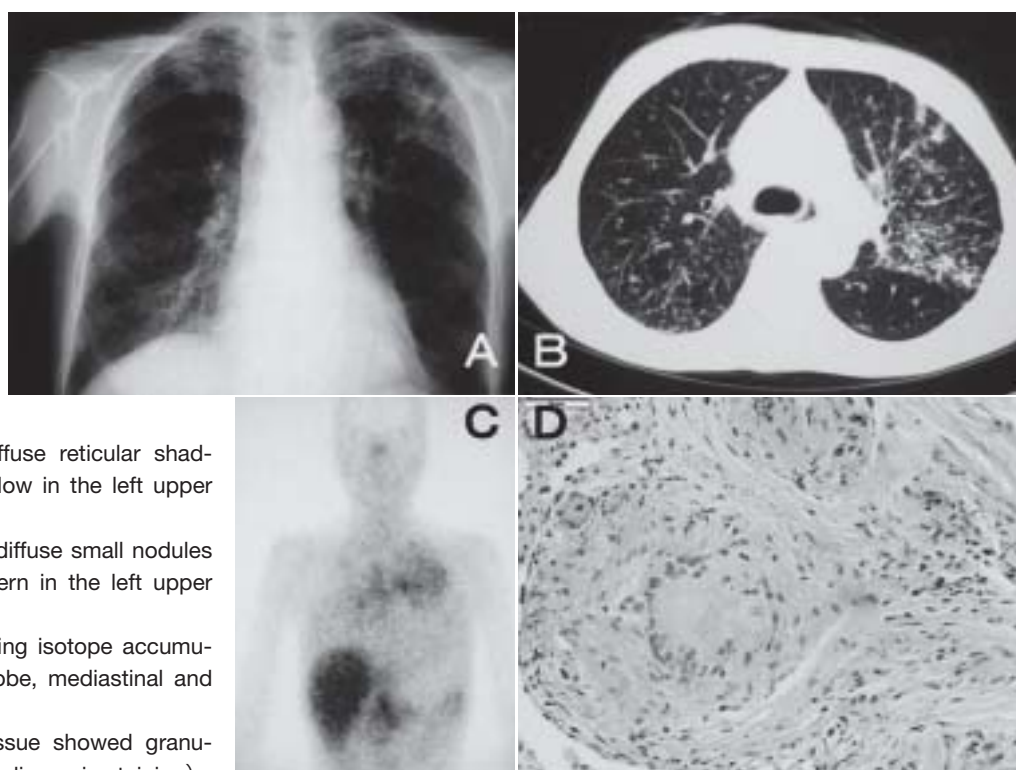
見られ、炎症の存在が示唆された (Fig. 1C)。経気管支肺生検で多数の類上皮細胞肉芽腫と多核巨細胞を認め (Fig. 1D)、サルコイドーシスと診断した。気管支肺胞洗浄検査での CD4/8 比の増加や、血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、リゾチームおよび可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) の高値は同診断を支持する所見であった。なお、ホルター心電図では病的な不整脈の出現を認めなかった。また、心臓超音波検査では、局所の左室壁運動や形態の異

常を認めなかったが、推定収縮期肺動脈圧 41 mmHg と軽度の肺高血圧が示唆された。

虹彩炎、硝子体混濁と大腿部紅斑もサルコイドーシスの一病変と考えられたが、口腔内乾燥の原因が不明であった。抗 SS-A 抗体が弱陽性であることから、MCTD に合併した Sjögren 症候群が疑われた。そこで、口唇腺生検と Schirmer 試験を施行したが、いずれも Sjögren 症候群に合致しない所見であった。

飲水量は食事以外で 1 日当たり 2.5~3.5 L、尿量は 3.0~3.5 L と多尿傾向であり、随時尿浸透圧は 236 mOsm/kg と低張であったことから、口腔内乾燥の原因として多尿が考えられた。多尿の鑑別として水制限試験 (Fig. 2A) を行ったところ、水制限にもかかわらず尿量減少は軽微であり、尿浸透圧は最高でも 220 mOsm/kg と低張尿が持続した。次に、5%高張食塩水負荷試験 (Fig. 2B) では、血漿抗利尿ホルモン (ADH) が血漿浸透圧の上昇に反応し微増するものの、基準値を下回った。バゾプレシン負荷試験 (Fig. 2C) では尿浸透圧が 300 mOsm/kg を上回り、中枢性尿崩症を合併していることが判明した。頭部 MRI では T1 強調画像で下垂体後葉の高信号が保たれていた。下垂体前葉ホルモンは、長期の PSL 内服に伴って抑制されていると考えられる副腎皮質刺激ホルモンを除き、正常範囲であった。

サルコイドーシスに対する治療として、第 44 病日に

**Fig. 1**

- Chest X-ray showing diffuse reticular shadows and a macular shadow in the left upper field.
- Chest CT scan showing diffuse small nodules and a ground-glass pattern in the left upper lobe.
- Gallium scintiscan revealing isotope accumulation in the left upper lobe, mediastinal and hilar lymph nodes.
- Histology of the lung tissue showed granuloma formation. (Hematoxylin-eosin staining)

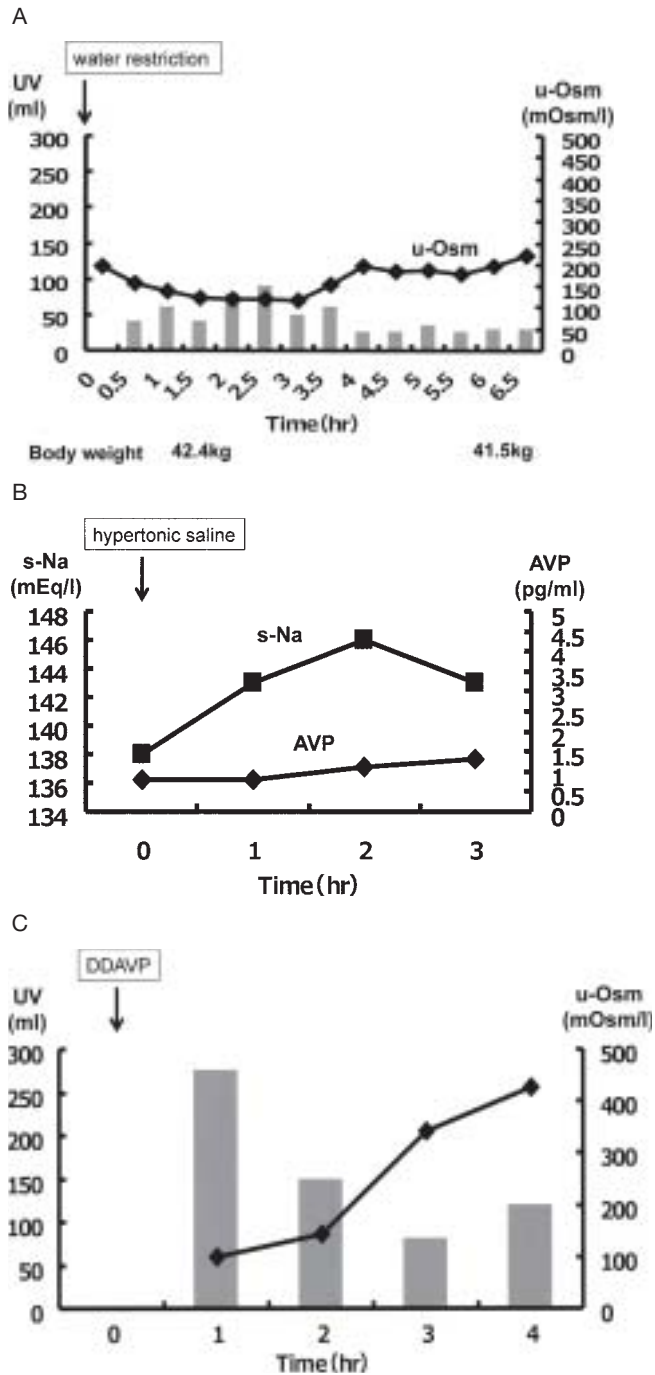


Fig. 2

- A. Water restriction test showed a low osmotic pressure of urine.
- B. In a hypertonic saline test, AVP levels did not increase in response to high plasma osmolality.
- C. Urine osmolality increased markedly in response to DDAVP.

PSL を 5 mg/日から 40 mg/日へ増量した。全肺野の網状影と左上肺野の斑状影は、第 63 病日に施行した胸部 X 線像で改善が見られた。眼病変は点眼ステロイドの併用で軽快

し、大腿部の紅斑も痂皮化した。また、治療開始後 2 週間目にはサルコイドーシスの活動指標である血清 ACE (16.2 U/L)、リゾチーム (6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および sIL-2R (361 U/mL) はすべて低下した。一方、尿量は 3.5~4 L と PSL 増量後むしろやや増加し、口渇感も持続した。そこで、第 57 病日からデスマプレシン (DDAVP) 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ の鼻腔内噴霧を併用したところ、翌日から尿量が 1 L 以上減少し、同時に口渇感は消失した。PSL は増量 2 週後に 30 mg/日へ減量し、第 78 病日に退院した。現在、DDAVP を併用しながら外来で PSL 7.5 mg/日まで漸減し、症状の再燃なく経過中である。

考 察

サルコイドーシスは、全身性の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を主徴とする原因不明の疾患である。以前は胸部 X 線所見における両側肺門リンパ節腫大が診断の契機になることが多かったが、近年では自験例のように、視力障害など自覚症状で発見される例が 60~70 % を占める⁴⁾。自然治癒する場合もあるが、多臓器に肺外病変のある例は慢性に進行し、線維化に進展することもある。

サルコイドーシスの大半が特発性であるなか、頻度は少ないが Sjögren 症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症など膠原病との合併例が報告され、両者に共通の免疫学的機序が推察されている。しかし、MCTD に合併するサルコイドーシスは稀であり、これまでの報告は自験例を含め 7 例のみである^{5~9)}。いずれも中高年の女性であり、MCTD 発症からサルコイドーシス合併までに年単位の時間が経過しているものが多い。なかでも、尿崩症を合併したものは自験例が初めてであった。

サルコイドーシスは、視床下部・下垂体系に肉芽腫を形成し、中枢性尿崩症を呈することがある。国内ではこれまで 27 例の報告があり、杉山ら¹⁰⁾がその特徴をまとめている。まず高率に眼病変を呈しており、記載のある 25 例のうち 21 例 (84 %) にみられる。サルコイドーシスの経過中に尿崩症が出現した症例は 4 例のみで、ほとんどが初発症状の一つであった。尿崩症が自然治癒した例はなく、他のサルコイドーシス症状が改善しても尿崩症はステロイド抵抗性であることが多い。これは、微小病変が残存することによるものと考えられている¹¹⁾。なお、自験例では PSL を増量した際に、尿量はむしろ増加した。これにはグルココルチコイドによる ADH 阻害作用、いわゆる仮面尿崩症の機序が考えられ、同様の報告が存在する¹²⁾。一方で、症

状出現後1カ月以内にステロイド投与が開始された症例では、尿崩症が緩解することもあるが、頻度は少ない。また、頭部MRIが施行された症例では、脳底部の髄膜肥厚、視床下部から下垂体に至る腫大所見、後葉の高信号消失など、全例で何らかの異常所見が指摘されている。

自験例で眼病変を認めた点や、PSL増量に加えてDDAVPを要した点は、サルコイドーシスに起因する尿崩症に矛盾しない特徴である。咽頭痛の発現時期より、口渴感がサルコイドーシスとほぼ同時期に発症したことが推定でき、臨床経過からも尿崩症はサルコイドーシスに起因するものと考えるのが妥当と思われた。

しかし、頭部MRIで異常所見を捉えられなかった点は、既存の報告とは異なる。自験例は、口渴の訴えが軽度であり、尿量が比較的少なく、診断基準¹³⁾からも部分型中枢性尿崩症に該当した。一方、サルコイドーシスに伴う中枢性尿崩症の既存の報告で部分型の記載は1例にとどまる¹⁴⁾。原因は異なるが、成人の部分型中枢性尿崩症では画像上異常を認めない例が散見される^{15,16)}。自験例においても、視床下部・下垂体系にバズプレシン顆粒が残存し、下垂体後葉の高信号が保たれた可能性が考えられる。

さらに、自験例では肉芽腫がマクロレベルで指摘できない初期の病変を捉えた可能性も考えられる。中枢性尿崩症の原因としてのサルコイドーシスはわずか0.5%程度とされ、特発性が42.5%を占める¹⁷⁾。生検困難な部位であることを考慮すれば、特発性中枢性尿崩症として扱われている症例のなかにもサルコイドーシスが存在する可能性があると思われる。また、中枢性尿崩症では症状がMRI所見に先行する症例報告もある¹⁸⁾。自験例は現在もDDAVPを要しており、引き続き定期的な画像検査により可視病変の出現に留意する必要があると考えられる。

結 語

MCTDの長期経過中にサルコイドーシスを合併し、かつ中枢性尿崩症を呈した稀な症例を経験した。臨床症状や経過からサルコイドーシスに起因する中枢性尿崩症と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 長井苑子. 呼吸器疾患の治療 サルコイドーシス. 日本医師会誌 2008; 137: S232-234.
2. 松井泰夫. サルコイドーシス. 神経内科 1975; 3: 419-427.
3. Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease.

Semin Arthritis Rheum 1992; 22: 1-17.

4. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 日本皮膚科学会, 日本神経学会, 厚生労働科学研究—難治性疾患克服研究事業—びまん性肺疾患に関する調査研究班. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日呼吸会誌 2008; 46: 768-780.
5. 遠藤高広, 小倉高志, 矢澤卓也. 混合性結合組織病に肺サルコイドーシスを合併した1例. 日サ会誌 2006; 26: 69-73.
6. Mizumoto M, Adachi Y, Chihara J, Matsumoto T, Yamamoto T, Nakajima S, Yamamoto T. A case of mixed connective tissue disease combined with sarcoidosis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 151.
7. 五十嵐敦之, 大塚藤男, 石橋康正, 中尾彰秀. MCTDに合併したサルコイドーシスの1例. 皮膚臨床 1987; 29: 279-284.
8. Szodoray P, Szollosi Z, Gyimesi E, Takacs I, Mekkel G, Vegh J, Szilagyi A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E. Sarcoidosis in patients with mixed connective tissue disease: clinical, genetic, serological and histological observations. Rheumatol Int 2008; 28: 743-747.
9. 石井昌子, 斉田俊明, 北郷 修. Mixed connective tissue diseaseに皮下型 sarcoidosisを合併し, さらに直腸癌とその所属リンパ節の sarcoid 反応を認めた1例. 日皮会誌 1984; 94: 1446.
10. 杉山奏子, 迎 寛, 坂本憲穂, 岩田敦子, 雨森美里, 石本裕士, 宮崎華子, 久富恵子, 石井 寛, 中山聖子, 石松祐二, 河野 茂. 尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 105-109.
11. 河口知允, 古山和人, 綿屋 洋, 山崎 裕, 川崎雅之. 尿崩症を合併したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 2006; 44: 345-349.
12. 笹森 寛, 泉山典子, 斎藤若奈, 宍倉 裕, 菊地 正, 三木 祐, 菊池喜博, 鈴木靖士, 斎藤泰紀, 手塚文明, 武村民子, 江石義信. 不明熱にて発症し, 仮面尿崩症を呈した神経サルコイドーシスの1例. 日サ会誌 2009; 29: 35-40.
13. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成13年度総括・分担研究報告書. 2002: 32-33.
14. 牧野伸子, 太田 康, 市村恵一. 嗅覚障害, 味覚障害, 尿崩症を伴ったサルコイドーシスの1例. 日鼻誌 2002; 41: 162-166.
15. 山口邦久, 岡 夏生, 井崎博文, 高橋正幸, 福森知治, 金山博臣, 菅 政治. 生体腎移植後に不完全型中枢性尿崩症と診断された1例. 泌尿紀要 2008; 54: 493-496.
16. 加藤博樹, 岩科将虎, 太田一樹, 藤原秀臣, 平田結喜緒. T1強調MRIで下垂体後葉の high intensity が保たれ, 自然寛解をみた中枢性尿崩症の1例. 日内分泌会誌 2000; 76: 99.
17. 吉田 尚. 尿崩症をめぐる, 本症臨床統計とその対策. 日臨 1980; 38: 2924-2928.
18. 高野晃枝, 佐藤典子, 青木 純, 武富綾子, 遠藤啓吾. MRI所見に先行して中枢性尿崩症が出現した1例. 日医放線会誌 2001; 61: 549.