

6-4) 合併症

1) 自己免疫疾患

サルコイドーシスは多様な免疫異常を呈し、自己免疫疾患との合併例の報告も多い。サルコイドーシスと合併しやすい膠原病としては Sjögren 症候群、関節リウマチ、強皮症の報告が多く、多発血管炎、多発筋炎の報告も散見される。立花による全国調査では、878 例のサルコイドーシス患者に膠原病 37 例、甲状腺疾患 21 例、原発性胆汁性肝硬変を含む肝硬変 4 例、特発性血小板減少性紫斑病や赤芽球癆などの血液疾患 4 例が合併したと報告されている¹⁾。また、英国において 1,510 例のサルコイドーシスを対象に行われた疫学調査では多くの自己免疫性疾患の合併がみられており、特に全身性エリテマトーデス (OR8.3, 95%CI2.7-19.4) と自己免疫性肝炎 (OR6.7, 95%CI 1.8-17.1) の合併頻度が高かった。そのほか多発性硬化症や炎症性腸疾患の合併頻度も多かったと報告されている²⁾。サルコイドーシスに合併する膠原病の発症の様式としては同時発症か膠原病が先行し、後年サルコイドーシスが続発することが多く^{3,4)}、また複数の膠原病の合併もしばしば経験される^{4,5)}。

自己免疫性甲状腺疾患の合併も数多く報告されており、サルコイドーシス患者の 3~14%程度に合併する^{2,6,7)}。特発性血小板減少性紫斑病とサルコイドーシスの合併は本邦では稀であるが、海外ではしばしば報告されるため、サルコイドーシスの経過中に血小板減少をきたした際は特発性血小板減少性紫斑病の合併を考慮すべきである⁸⁾。

2) 悪性腫瘍

1974 年 Brincker らは、サルコイドーシス患者 2544 例中 48 例に悪性腫瘍が合併し、肺癌の発症が 3 倍、リンパ腫は 11 倍と多く、sarcoidosis-lymphoma syndrome という概念を提唱した⁹⁾。一方、Rømer はこの報告を再検討したところ、サルコイド様反応とサルコイドーシスが鑑別されておらず、サルコイド反応を除外して解析し直したところ発症頻度は健常者と差がなかったと反論している。また、デンマークのサルコイドーシス患者を長期に追跡した検討でも、やはり悪性腫瘍の発生率に差はなかったとも報告している¹⁰⁾。本邦でも悪性腫瘍とサルコイドーシスの合併についてしばしば論議されており、Yamaguchi ら¹¹⁾や市川ら¹²⁾の報告では肺癌の合併頻度は 2~3 倍程度高いと結論づけている。また、最近の systematic review ではサ症にさまざまな悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている²⁰⁾。

サルコイドーシスにおける悪性腫瘍の発生機序は不明であるが、細胞性免疫の異常や慢性炎症の影響などが示唆されている。現在サルコイドーシス患者の診療が長期化し、高齢者サルコイドーシスの診療が増えていることから今後さらに悪性腫瘍の合併頻度が増加することも予想される。

3) 感染症

副腎皮質ステロイドなど免疫抑制剤を使用している症例や、肺病変が進行し構造改変をきたした重症症例ではさまざまな感染症を合併する。武村らによる剖検に至った重症肺サルコイドーシス患者 66 例の検討では、空洞を伴う 9 例の剖検肺のうち 8 例でアスペルギルス感染を認めたと報告されている¹³⁾。一方で、免疫抑制剤が使用されていない軽症例でも感染症の合併が報告されており、立花による全国調査では 878 例のサルコイドーシス患者で帯状疱疹 26 例、水痘 2 例、アスペルギルスなどの真菌症 22 例、肺結核 23 例と感染症が高頻度に認められている¹⁾。また、結核の合併も健常者と比較し高頻度（10 万例中 53.7）であるとの報告もみられる¹⁴⁾。

4) 肺高血圧症

サルコイドーシスでは、ときおり肺高血圧症が合併し、sarcoidosis associated pulmonary hypertension (SAPH) と呼ばれる。発症の原因として間質病変による肺血管の破壊、血管の肉芽腫性炎症、腫大した縦隔リンパ節による肺血管の圧迫などさまざまなメカニズムが関与すると考えられている¹⁵⁾。Baughman らは呼吸困難をきたしたサルコイドーシス 53 例中 25 例（47%）で肺高血圧がみられ、重症例では高頻度で肺高血圧が合併すると報告している¹⁶⁾。一方、Handa らによる心臓超音波検査を用いた検査では、肺高血圧の合併は 212 例中 12 例（5.7%）であり、自覚症状がない症例では比較的低頻度であった¹⁷⁾。SAPH の治療は確立されたものはないが、副腎皮質ステロイドが有効であったとの報告¹⁸⁾や、ボセンタンが肺血管抵抗を低下させたとの報告¹⁹⁾もみられている。

文献

- 1) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨牀統計. 日臨 1994; 52(6): 1508-15.
- 2) Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DGR, et al. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. Postgrad Med J 2009; 85: 233-7.
- 3) 井上千鶴, 曾我部陽子, 永井弥生, 他. 群馬大学皮膚科における膠原病とサルコイドーシス合併例の検討. 日皮会誌 2012; 122: 607-11.
- 4) 福家聡, 山口悦郎, 牧田比呂仁, 他. 一時的 Sjogren 症候群を合併したサルコイドーシスの 1 例—文献例の集計も含めて. 日呼吸会誌 2002; 40(8): 686-91.
- 5) 青木由香, 森松嘉孝, 溝口祐輔, 他. 全身性進行性硬化症, シェーグレン症候群, 慢性甲状腺炎の治療中に発症したサルコイドーシスの一例. 日サ会誌 2005; 25: 61-5.
- 6) Isern V, Lora-Tamayo J, Capdevila O, et al. Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case

- series of ten patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007;24:148-52.
- 7) Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljebladh H, et al. High frequency of endocrineautoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J endocrinol.*1996;134(3):331-6.
 - 8) Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia. *Medicine.* 2011; 90: 269-78.
 - 9) Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29: 247-51.
 - 10) Rømer FK, HommelgaardP, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 1998; 12: 906-12.
 - 11) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, et al. Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis.* 1991; 8: 51-5.
 - 12) 市川裕久, 片岡幹男, 尾形佳子, 他. サルコイドーシス患者における肺癌合併. *日サ会誌* 2005; 25: 17-20.
 - 13) 武村民子, 生島壮一郎, 安藤常浩, 他. サルコイドーシス肺における構築改変-66 剖検肺の病理学的検索-. *日サ会誌* 2003; 23: 43-52.
 - 14) 赤川志のぶ, 倉島篤行, 町田和子, 他. サルコイドーシスと結核の合併についての疫学的検討. *日サ会誌* 2002; 22: 65-8.
 - 15) 半田知宏, 長井苑子. サルコイドーシスにおける肺高血圧症. *日胸臨* 2013; 72: 857-65.
 - 16) Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 108-16.
 - 17) Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246-52.
 - 18) Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonaryh hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61(1): 68-74.
 - 19) Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2014; 145: 810-7.
 - 20) Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies.*Chest.*2015;147:778-791.