

表 4 3 グループの病理医が考慮した疾患機序

Case	Group A			Group B		Group C		
	1st	2nd	3rd	1st	2nd	1st	2nd	3rd
1	IPF	PPFE	CHP	smoking		UCIP	CTD-ILD	
2	IPF	CTD-ILD	NSIP	CTD-ILD		UCIP	CHP	
3	IPF	DIP	UCIP			CTD-ILD	other	RB-ILD
4	UCIP	NSIP		CTD-ILD		CTD-ILD	CHP	RB-ILD
5	IPF	UCIP(IPAF)		CHP		CTD-ILD	CHP	
6	UCIP	IPF				UCIP	CHP	
7	UCIP	IPF		CHP		CTD-ILD	RB-ILD	other
8	UCIP			CTD-ILD	Drug	UCIP	NSIP	
9	CHP	UCIP	IPF	CHP		CHP	CTD-ILD	
10	UCIP	IPF	CHP			UCIP	other	
11	IPF	UCIP				CHP	UCIP	
12	UCIP			smoking		UCIP	CHP	
13	UCIP	CTD-ILD		CTD-ILD		CTD-ILD	IPF	
14	UCIP	PPFE	IPF	CHP	IgG4	CTD-ILD	UCIP	
15	UCIP	IPF	NSIP	CTD-ILD		CTD-ILD	CHP	NSIP
16	UCIP	CHP	NSIP	CHP		CTD-ILD	CHP	
17	UCIP	IPF	NSIP	CTD-ILD		CTD-ILD	NSIP	
18	UCIP	NSIP	COP	UCIP		NSIP	CTD-ILD	
19	IPF	UCIP	NSIP	smoking		IPF	NSIP	UCIP
20	CHP	UCIP	NSIP	CHP		CTD-ILD	NSIP	

表 4 各グループの MDD 事前検討

Case	Group A	Group B	Group C
1	IPF	UCIP (smoking)	UCIP (smoking)
2	UCIP (CHP vs CTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (CHP vs CTD)
3	IPF	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
4	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
5	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
6	UCIP (scar OP?)	UCIP (IPAF/LDCTD)	Other specific disease (CHP vs CTD)
7	UCIP (IPAF/LDCTD)	IPF	UCIP (IPAF/LDCTD)
8	UCIP (drug? vasculitis?)	CTD-ILD	UCIP (subacute lung injury/fibrosing OP)
9	UCIP (CHP vs CTD)	HP	HP
10	UCIP (smoking)	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP (CRP 合議しない)
11	IPF	HP	HP
12	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP(CHP? LCH? 塵肺? Sarcoidosis?)
13	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
14	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
15	IPF	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
16	UCIP (病態混在)	HP	UCIP (IPAF/LDCTD)
17	UCIP (IPAF/LDCTD)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
18	UCIP (subacute lung injury/fibrosing OP)	CTD-ILD (ARS)	UCIP (情報不十分)
19	UCIP (smoking)	UCIP (smoking)	UCIP (情報不十分)
20	HP	HP	UCIP (CTD? CHP?)

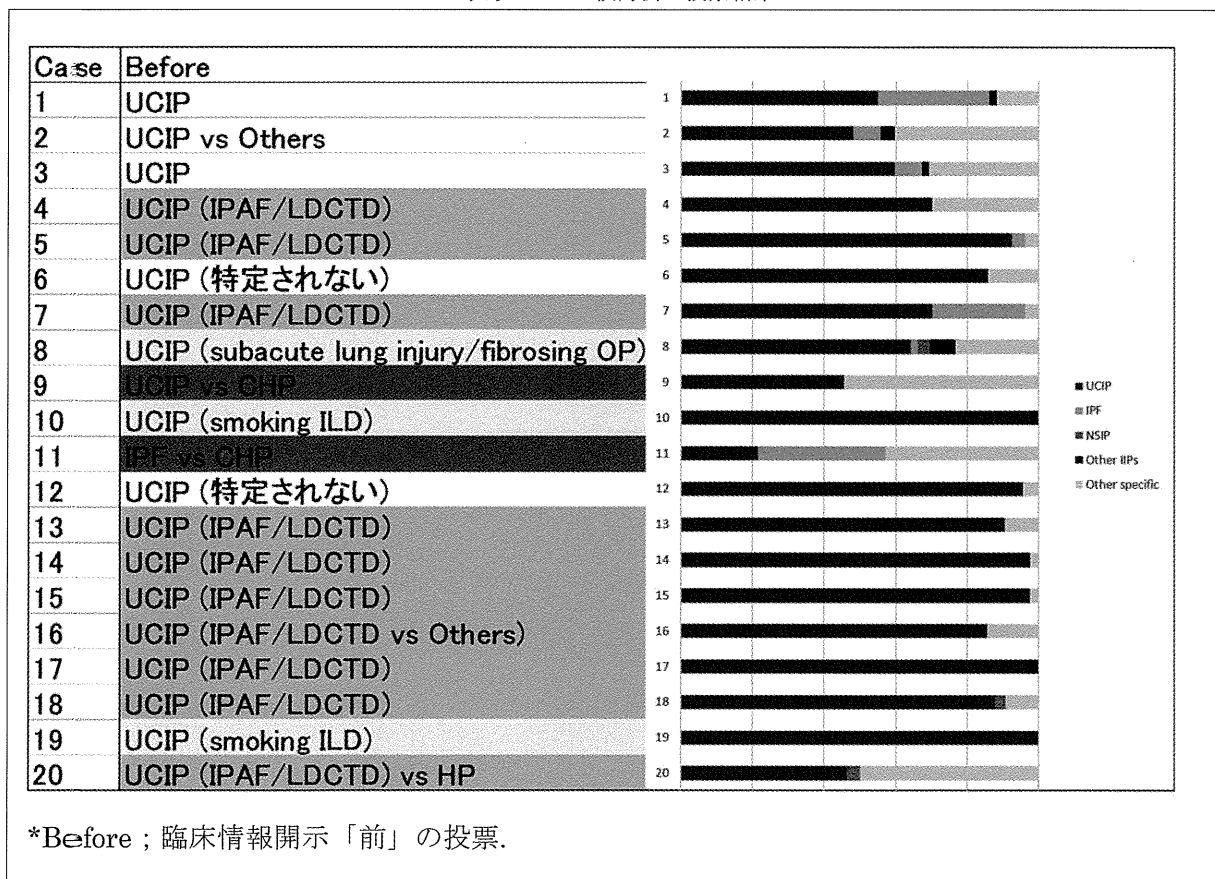
で unclassifiable の判断にばらつきがみられたが、3 グループに共通して、殆どの症例において UIP および NSIP が鑑別にあげられると判断した。グループ B の病理医は、多くの症例について UCIP という組織判断を行い、他の鑑別を含まなかった。また、UIP や NSIP よりは頻度が低いものの、Bronchiolocentric pattern も鑑別に挙げられていた。疾患機序の検討においては、グループ A の病理医は IPF を半数以上の症例において鑑別に含んだが、グループ B の病理医は 1 例も IPF を鑑別に含まなかった。グループ C の病理医も IPF を鑑別に含んだ症例は 2 例にとどまった。一方、グループ B および C の病理医は、明瞭な膠原病の無い症例であると理解した上で、やはり多くの症例において膠原病の肺病変および過敏性肺炎を鑑別と挙げた。

各 MDD グループの「MDD」事前検討結果を表 4 に示す。この結果でもグループ A は比較的 IPF を鑑別の第一に含む傾向および、グループ B

および C では過敏性肺炎あるいは膠原病の肺病変を第一に考える傾向を示したが、大多数の症例において、共通して UCIP という診断が下されていた。UCIP の内容について検討すると、最も高頻度に疑われたのは IPAF/LDCTD という何らかの膠原病的要素を有する肺疾患であった。

当日の検討会の投票結果を表 5 に示す。各 MDD グループで診断された UCIP 症例は複数の MDD グループで再検討してもその大多数が UCIP であるという結果であった。また、UCIP の内容として IPAF/LDCTD が最も高頻度に疑われる疾患群であるということが示された。なお、MDD 診断では不十分であり、経過を加味した診断が必要なのでは無いかとの仮定に基づき、当日の検討会では、臨床経過が披露され、その後に再度診断について投票を行ったが、前後で診断が大きく変わった症例は 1 例のみであり、1 年程度の経過が殆ど MDD 診断に影響を与えないことが示された。

表 5 MDD 検討会の投票結果



考察

今回の検討から、UCIP 症例の病理診断の一致率は、現状において低いことが示された。しかし、その多くの症例が UIP や NSIP を鑑別として含む組織像であることが同時に示された。今回検討された症例から考慮すると、病理診断の困難な症例が最終的に UCIP と診断されていた可能性が考えられた。

今回の症例群において、MDD を行うことにより UCIP という診断の下に、診断一致率が上昇することを確認した。これは、MDD を行うことが診断標準化につながることをサポートする結果といえる。一方、グループ毎の臨床医および病理医に共通の診断傾向が存在することが示され、MDD を同じメンバーにて続けることで、グループ間にバイアスが生じる可能性も考えられた。

同様の MDD 検討会を更に種々の間質性肺疾患において行っていくことが、診断標準化を推進していく上で重要と考えられた。

- 1) Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733-48.

研究報告

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(2) 気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症

診断基準の策定部会

上葉優位型肺線維症 診断基準の作成

渡辺 憲太郎¹、小倉 高志²

1 福岡大学医学部呼吸器内科学

2 神奈川県循環器呼吸器病センター

特発性上葉優位型肺線維症 (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, IPPFE) は慢性に経過する進行性の肺線維症である。PPFE の臨床病態・経過は特発性肺線維症 (IPF) と類似しているが、組織学的に両側上肺野胸膜下の弾性線維の増生に特徴づけられる肺線維症であり、IPF と異なる独立した疾患概念である。まれな肺線維症であるが、最近報告例が増加している。しかし、現時点で有効な治療法がない。診断基準を作成し診断の統一性をはかり、臨床試験に基づく治療法の確立が急がれる。

診断基準作成～これまでの経過

特発性上葉優位型肺線維症 idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) を以下のような概念として理解する。

- ① 特発性上葉優位型肺線維症は IPPFE とほぼ同じ概念であり、特発性上葉優位型肺線維症は IPPFE の和名である。
- ② 網谷病は IPPFE の中でも上葉の収縮が著明な肺線維症である。
- ③ IPPFE の診断は組織診断群と臨床診断群からなる。
- ④ 臨床診断としての PPFE と組織学的パターンとしての PPFE を区別する。

これまでの症例集積の中から、以下に述べる所見をもって IPPFE の組織診断群と臨床診断群とすることを提案したい。

IPPFE ～ 組織診断群

- ① 外科的肺生検で PPFE パターンを証明する。

PPFE の典型的な組織学的所見は以下の如くである。

- a. 弾性線維の増生 elastosis PPFE においては、肺胞壁【こみられる既存の弾性線維が肺胞壁全周を取り囲むように増生する (septal elastosis)。ことに胸膜下では肺胞が虚脱して弾性線維束となり胸膜に沿って帯状に集簇する。(subpleural

elastosis)。

- b. 肺胞内線維化 intraalveolar collagenosis 胸膜下に増生した弾性線維の帯に連続して膠原線維で満たされた肺胞が集まっている。あたかも肺炎後の滲出物の吸収が遅延し、陳旧化した器質化肺炎のように見える。
- c. 臓側胸膜の線維性肥厚 pleural thickening with collagen 膠原線維で肥厚した臓側胸膜が肺実質の増生した弾性線維叢を覆っている。生検部位によっては必ずしも肥厚した胸膜を採取できない場合があるので、a+b があれば、c がなくても組織学的 PPFE としてよい。

- ② 上肺野に優勢な肺線維症

画像により評価する。両側上肺野の胸膜に接した結節影 consolidation は PPFE に特徴的な所見である。

- ③ 乾性咳もしくは息切れがある。

- ④ 線維化をきたす他疾患を否定できる。

- ① ②③④がそろえば診断が確実となる。臨床症状がない場合 subclinical PPFE として経過観察する。

IPPFE ～臨床診断群

PPFE の臨床診断は必須項目と副次項目から成る。

必須項目)

- ① 画像：両側上肺野の胸膜に接する多発不整形結節（いわゆる肺胞虚脱）。
- ② 緩徐に発症し、乾性咳もしくは労作時息切れがある。
- ③ 線維化をきたす他疾患を否定できる。

副次項目)

- ①喫煙歴がない。
- ②気胸の既往がある。
- ③やせ BMI 未満。
- ④扁平胸郭。
- ⑤ばち指なし。
- ⑥呼吸機能検査
拘束性換気障害 FVC や TLC の低下
RV/TLC の上昇
ガス交換障害 DLco の低下
- ⑦バイオマーカー SP-D の上昇

必須項目は 3 項目全てを満たす必要であるが、副次項目を如何に組み合わせるか、まだ検討の余地がある。

東京びまん研の検討から

2015 年 10 月第回東京びまん性肺疾患研究会が PPFE をテーマにして東京で開催された。病理・画像・臨床のデータが揃った PPFE59 症例の検討のなかで、中間検討データではあるが、これまでに得られた臨床データのあらましを述べ、診断基準作成の手掛かりとしたい。

1) 臨床背景

- ①性差 男:女 ≒ 3:2
- ②診断年齢 60 歳
- ③喫煙歴 40%
- ④間質性肺炎の家族歴 10%

2) 自覚症状・身体所見

- ①初発症状 労作時息切れ 50%、
乾性咳嗽 25%。
- ②やせ型体型 BMI が 25 以上は 1 例のみであった。
- ③ばち指 ばち指のあった症例は 1 例のみであり、特発性肺線維症 IPF と違う大きな特徴と考えられる。
- ④ fine crackles 約半数の症例に聴取。

3) 血液データ

- ①血中バイオマーカー
KL-6 の上昇する例よりも SP-D の上昇例が多い。KL-6 が上限をやや超える程度の症例が多いのに比して、SP-D の上昇の程度が大きい。
2 RA などの自己抗体陽性 1/4 の症例。

4) 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞成分

リンパ球や好中球の相対的割合が上昇する例が多い。

5) 呼吸機能

- ①換気機能・DLco
拘束性換気障害 (FVC の低下) やガス交換障害 (DLco の低下) は IPF と同様であるが、残気率の上昇が IPF にはない特徴である。
- ② 6 分間歩行試験
IPF と比較して、SPO2 の最低値が比較的保たれ、歩行距離が長い傾向にある。

PPFE は臨床的に緩徐に進行する肺線維症であり、IPF と同じように慢性線維化型間質性肺炎に分類できる。しかし、IPF と異なる幾つの特徴がある。身体的には、著明ないそうと扁平胸郭があげられる。ばち指がみられたのは 1 例のみであった。過去の文献でもばち指に関する記載は中曾根らの論文 (1) に 1 例記載があるだけである。ばち指があれば PPFE ではない可能性がかなり高いと考えてよい。一方、呼吸機能では RV/TLC が 100% を割る症例は 10% に過ぎない。また換気機能の低下の割には運動時低酸素に傾く症例が少なく、歩行距離が比較的長いことも特徴的である。これらの PPFE にみられる特徴をいくつか組み合わせることで IPF との鑑別が臨床的に可能と考えられる。

文献

中曾根悦子、坂東政司、中屋孝清、山沢英明、杉山幸比古、同種造血幹細胞移植後に発症した上葉優位型肺線維症の 2 例、日呼吸誌 1 (7) : 562-566, 2012.

研究報告

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(3) ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

ANCA 関連血管炎ガイドライン作成

有村 義宏¹、針谷 正祥²

1 杏林大学第一内科学教室：腎臓・リウマチ膠原病内科

2 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) には、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の3疾患が含まれる。AAVは、希少・難治性疾患の全身性疾患で、多臓器に障害を来す。臓器病変の中では、特に間質性肺炎、肺胞出血、肺肉芽腫などの肺病変や急速進行性腎炎症候群などの腎障害を高頻度に認める。難治性血管炎に関する調査研究班では昨年度までに、AAVに関連する2班（「厚労省難治性血管炎に関する調査研究班」、「厚労省進行性腎障害に関する調査研究班（現：厚労省難治性腎疾患に関する調査研究班）」共同で、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。しかし、本疾患の肺病変の重要性を鑑みると、上記2班に加え「厚労省びまん性肺疾患に関する調査研究班」を加えた3班合同でのガイドライン作成が、全国レベルでの診断・治療の標準化より有用と思われる。そこで、上記3班合同で、より質の高いエビデンスの基づいた「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成する。

B. 方法

ガイドラインは2つのパートから構成され、GRADE法によるエビデンス総体の評価が可能な領域については、難治性血管炎に関する調査研究班中・小型血管炎臨床分科会が担当し、「診療ガイドライン部分」として作成する。さらに、AAVの全体を対象とする総説形式の「概説部分」を、びまん性肺疾患に関する調査研究班、難治性血管炎に関する調査研究班、難治性腎疾患に関する調

査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の3班合同で作成し、両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発刊する。

「診療ガイドライン部分」の作成は、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ（パネル会議）、システムティックレビューチーム、事務局のメンバーで構成され、統括委員会ではガイドライン作成手法と方針を決定した。ガイドライン作成グループはAAV診療に関わる各科の医師、専門外の医師、ガイドライン専門家、患者代表など様々な立場の代表で構成され、クリニカルクエスチョン及びアウトカムの設定、およびシステムティックレビュー後の推奨作成を担当した。システムティックレビューチームは文献の検索と評価を行った。これらの組織は、それぞれが独立した立場で作業を実施した。

「概説部分」については、各班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

C. 結果

「診療ガイドライン部分」では、3個のクリニカルクエスチョンが選択された。① CQ1 AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、② CQ2 重篤または重症な腎障害を伴うAAVの寛解導入療法で血漿交換は有用か、③ CQ3 AAVの寛解維持治療はどのようなレジメンが有用かの3項目である。6ヶ月に及ぶシステムティックレビューと2回の対面会議を経て、システムティックレビューチームが診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成し、ガイドライン作成グループに提出した。ガイドライン作成グループは、平

成 27 年 8 月および 9 月に合計 2 回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認したのち、推奨案を討議した。「概説部分」では、各班により専門領域に関する執筆項目、執筆者が決定された。

さらに、「診療ガイドライン部分」および「概説部分」のページ数などを決定し、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」全体の構成を確定した。

B. 考察

AAV は複数の専門領域にまたがる疾患であり、関連する 3 班合同のガイドライン作成は、我が国における本疾患の治療を標準化し、国民の健康増進に寄与する上で必要不可欠と考えられる。GRADE 法は作業工程が複雑で、多大な労力と時間、複数回の対面会議、それらに伴う費用を必要とする。今後の改訂においても、三班が協力してその作業を担っていく必要がある。

C. 結論

最新の診療ガイドライン作成手法にもとづき新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の作成を進めた。本ガイドラインの作成は、AAV に関する全国レベルでの診断・治療の標準化に大きく寄与できると思われる

研究報告

IV. サルコイドーシス分科会報告

サルコイドーシスの診断基準と重症度分類

Diagnostic Criteria and Severity Grade for Sarcoidosis in Japan

西村 正治、山口 哲生、四十坊 典晴、山口 悦郎

1. サルコイドーシス診断基準の最終改訂

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と協同して、診断基準の最終改訂をおこなった。サルコイドーシス診断基準、各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見、除外規定、診断および経過観察における注意事項、サルコイドーシスの診断手順を掲載する。

2. サルコイドーシス重症度分類の作成

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と協同して、サルコイドーシスの重症度分類を作成した。報告書に掲載する。

3. サルコイドーシス診療ガイドラインの作成

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と共同して、平成 28 年までにサルコイドーシス診療ガイドラインを作成する。下記を基本方針とし、作成中である。

- 1) 「もっとも推奨できるサルコイドーシスの診療」が臨床医にわかるものをめざす。
- 2) 基本的には「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に則る。
- 3) システマティックレビューを行なう。日本語、英語の論文。症例報告も可とする。
- 4) 参考文献にエビデンスレベル (I～VI) をつけて、推奨程度 (A～D) を示す。現状でもっともよいと思われる診療内容を推奨して記す。(V, C1 など)
- 5) パブリックコメントは一定期間ホームページに掲載することで意見を募る。

I. はじめに

サルコイドーシスは類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明され、かつ既知の原因の肉芽腫性疾患を除外できてはじめて診断され、「組織診断群」として定義してきた。さらに、本症は医療費の助成対象となる特定疾患であり、組織生検を得ることができない場合でも、明確な規定に基づいて「臨床診断群」して、助成されてきた。組織診断群と臨床診断群からなる厚労省の診断基準が 1976 年に作成され、一部改訂されたものが 2014 年まで使用されていた (2006 年には学会の診断基準が改訂されたが、厚労省 (特定疾患) の診断基準は変更されることがないまま使用されていた)。日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と厚労省のびまん性肺疾患に関する調査研究班とが合同で診断基準の再度の改訂を企画したのが 2013 年であり、重症度分類と合わせて、2015 年 1 月に新しい診断基準を確定することができた。2015 年 1 月から新たに難病法が施行され、指定難病であるサルコイドーシスの診断基準も以下のように刷新された。

II. 診断基準

【組織診断群】

全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できているもの。

ただし、特徴的な検査所見および全身の臓器病変を十分検討することが必要である。

【臨床診断群】

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見を認め、かつ、特徴的な検査所見の5項目中2項目以上が陽性のもの。

特徴的な検査所見 (表 1)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">① 両側肺門リンパ節腫脹② 血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値または血清リゾチーム値高値③ 血清可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R) 高値④ Gallium-67 citrate シンチグラフィ (^{67}Ga シンチグラフィ) または fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET (^{18}F-FDG PET) における著明な集積所見⑤ 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8 比が 3.5 を超える上昇 |
|---|

特徴的な検査所見 5 項目中 2 項目以上陽性の場合に陽性とする。

付記

1. 皮膚は生検を施行しやすい臓器であり、皮膚に病変が認められる場合には、診断のためには積極的に生検を行なうことが望まれる。微小な皮膚病変は皮膚科専門医でないと発見しづらいことがある。
2. 神経系をはじめとする他の臓器において、本症を疑う病変はあるが生検が得難い場合がある。このような場合にも、診断確定のためには全身の診察、諸検査を行って組織診断を得るように努めることが望まれる。
3. 臨床診断群においては類似の臨床所見を呈する他疾患を十分に鑑別することが重要である。

III. 各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見

呼吸器系、眼、心臓、皮膚およびそれ以外の臓器におけるサルコイドーシスに特徴的な臨床所見およびサルコイドーシスの関連病態に伴う臓器病変を以下に示す。

サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見に関しては呼吸器系病変、眼病変、心臓病変、皮膚病変およびそれ以外の臓器病変はそれぞれの基準に従い、診断を確定する。

1. 呼吸器系病変の臨床所見

呼吸器系病変は肺胞領域の病変 (胞隔炎) および気管支血管周囲の病変、肺門および縦隔リンパ節病変、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) または 2) がある場合、呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見とする。

- 1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL)
- 2) CT/HRCT 画像で気管支血管束周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影。リンパ管に沿った分布を反映した多発粒状影とは小葉中心性にも、小葉辺縁性(リンパ路のある胸膜、小葉間隔壁、気管支動脈に接して)にも分布する多発粒状影である。

2. 眼病変の臨床所見

表2に示す眼所見の6項目中2項目以上有する場合、眼病変を強く示唆する臨床所見とする。

表2. 眼所見

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 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 |
|--|

参考となる眼病変: 角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

3. 心臓病変の臨床所見

表3に示す心臓所見(徴候)は主徴候と副徴候に分けられ、以下の1)または2)のいずれかを満たす場合、心臓病変を強く示唆する臨床所見とする。

- 1) 主徴候5項目中2項目以上が陽性の場合。
- 2) 主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目以上が陽性の場合。

表3. 心臓所見

- | | |
|---------|--|
| (1) 主徴候 | <ol style="list-style-type: none"> (a) 高度房室ブロック (完全房室ブロックを含む) または致死的心室性不整脈 (持続性心室頻拍、心室細動など) (b) 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常 (心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁肥厚) (c) 左室収縮不全 (左室駆出率 50% 未満) または局所的心室壁運動異常 (d) ^{67}Ga シンチグラフィまたは ^{18}F-FDG PET での心臓への異常集積 (e) Gadolinium 造影 MRI における心筋の遅延造影所見 |
| (2) 副徴候 | <ol style="list-style-type: none"> (a) 心電図で心室性不整脈 (非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見 (b) 心筋血流シンチグラフィにおける局所欠損 (c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化 |

付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈検査 (冠動脈造影、冠動脈 CT あるいは心臓 MRI) 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、数年を経て心臓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) 心臓限局性サルコイドーシスが存在する。

- 4) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心内膜心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。従って、複数のサンプルを採取することが望ましい。
- 5) ^{18}F -FDG PET は、非特異的（生理的）に心筋に集積することがあるので撮像条件に注意が必要である。

4. 皮膚病変の臨床所見

皮膚病変は肉芽腫の組織学的陽性所見を必要とする。

皮膚所見

- ① 特異的病変
 - i 結節型
 - ii 局面型
 - iii びまん浸潤型
 - iv 皮下型
 - v その他（苔癬様型、結節性紅斑様、魚鱗癬型、その他のまれな病変）
- ② 癍痕浸潤

付記

本邦では肉芽腫のみられない非特異的病変として結節性紅斑をまれに伴うことがある。

5. 呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見とサルコイドーシスの関連病態およびそれに伴う臓器病変

呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見と高カルシウム血症、高カルシウム尿症、small fiber neuropathy などのサルコイドーシスの関連病態およびそれに伴う臓器病変を記載する。

呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見には CT、MRI、超音波、各種内視鏡、 ^{67}Ga シンチグラフィや ^{18}F -FDG PET などの画像所見が含まれる。呼吸器系、眼、心臓、皮膚以外の臓器においてサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を確定する際は、当該臓器または異なる臓器における類上皮細胞肉芽腫の証明を必要とする。関連病態による臓器病変では“臓器病変を強く示唆する臨床所見”とはならないが、サルコイドーシスを示唆する臨床所見として重要であるため記載する。

1) 神経病変

①中枢神経

a 実質内肉芽腫性病変

- a-1. 限局性腫瘤病変
- a-2. びまん性散在性肉芽腫性病変
- a-3. 脊髄病変

b 髄膜病変

- b-1. 髄膜炎・髄膜脳炎
- b-2. 肥厚性肉芽腫性硬膜炎

c 水頭症

d 血管病変

- d-1. 血管炎
- d-2. 脳室周囲白質病変
- d-3. 静脈洞血栓症

e 脳炎

②末梢神経

a 脳神経麻痺

- a-1. 顔面神経麻痺
- a-2. 舌咽・迷走神経障害
- a-3. 聴神経障害
- a-4. 視神経障害
- a-5. 三叉神経障害
- a-6. 嗅神経障害
- a-7. その他の脳神経の障害

b 脊髄神経麻痺

- b-1. 多発性単神経炎
- b-2. 多発神経炎 (small fiber neuropathy を含む)
- b-3. 単神経麻痺
- b-4. その他の障害: 神経根障害、馬尾症候群など

- 2) 肝病変: 肝腫、多発性結節
- 3) 脾病変: 脾腫、脾機能亢進症、多発性結節
- 4) 消化管病変: 潰瘍、粘膜肥厚、隆起性病変
- 5) 腎病変: 腎腫瘤、カルシウム代謝異常に伴う腎病変、尿細管間質性腎炎、肉芽腫性腎炎、糸球体腎炎、腎血管炎
- 6) 胸郭外リンパ節病変: 表在性リンパ節腫大、腹腔内リンパ節腫大など
- 7) 外分泌腺病変: 耳下腺腫大、顎下腺腫大、涙腺腫大
- 8) 上気道病変: 鼻腔病変、上気道腫瘤
- 9) 骨病変: レース状の骨梁像、溶骨性病変、円形のう胞状骨透亮像
- 10) 筋病変
 - i 急性～亜急性筋炎型
 - ii 慢性ミオパチー
 - iii 腫瘤型ミオパチー
- 11) 関節病変: 関節の腫脹、変形
- 12) 生殖器病変: 子宮、精巣、精巣上体、精索などの腫瘤
- 13) その他病変: 骨髄病変、睪病変、胆道・胆嚢病変、腹膜病変、乳腺病変、甲状腺病変など
- 14) カルシウム代謝異常: 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石、尿管結石

IV. 除外規定

以下の除外規定に従って、十分に鑑別診断を行う。

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患を除外する: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん (がん性リンパ管症)、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症 (非結核性抗酸菌症、真菌症など)、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症 / ウェゲナー肉芽腫症、IgG4 関連疾患など。
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応。
- ③ 他の肺肉芽腫を除外する: ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。
- ④ 巨細胞性心筋炎を除外する。
- ⑤ 原因既知のブドウ膜炎を除外する: 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など。
- ⑥ 他の皮膚肉芽腫を除外する: 環状肉芽腫, 環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫, リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。
- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する: 原発性胆汁性肝硬変など。

V. 診断および経過観察における注意事項

サルコイドーシスは同時性および異時性に多臓器に病変を有する全身性疾患であるので、既往歴の確認を十分に行い、各種臓器病変の有無を経時的に検討する必要がある。また、サルコイドーシスとして各臓器の診断の手引きから典型的な症例で組織学的な検討が困難な場合でも臨床診断群として、申請し、治療ができるようにした。この場合も十分に鑑別診断を行うことが前提である。また、サルコイドーシスを疑うが、上記の基準を満たさない症例において治療の必要がない場合には、疑診として経過観察を行うこととする。一方、疑診でも心臓サルコイドーシスや中枢神経サルコイドーシスを強く疑い、生命の危険が想定される場合は治療的診断として、診断に先行して治療を行う場合があることを付記する。

VI. サルコイドーシスの重症度分類

罹患臓器数、治療の必要性の有無（全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療）、サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度の3項目によりスコア化し、判定する。

重症度分類

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 罹患臓器数

1 または 2 臓器病変	1 点
3 臓器病変以上または心臓病変合併	2 点

2. 治療の必要性の有無（全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療）

治療なし	0 点
必要性はあるが治療なし	1 点
治療あり	2 点

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0 点
身体障害 3 級または 4 級	1 点
身体障害 1 級または 2 級	2 点

合計スコアによる判定

1 点	→	重症度	I
2 点	→	重症度	II
3 点または 4 点	→	重症度	III
5 点または 6 点	→	重症度	IV

重症度 III と IV を助成対象とする。

Ⅶ. サルコイドーシスの診断手順

サルコイドーシスは以下の図に従って診断されることを想定している。

サルコイドーシスは、自覚症状がなく検診で発見される病態から、多彩な各臓器症状や全身症状を呈する病態まで幅広い臨床症状を呈することが知られている。しかし、本邦では、呼吸器科、眼科、循環器科領域の症状を訴えることが多いので、上記臓器のいずれかの当該臓器の各種検査で、臓器病変を強く示唆する臨床所見を確認することにより、サルコイドーシスに特徴的な検査を実施し、診断する場合がある。また、上記以外の臓器病変の異常を認め、生検等で組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されたことにより、サルコイドーシスを考え、全身検索と特徴的な検査の実施によりサルコイドーシスが診断される場合がある。どちらの場合もできる限り組織診断を加え、十分に除外診断を行うことが重要である。

サルコイドーシス診断基準改定委員会の構成

1. 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会
四十坊典晴、山口哲生、吾妻安良太、宮崎英士、長井苑子、鈴木栄一、森本紳一郎、石原麻美、岡本祐之、西山和利、杉山幸比古、工藤翔二、西村正治、本間栄
2. 厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班
研究代表者 本間 栄
研究分担者 西村正治
研究協力者 山口哲生、四十坊典晴、山口悦郎
3. 専門部会
 - 1) 呼吸器部会（日本呼吸器学会びまん性肺疾患部会）
吾妻安良太、井上義一、鈴木栄一、本間栄、長井苑子、山口哲生、杉山幸比古
 - 2) 循環器部会（日本循環器学会）
森本紳一郎、寺崎文生、磯部光章
 - 3) 眼科部会（日本眼科学会）
石原麻美、後藤浩
 - 4) 皮膚科部会（日本皮膚科学会）
岡本祐之、伊崎誠一
 - 5) 神経・筋部会（日本神経学会）
西山和利

各個研究

I. 間質性肺炎

疫学・診断（臨床）に関する研究

1. びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討
2. 富山県における特発性間質性肺炎実態調査
3. 特発性肺線維症における日本の重症度分類と GAP index staging system の比較検討
4. 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインを用いた診断一致率の検討
5. 間質性肺炎患者入院例における、ネーザルハイフローの有用性について
6. 抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の病態に関する検討
7. HRCT 上 possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例の検討
8. 肺癌診断時 PET-CT で、間質性肺炎合併肺癌治療中の間質性肺炎増悪の予測が可能か否かの検討
9. 本邦における続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴—15 年間の全国調査集計—
10. 造血幹細胞移植後非感染性肺病変症例の画像、臨床検討
11. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis; 17 例における CT 像と病理像との対比
12. PPFE 診断における TBLB の役割
13. 間質性肺炎合併肺癌外科手術症例の臨床アウトカムにおける thin-section CT にて評価された気腫性病変併存の臨床的意義の検討

びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討

城戸 貴志¹、石本 裕士¹、小田 桂士¹、矢寺 和博¹、迎 寛*¹、森本 泰夫²

1 産業医科大学 呼吸器内科 2 産業医科大学 産業生態科学研究所

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

【背景】 電子顕微鏡を用いた気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の粉じん解析の有用性については不明な点が多い。

【方法】 びまん性肺疾患患者 107 例を対象に BALF の粉じん解析を行い、石綿繊維や粉じんの構成成分検出の有用性を検討した。

【結果】 石綿繊維は職業性粉じん曝露歴の有る 48 例の BALF のうち 11 例で電子顕微鏡により検出された。一方で光学顕微鏡においては同 11 例のうち 4 例のみに石綿小体が検出された。また外科的に肺組織が得られた 8 名のうち、3 名から 2000 本 /g 以上の石綿小体が光学顕微鏡にて検出され、BALF を用いた電子顕微鏡による解析では同 3 名から 1000 本 /ml 以上の石綿繊維が検出された。また、粉じんの構成成分の検出においては、職業性曝露歴を有する群では鉄やリンの割合が上昇しており、多変量解析においても同構成成分の上昇と職業性曝露歴は関連していた。

【結論】 電子顕微鏡は石綿繊維検出において、光学顕微鏡に比べて BALF からの検出に優れ、また外科的に得られた肺組織の石綿小体検出と同等の可能性が示唆された。さらに粉じんの構成成分検出も職業関連呼吸器疾患診断に有用性である可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) をはじめとしたびまん性肺疾患の診断において、職業性肺疾患の診断を適切に行うことは、治療方針の決定だけでなく社会的な患者救済の意味でも非常に重要な事である¹⁾。光学顕微鏡を用いた石綿小体 (ABs) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) を用いた検出は石綿関連肺疾患の診断に有用であるが、重度の石綿曝露患者においてされ、必ずしも検出できるわけではない²⁻⁷⁾。BALF を用いた診断が困難な場合は外科的に得られた肺組織を用いた石綿小体の定量も考慮されるが、じん肺や石綿肺のような肺機能が低下した患者において、侵襲性の面から施行不可である場合も少なくない⁸⁾。

電子顕微鏡は、光学顕微鏡に比べて粉じんの定性や定量にはるかに優れており、BALF での検出

は、石綿の検出感度の向上が期待できる⁸⁾。しかしながら、Helsinki Criteria や American Thoracic Society (ATS)、European Respiratory Society (ERS) のガイドラインにおいても BALF を用いた検出においては光学顕微鏡を用いた職業性曝露の関与を示唆する基準のみで、電子顕微鏡による解析の基準は示されていない⁸⁻¹⁰⁾。また、石綿以外の鉱物成分の検出については、びまん性肺疾患の診断における有用性はほとんど調べられていない。今回我々は、びまん性肺疾患における ABs や ABs を含む石綿繊維 (AFs) および鉱物成分の BALF を用いた電子顕微鏡下の検出の有用性について検討した。

B. 研究方法

107 人のびまん性肺疾患患者において、診断の

ために施行した BALF の 1 部を用いて電子顕微鏡下に、ABs、AFs、その他の繊維状物質や粒子状物質の構成成分を検出した。また、外科的に肺組織が得られた 8 人の患者の肺組織中の ABs と BALF の所見の比較も行った。

C. 研究結果

107 人のうち、職業性粉じん曝露歴陽性群は 48 人、陰性群は 59 人であった。電子顕微鏡下の

粉じん解析では石綿繊維は職業性粉じん曝露歴陽性群からのみ 11 人に検出され、陰性群からは検出されなかった。光学顕微鏡では、この 11 人のうち、4 人からのみ検出された (Table 1)。また、外科的に肺組織が得られた 8 人の患者の肺組織では、ABs は 3 人の患者で 1,000 本 /g 以上は 3 人で光学顕微鏡で検出されたが、この 3 人においては BALF を用いた電子顕微鏡による解析でも AFs は 1000 本 /ml 以上検出され、関連していた

Table 1
電子顕微鏡で石綿繊維が検出された 11 人における、光学顕微鏡との気管支肺胞洗浄液中の石綿検出の比較

	電子顕微鏡	光学顕微鏡
臨床診断	石綿繊維 /ml	石綿小体 /ml
石綿肺	1,190	0.84
石綿肺	1,170	0
石綿肺	800	0
石綿肺	680	0.42
石綿肺	600	3.8
石綿肺	52	0
特発性肺線維症	1,100	0.4
特発性肺線維症	600	NA
特発性肺線維症	130	0
特発性肺線維症	100	NA
慢性過敏性肺炎	300	0

NA, not available.

Table 2
外科的に得られた 8 人の肺組織と気管支肺胞洗浄液の石綿検出の比較

肺組織	気管支肺胞洗浄液	
光学顕微鏡	電子顕微鏡	光学顕微鏡
石綿小体 /g	石綿繊維 /ml	石綿小体 /ml
14,004.50	1,170	0
4,802.40	1,190	0.84
2,062	1,100	0.4
166	130	0
65.6	0	0
0	0	0
90.4	0	0
64	0	0

Table 3 気管支肺胞洗浄液中の粒子の電子顕微鏡下解析による構成成分の比較

	職業性粉じん曝露歴あり (n = 48)	粉じん曝露歴なし (n = 59)	
電子顕微鏡による石綿繊維検出	あり (n=11)	なし (n = 37)	なし (n = 59)
Silicon, %	88.0 ± 12.3	92.2 ± 12.7	94.2 ± 10.4
Iron, %	16.2 ± 18.3**	9.0 ± 16.8 †	1.0 ± 2.8
Phosphorus, %	15.5 ± 14.6**	11.4 ± 17.7 †	3.3 ± 9.1
Aluminum, %	5.3 ± 6.7	3.2 ± 3.7	1.8 ± 2.5
Sodium, %	0.8 ± 1.4	1.5 ± 3.9	2.9 ± 7.1
Titanium, %	0.3 ± 1.1	0.6 ± 1.4	0.7 ± 3.5
Magnesium, %	0.2 ± 0.6	0.8 ± 2.6	0.6 ± 1.6
Zinc, %	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.7 ± 1.8
Calcium, %	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.5 †	2.2 ± 9.3
Sulfur, %	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.9	0.0 ± 0.2
Copper, %	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.0
Potassium, %	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.9	0.6 ± 2.0
Chlorine, %	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2
Sulfur, %	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	10.0 ± 31.6

Mean ± SD. **P<.01 石綿繊維陰性のサブグループとの比較; † P<.05 職業性粉じん曝露歴陰性群との比較.