

が必要である。

文 献

- 1) ISHLT home page on the Internet, <http://www.isHLT.org/>
- 2) Oishi H, Okada Y, Kikuchi T, Sado T, Oyaizu T, Hoshikawa Y, Suzuki S, Matsumura Y, Kondo T: Lipid-mediated transbronchial human interleukin-10 gene transfer decreases acute inflammation associated with allograft rejection in a rat model of lung transplantation. *Transplant Proc* 39: 283-285, 2007
- 3) Okada Y, Kondo T, Horikoshi A, Saito R, Matsumura Y, Ohura H, Hirose M, Sado T, Sugita M, Minowa M, Handa M, Shimada K, Fujimura S: Effect of post-operative PGI₂ analogue treatment for reimplantation response after lung transplantation in rat models. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1: 93-97, 1995
- 4) Boehler A, Chamberlain D, Xing Z, Slutsky AS, Jordana M, Gauldie J, Liu M, Keshavjee S, et al: Adenovirus-mediated interleukin-10 gene transfer inhibits post-transplant fibrous airway obliteration in an animal model of bronchiolitis obliterans. *Hum Gene Ther* 9: 541-551, 1998

閉塞性細気管支炎誘発物質であるアマメシバ (*Sauropus Androgynus*) の成分分析

長谷川好規* 今泉 和良 橋本 泉 橋本 直純

閉塞性細気管支炎 (BO) は、慢性進行性の予後不良の疾患であるが、その病因は不明のことが多い。閉塞性細気管支炎誘発物質としてアマメシバ (*Sauropus Androgynus*) が知られている。本研究では、アマメシバ成分分析により BO の成因を研究することを目的とした。本研究の結果、アマメシバの水溶性分画は単球系細胞からの TNF- α , MIG, IP-10, MDC, IL-8, VEGF の産生を増強した。また、この分画は血管内皮細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導するとともに、動物実験においてマウスの気管移植片 BO モデルの閉塞性変化を増強することが示された。さらに、同成分によるヒト末梢血単球からの TNF- α の発現には個体差があることから、反応性の個人差が BO 発症のリスクに関与することが示唆された。結果として、アマメシバの水溶性分画には、炎症の惹起、血管新生などを介して、BO 発症に関与する物質が含有されていると結論された。

The analytical search for the constrictive bronchiolitis obliterans-inducing molecules from *Sauropus androgynus*

Yoshinori Hasegawa, Kazuyoshi Imaizumi, Izumi Hashimoto, and Naozumi Hashimoto

Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

Bronchiolitis obliterans (BO) is a chronic and progressive disease with unknown pathogenesis. BO has been reported to develop following ingestion of *Sauropus androgynus* (SA), a leafy shrub distributed in Southeast Asia. However, little is known about direct effects of SA on airway resident cells or hematopoietic cells *in vitro*. We investigated the cytokines/chemokines production from monocytic lineage cells, epithelial cells and endothelial cells incubated with SA or fractions extracted from SA. Among fractions from SA, only aqueous fraction induced significant increase of TNF- α , IP-10, IL-8, VEGF and TGF- β production from monocytic lineage cells. In addition, aqueous fraction of SA suppressed the proliferation of endothelial cells and induced apoptosis. These results demonstrate that the aqueous fraction of SA contains substances that stimulate the production of proinflammatory cytokines, and may play an important role for the pathogenesis of BO.

はじめに

閉塞性細気管支炎は、末梢気道である細気管支領域の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。これまで比較的古い疾患と考えられていたが、骨髄移植や心肺移植などの移植医療に伴う閉塞性細気管支炎の合併が報告され、新たに注目を集めている。原因は不明であることが多いが、これまでに報告されている原因として、有毒ガスの吸入、マイコプラズマやウイルス感染、膠原病や自己免疫疾患などへの合併がある。現在までに、特発性 (idiopathic) 閉塞性細気管支炎症例の報告は極めてまれである。近年、骨髄移植や心肺移植が盛んになるにつれ閉塞性細気管支炎の合併が報告されるようになり、これらの事実から何らかの免疫学的異常を背景に発症するものと考えられているが、発症のメカニズムについては不明である^{1,2)}。1996年に台湾から *Sauropus androgynus* (SA; 日本名 アマメシバ「天芽芝」, レジーナスなど) 経口摂取にともなう閉塞性細気管支炎の発症が初めて報告された³⁾。日本では、2003年8月に大中原・他により第1例目が報告された⁴⁾。台湾において1994年から2000年の間にアマメシバ摂取による閉塞性細気管支炎が280名近く発症している。我が国でも、第1例目に引き続き、同時発症の親子例 (第2例目, 第3例目) が報告された⁵⁾。本研究では、因果関係が明らかなSAを用いて、その成分分析による原因物質の同定と発症メカニズムについて解明することを目的とする。

対象と方法

SA原液は患者が実際に服用した製品を使用し、溶媒溶出法 (水, ヘキサン, メタノール, アセトン), クロマトグラフィーにより、溶解分画化して実験に使用した。SAに対する反応性について、1) 単球系細胞については、ヒト肺胞マクロファージ, ヒト末梢血単球を用いた。ヒト肺胞マクロファージは肺胞洗浄液から単離し、末梢血単球は healthy volunteer とアマメシバ服用により発症したBOの患者血液から単離した。これらの細胞にSA溶液, またはSAの分画溶液を加え培養し、TNF- α を含む各種サイトカインの発現につ

いてELISA法で測定した。2) 血管内皮細胞と気道上皮細胞について、SA溶液を添加培養し、MTT assayにより24時間毎の生細胞率を評価するとともに、フローサイトメトリー法によりアポトーシスの関与を検討した。3) マウスの気管移植片を用いたBOモデルにて、SA抽出物をrecipientのC57BL/6に連日腹腔内投与し、2週間後に評価を実施した。すべてのコントロールには植物抽出物としての葛根湯溶液を用いた。

結 果

1. SAによるTNF- α 産生

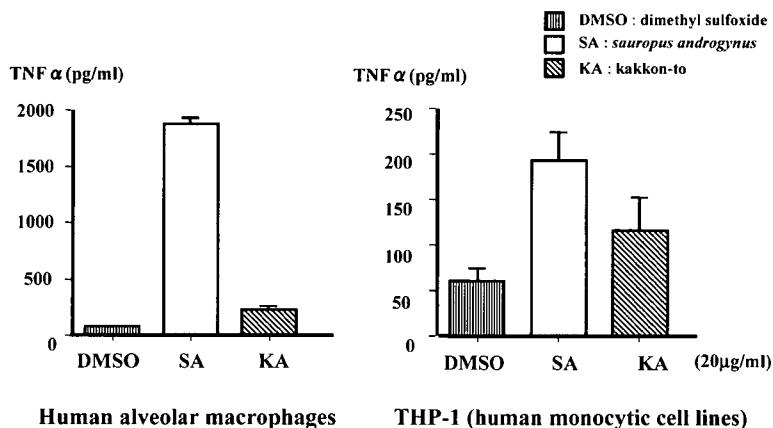
ヒトの末梢血単球にDMSO溶解SAを加え培養したところ、コントロール群 (刺激なし群, 溶媒群 (DMSO)) と比較し、SA刺激群において優位なTNF- α 産生を認めた。一方、植物抽出薬物のコントロールとして葛根湯による刺激では、TNF- α 産生は認めなかった (Figure 1)。この効果は、単球系細胞株であるTHP-1においても同様の傾向であった。

2. SA成分の分画化とサイトカイン産生

責任物質の同定を試みる目的で、SAの分画化を行った。最初に、ヘキサン, アセトン, メタノール, 水の順に溶解抽出し、極性の差により大きく4つの分画に分けた。Figure 2において右下に進むほど親水性が高く極性が強い成分となり、SA4を水溶性分画とした。これらの4つの分画を用いて単球系細胞からのTNF- α の産生をみたところ、SA4の水溶性分画で他の分画に比べ有意に発現の増強が認められた (Figure 3)。SAの水溶性分画は、単球系細胞からT細胞遊走性chemokineであるMIG, IP-10, MDCの産生を増強させた (Figure 4)。さらにSAの水溶性分画は、angiogenic factorであるIL-8, VEGFについても単球系細胞からの産生を増強させることが示された。

3. SAによるヒトの末梢血単球からのTNF- α 産生の個体差

Figure 5は、SAによるヒトの末梢血単球からのTNF- α 産生の個体差を検討した結果である。左カラムの楕円印が healthy volunteer の女性, 四角印が healthy volunteer の男性で、それぞれ5例である。右カラムの三角印が2名のアマメシバ服用によるBO患者の結果である。男女差はなく、また、反応性の個人差が示され、2例のBO患者では反応が強いことが示された。



Human alveolar macrophages THP-1 (human monocytic cell lines)
 Figure 1 SA induces increase of TNF- α production from monocytic lineage cells.

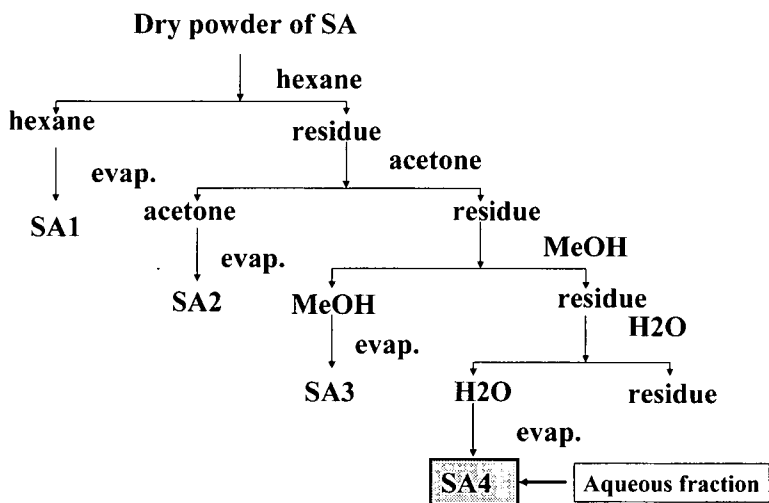


Figure 2 SA was partitioned into four fractions.

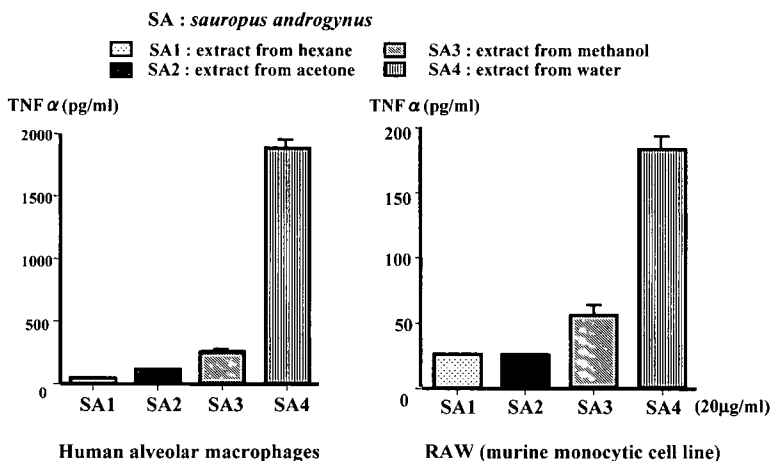


Figure 3 Aqueous fraction of SA induces increase of TNF- α production from monocytic lineage cells.

4. 気道上皮細胞, 血管内皮細胞への影響に関する検討
 ヒト血管内皮細胞 MS-1 と気道上皮細胞株 A549 に

ついて, SA 刺激による TNF- α 産生をはじめとするサイトカイン産生増強は認められなかった。一方, それぞれの細胞株に SA の水溶性分画を添加培養し, 24

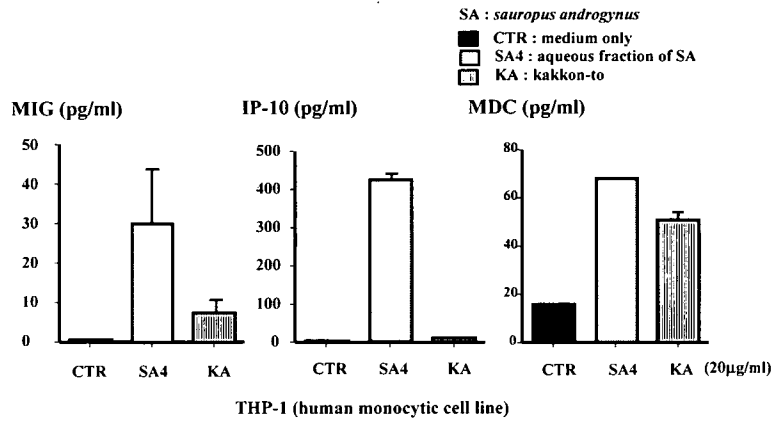


Figure 4 Aqueous fraction of SA induces T lymphocytes chemoattractive chemokines production from THP-1 cells.

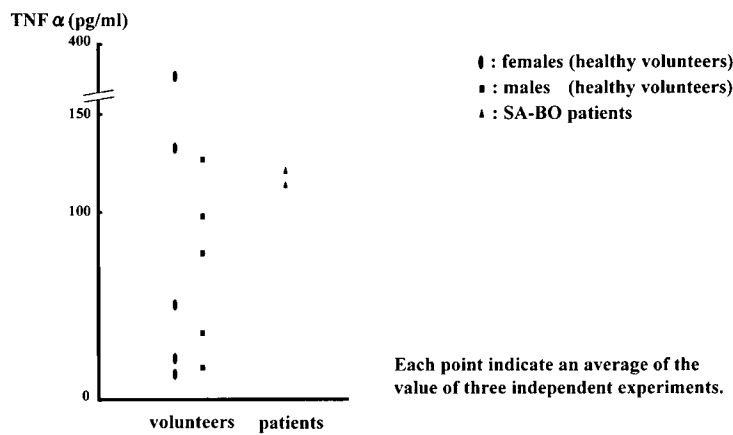


Figure 5 TNF- α production from human monocytes by aqueous fraction of SA.

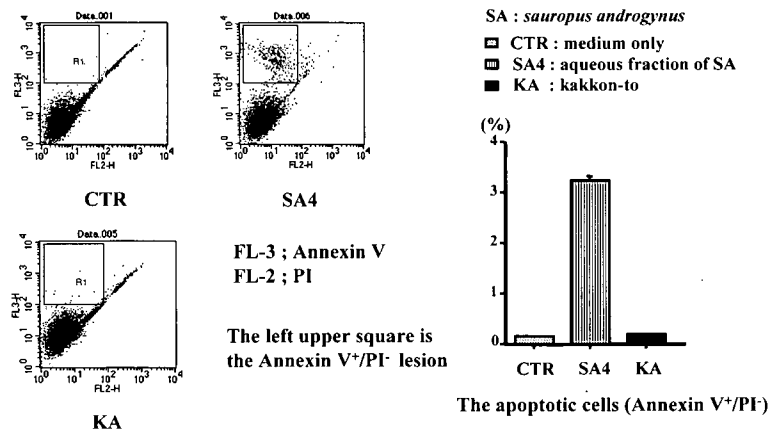


Figure 6 Aqueous fraction of SA induced the apoptosis of endothelial cells.

時間毎に MTT assay により生細胞数を経時的に評価したところ、血管内皮細胞では、SA の水溶性成分の添加により、経時的に細胞増殖がコントロールと比べ有意に抑制されたが、気道上皮細胞では影響をうけなかった。

血管内皮細胞が SA の水溶性分画により細胞増殖

が阻害されるという現象について、アポトーシスが関与するかどうかを annexin を用いたフローサイトメトリー法で評価した。その結果、SA の水溶性分画では有意にアポトーシスを誘導することが示された (Figure 6)。

目が報告された⁴⁾。疫学的には、SA 経口摂取と閉塞性細気管支炎の発症の因果関係は明確であるが、その発症メカニズムについては解っていない。これまでの閉塞性細気管支炎に対する基礎的な研究では、心肺移植後に閉塞性細気管支炎を発症した患者の末梢血や肺胞洗浄液の T 細胞レセプター ($V\beta$) を解析した結果、単クローン性の増殖を示すことから特定の抗原の存在を示唆する報告や⁶⁾、気道炎症における好中球、IL-8 の重要性を示唆する報告⁷⁾、さらには Transforming growth factor beta (TGF- β)、Hepatocyte growth factor (HGF) などの炎症性サイトカインとの関係の報告があるが⁸⁾、閉塞性細気管支炎に特異的である直接的根拠は示されていない。本研究では、広い意味での薬剤性閉塞性細気管支炎の因果関係が唯一明らかな SA から、原因物質を特定することを目的とした。SA の水溶性分画は、単球系細胞からの TNF- α 、MIG, IP-10, MDC, IL-8, VEGF の産生を増強したことから、SA の水溶性分画がマクロファージの機能に影響し、細気管支壁の組織学的な変化を誘導すると考えられた。一方、SA の水溶性分画は血管内皮細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導したことから、血管内皮におけるアポトーシスが BO の病因に関与する可能性が示唆された。また、同成分による末梢血単球からの TNF- α 産生には個体差があることから、単球の SA に対する反応性の差が BO 発症のリスクに関与すると予測された。SA の水溶性分画をさらに細分化すると、中等度の極性をもつ成分に BO の発症に寄与する責任物質が含まれていると考えられるので、さらなる物質同定解析が必要と考えられる。

まとめ

SA の成分解析を目的として、各種溶媒にて溶解分画化し、それぞれの分画を用いたサイトカイン産生やアポトーシス誘導効果を検討した結果、水溶性分画にのみ強いサイトカイン産生能とアポトーシス誘導能がみられた。SA の水溶性分画には、BO 発症に関与す

る物質が含有されており、さらなる物質同定解析が必要である。

参考文献

- 1) 長谷川好規. 閉塞性細気管支炎の病因と病態. In : 工藤翔二, 他編. Annual Review 呼吸器 2006. 東京 : 中外医学社. 2006. p 86-90
- 2) Hasegawa Y, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. Eur Respir J 13 : 934-937, 1999
- 3) Lai RS, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. Lancet 348 : 83-85, 1996
- 4) 大中原研一・他 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生—台湾での惨事を繰り返さないための緊急報告—. 日本醫事新報 4141 : 27-30, 2003
- 5) Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, Machida K, Kawabata M, Arimura K, Osame M, Hayashi M, Ogura T, Imaizumi K, Hasegawa Y. Outbreak of Bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan—alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. Respiration 72 : 221, 2005
- 6) Duncan SR, Leonard C, Theodore J, et al. Oligoclonal CD4+T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 165 : 1439-1444, 2002
- 7) Zheng L, Walters EH, Ward C, et al. Airway neutrophilia in stable and bronchiolitis obliterans syndrome patients following lung transplantation. Thorax 55 : 53-59, 2000
- 8) Aharinejad S, Taghavi S, Klepetko W, et al. Prediction of lung-transplant rejection by hepatocyte growth factor. Lancet 363 : 1503-1508, 2004

追 加 発 表

肺高血圧症を合併した特発性肺線維症の臨床的検討

杉野 圭史 山崎 陽子 後町 杏子 鎬木 教平
岩田 基秀 石田 文昭 宮崎 泰斗 佐藤 大輔
阪口 真之 佐野 剛 草野英美子 磯部 和順
坂本 晋 高井雄二郎 本間 栄*

【目的】肺高血圧症 (PH) を合併した特発性肺線維症 (IPF) の臨床的特徴を明らかにする。

【対象および方法】過去 4 年間に当科に入院した IPF 患者 33 例を対象に、心臓超音波検査にて平均推定収縮期肺動脈圧 (mPAP) が 35 mmHg を超えるものを PH 合併例、それ以下を非合併例とし、2 群間で比較検討した。

【結果】PH 合併例は 14 例、非合併例は 19 例で、IPF の重症度は PH 合併例で有意に高かった。臨床症状では、労作時呼吸困難が PH 合併例で有意に強く、呼吸機能検査では、FVC (1.76 ± 0.69 L vs 2.35 ± 0.65 L, $p=0.02$), %FVC ($62.0 \pm 17.3\%$ vs $81.9 \pm 16.0\%$, $p=0.002$) および%DLCO ($38.0 \pm 13.4\%$ vs $52.7 \pm 14.4\%$, $p=0.006$) 共に PH 合併例で有意に低下していた。胸部 CT では、PH 合併例で有意に honeycombing スコアが高かった (10 ± 4.8 vs 16.1 ± 4.9 , $p=0.02$)。6 分間歩行試験では、PH 合併例で有意に最低 SpO₂ 値が低く ($85.1 \pm 6.2\%$ vs $89.6 \pm 4.2\%$, $p=0.02$)、Borg scale も高かった (4.2 ± 2.2 vs 2.5 ± 1.7 , $p=0.02$)。また、歩行距離では、有意差は認められなかったが、PH 合併例で平均 90 m 短縮していた。さらに mPAP と %FVC, %DLCO, 6MWD, 最低 SpO₂ 値, honeycombing スコアとの間に有意な相関を認めた。予後は、PH 合併で有意に不良であった。

【考察】PH を合併した IPF では、非合併例に比べて呼吸困難、呼吸機能、運動耐容能、画像所見、予後が悪く、積極的に長期酸素療法および肺高血圧に対する薬物療法を考慮すべきである。

An assessment of clinical characteristics in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis

Keishi Sugino, Yoko Yamazaki, Kyoko Gocho, Kyohei Kaburaki, Motohide Iwata, Fumiaki Ishida, Taito Miyazaki, Daisuke Sato, Masahiro Sakaguchi, Go Sano, Emiko Kusano, Kazutoshi Isobe, Susumu Sakamoto, Yujiro Takai, and Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

Objectives: The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with pulmonary hypertension (PH).

Patients and Methods: We conducted a retrospective study of 33 patients (23 males, 10 females; mean age 74.0 ± 6.9 y) of PH associated with IPF between April 2003 and April 2007. PH was defined as a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) of more than 35 mm Hg under echocardiography. We classified the patients into two groups as follows; PH group (mPAP > 35 mmHg, $n=14$) and non-PH group (mPAP \leq 35 mmHg, $n=19$). We compared demographic, spirometric, 6-min walk test (6MWT) results, and survival rates between PH group and non-PH group, retrospectively.

Results: In patients with PH group had significantly higher disease severity of IPF and increased dyspnea on exertion than that in non-PH group. PH group showed more severe impairments in pulmonary function tests and CT fibrosis score than that in non-PH group as follows; forced vital capacity (FVC) (1.76 ± 0.69 L vs 2.35 ± 0.65 L, $p=0.02$), percentage of predicted FVC (%FVC) ($62.0 \pm 17.3\%$ vs $81.9 \pm 16.0\%$, $p=0.002$) and percentage of predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (%DLCO) ($38.0 \pm 13.4\%$ vs $52.7 \pm 14.4\%$, $p=0.006$), chest CT fibrosis score (honeycombing score) (10 ± 4.8 vs 16.1 ± 4.9 , $p=0.02$), mean pulse oximetric desaturation during 6MWT ($85.1 \pm 6.2\%$ vs $89.6 \pm 4.2\%$, $p=0.02$), mean Borg scale during 6MWT (4.2 ± 2.2 vs 2.5 ± 1.7 , $p=0.02$). In patients with PH revealed a mean shortness 90m distances on 6-minute walk distance. In addition, mPAP was significantly correlated with %FVC, %DLCO, 6MWD, pulse oximetric desaturation and honeycombing score. Survival rate in PH group was significantly worse than that in non-PH group.

Conclusions: This study demonstrated that the outcomes of PH associated with IPF were extremely poor. We should consider possible treatments such as long-term supplemental oxygen plus targeted therapy for PH in advanced IPF.

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、何らかの刺激によって肺の慢性炎症が起こり、それに引き続いて線維化が起こると考えられてきた。そこで炎症を抑えることが線維化の抑制につながるの考えから、ステロイド剤や免疫抑制剤投与が治療法の主体となってきたが、予後の改善には至っていない。現在では、繰り返す肺傷害と異常な創傷治癒の結果として線維化が進行していくと想定されている¹⁾。一方、予後に関して、6分間歩行試験で desaturation をきたす症例や最大努力の歩行距離が短い症例では、予後不良であることが証明されてきた^{2,3)}。さらに最近では、肺高血圧を伴う症例においても予後不良であることが示唆されている⁴⁻⁸⁾。

そこで今回、PH を合併した IPF 症例について、臨床像を明らかにした。

対象および方法

2003年4月から2007年4月までの4年間に、当科に入院した IPF 患者 33 例を対象に、心臓超音波検査にて mPAP が 35 mmHg を超えるものを PH と診断し、その有無で 2 群に分けて、臨床症状、血液・画像・呼吸機能検査所見、治療ならびに予後について retrospective に比較検討した。なお、画像所見に関しては、

両側の肺葉ごとに honeycombing と ground glass opacity の程度を数値化し、検討した⁹⁾。

2 群間の比較には student t-test, Mann-Whitney U 検定を用い、2 変数間の相関は Pearson の相関係数を用いた。また生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、その有意差検定には log rank test を用いた。成績は平均値±標準偏差で示し、有意差水準を 5% 未満とした。なお統計解析ソフトは Stat View[®] 5.0 (米国 SAS Institute Inc.) を使用した。

結 果

2003年3月から2007年3月までの4年間に、当科に入院した IPF 患者は 33 例 [clinical IPF 28 例, pathological IPF 5 例, 男性 23 例, 女性 10 例, 平均年齢 74.0 歳 (59~86 歳)] であり、その内、PH を合併した症例は 14 例 (42.4%) であった。mPAP は PH 合併例で 42.0±5.4 mmHg, PH 非合併例で 28.1±5.9 mmHg であった。患者背景の比較では、性別、年齢、喫煙歴、smoking index に差はみられなかったが、基礎疾患において PH 合併例で有意に両心不全の合併が多かった (4/1 例, $p=0.02$) (Table 1)。

IPF の重症度は PH 合併例で有意に高く (I/II/III/IV 度: 2/2/5/5 例 vs 10/3/2/4 例, $p=0.04$) (Figure 1), 臨床症状では、労作時呼吸困難が PH 合併例で有意に強かった (Hugh-Jones 0/I/II/III/IV 度: 0/3/7/

Table 1 Patients Characteristics

	mPAP≤35mmHg (n=19)	mPAP>35mmHg (n=14)	P value
Gender	M/F: 13/6	M/F: 10/4	N.S.
Age, yr	72.4±7.1	76.3±6.2	N.S.
Smoking history (Current/Former/Never)	3/12/4	0/10/4	N.S.
Smoking Index	684±869	674±583	N.S.
Hypertension	3 (16%)	4 (29%)	N.S.
Cardiac failure	1 (5%)	4 (29%)	0.02
Diabetes mellitus	4 (21%)	4 (29%)	N.S.
Corticosteroid	1 (5%)	2 (14%)	N.S.
Immunosuppressive drug	1 (5%)	2 (14%)	N.S.
Home oxygen therapy	3 (15%)	1 (7%)	N.S.
mPAP (mmHg)	28.1±5.9	42.0±5.4	< 0.0001

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

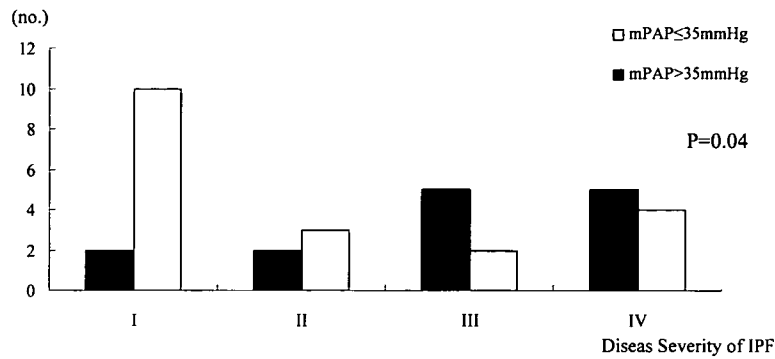


Figure 1 Comparison between pulmonary pressure and disease severity of IPF.

Table 2 Pulmonary Function Tests

	mPAP ≤ 35mmHg (n=19)	mPAP > 35mmHg (n=14)	P value
VC (L)	2.35 ± 0.64	1.79 ± 0.70	0.02
%VC	81.7 ± 15.6	63.0 ± 16.8	0.003
FVC (L)	2.35 ± 0.65	1.76 ± 0.69	0.02
%FVC	81.9 ± 16.0	62.0 ± 17.3	0.002
%TLC	77.0 ± 14.2	67.2 ± 14.1	0.06
%DLCO	52.7 ± 14.4	38.0 ± 13.4	0.006

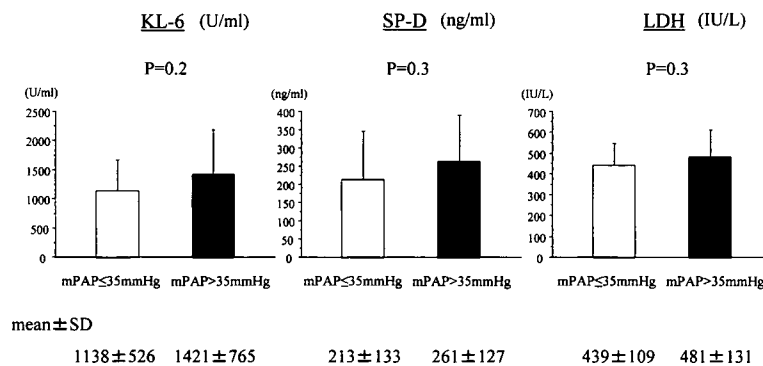


Figure 2 Comparison of serum inflammatory markers (KL-6, SP-D, LDH) between PH group and non-PH group.

2/2例 vs 2/9/7/1/0例, $p=0.01$). 呼吸機能検査では, FVC (1.76 ± 0.69 L vs 2.35 ± 0.65 L, $p=0.02$), %FVC ($62.0 \pm 17.3\%$ vs $81.9 \pm 16.0\%$, $p=0.002$), %DLCO ($38.0 \pm 13.4\%$ vs $52.7 \pm 14.4\%$, $p=0.006$) で, いずれも PH 合併例で有意に低下していた (Table 2). 血液検査所見では, 間質性肺炎の血清マーカーである KL-6, SP-D ならびに LDH は, 両群間に統計学的な有意差は認められなかったが, いずれも PH 合併例で高い傾向にあった (Figure 2). 動脈血液ガス分析では, 安静時室内気吸入下の PaO_2 値に両群間で差はみられな

かった (75.0 ± 11.2 torr vs 79.9 ± 13.9 torr, $p=0.3$). 一方, 6分間歩行試験では, PH 合併例で有意に最低 SpO_2 値が低く ($85.1 \pm 6.2\%$ vs $89.6 \pm 4.2\%$, $p=0.02$), Borg scale が高かった (4.2 ± 2.2 vs 2.5 ± 1.7 , $p=0.02$) (Figure 3). また歩行距離に関しては, 有意差はみられなかったが, PH 合併例で平均 90 m の短縮を認めた (206.1 ± 125.7 m vs 299.5 ± 143.7 m, $p=0.06$) (Figure 4). 胸部 CT では, PH 合併例で有意に honeycombing が多く認められた (10.0 ± 4.8 vs 16.1 ± 4.9 , $p=0.01$) が, ground glass opacity に差がなかった (Figure 5).

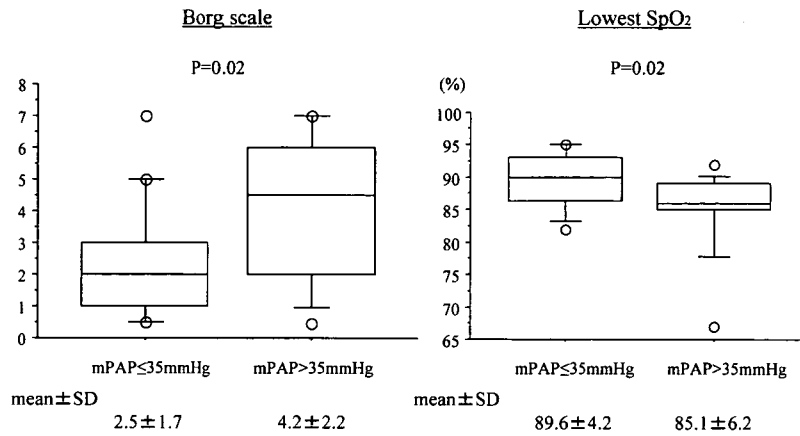


Figure 3 Comparison of Borg scale and Lowest SPO₂ between PH group and non-PH group.

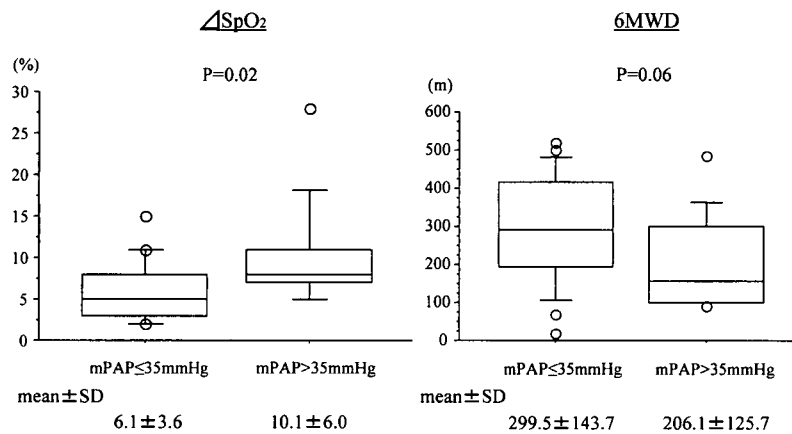


Figure 4 Comparison of ΔSpO₂ and 6MWD between PH group and non-PH group.

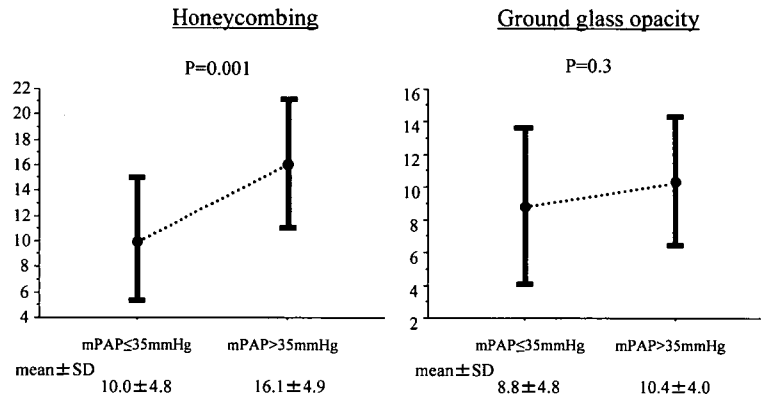


Figure 5 Comparison of chest CT scoring (honeycombing and ground glass opacity) between PH group and non-PH group.

さらに mPAP と %DLCO, %FVC の間には有意な負の相関が認められた ($r = -0.47, p = 0.006, r = -0.49, p = 0.003$). また, 6 分間歩行試験においても, 歩行距離や歩行中の最低 SPO₂ 値との間に有意な負の相関がみられた ($r = -0.45, p = 0.009, r = -0.42, p = 0.01$). 一方, 画像所見では, honeycombing score との間に有意な正の相関を認めた ($r = 0.49, p = 0.003$)

(Table 3).

治療は, 酸素療法として HOT が 4 例 (PH 合併例 1 例, PH 非合併例 3 例) に導入されており, 薬物療法では, ステロイドとシクロスポリンの併用投与が 3 例 (PH 合併例 2 例, PH 非合併例 1 例) で, 両群に差はみられなかった. 予後は, 有意に PH 合併例で不良であった (生存期間中央値: 11.5 vs 13.0 月; $p = 0.001$)

Table 3 Correlation Coefficients Between mPAP and Other Clinical Indexes

Variable	Correlation Coefficient	95% CI	P value
%FVC	-0.465	-0.697 to -0.144	0.006
%DLCO	-0.491	-0.714 to -0.178	0.003
6MWD	-0.446	-0.684 to -0.121	0.009
Lowest SpO ₂	-0.419	-0.667 to -0.089	0.01
Honeycombing score	-0.489	0.174 to 0.712	0.003

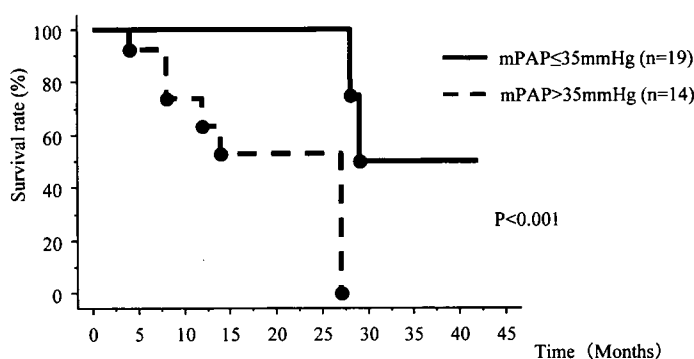


Figure 6 Survival curve of 33 IPF patients. Solid line; non-PH group (mPAP ≤ 35 mmHg, n = 19), Dotted line; PH group (mPAP > 35 mmHg, n = 14).

(Figure 6).

考 察

これまで呼吸器疾患領域では、その予後規定因子としての肺高血圧に着目した研究は少ない。IPFにみられる二次性の肺高血圧の発症には、胞隔（間質）の線維化による血管の破綻や肺血管床の減少と低酸素性肺動脈攣縮が関与すると考えられているが¹⁰⁾、最近では、IPF患者の線維芽細胞や血管内皮細胞から分泌される血管作動性メディエーターの血管リモデリングへの関与や¹¹⁾、PDGF、TGF- β などの各種サイトカインとの関連が示唆されている¹²⁾。

IPFに合併する肺高血圧の頻度は20~40%とされ⁸⁾、その存在がIPFの予後不良因子の一つと理解されつつある。正確な肺高血圧の診断には、右心カテーテル検査が必要であるが、侵襲的な検査を用いることは、時に合併症を伴うことや、経時的に複数回にわたって施行する場合など、実用的な評価方法とは考え難い。そこでスクリーニング法として、ドプラー心臓

超音波検査が有用とされ、mPAPが35 mmHgを超えるものを肺高血圧とする妥当性が検証されている¹³⁾。その一方で、心臓超音波検査ならびに右心カテーテル検査によって計測された肺動脈圧値の比較では、過大評価される傾向にあるとの指摘もある。Arcasoyら¹⁴⁾は、374例の肺移植を必要とする呼吸器疾患患者を対象に、両者の比較を行ったところ、有意な正の相関が認められたものの、52%の患者で心臓超音波検査による計測値が10 mmHg以上高く評価されており、感度85%、特異度55%であった。我々も先に述べた理由により、心臓超音波を用いて検討を行ったが、PH合併率が42.4%とoverdiagnosisされている可能性は否定できない。

Mayo Clinicからのレトロスペクティブ試験の報告では、心臓超音波検査を施行されたIPF患者88例のうち、mPAPが35 mmHgを超える患者は全体の84%に上った。

また、mPAPが50 mmHgを超える患者では、50 mmHg未満の患者に比べて、有意に%DLCOおよび安静時のPaO₂値が低いことが示された⁴⁾。その他にも

最近では、肺移植を必要とする IPF 患者を対象に右心カテーテル検査を施行した検討においても、PH 合併例で有意に %DLCO や安静時の PaO₂ 値が低いことが示されたが、さらに 6 分間歩行試験では有意に最低 SpO₂ 値が低く、走行距離が短縮していた^{5,6)}。予後に関しては、いずれの報告も PH 合併例で有意に生存率が低く、Lettieri ら⁵⁾の報告では、1 年生存率が PH 非合併例で 28% であるのに対して、PH 合併例で 5.5% と有意に低かった。本検討では、症例数は少ないものの、PH 合併例で %DLCO や 6 分間歩行試験での最低 SPO₂ 値、Borg scale が有意に低下しており、生存率も有意に低かった。また PH の頻度は、IPF の進展とともに高くなる傾向にあるが、すべての重症例に存在するわけではない。その証拠に FVC や %DLCO と mPAP が相関しないといった報告もされており⁶⁾、PH 合併 IPF 患者を単純に重症の IPF 患者とみなすことはできない。

現時点において、ステロイド剤や免疫抑制剤による治療が、予後の改善をもたらす結果は得られておらず、今後は PH に注目した治療の介入によって、種々の臨床的パラメーターの改善や予後に影響を与える可能性がある。したがって、今回の結果を踏まえて、PH を合併した IPF 患者には、長期の酸素療法に加えて、積極的にボセンタン、シルデナフィル等の肺高血圧症に対する薬物療法を行うことが必要であると考えられた。

文 献

- 1) Gross TJ, Hunninghake GW : Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 517-525.
- 2) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al : Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 659-664.
- 3) Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis : prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 803-809.
- 4) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al : Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 128 : 2393-2399.
- 5) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al : Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 ; 129 : 746-752.
- 6) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al : Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 131 : 657-663.
- 7) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al : Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 131 : 650-656.
- 8) Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al : Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 132 : 998-1006.
- 9) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al : Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997 ; 169 : 977-983.
- 10) Colombat M, Mal H, Groussard O, et al : Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis : histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007 ; 38 : 60-65.
- 11) Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG : Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling : cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006 ; 99 : 675-691.
- 12) Agostini C, Gurrieri C : Chemokine/Cytokine Cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : 357-363.
- 13) Collins N, Bastian B, Quiqueree L, et al : Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database : pulmonary hypertension assessment and screening evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography* 2006 ; 7 : 439-446.
- 14) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al : Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 735-740.

サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006

I 総論

1. 緒言 (改定の目的)

サルコイドーシスの診断基準は本邦では1960年の国際会議基準が採用されてきたが、1989年に第1回の診断基準が厚生省サルコイドーシス調査研究班で報告¹⁾され、1992年に改訂されて以後、現在の診断基準(難病の診断と治療指針「厚生省保険医療局疾病対策課監修、難病医学研究財団企画委員会編集平成9年2月初版²⁾)として活用されている。この1989から2006年の17年間は我が国のサルコイドーシスに対する関心が急速に高まり欧米のレベルに到達した時期でもある。同様にサルコイドーシスに対する知識や診断技術も当然急速な進歩をとげた。画像診断ではHRCT, Gallium-67 citrate シンチグラフィー他の核医学検査,あるいは血清ACEの測定,気管支肺胞洗浄法の活用などが行われるようになり,より正確に診断出来るようになった。一方,我が国のサルコイドーシスの症例数の増加^{3,4)}(推定有病者数:1972年;3,329,1991年;15,100)は各臓器におけるサルコイドーシスの関与を改めて示すこととなり⁵⁾,各臓器におけるサルコイドーシス診断の必要性が求められるようになった。今回の診断基準改訂の重要点は総合的な診断の必要性は勿論であるが,個々の臓器障害を診断する基準「心臓病変の診断の手引き」や「眼病変の診断の手引き」などを充実したものとすることを主な目的として改訂した。従来の我が国の診断基準を基本とし,これに一部修正を加え,現状を反映したものとし,臓器別診断の手引きを充実し,且つ出来る限り多くの論文紹介(エビデンス)を追加した改訂になるよう努めた。また,見落としがちな結節性紅斑,急性サルコイドーシス(Löfgren syndrome),亜慢性サルコイドーシス(Heerfordt syndrome)の項目の追加記載も行った。

文 献

- 1) 平賀洋明:サルコイドーシス分科会報告,厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班昭和63年度研究報告書1989:13-16.
- 2) びまん性肺疾患調査研究班:サルコイドーシス,難病の診断と治療指針,厚生省保険医療局疾病

対策課監修,難病医学研究財団企画委員会編,1997:62-71.

- 3) 山口百子:日本におけるサルコイドーシスの疫学,病理と臨床1995;13:762-766.

- 4) Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, et al: Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. Sarcoidosis 1989;6:138-146.

- 5) 泉 孝英:サルコイドーシスの臨床—その周辺と鑑別—,金芳堂 京都,1975.

2. サルコイドーシスの概念

サルコイドーシスの歴史は1877年Hutchinson^{1,2)}による皮膚病変の記載から数えて129年になる。しかしその原因は諸説あるもののまだ明確な証拠を示した報告はない。

1991年第12回国際サルコイドーシス会議で,サルコイドーシスの概念が発表された³⁾。

その内容は「サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であること,その病理組織は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であること,免疫学的には皮膚の遅延型過敏反応が抑制されていること,診断には臨床およびX線所見に加えて罹患部位に類上皮細胞肉芽腫が存在すれば診断が確実になること,病変部位におけるCD4陽性T細胞/CD8陽性T細胞比の増加(Th-1型反応)が見られること,その他の検査所見としては血清ACE活性が上昇,ガリウムの取り込みの増加,Ca代謝の異常,気管支粘膜の蛍光血管造影所見の異常があること,経過として多くは自然治癒するが,潜行性発病ことに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こと,副腎皮質ホルモン剤の治療は症状を改善させ,肉芽腫形成を抑制し,血清ACE値とガリウムの取り込みを正常化する。」である。

以上はサルコイドーシスの臨床と病態をよく整理している。この概念はとりもなおさずサルコイドーシスの診断の要点を記載したに等しい。この要点を臨床的データで証明することが診断基準の骨格をなすものと考えられる。

文 献

- 1) Hutchinson J: Anomalous disease of the skin of the fingers: Case of livid papillary psoriasis. In Illustrations of clinical surgery. Vol 1, J & A Churchill, London, 1877: p42-43.
- 2) Hutchinson J: On eruptions which occur in connection with gout. Case of Mortimer's malady. Arch Surg 1898; 9: 307-314.
- 3) 山本正彦, 細田 裕: サルコイドーシスの概念 (1991) について, 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書 1992: 38-40.

3. 臨床的所見

1) 全身症状

発熱, 倦怠感など.

2) 臓器別症状

呼吸器症状: 咳, 息切れ, 喘鳴, 呼吸困難.

眼症状: 飛蚊症, 霧視, 視力障害.

皮膚症状: 丘疹, 結節, 環状皮疹, 皮下結節, その他の皮膚病変.

心症状: めまい, 失神, 動悸などの不整脈に基づく症状, 心不全症状.

神経・筋症状: 末梢神経症状 (知覚, 運動障害, 脳神経症状), 中枢神経症状 (痙攣, 尿崩症, 頭痛), 筋症状 (筋力低下, 筋痛, 腫瘤).

腎症状: 腎不全症状, 高カルシウム血症による頭痛, めまい, 吐き気.

消化器症状: 黄疸, 胃腸症状.

造血器症状: 脾機能亢進症状, 脾腫.

リンパ節症状: 表在性リンパ節腫脹.

骨・関節症状: 腫瘤, 関節痛, 変形, 骨折.

3) 身体所見・検査所見

各臓器別診断の手引きを参照する.

4. 肉芽腫病理組織所見

肉芽腫は類上皮細胞からなる乾酪壊死を伴わない肉芽腫病変で, 異物型巨細胞やラングハンス型巨細胞も認める. また, 星状小体 (asteroid body), Schaumann 小体, centrosphere 等の細胞質内封入体を伴うことがある. リンパ節病変では肉芽腫以外に HW 小体がよくリンパ洞内に認められる.

生検部位: 肺 (経気管支, 胸腔鏡下あるいは開胸肺生検), リンパ節, 皮膚, 筋, 肝, 眼瞼結膜, 心筋, 耳下腺, 脳, 脊髄, 末梢神経, 腎, 骨, 関節, 胃腸などの生検が現在行われている. クベイム反応は現在, 良

質の材料不足と, 感染性の問題のため我が国では行われていない.

5. サルコイドーシスの臨床病型

1) 典型例: 慢性サルコイドーシス

一般にサルコイドーシスは著明な自覚症状に乏しく, 発熱や疼痛に乏しいために, 発見された時は病変が多臓器にまたがることが多く, 発病の時期を想定できない. そのために多くの症例は慢性型と考えられる. しかし欧米の文献をみても, 病期を明確に判断する基準はなく一定の規定はない. 初診時より2年以上臨床症状が継続するものを慢性サルコイドーシスと便宜的に考え, 治療方法の選択に利用する傾向もある. わが国では下記に示した結節性紅斑や Löfgren 症候群および低頻度であるが報告のある急性呼吸不全発症例以外は多くが慢性サルコイドーシスと考えられている. 言い換えるとサルコイドーシスと一般に考えている症例はその大部分は慢性型を指しているものと考えてよい. 予後は一般には良好であるが, 難治性の場合もある.

2) 非典型例: 急性サルコイドーシスおよび亜慢性サルコイドーシス

(1) 結節性紅斑 (Erythema nodosum)¹⁾

結節性紅斑は従来結核に伴って出現する下腿の伸側の発赤を伴う浮腫性紅斑に対し命名された歴史がある. 海外では結節性紅斑の約半数がサルコイドーシスに合併して起こり, その病態は免疫複合体によって起こるといわれている. しかし日本ではサルコイドーシスに伴って発症することは極めてまれで, 上気道感染などに伴い発症する原因不明の結節性紅斑が多い.

(2) Löfgren 症候群^{2,3)}

スウェーデンの Löfgren は若年女性に多く, 彼が始めて記載した結節性紅斑に関節炎, 両側性肺門リンパ節腫脹, 発熱を伴って急性発症するサルコイドーシスを primary pulmonary sarcoidosis と記載し, 予後良好で高頻度に胸部 X 線所見が正常化すると報告した. 後に Löfgren 症候群と命名された. しかし結節性紅斑の発現頻度には地域差, 人種差があり, 我が国では低頻度であり⁴⁾, Löfgren 症候群も同様である. また予後に関しても我が国の急性症例では必ずしも胸部 X 線所見の経過が良好でない⁴⁾.

(3) Heerfordt 症候群^{5,6)}

デンマークの Heerfordt は慢性あるいは亜急性のぶどう膜炎, 耳下腺腫脹, 顔面神経麻痺, 発熱を伴う症

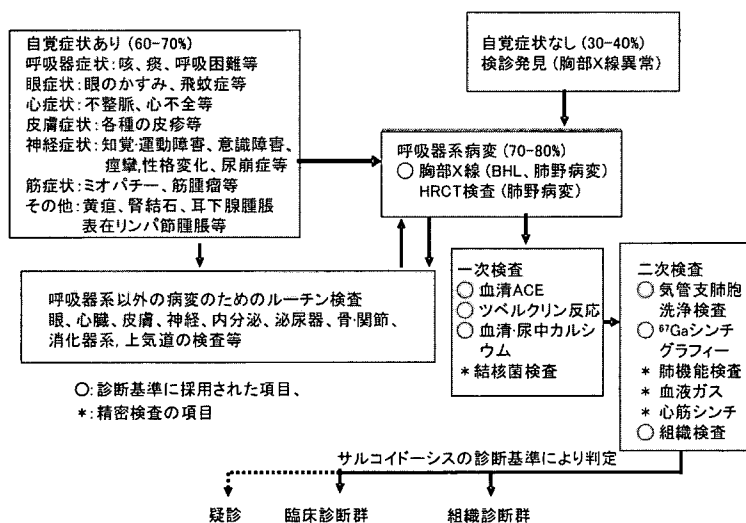
候群を Febris uveo-parotidea subchronica と記載した。後に Heerfordt 症候群と呼ばれるようになり、前記 4 主徴を伴って発病する一群は uveo-parotid fever と呼ばれている。完全型 (4 主徴を満たすもの) と不全型 (前 3 症状のうち 2 症状と発熱) に分けられている。

文 献

- 1) Löfgren S: Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. Acta Med Scand 1946; 124(Suppl 74): 1-197.
- 2) Löfgren S: Primary pulmonary sarcoidosis. Clinical course and prognosis. Act Med Scand 1953; 145: 465-474.
- 3) James DG, Hosoda Y: Epidemiology. In: James DG ed. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease Vol 73, Marcel Dekker, New York, 1994: p 729-743.
- 4) 立花暉夫: サルコイドーシスの急性発症. 臨床医 1981; 7: 104-105.
- 5) Heerfordt CF: On febris uveo parotidea subchronica localized in the parotid gland and uvea of the eye, frequently complicated by paralysis of the cerebrospinal nerve. Ugeskr Laeger 1909; 71: 417-421.
- 6) 高橋典明, 堀江孝至: Heerfordt 症候群. 肺外サルコイドーシスの臨床. 日本臨牀 2002; 60: 1822-1826.

6. 我が国における「サルコイドーシスの診断基準」の外国文献からみた妥当性

現在我が国で使用されている「サルコイドーシスの診断基準」には組織診断群と臨床診断群があり、多くの症例の診断を容易にしている。その診断基準の中心は臨床症状、画像所見、検査所見、組織診断、除外項目からなっている。この考え方は外国文献に共通する診断の基本理念と一致する。ATS/ERS/WASOG の Statement on sarcoidosis⁵⁾ では 1. 特徴的な臨床像および画像所見, 2. 組織所見, 3. 他疾患の除外の 3 項目を挙げ、更に組織学的診断が陰性の場合は stage I,II の症例なら臨床と X 線学的診断で診断可能であるとしている。また classical Löfgren 症候群も診断可能としている。ACE 高値は診断には有用ではないと記している。Sharma⁶⁾ は彼の著書で、1. 特徴的な臨床像および画像所見, 2. 組織所見, 3. 他疾患除外と同様の項目をあげている。また Johns C⁷⁾ も同様の項目を挙げている。次に検査項目も含めて、Lieberman⁸⁾ は臨床像、胸部 X 線、肺機能、ACE、生検、次に、ガリウムシンチグラフィ、BAL 所見、ツベルクリン反応、さらに免疫グロブリン、高カルシウム血症、高カルシウム尿症を挙げている。Teirstein⁹⁾ は診断では胸部 X 線と生検を重視し、BAL、ACE、ガリウムシンチグラフィは診断には有用ではないと断言している。USA の ACCESS study (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis)¹⁰⁾ では生検を重視している。以上のように現在我が国の診断基準に採用されている項目と諸外国の診断に必要な項目はほぼ同じであると考えて



付図 サルコイドーシス診断の手順

よい。しかし、各項目の重要度は各国で異なることが出来るので、十分に我が国の特徴を考えた診断基準の改訂が必要である。

文 献

- 1) Brincker H: Sarcoidosis reactions in malignant tumor. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-156.
- 2) Romer F: Sarcoidosis and cancer. In: James DG ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease Vol 73*, Marcel Dekker NY, 1994: pp 401-415.
- 3) Pickard WR, Clark AH, Abel BJ: Florid granulomatous reaction in a seminoma. *Postgrad Med J* 1983; 59: 334-335.
- 4) Dietl J, Horny HP, Ruck P, et al: Dysgerminoma of the ovary. An immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphoreticular cells and tumor cells. *Cancer* 1983; 71: 2562-2568.
- 5) ATS/ERS/WASOG: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- 6) Sharma Om P: Diagnosis and biopsy procedures. *Sarcoidosis: Clinical Management*. Butterworths, London, 1984: 159-164.
- 7) Johns CJ, Michele TM: The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999; 78: 65-111.
- 8) Lieberman J: An overview of the diagnosis of sarcoidosis. In: Lieberman J ed. *Sarcoidosis*. J Grune & Stratton, Orland, 1985: pp 189-193.
- 9) Teirstein AS: Diagnosis. In James DG ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease Vol 73*, Marcel Dekker, NY, 1994: pp 747-752.
- 10) Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al: Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 75-86.
- 11) Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, et al: Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1015-1020.

II. 診断基準

サルコイドーシスの診断は組織診断群と臨床診断群に分け下記の基準に従って診断する。

1. 組織診断群

一臓器に組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、かつ、下記 1)~3) のいずれかの所見がみられる場合を組織診断群とする。

- 1) 他の臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める。
- 2) 他の臓器で「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」がある。
- 3) 表 1 に示す検査所見 6 項目中 2 項目以上を認める。

表 1 全身反応を示す検査所見

(1) 両側肺門リンパ節腫脹
(2) 血清 ACE 活性高値
(3) ツベルクリン反応陰性
(4) Gallium-67 citrate シンチグラフィーにおける著明な集積所見
(5) 気管支肺泡洗浄検査でリンパ球増加または CD4/CD8 比高値
(6) 血清あるいは尿中カルシウム高値

2. 臨床診断群

組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は証明されていないが、2 つ以上の臓器において「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」があり、かつ上記の表 1 に示した全身反応を示す検査所見 6 項目中 2 項目以上を認めた場合を臨床診断群とする。

3. 除外診断 (神経・筋病変では鑑別診断)

他疾患を十分に除外することが必要である。除外項目については各臓器病変の診断の手引きを参照し検討する。

III. 診断の手引き

サルコイドーシスに関連した臓器病変の特徴と除外疾患 (鑑別診断) について、「診断の手引き」として呼吸器系病変、眼病変、心臓病変、皮膚病変、神経・筋病変、その他の臓器病変の順に以下に示す。

1. 呼吸器系病変の診断の手引き

呼吸器系サルコイドーシス病変は肺泡領域の病変

(胞隔炎) および気管支血管周囲の病変, 肺門リンパ節病変, 気管・気管支内の病変, 胸膜病変を含む。

呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見

- 1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) を認める場合。
- 2) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) は認めないが, 表 2 のいずれかの所見を認める場合。

表 2 胸部画像・気管支鏡所見

1. 胸部 X 線所見
1) 上肺野優位でびまん性の分布をとる肺野陰影。粒状影, 斑状影が主体。
2) 気管支血管束周囲不規則陰影と肥厚。
3) 進行すると上肺野を中心に肺野の収縮を伴う線維化病変をきたす。
2. CT / HRCT 所見
1) 肺野陰影は小粒状影, 気管支血管周囲間質の肥厚像が多く見られ, 局所的な収縮を伴う粒状影はリンパ路に沿って分布することを反映し, 小葉中心部にも小葉辺縁部 (胸膜, 小葉間隔壁, 気管支肺動脈に接して) にも見られる。
2) 結節影, 塊状影, 均等影も頻度は少ないが見られる。胸水はまれである。進行し線維化した病変が定型的な蜂窩肺を示すことは少なく, 牽引性気管支拡張を伴う収縮した均等影となることが多い。
3. 気管支鏡所見
1) 網目状毛細血管怒張 (network formation)
2) 小結節
3) 気管支狭窄

■除外診断

慢性ペリリウム肺, じん肺, 結核および感染性肉芽腫症, 悪性リンパ腫, 他のリンパ増殖性疾患, 過敏性肺炎, ウェゲナー肉芽腫症, 転移性肺腫瘍, アミロイドーシスなどを除外する。

付記事項

1. 気管支肺胞洗浄検査で下記の所見を認める場合は診断の参考になる。
 - a) 回収細胞数の増加。
 - b) リンパ球比率の増加。
 - c) CD4/8 比の増加。

但し気管支肺胞洗浄液所見は喫煙の有無により正常範囲が変化するのでその点を考慮して評価する。気管支肺胞洗浄液所見については非喫煙者リンパ球比率 > 17%, CD4/8 > 3.5 を増加の基準として参考にする

2. Gallium-67 citrate シンチグラフィーで下記の所見を認める場合は診断の参考になる。

- a) 肺門リンパ節集積著明。
- b) 肺野集積著明。
3. 呼吸器系病変の組織診断を行なう場合は下記の事項を参考にする。

生検部位

- a) 経気管支肺生検・気管支生検。
- b) 胸腔鏡下肺生検, 胸膜生検, 開胸肺生検。
- c) 縦隔鏡下リンパ節生検。

上記により得られた生検組織において, 十分量の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める。肺類上皮細胞肉芽腫は気管支・血管周囲に多く形成されるが, 気管支粘膜, 小葉間隔壁, 胸膜, 肺胞壁にも形成される。また肺胞壁にはリンパ球を主体とする胞隔炎を伴うことも多い。

文 献

- 1) Scadding JG, Mitchell DN: Chapter 4 Lung changes. Sarcoidosis. 2nd Edition. Chapman and Hall Ltd, 1985: 101-180.
- 2) Müller NL, Kulling P, Miller RR: The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. AJR 1989; 152: 1179-1182.
- 3) Müller NL, Frazer RS, Lee KS, et al: Sarcoidosis. Diseases of the lung. Radiologic and pathologic correlations. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003: 352-364.
- 4) Wells A: High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis 1998; 15: 140-146.
- 5) Gruden JF, Webb WR, Warnock M: Centrilobular opacities in the lung on high-resolution CT: diagnostic considerations and pathologic correlation. AJR 1994; 162: 569-574.
- 6) Costabel U, Zaiss AW, Guzman J: Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. Sarcoidosis 1992; 9 (Suppl.1): 211-214.
- 7) Nagai S, Izumi T: Bronchoalveolar lavage: still useful in diagnosing sarcoidosis? Clin Chest Med 1997; 18: 787-797.

2. 眼病変の診断の手引き

下記の 1) に示す眼所見 6 項目中 2 項目以上を有する場合に眼病変を疑い, 診断基準に準じて診断する。

- 1) 眼病変を強く示唆する臨床所見
 - (1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (豚脂様角膜後面

沈着物, 虹彩結節)

- (2) 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
 - (3) 塊状硝子体混濁 (雪玉状, 数珠状)
 - (4) 網膜血管周囲炎 (主に静脈) および血管周囲結節
 - (5) 多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
 - (6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
- 2) その他の参考となる眼病変: 角結膜乾燥症, 上強膜炎・強膜炎, 涙腺腫脹, 眼瞼腫脹, 顔面神経麻痺
- 3) 除外診断: 結核, ヘルペス性ぶどう膜炎, HTLV-1 関連ぶどう膜炎, ポスナー・シュロスマン症候群, ベーチェット病, 眼内悪性リンパ腫などを除外する。

文 献

- 1) Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K: Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. Jpn J Ophthalmol 36: 452-457, 1992
- 2) 合田千穂, 小竹 聡, 笹本洋一, 吉川浩二, 岡本珠美, 松田英彦: サルコイドーシスの診断と眼症状に関する検討. 日眼会誌 102: 106-110, 1998
- 3) 山口恵子, 中嶋花子, 東 永子, 高橋卓夫, 安妻安良太, 工藤翔二, 大原國俊: サルコイドーシス診断基準による眼サルコイドーシスの診断. 日眼会誌 108: 98-102, 2004
- 4) 望月 学: サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の診断と治療. 日サ会誌 24: 11-19, 2004
- 5) 村瀬耕平, 後藤 浩, 山内康之, 白井正彦: 眼内組織の病理組織学的検索により診断が確定したサルコイドーシスの1例. 臨床眼科 57: 1823-1826, 2003.
- 6) 石原麻美, 飛鳥田有里, 木村綾子, 中村 聡, 林清文, 石田敬子, 水木信久: サルコイドーシス臨床診断基準の見直し. 眼紀 57: 114-118, 2006
- 7) 飛鳥田有里, 石原麻美, 中村 聡, 林 清文, 水木信久: 「眼サルコイドーシス診断の手引き」の改訂-陽性項目数の検討. 臨眼 60: 383-387, 2006
- 8) 飛鳥田有里, 石原麻美, 中村 聡, 林 清文, 伊藤良樹, 滝山直昭, 水木信久: 「眼サルコイドーシス診断の手引き」における眼所見項目の検討. 日眼会誌 110: 391-397, 2006

3. 心臓病変の診断の手引き

下記の心病変を示唆する臨床所見を主徴候と副徴候に分け, 以下 1), 2) のいずれかを満たす場合, サルコイドーシスによる心病変と考え診断基準のつとて診断する。

心病変を強く示唆する臨床所見

- 1) 主徴候 4 項目中 2 項目以上が陽性的の場合
 - 2) 主徴候 4 項目中 1 項目が陽性で, 副徴候 2 項目以上が陽性的の場合
- (1) 主徴候:
- (a) 高度房室ブロック
 - (b) 心室中隔基部の菲薄化
 - (c) Gallium-67 citrate シンチグラフィーでの心臓への異常集積
 - (d) 左室収縮不全 (左室駆出率 50% 未満)

(2) 副徴候:

- (a) 心電図異常: 心室不整脈 (心室頻拍, 多源性あるいは頻発する心室期外収縮), 右脚ブロック, 軸偏位, 異常 Q 波のいずれかの所見
- (b) 心エコー図: 局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常 (心室瘤, 心室壁肥厚)
- (c) 核医学検査: 心筋血流シンチグラフィー (thallium-201 chloride あるいは technetium-99m methoxyisobutylisonitrile, technetium-99m tetrofosmin) での灌流異常
- (d) Gadolinium 造影 MRI における心筋の遅延造影所見
- (e) 心内膜心筋生検: 中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞の浸潤

3) 除外診断: 巨細胞性心筋炎を除外する。

付記:

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は, 冠動脈造影を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後, 数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図, 心エコー検査を行い経過を観察する必要がある。
- 3) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET における心臓への異常集積は, 診断上有用な所見である。
- 4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。