

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（新宿つるかめクリニック）
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う、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例、2017年から2019年の間に更新申請された25,930例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、中用量の経口ステロイドがその中心となるが、投与量に関するエビデンスは乏しく、また長期間の使用による副作用は無視できない問題である。また、より低用量のステロイドで十分な効果を得られる患者が存在することが示唆されており、本邦における治療の実際を再検討する必要がある。さらに、肺線維化病態の進展過程について見解を統一することは、最大効果をもたらす治療を検討するうえで重要である。

【結果】今年度は、臨床調査個人票を用いたサルコイドーシスの疫学的検討、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、サルコイドーシスの肺線維化病態のまとめ、サルコイドーシス発病の環境リスク要因解明のための症例対照研究を行った。

【結論】指定難病としての認定基準の見直しに伴い、年齢分布や罹患臓器の頻度は過去の報告と比べ変化していた。心臓病変の罹患頻度が初めて明らかになり、罹患頻度が増加傾向にあることが示唆された。ステロイド治療用量については、発症後に5年以上経たない症例では、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。引き続きサルコイドーシスで肺線維化病態が進展する過程を理解し画像所見等の見解の統一を図ること、さらに各画像所見の各種呼吸機能障害への寄与レベルを把握することが必要である。

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例、2017年から2019年の間に更新申請されたサ症患者25,930例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、経口ステロイドがその中心となるが、投与量に関するエビデンスは乏しい。2003年にはPSL 30mg/日連日又は60mg/日隔日が初期量として提唱されていたが、長期間の使用では全身性ステロイドの副作用は無視できない問題であり、かつ、より低用量のステロイドで十分な効果を得られる患者群が存在することが示唆

されている。このため、治療適応となる患者対象や、治療導入量（低用量・中用量・高用量等）、ならびに減量方法に関して、しっかりと基準を示すことが重要であると考えられる。

ステロイドを含む免疫抑制薬、抗線維化薬の組み合わせにより肺線維化病態の進展を抑制する治療方針の確立は急務である。肺線維化病態の進展過程について見解を統一することは、最大効果をもたらす治療を検討するうえで重要である。我々は慢性呼吸不全に至った症例を中心に肺サルコイドーシスのCT画像解析を行ったため、報告する。

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、臨床調査個人票を用いたサルコイドー

シスの疫学的検討、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、サルコイドーシスの肺線維化病態のまとめ、サルコイドーシス発病の環境リスク要因解明のための症例対照研究を行った。

C. 結果

1 臨床調査個人票を用いたサルコイドーシスの疫学的検討

7824 人の臨床調査個人票が得られ、うち男性 2886 人、女性 4938 人で中央値年齢は男性 54 歳、女性 63 歳であった。年齢分布は男女とも 60-80 歳をピークとし二峰性を示さなかった。組織診断群は 5325 人、臨床診断群は 2328 人であった。各臓器罹患頻度については、心臓病変は、男性 28.0%、女性 29.2%、眼病変は、男性 37.6%、女性 50.4%、肺病変は男性 86.7%、女性 87.1%、皮膚病変は男性 16.3%、女性 21.3%であった。更新申請においては、男女比（男性/女性）は 2017 年が 2,096/5,198 (0.40)、2018 年が 2,975/6,808 (0.44)、2019 年が 2,768/6,085 (0.45) で中央値年齢は 2017 年が男性 59 歳、女性 69 歳、2018 年は男性 61 歳、女性 68 歳、2019 年が男性 61 歳、女性 69 歳であった。眼病変は男女ともに各年で罹患頻度に有意差を認めなかったが、皮膚病変、心臓病変は男女とも有意差を認め、増加傾向を示し、とりわけ心臓病変の増加が顕著であった（2017 年：男性 24.7%、女性 26.1%、2018 年：男性 33.5%、女性 36.5%、2019 年：男性 35.8%、女性 39.4%）。

2 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

肺サルコイドーシスは経験的に 5 年程度までは自然寛解することも多く、自覚症状が軽微で呼吸機能の異常がない場合は、経過観察することが考慮される。また、治療が必要な場合でも、副作用の懸念からは、ステロイドの総投与量はなるべく抑えることが望ましい。

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ている。また、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、ステロイド忌避例、併存症（糖尿病・感染症等）のためにステロイドが使用しにくい例に関しても、低用量ステロイドでの治療導入が有用である可能性がある。

しかし、ステロイドは短期的には肺病変の改善には有用であるが、呼吸機能の改善効果に対してのエビデンスは乏しいのが現状である。また、治療導入後のステロイド減量方法に関しては、診療の手引き

では「PSL 10mg/4 週～5mg/8 週で減量」とされているが、各主治医の裁量に任されているのが現状である。より具体的な指針の作成が必要と考えられ、診療の手引きの改訂を行う予定である。

3 サルコイドーシスの肺線維化病態のまとめ [論文 1・2]

初期に Bronchovascular bundle (BVB) に沿った肉芽腫性病変が出現し、肺線維化病態が進展するにつれて、リンパ流が向かう中枢側に Central consolidation を、胸膜側に Peripheral consolidation を、さらにその両者を結ぶ Central-peripheral (C-P) band を形成する。牽引性気管支拡張の集簇から蜂巣肺様構造を形成することもある。牽引性気管支拡張の集簇、嚢胞形成とともに C-P band 形成が進み、上葉収縮 (Shrinkage of Upper Lobe; SUL) が進行する。嚢胞が多発する例では、喘鳴が出現し、肺高血圧症と肺アスペルギルス症を合併するなど、特徴的な経過をたどることがある。

4 サルコイドーシス発病の環境リスク要因解明のための症例対照研究

サルコイドーシス発病と環境要因の関連を検討した。2018 年 10 日から 2020 年 10 月までに栃木・茨城・群馬・神奈川・宮崎・熊本・鹿児島 7 県で新規医療費助成申請のため保健所に訪れたサルコイドーシス患者（患者群）164 人と市町村健診に訪れた人（対照群）1779 人に対して質問票を用いた症例対照研究を行った。感染症既往歴、幼少期の衛生環境、生活歴からロジスティック回帰分析によりリスク要因を検出した。多変量解析にて、結核 [Odds Ratio (OR), 3.17; 95% CI, 1.03-9.81] と C 型肝炎 (OR, 3.20; 95% CI, 1.03-9.92) の既往が発病に関連し、微生物は肉芽腫の抗原として以外にも病態関与すると考えられた。0-2 歳における保育園通園歴 (OR, 2.07; 95% CI, 1.43-3.00)、同居同胞の存在 (OR, 2.30; 95% CI, 1.19-4.45)、井戸水使用 (OR, 2.52; 95% CI, 1.72-3.68) はいずれも発病と関連し、その OR は 3-6 歳における場合に比べ高かった。さらに 3-6 歳における下水整備 (OR, 0.62; 95% CI, 0.41-0.94) は発病リスクを下げ、幼少期の微生物曝露が疾患感受性に影響する可能性も考えられた。喫煙歴 (OR, 2.22; 95% CI, 1.52-3.26) も発病と関連した。幼少期の衛生環境の違いが免疫応答に影響し発病に寄与する可能性がある。本研究結果は、新たな予防法や治療法を見出す糸口になるかも知れない。

D. 考察

個人調査票により、心臓病変の罹患頻度が初めて明らかになった。隔離罹患臓器との相関関係、経年変化、Phenotype 分類についても解析を進めていく。

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。今

後、実臨床で使用され、データの蓄積、解析により、本邦におけるサルコイドーシスの経口ステロイド治療に関して、よりきめ細やかなステロイド治療ができる手引きの改訂を目指したい。

引き続きサルコイドーシスで肺線維化病態が進展する過程を理解し画像所見等の見解の統一を図ること、さらに各画像所見の各種呼吸機能障害への寄与レベルを把握することが必要である。これ等により、肺線維化病態の進行段階を総合的に評価し、最適な治療方針を確立していくことが可能になるだろう。

E. 文献：なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawahata M, Yamaguchi T. Imaging findings of fibrosis in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Dis* 2022; 39; e2022018.
- 2) 澤幡美千瑠, 山口哲生. 肉芽腫形成疾患 2. サルコイドーシス サルコイドーシスの肺線維化病態—慢性期治療の確立を目指した画像所見の整理—: 間質性肺炎のみかた、考えかた (編集: 喜舎場朝雄) 中外医学社, 2022
- 3) 四十坊典晴. 治療適応: どのような症例に治療を

選択すべきか? どのように治療を選択すべきか? 日サ会誌 2022; 42: 34-47.

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と過敏性肺炎の診断を極める サルコイドーシス呼吸器系病変の診断技術の進歩: 気管支鏡検査をどう使い分けるか. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2022
- 2) 新井直人, 澤幡美千瑠, 亀井亮平, 清水真実, 四十坊典晴, 山口哲生, 服部健史, 今野哲, 小佐見光樹, 中村好一, 板東政司, 萩原弘一. サルコイドーシス発病の環境リスク要因解明のための症例対照研究. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2022
- 3) 木村孔一. シンポジウム 共感と協調の臨床: 多科連携で挑むサルコイドーシス治療の最前線 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 ~低用量ステロイドを中心に~ 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2022
- 4) 四十坊典晴. 特別講演 肺サルコイドーシスの治療. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし