

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（⁶⁷Ga シンチグラフィ）または fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET（¹⁸F-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）または局所的な心室壁運動異常(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 瘢痕浸潤

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. 限局性腫瘍病変 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: 腎腫瘍、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、上気道腫瘍
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 腫瘍型ミオパチー
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、精索などの腫瘍
13) その他病変: 骨髄病変、脾病変、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、宮崎英土、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