

サルコイドーシスの概要と診断基準 —臨床調査個人票記載時の注意点を中心に—

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は、極めて多彩な病像を呈し、極めて多様な臨床経過をたどる全身性の肉芽腫性疾患である。1972年には厚生省特定疾患対策室が設置されたが、サ症はその時にはじめて認定された特定疾患の8つのうちの1つである。

2015年1月の難病法施行に伴い、指定難病であるサ症も「概要、診断基準、重症度、臨床調査個人票」の改訂・作成を行った。本稿では、「概要」に記した診断基準と重症度についての解説、および臨床調査個人票を記載するにあたっての注意点を述べた。

なお、サ症の「概要・診断基準・重症度、および臨床調査個人票」（以下、診断基準等）は下記のサイトからダウンロードできる。現在のものが確定されて施行されたのは、2017年4月である。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>

I. 診断基準等の改訂から確定までの経緯

厚労省からサ症診断基準等の改訂依頼がきたのは2014年8月であった。すでに日本サルコイドーシス肉芽種性疾患学会では診断基準2006を作成していたのでこれを基本とした改訂となった。2015年1月の難病法の施行にともなってこの暫定版は一度世に出たのだが、他の多くの疾患と同様にさらに改訂が必要となり、最終版は2016年度に完成して2017年4月1日からの施行となった。なお、2014年12月までに特定疾患治療研究事業の支給認定を受けていた患者(既認定者)に対しては、3年間(2017年12月まで)の経過措置期間が設けられている。この経過措置期間では、難病法の認定基準ではなく以前の特定疾患治療研究事業の認定基準で支給認定を行っているので、現在(2017年9月)までに更新で申請された場合には助成対象と認定されているはずである。

<http://kanja.ds-pharma.jp/life/joseikin/nanbyou/nanbyou03.html>

II. 診断基準の骨組み

診断基準作成にあたっては、他の多くの難病と同様に A. 臨床症状 B. 検査所見 C. 鑑別診断, D. 特徴的な所見 の組み合わせで診断基準を作成する予定であった。しかしながら、サ症は他に類をみない多臓器にわたる疾患である。各臓器で「サ症の臓器病変を強く示唆する臨床所見」が決まっていたために、これだけではうまくいかず、A.

臨床症状 B. 特徴的検査所見 C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見 D. 鑑別診断 E. 病理学的所見とした。その各々で特有の所見等を記載して組織診断群と臨床診断群を以下のように定義し、「組織診断群と臨床診断群を指定難病の対象とする」とした。
＜診断のカテゴリー＞

組織診断群：A, B, C のいずれかで 1 項目以上を満たし、D が除外され、E の所見が陽性のもの。

臨床診断群：A の 1 項目以上があり、B の 5 項目中 2 項目以上であり、C の呼吸器、眼、心臓病変 3 項目中 2 項目を満たし、D が除外され、E の所見が陰性のもの。

III. A, B, C, D, E 各項目の解説

A. 臨床症状

この項にはサ症で呈しうるすべての症状を記載する必要があり表 1 のようにしたが、これでも記載しきれないほど本症の臨床像は多彩である。サ症患者の訴えとして非常に多い「臓器非特異的全身症状」（慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少など）もこの項に入れた。また本症は全く無症状の場合もあり、これらは胸部異常陰影、心電図異常などとした。また、突然死例で剖検してはじめて心臓サ症であると判明する例があるため、突然死という表現もこの中に入れた。これらの、サ症として考えうる何らかの症状あるいは異常所見があれば、A 有りとする。

B. 特徴的検査所見

本症に特徴的な検査所見は、診断基準 2006 でも 5 項目があげられていたが、それを次のように改定して使用した。ツベルクリン反応陰性とガンマグロブリン値上昇は、以前の診断基準で使用されていたが、近年その特異度は低下しているために除外した。以下の 5 項目中 2 項目があれば、B 有りとする。

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹（Bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy;BHL）

肺門リンパ節腫脹の無い、縦隔リンパ節のみ腫脹の例があるため、どちらか一方があればよいという意味で、従来の Bilateral hilar lymphadenopathy を hilar-mediastinal に変更した。付記 1. で、「両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹または多発縦隔リンパ節腫脹である」とした。

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

マクロファージ系の活性を示す ACE 活性とリゾチーム値である。ACE 活性については、全国で同じキットを用いて測定されながら正常範囲が 2 つある（21.4IU/L 未満と 29.4IU/L 未満）ことが問題であるが今回は言及していない。

3. 血清可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) 高値.

悪性リンパ腫をはじめとする多くのリンパ増殖性疾患で上昇するものであるが、感度が極めて高いためにとり入れた.

4. ⁶⁷Ga シンチグラフィまたは ¹⁸F-FDG/PET における著明な集積所見

両者ともに高額な検査であるがこれが診断の決め手となる場合もある.

5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇

付記 2. において、「リンパ球比率は非喫煙者 20%、喫煙者 10%、CD4/CD8 は 3.5 を判断の目安とする」とした.

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

「臓器病変を強く示唆する臨床所見」を定義してあるのは、1. 呼吸器病変、2. 眼病変、3. 心臓病変 のみである. 表 2 にこれを示した. 呼吸器、眼、心臓の 3 臓器中 2 臓器でこの臓器病変を強く示唆する臨床所見が陽性となった場合にはじめて C. 有りとする. 厳しすぎるという意見もあったが、臨床診断群の基準を満たさない場合には、できるだけ組織診断を行って診断をつけてほしいという思いもある.

D. 鑑別診断

7 つの群に分けて、25 の鑑別すべき疾患を掲載した. これらの疾患が除外されるときに D が除外されたとする.

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる場合に E 有りとする.

IV. 重症度分類

臓器の病変数、治療の必要性、サ症による身体障害の有無がスコア化され、合計スコアによって重症度を決めている. 臨床調査個人票の項で解説する.

V. 臨床調査個人票記載時の注意事項

患者が医療費助成を申請する場合には臨床調査個人票を記載して所轄保健所に提出する. 郵送した場合には、医療費助成が認可された場合には消印日まで遡及して有効になる.

■診断基準に関する事項

1. 新規申請の場合

新規申請が認可されるためには、まずサ症の臨床診断群か組織診断群である必要が

あり、医療費助成を受けるためには、重症度が3度以上である必要がある。

○組織診断群として申請する場合

まず E.病理学的所見が「陽性」である必要がある。この申請が再申請の場合にも以前の組織検査で陽性であれば陽性とできる。その場合には前回の組織検査の時期と臓器名を記す。その上で、D.鑑別診断が「すべて除外できる」となり、A.症状・所見、B. 検査所見、C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見のうちいずれかが陽性であれば組織診断群の条件を満たす。

○臨床診断群として申請する場合

以下の諸項目について記載する。

A. 症状・所見（新規）

表1を簡便にしたものである。臨床症状・所見が「あり」である必要がある。

B. 検査所見（新規）

Bは、5項目中2項目以上の所見が「該当」である必要がある。検査の値を記す必要はなく、陽性か陰性かを記載すればよい。各々の検査所見陽性の時期については必ずしも最近のものである必要はなく、以前のものでよいこととした。発病後しばらく安定していたが、数年後にひとつの臓器で再燃して再申請する場合を想定している。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見（新規）

呼吸器、眼、心臓の3臓器のうち2臓器以上でこれが陽性に「該当」している必要がある。

D. 除外診断（新規）

これは、25の疾患が「すべて除外できる」である必要がある。

E. 病理学的所見（新規）

臨床診断群の場合これは「陰性」である。

2. 更新申請の場合

すでに医療費助成の認定を受けている患者が更新をする場合には、「臨床所見（更新）」のみを記載すればよくて、前述の（新規）分の記載は不要である。

当初は、更新時にさまざまな検査データの記載が必要とされたが、ステロイドや免疫抑制剤で継続治療が必要な患者は多くが血液検査データは正常化していて、再度ガリウムシンチグラフィ、PET 検査、気管支鏡検査などを行う必要がほぼ無いため、臨床症状・所見のみを記載すればよいこととなった。

■発病と経過（新規）

診断基準には影響しないが新規申請の場合はこれを記載する。

■治療その他

新規申請と更新申請のいずれの場合も記載する。重症度および医療費助成の可否が決められる。

現在の治療状況（今後6ヶ月の予定の治療も含む）において、副腎皮質ステロイドの全身投与（後部テノン嚢下注射を含む）あるいは免疫抑制剤の全身投与が「実施」であれば、治療の必要性スコアが2点となる。合計スコアが3点以上のものが重症度3以上、すなわち医療費助成該当者になるので、ほとんどこの治療の必要性スコアおよび身体障害の認定のスコアで助成の有無は決まるようになっている。

難治性病態（慢性呼吸不全、続発緑内障、慢性心不全、神経・筋障害、著しい全身症状）の治療や非薬物療法（ペースメーカーなど）ではステロイドや免疫抑制剤が使用されない場合が多いが、このような病態も本来、重症度スコアに反映されるべきものである。

■重症度分類に関する事項

まず、臓器病変数、治療の必要性、本症に関連した身体障害の認定の有無をスコア化する。

○臓器病変数：1点；1または2臓器病変，2点；3臓器病変以上または心臓病変がある。

○治療の必要性：0点；治療が行われていない，1点；治療の必要性はあるが患者の治療忌避などで治療が行われていない，2点；全身ステロイドや免疫抑制剤の治療予定があるか治療中。

○身体障害：1点；3級または4級，2点；1級または2級。

○合計スコア：上記のスコアを合計する。

○重症度（重症度ⅢまたはⅣが医療費助成の対象となる）；

重症度Ⅰ；合計スコア1

重症度Ⅱ；合計スコア2

重症度Ⅲ；合計スコア3または4

重症度Ⅳ；合計スコア5または6

■人工呼吸器に関する事項

使用者のみ記入する。

「概要」と「診断基準」共同執筆者

厚労省びまん性肺疾患調査研究班

山口 哲生 （責任者；東京メディサイトクリニック/新宿海上ビル診療所）

四十坊典晴 （副責任者；JR 札幌病院呼吸器内科）

山口 悦郎 （副責任者；愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科）

日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会の専門部会

宮崎 英士 （呼吸器部会長；大分大学総合診療・総合内科）

寺崎 文生 （循環器部会長；大阪医科大学循環器内科），

石原 麻美 （眼科部会長；横浜市立大学眼科）

西山 和利 （神経筋部会長；北里大学病院神経内科）

岡本 祐之 （皮膚部会長；関西医科大学皮膚科）