

2004年サルコイドーシス疫学調査

森本泰介¹⁾, 吾妻安良太^{1)**}, 阿部信二¹⁾, 白杵二郎¹⁾, 工藤翔二¹⁾, 杉崎勝教^{2)***}, 折津 愈^{3)***}, 貫和敏博^{4)*}

目的 2004年のサルコイドーシス全国疫学調査を施行し、過去の全国調査と比較して報告する。

方法 2004年1月～12月に日本においてサルコイドーシスと診断された患者のなかで、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明されたサルコイドーシス1,027例を解析対象とした。日本全人口の79.4%にあたる34都道府県の臨床調査個人票を厚生労働省と各自治体より入手した。

結果 性別は男性364名(35.4%), 女性663名(64.6%), 罹患率は1.01/100,000人, 男0.73人, 女1.28人であった。発症年齢は全体と女性では2峰性に分布し、全体では第一ピークが25～34歳, 第二ピークが60～64歳に認められた。男性の罹患率のピークは20～34歳, 女性の第二ピークは50～60歳代で第一ピークよりも高値であった。自覚症状では視力障害が最も多く, 眼症状は309例, 呼吸器症状は364例で認められた。眼所見, 皮膚所見, 心臓検査異常はそれぞれ54.8%, 35.4%, 23.0%に認められた。臓器所見が一ヶ所だけであったものは184例, 843例は2臓器以上に所見が認められた。結節性紅斑と神経所見は女性にやや多く, 眼所見, 皮膚所見, 筋所見は女性で有意に多く認められた。高カルシウム血症は男性で有意に多く認められた。

結語 罹患率は世界的に見ると高いものではなかったが, 過去の報告と比較して女性の比率は増加していた。眼所見, 皮膚所見, 心臓検査異常は過去の報告と比べると増加していた。

[日サ会誌 2007; 27: 00-00]

Epidemiology of Sarcoidosis in Japan

Taisuke Morimoto¹⁾, Arata Azuma, Shinji Abe, Jiro Usuki, Shoji Kudoh, Katsunori Sugisaki²⁾, Masaru Oritsu³⁾, and Toshihiro Nukiwa⁴⁾

AIM To analyze the results of the 2004 nationwide epidemiological survey of sarcoidosis in comparison with previous surveys in Japan.

METHODS The subjects of study were the 1,027 histologically-proven sarcoidosis cases newly reported to 34 prefectural offices during 2004. These offices oversaw 79.4% of the entire Japanese population in that year.

RESULTS The study population consisted of 364 males and 663 females. Overall the incidence rate per 100,000 inhabitants was 1.01: 0.73 in males and 1.28 in females. The age-specific incidence rate displayed a bimodal pattern overall and for females. As a whole, the first peak was at 25-34 years of age, and the second peak was at 60-64 years. In males, the incidence rates showed a peak at 20-34 years old. In females, the second peak at 50-60 years was higher than the first younger peak. Visual disturbance is the most frequent symptom. Ocular symptoms were found in 309 cases and pulmonary symptoms in 364 cases. The cases of abnormality in eye, skin and cardiac laboratory findings were 54.8%, 35.4% and 23.0%, respectively. 184 cases had single organ involvement, mostly limited to the thorax, while 843 patients had multiple organ involvement. In females, the frequencies of abnormal findings in eye, skin and muscle are significantly higher. Erythema nodosum and nervous system abnormality were slightly more frequent in females. Hypercalcemia was significantly higher in males.

CONCLUSION The incidence rate of sarcoidosis was low, as has been shown in past reports in Japan, though the female/male incidence ratio has increased. The frequency of eye and skin involvement and abnormalities found through cardiac laboratory findings was higher in comparison with previous surveys in Japan.

[JJSOG 2007; 27: 0-00]

1) 日本医科大学呼吸器感染腫瘍内科

2) 国立病院機構西別府病院内科

3) 日本赤十字社医療センター呼吸器内科

4) 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

*** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

1) Department of Pulmonary Medicine (Divisions of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases, and Oncology), Nippon Medical School

2) Department of Internal Medicine, Nishibeppu National Hospital

3) Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

4) Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

はじめに

日本のサルコイドーシス（サ症）は欧米各国に比べ発生率、有病率が低く、比較的軽症者が多いといわれている。サ症の日本における全国疫学調査は1991年より施行されておらず、その最近の実態は良く知られていないために本調査で最近の特徴を調べることが目的である。

対象と方法

日本ではサ症は1974年から厚生労働省により“難病”に指定されており、診断基準を満たし所定の診断書（臨床調査個人票）を提出し認められれば、医療費を各自治体と国から一部負担してもらえるようになっている。本研究はこの臨床調査個人票を用いて行われた。

2004年1月～12月に日本においてサ症として“難病”認定された患者で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された新規発症患者を解析対象とした。今回はそれら患者の臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。臨床調査個人票は個人が特定されるデータが消去された形で我々に与えられた。サ症の世界的な臨床診断基準がないため、国際比較の観点からも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された例を用いた。

結果

2004年1月～12月にサ症として“難病”認定された患者のうち、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されたサ症新規発症患者1,027名（組織診断群）が解析対象となった。我々は生検がサ症として一致する症例のみ

を対象とした。我々は日本全人口12,768.7万人中、10,140.4万人分（79.4%）にあたる34都道府県の臨床調査個人票を入手することができた。2004年新規登録サ症患者は1679名で、さらにそのうち臨床症状があり、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明され組織診断により確定診断がなされたものは1,027例（61.2%）であった。生検でサ症が証明されなかった652名は除外された。

罹患率は1.01/100,000人（男0.73人、女1.28人）であった。人種は99.6%（779/782）が日本人であった。性別は男性364名（35.4%）、女性663名（64.6%）であった。

発症年齢は2峰性に分布し、第一ピークが25～34歳、第二ピークが60歳代に認められた。第一ピークと第二ピークの頻度はほぼ同じであった（Figure 1）。男性のピークは20～34歳、女性のピークは第一ピークが25～39歳、第二ピークが60～64歳で第二ピークは第一ピークの約2倍の頻度であった（Figure 2）。

家族にサ症の患者がいるものは18例（18/992, 1.8%）であった。発見動機は健康診断による発見が281名（28.0%）、自覚症状により病院受診したものが566名（56.5%）、他疾患で通院中に発見されたものが143名（14.3%）であった。男女別では女性で自覚症状による発見者が多く認められた（45.1% vs 62.8%）。診断時の有自覚症状率は73.9%で、女性に多く認められた（65.1% vs 78.8%, $p < 0.0001$ ）。自覚症状では視力障害が最も多く、全体の28.8%で認められた。その他はTable 1に示す。視力障害のみ女性で有意に多く認められた（20.7% vs 33.2%, $p < 0.0001$ ）。

初診時罹患病変はTable 2に示す。

Table 1. Characteristics of symptom at diagnosis

視力障害	288	(28.8%)
咳嗽	183	(18.3%)
息切れ	124	(12.4%)
皮膚	96	(9.6%)
倦怠感	66	(6.6%)
発熱	61	(6.1%)
胸痛	41	(4.1%)
神経・筋	34	(3.4%)
眼 (視力障害を除く)	21	(2.1%)
胸部 (咳嗽, 息切れ, 胸痛をのぞく)	16	(1.6%)
関節痛	15	(1.5%)
リンパ節腫脹	12	(1.2%)
体重減少	8	(0.8%)

Table 2. Percentage of patients with BHL, eyes, lung field and skin involvement

胸郭	86.1%	(853/991)
※BHL	75.8%	(766/1,011)
※肺	46.9%	(466/993)
眼	54.8%	(546/996)
皮膚	35.4%	(358/1,011)
心臓	23.0%	(224/976)
リンパ節	15.2%	(151/996)
神経	7.2%	(71/993)
肝臓	5.6%	(56/995)
筋肉	4.2%	(42/993)
腎臓	3.7%	(36/974)
耳下腺	3.1%	(31/994)
消化管	1.6%	(14/891)
骨	0.7%	(7/961)

胸部画像所見異常は86.3% (871/1,009) で認められた。肺門部リンパ節腫脹は75.8% (766/1,011) であった。肺野異常影は46.9% (466/993) に認めた。肺野びまん性陰影は44.0% (441/1,003)、肺線維症は8.3%

(81/972) に認めた。肺機能低下は16.6% (104/627)、拘束性障害は9.0% (45/502) に認めた。chest radiographic stagingではTable 3のとおりである。肺野のびまん性陰影は男女に有意差を認めた。

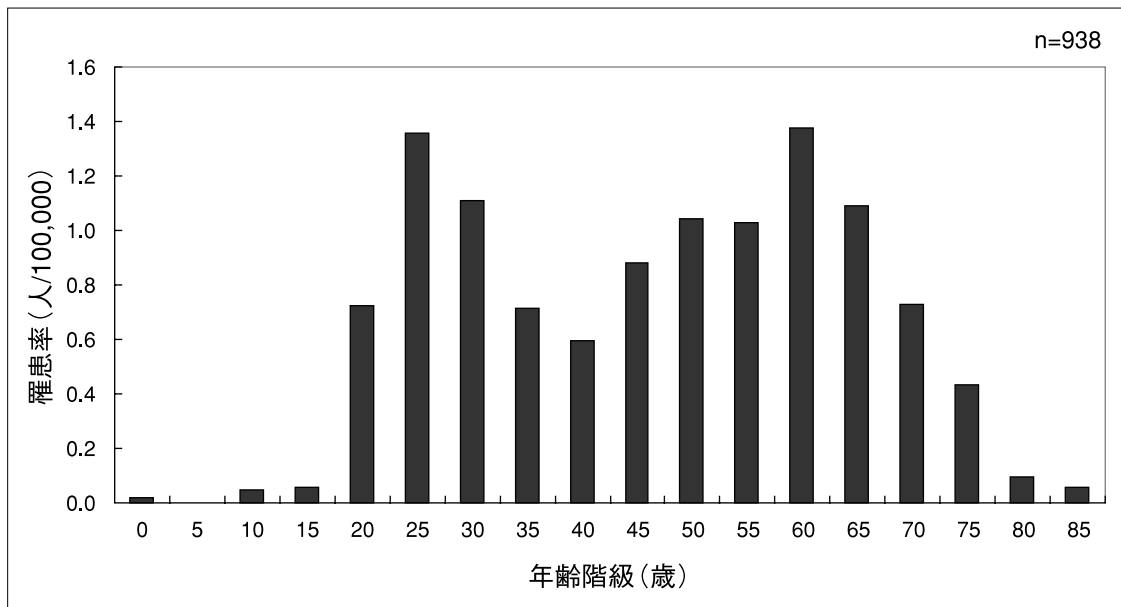


Figure 1. Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis.

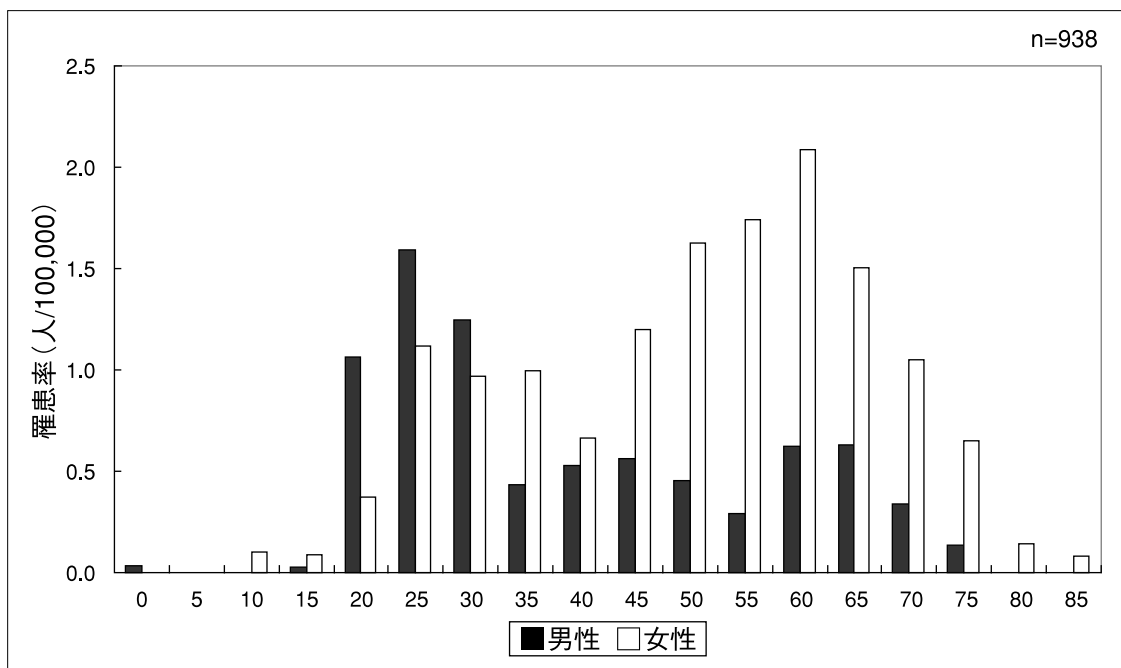


Figure 2. Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis and sex. The percentages of male and female are shown separately. ■ : male, □ : female.

Table 3. Characteristics of lung involvement

	全体	男	女	p Value
肺門リンパ節腫脹	75.8% (766/1,011)	75.1% (271/361)	76.2% (495/650)	NS
肺野びまん性陰影	44.0% (441/1,003)	55.3% (197/356)	37.7% (244/647)	<0.0001
肺線維症	8.3% (81/972)	8.5% (29/343)	8.3% (52/629)	NS
胸部画像上異常	86.3% (863/1,009)			
肺野異常	46.9% (466/993)			
肺機能低下	16.6% (104/627)	13.0% (30/231)	18.7% (74/396)	NS
拘束性障害	9.0% (45/502)			
胸部画像分類		男 (n=341)	女 (n=623)	n=964
0	141 (14.6%)	44 (12.9%)	97 (15.6%)	
I	394 (40.9%)	110 (32.3%)	284 (45.6%)	
II	274 (28.4%)	125 (36.7%)	149 (23.9%)	
III	75 (8.2%)	33 (9.7%)	42 (6.7%)	
IV	80 (8.3%)	29 (8.5%)	51 (8.2%)	

Table 4. Characteristics of laboratory findings at diagnosis

	全体	男	女	p Value
ツ反陰性	73.1% (449/614)	71.2% (161/226)	74.2% (288/388)	NS
ACE上昇	51.9% (509/981)	51.6% (182/353)	52.1% (327/628)	NS
γグロブリン上昇	21.4% (147/686)	16.4% (40/244)	24.2% (107/442)	0.0169
高Ca血症	7.4% (62/842)	10.8% (32/297)	5.5% (30/545)	0.0051
高Ca尿症	6.4% (19/298)	6.7% (8/119)	6.1% (11/179)	NS
Gaシンチ集積	87.6% (495/565)	85.2% (173/203)	89.0% (322/362)	NS
BALF異常	81.2% (433/533)	79.7% (165/207)	82.2% (268/326)	NS
血清リゾチーム高値	58.4% (276/473)	59.0% (108/183)	58.0% (168/290)	NS

眼所見異常は54.8% (546/996), 心臓検査異常は23.0% (224/976), 皮膚所見異常は35.4% (358/1,011)であった。

検査所見は, Gaシンチ集積87.6% (495/565), BALF異常81.2% (433/533), ツ反陰性73.1% (449/614), 血清リゾチーム高値58.4% (276/473), ACE上昇51.9% (509/981), γグロブリン上昇21.4% (147/686), 高Ca血症7.4% (62/842), 高Ca尿症6.4% (19/298)であった。(Table 4) 高Ca血症には男女で有意差を認めた。

治療(6ヵ月以内の予定も含む)は, ステロイド治療が行われたか予定があるものは31.5% (309/980), その内効果があったもの67.1% (172/256), 無かったもの1.2% (3/256), 不明31.6% (81/256)であった。ステロイドパルス療法施行されているものは2.3% (21/927)で, 効果は有効94.7% (18/19), 無効5.3% (1/19)であった。

免疫抑制剤が使用されていたものは1.2% (11/925)であった。

考察

サ症の罹患臓器, 罹患率, 重症度などの臨床像は地域や人種により様々である。そのため疫学調査が必要と考えられているが近年の大規模な調査報告は少ない。

日本において全国調査は今まで1960年第1回~1991年第8回まで行われている。罹患率は1.01/100,000であった。日本の今までの報告では組織診断群のみではないが1984年0.3~1.3, 1991年0.7であった。男女比は組織診断率67.3%の1972年の報告, 61.0%の1984年の報告ではともに男1.2, 女1.4という報告がある。組織診断群のみの本研究(男0.73人, 女1.28人)と比較すると男性はほぼ不変, 女性が増加したと推測される。罹患率はスウェーデンの19.0, 北欧諸国の12.0などと比べると今までの報告どおり日本ではまだ低値であった¹⁾。

日本では徐々に女性比率が増加しており今回の調査では男性の1.82倍となっていた。日本における今までの男女比は1960-1964:0.97, 1965-1969:1.16,

1972 : 1.13, 1973 - 77 : 1.14, 1984 : 1.53, 1991 : 1.70で、今回は1.82と徐々に女性の比率が高くなってきている。世界の多くの研究が女性に少し高い発生率を示している。アメリカにおいても以前の報告では罹患率男性5.9, 女性6.3という報告がある²⁾。しかしACCESS STUDYでは1 : 1.7と女性の比率が高くなってきている³⁾。

発症年齢の分布は世界的には年齢40歳以下の成人に目立ち、スカンジナビア諸国と日本では、50歳以上の女性に発生率の第二ピークがあるとされている⁴⁾。この研究では発症年齢は2峰性に分布し、第一ピークが25~34歳、第二ピークが60歳代に認められ第二ピークのほうが大きかった。男性ではピークは20~34歳のみであったが、女性では2峰性になり、ピークは50歳代と60歳代の第二ピークの方が25~39歳の第一ピークよりも高くなっていった。日本における女性の年齢分布の2峰性は以前から報告されている。1972年は第一ピークのほうが高かったが、1984年は第二ピークの方がわずかに高くなり、本研究では第二ピークの方が約2倍まで達しており、日本においては50歳以上の女性で罹患率が増えていると言える。いくつかの報告では50歳以上の女性に第二ピークを認める2峰性分布を示したと報告している^{2,5,6)}。

年々健診発見者比率は減少しており、自覚症状により発見されるものの比率が増加している。health checkにより発見される率は1960 - 1964 : 50.1%, 1965 - 1969 : 50.3%, 1972 : 45.2%, 1973 - 77 : 47.8%, 1984 : 34.9%, 1991 : 29.8%, 2004 : 28.0%と年々減少してきている。それに対して自覚症状による受診が1960 - 1964 : 43.0%, 1965 - 1969 : 35.2%, 1972 : 40.7%, 1973 - 77 : 46.4%, 1984 : 59.3%, 1991 :

64.0%, 2004 : 56.5%と増加してきている。

初診時の自覚症状はTable 1に示す。日本では以前から初診時の眼症状が24.8~38.9%と非常に多いと報告されている。その他では呼吸器症状、皮膚症状が眼症状について多く認められた。皮膚症状は6.8~16.0%と報告されている。女性のほうが自覚症状を有している率が高かった(78.8% vs 65.1%)。

罹患病変はTable 2に示す。他国と同じように胸部が最も罹患率が高かった。肺野のびまん性陰影は有意に男性に多く認められた(55.3%, 37.7%, $p < 0.0001$)。今までの報告でも高値と述べられていたように眼病変の罹患率が高かった。今までの本邦の全国調査でも26.5%~50.2%と高値を示していた。ACCESS STUDYでは眼病変は12%と報告されているように眼病変の有病率の高さは日本における特徴の一つと考えられる。眼所見は有意に女性に多く認められ(60.6%, 43.9%, $p < 0.0001$)、ぶどう膜炎(46.2%, 30.4%, $p < 0.0001$)、視力障害(23.7%, 23.7%, $p = 0.0009$)が女性に多く認められた。

また皮膚病変も35.4%と高率であった。今までの本邦の全国調査では皮膚病変は6.8~16.0%と報告されていた。ACCESS STUDYの24%, ATS/ERS/WASOGによるStatementの25%と比べると本研究のデータは高値であった。皮膚所見は女性に有意に多く認められ(41.1%, 25.0%, $p < 0.0001$)、詳細な項目では皮膚結節(23.1%, 14.2%, $p = 0.0009$)、皮下結節(15.1%, 6.6%, $p < 0.0001$)で有意であった。結節性紅斑の頻度は今までの報告どおり6.2%と低かった。結節性紅斑はヨーロッパ人に多く、日本人や黒人には少ないと言われている⁴⁾。罹患病変の過去の報告との比較をFigure 3に示す。

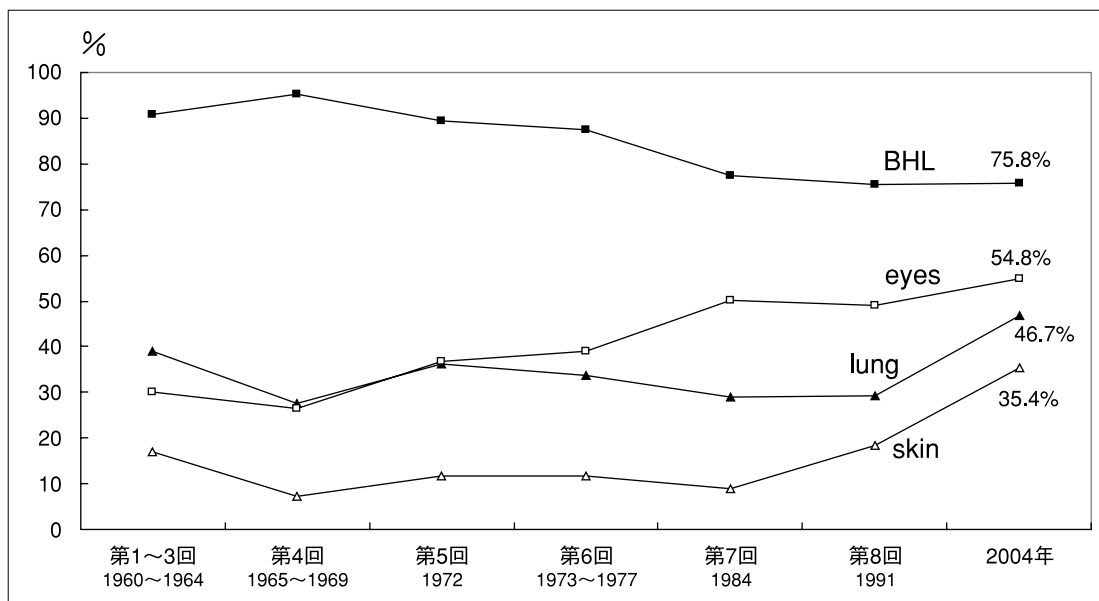


Figure 3. Comparison of previous national epidemiological survey of sarcoidosis in Japan.

治療に関しては記載日より6ヵ月先の予定まで含んでいるので今回用いた調査票では正確な投与数は不明である。ステロイド投与症例では反応不明を除くと172/175 (98.3%)で反応が認められた。ステロイドパルス療法では18/19 (94.7%)で効果が認められた。ステロイドはほとんどの症例は40mg以下であった。

結語

サ症は人種によりさまざまな臨床像をとるといわれる。今回の研究でも海外の報告と比べると様々な面で相異が認められた。以前の日本における疫学調査と比べても変化しているポイントが認められた。2004年臨床調査個人票データベースを基盤とした全国サ症患者の実態調査結果(組織診断群)を報告した。

引用文献

- 1) Yamaguchi T: Epidemiology and racial differences of sarcoidosis. *Respir Med* 2003; 3:1-8.
- 2) Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT: The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123:840-845.
- 3) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, Depalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
- 4) Statement on sarcoidosis. The Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-755.
- 5) Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B: Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:29-32.
- 6) Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, Aoki K: Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis* 1989; 6:138-146.