

## 3-1) 治療総論と薬剤

### 1) 副腎皮質ステロイドホルモン薬（ステロイド）の適応とエビデンス

サルコイドーシス（以下サ症）は全身の慢性肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状は少なく自然改善もありうる反面、心臓病変、肺病変などは生命を脅かす重篤な結果をもたらす。また、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では、その病変の持続は患者の生命予後には影響しないかもしれないが QOL は著しく損なわれる。適切な治療介入は必要である。

副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下ステロイド）は少なくとも短期的には本症の肉芽腫性炎症の制圧に極めて有効であることは周知の事実であり、すべての臓器病変において、急激に悪化してくる例ではためらわずに十分な治療を開始すべきものであることは論をまたない。サ症治療上の問題点は、自覚症状が乏しく自然改善の可能性もある本症のさまざまな病態にたいして、治療の適応、薬剤の種類と量と持続期間をどのように考えるかということになる。そしてその治療はさまざまな治療の害を超えた利益を患者にもたらすものでないといけな。しかしながら、サ症の臨床経過が多様で長期にわたるために治療の有効性を適切に評価することは難しく、大規模な前向き臨床試験はこれまで肺病変に限られており、その数も少ないのが現状である。

また、ステロイドは肉芽腫性炎症を速やかに消退させる力がある反面、原因物質を排除しようとするリンパ球の働きを抑制するため「両刃の剣」として作用することになる。そして個々の例での副作用はときに著しい QOL の低下をきたしてむしろ害になり患者はステロイド忌避となる。本症における臨床経過の多様性、ステロイド作用の二面性、そしてステロイドの副作用と患者の忌避という問題が、本症に対するステロイド治療の標準化を難しくしている。

### 2) 肺病変におけるステロイド治療の適応

サルコイドーシスの治療に関して、全身ステロイド投与の有効性について前向き大規模 RCT が行われているのは呼吸器病変においてのみであり、Cochrane review<sup>1)</sup>では全身ステロイド投与に関して 6 つの論文がとりあげられている。総括として、「観察期間中に限れば、胸部陰影の改善度はステロイド治療群のほうが無治療群よりもややすぐれており、サブグループ解析では、1 期ではこの有効性はなく、2 期、3 期で認められた」とされている。

以下に 2 つの論文を紹介する。

① 1996 年に Gibson ら<sup>2)</sup>は、肺陰影を呈するサルコイドーシス 149 例のうち、6 ヶ月の経過観察中に改善傾向にあった 58 例とステロイド治療を開始せざるをえなかった 33 例とを除いた残り 58 例において、これを長期間ステロイド治療（PSL30mg/日 1 ヶ月から漸減

して 10mg/日を維持量として最低 1 年間使用) を行った群と必要に応じて治療介入した群に分けて観察した。そして 5 年後の%肺活量において治療群が 9%優っていたことを報告し、結論としてこのような症状の少ないⅡ期、Ⅲ期症例にもステロイド治療を行ったほうがよいと述べている。

② 2002 年に Pietinalho ら<sup>3)</sup>は、診断後 3 ヶ月以内のサルコイドーシス病期Ⅰ、Ⅱを主な対象として二重盲検比較試験を行い、PSL (20mg/日から漸減して 12 週間) +ブデソニド吸入 (800 $\mu$ g/日を 15 ヶ月) によって、病期Ⅰでは差がなかったが、病期Ⅱ (一部Ⅲ) の 5 年後の肺野陰影消失率と FVC,DLCO が治療群でよかったことを報告した。病期Ⅱ (一部Ⅲ) では、治療群の FVC は平均 4.48L が 18 ヶ月後には 4.83L と有意に上昇し、5 年後には平均 4.70L で有意な上昇が継続してみられたとしている。また、DLCO の上昇も、当初平均 9.17mmol/min/kPa であったものが、18 ヶ月後には 10.05 と有意に上昇し、5 年後も平均 9.73 で有意の上昇が継続されたと述べている。

この 2 つの報告は前向きの検討であり、とくに後者は偽薬をもちいた二重盲検比較試験である。自覚症状についてはあまり説明されていないが、症状の乏しい時期の症例が検討対象になったものと思われる。その結果、積極的に治療介入を行った群のほうが 5 年後には結果が良かったことを述べている。後者の発表に関する Editorial<sup>4)</sup>でも、この 2 つの論文をとりあげて、自覚症状の乏しい早期から治療することを是としている。Gibson はこの治療介入の結果を「a small but definite long term advantage (小さいが確固たる長期に亘る優越性)」と表現している。Pietinalho らは、「症例数が少なくても有意差は出なかったものの、初期の肺機能の悪い例のほうが治療効果は大きかった」「経過観察中の再発はプラセボ群で有意に多かった」ことを述べ、また、後半の治療での吸入ステロイド薬 (ブデソニド) の使用は、経口投与よりも副作用が減じられたことを治療法の長所としている。

さて、5 年後の肺野病変の消失率と肺機能改善度がステロイド治療群においてわずかでも優れていたことを根拠として「症状の乏しい肺サルコイドーシスにはステロイド治療を行ったほうがよい」といえるであろうか。決してそうではない。ステロイド治療によるさまざまな害と結果としての益の比較 (harm-benefit relationship) を行い、総合的に益が害を上回ると評価されてはじめてステロイド治療をすすめることができるのである。この 2 つの論文で示されているのは、ステロイド治療群における 5 年後の陰影消失率と肺機能上のわずかな優位性であって、これが患者の 5 年後およびそれ以降の QOL の改善、生命予後の改善につながっているという保証はない。肺野病変消退率と肺機能改善度がわずかに治療群ですぐれていた程度の益ではステロイド治療によるさまざまな害を払拭できるとはいきれないのである。

Izumi は<sup>5)</sup>、若年で健診発見のⅠ期肺サルコイドーシスに限れば、ステロイド治療は肺野陰影の残存率が高くなってむしろ有害であると述べている。諸刃の剣であるステロイド薬の

早期使用は害のほうが大きいとする指摘である。

これらの考え方を反映してか、最近の欧米の総説論文では、「自覚症状が乏しく肺機能障害の無い肺病変例は治療の適応ではない」という趣旨の記載がめだつ<sup>6,7)</sup>。最近 M.Judson は、「自覚症状が乏しくて FVC が 70% 以上の場合にはステロイド治療の適応にならない」としている<sup>8)</sup>。しかし、その結論に至った論文やデータは示されておらず個人的経験による意見と解釈される。また、「ゆっくりと肺の線維化・収縮がすすんでくる例でも FVC70% 以上ならば治療をしなくてよいのか、進行するまで待つてよいのか。」という疑問がでてくる。

そこであらためてサ症肺病変の治療適応について考えてみたい。

### 3) 肉芽腫の線維化を考慮した治療適応

2003 年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から出した「サルコイドーシス治療に関する見解—2003」<sup>9)</sup> では、「2 期、3 期の肺病変例で症状が無いか乏しいものは経過観察とし、これに画像所見悪化を伴うものでは個々の状態に応じてステロイド治療を考慮する」という意図で「肺サルコイドーシスの治療手順」を作成した。ではどういう画像所見の悪化が、肺機能検査所見が保たれていてもステロイド治療の対象になるかが問題になる。

肺病変例で生命予後を悪化させているものは、肉芽腫性病変に由来する線維化であるといえる。呼吸不全、肺高血圧症、肺感染症などが併発して予後不良となるのはほぼ肺の線維化が進展した例である。

慢性のサルコイドーシス肺病変の特徴として上葉収縮がかなりの高頻度で見られるが、その原因として上葉に肉芽腫が多く分布し、中枢気管支の肉芽腫による狭窄、気管支・血管束に分布する肉芽腫の線維化、周囲肺胞の虚脱などの関与が挙げられる。線維化の限局例では症状の乏しい例もあるが、広範例では往々にして予後不良である。このような、「肉芽腫性病変が広汎に線維化していく例（広汎線維化型）」では早期にステロイド等の抗炎症薬による治療介入が必要であろうと考えられる。

一方、「肉芽腫性病変が慢性化するものの線維化をきたさないか乏しい例（肉芽腫型）」では、呼吸機能障害は少なくある程度は自然改善が期待され、ステロイド治療への反応も良好で、再発はするものの最終的には病勢が落ち着いてくることが多い。よって、肉芽腫型と判断されれば、できるだけ自然改善をめざし、治療内容もステロイドの量や期間が小さくなるようにしてよいと思われる。

結論は、「広範な線維化をきたしそうな例を早めにとらえて適切に治療介入する」ということになるが、どういう所見の場合に広汎線維化型と考えて治療を開始すべきか合意をえるのはこれからである。またその際、ステロイド使用の量、期間、および他の代替治療薬の適応についてもわかっておらず、今後の知見の集積が必要である。

#### 4) ステロイド薬の量と使用期間

これまで本症のステロイド治療においては、初期量をプレドニゾロンで 0.5mg/kg/日 (20~40mg/日) 程度の十分量で開始して漸減していくことが世界のコンセンサスとなっていた<sup>9, 10)</sup>。しかし、本当にそのステロイド量が至適なのかどうかはわかっていない。糖尿病や感染症の合併がある場合に 5~10mg/日の少量ステロイドで有効であったとする報告もあり<sup>11)</sup>、肉芽腫型の場合にはかなりステロイドの量や期間を抑えられるのではないかと思うがその臨床研究報告も乏しいといわざるをえない。

また、ステロイド治療継続期間については「宿主内に原因抗原が残存していれば、ステロイドを中止後に再発するし、原因抗原が無くなっていれば治療中止後も再発しない」という意見がある<sup>8)</sup>。よって治療中止時期をあまり工夫しても仕方がないという意見である。

本症の治療でステロイド漸減中に肉芽腫性病変が再発することは往々にして経験され、再度のステロイド治療をどのように行うか臨床的には迷うことが多い。しかし、再発時は初発時よりも病変の程度は軽かつ治療に反応しやすいことが多いので、少量のステロイドかあるいは無治療でも改善する機会は多いと思われる。細部の方法論については今後の知見の積み重ねを待つしかない。なお再投与が必要な際にもっとも妨げになるのは患者のステロイド忌避である。

#### 5) 肺外病変での治療の適応

肺外病変に対するステロイド薬の適応についての報告はとぼしい。肺病変と心臓病変を除く多くの場合、生命維持というよりも QOL の改善をめざして治療されるからであり、多くが自覚症状発現後に治療が開始され、症状に応じてステロイド治療が行われる。

ただし心臓病変の存在はそれだけで life threatening であり、自覚症状の有無によらず病変の存在が認められればステロイド治療がすすめられる<sup>12, 13)</sup>。すなわち心臓病変においては、それが幼若な肉芽腫性病変で自然改善が期待できるものであっても予後悪化の原因となるので十分に治療すべきであるといえる。しかし、その際のステロイドの量と期間についてのエビデンスはなく、主治医の判断に任されている。

その他の臓器の治療適応は主に QOL の改善であるため、自然改善をまつ余裕がある場合には無治療とし、肉芽腫性病変で QOL の低下が認められる例ではステロイド等の治療適応になる。例えば、腫瘤型筋肉病変では原則無治療とされるが、座れない、痛みがあるなどの場合には治療適応となる。胃、大腸、肝臓、脾臓等の病変でも症状が乏しければ無治療観察となるが、腹部膨満感などがあれば治療適応である。

眼病変はほぼ自覚症状受診であるが、サルコイドーシスの経過中に眼炎症が認められれば自覚的に無症状でも点眼治療の適応とされる。また、自覚的に無症状のうちに緑内障・視野狭窄がすすんでいる場合もあり定期的な経過観察が必要とされる。

カルシウム代謝異常や腎病変による腎機能障害は無症状で進行しうる。長期のサ症患者では慢性に進行して腎不全に陥る例があるため、適切に経過観察を行い治療介入することが求められる。

本症の経過観察および治療に際しては、自覚症状発現後に対応すればよいものと自覚症状が発現する前に適切な検査によって対応すべきものとに分けて整理しておくとうわかりやすい。

## 文献

- 1) Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Paramothayan, NS, Lasserson, TJ, Jones, P  
Cochrane Database Syst Rev. 2010.
- 2) Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996; 51: 238-47.
- 3) Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002; 121: 24-31.
- 4) Miller A. Of time and experience: sarcoidosis revisited. *Chest*. 2002; 121: 3-5.
- 5) Izumi T. Are corticosteroids harmful to sarcoidosis-A conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients with pulmonary sarcoidosis followed up for more than ten years. *Sarcoidosis*. 1994; 11 (supplement 1) : 119-22.
- 6) Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 573-81.
- 7) Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* . 1999; 78 : 65-111.
- 8) Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2012; 106: 1351-61.
- 9) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 厚生省科学研究—特定疾患対策事業—びまん性肺疾患研究班. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. *日サ会誌*. 2003; 23: 105-14.
- 10) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 736.
- 11) 四十坊典晴, 伊藤峰幸, 市村志保, 他. 気管支血管束病変, 空洞を伴いステロイド少量治療で改善した肺サルコイドーシスの1例. *日サ会誌*. 2013; 33: 123-126.

- 12) Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisolone. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1006-1010.
- 13) Kato Y, Morimoto S, Uemura A, et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 133-7.