

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（北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室）
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札幌病院呼吸器内科）
研究協力者 澤幡美千瑠（自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門）
研究協力者 服部健史（国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科）

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。2015年の難病法施行に伴って、指定難病としての認定基準、サルコイドーシスの診断基準が変更されたことによって臨床調査個人票によるサルコイドーシスの臨床像が変改している可能性が考えられる。2015年から2020年の間で新規に認定されたサ症患者7,824名の臨床情報を用いて、臨床的特徴を解析する。肺サルコイドーシスの治療に関しては、サルコイドーシス診療の手引き2020が推奨するステロイド治療用量がある一方で、経過中の緩徐な悪化に対し低用量ステロイド治療が試みられることがある。本邦における治療の実態を再検討する必要がある。また組織学的な診断においては、超音波ガイド下針生検による低侵襲な組織採取も選択できるようになった。経気管支肺生検（TBLB）の利点を生かし診断率を向上させるため、その肉芽腫採取率に影響を与える要因を把握する必要がある。

【結果】今年度は、難病情報センターホームページの改定、厚労省の指定難病登録者の解析、肺サルコイドーシスにおけるステロイド治療用量の検討、サルコイドーシスにおける TBLB の肉芽腫採取率に影響する因子の解析、年齢・性別・人種による臨床像と治療状況の相違の解析を行った。

【結論】厚生労働省から提供された指定難病登録者のデータを用いて、各臨床像について更に解析を進めていく。ステロイド治療用量については、発症後に5年以上経た症例では、緩徐な進行を認めても PSL10mg/日で治療できる例が多かった。本邦では国際的にみても治療導入症例が少ない傾向にあり、独自の治療指針の確立が必要である。TBLB による肉芽腫採取率は、若年で CT における粒状病変検出が得られる症例で高い傾向が得られている。さらに多くの対象症例で多変量解析を行っていく。

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疾患であり、病態はまだ十分に解明されていない。

2015年の難病法施行に伴って、指定難病としての認定基準、サルコイドーシスの診断基準が変更されたことによって臨床調査個人票（臨個票）によるサルコイドーシスの臨床像が変改している可能性が考えられる。そのため、2015年から2020年の間で新規に認定されたサ症患者7,824名（2021年7月15日受データ受領）の臨床情報を用いて、臨床的特徴を解析する。

肺サルコイドーシスの治療に関して、サルコイドーシス診療の手引き 2020 では、①低用量ステロイド（プレニゾロン（PSL）0.1-0.2 mg/kg/日：5-10 mg/日）、②中用量のステロイド（PSL 0.5 mg/kg/日：20-40 mg/日）、③高用量（PSL 1 mg/kg/日：40-80 mg/日）またはパルス療法の記載があり、中用量が標準治療とされるが、新たに、経過観察中で徐々に悪化し、呼吸機能障害をきたす可能性がある場合には症

状が軽度でも低用量ステロイドの使用が提唱されている。また、当院においてはステロイド忌避患者に対して低用量での治療を試みている現状がある。

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。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、超音波機器の準備や技術の習得を要し、正確に施行可能な施設には制限がある。そのため、組織採取手技の選択において、TBLBも未だ主要な組織採取方法と考えられる。今回、TBLBによる肉芽腫採取率および、診断率に影響を与える要因について後方的に解析検討した。

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、難病情報センターホームページの改定、厚労省の指定難病登録者の解析、肺サルコイドーシスにおけるステロイド治療用量の検討、サルコイドーシスにおける TBLB の肉芽腫採取率に影響する因子の解析、年齢・性別・人種による臨床像と治療状況の相違の解析を行った。

C. 結果

1 難病情報センターホームページの改定

厚労省から、「難病情報センター」のホームページ <https://www.nanbyou.or.jp> の update の依頼があり、「病気の解説（一般利用者むけ）」、「診断・治療指針（医療従事者向け）」、「FAQ（よくある質問と回答）」の項の改定をおこなった。その際、日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会理事、診療の手引き作成委員、本部会委員からの意見を募り、厚労省に提出した。

2 厚労省の指定難病登録者の解析

各年における申請者数は 2015 年からそれぞれ 1307 名、1568 名、1590 名、1433 名、576 名で、性別、年齢に特徴的な傾向は認めなかった。都道府県別でみると申請者数が各年毎で大きなばらつきがあり、人口との割合も乖離しており、自治体のデータ提出状況に課題が認められた。

3 肺サルコイドーシスにおけるステロイド治療用量の検討

2000 年以降、当院でサルコイドーシスの肺病変に対してステロイド治療を行った 31 例に関して検討をおこなった。初期用量は 10mg/日が 18 例、30-60 mg/日が 11 例であり、その他が 2 例（5mg/日と 15 mg/日）であった。治療導入時期は発症が確認できてから 12 ヶ月未満が 11 例、12 ヶ月以上 60 ヶ月未満が 4 例、60 ヶ月以上が 16 例であった。10mg/日では 12 ヶ月未満が 2 例、12 ヶ月以上 60 ヶ月未満が 4 例、60 ヶ月以上が 12 例であり、30-60 mg/日では 12 ヶ月未満が 8 例、60 ヶ月以上が 3 例であった。発症が確認できてから 1 年以内で咳や息切れ等の症状を有する場合に 30-60 mg/日で治療され、発症が確認されてから 5 年以上経ち、進行性であるが症状がないか軽度な場合に、多くは 10mg/日で治療されていた。

4 サルコイドーシスにおける TBLB の肉芽腫採取率に影響する因子の解析

我々はこれまで自治医科大学呼吸器内科で 2006-2018 年に新規診断されたサルコイドーシス胸部 X 線病期 I・II 期症例のうち、TBLB を施行した連続 67 例を対象として後方視的に解析した。肉芽腫採取率は全体で 64.2% (43/67 例)であり、胸部 X 線病期 I 期で 55.6% (10/18 例)、II 期で 75.5% (37/49 例)だ

った。I 期 18 例において、肉芽腫採取例は非採取例と比べ採取肺葉数が多く (2.4 個 vs. 1.6 個, $p=0.037$)、採取検体数が多かった (7.7 個 vs. 5.5 個, $p=0.021$)。II 期 49 例において、肉芽腫採取例は非採取例と比べ有意に若く (47.0 歳 vs. 60.8 歳, $p=0.004$)、また CT における粒状病変検出が多かった (75.7% vs. 25.0%, $p=0.002$)。

診断時年齢、CT における粒状病変検出、採取肺葉数等を独立変数とし、対象症例数を増やしたうえで TBLB の肉芽腫採取率に影響する因子を多変量解析（ロジスティック回帰分析）により検出する予定である。

5 サルコイドーシスの年齢・性別・人種による臨床像と治療状況の相違の解析 [文献 2]

年齢・性別・人種による臨床像や治療状況の違いを把握する多施設前向き研究を行った。2020 年 2-9 月に 10 か国が参加し、日本からは自治医科大学、京都大学（中央診療所）が参加した。対象患者は 1445 名である。

世界における診断時年齢分布では、男性は 30-39 歳にピーク、女性は 50-54 歳にピークがみられた。診断時の臨床像は年齢・性別・人種により異なっていた。女性や黒人では多くの臓器病変を持つ傾向があった。また治療状況も年齢・性別・人種により異なっていた。「45 歳未満」、「黒人」、「臓器病変が多い」は独立した治療導入の予測因子となっていた。

D. 考察

厚生労働省から提供された指定難病登録者のデータを用いて、各臨床像について更に解析を進めていく。

ステロイド治療用量については、発症後に 5 年以上経た症例では、緩徐な進行を認めても PSL10mg/日で治療できる例が多かった。本邦では国際的にみても治療導入症例が少ない傾向にあり、独自の治療指針の確立が必要である。

TBLB による肉芽腫採取率は、若年で CT における粒状病変検出が得られる症例で高い傾向が得られている。さらに多くの対象症例で多変量解析を行っていく。

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：サルコイドーシス診療の手引き 2020
<<https://www.jssog.com/journal#journal-guide>>

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, Kono C, Suzuki T, Bando M, Hagiwara K, Shijubo N, Konno S, Yamaguchi T. Paradoxical formation of pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in the chronic course of pulmonary sarcoidosis. *Intern Med* 2022; 61: 523-6.
- 2) Zhou Y, Gerke AK, Lower EE, Vizel A, Talwar D, Strambu I, Francesqui J, Sellares J, Sawahata M, Obi ON, Nagai S, Tanizawa K, Judson MA, Jeny F, Valeyre D, Cunha Castro MD, Pereira C, Balter M, Baughman RP. The impact of demographic disparities in the presentation of sarcoidosis: A multicenter prospective study. *Resp Med* 2021; 187: 106564.
- 3) Sawahata M, Takemura T, Kawanobe T, Hagiwara K, Kono C, Yamaguchi T. Honeycomb-like structures in sarcoidosis pathologically showing granulomas in walls of clustered bronchioles. *Respirol Case Rep* 2021; 9: e00782.
- 4) 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: 77-82.

2. 学会発表

- 1) 澤幡美千瑠. シンポジウム 肺サルコイドーシスの自然史：臨床経過と線維化. 第41回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2021
- 2) 澤幡美千瑠. 教育講演 COVID-19 とサルコイドーシス：ワクチン最新情報を含めて. 第41回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2021
- 3) 篠崎 (墓) 鮎香, 木村孔一, 山下優, 堀井洋志, 佐藤一紀, 中村順一, 中久保祥, 鎌田啓佑, 鈴木雅, 中里信一, 松野吉宏, 山口哲生, 大橋健一, 江石義信, 今野哲. 両側滲出性胸水と全身浮腫で発症し、局所麻酔下胸腔鏡でサルコイドーシスと診断した一例. 第41回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2021
- 4) 四十坊典晴. シンポジウム 肺サルコイドーシスの治療：最新の話 治療適応：どのような症例に治療を導入すべきか? 第41回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2021
- 5) 山之内義尚, 中山雅之, 澤幡美千瑠, 坂本典孝, 久田修, 間藤尚子, 山本真一, 鈴木拓児, 坂東政司, 萩原弘一. 肺サルコイドーシスにおける病期別のEBUS-TBNAとTBLBの組織診断率の比較検討. 日本気管支鏡学会学術講演会 2021

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし