

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

サルコイドーシス部会報告

研究分担者 今野哲（北海道大学）
研究協力者 山口 哲生（新宿つるかめクリニック）
研究協力者 四十坊典晴（JR札幌病院）
研究協力者 澤幡美千瑠（自治医科大学）
研究協力者 服部健史（国立病院機構北海道医療センター）

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。本症における疫学調査は臨床調査個人票をもとにおこなわれ、難治性の重症例についての疫学的解析を行うことで今後の治療戦略の構築につながることが期待される。慢性呼吸不全にいたった肺サルコイドーシス症例のCT画像では、しばしば上葉収縮を認め、広範な構造改変（Cyst、牽引性気管支拡張、蜂巣肺様構造等）とともに呼吸不全を伴う重症化につながる可能性があり、その形成機序を解明する必要がある。2015年には本部会の主導で「サルコイドーシスの診断基準-2015」を作成し妥当性の評価を進めている。組織診断群の診断では組織採取部位の影響を受けると考えられ、診断技術の時代的变化が患者群にどのような影響を与えているかは明らかになっていない。

【結果】今年度は、厚労省の指定難病登録者の解析、胸部CTによる肺サルコイドーシス進展機序の検討、サルコイドーシスの診断基準2015における組織診断群の臨床的特徴の検討を行った。

【結論】厚生労働省から提供されるデータを用いて、指定難病登録者の解析を進めていく。胸部CTによる検討では、特に上葉収縮と構造改変の各所見に注目して肺サルコイドーシス進展機序の詳細な検討を行う。近年は本症の診断において、縦隔リンパ節による組織診断が増加した一方で、肺生検による組織診断は減少しており、診断技術の発達による影響が一因と考えられた。

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疾患であり、病態はまだ十分に解明されていない。

サルコイドーシスにおける疫学調査は臨床調査個人票をもとにおこなわれ、これまでに各罹患臓器間の関連性や10年単位での臨床像の変化を発見し、報告してきた。2015年の制度変更に伴い、難病認定患者が重症度の高い症例に限定され、加えて調査項目もより臨床に即したものとなった。そのため難治性の重症例についての疫学的解析を行うことで今後の治療戦略の構築につながることが期待される。

我々はこれまで慢性呼吸不全にいたった肺サルコイドーシス症例のCT画像の検討を行い、①上葉収縮（Shrinkage of Upper Lobe; SUL）、②Central consolidation、Peripheral (pleural/subpleural) consolidation、③Central-peripheral (C-P) band、④嚢胞（Cyst/Bullae）、⑤牽引性気管支拡張、⑥蜂巣肺様構造が主な所見であることを明らかにした。10例中7例にSULを認め、広範な構造改変（Cyst、牽引性気管支拡張、蜂巣肺様構造等）

とともに呼吸不全を伴う重症化につながる可能性があり、その形成機序を解明する必要がある。また、SULと構造改変との関連も示唆され、この詳細を明らかにする必要がある。

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。サルコイドーシスの組織採取は、臓器病変分布に加えて診断技術の影響も受ける。近年超音波ガイド下針生検により、縦隔リンパ節から低侵襲に生検できるようになったが、診断技術の変化が患者群にどのような影響を与えているかは明らかになっていない。

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、厚生労働省の指定難病登録者の解析、胸部CTによる肺サルコイドーシス進展機序の検討、サルコイドーシスの診断基準 2015 における組織診断群の臨床的特徴の検討を行った。

C. 結果

1 厚生労働省の指定難病登録者の解析

今回、2012年1月1日から2020年12月31日にかけて特定疾患として申請・認定されたサルコイドーシス患者を対象に臨床調査個人票を用いて、性別、年齢、地域、罹患臓器、各種検査結果を疫学的に調査し、各項目間の相関関係を検討する。今後、厚生労働省からデータが提供される予定である。

2 胸部CTによる肺サルコイドーシス進展機序の検討

(1) SUL を起こす機序の検討

2010年1月～2013年12月にJR東京総合病院を受診した症例で、胸部X線写真で明らかな上葉収縮を認めた26例を対象に検討した。結果から、Central Consolidationのような肺内リンパ路のより中枢部にリンパ流をうっ滞させるような病変が、SULの主な原因となり、一部の症例ではその他の構造改変も来たす原因となると考えている。これらの症例を、胸部CT画像の分類を含めて報告する予定である。

(2) SUL を含めた構造改変の評価

今後は(1)での結果をもとに、さらに症例数を増やした連続症例で、SULを認める症例と認めない症例における胸部CT所見の違いについて検討を行う予定である。

3 サルコイドーシスの診断基準 2015 における組織診断群の臨床的特徴の検討

今回、サルコイドーシス診断の組織採取部位を解析し、診断技術が与える影響について検討した。

2000年から2018年に自治医科大学呼吸器内科で入院もしくは気管支鏡を受けた症例のうち、新規に「診断基準 2015」の「組織診断群」基準を満たす連続207例（男性87例、女性120例）を対象とした。前半群102例（2000年から2009年6までに診断された群）と後半群105例（2009年7月から2018年に診断された群）に分け、臓器病変と組織採取手技を後方視的に解析した。

全体の平均年齢は49.7歳で、臓器病変の分布は、肺が99.5%、眼が43.5%、胸郭外リンパ節が22.2%、皮膚が19.8%であった。前半群と後半群の比較では、平均年齢は後半群がやや高く（51.9歳 vs 47.5歳）、BHLは前半群84.3%に対して後半群95.2%であった。はじめに肉芽腫が採取され診断の根拠となった組織については、前半群では肺が69例、縦隔リンパ節が

4例であったのに対して、後半群では肺が44例、縦隔リンパ節が34例であった。ステージ1の症例における生検手技の内訳では、前半群に比べて後半群では、超音波ガイド下針生検による診断数は1例から22例へと増加していたのに対し、経気管支生検による診断数は20例から8例へと減少していた。一方でステージ1において経気管支生検と超音波ガイド下針生検の肉芽腫陽性率については、差はみられなかった。

高齢になるほどBHLの頻度は低下するとされているが、今回、後半群では平均年齢が高いにも関わらず、BHLの頻度はより高かった。縦隔リンパ節から低侵襲に組織採取がおこなえるようになった結果、BHLが高頻度となった可能性があり、解析をさらにすすめている。Stage1の症例では経気管支肺生検においても肉芽腫陽性率に差はみられないにも関わらず、合併症などを理由に、超音波ガイド下針生検がより低侵襲と判断され選択されてきている可能性がある。

D. 考察

厚生労働省から提供されるデータを用いて、指定難病登録者の解析を進めていく。胸部CTによる検討では、特にSULと構造改変の各所見に注目して肺サルコイドーシス進展機序の詳細な検討を行う。

近年では、縦隔リンパ節による組織診断が増加した一方で、肺生検による組織診断は減少しており、診断技術の発達による影響が一因と考えられた。

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) Sakamoto N, Sawahata M, Yamanouchi Y, Konno S, Shijubo N, Yamaguchi T, Nakamura Y, Suzuki T, Hagiwara K, Bando M. Characteristics of patients with a diagnosis of sarcoidosis: Comparison of the 2006 and 2015 versions of diagnostic criteria for sarcoidosis in Japan. J Rural Med 2021; 16: (in press).

2) Sawahata M, Shijubo N, Johkoh T, Kawanobe T, Fujiki Y, Bando M, Hagiwara K, Takemura T, Konno S, Yamaguchi T. Progression of central-peripheral band and traction bronchiectasis clusters leading to chronic

respiratory failure in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. Intern Med 2021; 60: 111-6.

2. 学会発表

- 1) 川述剛士, 山口哲生, 澤幡美千瑠, 上甲剛, 四十坊典晴, 河野千代子, 今野哲. 胸部 CT による肺サルコイドーシス進展機序の検討(仮題). 第40回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2020
- 2) 山之内義尚, 澤幡美千瑠, 坂本野典孝, 中山雅之, 鈴木拓児, 四十坊典晴, 山口哲生, 今野哲, 坂東

政司, 萩原弘一. サルコイドーシス診断基準 2015 における組織診断群 207 例の臨床的特徴. 第40回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2020

- 3) 佐藤理子, 木村孔一, 服部健史, 清水薫子, 鈴木雅, 澤幡美千瑠, 四十坊典晴, 山口哲生, 今野哲. 当科のサルコイドーシス患者 145 例における肺門縦隔リンパ節周樹の画像的検討. 第40回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2020
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし