

13. 肉芽腫症

サルコイドーシス

かなざわのぶお
金澤伸雄

兵庫医科大学 皮膚科学

POINT

- 非乾酪性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れば、単一臓器病変のみでもサルコイドーシスと診断される。
- サルコイドは類上皮細胞肉芽腫が集合して肉眼で見えるようになった結節を意味し、皮膚サルコイドはサルコイドーシスの特異的皮膚病変を指す。
- 皮膚病変のある症例については皮膚科医が定期的にフォローし、必要に応じて専門医に紹介するなどの役割をはたすことが期待される。

ガイドラインの現況

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る「組織診断群」と、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診断される「臨床診断群」からなる厚生省（当時）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^{1, 2)}。2015年の難病法施行に伴い、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生労働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改訂を行い、重症度分類と合わせて発表した³⁾。さらに2020年に診療の手引きが作成され、学会ホームページで公開されている⁴⁾。

【本稿のバックグラウンド】 本稿では、「サルコイドーシス診療の手引き2020」を参考に、サルコイドーシスについて解説した。「サルコイド」と「サルコイドーシス」の使い分けについても、手引きに従い、類上皮細胞肉芽腫が集合して肉眼的に見えるようになった結節をサルコイド（類肉腫）、サルコイドが全身性に現れている疾患をサルコイドーシスとした（「皮膚サルコイドーシス」は「サルコイドーシスの皮膚病変」「皮膚のサルコイドーシス」を表す）。

どういう疾患・病態か

サルコイドーシスは、19世紀後半に英国で見いだされた「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」からなる原因不明の疾患であり、当初は皮膚疾患とみられていたが、その

後全身のほぼすべての臓器が罹患しうることが明らかになった。発病時の症状はきわめて多彩であり、検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。症状には、咳・痰・息切れ、眼症状、皮疹、不整脈、神経麻痺、筋肉

腫瘍、骨痛などのさまざまな臓器特異的なものと、発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどの臓器非特異的な全身症状があり、急性あるいは慢性緩徐に発症する。皮膚病変は緩徐に発症するものが多いが、発熱・関節痛・紅斑・両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を特徴とする Löfgren 症候群は、わが国では稀ながら海外では急性発症型の代表とされており、注意を要する。その後の臨床経過もきわめて多様であり、ごく短期間で自然改善するものから、治療の有無によらず慢性に持続するもの、さらに難治化し著しい QOL の低下をきたすものまである。女性に多く、従来、発病年齢は女性は 20 代と 50 代以降にピークがある 2 峰性を示し、男性は 20 代のみピークがある 1 峰性とされていたが、最近では男女で若年発症が減少し、高齢者発症の増加がみられている。

皮膚病変は、わが国では福代の分類に基づき、特異的病変（皮膚サルコイド）、癬痕浸潤、非特異的病変の 3 つに分けて考えられているが、どれにも該当しないものもありうる。特異的病変としては、①結節型（顔面や四肢に好発する粟粒大から指頭大までの紅色隆起性病変で、特異的病変のなかでもっとも頻度が高い）、②局面型（顔面や頭部に多く、額では境界明瞭な環状で中央がやや陥凹ないし中心治癒傾向がみられ、頭部では過角化や脱毛を伴うことが多い）、③びまん浸潤型（手指や耳、顔面頬部にみられる凍瘡様の紫紅色斑であり、手指では X 線で嚢状骨炎の所見がみられることもある）、④皮下型（四肢や臀部に、胡桃大の皮下結節が散在性に多発したり広範囲に板状の硬結を呈する）、⑤その他（苔癬様型、結節性紅斑様皮疹、魚鱗癬型、その他の稀な病変：乾癬様、潰瘍型、強皮症様、白斑型、紅皮症型、網状皮斑など）がある。癬痕浸潤は、膝などの陳

旧性の外傷癬痕が赤みを帯びてきたり隆起してきたりしたもので、わが国ではサルコイドーシスの皮膚病変のなかでもっとも多くみられる。生検によって肉芽腫を確認し、さらに偏光顕微鏡で重屈折性を示す異物（シリカが多い）が確認される。海外では scar sarcoid として特異疹の稀な病型とされており、わが国でも Köbner 現象による特異的病変とする考え方が提唱されている。非特異的病変の代表である結節性紅斑は、熱感や痛みを伴う淡紅色の皮下硬結であり、生検にて肉芽腫を認めない。

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原に対する Th1 型細胞免疫反応（IV 型アレルギー反応）によって全身諸臓器に肉芽腫が形成され、原因抗原に対するアレルギー反応が継続する期間は疾患の活動性も継続すると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア（アクネ菌）や結核菌などの微生物が有力な候補として挙げられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原（HLA）遺伝子のほか、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。若年発症のタイプは皮膚、関節、眼を系統的に冒し遺伝歴が多いことが知られていたが、2005 年に *NOD2* 遺伝子変異による自己炎症性疾患である Blau 症候群と同一疾患であることが判明した⁵⁾。Blau 症候群はサルコイドーシスとは別に指定難病に登録されている。

治療に必要な検査と診断

自覚症状がなく、健康診断の胸部写真で異常を指摘される場合と、眼症状、呼吸器症状、不整脈などの循環器症状からサルコイドーシスが疑われる場合があり、一般的には胸部 X 線単純写真、胸部 CT、採血をまず行

い、サルコイドーシスが疑わしい場合は精密検査を勧める。検査としては、病変の拡がりを確認するための画像診断（X線単純写真、CT、エコー、ガリウムシンチグラフィ、MRI、¹⁸F-FDG/PET、内視鏡などがあり、臓器病変ごとにその有用性が異なる）、組織学的な診断に重要な各種生検（肺生検、リンパ節生検、皮膚生検など）、鑑別診断に重要な各種血液尿検査（血算、生化学（肝機能、腎機能、カルシウムなど）、蛋白分画、免疫グロブリン、リゾチーム、アンギオテンシンI変換酵素（ACE）、sIL-2R、KL-6など）、ツベルクリン反応（ツ反）、気管支肺胞洗浄（BAL）などがある。その他、鑑別診断のために結核検査と真菌検査も必要である。

皮膚病変においては、多彩で他の皮膚疾患と類似することがあるため、サルコイドーシスによるものと確定診断するためには皮膚生検が必須である。特に、皮膚は生検組織を採取しやすいため、確定診断のために皮膚生検の重要性が強調されている。

治療の実際

■ 副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）

サルコイドーシスは全身の慢性肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状が少なく自然改善もありうる反面、心臓病変、肺病変などは生命を脅かす重篤な結果をもたらすこと、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では病変の持続によってQOLが著しく損なわれることから、適切な治療介入が必要となる。ステロイドは少なくとも短期的には本症の肉芽腫性炎症の制圧にきわめて有効であり、すべての臓器病変において急激に悪化してくる例では、ためらわずに十分な治療を開始すべきである。しかし、本症の臨床経過が多様で長期にわたるために治療の有効性を適

切に評価することは難しく、大規模な前向き臨床試験はこれまで肺病変に限られており、その数も少ないのが現状である。また、ステロイドは肉芽腫性炎症をすみやかに消退させる力がある反面、原因物質を排除しようとするリンパ球の働きを抑制するため「両刃の剣」として作用し、また副作用は、ときに著しいQOLの低下をきたしてむしろ害になるため、患者がステロイド忌避となりうることに留意する。

サルコイドーシスの呼吸器病変に対する全身ステロイド投与の有効性について、エビデンスの総括として「観察期間中に限れば、胸部陰影の改善度はステロイド治療群のほうが無治療群よりもややすぐれており、サブグループ解析では、1期ではこの有効性はなく、2期と3期で認められた」とされるが、肺野病変消退率と肺機能改善度がわずかに治療群で優れていた程度の益では、ステロイド治療によるさまざまな害を払拭できるとはいえない。2003年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から出された「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」で¹⁾、「2期、3期の肺病変例で症状がないか乏しいものは経過観察とし、これに画像所見悪化を伴うものでは個々の状態に応じてステロイド治療を考慮する」という内容の「肺サルコイドーシスの治療手順」が示されたが、肉芽腫性病変に由来する線維化が肺病変例の生命予後を悪化させることから、「肉芽腫性病変が広汎に線維化していく例（広汎線維化型）」では早期にステロイドなどの抗炎症薬による治療介入が必要と考えられる一方、「肉芽腫性病変が慢性化するものの線維化をきたさないか乏しい例（肉芽腫型）」ではできるだけ自然改善をめざし、治療内容もステロイドの量や期間が小さくなるようにしてよいと思われる。結論は「広汎な線維化をきたしそうな例を早め

にとらえて適切に治療介入する」ということになろうが、どういう所見の場合に広汎線維化型と考えると治療を開始すべきか合意を得るのはこれからである。またその際、ステロイド使用の量、期間、および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず、今後の知見の集積が必要である。

肺外病変に対するステロイドの適応についての報告は乏しい。心臓病変の存在はそれだけで life threatening であり、自覚症状の有無によらず病変の存在が認められればステロイド治療が勧められる。しかし、その際のステロイドの量と期間についてのエビデンスはなく、主治医の判断に任されている。眼病変はほぼ自覚症状受診であるが、自覚的に無症状のうちに緑内障や視野狭窄が進んでいる場合もあり、定期的な経過観察が必要である。経過中、自覚的に無症状でも眼の炎症が認められれば、点眼治療の適応となる。また、カルシウム代謝異常や腎病変による腎機能障害も、無症状で進行し腎不全に陥る例があるため、適切に経過観察を行い治療介入することが求められる。その他の臓器の治療適応は主に QOL の改善であるため、自然改善を待つ余裕がある場合には無治療とし、肉芽腫性病変で QOL の低下が認められる例ではステロイドなどの治療適応となる。ただし、皮膚病変の治療に当たっては、局所療法によって皮膚病変が改善しても内臓病変が進行している可能性があり、注意が必要である。

2 免疫抑制薬

ステロイドの副作用を軽減する目的やステロイド不応性の患者において、ステロイド代替薬として第二次選択薬である免疫抑制薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミドなど）、抗菌薬、抗マラリア薬、第三次選択薬である TNF α 阻害薬などが欧米

において使用され、これらの薬剤を患者の状態にあわせ段階的に追加することが推奨されている。ただしわが国ではステロイド代替薬でサルコイドーシスに保険適用のある薬剤はなく、またこれらの薬剤は効果や副作用の出現に個人差が大きく、罹患臓器によっても効果が異なり、特に肺外病変においては肺病変における肺機能などのような客観的生理学的指標が少ないために治療決定と効果判定が難しく、エビデンスも確立されていない。なお、難治性の非感染性ブドウ膜炎に対してシクロスポリンが保険適用となっている。

3 TNF α 阻害薬

TNF α は肉芽腫の形成などにおいて主要な役割を担うサイトカインとされ、これを阻害する TNF α 阻害薬は難治性サルコイドーシスの治療において大きな期待が持たれている。これまでのエビデンスを総合すると、肺、皮膚、神経などのサルコイドーシスにおいて有効との結果が得られているが、いずれも比較的短期間（6 ヶ月間程度）の投与であり、中止後の再発が多く報告されている。TNF α 阻害薬のなかではインフリキシマブ（IFX）がもっともよく研究され評価もほぼ定まり、アダリムマブ（ADA）の評価がそれに次ぐ。有害事象の発生率は関節リウマチと同等とされるが、逆説的反応としてリウマチ性疾患に対する TNF α 阻害薬投与後のサルコイドーシスの発症が多数報告されており、エタネルセプト（ETN）投与例が多い。治療薬としては、高コスト、効果の不確実性、再発の多さなどからステロイドおよびその他の免疫抑制薬に不応の場合の第三次選択薬としての位置づけであるが、重い皮膚病変（lupus pernio）や神経サルコイドーシスにおいては、海外では第二次選択薬として用いてよいとされている。心臓サルコイドーシ

スについては有効、無効、むしろ増悪との報告があり一定しないが、皮膚サルコイドーシスについては、IFXとADAが用いられ、良好との結果が報告されている。また、ADAは非感染性ブドウ膜炎に対して保険適用となっている。

4 抗菌薬

皮膚サルコイドーシスに対してテトラサイクリンが3ヵ月ほどで効果を示し、副作用はみられなかったとの症例集積研究がある。抗菌薬投与が真に臨床経過を変えたかの判断は難しいが、ミノサイクリン内服中止後に臨床症状の悪化、血清ACE値の上昇がみられ、内服再開で改善したことで効果を検証したとする皮膚・筋肉病変の症例報告もある。抗菌薬5剤（クラリスロマイシン、レボフロキサシン、エタンプトール、アジスロマイシン、リファンピシン）の併用療法が、慢性経過の皮膚サルコイドーシスに対して、プラセボと比較して有意に皮膚病変を改善させたとのランダム化比較試験（一重盲検）も報告されている。胸郭内病変では、気管支内腔の隆起性多発結節性病変に対してクラリスロマイシンとミノサイクリンの併用にて効果を認めたとの症例報告がある一方、肺病変へのテトラサイクリン治療は全例無効であったとの報告もある。以上から、有効性の確証はないことを理解したうえで、テトラサイクリンを皮膚サルコイドーシス症例に対する代替治療、治療オプションとして検討してもよいとされる。一方、肺病変については、抗菌薬の使用は推奨されない。なお、サルコイドーシスに対する抗菌薬治療の作用機序がアクネ菌などに対する抗菌作用によるものか、抗菌薬のもつ免疫調節作用によるものか、決着はついておらず、サルコイドーシスに対して抗菌薬治療の保険適用もない。

5 皮膚病変に対して

局所療法としては、力価の強いステロイドでも単純塗布では効果がないことが多く、症状に合わせて密封療法や局注療法が行われる。保険適用外治療として、テトラサイクリン内服のほか、タクロリムス外用、紫外線療法、トラニラスト内服などの有効例が報告されている。ステロイド内服は、顔面の皮疹などで美容的に問題となる症例において考慮され、標準療法的に中等量で開始して漸減する、あるいは2~4週間で一旦中止し悪化したら繰り返すなど、病状に合わせて行われる。

処方例

処方A プレドニン[®] 0.5mg/kg/日にて開始し2~4週間継続した後、4~8週ごとに5~10mg/日ずつ漸減し、2.5~5mg/日で維持する（標準療法）

処方B プレドニン[®] 5~10mg/日（糖尿病や感染症の合併がある場合）

●上記で軽快しない場合、副作用にて十分量投与できない場合（上記内服に加え）

処方A ①リウマトレックス[®]
6~8mg/週（2~3回に分割）
②フォリアミン[®]
5mg/週（MTX最終内服24~48時間後）必要に応じて併用

処方B ヒュミラ[®]（40~80mg）
皮下注/2週

●皮膚病変に対して

処方A ドレニゾン[®] テープ 1日1回
貼付（病変部に合わせて）

処方B ケナコルト[®]A 皮下注/4週

処方C リザベン[®]（100mg）1日3回

処方D ミノマイシン[®]（100mg）

1日2回

専門医に紹介するタイミング

サルコイドーシスが疑われれば生検すべき皮膚病変を探し、病理学的にサルコイドーシスと診断されれば、内臓病変を検索する。有意な所見があれば、罹患臓器の専門医と併診し、難病申請や全身療法の要否を判断する。

専門医からのワンポイントアドバイス

皮膚病変は、患者に自覚され治療対象になるとともに、生検により確定診断できることから他科から紹介されることも多く、サルコイドーシスの診断と治療のキーとなりうる。したがって、皮膚病変のある症例については、皮膚科医が定期的に全体像を把握しつつ経過をフォローし、必要に応じて専門医を紹介するなどコーディネーター的役割をはたす

ことが期待される。

文 献

- 1) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 治療ガイドライン策定委員会：サルコイドーシス治療に関する見解-2003. 日呼吸会誌 41：150-159, 2003
- 2) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 日本皮膚科学会, 日本神経学会, 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日サ会誌 27：89-102, 2007
- 3) 四十坊典晴, 山口哲生：わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. 日サ会誌 35：3-8, 2015
- 4) 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> (2023年2月閲覧)
- 5) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N et al : Early-onset sarcoidosis and *CARD15* mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation : common genetic etiology with Blau syndrome. Blood 105 : 1195-1197, 2005