

マルホ皮膚科セミナー

2009年12月10日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑪ 教育講演18より

「サルコイドーシス診断の手引き」

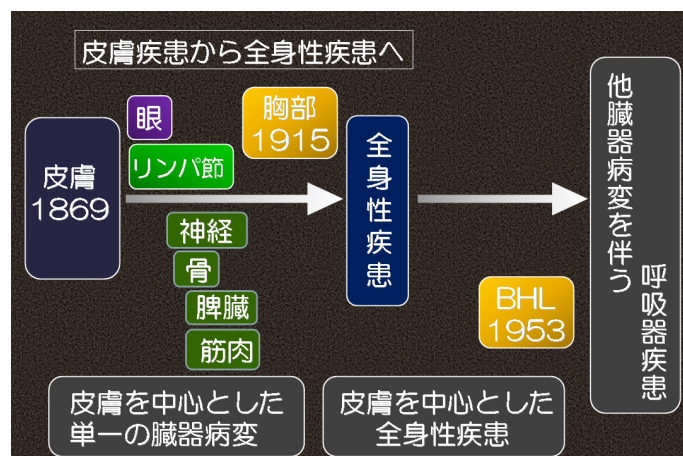
関西医科大学 皮膚科 教授
岡本 祐之

サルコイドーシスは、原因不明の全身性肉芽腫性疾患で、組織学的には非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫が認められます。ブドウ膜炎、両側肺門部リンパ節腫脹(BHL)や、多彩な皮膚病変を特徴とする全身性疾患ですが、日常診療ではむしろ皮膚病変も伴う呼吸器疾患との認識が強いように思われます。しかし、サル

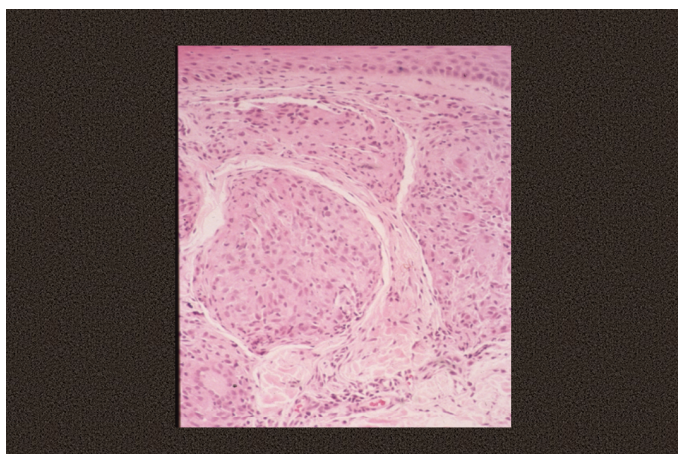


コイドーシスの歴史を振り返りますと、皮膚科医の貢献度は非常に大きく、さらに診断や治療の上でも皮膚病変は重要な病変と考えられます。

サルコイドーシスの疾患概念から、診断に求められる点は、1) 全身性に生じていること、2) 組織学的に非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫がみられること、3) 他の疾患を鑑別できること、であります。そのため、組織学的所見のある皮膚病変の症例では、もう一つの臓



器にサルコイドーシスを臨床的に疑わせる病変があればサルコイドーシスと確定診断できます。一方、眼や心臓など、組織所見の得づらい臓器に病変がある場合には、確定診断するのが困難な例もまれではありません。そのため、各臓器病変の臨床診断の精度を向上させることが各診療科に求められます。



わが国では 1989 年のサルコイドーシスの診断基準が長く用いられてきましたが、総合的な診断の必要性を強調するとともに、個々の臓器病変を精度よく診断するために、各臓器病変の「診断の手引き」を充実することを主な目的として 2006 年に診断基準が改訂されました。診断は、組織診断群と臨床診断群に分けられま

す。すなわち、確定診断群である組織診断群は：1つの臓器に組織診断された病変があり、(1)他の臓器に組織診断された病変がある、(2)他の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」がある、(3)全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上を認める、この3つのいずれかで確定診断されます。一方、ほぼ確定診断群である臨床診断群は、組織所見がなく、2つ以上の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」があり、さらに、全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上を認める場合に臨床診断できます。

なお、今回の改訂では全身反応を示す検査所見も見直されました。これまで採用されていた高 γ グロブリン血症は、わが国での頻度が必ずしも高くないこと、血清リゾチーム上昇は血清 ACE 値上昇よりも高頻度で見られますが、本症との鑑別に重要な疾患である結核やリンパ腫などでみられることが多く、鑑別診断には適していないため、それぞれ削除されました。この2項目に代わって BHL と血清あるいは尿 Ca 値上昇が加えられています。

サルコイドーシスの診断基準（2006）

1. 組織診断群（確定）：

- 1 臓器に組織診断された病変があり、次のいずれか
(1) 他の臓器に組織診断された病変がある。
(2) 他の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」がある。
(3) 表1に示す検査所見6項目中2項目以上を認める。

2. 臨床診断群（ほぼ確定）：

- 2つ以上の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」があり、表1に示す検査所見6項目中2項目以上を認める。

表1. 全身反応を示す検査所見

- ①両側肺門リンパ節腫脹
- ②血清ACE上昇
- ③ツベルクリン反応陰性
- ④ ^{67}Ga 集積陰性（リンパ節、肺など）
- ⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球増加またはCD4/CD8比高値
- ⑥血清あるいは尿中カルシウム高値

それでは、各臓器病変の特徴と診断の手引きの概要をご紹介します。

まず、呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見ですが、通常、咳、呼吸困難、喘鳴、胸痛などを伴うことはまれであり、身体所見として頻脈、多呼吸などが挙げられていますが、これらの他覚所見も乏しいため、診断には臨

床症状よりも各種検査所見が重要視されています。検査は胸部 X 線、CT/HRCT、肺機能、気管支鏡、胸腔鏡、Ga シンチグラム、気管支肺胞洗浄検査を行います。中でも画像所見での BHL が最重視されています。

眼病変を強く示唆する臨床所見は、次の眼所見 6 項目中 2 項目以上を有する場合に眼病変が示唆されます。

(1)肉芽腫性前部ぶどう膜炎、(2)隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着、(3)塊状硝子体混濁、(4)網膜血管周囲炎および血管周囲結節、(5)多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣、(6)視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫であります。

心病変はサルコイドーシスの予後を左右する病変として重要であります。心病変を強く示唆する臨床所見は、主徴候と副徴候に分け、以下の組み合わせに適合するものを心病変ありとしています。すなわち、

1)主徴候 4 項目中 2 項目以上が陽性の場合

2)主徴候 4 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 2 項目以上が陽性の場合であり、

(1)主徴候は(a)高度房室ブロック、(b)心室中隔基部の菲薄化、(c)Ga シンチグラムでの心臓への異常集積、(d)左室収縮不全から成り、

(2)副徴候は(a)心電図での心室不整脈、右脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見、(b)心エコー図で局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常、(c)心筋血流シンチグラムでの灌流異常、(d)造影 MRI における心筋の局所的増強所見、(e)心内膜心筋生検で中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞の浸潤であります。

なお追記コメントとして、我々皮膚科医にとっても重要な 2 点が記載されています。その第一は、心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断された症例で、数年を経て心病変が明らかになる場合があるため、定期的に心電図、心エコー検査を行い経過観察する必要があります。第二は、PET における心臓への異常集積が診断上有用な所見である、ということです。すなわち、皮膚病変で受診された患者さんでは積極的に PET 検査を行い、皮膚科でフォローする場合には定期的に心電図検査を行うことが重要であります。

診断の手引き

- 1)呼吸器病変
- 2)眼病変
- 3)皮膚病変
- 4)心臓病変
- 5)神経・筋病変
- 6)その他の臓器病変

皮膚病変を強く示唆する臨床所見も手引きに挙げられていますが、あくまでも組織学的に肉芽腫が証明された病変がサルコイドーシスの皮膚病変と考えられます。

次に、神経・筋病変を強く示唆する臨床所見ですが、非常に複雑な手引きになっており、診断は神経科医に任さざるを得ません。中枢神経病変では尿崩症、末梢神経障害では顔面神経麻痺が頻度の高い症状であります。筋病変は無症候性が多く、自覚症状から発見されることはまれであります。しかし、無作為筋生検での肉芽腫検出率は50-80%と報告されており、確定診断されていない症例では生検を実施することが推奨されています。

そして、最後に、その他の臓器病変の手引きとして、肝臓、骨髄、骨などの15の病変について記載されています。

その他の臓器病変の診断の手引き

- 1) 肝病変：肝機能障害、肝表面の結節、肝多発性低吸収域、MRI異常所見
 - 2) 脾病変：脾腫、脾機能亢進症、脾表面の結節、脾多発性低吸収域、MRI異常所見、Ga⁶⁷シンチで異常集積
 - 3) 骨髄病変：白血球減少、貧血、汎血球減少
 - 4) 腎病変：腎機能障害、高カルシウム血症、腎尿路結石、腎腫瘍
 - 5) 消化管病変：潰瘍、粘膜肥厚、隆起など透視、内視鏡異常所見。時に嚥下障害、吐血、下血
 - 6) 膵病変：超音波、CT、MRIでの異常所見、血清アミラーゼ高値、ERCP異常所見、Ga⁶⁷シンチで異常集積
 - 7) 腹腔内リンパ節病変：腹腔内リンパ節腫大、リンパ節腫大に伴うERCP異常所見
 - 8) 胆道病変：胆道病変に伴うERCP異常所見
 - 9) リンパ節病変：表在性リンパ節腫大、あるいはGa⁶⁷シンチで異常集積、縦隔リンパ節腫大
 - 10) 甲状腺病変：甲状腺腫、甲状腺機能亢進・機能低下
 - 11) 耳下腺病変：耳下腺腫大、Ga⁶⁷シンチで異常集積
 - 12) 上気道病変：鼻閉、鼻腔粘膜異常、扁桃腫大、咽頭腫瘍、嚙声、喉頭鏡異常所見
 - 13) 骨病変：骨痛、骨X線異常像（骨梁減少、のう胞状骨透亮像）、MRI、骨シンチ、Ga⁶⁷シンチで異常集積
 - 14) 関節病変：急性関節炎症状、慢性関節炎症状（X線像で関節の変形、破壊を伴うこともある）
 - 15) 生殖器病変：生殖器腫瘍
- 除外診断
- 1) 原因既知あるいは別の病態、例えば結核、悪性リンパ腫、その他のリンパ増殖性疾患、原発性、転移性悪性腫瘍などを除外する。
 - 2) 異物、癌などによるサルコイド反応を除外する。

さて、皮膚以外に病変がない場合の診断ですが、日常の検査で皮膚以外に病変を発見できない症例を経験することもまれではありません。シリカを伴う類上皮細胞肉芽腫の場合にはシリカ肉芽腫と診断され、皮膚サルコイドの例ではサルコイド反応あるいは皮膚サルコイドーシスと診断されています。シリカ肉芽腫は1916年にShattockが外傷によってシリカが迷入した皮膚に数年~59年して発症する肉芽腫としてはじめて報告しました。これまでの国内外で報告された症例をみると、サルコイドーシスの検索としては胸部X線、眼科診察、血清ACE値の測定しか行われていない症例がほとんどであり、

全身検索としては不十分であります。そのため、シリカ肉芽腫と診断された症例は実はサルコイドーシスの癍痕浸潤であった可能性は否定できません。

サルコイドーシスでは、すべての病変が同一時期に出現するとは限らないこと。検査で発見できない小さな病変がありうること。多くは無症状の病変であり、検査を行わない臓器も多数あります。そのため、サルコイドーシスでありながら、他の臓器病変が発見できないことも想像されます。

例えば、Ga シンチグラムで検出できた BHL43 例中、CT で検出できたのは 12 例であったと報告されていますし、無作為筋生検陽性率は 50%以上ですが、サルコイドーシスを疑って筋生検や Ga シンチ、MRI などを積極的に実施しなければ、通常、筋病変は無症状ですので筋病変なしと判断されます。また、サルコイドーシスの心病変は剖検例の約 25%のみが生前に診断されますし、無作為脾臓吸引生検陽性率は 25%以上ですが、日常診療では一般に行われていません。

サルコイドーシスは全身性疾患であり、複数の臓器病変が診断に必要です。しかし、日常の診療では、他臓器病変がない症例でも、サルコイドーシスの皮膚病変と考えられる場合には、心病変を中心とした全身病変の経過を追うことが肝要であると考えられます。