

サルコイドーシス診療の手引き 2016

山口 哲生¹、四十坊 典晴²、山口 悦郎³、乾 直輝⁴、今野 哲⁵、玉田 勉⁶、森 由弘⁷、井上 義一⁸、海老名 雅仁⁹、鈴木 榮一¹⁰、須田 隆文¹¹、長井 苑子¹²、宮崎 英士¹³、石原 麻美¹⁴、後藤 浩¹⁵、西山 和利¹⁶、横山 和正¹⁷、伊崎 誠一¹⁸、岡本 祐之¹⁹、草野 研吾²⁰、寺崎 文生²¹、森本 紳一郎²²、矢崎 善一²³、濱田 邦夫²⁴、小林 英夫²⁵、本間 栄²⁶、杉山 幸比古²⁷、西村 正治²⁸、工藤 翔二²⁹

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1 新宿海上ビル診療所 | 2 JR 札幌病院 呼吸器内科 |
| 3 愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科 | 4 浜松医科大学 臨床薬理学講座 |
| 5 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 | 6 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野 |
| 7 国家公務員共済組合連合会高松病院 呼吸器内科 | 8 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター |
| 9 東北医科薬科大学医学部 内科学第一（呼吸器内科） | 10 新潟大学医歯学総合病院 |
| 11 浜松医科大学 内科学第二講座 | 12 公益財団法人京都健康管理研究会中央診療所 |
| 13 大分大学医学部 総合内科・総合診療科 | 14 横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学 |
| 15 東京医科大学臨床医学系 眼科学分野 | 16 北里大学医学部 神経内科学 |
| 17 順天堂大学 脳神経内科 | 18 埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科 |
| 19 関西医科大学 皮膚科学講座 | 20 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 |
| 21 大阪医科大学医学教育センター・循環器内科 | 22 総合青山病院 循環器内科 |
| 23 佐久総合病院佐久医療センター 循環器内科 | 24 市立千歳市民病院 内科 |
| 25 防衛医科大学校 呼吸器内科 | 26 東邦大学医学部内科学講座 呼吸器内科学分野（大森） |
| 27 練馬光が丘病院 呼吸器内科 | 28 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 |
| 29 公益財団法人結核予防会 | |

序文

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性疾患であり、ほぼ全ての臓器・組織で病巣を形成するため多くの科の対象となる。病変は、肺、リンパ節、眼、皮膚に多く認められるが、心臓、神経、筋、骨、消化管、外分泌腺、腹腔内臓器、耳鼻咽喉科領域など多くの臓器に及ぶ。さらに、他疾患との鑑別が困難な慢性疼痛・慢性疲労などの臓器非特異的な全身症状が加わることもあり、その臨床像は極めて「多彩」である。また、各々の病変は短期間で自然に改善するものから、慢性化するもの、悪化して十分な治療を必要とするもの、さらに治療に抵抗して難治化するものまであり、その臨床経過は極めて「多様」である。治療薬は副腎皮質ステロイドホルモン薬が主体となり免疫抑制薬の使用が必要なこともあるものの、それらを開始するタイミング、量、使用期間には十分なコンセンサスがなっていないのが現状である。ガイドラインとして統一した治療方法を推奨することが難しい疾患であるといえよう。

本疾患は全身性多臓器性疾患であるが、呼吸器病変の合併頻度が圧倒的に高いために厚労省の指定難病としても歴史的に呼吸器疾患に分類されており、多くの患者が一般内科や呼吸器内科を受診して、呼吸器内科医が診療の中心となることが多い。仮に皮膚や骨・関節を主病変とする患者であっても、全身ステロイド治療や他臓器の管理を行うのは、やはり呼吸器内科医を中心とした内科医であるべきであろう。よって本症は、いわば「呼吸器内科医を中心とした内科医が主治医となって、他の専門家の意見を参考にしながら診療していくべき疾患である」といえる。しかしながら、呼吸器疾患全体からみると呼吸器内科医が本症の患者に

遭遇する機会が少ないために、臨床の現場で適切な対応がなされていないことが多いようにみうけられる。

この「サルコイドーシス診療の手引き 2016」は、そのような状況を鑑みて、本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として作成した。もちろん疾患の状況や医療機関の状況によっては、その他の科の医師が中心となることもある。

本稿の前半は診療に必要な事項の概要を述べ、後半は実臨床に沿った Q & A 形式とした。作成にあたってはできるだけ多くの論文を参考にしたが、元来エビデンスレベルの高い治療研究報告が少ない疾病であり、かつ、本症は民族・人種によって臨床像が大きく異なることが知られているため、欧米の研究報告をそのままわが国の診療に適用することには抵抗があった。よって、その記述のほとんどすべてがわが国で豊富な診療経験を有する専門家たちの意見の集約である。日本のサルコイドーシスという、特異な独自性があり、多彩かつ多様であり、統一した治療方針の推奨が難しい疾患の診療の手引きを作成するためには、この方法が最良であると信じるものである。

本稿は、サルコイドーシスの診療に携わる医療者、とくに呼吸器内科医、一般内科医の実臨床に役立つ内容をめざして作成した。この診療の手引きによって、ひとりでも多くのサルコイドーシスの患者さんがよりよい診療がうけられるようになれば幸いである。

I 章 . 概要

1. 疾患の概要

サルコイドーシスは 19 世紀後半になって英国で発見された疾患である。当初は皮膚疾患とみられていたが、その後全身性のほぼすべての臓器が罹患しうる肉芽腫性疾患であることが明らかになった。

発病時の臨床症状は多彩であり、肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患し、経過中にもさまざまな他の臓器所見が出現しうる。

病理学的特徴は「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることであり、確定診断のためには肉芽腫を形成する他疾患を除外する必要がある。

その後の臨床経過はきわめて多様であり、ごく短い期間で自然改善するものから、治療の有無によらず慢性に持続するもの、ときには著しい QOL の低下をきたして難治化するものまである。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見され

るものが増加して経過も長引く例が増えている。

治療の基本は副腎皮質ステロイドホルモン薬と免疫抑制薬である。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では十分な治療と管理が必要である。

女性に多く、従来、発病年齢は女性は 20 代と 50 代以降にピークがある 2 峰性を示し男性は 20 代だけにピークがある 1 峰性とされていた。しかし、最近は男女で若年発症が減少し、高齢者発症の増加がみられている。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応（IV 型アレルギー反応）がおこり、全身諸臓器に肉芽腫が形成される。そして、原因抗原に対するアレルギー反応が継続する期間は疾患の活動性も継続していると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア（アクネ菌）や結核菌などの微生物が有力な候補としてあげられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原（HLA）遺伝子の他、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「臓器非特異的全身症状（全身症状）」とがある。臓器特異的的症状とは、咳・痰・息切れ、眼症状、皮疹、不整脈、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のものと同慢性発症型のものがある。全身症状とは、臓器病変とは無関係におこる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、患者を悩ませるもっとも強い症状が全身症状であることもしばしばであるため、十分に自覚症状を聞き出すことが重要になる。

4. 発症様式

① 急性発症型

急性の経過で発症するものであり、高度房室ブロックなどの致死的不整脈、高眼圧症状、突然の神経麻痺、急性肺炎様症状、高カルシウム血症による症状、四肢末端骨の腫脹と骨折などがこれにあたる。海外ではレフグレン症候群（発熱・関節痛・紅斑・BHL）が急性発症型の代表とされているが、心臓病変や眼病変の多いわが国ではわが国にあった病状の認識が必要である。また、慢性経過中の本症において、これらの症状が発現して急に悪化することがある。これらの急性発症型、急性悪化型では、多くの場合迅速な治療が必要とされる。

② 緩徐発症型

緩徐な臨床経過の中で顕在化してくるもので、無症状の胸部X線異常所見例など、種々の検査異常で発見されるものに代表される。また、軽度の呼吸器症状・眼症状・皮膚症状例など、多くはこの型で発症する。

5. 臨床経過

従来、サルコイドーシスは予後良好の疾患であり、多くは自然改善して慢性あるいは進行性の経過をたどるものは少ないといわれることが多かつ

た。しかし、最近では自覚症状発症が増えて発病年齢が高齢化しているなど臨床像の変化がみられており、病状の遷延化する例が増えている。臨床経過は大きく短期改善型と遷延型に分けられる。

1) 短期改善型

比較的短期間に数年の経過で改善するもの。症状に乏しい検診発見例では無治療で改善するものが多いが、有症状例で短期間の治療介入が必要な場合もある。

2) 遷延型

短期間では改善せず、臓器障害や全身症状の遷延化がみられるもの。一般に発症から5年の時点で活動性病変を有する場合は慢性化と評価され、数十年の経過になるものも稀ではない。また慢性化例した場合であってもその後自然にあるいは治療にともなって寛解することもあり、必ずしも進行性ではない。

3) 難治化型（難治性）

遷延型の中でQOLの低下をきたし、移植以外の治療ではQOLの十分な改善を望めないもの。症状の進行が非常に緩徐であったために治療が長期間行われず、結果として不可逆的な臓器障害を残した例を含む。概ね各臓器別の身体障害者等級で4級以上のものであり、軽度の障害のものは含まれない。年余にわたって再燃しても不可逆的障害の程度が軽度のものは難治化型（難治性）とはよばない。

6. 診断基準と重症度

本症は厚生労働省の定める指定難病であり、組織診断群と臨床診断群に分けられる。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があって十分な鑑別診断がなされていれば組織診断群とされる。病理組織による証明がえられていない場合には、A. 臨床症状のうち1項目以上、B. 特徴的検査所見の5項目中2項目、C. 呼吸器、心臓、眼の3臓器中2臓器において臓器病変を強く示唆する臨床所見を認め、D. 鑑別診断が十分になされてい

る場合に臨床診断群とされる。また、重症度Ⅲ、Ⅳのものが医療費助成の対象となる。(Ⅱ章・診断基準と重症度分類 参照)。

7. 治療

現状では根治療法といえるものではなく肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状が軽微で自然改善が期待される場合には無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変、ときに呼吸器病変で行われる。(Ⅲ章治療総論 参照)。

8. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がり関与する。臨床経過は極めて多様であるが、大きく短期改善型と遷延型に分けられる。遷延型の中で5年以上の経過になるものは一般的に慢性化したと評価されるが、その後の長い経過で寛解することもある。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、遷延化して慢性型になり数十年の経過をたどることは稀ではない。肉芽腫性炎症がおさまったのちにも、線維化肺、心機能不全、続発緑内障、皮膚瘢痕、尿崩症などの神経症状、ミオパチーによる筋力低下などが残る場合がある。QOLの低下が固定化すれば、難治化型(難治性)サルコイドーシスと評価される。

死亡原因は、心病変と肺病変による場合がほとんどである。

9. 語句の定義

1) サルコイドーシスの臓器病変の呼び方

類上皮細胞肉芽腫が集合して小さな結節が形成され、さらに肉眼的に見えるようになったものはサルコイド(類肉腫)と呼ばれ皮膚サルコイドなどと表現される。サルコイドが全身に現れている疾患がサルコイドーシスである。慣用的に「サルコイドーシスの肺病変」"pulmonary lesions of sarcoidosis"は、「肺サルコイドーシス」"pulmonary sarcoidosis"と表現される。心臓サルコイドーシス、眼サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、皮膚サルコイドーシスなども同様である。欧米では時に sarcoidosis を sarcoid と短く表現していることがあることには注意が必要である。

またわが国ではサルコイドーシスを「サ症(サルコイド症の略)」と略して呼んでいた慣習があり、本手引きでもそのまま踏襲した。

2) 臓器限局性サルコイドーシス

サルコイドーシスは全身性疾患であり、多くは同時にあるいは異時的に複数の臓器で病変が認められる。しかしながら、単一の臓器にしか病変が認められない場合もあり、その場合には当該臓器名を冠した限局性サルコイドーシスと呼ぶ。すべての臓器・組織に共通した考え方であるが、臨床的には神経限局性サルコイドーシス(isolated neurosarcoidosis)と心臓限局性サルコイドーシス(isolated cardiac sarcoidosis)のみが使用され論文で報告されている。従来 isolated は「孤発性」と訳されてきたが、「限局性」という翻訳がふさわしいと判断した。

「心臓限局性サルコイドーシス」は重要な病態であり、日本循環器学会では、「心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断群」を定義して組織学的証明がなくとも診断できるようにしている。しかし、これは厚労省の指定難病の診断基準では該当しないためサルコイドーシスの疑診例として扱われる。

II 章 . 診断基準と重症度分類

サルコイドーシスの診断では、本症の臨床症状を有し組織診断がえられることが原則であるが、組織診断がえられない場合には臨床診断によらざるをえない。本症は医療費助成の対象となる指定難病の一つであり、下記の組織診断群または臨床診断群の基準を満たせば本症と診断される。また、重症度分類がⅢまたはⅣの場合には医療費助成の対象となる。

1. 診断基準

サルコイドーシスの診断にかかわる項目は、
A. 臨床症状 B. 特徴的検査所見 C. 臓器別特徴的臨床所見（臓器病変を強く示唆する臨床所見）
D. 鑑別診断 E. 組織所見があり、これらの組み合わせで組織診断群と臨床診断群が定義されている。

<診断のカテゴリー>

- 組織診断群 :A,B,C のいずれかで 1 項目以上を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、E の所見がえられているもの。
- 臨床診断群 :A のうち 1 項目以上 +B の 5 項目中 2 項目 +C の呼吸器、眼、心臓 3 項目中 2 項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、E の所見がえられていないもの。
- 疑診群 : 組織診断群、臨床診断群の基準を満たさないが本症の疑いのあるもの。

A. 臨床症状

呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状、あるいは臓器非特異的全身症状

- | 臓器非特異的全身症状 : 慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- | 呼吸器 : 胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- | 眼 : 霧視、飛蚊症、視力低下
- | 神経 : 脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症
- | 心臓 : 不整脈、心電図異常、動悸、息切れ、意識消失、突然死

- | 皮膚 : 皮疹（結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、癬痕浸潤、結節性紅斑）
- | 胸郭外リンパ節 : リンパ節腫大
- | 筋肉 : 筋力低下、筋痛、筋肉腫瘍
- | 骨 : 骨痛、骨折
- | 上気道 : 鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘍、嗄声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- | 外分泌腺 : 涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- | 関節 : 関節痛、関節変形、関節腫大
- | 代謝 : 高カルシウム血症、尿路結石
- | 腎臓 : 腎機能障害、腎臓腫瘍
- | 消化管 : 食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープ
- | 肝臓 : 肝機能障害、肝腫大
- | 脾臓 : 脾機能亢進症状（血球減少症）、脾腫
- | 膵臓 : 膵腫瘍
- | 胆道病変 : 胆道内腫瘍
- | 骨髄 : 血球減少症
- | 乳房 : 腫瘍形成
- | 甲状腺 : 甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- | 生殖器 : 不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹（BHL）
 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. ⁶⁷Ga シンチグラフィまたは ¹⁸F-FDG/PET における著明な集積所見
 5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇または CD4/8 比の上昇
- 付記 1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹または多発縦隔リンパ節腫脹である。
- 付記 2. リンパ球比率は非喫煙者 20%、喫煙者 10%、CD4/CD8 は 3.5 を判断の目安とする。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①または②を満たす場合

- ①両側肺門縦隔リンパ節腫脹 (Bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy:BHL)
- ②リンパ路である広義間質 (気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部) に沿った多発粒状影または肥厚像

2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記 6 項目中 2 項目以上を満たす場合

- 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

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①または②を満たす場合 (表 1 参照)

①主徴候 5 項目中 2 項目が陽性的場合

②主徴候 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 3 項目中 2 項目以上が陽性的場合

表 1 心臓病変の主徴候と副徴候

(1) 主徴候

- 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、心室壁の局所的肥厚)
- 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) ガドリニウム造影 MRI における心筋の遅延造影所見

(2) 副徴候

- 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 (SPECT) 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

^{18}F -FDG/PET は、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患：悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、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（GPA）/ウエゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症（非結核性抗酸菌感染症、真菌症）
- ②異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③他の肉芽腫性肺疾患：ペリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④巨細胞性心筋炎
- ⑤原因既知のブドウ膜炎：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
- ⑥他の皮膚肉芽腫：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
- ⑦他の肝肉芽腫：原発性胆汁性肝硬変

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる。

<重症度分類>

重症度 III と IV を公費助成の対象とする。
次の 3 項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1 または 2 臓器病変	1
3 臓器病変以上 (但し、心臓病変があれば、2 とする)	2

2. 治療の必要性（全身ステロイド薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、ステロイド後部テノン嚢下注射、続発緑内障、慢性心不全、慢性呼吸不全、神経・筋障害、著しい全身症状などの難治性病態の治療）

治療なし	0
必要性はあるが治療なし	1
治療予定または治療あり	2

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
身体障害 3 級または 4 級	1
身体障害 1 級または 2 級	2

合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度 I
合計スコア 2	重症度 II
合計スコア 3 または 4	重症度 III
合計スコア 5 または 6	重症度 IV

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

Ⅲ章．治療総論

1. サルコイドーシス治療の基本的考え方

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状は少なく自然寛解もありうる反面、心臓病変、肺病変例などでは生命を脅かす重篤な病態にもなりうる。また、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では、その病変の持続によって著しく QOL が損なわれるため、適切な治療介入が必要である。

本症で形成される肉芽腫は本来、原因抗原を隔離・排除しようとする自然治癒過程の産物であり IV 型アレルギー反応の関与とされている。副腎皮質ステロイド薬は本症の肉芽腫性炎症の制御には極めて有効であり、急激な進展悪化例ではためらわずに十分量のステロイド投与を開始すべきものであることは論をまたない。しかし、比較的軽症な緩徐進行例でのステロイド治療が疾患の自然史を変えるか否かは不明であるとされている。ステロイド治療には、肉芽腫を消退させて治癒に向かわせることと、肉芽腫による自然治癒過程を妨害することの 2 面性があるとの考え方である。肺病変の検討では、検討の対象や方法は異なるものの、症状の乏しい例にも積極的にステロイド治療をおこなったほうがよいとする報告と、かえって病変の持続を長引かせるとする報告とがある。

本症の臨床経過の多様性と慢性化、そしてステロイド作用の二面性、さらにステロイドの副作用と患者の忌避という問題があって、本症に対するステロイド治療法の標準化は極めて難しい。以下に一般的な治療の考え方について記載するが、治療適応、開始時の投薬量、漸減方法、維持療法と再発時の対応においては、担当医が個々の症例に応じて考えるべきものである。

2. 治療薬の種類

本症の治療では主として下記薬剤が使用される。このうち、ステロイド吸入薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、抗菌薬はわが国ではサルコイドーシスには保険適用の無い薬剤であり、必要で使用する場合には十分な注意と説明が必要である。

1) 副腎皮質ステロイドホルモン薬

本症に対する全身治療薬としての第一選択は副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド）薬であり、治療の導入が必要な時には禁忌やステロイド忌避がない限りステロイド薬が使用される。

2) 局所療法薬

眼病変、皮膚病変、肺病変では、点眼、局所注射、軟膏、貼付薬、吸入薬などの局所療法薬ももちいられるが多くはステロイド製剤である。眼病変では散瞳薬や手術治療もおこなわれる。

3) 免疫抑制薬

メソトレキセート（methotrexate; MTX）やアザチオプリン（azathioprine; AZA）などの免疫抑制薬はステロイド量を節約できる作用（steroid-sparing effect）があるとされ、ステロイドの代替あるいは併用治療薬となる。

4) TNF 阻害薬

TNF 阻害薬は肉芽腫形成に必須のサイトカインである TNF α を阻害するものである。一部の TNF 阻害薬は難治性ぶどう膜炎として保険適用がある。

5) 抗菌薬

抗菌薬や抗マラリア薬が本症の治療に使用されることもあるが、これらの作用機序は判然としていない。

3. ステロイド治療法

初期ステロイドの使用量は発症様式や症状の軽重、罹患臓器の予後を鑑みて経験的に判断され、およそ以下の 3 通りに分けられる。十分な治療が必要な場合には中等量から開始されることが多く、標準量ともいわれている。軽症、緩徐進行例では低用量で有効例があることが知られており、重症例や機能予後が重要となる例では高用量による治療が考慮される。（PSL; プレドニゾロン）。

1) 低用量（少量）ステロイド（PSL 5～10mg/日）

2) 中等量（標準量）ステロイド（PSL 0.5mg/kg/日程度）

3) 高用量（大量）ステロイド（PSL1.0mg/kg/日ないし超大量パルス療法）

中等量ステロイドによる標準的治療法は世界的にもほぼ共通しており1) 6) 7)、本ガイドラインでは標準療法として以下に記載した。

○標準療法

- 1) PSL0.5mg/kg/日を開始して2から4週間継続する。
- 2) 4～8週毎に5～10mg/日ずつ減量する。再燃が認められた場合には、適宜増量する。
- 3) 維持量は0.05～0.1mg/kg/日程度とする。可能な限り、2.5mg～5mg/日とする。
- 4) ステロイド投与が長期にわたる場合、減量が困難な場合にはMTXなどの免疫抑制剤を併用することがすすめられる。

4. 臓器の特性と治療の考え方

肉芽腫性病変の多くは炎症所見が軽度で自然改善もありうるため、一般的には自覚症状に応じた対症的治療がおこなわれる。BHLをはじめとするリンパ節病変や多くの肺病変では無症状ならばステロイド治療は行われたい。骨、筋肉、皮膚、肝臓、脾臓病変なども同様である。

しかし、現在の自覚症状が乏しくても将来の機能予後、生命予後の悪化が予想される場合には治療適応ありとされる。肺野収縮あるいは肺機能低下の進行する例、視野狭窄例、神経病変例、心臓病変が証明された例、腎機能障害や高カルシウム血症例などは、無症状であっても一般に全身治療適応ありと考えられている。

自覚症状や他覚所見の悪化進行例、とくに急性発症型や急性悪化型では、ほぼすべての臓器でステロイドを中心とした治療の適応であり、すみやかな治療開始が求められる。ときに患者自身の自覚症状が乏しくても治療介入が必要な場合があり、治療の利益と不利益について各専門領域の医師による十分な説明が必要とされる。

1) 呼吸器病変

肺野病変の状況は胸部X線やCT像に反映される。肺野の粒状結節性陰影は肉芽腫性病変であり、散布性・限局性で自覚症状が乏しい場合には自然改善が期待できる。気管支血管束に沿った陰

影が増加して斑状・塊状陰影を呈し、①肺野収縮、②肺機能の悪化、③自覚症状の悪化のいずれかをきたす場合にはステロイド治療の適応である。すでに線維化をきたして肉芽腫性炎症が乏しい場合や縦隔肺門リンパ節腫大のみの場合には、一般的には治療適応は無く、無治療で経過観察を行う。初診時の症状が軽微であれば、肺野陰影が若干増悪しても6ヶ月間は無治療で経過を観察するのが一般である。

2) 眼病変

前眼部炎症が主であればステロイド点眼治療が基本であるが、視機能低下をきたし得るような後眼部の強い炎症ではステロイドの眼周囲注射や中等量以上の全身ステロイド治療が施行される。ステロイド治療に反応しない硝子体混濁や眼合併症に対し、手術治療が選択されることもある。

3) 神経病変

神経病変ではミリ単位の小さな肉芽腫結節の侵襲で自覚症状が発現し、十分な治療がなければ肉芽腫の遺残や炎症持続、線維性瘢痕などのために著しいQOLの低下をきたしうるため、一般に中等量以上のステロイド治療が必要とされ、高用量ステロイドの適応となることもある。中枢神経系で無症候性に発見された病変でも十分な説明と同意のもとに治療の適応が考慮される。

4) 心臓病変

刺激伝導系や心筋内での肉芽腫の形成は致死的不整脈やポンプ機能不全の原因になりうるため、本症の病巣が確認された場合には、一般的には標準療法以上のステロイド治療の適応となる。はじめに発症したときの症状によっては、ペースメーカーや除細動器などが併用される。また軽微な心電図変化やPET検査などで偶然に発見された心臓病変においても、中等量以上の治療が考慮される。

5) その他の臓器病変

皮膚、骨、筋肉、関節、肝臓、脾臓などの病変では機能予後がほぼ保たれるため、自覚症状に応じてステロイドの量と期間が決められるのが一般である。高カルシウム血症、腎病変では、自覚症状があらわれづらいため検査値に応じた治療が必要になる。

6) 臓器非特異的全身症状

強い全身倦怠感や疼痛は著しい QOL の低下をきたすが、ステロイド薬はほぼ無効であり、できる限りの対症療法が治療の中心となる。しかし、軽度の倦怠感や関節痛の訴えに対しては低用量ステロイドが有効であることが多い。

5. 主要臓器のステロイド治療方法

呼吸器病変では、自覚症状と画像の変化を観察しながらステロイドの量と期間を決めていくことになる。眼、神経、心臓の病変では、ミリ単位の小さな肉芽腫性病変の侵襲で症状が発現し、治療が不十分で後遺症が残れば機能予後が著しく悪化するため、これら 3 臓器でははじめから十分な量で治療が開始されることが一般である。

1) 呼吸器病変

BHL のみまたは肺野粒状陰影の集簇のみで症状軽微の場合には、無治療で経過観察をする。肉芽腫性炎症による咳、痰、息切れ、微熱などの症状があっても、肺野粒状陰影主体であれば低用量ステロイドで十分な場合が多い。大きな塊状陰影が形成されて呼吸器症状が強い場合や、線維化傾向が見られて肺野の収縮がすすむ場合、あるいはそれが予想される場合には中等量以上のステロイド薬が投与される。呼吸不全を呈するほどの重症例では高用量ステロイド療法やパルス療法を考慮する。治療反応の良好な例では短期間で治療を中止できる場合がある。常に肉芽腫がつくられて炎症が継続していると考えられる慢性化例では、維持量の低用量ステロイドや免疫抑制剤が年余にわたって中止困難な場合が多い。

2) 眼病変

標準療法より投与期間が短く、3 ヶ月から 1 年以上程度であることが多く、病変の改善に伴い中止することが一般的である。

3) 神経病変

標準療法よりステロイド使用量は多く継続期間も長くなるが、症状が改善すれば中止することが一般的である。末梢神経系はより改善しやすい。重症例では、機能予後の改善のためにステロイドパルス療法が行われることもある。

4) 心臓病変

標準療法後に、少量ステロイド単剤あるいは免疫抑制剤と併用で長期にわたって使用を続けることが一般的である。

6. 免疫抑制薬の使用

MTX や AZA などの免疫抑制薬は、ステロイドの使用が長期にわたる場合の併用薬として、あるいは維持薬として単剤でも実臨床では使用されている。実際の使用方法については IV 章 CQ&A を参照していただきたい。

7. 治療の漸減・中止に伴う悪化時の対応

肉芽腫性炎症が慢性に継続してステロイドや免疫抑制薬を中止にできない例はしばしば経験される。また、長期間安定している状態でも年余の経過で再発することがある。はじめの臓器病変が落ち着いていても他の臓器で再発することも経験される。

肺病変のステロイド漸減中における再発はしばしば経験される。再発の程度は胸部 X 線像で判断されるが、治療開始時よりも軽度であることが多く、治療開始時より少量で十分な場合が多い。また、再発をくりかえし年余にわたる治療が必要と考えられる場合には、免疫抑制薬の併用が考慮される。

8. 治療上の問題点

本症ではステロイド忌避者が多いことが知られており、治療の継続に難渋することがある。

IV章.サルコイドーシス診療の手引き CQ&A

病態

- サルコイドーシス（サ症）という疾患はどのような疾患ととらえたらよいのでしょうか？
- なんらかの抗原物質に対するIV型アレルギー反応が誘発されたために全身性に肉芽腫が形成され、さまざまな臨床所見・症状を呈する疾患です。臨床所見・症状として現れやすいのは、呼吸器、眼、皮膚、神経、心臓、表在リンパ節などですが、ほぼすべての臓器・組織で肉芽腫は形成されるために非常に多彩な症状を呈します。また臨床経過は、短期間に自然改善するものから極めて慢性に経過するものまであり、症状は、ほぼ無症状で経過するものからQOLや生命予後を著しく悪化させるものまであり、その臨床経過は極めて多様です。

遺伝性

- この疾患は遺伝するのかと聞かれた時にはどのように答えればよいのでしょうか？
- 家系内で複数のサ症患者が発症することは一般にまれですが、日本人では1.8%と報告されています。姉妹ないし兄弟発症が多く報告されています。見方を変えると患者の家族がサ症に罹患する倍率は、家族に患者がいない場合の約8倍と計算されています。したがって遺伝する傾向があるのは事実です。だからと言って本症が遺伝病であるとするのは言い過ぎです。より正確にはヒト組織適合抗原（HLA）を初めとする複数の疾患感受性遺伝子が、比較的弱い影響を持って発症に関与する多因子疾患であると考えられています。

疫学

- わが国における本症の疫学上の特徴はなんのでしょうか？
- わが国では眼病変と心臓病変が多く、とくに心臓病変が死因として多いことが特徴で

す。北欧に多いLöfgren症候群や、米国の黒人に多い肺病変の重症例は稀です。また、これまで診断時年齢分布は男性では若年成人にピークがある1峰性、女性では若年成人と50-60歳代にピークがある2峰性を呈することが知られていました。しかし、近年この様相が変化してきており、男女ともに若年のピークが減って全体に高齢化しており、男性も50～60歳代にピークがでてきています。

病理像

- サ症の病理像の特徴は、「壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」でよいのでしょうか？
- サ症の肉芽腫の中心部に好酸性（凝固）壊死を伴うものは散見されます。よって「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることが本症の病理像の特徴といえます。

診断

- サ症では、はじめはどのような症状を呈するのでしょうか。
- 内科、呼吸器内科には、胸部X線の異常陰影を指摘されて受診することが多く、まったく無症状のことも、咳、痰、息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状、皮疹、表在リンパ節腫脹、唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では、骨病変による指趾骨の骨折、関節腫脹、顔面神経麻痺などの神経病変、筋肉腫瘍、心臓病変による不整脈、乳房腫瘍、胃病変、腸病変、肝脾病変、鼻閉など実に多彩です。また、臓器非特異的全身症状（倦怠感、疼痛、息切れ、発熱、体重減少など）も随伴やすく、よく自覚症状を聞きだすことが大切です。
- サ症が疑われた場合にはどのように診断をしていくのでしょうか。
- 本症は全身性疾患ですから、1つの臓器で疑わしい病変があれば他の臓器にも病変が

ないかを調べます。いずれかの組織で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されて他疾患が否定的であれば本症の組織診断群となります。組織診断がえられない場合には、「本症の臓器病変を強く示唆する臨床所見」を肺、眼、心臓の3臓器中2臓器以上で認め、かつ「特徴的検査所見」の5項目中2項目以上が陽性であれば臨床診断群となります。(II章参照)

○ 単一臓器だけのサ症は無いのでしょうか。

- 臨床的に単一臓器にしか所見が現れていない本症の状態を「臓器限局性サルコイドーシス」とよんでいます。全身性に肉芽腫病変が存在していても、臨床的に病変として認められるのが単一臓器に限局している場合と考えられ、臨床的には主に心臓限局性と神経限局性のサ症が問題になります。組織診断群であれば診断は確定されますが、組織診断がなくても疑診のまま治療をせざるをえないことがあります。

初診対応

○ 本症ははじめはどのような症状を呈するのでしょうか。

- 内科、呼吸器内科には、胸部X線の異常陰影を指摘されて受診することが多く、まったく無症状のことも、咳、痰、息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状、皮疹、表在リンパ節腫脹、唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では、骨病変による指趾骨の骨折、関節腫脹、顔面神経麻痺などの神経病変、筋肉腫瘍、心臓病変による不整脈、乳房腫瘍、胃病変、腸病変、肝脾病変、鼻閉など実に多彩です。また、臓器非特異的全身症状(倦怠感、疼痛、息切れ、発熱、体重減少など)も随伴やすく、よく自覚症状を聞きだすことが大切です。

○ ぶどう膜炎の症状だけでサ症が疑われて眼科から内科に紹介されてきた場合には、どのように対応していくべきでしょうか？

- まず眼科で「眼病変を強く示唆する臨床所見」を満たしているかどうかを確かめてもらうことが必要です。本症が疑わしい眼所見であれば、全身症状や他臓器症状について十分聴取し診断基準に沿った検査を行います。サ症では一般に複数の臓器病変が認められますが、発見時はぶどう膜炎の症状のみで、その他の臓器の所見や症状が出現するまでに数年かかることはよくあることです。ですのでその説明をすることが大切です。

○ 皮膚病変がありサ症が疑われて紹介されたがどのように対応すべきでしょうか。

- サ症による皮膚病変であることの確定診断のためには生検が必要です。全身症状や他臓器病変の有無を調べ、診断基準ののっとして本症であるかどうか診断を行います。

○ ACE、リゾチーム、sIL2Rなどのマーカーが正常の場合には本症は否定的でしょうか？

- 本症では、肉芽腫のマクロファージのマーカーであるACE、リゾチームの陽性率は各々50%程度で、リンパ球のマーカーであるsIL2Rの陽性率は80%程度とされています。肉芽腫性炎症の活動性が高いときはこれらの値は高い傾向にありますが、正常であってもサ症でないとはいえません。

○ 自覚症状が乏しくてもACE、リゾチーム、sIL2Rなどが高値であればステロイド治療を行うべきでしょうか。

- これらのマーカーが高値の場合は肉芽腫性炎症がおこっていることを示唆しますが、本症は自然改善がありうる疾患ですので、これらのマーカーの高値だけでは治療適応になりません。治療に伴って、あるいは自然改善とともに、これらのマーカーは一般に正常化します。

○ サルコイドーシスは厚労省の定める指定難病ですが、医療費助成はどのように行われるのでしょうか。

- 臨床調査個人票に医師が所見を記入して保健所に提出してもらいます。臨床調査個人

票は保健所で、あるいは難病情報センターのホームページからのダウンロードで得ることができます。医療費の公費助成が受けられるのは重症度Ⅲ、Ⅳの場合です。

治療

- ステロイド以外の免疫抑制剤にはどのようなものがありますか？
 - わが国ではおもに葉酸拮抗剤であるメトトレキサート（MTX）や核酸合成を阻害作用のあるアザチオプリン（AZA）が使用されています。いずれもサルコイドーシスへの保険適用はありませんが、ステロイド節約効果（steroid sparing effect）があり海外では広くつかわれていて、わが国でも使われるようになってきました。とくに関節リウマチでMTXを服用する患者さんが多いため、その服用方法にならってMTXを第一選択とすることが多いです。なお、眼科では難治性ぶどう膜炎にシクロスポリン内服薬が保険適用となっています。
- どのような場合にMTXを使用するのでしょうか？
 - ステロイド単剤で順調に漸減中止できそうな場合にはMTXは必要ないでしょう。プレドニゾロンを1日10-15 mg以上でおおよそ6か月以上投与することが予想される場合には、その時点で少量MTXを併用することを考慮します。単独投与でも有効例があることは報告されています。
- MTXの実際の服用方法は？
 - MTXには抗リウマチ薬としての2mg製剤（リウマトレックスなど）と抗がん剤としての2.5mg製剤（メソトレキサート）とがあります。はじめは週に1回、2-3錠/週で開始しますが、効果や副作用をみて適宜増減します。副作用として口内炎、消化器症状、肝機能障害、間質性肺炎などが起こりえるため、副作用防止のためにはMTX服用後24時間以上あけて葉酸剤（フォリアミン）を追加で投与します。MTXが有

効で副作用が強い場合には、活性型の葉酸製剤（ロイコボリン）を使用することもあります。いずれの場合も、はじめて処方する場合にはまずリウマチ専門医に相談したほうがよいでしょう。投与後は慎重な経過観察が必要です。

- AZAはどのように使用しますか？
 - AZAはMTXと同等の効果があるとされた論文はありますが臨床データの蓄積が少ないため、MTXが使えないあるいは無効の場合に限ったほうがよいでしょう。50mg/日から開始して100mg/日を使用することはありますが、ステロイドを併用している場合が多く副作用として骨髄抑制もあるため、慎重な経過観察が必要です。
- ステロイドと免疫抑制剤以外の全身性治療薬はどのようなものがありますか？
 - ほとんど保険適用外ですが、抗菌薬やTNF阻害薬があります。皮膚病変などにテトラサイクリンが有効とする報告がありステロイド忌避者に時に使われます。一部のTNF阻害薬は、難治性ぶどう膜炎の保険適用となりましたが、その他の病変では価格の割には効果が不十分でありほぼ使われていません。

肺病変

- サ症肺病変例の治療適応はどう考えるべきでしょうか？
 - 1期肺サ症（BHLのみ）で無症状の場合は治療適応がありません。2期（BHL+肺野病変）、3期（肺野病変のみ）でも自覚症状がなければ原則3～6ヶ月間経過を観察します。この間に呼吸機能の悪化、肺野の収縮、自覚症状の悪化がみられる場合には、全身ステロイド治療介入を考慮し、一般的には標準療法（Ⅲ章治療総論参照）の適応とされます。粒状陰影が主体で肺野の収縮が乏しい場合や自覚症状が乏しい場合には、ステロイド治療を必要としないか、小用量ステロイド治療で十分な場合が多いです。

- 吸入ステロイド薬は有効でしょうか？
 - 咳、痰などの自覚症状に有効な例がありますが保険適用外です。

気管支鏡検査

- 気管支鏡検査は必要ですか？
 - 確定診断には組織学的情報が必要となります。組織の入手には気管支鏡による生検か皮膚生検が一般的ですが、皮膚病変を有さない大半の症例では気管支鏡が適応されます。また特徴的検査所見である気管支肺胞洗浄所見を得るためには気管支鏡検査が必要になります。とくに中高年症例では難治化しやすいので確実な診断が望まれます。
- 気管支鏡所見について教えてください。
 - 代表的所見には、上皮下血管病変、プラーク、圧排所見があります。血管病変は、増生・拡張・網目状構造の形成で、高頻度かつ遷延しやすい所見です。プラークは正常上皮に被われた上皮下層から筋層内の肉芽腫組織を反映し、光沢のある僅かに盛り上がった黄白色調病変です。圧排所見は腫大リンパ節による壁外からの圧迫で、気管支分岐角開大や時に内腔狭小化を呈します。また、咽喉頭領域にプラークを形成している症例もあり、気管支鏡挿入時に念頭に置きたい点です。
- EBUS-TBNA と TBLB について教えてください。
 - 従来は生検の第一選択は経気管支肺生検 (TBLB) でしたが、近年は腫大リンパ節を気管支内腔から針生検する EBUS-TBNA が広まっています。ただし、EBUS-TBNA では検体サイズが小さいため、肉芽腫形成性の他疾患と組織学的に鑑別できません。一方 TBLB は 2mm 生検鉗子を使用すると EBUS の数倍大きな検体が採取できるので、サルコイドーシスに特徴的なリンパ経路に沿った肉芽腫分布を確認できます。それぞれの特徴を理解し使い分けることをお勧めします。

- TBLB 時に知っておいた方がよいことは何ですか？
 - 2mm 径有窓生検鉗子を使用し、生検数は 4 個以上で、上葉からの採取数を多くすることが推奨されています。画像所見に示されるように、肺病変は上葉優位に検出されます。また、生検後に陰圧下で標本を伸展させることが重要です。なお、6 箇所を越えて生検しても診断率は上がらないようです。プラークが存在する症例では直視下生検でも高率に肉芽腫が検出され、TBLB に代用可能です。
- BALF 所見はどう解釈するのですか？
 - リンパ球 CD4/CD8 比が 3.5 以上、リンパ球比率上昇、総細胞数増加、などが一般的 BALF 所見です。しかし、これらの所見は陽性時には診断的価値がありますが、陰性であっても本症を否定するものではありません。リンパ球も CD4 リンパ球も増加していない症例はしばしば存在します。また、リンパ球分画は喫煙に影響され、喫煙者では 20%、非喫煙者で 10%、が正常上限値とされています。

眼病変

- 眼病変と他臓器病変を合併した例のステロイド治療で気をつけるべきことがありますか？
 - 副腎皮質ステロイドホルモン薬はその種類や投与方法にかかわらず、眼圧上昇や白内障の進行といった副作用が生じることが知られています。ステロイド薬の全身投与の場合でも、点眼などの眼局所投与と比較して影響は少ないものの、眼圧上昇や白内障進行をきたす可能性はあります。いずれの場合にも初期には自覚症状がないために、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者には定期的な眼科受診をすすめ、眼科医と連携をとりながら治療にあたるのが大切です。

○眼病変に対する点眼薬はどのように使用されていますか？

- 本症に用いる点眼薬は、消炎を目的としたステロイド点眼薬と瞳孔管理を目的とした散瞳薬の2つが主に用いられます。ステロイド点眼薬は前眼部炎症に対する消炎効果を期待して使用され、わが国ではベタメタゾン（リンデロン）とデキサメタゾン（デカドロン）が推奨されています。点眼回数は0.1%のベタメタゾンまたはデキサメタゾンであれば1日4回を標準として、炎症の強さに応じて増減を行い、最大で1時間毎の点眼を行います。しかし、ステロイド薬使用で眼圧上昇を示す患者（ステロイドリスポンダー）が一定の割合で存在するため、ステロイド点眼薬の使用中には眼圧上昇に注意し、定期的な眼圧測定を行う必要があります。

散瞳薬（トロピカミド（ミドリンP））による瞳孔管理では、既に虹彩後癒着を生じている症例の癒着解除を目的とする場合と、新たな虹彩後癒着の発生予防を目的とする場合があります。

皮膚病変

○皮膚病変はどのように分類されますか？

- 本症の皮膚病変は、①結節性紅斑、②癬痕浸潤、③皮膚サルコイドに大別されます。①結節性紅斑は淡紅色の皮下硬結で多くは痛みを伴い、生検では肉芽腫は認められません。②癬痕浸潤は外傷後の異物に対する反応で肉芽腫陽性の病変です。③皮膚サルコイドは本症の特異的病変で生検で肉芽腫陽性のもので、結節型（小丘疹）、局面型（斑状）、びまん浸潤型（しもやけ様）、皮下型（皮下結節）、その他の病型に分けられます。発症頻度は結節型および局面型皮膚サルコイドと癬痕浸潤が高く、小結節型と皮下型は他の病型よりも自然改善しやすい。皮膚サルコイドは顔面に、癬痕浸潤は膝蓋・肘頭に好発するため、同部の丁寧な診察が肝要です。

○皮膚病変の診断に生検は必要ですか？

- 本症の皮膚病変は多彩で他の皮膚疾患と類似することがあるため、本症によるものと確定診断するためには皮膚生検が必要です。皮膚は生検組織を採取しやすいため、確定診断のためには重要です。

○皮膚病変の治療はどのように行われますか？

- 顔面皮疹などで美容的に問題のある例では全身ステロイド治療を考慮します。中等量で開始して標準療法的に行うか、あるいは2-4週間で中止し、悪化したら繰り返すなど、病状をみながら判断します。局所療法は、力価の強いステロイド薬でも単純塗布では効果がないことが多いため、密封療法や局注療法を症状に合わせて行います。また、保険適用外ですが、タクロリムス外用薬、紫外線療法、テトラサイクリン内服、トラニラスト内服などの有効例が報告されています。テトラサイクリンの効果は他の臓器病変に対する効果よりも高いと認識されています。

心臓病変

○心臓病変をどのように理解すべきでしょうか？

- サ症病変が刺激伝導系に出現したときには不整脈、心筋の広範囲におよぶときには収縮機能不全がおこり、まれに弁膜症となることもあります。

○わが国のサ症は心臓病変での死亡例が多いと聞きます。サ症患者で心臓病変の有無をどのようにとらえていくべきでしょうか？

- 心電図検査と心エコー検査を定期的におこなっておくべきでしょう。まず心電図に変化があらわれやすいため、初診時の心電図が正常でも半年から1年ごとに心電図で波形の変化。とくに房室ブロック、脚ブロック、異常Q波などに気をつけてフォローし、心エコーで心室中隔基部の菲薄化などの所見に注意します。ごくまれですが、心電図所見が正常でも致死性不整脈をきたした例もありますので定期的なホルター心電図も有用です。

○ たまたま行った PET やガリウムシンチグラムで心臓に陽性所見があったら治療をすべきなのでしょうか？

- PET は偽陽性をさけるために長時間（18 時間以上が望ましい）絶食と炭水化物制限食のあとに行うことが必須です。心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を満たしていなければ基本的に治療適応になりませんが、心臓所見ありとの診断で無症状の場合には、ステロイド治療の利益と不利益を十分に説明して治療方針を決定します。

○ MRI で Gd 遅延造影効果がみられる場合は治療適応でしょうか？

- この所見は心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見の主徴候の 1 つです。サ症と診断されている例においては、他の所見とあわせて心臓サルコイドーシスと診断できれば治療する方向で方針を決定します。活動性評価の目的では PET が有用とされます。

○ 心臓サルコイドーシスと診断されたときの治療はどのように行いますか？

- 心機能の程度、不整脈の有無、PET やガリウムシンチの陽性所見の有無で治療方針が異なりますが、ステロイド内服が基本の治療になります。合併している不整脈に対してペースメーカー、植込み型除細動器、抗不整脈薬、カテーテルアブレーションの適応を考え、さらに心不全に対して薬物治療や心臓再同期療法を考えていきます。

神経病変

○ サ症の神経病変ではどのような症状がでるのでしょうか？

- サルコイド病変は中枢神経（脳実質、脊髄）、髄膜、末梢神経といった様々な部位に出現しえるため、症状は多彩で、特定の症状のみをもって、神経サ症と診断することはできません。

○ サ症に特徴的な神経所見や症候というのがあるのでしょうか？

- サルコイド病変は神経系の様々な部位に出現しますので、症状だけで断定的な診断ができるような特徴的な所見はありません。しかし尿崩症、両側顔面神経麻痺（などの脳神経障害）などが比較的高頻度に見られます。

○ 神経生検について教えてください。

- 神経の生検は、その侵襲性のために、他臓器のサ症と比較して実施困難である事が多いのですが、末梢神経で症状があれば腓腹神経での生検が可能です。また中枢神経であれば、PET-CT や Ga シンチグラフィなどの画像所見で検討した後に、重要な機能を有する部位を避けて生検を実施します。肉芽腫が証明されることもあります。非特異的所見しか検出できないこともあります。

○ 神経限局性サルコイドーシスとはどのようなものなのでしょうか？

- 神経限局性サ症とは、他の臓器でサルコイド病変が認められず神経系のみで病変がみられるサ症のことをいいます。サ症では、肺限局性のもの、皮膚限局性のものなどありますが、神経系と心臓は生検が侵襲的であるため組織診断が困難です。しかし他疾患との鑑別は生検所見でしか断定できないことから、生検はその利益と不利益とを鑑みて実施を検討します。一般的には神経系と心臓のみで「限局性（英語で isolated）」の用語が使用されています。

○ 神経サ症は他臓器のサ症と治療が異なるのでしょうか？

- 原則として治療は異なりますが、神経病変では神経障害に伴い QOL が著しく低下する可能性があるため、機能予後を悪化させないように十分な治療を初期から行うことが一般的です。低用量経口ステロイドではなくパルス治療から導入を始めたり、経

口ステロイド薬も標準量 (0.5mg/kg/日) 以上を使ったりすることが一般的です。

- 無症候性の神経サ症 (MRI などで病変のみが検出されるが無症状) の場合、治療を行う適応があるのでしょうか？
 - ステロイド薬使用に伴う利益と不利益を十分に患者さんに説明し、年齢や患者さんの希望を勘案し、個別に治療適応を決めていきます。一般的には3～6ヶ月の間隔で神経症状のフォローと画像検査を実施し、経過観察を行います。ただし部位が視床下部や下垂体、脊髄、静脈洞周辺など、生命予後に影響しやすい部位や、将来的に明らかに QOL を悪化させやすい場所にある場合には、個々の状況に応じて治療開始についても検討することになります。

筋肉病変

- 筋肉病変はどのように分類されますか？
 - 画像検査で偶然発見される無症候性のものを除くと、①腫瘍型、②急性～亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型に分類され (Silverstein 分類)、本邦では腫瘍型の頻度が多いとされています。急性～亜急性の筋炎型は発痛や把握痛などの筋肉痛を自覚することが多く、慢性ミオパチー型ではびまん性の筋力低下と筋萎縮が見られます。
- 肺のサルコイドーシスでステロイド治療・漸減中に下肢の筋力低下が起こってきました。ステロイドミオパチーとミオパチー型筋病変との鑑別はどのように行えばよいのでしょうか？
 - 急性型ステロイドミオパチーはまれで、ミオパチー型筋病変と鑑別が問題になるのは慢性型ステロイドミオパチーです。鑑別のためにはステロイド量の変更 (30mg 以下まで) かフッ素化していない合成ステロイドに変更し変化をみます。ステロイドミオパチーでは、上肢、顔面、嚥下機能障害よりも腰肢帯筋の脱力、筋痛が認められることが多く、CK が正常である点でも鑑別できます。サルコイドミオパチーであれば24

時間尿クレアチン排泄量 (mg/日) /24 時間尿 (クレアチン + クレアチニン排泄量) × 100 が上昇します (正常では 10% 以下)。ステロイドミオパチーでは尿中 3-メチルヒスチジンが上昇しますし、そのほか LDH1、LDH2 が上昇します。筋生検では type II 筋線維の萎縮、グリコーゲン増加を認めます。

- 腫瘍型のもはどのように対処すればよいのでしょうか？
 - 腫瘍は下肢に出現することが多く、無症状であれば経過観察します。しかし筋痛や神経圧迫所見による筋力低下を認める場合には、ステロイド療法が行われます。

胸郭外リンパ節病変

- サルコイドーシスの表在リンパ節が増大してきたときにはどのように対処すればよいのでしょうか？
 - 経過中にサルコイドリンパ節が増大してくることは稀なことで、著明に増大してきたときには、他疾患とくに悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を疑う必要があります。

骨病変

- 骨病変例ではどのような症状をきたしますか？
 - 手指、足趾の痛みを訴えることが多く、ときに関節の腫脹や皮膚の変化も伴います。手指の場合は握手で痛みが増強します (握手徴候)。骨 X 線写真でレース状骨梁像や嚢胞性変化がみられ、より精密には骨シンチグラムや骨 MRI などが行われます。
- 骨病変の治療はどのように行われますか？
 - 痛みの程度に応じて小用量ないし中等量のステロイドを用いるか鎮痛剤投与を行い、次第に改善していくのを待ちます。

関節病変

○本症で多発性の関節痛を訴える例にはどのように対応すべきでしょうか？

- 関節痛で最も多いのは膝関節痛で通常左右対称性に出現します。まず変形性膝関節症、両膝半月板損傷、両膝前十字靭帯損傷、関節リウマチなどの鑑別が必要です。本症によって関節痛を訴える場合には、本症の関節病変の場合と臓器非特異的の症状としての関節痛とがあります。前者では関節滑膜で肉芽腫の形成があり腫脹や熱感がありますが、後者ではそれらの所見はありません。鎮痛薬で改善しないことが多く、症状に応じて低用量から中等量のステロイド治療を行うことが多いです。

レフグレン症候群

○レフグレン症候群は自然改善が多く NSAIDs で対応すると書かれている書物が多いですが関節痛にステロイド治療は行わないほうがよいのでしょうか。

- 報告をまとめると、レフグレン症候群（BHL、関節痛、結節性紅斑）への経口ステロイド治療は欧米では1割程度ですが、わが国では約6割で行われています。この違いは臨床像によるものか医療環境の違いによるものかははっきりしませんが、いずれも経過は良好でした。強い関節痛や高熱などの全身症状があり QOL に支障をきたす場合には経験的に小用量から中等量の経口ステロイド投与がおこなわれています。

全身症状

○サルコイドーシスの全身症状とはなんですか？

- サルコイドーシスの症状には臓器特異的な症状と臓器非特異的な全身症状とがあります。後者は単に全身症状ともよばれ、疼痛、全身倦怠感、息切れ、発熱、体重減少などがあります。病気の初期にはこの全身症状を訴える患者さんは多く、肉芽腫性炎症の

ためと思われています。病気の改善とともに全身症状も改善することは多いですが、慢性化する場合があります。

○全身症状が慢性化するとどうなりますか？

- 初期の全身症状は短期間で改善することが多いですが、痛みや疲れの症状が改善せず続く例もあります。激しい痛みのためにオピオイドが使われることがありますが、制御は容易ではありません。サ症の活動性がなくなっても強い倦怠感が続く場合には post sarcoidosis chronic fatigue syndrome (PS-CFS) と呼ばれて QOL の低下がみられることは多くあります。有効な治療は乏しいですが、いずれも本症に随伴する症状と認識して対応することが大切です。

カルシウム代謝異常

○サルコイドーシスにおける活性型ビタミン D とカルシウム代謝について教えてください。

- サ症において活性型ビタミン D は類上皮細胞肉芽腫形成の活性化因子、つまり、サ症の活性化因子でもあることがわかっています。肉芽腫内では活性型ビタミン D が産生され、その活性型ビタミン D がさらに肉芽腫形成を促します。いわば自分で自分を勢いづけるようにして病状が進みます。産生された活性型ビタミン D の一部が血流にはいり腸管からのカルシウム吸収を促しますが、それが過剰になると高カルシウム血症を引き起こすわけです。高カルシウム血症がすすむと、自覚症状が無いうちからそれによる腎機能障害がおきますので血液検査では注意が必要です。また、血清カルシウム値が 12～13 mg/dL 以上になると、倦怠感、食欲不振、筋力低下、口渇、多飲、多尿、嘔吐などの症状がでてきます。

○高カルシウム血症はどのように定義されるのでしょうか？

- 高カルシウム血症とは、下記の補正血清カルシウム値が施設基準値を超える場合があります。

補正血清カルシウム値 (mg/dL) = 「補正血清カルシウム値 + (4 - 血清アルブミン値 :g/dL)」

- 高カルシウム尿症とはどのように定義されるのでしょうか？
 - 蓄尿によって1日尿中カルシウム排泄量が200mg/日以上または、4mg/kg/日以上の場合をいいます。
- サ症の治療でステロイドを長期使用するとき、骨粗鬆症の予防薬はどのようにすべきでしょうか？
 - 投与量の多寡にかかわらず、ステロイド治療による骨粗鬆症は必ず起きると考えなければいけません。とくに中高年の女性はリスクが大です。治療開始時も含めて定期的な骨塩量検査により実情を把握します（保険では4か月以上間隔をあけるよう勧告されています）。治療としては、ビスフォスフォネート剤（以下BP剤）が第一選択です。活性型ビタミンD剤は、上記で説明したように病状を悪化させる可能性があるため、避けた方が無難です。低カルシウム血症ならばカルシウム補充も検討します。BP剤開始時には、歯科治療を受ける際にはBP剤を服用していることを必ず歯科医に伝えること、抜歯の際には顎骨壊死を防ぐために前後2～3か月の休薬が必要であることを説明します。まれですが、BP剤長期服用による大腿骨非定型骨折のリスクについても留意が必要です。漫然とBP剤を長期投与せず、随時慎重な判断が必要です。

喫煙

- 喫煙は、サ症の発症や病気の進展に影響を与えますか？
 - 欧米では、サ症患者は喫煙率が低いという疫学調査結果があります。しかし、我が国では決してそうではなく、サ症患者の喫煙率は一般集団と比較し同等あるいはむしろ高いという結果でした。また、喫煙によって呼吸機能が低下し、肺嚢胞の形成、肺感

染症をおこしやすくなる といったことが知られており、患者さんには禁煙をすすめるべきです。

妊娠・出産

- 本症では、出産時に病態が悪化するそうですが、これから妊娠・出産を希望する患者さんの指導はどのように行えばよいのでしょうか？
 - 本症では、一般的に妊娠時に病勢が改善して出産時に悪化することが知られています。出産後約1年間は悪化する可能性があります。悪化することが多い臓器は、肺野、眼、皮膚などで、ときに神経症状の発現・悪化例もあります。しかしほとんどが重大な症状にはならず、自然改善や一時的な低用量ステロイドの介入などでのりこえられますので、一般的に妊娠出産を制限する必要はありません。
- 現在ステロイド薬を服薬中の患者さんが妊娠出産を希望されているときはどのように対処すべきでしょうか。
 - 重症の呼吸器、心臓、神経の病変があるときには妊娠・出産はやめていただくべきでしょう。また、ステロイドはPSLで20mg/日以下であれば妊娠出産は可能とされていますが、一般的には10～5mg/日以下になってからになるように指導します。授乳時にPSL20mg/日以上服用しているようであれば、人工授乳とします。