

I 章 概要

1. 疾患の概要

サルコイドーシスは 19 世紀後半になって英国で発見された疾患である。当初は皮膚疾患とみられていたが、その後全身性のほぼすべての臓器が罹患しうる肉芽腫性疾患であることが明らかになった。

発病時の臨床症状は多彩であり、肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患し、経過中にもさまざまな他の臓器所見が出現しうる。

病理学的特徴は「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることであり、確定診断のためには肉芽腫を形成する他疾患を除外する必要がある。

その後の臨床経過はきわめて多様であり、ごく短い期間で自然改善するものから、治療の有無によらず慢性に持続するもの、ときには著しい QOL の低下をきたして難治化するものまでである。以前は検診で発見される無症状のものも多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見されるものが増加して経過も長引く例が増えている。

治療の基本は副腎皮質ステロイドホルモン薬と免疫抑制薬である。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では十分な治療と管理が必要である。

女性に多く、従来、発病年齢は女性は 20 代と 50 代以降にピークがある 2 峰性を示し男性は 20 代のみピークがある 1 峰性とされていた。しかし、最近男女で若年発症が減少し、高齢者発症の増加がみられている。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応（IV 型アレルギー反応）がおこり、全身諸臓器に肉芽腫が形成される。そして、原因抗原に対するアレルギー反応が継続する期間は疾患の活動性も継続していると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア（アクネ菌）や結核菌などの微生物が有力な候補としてあげられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原（HLA）遺伝子の他、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「臓器非特異的全身症状（全身症状）」とがある。臓器特異的症状とは、咳・痰・息切れ、眼症状、皮疹、不整脈、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のもの慢性発症型のものがある。全身症状とは、臓器病変とは無関係におこる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、患者を悩ませるもっとも強い症状が全身症状であることもしばしばであるため、十分に自覚症状を聞き出すことが重要になる。

4. 発症様式

① 急性発症型

急性の経過で発症するものであり、高度房室ブロックなどの致死的不整脈、高眼圧症状、突然の神経麻痺、急性肺炎様症状、高カルシウム血症による症状、四肢末端骨の腫脹と骨折などがこれにあたる。海外ではレフグレン症候群（発熱・関節痛・紅斑・BHL）が急性発症型の代表とされているが、心臓病変や眼病変の多いわが国ではわが国にあった病状の認識が必要である。また、慢性経過中の本症において、これらの症状が発現して急に悪化することがある。これらの急性発症型、急性悪化型では、多くの場合迅速な治療が必要とされる。

② 緩徐発症型

緩徐な臨床経過の中で顕在化してくるもので、無症状の胸部 X 線異常所見例など、種々の検査異常で発見されるものに代表される。また、軽度の呼吸器症状・眼症状・皮膚症状例など、多くはこの型で発症する。

5. 臨床経過

従来、サルコイドーシスは予後良好の疾患であり、多くは自然改善して慢性あるいは進行性の経過をたどるものは少ないといわれることが多かった。しかし、最近では自覚症状発症が増えて発病年齢が高齢化しているなど臨床像の変化がみられており、病状の遷延化する例が増えている。臨床経過は大きく短期改善型と遷延型に分けられる。

1) 短期改善型

比較的短期間に数年の経過で改善するもの。症状に乏しい検診発見例では無治療で改善するものが多いが、有症状例で短期間の治療介入が必要な場合もある。

2) 遷延型

短期間では改善せず、臓器障害や全身症状の遷延化がみられるもの。一般に発症から 5 年の時点で活動性病変を有する場合は慢性化と評価され、数十年の経過になるものも稀ではない。また慢性化例した場合であってもその後自然にあるいは治療にともなって寛解することもあり、必ずしも進行性ではない。

3) 難治化型（難治性）

遷延型の中で QOL の低下をきたし、移植以外の治療では QOL の十分な改善を望めないもの。症状の進行が非常に緩徐であったために治療が長期間行われず、結果として不可逆的な臓器障害を残した例を含む。概ね各臓器別の身体障害者等級で 4 級以上のものであり、軽度の障害のものは含まれない。年余にわたって再燃しても不可逆的障害の程度が軽度のものは難治化型（難治性）とはよばない。

6. 診断基準と重症度

本症は厚生労働省の定める指定難病であり、組織診断群と臨床診断群に分けられる。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があつて十分な鑑別診断がなされていれば組織診断群とされる。病理組織による証明がえられていない場合には、A.臨床症状のうち 1 項目以上、B.特徴的検査所見の 5 項目中 2 項目、C.呼吸器、心臓、眼の 3 臓器中 2 臓器において臓器病変を強く示唆する臨床所見を認め、D.鑑別診断が十分になされている場合に臨床診断群とされる。また、重症度Ⅲ、Ⅳのものが医療費助成の対象となる。（Ⅱ章. 診断基準と重症度分類 参照）。

7. 治療

現状では根治療法といえるものはなく肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状が軽微で自然改善が期待される場合には無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変、ときに呼吸器病変で行われる。(Ⅲ章 治療総論 参照)。

8. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がりに関与する。臨床経過は極めて多様であるが、大きく短期改善型と遷延型に分けられる。遷延型の中で5年以上の経過になるものは一般的に慢性化したと評価されるが、その後の長い経過で寛解することもある。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、遷延化して慢性型になり数十年の経過をたどることは稀ではない。肉芽腫性炎症がおさまったのちにも、線維化肺、心機能不全、続発緑内障、皮膚瘢痕、尿崩症などの神経症状、ミオパチーによる筋力低下などが残る場合がある。QOLの低下が固定化すれば、難治化型(難治性)サルコイドーシスと評価される。

死亡原因は、心病変と肺病変による場合がほとんどである。

9. 語句の定義

1) サルコイドーシスの臓器病変の呼び方

類上皮細胞肉芽腫が集合して小さな結節が形成され、さらに肉眼的に見えるようになったものはサルコイド(類肉腫)と呼ばれ皮膚サルコイドなどと表現される。サルコイドが全身に現れている疾患がサルコイドーシスである。慣用的に「サルコイドーシスの肺病変」"pulmonary lesions of sarcoidosis"は、「肺サルコイドーシス」"pulmonary sarcoidosis"と表現される。心臓サルコイドーシス、眼サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、皮膚サルコイドーシスなども同様である。欧米では時に sarcoidosis を sarcoid と短く表現していることがあることには注意が必要である。

またわが国ではサルコイドーシスを「サ症(サルコイド症の略)」と略して呼んでいた慣習があり、本手引きでもそのまま踏襲した。

2) 臓器限局性サルコイドーシス

サルコイドーシスは全身性疾患であり、多くは同時にあるいは異時的に複数の臓器で病変が認められる。しかしながら、単一の臓器にしか病変が認められない場合もあり、その場合には当該臓器名を冠した限局性サルコイドーシスと呼ぶ。すべての臓器・組織に共通した考え方であるが、臨床的には神経限局性サルコイドーシス(isolated neurosarcoidosis)と心臓限局性サルコイドーシス(isolated cardiac sarcoidosis)のみが使用され論文で報告されている。従来 isolated は「孤発性」と訳されてきたが、「限局性」という翻訳がふさわしいと判断した。

「心臓限局性サルコイドーシス」は重要な病態であり、日本循環器学会では、「心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断群」を定義して組織学的証明がなくとも診断できるようにしている。しかし、これは厚労省の指定難病の診断基準では該当しないためサルコイドーシスの疑診例として扱われる。