

5-1) 骨病変

1) 全体像

症状を伴う骨病変は日本人ではあまり多くなく、むしろ海外の症例、特に黒人・女性に多いとされている¹⁻³⁾。一度発症すると難治性でありステロイド治療が長期化する場合が多く、また重症例では病的骨折を来し関節の機能障害を来す場合もある。サルコイドーシスに特徴的な類上皮細胞性肉芽腫が病変部の骨髄や骨皮質に形成され、骨破壊と骨吸収を繰り返し、その脆弱性から病的骨折を来しやすくなると考えられる⁴⁻⁷⁾。

骨病変は手指の疼痛と腫脹が初発症状であることが多い。最も多い手指骨の病変の合併をスクリーニングする方法として「握手によって疼痛が増すこと（握手兆候）」が臨床的にも有用である¹⁻³⁾。

日本人で症状を有する骨病変症例はサルコイドーシス全体の1-2%と報告されている^{3,8)}。海外の報告ではサルコイドーシスの1-13%と報告されており^{9,10)}、特に黒人・女性に多く、びまん浸潤型（lupus pernio）の皮膚病変を伴うと骨病変の頻度は20倍になる。

一般的に骨病変がサルコイドーシス病変として初発することは稀であり、肺野、BHL、眼などに加えて皮膚、鼻腔などに特徴的な病変を形成したあと数年経ってから骨病変が出現することが多い^{1,2)}。骨病変の罹患部位では、四肢末端とくに手足の基節骨と中節骨が多い^{1,3)}。ほかに頭蓋骨、椎体骨、肋骨、鼻骨などでの発症も主に海外から報告されているが極めて稀である⁹⁻¹²⁾。

2) 検査・診断

骨病変を疑ったらまず握手兆候の有無を確認し、陽性なら疼痛部位の単純X線、MRIにて局所の評価をし、そして骨シンチグラフィーで全身骨病変の検索を追加するのが妥当である¹⁻³⁾。ほかにFDG-PETやガリウムシンチグラフィーでも描出は可能ではあるが、四肢末端に病変部が多いという点と骨への特異性の問題などから核医学検査の中では総合的に骨シンチグラフィーが優れるといえる²⁾。骨病変の単純X線像の特徴は、レース状の骨梁像や嚢胞状の溶骨性変化が多い^{2,3,9,10)}。MRIでは骨病変部位がT1強調画像で明瞭な低信号を呈し、また周囲の軟部組織の病変も同時に評価することができる^{1,2)}。

確定診断には骨生検が必要になるが、生検部位の疼痛や機能障害が残存する可能性などあり、全例での生検は困難である。このため、前述の握手兆候やX線所見、MRI所見、骨シンチ所見などの非侵襲的検査で総合的に判断されることも多い^{2,3)}。

手指・足趾における病変を特徴とする関節リウマチや変形性関節症などとの鑑別が重要になる。他の臓器にてサルコイドーシスの診断が確定しており、リウマチ関連血清マーカー（MMP-3、抗CCP抗体など）が陰性で、単純X線にて関節構造が比較的良好に保たれており、

さらに骨の嚢胞状の溶骨性変化を認めた場合にはサルコイドーシス骨病変の可能性が高い²⁾。

3) 治療・予後

骨病変に対する治療に関して現時点で確立した治療法はなく、ステロイドやその他の免疫抑制剤、クロロキンで改善した報告や対症療法としてコルヒチンや非ステロイド抗炎症薬が有効であったとの報告が散見されるのみである^{1-3,9)}。ATS/ERSのガイドラインでも骨サルコイドーシスに対する最良の治療法は明確にされておらず、これまでにステロイドと他の免疫抑制剤を比較した大規模臨床試験も行われていないのが現状である¹²⁾。骨病変に対するステロイド全身投与に関して、もともと骨破壊が進行して脆弱性を有する病変部位がステロイド性骨粗鬆症合併のために、かえって病的骨折の危険性が高くなる可能性もあり得る。しかしながら、骨の栄養血管を圧迫するような肉芽腫形成およびそれによる骨組織の虚血が病態に強く関与していると仮定すると、ステロイド投与により肉芽腫を縮小させ、骨破壊を抑制し間接的に骨形成を促進させることで、ステロイドの有効性が期待される^{1,2)}。実際、ステロイド全身投与後に単純 X 線にて明らかに骨硬化を確認できた症例や明らかに骨症状が改善した症例が報告されている^{1,3,13)}。このようにステロイド等で適切な治療を行えば予後は決して不良ではない。むしろ骨病変に対して積極的にステロイド治療を行うことが、患者のQOLを改善することにつながる可能性がある³⁾。なおステロイドを長期投与する際は、日本骨粗鬆症学会のガイドライン¹⁴⁾により強く推奨されているビスホスホネート製剤の併用が必要である。一般的に骨病変に対してはステロイドあるいはMTXなどを長期間投与する必要がある。しかもステロイドの漸減に伴って再燃を来す症例も多く、治療に難渋することが多い。病的骨折を起こすと高度の関節機能障害を引き起こすため、病変部位の打撲等にも注意するよう生活指導も必要である。

4) 代替治療

近年、肺など他臓器でのステロイド治療継続困難例に対して免疫抑制剤の一つであるメトトレキセート (MTX) の使用報告例が集積されつつあり、骨病変に対しても有効である可能性がある³⁾。肺野病変が進行し肺アスペルギルス症を合併したためステロイド治療ができずに、抗真菌薬 (イトラコナゾール) を投与したのちに骨症状と骨病変の改善を認めた症例も報告されている¹⁵⁾。

文献

- 1) 阿部恭子, 玉田勉, 奈良正之, ほか. 治療を要した骨サルコイドーシス4例の臨床的検討. 日サ会誌. 2010; 30: 51-8.

- 2) 玉田勉. サルコイドーシスの骨・関節・筋肉病変. 日サ会誌. 2013; 33: 35-42.
- 3) 山口哲生, 河野千代子, 青柳哲史, ほか. サルコイドーシスにおける骨病変の臨床的検討. 日サ会誌. 2005; 25: 11-6.
- 4) 伊東猛雄, 安東優, 熊本俊秀, ほか. 病的骨折をきたした骨サルコイドーシスの一例. 日サ会誌. 2005;25:45-51.
- 5) Rizzato G, Montemuro D. The locomoter system. In James DG ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York: Marcel Dekker; 1994. 349-73.
- 6) Meyrier A, Valeyre D, Bouillon R, et al. Different Mechanisms of Hypercalciuria in Sarcoidosis - Correlations with Disease Extension and Activity. Ann Ny Acad Sci. 1986; 465: 575-86.
- 7) Fallon MD, Perry HM, Teitelbaum SL. Skeletal Sarcoidosis with Osteopenia. Metab Bone Dis Relat. 1981; 3: 171-4.
- 8) 平賀洋明. サルコイドーシスの臨床. 日サ会誌. 2003; 23: 33-41.
- 9) Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. Current opinion in rheumatology. 2000; 12: 321-30.
- 10) James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and joint sarcoidosis. Seminars in arthritis and rheumatism. 1976; 6: 53-81.
- 11) Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castelbon-Fernandez FJ, et al. Sarcoidosis presenting as an osteolytic skull lesion: a case report and review of literature on skull sarcoidosis. Clinical rheumatology. 2007; 26: 1745-8.
- 12) Bargagli E, Olivieri C, Penza F, et al. Rare localizations of bone sarcoidosis: two case reports and review of the literature. Rheumatology international. 2011; 31: 1503-6.
- 13) 宮川健, 倉田佳明, 三名木泰彦. 指節骨に発生した骨サルコイドーシスの1例. 北海道整形災害外科雑誌. 2008; 50: 85-7.
- 14) 折茂肇. 骨粗鬆症の予防と治療 GL 作成委員会編集. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006.
- 15) Murakami K, Tamada T, Abe K, et al. Rapid Improvement of Osseous Sarcoidosis after the Treatment of Pulmonary Aspergillosis by Itraconazole. Sarcoidosis Vasc Dif. 2011; 28: 75-8.