

Ⅲ章 治療総論

1. サルコイドーシス治療の基本的考え方

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状は少なく自然寛解もありうる反面、心臓病変、肺病変例などでは生命を脅かす重篤な病態にもなりうる。また、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では、その病変の持続によって著しく QOL が損なわれるため、適切な治療介入が必要である。

本症で形成される肉芽腫は本来、原因抗原を隔離・排除しようとする自然治癒過程の産物であり IV 型アレルギー反応の関与とされている。副腎皮質ステロイド薬は本症の肉芽腫性炎症の制御には極めて有効であり、急激な進展悪化例ではためらわずに十分量のステロイド投与を開始すべきものであることは論をまたない。しかし、比較的軽症な緩徐進行例でのステロイド治療が疾患の自然史を変えるか否かは不明であるとされている。ステロイド治療には、肉芽腫を消退させて治癒に向かわせることと、肉芽腫による自然治癒過程を妨害することの 2 面性があるとの考え方である。肺病変の検討では、検討の対象や方法は異なるものの、症状の乏しい例にも積極的にステロイド治療をおこなったほうがよいとする報告と、かえって病変の持続を長引かせるとする報告とがある。

本症の臨床経過の多様性と慢性化、そしてステロイド作用の二面性、さらにステロイドの副作用と患者の忌避という問題があって、本症に対するステロイド治療法の標準化は極めて難しい。以下に一般的な治療の考え方について記載するが、治療適応、開始時の投薬量、漸減方法、維持療法と再発時の対応においては、担当医が個々の症例に応じて考えるべきものである。

2. 治療薬の種類

本症の治療では主として下記薬剤が使用される。このうち、ステロイド吸入薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、抗菌薬はわが国ではサルコイドーシスには保険適用の無い薬剤であり、必要で使用する場合には十分な注意と説明が必要である。

1) 副腎皮質ステロイドホルモン薬

本症に対する全身治療薬としての第一選択は副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド）薬であり、治療の導入が必要な時には禁忌やステロイド忌避がない限りステロイド薬が使用される。

2) 局所療法薬

眼病変、皮膚病変、肺病変では、点眼、局所注射、軟膏、貼付薬、吸入薬などの局所療法薬ももちいられるが多くはステロイド製剤である。眼病変では散瞳薬や手術治療もおこなわれる。

3) 免疫抑制薬

メソトレキセート（methotrexate; MTX）やアザチオプリン（azathioprine; AZA）などの免疫抑制薬はステロイド量を節約できる作用（steroid-sparing effect）があるとされ、ステロイドの代替あるいは併用治療薬となる。

4) TNF 阻害薬

TNF 阻害薬は肉芽腫形成に必須のサイトカインである TNF α を阻害するものである。一部の TNF 阻害薬は難治性ぶどう膜炎として保険適用がある。

5) 抗菌薬

抗菌薬や抗マalaria薬が本症の治療に使用されることもあるが、これらの作用機序は判然としていない。

3. ステロイド治療法

初期ステロイドの使用量は発症様式や症状の軽重、罹患臓器の予後を鑑みて経験的に判断され、およそ以下の3通りに分けられる。十分な治療が必要な場合には中等量から開始されることが多く、標準量ともいわれている。軽症、緩徐進行例では低用量で有効例があることが知られており、重症例や機能予後が重要となる例では高用量による治療が考慮される。(PSL ; プレドニゾロン)。

- 1) 低用量 (少量) ステロイド (PSL 5~10mg/日)
- 2) 中等量 (標準量) ステロイド (PSL 0.5 mg/kg/日程度)
- 3) 高用量 (大量) ステロイド (PSL 1.0 mg/kg/日ないし超大量パルス療法)

中等量ステロイドによる標準的治療法は世界的にもほぼ共通しており 1) 6) 7), 本ガイドラインでは標準療法として以下に記載した。

○標準療法

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) PSL 0.5mg/kg/日で開始して2から4週間継続する。2) 4~8週毎に5~10mg/日ずつ減量する。
再燃が認められた場合には、適宜増量する。3) 維持量は0.05~0.1mg/kg/日程度とする。可能な限り、2.5mg~5mg/日とする。4) ステロイド投与が長期にわたる場合、減量が困難な場合にはMTXなどの免疫抑制剤を併用することがすすめられる。 |
|--|

4. 臓器の特性と治療の考え方

肉芽腫性病変の多くは炎症所見が軽度で自然改善もありうるため、一般的には自覚症状に応じた対症的治療がおこなわれる。BHLをはじめとするリンパ節病変や多くの肺病変では無症状ならばステロイド治療は行われない。骨、筋肉、皮膚、肝臓、脾臓病変なども同様である。

しかし、現在の自覚症状が乏しくても将来の機能予後、生命予後の悪化が予想される場合には治療適応ありとされる。肺野収縮あるいは肺機能低下の進行する例、視野狭窄例、神経病変例、心臓病変が証明された例、腎機能障害や高カルシウム血症例などは、無症状であっても一般に全身治療適応ありと考えられている。

自覚症状や他覚所見の悪化進行例、とくに急性発症型や急性悪化型では、ほぼすべての臓器でステロイドを中心とした治療の適応であり、すみやかな治療開始が求められる。ときに患者自身の自覚症状が乏しくても治療介入が必要な場合があり、治療の利益と不利益について各専門領域の医師による十分な説明が必要とされる。

1) 呼吸器病変

肺野病変の状況は胸部 X 線や CT 像に反映される。肺野の粒状結節性陰影は肉芽腫性病変であり、散在性・限局性で自覚症状が乏しい場合には自然改善が期待できる。気管支血管束に沿った陰影が増加して斑状・塊

状陰影を呈し、①肺野収縮、②肺機能の悪化、③自覚症状の悪化のいずれかをきたす場合にはステロイド治療の適応である。すでに線維化をきたして肉芽腫性炎症が乏しい場合や縦隔肺門リンパ節腫大のみの場合には、一般的には治療適応は無く、無治療で経過観察を行う。初診時の症状が軽微であれば、肺野陰影が若干増悪しても6ヶ月間は無治療で経過を観察するのが一般である。

2) 眼病変

前眼部炎症が主であればステロイド点眼治療が基本であるが、視機能低下をきたし得るような後眼部の強い炎症ではステロイドの眼周囲注射や中等量以上の全身ステロイド治療が施行される。ステロイド治療に反応しない硝子体混濁や眼合併症に対し、手術治療が選択されることもある。

3) 神経病変

神経病変ではミリ単位の小さな肉芽腫結節の侵襲で自覚症状が発現し、十分な治療がなければ肉芽腫の遺残や炎症持続、線維性瘢痕などのために著しいQOLの低下をきたしうるため、一般に中等量以上のステロイド治療が必要とされ、高用量ステロイドの適応となることもある。中枢神経系で無症候性に発見された病変でも十分な説明と同意のもとに治療の適応が考慮される。

4) 心臓病変

刺激伝導系や心筋内での肉芽腫の形成は致死的不整脈やポンプ機能不全の原因になりうるため、本症の病巣が確認された場合には、一般的には標準療法以上のステロイド治療の適応となる。はじめに発症したときの症状によっては、ペースメーカーや除細動器などが併用される。また軽微な心電図変化やPET検査などで偶然に発見された心臓病変においても、中等量以上の治療が考慮される。

5) その他の臓器病変

皮膚、骨、筋肉、関節、肝臓、脾臓などの病変では機能予後がほぼ保たれるため、自覚症状に応じてステロイドの量と期間が決められるのが一般である。高カルシウム血症、腎病変では、自覚症状があらわれずらいため検査値に応じた治療が必要になる。

6) 臓器非特異的全身症状

強い全身倦怠感や疼痛は著しいQOLの低下をきたすが、ステロイド薬はほぼ無効であり、できる限りの対症療法が治療の中心となる。しかし、軽度の倦怠感や関節痛の訴えに対しては低用量ステロイドが有効であることが多い。

5. 主要臓器のステロイド治療方法

呼吸器病変では、自覚症状と画像の変化を観察しながらステロイドの量と期間を決めていくことになる。眼、神経、心臓の病変では、ミリ単位の小さな肉芽腫性病変の侵襲で症状が発現し、治療が不十分で後遺症が残れば機能予後が著しく悪化するため、これら3臓器でははじめから十分な量で治療が開始されることが一般である。

1) 呼吸器病変

BHLのみまたは肺野粒状陰影の集簇のみで症状軽微の場合には、無治療で経過観察をする。肉芽腫性炎症による咳、痰、息切れ、微熱などの症状があっても、肺野粒状陰影主体であれば低用量ステロイドで十分な場合が多い。大きな塊状陰影が形成されて呼吸器症状が強い場合や、線維化傾向が見られて肺野の収縮がすすむ場合、あるいはそれが予想される場合には中等量以上のステロイド薬が投与される。呼吸不全を呈するほどの重症例では高用量ステロイド療法やパルス療法を考慮する。治療反応の良好な例では短期間で治療を

中止できる場合がある。常に肉芽腫がつくられて炎症が継続していると考えられる慢性化例では、維持量の低用量ステロイドや免疫抑制剤が年余にわたって中止困難な場合が多い。

2) 眼病変

標準療法より投与期間が短く、3ヶ月から1年以上程度であることが多く、病変の改善に伴い中止することが一般的である。

3) 神経病変

標準療法よりステロイド使用量は多く継続期間も長くなるが、症状が改善すれば中止することが一般的である。末梢神経系はより改善しやすい。重症例では、機能予後の改善のためにステロイドパルス療法が行われることもある。

4) 心臓病変

標準療法後に、少量ステロイド単剤あるいは免疫抑制剤と併用で長期にわたって使用を続けることが一般的である。

6. 免疫抑制薬の使用

MTX や AZA などの免疫抑制薬は、ステロイドの使用が長期にわたる場合の併用薬として、あるいは維持薬として単剤でも実臨床では使用されている。実際の使用方法についてはIV章 CQ&A を参照していただきたい。

7. 治療の漸減・中止に伴う悪化時の対応

肉芽腫性炎症が慢性に継続してステロイドや免疫抑制薬を中止にできない例はしばしば経験される。また、長期間安定している状態でも年余の経過で再発することがある。はじめの臓器病変が落ち着いていても他の臓器で再発することも経験される。

肺病変のステロイド漸減中における再発はしばしば経験される。再発の程度は胸部 X 線像で判断されるが、治療開始時よりも軽度であることが多く、治療開始時より少量で十分な場合が多い。また、再発をくりかえし年余にわたる治療が必要と考えられる場合には、免疫抑制薬の併用が考慮される。

8. 治療上の問題点

本症ではステロイド忌避者が多いことが知られており、治療の継続に難渋することがある。