

平成30年7月15日
サルコイドーシス
医療講演・相談会

サルコイドーシスの 難治化の原因を探る

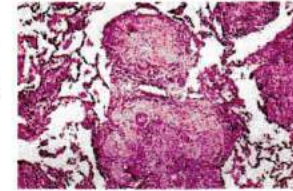
東北医科薬科大学 医学部
内科学第一(呼吸器内科)
海老名 雅仁

サルコイドーシスの原因としての *P. acnes* & *P. granulosum*

- サルコイドーシスは、わが国の呼吸器系疾患のうちで**最初に厚生省研究班(1972年)が組織され、特定疾患(難病)に指定された疾患**である。
- その以前から結核菌などの抗酸菌や真菌など、生体に侵入した**何らかの起因体に対する宿主の特異な免疫反応**によって生じると考えられてきたが**確証を得られてこなかった**。
- 1974-77年に行われた文部省研究班と1980年に行われた厚生省研究班の研究において、患者のリンパ節組織から嫌気性常在菌である *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*, 通称「**いきび菌**」)のみが**高頻度かつ高濃度に分離**され、わが国における今日の起因体研究の端緒となった。
- 特に、病変部リンパ節検体のうち12検体から *P. acnes* DNA が高濃度に、3検体からは *P. granulosum* DNA が高濃度に証明され、結核リンパ節からはいずれも検出されなかったことはこれらの2つの菌がサルコイドーシスの原因菌としての可能性を示した。

サルコイドーシス

- ① **原因不明の**
(もちろん原因はあるはずなのですが、今の医学ではまだ判明していないという意味で)
- ② **全身性**
(にひろがることありうる)
- ③ **肉芽(にくげ)腫性**
(小さな塊ができる 右図)
- ④ **疾患**



複数臓器に病変を有する症例をサルコイドーシスと呼称

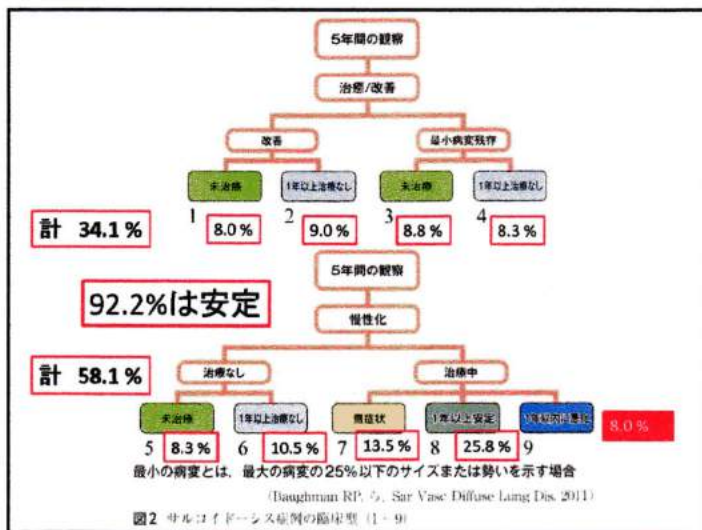
サルコイドーシスの発症病態





サルコイドーシスの病期分類

病期	定義	自然寛解率
0	胸部X線が正常	通常寛解する; 予後との相関なし
I	肺実質浸潤を伴わない、両側肺門、傍気管および縦隔のリンパ節腫脹	60-80%
II	間質浸潤(通常、上肺野)を伴う両側肺門/縦隔のリンパ節腫脹	50-65%
III	肺門リンパ節腫脹を伴わないびまん性の間質浸潤	< 30%
IV	線維化の様相を示す集塊性の腫瘍、牽引性気管支拡張症、牽引性萎縮にしばしば関連したびまん性の線維化	



胸郭内病変残存群

表2. 胸郭内病変残存群 242例における胸郭外病変の出現数と出現時期

発症時からの期間 (年)

罹患臓器	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	総数
眼	16	1	4	1		1				1	24
皮膚	2	2	3	2	1						10
脳・神経	3	2	1		1					1	8
心	2	3	4	2	3	2	1		1	1	19
骨			1	1		1		1			4
胃											0
耳下腺	1	1	2		1						5
表在リンパ節	3	2	2	1	1						9
扁桃				1							1
鼻								1	1		1
総数	27	11	17	8	7	4	2	2	3	1	81

サルコイドーシスの病態の不思議

- サルコイドーシスの約70%は発症から2年以内に無治療でも自然軽快（なぜ自然経過するのか？）
- 5-10%の症例で進行性の難治化（なにが難治化させるのか？）
- 発症から5年以上経過しても病変があると慢性化（慢性化させる因子はなにか？）
- 予後不良因子としては ①皮膚lupus pernio, ②慢性ぶどう膜炎, ③40歳以降の発症, ④慢性高カルシウム血症, ⑤腎石灰化症, ⑥アフリカ系, ⑦鼻粘膜病変, ⑧嚢胞性骨病変, ⑨神経サルコイドーシス, ⑩心筋病変, ⑪進行性肺病変とされている。
- 日本においてはサルコイドーシスによる死亡の77%が心筋病変によるものであるがアメリカでは13~50%であり肺病変による死亡が多い。

肺サルコイドーシスには3つの型 短期改善型、遷延型、難治型

短期改善型: 一時的に症状が現れるものの、多くは自然治癒します。また、第一選択薬であるステロイド剤の効きもよいという特徴があります。

遷延型(せんえんがた): 3~5年にわたり症状が持続します。5年以上続く場合は、以下の難治型へと移行します。

難治型: 5年以上経過しても治癒せず、治療をしていても進行し、生活の質(QOL)が悪化してしまいます。通常のステロイド療法が効かないため、肺移植を考慮する場合もあります。

難治性サルコイドーシスになりやすい人とは？

重症化しやすさや治りにくさには**人種差**がみられます。たとえば、**黒人**の肺サルコイドーシスの画像所見をみると、肉芽腫が大きく、肺に空洞がみえることもあります。そのため、後述するように諸外国では肺病変が死亡原因となることも多くなっています。

中年以上で3つ以上の病変臓器がある場合

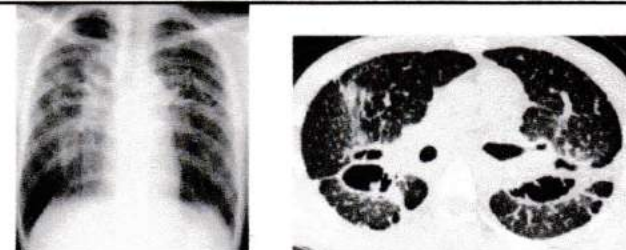
日本人でも、中年以上の患者さんで、3つ以上の病変臓器がある場合は難治化しやすい傾向があります。組み合わせはさまざまですが、**心臓、肺、眼**が病変臓器となることが多いように思われます。また、**神経症状**も他部位のサルコイドーシスと共に現れやすい傾向があります。

サルコイドーシスの再発率

治療により完治し薬を完全にやめられる患者さんと、病状は安定しても生涯にわたり薬の服用を続ける必要がある患者さんがいます。完全に治るまで充分に治療を行った場合、基本的に再発はしません。

サルコイドーシスの再発は、ステロイド剤が不十分な状態で治療を中断してしまった場合などに起こります。

日本のデータでは、報告されている全サルコイドーシスのうち、自然治癒した患者さんと治療により治癒を得られた患者さんは合計で約4割、慢性化したものの状態が安定している方は2~3割、治療しても進行していく難治例は約1割となっています。



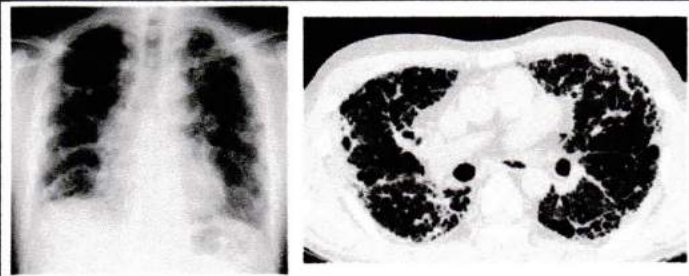
23歳、男性。眼症状があり、ぶどう膜炎と診断され、紹介受診。胸部写真上、病期1のサルコイドーシスと診断し、外来で経過観察していた。

27歳時から皮膚病変も出現し、肺病変も悪化。治療を勧めるが、自覚症状がないため拒否されていた。

29歳時の胸部写真上、肺病変の悪化を認め、CT上、粒状影、気管支・血管束周囲の病変と嚢胞を認めた。

プレドニゾロン(prednisolone)30mg/日から治療を開始。嚢胞は残存するものの、粒状影と気管支血管束周囲の病変は著明に改善したが、患者の意向により自己中断した。

6ヶ月後、眼病変と皮膚病変の悪化とともに、嚢胞性陰影と網状影の悪化を認める。CTでは線維化を伴う気管支血管束周囲病変と多数の嚢胞を認める。



難治性肺サルコイドーシス症例.

14歳時サルコイドーシスと診断. 1年間治療された.
治療中断後40年目の胸部写真に嚢胞と網状粒状影を, 胸部CTから牽引性気管支拡張症, 胸膜直下に嚢胞と蜂巣肺様変化を認め, 進行性肺線維症に移行したことがわかる.
気胸を併発して死亡.

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の病態

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の病態は複数考えられる.

サルコイドーシスは全身性血管系リンパ系を中心とした炎症性疾患であるために, 肺の血管系に類上皮細胞肉芽腫ができたり血管炎により閉塞がおこり肺高血圧をきたす場合, リンパ節腫脹により血管系が圧排されておこる場合や, 線維化性縦隔炎による場合にはステロイド治療で改善が見られることが多い.

動脈系ではなく, 静脈系における閉塞性の病変, たとえば, 肺静脈閉塞性疾患などは, 基本的に治療に奏功しないので肺移植が適応となる病態である.

サルコイドーシスでは, 心筋症が5%くらいの頻度で見られ, これによる左心機能障害からくる肺高血圧の病態も可能性がある.