

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

四十坊典晴¹⁾, 山口哲生²⁾

【要旨】

サルコイドーシスは同時性あるいは異時性に全身の諸臓器（多臓器性）に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める原因不明の疾患であり、その臨床経過はいずれの臓器病変においても自然軽快、増悪があり、多様である。2015年1月から新たに難病法が施行され、指定難病であるサルコイドーシスの診断基準が刷新された。サルコイドーシスの診断は従来どおり、組織診断群と臨床診断群に分け診断基準に則って診断することとした。また、厚生労働省による難病対策の改革に向けた取り組みにより、指定難病では重症度分類を加味した認定基準が義務付けられたため、新たなサルコイドーシスの重症度分類を作成した。

〔日サ会誌 2015; 35: 3-8〕

キーワード：サルコイドーシス，診断基準，重症度分類

Diagnosis Criteria and Classification of Disease Severity for Sarcoidosis in Japan

Noriharu Shijubo¹⁾, Tetsuo Yamaguchi²⁾

Keywords: sarcoidosis, diagnosis criteria, classification of disease severity

診断基準の改訂に関して

サルコイドーシスは組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ他疾患の除外ができてはじめて「組織診断群」として確定診断されることになるが、組織生検を得ることができない場合のために「臨床診断群」を規定してきた¹⁾。本症は医療費の助成対象となる特定疾患であり、助成の基準を明確にするためにも明確な「臨床診断群」の規定をつくる必要があると、厚労省の診断基準が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⁾。2006年には学会の診断基準²⁾が改訂されたが、厚労省（特定疾患）の診断基準は変更されることがないまま使用されていた。日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と厚労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再度の改訂を企画したのが2013年であり、重症度分類と合わせて、2015年1月に新しい診断基準を確定することができた。2015年1月から新たに難病法が施行され、指定難病であるサルコイドーシスの診断基準も以下のように刷新された³⁾。

組織診断群と臨床診断群に関して

今回の改訂で組織診断群に関しては、ATS/ERS/WASOGのサルコイドーシスに関する合同ステートメン

ト⁴⁾に則って、類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ、他の肉芽腫性疾患の除外ができることとし、さらに、全身性疾患であるので、特徴的な検査所見および全身の臓器病変が十分検討されていることを付け加えた。

ATS/ERS/WASOGのサルコイドーシスに関する合同ステートメントでは、胸部写真での病期Ⅰと病期Ⅱでは臨床および／または画像所見だけでも、組織所見が得られない場合でもサルコイドーシスの診断は確定的とし、さらに、発熱、結節性紅斑および両側肺門リンパ節腫脹の古典的なLöfgren症候群を呈する患者では病変が急速に自然軽快すれば、生検による組織学的な証明は必要としないとしている。

わが国においては、眼病変と心臓病変に関してサルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見として検討がなされ、診断の手引きが作成、改訂されている¹⁻³⁾。眼と心臓は組織学的証明が非常に難しい臓器である。また、特徴的な呼吸器病変である両側肺門リンパ節腫脹と気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影は臨床診断可能な病変である。今回の改訂で、「呼吸器病変、眼病変、心臓病変の3臓器のうちの2臓器でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があり、かつ特徴的検査所見5項目中2項目が陽性の場合」に臨床診断群として認め

1) JR札幌病院 呼吸器内科

2) JR東京総合病院 呼吸器内科

著者連絡先：四十坊典晴（しじゅうぼう のりはる）
〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1丁目
JR札幌病院 呼吸器内科
E-mail : n-sijubo@jrhokkaido.co.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

2) Department of Respiratory Medicine, Tokyo General Hospital of Japan East Railway Company

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

ることとした。

特徴的な検査所見に関して

サルコイドーシスの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，⁶⁷Gallium citrateシンチグラフィ（以下，Ga-67 citrateシンチグラフィ），MRI，¹⁸Fluorine fluorodeoxyglucose PET（以下，F-18 FDG PET）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，心内膜，心筋生検など），鑑別診断に重要な各種検査〔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，アンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE），可溶性インターロイキン2受容体（sIL-2R），KL-6など〕，ツベルクリン反応（ツ反），気管支肺胞洗浄など〕がある。その他，鑑別診断のために結核菌検査，真菌検査も必要な検査である。診断基準における特徴的な検査として，5項目（①両側肺門リンパ節腫脹，②血清ACE活性高値または血清リゾチーム値高値，③血清sIL-2R高値，④Ga-67 citrateシンチグラフィまたはF-18 FDG PETにおける著明な集積所見，⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇またはCD4/CD8比が3.5を超える上昇）を採用した。いずれもサルコイドーシスにおいて陽性率が高いことが報告されている⁵⁻⁹⁾。この臨床診断群の診断基準で本症をどの程度正しく診断しているかについては，現在のところエビデンスは無い。

各臓器病変に関して

各臓器病変に関しては，呼吸器病変，眼病変，心臓病変，皮膚病変，その他の臓器病変で構成されている。皮膚病変は肉芽腫の証明が診断のためには必須となっており，その他の臓器病変は悪性腫瘍等の鑑別が必要であり，その他の臓器病変が前面にでている場合には積極的に生検を行って組織診断とすべきであるという意図もある。また，他の臓器病変は，組織学的な証明がない限り，診断基準を満たさないが，診断の契機として，重要な所見であるので解説に加えた。

重症度分類に関して

厚生労働省による難病対策の改革に向けた取り組みにより，平成26年10月21日に告示された難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づき，現行の56疾病の難病から約300疾病を指定難病とし，重症度分類を加味した認定基準がすべての指定難病に義務付けられた。重症度分類は「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を疾病の特性に応じて，医学的な観点から反映して定めることとなった。日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班が中心となり，重症度分類は作成され，罹患臓器数，治療の必要性の有無（全身ステロイド治療，全身免疫抑制剤治療），

サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度の3項目によるスコアで重症度分類を判定することとした。

また，本研究の費用の一部は厚生労働省難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」の援助をうけた。

サルコイドーシス診断基準改定委員会の構成

1. 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会

四十坊典晴，山口哲生，吾妻安良太，宮崎英士，長井苑子，鈴木栄一，森本紳一郎，石原麻美，岡本祐之，西山和利，杉山幸比古，工藤翔二，西村正治，本間栄

2. 厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 本間栄

研究分担者 西村正治

研究協力者 山口哲生，四十坊典晴，山口悦郎

3. 専門部会

1) 呼吸器部会（日本呼吸器学会びまん性肺疾患部会）
吾妻安良太，井上義一，鈴木栄一，本間栄，長井苑子，山口哲生，杉山幸比古

2) 循環器部会（日本循環器学会）森本紳一郎，寺崎文生，磯部光章

3) 眼科部会（日本眼科学会）石原麻美，後藤浩

4) 皮膚科部会（日本皮膚科学会）岡本祐之，伊崎誠一

5) 神経・筋部会（日本神経学会）西山和利

引用文献

- 1) 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; 62-5.
- 2) 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. 2007; 27: 89-102.
- 3) 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班：サルコイドーシス。難病指定医テキスト 厚生労働省健康局疾病対策課監修 2015年
- 4) ATS/ERS/WASOG: Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 736-55.
- 5) 四十坊典晴，市村志保，伊藤峰幸，他。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。日サ会誌. 2007; 27: 29-35.
- 6) Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. Chest. 2010; 137: 1391-7.
- 7) 村上康司，玉田 勉，奈良正之，他。診断基準改訂前後のサルコイドーシスの臨床的特徴と予後予測因子としてのsIL-2R変化率の検討。日サ会誌. 2013; 33 : 83-89.
- 8) Tomita H, Sato S, Matsuda R, et al. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. Lung. 1999; 177: 161-7.
- 9) Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. Eur Respir Mon. 2005; 32: 259-64.

A. 診断基準

【組織診断群】

全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できているもの。

特徴的な検査所見 (Table 1) および全身の臓器病変を十分検討することが必要である。

Table 1. 特徴的な検査所見

①両側肺門リンパ節腫脹
②血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値または血清リゾチーム値高値
③血清可溶性インターロイキン-2受容体 (sIL-2R) 高値
④Ga-67 citrateシンチグラフィまたはF-18 FDG PETにおける著明な集積所見
⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇, CD4/CD8比が3.5を超える上昇

【臨床診断群】

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見 (Table 2, 3, 4) を認め、かつ、特徴的な検査所見 (Table 1) の5項目中2項目以上が陽性のもの。

特徴的な検査所見5項目中2項目以上陽性の場合に陽性とする。

付記

1. 皮膚は生検を施行しやすい臓器であり、皮膚に病変が認められる場合には、診断のためには積極的に生検を行なうことが望まれる。微小な皮膚病変は皮膚科専門医でないと発見が困難なことがある。
2. 神経系をはじめとする他の臓器において、本症を疑う病変はあるが生検が得難い場合がある。このような場合にも、診断確定のためには全身の診察、諸検査を行って組織診断をえるように努めることが望まれる。
3. 臨床診断群においては類似の臨床所見を呈する他疾患を十分に鑑別することが重要である。

サルコイドーシスの診断手順

サルコイドーシスは以下のFigure 1に従って診断されることを想定している。

サルコイドーシスは、自覚症状がなく検診で発見される病態から、多彩な諸臓器症状や全身症状を呈する病態まで幅広い臨床症状を呈することが知られている。しか

し、本邦では、呼吸器科、眼科、循環器科領域の症状を訴えることが多いので、上記臓器のいずれかの当該臓器の各種検査で、臓器病変を強く示唆する臨床所見を確認することにより、サルコイドーシスに特徴的な検査を実施し、診断する場合がある。また、上記以外の臓器病変の異常を認め、生検等で組織学的に乾酪壊死を伴わない

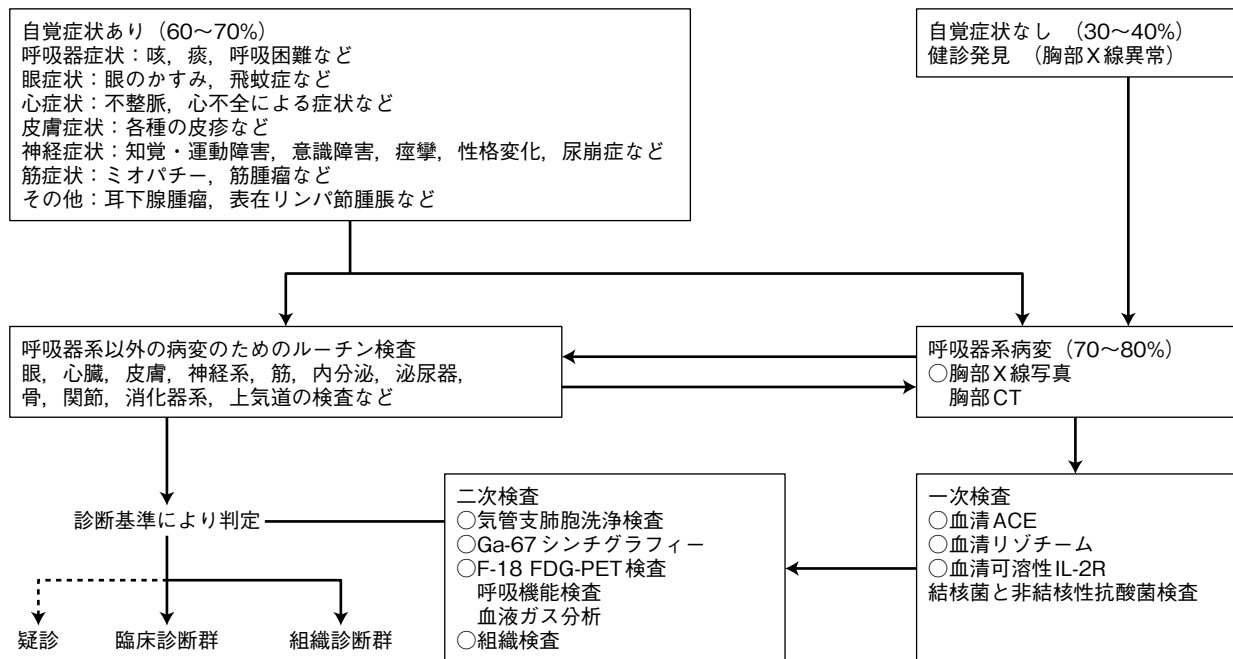


Figure 1. サルコイドーシス診断のアルゴリズム

類上皮細胞肉芽腫が証明されたことにより、サルコイドーシスを考え、全身検索と特徴的な検査の実施によりサルコイドーシスが診断される場合がある。どちらの場合もできる限り組織診断を加え、十分に除外診断を行うことが重要である。

B. 各種臓器におけるサルコイドーシスを示唆する臨床所見

呼吸器系、眼、心臓、皮膚およびそれ以外の臓器におけるサルコイドーシスに特徴的な臨床所見およびサルコイドーシスの関連病態に伴う臓器病変を以下に示す。

サルコイドーシスの診断には基本的に組織学的診断が必要であるが、呼吸器系病変、眼病変および心臓病変に関しては組織学的証明がない場合でも、臓器別のサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見の基準を満たせば、“臓器病変あり”とみなす。

1. 呼吸器系病変の臨床所見

呼吸器系病変は肺野領域の病変（胞隔炎）および気管支血管周囲の病変、肺門および縦隔リンパ節病変、気管・気管支内の病変、胸膜病変を含む。

呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見

1) または2) がある場合、呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見とする。

Table 2. 呼吸器所見

1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL)
2) CT/HRCT画像で気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影。リンパ路に沿った分布を反映した多発粒状影とは小葉中心性にも、小葉辺縁性（リンパ路のある胸膜、小葉間隔壁、気管支動脈に接して）にも分布する多発粒状影である。

2. 眼病変の臨床所見

眼所見の6項目中2項目以上を有する場合、眼病変を強く示唆する臨床所見とする。

Table 3. 眼所見

1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎（豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節）
2) 隅角結節または TENT 状周辺虹彩前癒着
3) 塊状硝子体混濁（雪玉状、数珠状）
4) 網膜血管周囲炎（主に静脈）および血管周囲結節
5) 多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

参考となる眼病変：角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、眼瞼腫脹、顔面神経麻痺

3. 心臓病変の臨床所見

心臓所見（徴候）は主徴候と副徴候に分けられ、以下の1) または2) のいずれかを満たす場合、心臓病変を強く示唆する臨床所見とする。

- 1) 主徴候5項目中2項目以上が陽性的の場合。
- 2) 主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目

以上が陽性的の場合。

Table 4. 心臓所見

1) 主徴候
a) 高度房室ブロック（完全房室ブロックを含む）または持続性心室頻拍
b) 心室中隔基部の非薄化または心室壁の形態異常（心室瘤、心室中隔基部以外の非薄化、心室壁肥厚）
c) 左室収縮不全（左室駆出率50%未満）または局所的な心室壁運動異常
d) Ga-67 citrate シンチグラフィまたは F-18 FDG PET での心臓への異常集積
e) Gadolinium 造影 MRI における心筋の遅延造影所見
2) 副徴候
a) 心電図で心室性不整脈（非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮）、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見
b) 心筋血流シンチグラムにおける局所欠損
c) 心内膜心筋生検：単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈検査（冠動脈造影、冠動脈 CT あるいは心臓 MRI）を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心臓病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
- 3) 心臓限局性サルコイドーシスが存在する。
- 4) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心内膜心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。従って、複数のサンプルを採取することが望ましい。
- 5) F-18 FDG PET は、非特異的（生理的）に心筋に集積することがあるので撮像条件に注意が必要である。

4. 皮膚病変の臨床所見

Table 5. 皮膚所見

①皮膚サルコイド（特異的病変）
i 結節型
ii 局面型
iii びまん浸潤型
iv 皮下型
v その他（苔癬様型、結節性紅斑様、魚鱗癬型、その他のまれな病変）
②瘰癧浸潤 (皮膚病変を強く示唆する臨床所見として肉芽腫の組織学的証明が必要)

付記

肉芽腫のみられない非特異的病変として結節性紅斑を伴うことがあるが本邦ではまれである。

5. 呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見

呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器におけるサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見にはCT, MRI, 超音波, 各種内視鏡, Ga-67 citrateシンチグラムやF-18 FDG PETなどの画像所見が含まれる。呼吸器系, 眼, 心臓, 皮膚以外の臓器においてサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を確定する際は, 全身のいずれかの臓器において類上皮細胞肉芽腫の証明を必要とする。

Table 6. その他の臓器所見

1) 神経病変
①中枢神経
a. 実質内肉芽腫性病変
a-1. 限局性腫瘍病変 a-2. びまん性散在性肉芽腫性病変
a-3. 脊髄病変
b. 髄膜病変
b-1. 髄膜炎・髄膜脳炎 b-2. 肥厚性肉芽腫性硬膜炎
c. 水頭症
d. 血管病変
d-1. 血管炎 d-2. 脳室周囲白質病変 d-3. 静脈洞血栓症
e. 脳炎
②末梢神経
a. 脳神経麻痺
a-1. 顔面神経麻痺 a-2. 舌咽・迷走神経障害 a-3. 聴神経障害 a-4. 視神経障害 a-5. 三叉神経障害
a-6. 嗅神経障害 a-7. その他の脳神経の障害
b. 脊髄神経麻痺
b-1. 多発性単神経炎 b-2. 多発神経炎 (small fiber neuropathyを含む) b-3. 単神経麻痺 b-4. その他の障害: 神経根障害, 馬尾症候群など
2) 肝病変: 肝腫, 多発性結節
3) 脾病変: 脾腫, 脾機能亢進症, 多発性結節
4) 消化管病変: 潰瘍, 粘膜肥厚, 隆起性病変
5) 腎病変: 腎腫瘍, カルシウム代謝異常に伴う腎病変, 尿細管間質性腎炎, 肉芽腫性腎炎, 糸球体腎炎, 腎血管炎
6) 胸郭外リンパ節病変: 表在性リンパ節腫大, 腹腔内リンパ節腫大など
7) 外分泌腺病変: 耳下腺腫大, 顎下腺腫大, 涙腺腫大
8) 上気道病変: 鼻腔病変, 上気道腫瘍
9) 骨病変: レース状の骨梁像, 溶骨性病変, 円形のう胞状骨透亮像
10) 筋病変
i 急性～亜急性筋炎型 ii 慢性ミオパチー iii 腫瘍型ミオパチー
11) 関節病変: 関節の腫脹, 変形
12) 生殖器病変: 子宮, 精巣, 精巣上体, 精索などの腫瘍
13) その他病変: 骨髄病変, 睪病変, 胆道・胆嚢病変, 腹膜病変, 乳腺病変, 甲状腺病変など

付記

サルコイドーシスでは, 以下のような関連病態 (およびそれに伴う臓器病変) を呈しうる。これらの関連病態は“臓器病変を強く示唆する臨床所見”とはならないが, サルコイドーシスに伴う所見として重要であるため, ここに記載する。

- ①カルシウム代謝異常 (高カルシウム血症, 高カルシウム尿症, 腎結石, 尿路結石)
- ②下線を引いた神経病変
- ③下線を引いた腎臓病変

C. 除外規定

以下の除外規定に従って, 十分に鑑別診断を行う。

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患を除外する: 悪性リンパ腫, 他のリンパ増殖性疾患, がん (がん性リンパ管症), 結核, 結核以外の肉芽腫を伴う感染症 (非結核性抗酸菌症, 真菌症など), バーチエット病, アミロイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) / ウェゲナー肉芽腫症, IgG4関連疾患など。
- ②異物, がんなどによるサルコイド反応。
- ③他の肉芽腫を除外する: ペリリウム肺, じん肺, 過敏性肺炎など。
- ④巨細胞性心筋炎を除外する。
- ⑤原因既知のブドウ膜炎を除外する: ヘルペス性ぶどう膜炎, HTLV-1関連ぶどう膜炎, ポスナー・シュロスマン症候群など。
- ⑥他の皮膚肉芽腫を除外する: 環状肉芽腫, Annular elastolytic giant cell granuloma, リポイド類壊死, Melkersson-Rosenthal症候群, 顔面播種状粟粒性狼瘡, 酒さなど。
- ⑦他の肝肉芽腫を除外する: 原発性胆汁性肝硬変など。

D. 診断および経過観察における注意事項

サルコイドーシスは同時性および異時性に多臓器に病変を有する全身性疾患であるので, 既往歴の確認を十分に行い, 各種臓器病変の有無を経時的に検討する必要がある。また, サルコイドーシスとして各臓器の診断の手引きから典型的な症例で組織学的な検討が困難な場合でも臨床診断群として, 申請し, 治療ができるようにした。この場合も十分に鑑別診断を行うことが前提である。また, サルコイドーシスを疑うが, 上記の基準を満たさない症例において治療の必要がない場合には, 疑診として経過観察を行うこととする。一方, 疑診でも心臓サルコイドーシスや中枢神経サルコイドーシスを強く疑い, 生命の危険が想定される場合は治療的診断として, 診断に先行して治療を行う場合があることを付記する。

E. サルコイドーシスの重症度分類

罹患臓器数，治療の必要性の有無（全身ステロイド治療，全身免疫抑制剤治療），サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度の3項目によりスコア化し，判定する。

重症度分類

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 罹患臓器数

- 1または2臓器病変 1点
- 3臓器病変以上または心臓病変合併 2点

2. 治療の必要性の有無（全身ステロイド治療，全身免疫抑制剤治療）

- 治療なし 0点
- 必要性はあるが治療なし 1点
- 治療あり 2点

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

- 身体障害なし 0点
- 身体障害3級または4級 1点
- 身体障害1級または2級 2点

合計スコアによる判定

1, 2, 3のスコアの合計点			
1点	→	重症度	I
2点	→	重症度	II
3点または4点	→	重症度	III
5点または6点	→	重症度	IV

重症度IIIとIVを助成対象とする。