

疫学調査・診療ガイド部会報告

研究分担者 今野哲（北海道大学）
研究協力者 山口 哲生（新宿つかめクリニック）
研究協力者 四十坊典晴（JR札幌病院）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。本疾患の診断では組織学的な類上皮細胞肉芽腫の証明が重要であり、世界的にも組織採取が求められている。2015年には本部会の主導で、日本に多く見られる眼病変と心臓病変の臨床診断を許容する「サルコイドーシスの診断基準-2015」を策定したが、この妥当性を評価する必要がある。また呼吸器病変から線維化病態が進展する過程について、画像所見等の見解の統一を図る必要がある。

【結果】今年度は、主に以下の2項目を行った。「診断基準-2015」の妥当性の評価、慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析。

【結論】「診断基準-2015」は、わが国に多くみられる眼病変・心病変を比較的早期に臨床診断し、全身ステロイド治療につなげるうえで有用と考えられた。臨床像の国際間の比較では、臨床診断群が含まれる日本の診断基準の特殊性を考慮する必要があり、今後国際的な世界各国の診断基準との間で整合性を図っていく必要がある。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band' 形成、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成が中心的役割を担い上葉収縮が進み、高率に拘束性換気障害をきたす。終末像として、蜂巢肺様構造や多発嚢胞を呈し得る。今後胸部CT病期を開発する予定であり、この解析結果は病期分類の根拠として用いていく。

A. 研究目的

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な病変を生じる肉芽腫性病変であり、病態はまだ十分に解明されていない。

サルコイドーシスの診断では組織学的な類上皮細胞肉芽腫の証明が重要であり、世界的にも組織採取が求められている。一方でわが国では、医療費交付の対象を定めるために組織診断群に加え臨床診断群が設定されてきた歴史的背景がある。2015年には本部会の主導で「サルコイドーシスの診断基準-2015¹⁾」を作成した。わが国では、心臓病変や眼病変という組織診断を得ることが難しい臓器病変の頻度が高く、また典型的な呼吸器病変の画像所見が得られても必ずしも生検組織が得られるものではないことを考慮し、これらの臓器病変の所見を組み合わせた臨床診断群を策定した。心臓、眼、呼吸器以外の臓器病変の場合にはできる限り組織生検による診断を行うことを勧めている。

呼吸器病変は自然寛解例が半数以上を占める一方で、遷延して線維化をきたし慢性呼吸不全に至る例がある。しかしこの線維化病態について、これまで統一された見解はない。

本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。

B. 研究方法

今年度は、サルコイドーシスの診断基準2015の妥当性の評価、慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析を行った。

C. 結果

1. 「サルコイドーシスの診断基準-2015」の

妥当性の評価

1-1. 「サルコイドーシスの診断基準-2006」から「診断基準-2015」への変更に伴う診断症例の変化

2004年から2012年に自治医科大学附属病院呼吸器内科でサルコイドーシスを疑い精査された外来/入院症例264例（「診断基準-2006」に基づく組織診断群117例、臨床診断群84例、疑診群63例）を対象に、「診断基準-2015」に基づく再評価を行った。組織診断群123例、臨床診断群43例、疑診群98例となっていた。診断に寄与する臓器病変を呼吸器系、眼、心臓病変に限定したことで、臨床診断群39例が臓器病変数不足のため疑診群に移行した。この39例のうち35例は全身ステロイド治療の対象外であり、治療対象となったのは腎病変/高Ca血症3例と神経病変1例であった。

1-2. 「サルコイドーシス診断基準-2015」における臨床診断群の臨床的特徴の検討【論文発表1】

2000年から2018年に新規に診断された症例のうち「診断基準-2015」の臨床診断群の基準を満たす連続68例（男性12例、女性56例）を対象とした。診断

時年齢分布、臓器病変、特徴的検査所見について解析した。臓器病変分布の内訳は、眼病変 95.6%、脾臓病変 8.8%、心臓病変 7.4%、皮膚病変 5.9%であった。高Ca血症は35.0%でみられた。血清リゾチーム値高値と血清 sIL-2R 高値を示す患者の割合はそれぞれ 18.8%、48.3%であった。胸部X線におけるBHLは95.6%、CT/HRCTにおける気管支血管周囲間質肥厚は16.2%、リンパ路に沿った多発粒状影は44.1%にみられ、45歳以上の症例においてもBHLは94.5%と高率に検出された。心電図における脚ブロックは10.0%、高度房室ブロックまたは致死的心室性不整脈は5.0%で認められた。特に心臓病変を臨床診断された5例において、心室中隔基部菲薄化または心室壁構造異常は80.0%、左室収縮不全は60.0%で認められた。

2. 慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析 [論文発表 2, 3]

2000年から2018年にJR東京総合病院、JR札幌病院、自治医科大学附属病院で診断されたサルコイドーシス症例(>2500症例)の中から、慢性呼吸不全のため酸素導入となった10症例(男性3症例、女性7症例)を抽出しCT画像の解析対象とした。慢性呼吸不全の原因となり得るほかの併発症(肺感染症、心不全など)がある患者は除外した。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band'を形成する陰影(粒状・結節・浸潤影)、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成とともに上葉収縮が進行した。上葉収縮は7例でみられたが、上葉収縮を伴わない2例では、重度の多発嚢胞を形成し、喘鳴が出現し、また肺高血圧症と肺アスペルギルス症を伴う点で酷似していた。蜂巢肺様構造は3例でみられたが、いずれも牽引性気管支拡張の集簇で成り立っていた。8例中8例で拘束性換気障害が検出された。肺高血圧、肺アスペルギルス症等も合併し呼吸不全が進行すると考えられた。

D. 考察

「診断基準-2015」における臨床診断群の存在は、生検困難な臓器にもかかわらず、全身ステロイド治療の対象となる眼病変、心臓病変、高Ca血症をもつ症例を、より選択的に、より活動性の低い段階で臨床診断できる可能性がある。治療対象となる神経病変の臨床診断の方法については、課題が残る。臨床像の国際間の比較では、診断基準に臨床診断群が含まれる日本の特殊性を常に考慮する必要がある。可能な限り、日本の診断基準と世界各国の診断基準との間で整合性を図っていくことが望ましい。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band'形成、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成が中心的役割を担い上葉収縮が進み、高率に拘束性換気障害をきたす。終末像として、蜂巢肺様構造や多発嚢胞を呈し得る。今後胸部CT病期を開発す

る予定であり、この解析結果は病期分類の根拠として用いていく。

E. 文献

1. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 サルコイドーシス診療の手引き作成委員会：サルコイドーシスの診断基準-2015.サルコイドーシス診療の手引き2018. <<http://jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>>

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamanouchi Y, Sawahata M, Sakamoto N, Hisata S, Shijubo N, Konno S, Yamaguchi T, Suzuki T, Bando M, Hagiwara K. Characteristics of 68 patients with clinically proven sarcoidosis based on the Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (JSSOG) 2015 criteria. *Respir Investig* 2020; 58; 102-109.
- 2) Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, Kono C, Nakamura Y, Bando M, Hagiwara K, Takemura T, Sakai F, Shijubo N, Konno S, Yamaguchi T. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. *J Clin Med* 2020; 9
- 3) Sawahata M, Shijubo N, Johkoh T, Hagiwara K, Konno S, Yamaguchi T. Honeycomb lung-like structures resulting from clustering of traction bronchiectasis distally in sarcoidosis. *Respirol Case Rep* 2020; 8

2. 学会発表

- 1) Sawahata M, Yamaguchi T, Johkoh T, Yamauchi H, Hisata S, Nakayama M, Kawanobe T, Tanaka K, Suzuki M, Kono C, Takemura T, Suzuki T, Bando M, Hagiwara K, Sakai F, Konno S, Shijubo N. Computed imaging analysis in fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.
- 2) Sawahata M, Bando M, Yamaguchi T, Sakamoto N, Kamei R, Yamanouchi Y, Konno S, Shijubo N, Ishikawa S, Nakamura Y, Sugiyama Y, Suzuki T, Hagiwara K. Epidemiological approaches for identification of host susceptibility factors for sarcoidosis in Japan. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.
- 3) Sawahata M, Sakamoto N, Bando M, Yamanouchi Y, Kurosaki A, Fujiki Y, Yamauchi H, Hisata S, Nakayama M, Konno S, Shijubo N, Yamaguchi T, Nakamura Y, Suzuki T, Hagiwara T.

Characteristics of patients with a diagnosis of sarcoidosis: Comparison of the 2006 and 2015 versions of diagnostic criteria for sarcoidosis in Japan. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.

- 4) 坂本典孝, 澤幡美千瑠, 奥山顕子, 中山雅之, 鈴木拓児, 四十坊典晴, 山口哲生, 坂東政司, 萩

原弘一. サルコイドーシスの診断基準 2006 から 2015 への変更に伴う診断症例の変化について. 日本呼吸器学会学術講演会, 2019 年 4 月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし