

## 類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス516例における各種検査所見の解析

四十坊典晴<sup>1)</sup>, 市村志保<sup>1)</sup>, 伊藤峰幸<sup>1)</sup>, 高橋隆二<sup>1)</sup>, 重原克則<sup>2)</sup>, 山田 玄<sup>3)</sup>, 大道光秀<sup>4)</sup>, 平賀洋明<sup>1)</sup>

### 【要旨】

組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス516例（病期0, 150例；病期1, 256例；病期2, 86例；病期3, 24例）において各種検査所見（血清ACE, 血清リゾチーム, 血清免疫グロブリンG (IgG), ツベルクリン反応（ツ反）, 気管支肺胞洗浄（BAL）, ガリウム・シンチグラフィー）を診断時に行い, 異常の陽性率を解析した. BALはリンパ球比率とCD4/CD8比の少なくとも1つが異常な場合, 陽性とした. 全体ではACEが49.8%, リゾチームが51.7%, IgGが13.8%, ツ反が69.2%, BALが86.0%, ガリウム・シンチグラフィーが82.2%で陽性であった. 病期1と病期2ではIgG以外, 5つの検査で陽性率が高かった. 病期0の解析では, ACE, リゾチーム, IgGの陽性率が低く, ツ反, BAL, ガリウム・シンチグラフィーが50%以上の陽性率を示す重要な検査であった. 病期3ではBHLを有する病期1と病期2と比較しACEとガリウム・シンチグラフィーの陽性率が低かった. 病期0と病期3ではBHLを有する症例と比較し各種検査で陽性率が低く, 診断には組織学的証明が必要である.

〔日サ会誌 2007; 27: 29-35〕

キーワード：サルコイドーシス, 診断基準, 気管支肺胞洗浄

## Analysis of Several Examinations in 516 Histologically Proven Sarcoidosis Patients

Noriharu Shijubo<sup>1)</sup>, Shiho Morita-Ichimura<sup>1)</sup>, Takayuki Itoh<sup>1)</sup>, Ryuji Takahashi<sup>1)</sup>, Katsunori Shigehara<sup>2)</sup>, Gen Yamada<sup>3)</sup>, Mitsuhide Ohmichi<sup>4)</sup>, Yomei Hiraga<sup>1)</sup>

### 【ABSTRACT】

We examined serum angiotensin converting enzyme (ACE), serum lysozyme, serum immunoglobulin (IgG), tuberculin test, bronchoalveolar lavage (BAL) examination, and Gallium scintigraphy in 516 histologically proven sarcoidosis patients with epithelioid cell granulomas (150 patients in Stage 0, 256 in Stage 1, 86 in Stage 2, and 24 in Stage 3) at the time of diagnosis and analyzed their positive rates. In BAL examinations, positive results mean BAL lymphocytosis and/or high CD4/CD8 ratios. In 516 sarcoidosis patients, the positive rates found were: serum ACE(49.8%), lysozyme(51.7%), IgG(13.8%), negative tuberculin test(69.2%), abnormal BAL findings(86.0%), and high uptake of Gallium scintigraphy(82.2%). High positive rates were found for ACE, lysozyme, tuberculin test, BAL and Gallium scintigraphy in Stage 1 and Stage 2, while that of IgG was very low. In Stage 0, those of ACE, lysozyme, and IgG were low, whereas those of tuberculin test, BAL, and Gallium scintigraphy were over 50%. In Stage 3, those of ACE, and IgG were significantly lower than Stage 1 and Stage 2. In Stage 0 and Stage 3, the positive rates of several examinations were significantly lower than those in Stage 1 and Stage 2. In Stage 0 and Stage 3, histological proof of epithelioid cell granulomas is required for diagnosis of sarcoidosis.

〔JJSOG 2007; 27: 29-35〕

keywords ; Sarcoidosis, Diagnosis criteria, Bronchoalveolar lavage

- 1) 札幌鉄道病院呼吸器科
- 2) 札幌鉄道病院保健管理部
- 3) 札幌医科大学医学部第三内科
- 4) 大道内科・呼吸器科クリニック

- 1) Department of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
- 2) Department of Health Management, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
- 3) Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine
- 4) Ohmichi Clinic of Internal and Respiratory Medicine

著者連絡先：四十坊典晴

〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1丁目  
札幌鉄道病院呼吸器科  
TEL : 011-241-4971  
FAX : 011-222-9260  
E-mail : n-sijubo@jrhokkaido.co.jp

## はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性（多臓器性）肉芽腫性疾患でその病理像は類上皮細胞肉芽腫を特徴とする。診断に際しての基本は①非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認すること、②各臓器に特徴的な臨床所見を認めること、③サルコイドーシスに頻度の高い全身検査所見を認めることの3条件を中心に検討することが重要である。その中でも気管支肺胞洗浄（BAL）はCD4陽性Tリンパ球増多がその特徴とされる。しかし、喫煙の影響を受けることから、非喫煙者と喫煙者別にカットオフ値も含めて、診断時の胸部X線病期ごとに解析した報告はほとんど認められない<sup>1-6)</sup>。今回、組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明された516例の診断時の血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性、血清リゾチーム活性、血清免疫グロブリンG（IgG）、ツベルクリン反応（ツ反）、BAL所見、ガリウム・シンチグラフィ所見を胸部X線病期ごとに比較検討し、病期ごとの各種検査の陽性率に関して解析を加えた。

## 対象と方法

診断時に血清ACE、血清リゾチーム、血清IgG、ツ反、BAL、ガリウム・シンチグラフィを検査しており、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明し、サルコイドーシスと診断された516例（従来の診断基準<sup>7,8)</sup>で組織診断群）を対象とした。胸部X線病期は病期0が150例、病期1が256例、病期2が86例、病期3が24例であった。非喫煙者が232例で喫煙者が284例であった。眼病変は516例中375例（72.7%）に認められ、病

期0では137例（91.3%）、病期1では174例（68.0%）、病期2では53例（61.6%）、病期3では11例（45.8%）であった。

当院で採用している検査値の正常範囲に関しては血清ACEでは14.1~23.7 U/ml<sup>37°C</sup>（以下37°Cを省略）で、血清リゾチームでは4.2~11.5  $\mu$ g/mlで血清IgGでは870~1700mg/dlであり、それぞれのカットオフ値を23.7 U/ml, 11.5  $\mu$ g/ml, 1700mg/dlとした。ツ反は長径が9mm以下の場合にサルコイドーシスに合致した所見とし、陽性とした。BAL所見はリンパ球比率とCD4/CD8比に関し、解析を行った。喫煙者284例中6例でリンパ球比率が低くCD4/CD8比は解析できなかった。CD4/CD8比の陽性率の検討では解析できなかった症例は陰性とした。ガリウム・シンチグラフィは縦隔および肺野への集積の有無を検討した。

統計学的解析はStudent's t test, Mann-Whitney U testまたは $\chi^2$ 検定を用いた。

## 結果

### 胸部X線病期ごとの血清ACE、血清リゾチームと血清IgG値とその陽性率

516例の血清ACE、血清リゾチーム、血清IgGの平均値は24.9U/ml, 13.3  $\mu$ g/ml, 1380mg/dlであり、全体の陽性率はそれぞれ49.8%、51.7%、13.8%であった。血清ACEと血清リゾチームに比較し、血清IgGの陽性率は極めて低かった（Table 1）。病期0では血清ACEと血清リゾチームの平均値は20.2U/mlと9.7  $\mu$ g/mlであり、陽性率はそれぞれ30.0%と24.0%であり、他の病

Table 1. Blood levels of ACE activity, lysozyme and IgG and their positive rates in sarcoidosis as classified by radiographic stage

Stage	n	ACE (U/ml)	Lysozyme ( $\mu$ g/ml)	IgG (mg/dl)
Stage 0	150	20.2 (7.2)*	9.7 (3.5)**	1350 (290)
Stage 1	256	26.3 (9.0)#	13.6 (6.5)	1370 (309)
Stage 2	86	29.2 (10.3)	18.2 (12.0)	1440 (353)
Stage 3	24	23.7 (13.5)#	15.2 (7.0)	1440 (317)
Total	516	24.9 (9.5)	13.3 (7.7)	1380 (312)

Stage	n	ACE	Lysozyme	IgG
Stage 0	150	45 (30.0)*	36 (24.0)**	18 (12.0)
Stage 1	256	145 (56.6)	152 (59.3)	30 (11.7)
Stage 2	86	58 (67.4)	64 (74.4)	19 (22.1)##
Stage 3	24	9 (37.5)#	15 (62.5)	4 (16.7)
Total	516	257 (49.8)	267 (51.7)	71 (13.8)

Values are mean (SD) or positive cases (%). ACE: angiotensin converting enzyme and IgG: immunoglobulin G. Normal ranges of ACE activity, lysozyme and IgG are 14.1-23.7 U/ml, 4.2-11.5  $\mu$ g/ml and 870-1700 mg/dl, respectively.

\*  $p < 0.0001$  v.s. Stage 1 or Stage 2;

\*\*  $p < 0.0001$  v.s. Stage 1, Stage 2 or Stage 3;

#  $p < 0.01$  v.s. Stage 2;

##  $p < 0.05$  v.s. Stage 0 or Stage 1

期に比較し、陽性率が有意に低かった。病期3の血清ACEの平均は23.7U/mlで陽性率は37.5%で病期1と病期2に比較し有意に低値であった。

**胸部X線病期ごとのツ反の成績と年齢ごとの解析**

516例のサルコイドーシス患者のツ反の陰性は69.2%に認められ、病期0、病期1、病期2、病期3ではそれぞれ64.0%、68.8%、77.4%、87.5%であり、年齢10歳ごとの解析でもほとんど差は認められなかった (Table 2)。

**Table 2. Positive rates of tuberculin test in sarcoidosis as classified by radiographic stage and age distribution**

Stage	Tuberculin test	Age	Tuberculin test
Stage 0	96/150 (64.0)*	-19	45/60 (75.0)
Stage 1	176/256 (68.8)	20-29	140/197 (71.1)
Stage 2	64/86 (77.4)	30-39	33/52 (57.7)
Stage 3	21/24 (87.5)	40-49	26/42 (61.9)
Total	357/516 (69.2)	50-59	45/66 (65.2)
		60-69	46/66 (69.7)
		70-	22/30 (73.3)

Positive results of sarcoidosis in tuberculin test show less than 10 mm in greater diameter. Values are positive cases/total cases (%). \* $p < 0.05$  v.s. stage 3.

**胸部X線病期ごとのBAL所見の解析**

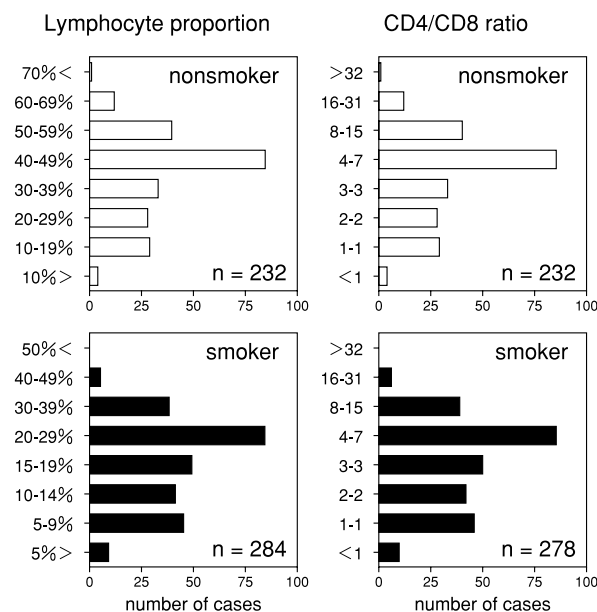
BAL所見は非喫煙者と喫煙者に分け、解析を行った。リンパ球比率とCD4/CD8比の非喫煙者と喫煙者別の分布をFigure 1に示す。非喫煙者232例のリンパ球比率

とCD4/CD8比の平均は44.0%と6.02で、喫煙者284例のリンパ球比率と278例のCD4/CD8比の平均は20.2%と4.95であり、非喫煙者は喫煙者に比較し、リンパ球比率とCD4/CD8比は有意に高値であった。病期0、病期1、病期2、病期3の非喫煙者群のリンパ球比率はそれぞれ36.8%、47.2%、51.0%、47.1%であり、病期0、病期1、病期2、病期3の非喫煙者群のCD4/CD8比の平均はそれぞれ4.77、7.24、5.88、4.40であった。病期0、病期1、病期2、病期3の喫煙者群のリンパ球比率はそれぞれ16.3%、22.0%、20.7%、17.1%であり、病期0、病期1、病期2、病期3の喫煙者群のCD4/CD8比の平均はそれぞれ5.29、4.93、4.76、4.31であった (Table 3)。

**Table 3. Lymphocyte proportions and CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid of sarcoidosis as classify radiographic stage**

Nonsmoker				
Stage	n	Lymphocyte	n	CD4/CD8
Stage 0	83	36.8 (14.7)	83	4.77 (3.44)
Stage 1	108	47.2 (17.1)*	108	7.24 (6.03)#
Stage 2	29	51.0 (11.4)*	29	5.88 (3.38)
Stage 3	12	47.1 (24.6)**	12	4.40 (2.96)
Total	232	44.0 (16.9)	232	6.02 (4.92)
Smoker				
Stage	n	Lymphocyte	n	CD4/CD8
Stage 0	67	16.3 (9.7)	64	5.29 (3.82)
Stage 1	148	22.0 (14.7)##	146	4.93 (3.66)
Stage 2	57	20.7 (11.7)	56	4.76 (3.41)
Stage 3	12	17.1 (19.3)	12	4.31 (2.96)
Total	284	20.2 (13.5)+	278	4.95 (3.72)++

Values are mean (SD). \* $p < 0.0001$  v.s. stage 0; \*\* $p < 0.05$  v.s. stage 0; # $p < 0.001$  v.s. stage 0; ## $p < 0.01$  v.s. stage 0; + $p < 0.0001$  v.s. nonsmoker; ++ $p < 0.005$  v.s. nonsmoker.



**Figure 1. Distribution of case number of lymphocyte proportion and CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage fluid of sarcoidosis, nonsmokers and smokers.**

大規模な研究での健常非喫煙者 (n=272) と健常喫煙者 (n=64) のBALのリンパ球比率の平均は10.69%と5.2%と報告されている<sup>1,2)</sup>。カットオフ値を非喫煙者では20%、25%、30%に、喫煙者では10%、15%、20%に設定し、解析を行った (Table 4)。非喫煙者ではカットオフ値を30%にした場合に全体では76.7%が陽性であり、病期0、病期1、病期2、病期3の非喫煙者群のリンパ球比率の陽性率はそれぞれ65.1%、80.6%、96.6%、75.0%であった。喫煙者ではカットオフ値を10%にした場合に全体では75.4%が陽性であり、病期0、病期1、病期2、病期3の喫煙者群のリンパ球比率の陽性率はそれぞれ70.1%、75.7%、84.2%、58.3%であった。リンパ球比率のカットオフ値は非喫煙者では30%、喫煙者では10%が妥当と考えられ、その場合、全体では76.0%が陽性で、病期0、

病期 1, 病期 2, 病期 3 ではそれぞれ 67.3%, 77.7%, 88.4%, 66.7% が陽性であった。

CD4/CD8比のカットオフ値は従来から報告されている 3.5 で解析を行った<sup>2, 5, 6)</sup> (Table 5)。非喫煙者では 63.4% が陽性で、喫煙者では 55.6% が陽性であり、全体では 59.1% が陽性であった。病期 0, 病期 1, 病期 2, 病期 3 の非喫煙者群の CD4/CD8比の陽性率はそれぞれ 44.6%, 75.9%, 75.9%, 50.0% で、病期 0, 病期

1, 病期 2, 病期 3 の喫煙者群の CD4/CD8比の陽性率はそれぞれ 55.2%, 58.1%, 56.1%, 25.0% であり、全体では病期 0, 病期 1, 病期 2, 病期 3 でそれぞれ 49.7%, 65.6%, 62.8%, 37.5% が陽性であった。

リンパ球比率と CD4/CD8比がともに陽性である割合は非喫煙者では 54.3% で、喫煙者では 47.5% であり、全体では 50.6% が陽性であった。病期 0, 病期 1, 病期 2, 病期 3 の非喫煙者群でリンパ球比率と CD4/CD8

**Table 4. Positive rates of BAL fluid lymphocytosis in sarcoidosis**

Nonsmoker				
Stage	n	Lym > 20%	Lym > 25%	Lym > 30%
Stage 0	83	72 (86.7)	63 (75.9)	54 (65.1)
Stage 1	108	97 (89.8)	93 (86.1)	87 (80.6)
Stage 2	29	29 (100)	29 (100)	28 (96.6)
Stage 3	12	10 (83.3)	9 (75.0)	9 (75.0)
Total	232	208 (89.7)	194 (83.6)	178 (76.7)
Smoker				
Stage	n	Lym > 10%	Lym > 15%	Lym > 20%
Stage 0	67	47 (70.1)	31 (46.3)	20 (29.9)
Stage 1	148	112 (75.7)	88 (59.5)	65 (43.9)
Stage 2	57	48 (84.2)	41 (71.9)	28 (49.1)
Stage 3	12	7 (58.3)	5 (41.7)	3 (25.0)
Total	284	214 (75.4)	165 (58.1)	116 (40.8)

The cutoff value sets at 20%, 25% or 30% in sarcoidosis nonsmokers and at 10%, 15% or 20% in sarcoidosis smokers. Values are positive cases (%). BAL; bronchoalveolar lavage and Lym; lymphocyte proportion.

**Table 5. Positive rates of lymphocytosis and CD4/CD8 ratios in BAL fluid of sarcoidosis according to radiographic stage**

Nonsmoker				
Stage	n	CD4/CD8 > 3.5	Lym > 30% and CD4/CD8 > 3.5	Lym > 30% and/or CD4/CD8 > 3.5
Stage 0	83	37 (44.6)	32 (38.6)	65 (78.3)
Stage 1	108	82 (75.9) <sup>#</sup>	67 (62.0) <sup>*</sup>	102 (94.4)
Stage 2	29	22 (75.9) <sup>**</sup>	22 (75.9) <sup>###</sup>	28 (96.6)
Stage 3	12	6 (50.0)	5 (41.7)	11 (91.7)
Total	232	147 (63.4)	126 (54.3)	206 (88.8)
Smoker				
Stage	n	CD4/CD8 > 3.5	Lym > 30% and CD4/CD8 > 3.5	Lym > 30% and/or CD4/CD8 > 3.5
Stage 0	67	37 (55.2) <sup>###</sup>	30 (44.8)	54 (80.6)
Stage 1	148	86 (58.1) <sup>###</sup>	74 (50.0)	125 (84.5)
Stage 2	57	32 (56.1) <sup>###</sup>	28 (49.1)	52 (91.2)
Stage 3	12	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (58.3)
Total	284	158 (55.6)	135 (47.5)	238 (83.8)

Values are positive cases (%). <sup>\*</sup>*p* < 0.05 v.s. stage 0; <sup>\*\*</sup>*p* < 0.01 v.s. stage 0; <sup>#</sup>*p* < 0.0001 v.s. stage 0; <sup>###</sup>*p* < 0.05 v.s. stage 3.

比がともに陽性である割合はそれぞれ38.6%, 62.0%, 75.9%, 41.6%で, 病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比がともに陽性の割合はそれぞれ44.8%, 50.0%, 49.1%, 25.0%であり, 全体では病期0, 病期1, 病期2, 病期3でそれぞれ41.3%, 55.1%, 58.1%, 33.3%が陽性であった。

リンパ球比率とCD4/CD8比の少なくとも1つが陽性である割合は非喫煙者では88.8%で, 喫煙者では83.8%であり, 全体では86.0%が陽性であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比が少なくとも1つが陽性である割合はそれぞれ78.3%, 94.4%, 96.6%, 91.7%で, 病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比の少なくとも1つが陽性の割合はそれぞれ80.6%, 84.5%, 91.2%, 58.3%であり, 全体では病期0, 病期1, 病期2, 病期3で79.3%, 88.7%, 93.0%, 75.0%が陽性であった。

どちらか1つが陽性である場合にBAL検査陽性として検討を行った。

**胸部X線病期ごとのガリウム・シンチグラフィー所見の解析**

516例の縦隔リンパ節への集積亢進が認められた割合は80.2%であり, 肺野への集積亢進が認められた割

合は12.0%であり, 少なくともどちらか一方に集積亢進が認められる割合は82.2%であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3で縦隔リンパ節への集積亢進が認められた割合はそれぞれ55.3%, 94.9%, 91.9%, 37.5%であり, 病期0, 病期1, 病期2, 病期3で肺野への集積亢進が認められた割合はそれぞれ2.7%, 6.6%, 36.0%, 41.7%であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3で少なくともどちらか一方に集積亢進が認められる割合はそれぞれ56.7%, 95.7%, 92.9%, 62.5%であった (Table 6)。

少なくともどちらか1つに集積亢進が認められる場合にガリウム・シンチグラフィー検査陽性として検討を行った。

**各種検査のスコアー化および胸部X線病期ごとの各種検査のスコアー値**

6つの検査項目についてサルコイドーシスに合致し, 陽性とした検査所見があった場合にはスコアーを1とし, 合致しない場合には0として解析を行った。516例でのスコアーの平均は3.53であり, 病期0, 病期1, 病期2, 病期3ではそれぞれ平均は2.67, 3.81, 4.22, 3.42であった (Table 7)。病期0では各種検査の合計スコアー値が極めて低かった。

**Table 6. Positive rates of high uptakes of intrathoracic regions in Gallium scintigraphy in sarcoidosis according to radiographic stage**

Stage	n	lymph nodes	lungs	lymph nodes and/or lungs
Stage 0	150	83 (55.3)*	4 (2.7)**	85 (56.7)*
Stage 1	256	243 (94.9)	17 (6.6)**	245 (95.7)
Stage 2	86	79 (91.9)	31 (36.0)	79 (91.9)
Stage 3	24	9 (37.5)*	10 (41.7)	15 (62.5)##+
Total	516	414 (80.2)	62 (12.0)	424 (82.2)

Lymph nodes and lungs show high uptakes in mediastinal lymph nodes and lung fields, respectively. Values are positive cases (%). \* $p < 0.0001$  v.s. Stage 1 or Stage 2; \*\* $p < 0.0001$  v.s. Stage 2 or Stage 3; # $p < 0.0001$  v.s. Stage 1; + $p < 0.0005$  v.s. Stage 2.

**Table 7. Scores of positive results in 6 examinations in sarcoidosis**

Stage	n	Score
Stage 0	150	2.67 (1.23)*#
Stage 1	256	3.81 (1.18)**
Stage 2	86	4.22 (1.23)##
Stage 3	24	3.42 (1.61)
Total	516	3.53 (1.21)

Semiquantitative scores are calculated by sum of 6 examination scores (positive result, 1 and negative result, 0). The examinations (positive results) are serum ACE (> 23.7 U/ml), lysozyme (> 11.5 µg/ml), IgG (> 1700 mg/dl), tuberculin test (< 10mm in greater diameter), BAL lymphocytosis (> 30% in nonsmokers and > 10% in smokers) and CD4/CD8 (> 3.5), and Ga scintigraph (high uptake of intrathoracic regions). Values are mean (SD). The positive results in BAL examination show high lymphocytosis and/or high CD4/CD8.

\* $p < 0.0001$  v.s. Stage 1 or Stage 2; \*\* $p < 0.05$  v.s. Stage 2 or Stage 3; # $p < 0.05$  v.s. Stage 3; ## $p < 0.005$  v.s. Stage 3.

## 考察

2006年に改訂された新しいサルコイドーシスの診断基準と診断の手引き<sup>9)</sup>では、“サルコイドーシスは原因不明の全身性（多臓器性）肉芽腫性疾患で、その病理像は類上皮細胞肉芽腫を特徴とする。”を基本概念とし、診断に際しての基本として“①非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認すること、②各臓器に特徴的な臨床所見を認めること、③サルコイドーシスに頻度の高い全身検査所見を認めることの3条件を中心に検討することが重要である。”としている。組織診断群には、①2つ以上の臓器に組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明された場合、②1つの臓器で組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明され、サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見がある場合、③1つの臓器で組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明され、全身反応を示す検査6項目中2項目以上陽性な場合が含まれる。臨床診断群は組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されていないが、2つ以上の臓器において“サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見”に相当する所見があり、且つ全身反応を示す検査所見が6項目中2項目以上を認めた場合とされている。

今回、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス516例（従来の診断基準で組織診断群）を用い、診断時の血清ACE、血清リゾチーム、血清IgG、ツ反、BAL、ガリウム・シンチグラフィーの陽性率を検討した結果、血清ACEが49.8%、血清リゾチームが51.7%、血清IgGが13.8%、ツ反が69.2%、BALが86.0%（リンパ球比率が76.0%で、CD4/CD8比が59.1%で陽性）、ガリウム・シンチグラフィーが82.2%で陽性であった。従来の報告<sup>10-12)</sup>とほぼ同様な結果であった。IgGはγグロブリンとほぼ同じ変動をすると考えられ、従来の報告でもγグロブリンの日本人サルコイドーシスにおける陽性率は低く<sup>12)</sup>、同様な結果であった。γグロブリンは自然消退例で低下し、遷延例では高値となるので、診断時には有用性は低い経過観察の上では重要なマーカーと考えられる。新しい診断基準に追加された血清カルシウム値に関しても日本人サルコイドーシスでは陽性率が3.7%と報告され<sup>12)</sup>、診断時における血清カルシウム値の陽性率を尿中カルシウム値とともに検討する必要がある。

両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を有する病期1と病期2では、血清ACEは病期1が56.6%で病期2が67.8%、血清リゾチームは病期1が59.3%で病期2が74.4%、血清IgGは病期1が11.7%で病期2が22.1%、ツ反は病期1が68.8%で病期2が77.4%、BALは病期1が88.7%（リンパ球比率が77.7%で、CD4/CD8比が65.6%で陽性）で病期2が93.0%（リンパ球比率が88.4%で、CD4/CD8比が62.8%で陽性）、ガリウム・シンチグラフィーは病期1が95.7%で病期2が92.9%で

陽性となった。6つの検査のスコアの平均は病期1では3.81であり、病期2では4.22であった。BHLを有する場合には、新しい診断基準では胸部CTのみでサルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見である縦隔リンパ節腫脹と肺門リンパ節腫脹の2つがほぼ全例で認められ、少なくとも2つのサルコイドーシス臓器病変を示唆する臨床所見である。血清ACEとツ反のどちらかが陽性である症例は病期1の256例中217例（84.8%）、病期2の86例中77例（89.5%）であり、BHLを有する症例ではACE、ツ反、胸部CTを行えば、342例中294例（86.0%）が臨床診断群となるため、非常に診断が容易である。今回検査した6項目で新しい診断基準にないリゾチームとIgGを除いた4項目の解析で、1項目も陽性にならなかったのは病期1では256例中2例（0.8%）、病期2では86例中2例（2.3%）であり、2項目未満の症例は11例（4.3%）と5例（5.8%）であった。BHLを有している場合には組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明しなくとも、342例中338例（98.8%）が臨床診断群になり、この4項目を行った場合には、342例中12例が新基準で臨床診断群となるだけで、BHLを検査所見の項目に入れた寄与度は3.5%にすぎない。日本におけるサルコイドーシスの特徴を今後も解析する上で診断時にサルコイドーシスに特徴的な種々の検査が充分行われることが望まれる。

病期0症例150例中137例（91%）は眼病変からサルコイドーシスが疑われ、精査が行われた。ほとんどが胸部CTでも縦隔リンパ節や肺門リンパ節腫大や肺野病変の認めない症例であり、生検で組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明しなければならない眼病変のみの症例であった。このような病期0の解析では、血清ACEが30.0%、血清リゾチームが24.0%、血清IgGが12.0%、ツ反が64.0%、BALが79.3%（リンパ球比率が67.3%でCD4/CD8比が49.7%で陽性）、ガリウム・シンチグラフィーが56.7%で陽性であり、6つの検査のスコアの平均は2.67であった。ツ反、BAL、ガリウム・シンチグラフィーが検査として病期0において50%以上の陽性率がある重要な検査であった。しかし、病期0では新しい診断基準で求められている少なくとも2臓器のサルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見の証明が難しい場合が多く、眼病変以外に肺組織またはリンパ節で組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明することがサルコイドーシスの診断のために極めて重要となる。当院においては組織学的に肺組織の類上皮細胞肉芽腫を証明するために経気管支肺生検（TBLB）は原則として右肺のS<sup>2</sup>b、S<sup>3</sup>a、S<sup>4</sup>a、S<sup>8</sup>a、S<sup>8</sup>bの五箇所から各2個計10個採取し、類上皮細胞性肉芽腫を少なくとも1箇所認めただ場合に組織学的に証明したと判断している<sup>13)</sup>。すべての病期に原則的にTBLBまたはVATS

を行い、肺生検が陽性となった症例は今回の516例中423例であった（そのほかの組織学的に類上皮細胞肉芽腫の証明は皮膚生検（38例）、筋生検（8例）、リンパ節生検（92例）、その他（12例）による（重複有り））。眼病変からサルコイドーシスが疑われる病期0の場合で、その他の臓器にも臨床的にサルコイドーシスによる病変が示唆されず、TBLBやリンパ節生検でも類上皮細胞肉芽腫が証明されない場合において、BAL所見陽性やガリウム・シンチグラフィで縦隔リンパ節や肺門リンパ節に集積亢進を認める場合であっても、これらの検査が全身反応を示す検査所見とされているため、臨床診断群とはならない。BAL検査でのリンパ球増加やCD4/CD8比の高値は肺野領域のサルコイドーシス病変を反映している検査であり、肺病変を示唆する検査所見である。ガリウム・シンチグラフィにおける縦隔リンパ節、肺門リンパ節や肺野の集積亢進はそれぞれの部位におけるサルコイドーシス病変を反映している所見である。今後、各臓器のサルコイドーシス病変の臨床的な評価と全身反応を示す検査所見の整合性をつける必要がある。

24症例の病期3の検査結果の解析では、血清ACEが37.5%、血清リゾチームが62.5%、血清IgGが16.7%、ツ反が87.5%、BALが75.0%（リンパ球比率が67.7%でCD4/CD8比が37.5%で陽性）、ガリウム・シンチグラフィが62.5%で陽性であった。BHLを有する病期1と病期2と比較し血清ACE、CD4/CD8比、ガリウム・シンチグラフィの陽性率が低かった。病期3における6つの検査のスコアの平均は3.42であった。新しい診断基準にないリゾチームとIgGを除いた4項目の解析では2項目未満が6例（25.0%）に認められた。眼病変の合併率は病期3では45.8%と低く、胸部CTで縦隔リンパ節腫大が明らかでない場合で且つ他臓器に病変が認められない場合で、サルコイドーシス肺病変のみが示唆される症例においてはTBLBで組織学的に肉芽腫を証明したとしてもサルコイドーシスと診断できないことは、今後の課題である。

以上、サルコイドーシスに特徴的な検査所見に関し、胸部X線病期ごとに解析を加え、新しい診断基準での問題点に関し、考察を加えた。

## 引用文献

- 1) 四十坊典晴, 永田 学, 明田克之, 他: 肺の炎症の免疫学的解析法. 臨床検査 2002; 46:909-918.
- 2) 本橋典久, 吾妻安良太: 気管支・肺胞洗浄液. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 170-174.
- 3) 佐藤滋樹: 気管支肺胞洗浄液検査. 日本臨牀 2002; 60: 1766-1771.
- 4) 四十坊典晴, 市村志保, 阿部庄作: 気管支肺胞洗浄液所見.

第3章 サルコイドーシスの診断 泉孝英編 サルコイドーシス. 新しい診断と治療のABC 3. 最新医学社, 大阪, 2002; 102-109.

- 5) 大原國俊, 山口恵子, 中嶋花子, 他: 気管支肺胞洗浄が追加されたサルコイドーシス臨床診断基準改定と眼サルコイドーシス診断. 日サ会誌 2003; 23:53-56.
- 6) Costabel U, Guzman J, Drent M: Diagnostic approach to sarcoidosis. Eur Respir Mono 2005; 10:259-264.
- 7) 平賀洋明: サルコイドーシス分科会報告. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 昭和63年度研究報告書, 1989; 13-16.
- 8) 厚生省びまん性肺疾患調査研究班: サルコイドーシス. 難病の診断と治療指針. 厚生省保険医療局疾病対策課監修 1997; 62-71.
- 9) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006要約. 日サ会誌 2006; 26:77-82.
- 10) 阿部庄作, 平賀洋明: 生化学・免疫検査. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 東京, 2006; 155-159.
- 11) Tomita H, Sato S, Matsuda R, et al: Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. Lung 1999; 177:161-167.
- 12) 岳中耐夫: 血液検査所見. 第3章 サルコイドーシスの診断 泉孝英編 サルコイドーシス. 新しい診断と治療のABC 3. 最新医学社, 大阪, 2002; 92-99.
- 13) 大道光秀: サルコイドーシスの生検による診断. 日本臨牀 2002; 809:1759-1765.

