

<特集「サルコイドーシス 診断と治療Update」>

## サルコイドーシスの肺病変

金子 美子\*<sup>1</sup>, 高山 浩一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学教育センター

<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

### Pulmonary Findings in Sarcoidosis

Yoshiko Kaneko<sup>1</sup> and Koichi Takayama<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Education Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

### 抄 録

サルコイドーシスは、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を多臓器に認める原因不明の肉芽腫性疾患である。およそ9割の症例に肺病変を認め、特徴的な所見として両側肺門及び縦隔リンパ節の腫脹と、気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状陰影があげられる。多くの患者は無症状のうちに検診異常により指摘され呼吸器内科を受診する。肺サルコイドーシス症の患者の1/3は無症状で自然軽快することが知られ、特に40歳までの若年ではその傾向が強い。およそ半数の症例は治療介入（ステロイド治療）を要さず経過観察となるが、一部に肺構造の破壊を伴う線維化の進行とともに呼吸不全を示す重症例もあるため、今後その層別化とリスク要因の解明が望まれる。治療は、経口ステロイド（PSL）20-30mg/日より導入し維持量を10mg程度にすることが推奨されるが、本邦からの報告では、初回よりPSL10mg/日にメトトレキサート6mg/週を併用治療することで安定維持できている報告もある。サルコイドーシスは、肺病変のみならず眼・皮膚・心臓・神経など多臓器を障害する全身疾患であるため、診療には複数診療科の密な連携が肝要である。

キーワード：両側肺門縦隔リンパ節腫大、多発粒状陰影、自然軽快例、ステロイド治療。

### Abstract

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown cause in which epithelioid cell granulomas occur in multiple organs without caseous necrosis. Pulmonary lesions are observed in about 90% of cases, and characteristic findings include bilateral hilar and mediastinal lymph node swelling, thickened peribronchovascular interstitium, and multiple nodular opacities along the lymphatic channels. Many patients are asymptomatic and are referred to a respiratory medicine department because of abnormalities in screening. One-third of

令和5年2月26日受付 令和5年3月2日受理

\*連絡先 金子美子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

kaneko-y@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.04.251

pulmonary sarcoidosis patients undergo spontaneous remission, and young people up to the age of 40 are particularly prone to spontaneous remission. Approximately half of the cases are followed without steroid treatment, although some severe cases present with respiratory failure with progressive fibrosis. It is desirable to elucidate the risk factors for exacerbation. For treatment, it is recommended to introduce oral steroids (PSL) at 20-30 mg/day and maintain around 10 mg. There is also a report that combination therapy with low-dose PSL and MTX maintains stability. Sarcoidosis is a systemic disease that affects multiple organs such as the eyes, skin, heart, nerves, and lungs, and requires the cooperation of multiple clinical departments for treatment.

**Key Words:** Bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy, Multiple nodular opacities, Spontaneous remission, Steroid treatment.

## はじめに

サルコイドーシスは、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を同時性あるいは異時性に多臓器にも認める原因不明の肉芽腫性疾患である<sup>1)</sup>。

発症は20-40歳代、50-60歳代に2峰性のピークがあり、本邦では20歳代に多い。サルコイドーシスは、全身疾患であるものの特に肺、眼、皮膚に病変を認めることが多く、剖検例の報告では、サルコイドーシス症例のおよそ80-90%において肺病変を生じており、臓器病変としては最も頻度が高いと考えられる<sup>2)3)</sup>。30-50%の患者は無症状であるが、本邦では胸部レントゲン写真による健診が行われていることから、レントゲン検診異常の二次検査受診のため、呼吸器内科が診療の窓口になることが多い。本稿では、サルコイドーシスの肺病変の特徴と治療について解説し、最後に自験例を紹介する。

### 1. 肺病変の特徴

サルコイドーシスの病因は正確には現在も不明であるが、*Propionibacterium acnes* (アクネ菌)などが原因抗原とされており、経気道的に胸腔内に侵入し肺門縦隔リンパ節を経由して全身に広がると推定されている<sup>4)5)</sup>。未知の抗原を取り込んだ抗原提示細胞を、肺内のTh1タイプのCD4陽性細胞が認識することで、CD4陽性T細胞とマクロファージが活性化しIL-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ などが放出される<sup>6)</sup>。INF- $\gamma$ によりマクロファージは成長分化し、類上皮細胞や巨細胞

となりその周囲にリンパ球も集簇し肉芽腫が形成される。これによりサルコイドーシスの肺病変として特徴的な胸腔内病変（両側肺門及び縦隔リンパ節の腫脹）と、肺野病変（気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状陰影）が示される。本邦では、サルコイドーシス患者の86%に胸腔内病変、肺野病変は47%<sup>7)</sup>に認めるとされ欧米とも同程度である。

### 2. 画像所見の特徴

胸部単純レントゲン所見では、特徴的な両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy: BHL) がよく知られている。縦隔リンパ節腫大による肺・縦隔境界面の変化、気管分岐角の開大などにも注意が必要である (Figure 1)。胸部レントゲン所見による病期区分 (Table 1) が広く使用されており<sup>8)</sup>、一般的には順に進行し予後と相関すると考えられ、後述する治療介入時期の目安となる。縦隔肺門リンパ節は境界明瞭、辺縁平滑、“potato like”と称されるような累々と腫大した形状が特徴的であり、高分解能CTで容易に指摘される。初回指摘時から3-6ヶ月で縮小傾向を示すことも多く、石灰化は45-55%程度に伴い、比較的頻度は高い。

肺野病変も、その成因からリンパ路として重要な気管支血管周囲の間質、小葉間隔壁、胸膜などのリンパ管が豊富な結合組織に病変を呈し、高分解能CTではこれらの部位に、微小粒状-小結節の陰影を認めることが多い。類似の高分解能CT画像所見を示すものには、癌性リンパ管症



Figure 1 胸部単純レントゲン写真

縦隔リンパ節腫大による肺・縦隔境界面の変化，気管分岐角の開大などにも注意が必要である

Table 1 サルコイドーシスの胸部レントゲン写真による病期分類

病期	胸部X線所見	頻度 (%)	自然治癒率 (%)
0期	胸部X線写真で異常影がみられない	5-15	-
I期	肺門・縦隔リンパ節腫脹を認めるが肺野病変はない	45-65	50-90
II期	肺門・縦隔リンパ節腫脹および肺野病変を認める	30-40	30-70
III期	肺野病変のみ認める（線維化はない）	10-15	10-20
IV期	網状影，肺構築改変，蜂巢肺など進行した肺線維化	5	0

文献8より引用

や悪性リンパ腫などが挙げられる。一般的には上中肺野に優位に分布し，不規則に癒合し1cmを超える結節状陰影を呈することもあり，その周辺に微小散布影（sarcoid galaxy sign）を認めることもある。（Figure 2 自験例）

一方，一部の症例は経時的に線維化や肺構造の破壊を認め，咳嗽・呼吸困難感のみならず，

拘束性障害を中心とした呼吸機能障害を認める。これら重症化の経過をたどる症例のリスクはまだ明らかになっていないが，少なくとも，典型的な肺所見である，肺門縦隔リンパ節の腫大や，リンパ路性の微細粒状陰影は肺の構造変化にあまり関与しないため重症化との関連は乏しい。これらの所見は積極的な治療介入の適応とは捉

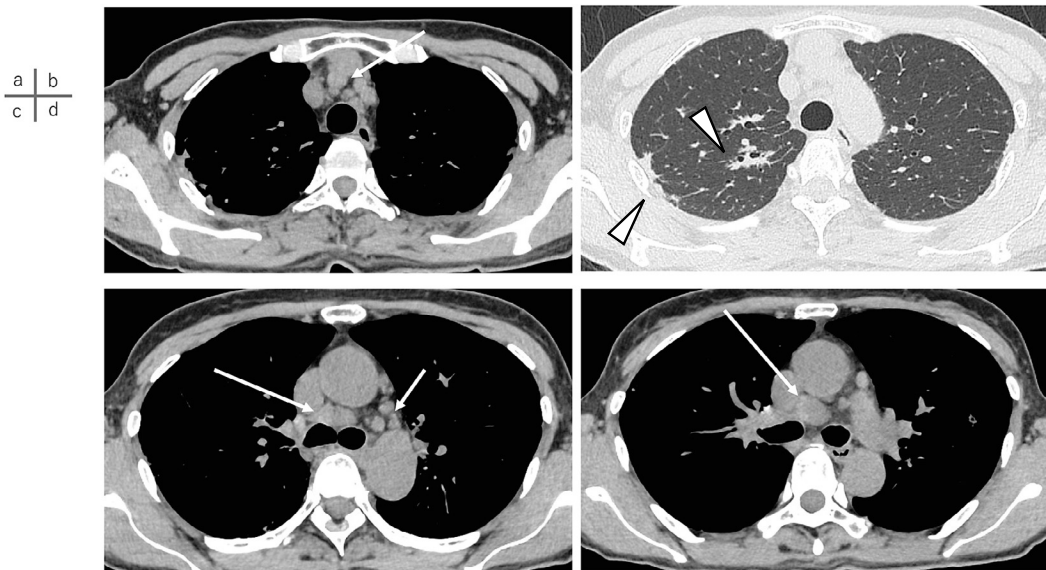


Figure 2 55歳女性 自験例

a, c, d: 縦隔肺門リンパ節の腫大 (白矢印)

b: 気管支血管周囲の間質周囲の粒状陰影は癒合し結節状を示す 一部は胸膜に接する (△印)

えず、低リスクに該当する所見と考えられる。

近年、川述らは、既存の肺構造の破壊に進展していく所見として、上葉支根元（胸部CTではB<sup>1</sup>、B<sup>2</sup><sup>3</sup>の分岐部付近）を巻き込むように形成された浸潤陰影（central consolidation）の存在を指摘し、肺サルコイドーシス症の重症化に関与している可能性を報告している<sup>9</sup>。central consolidationは肉芽腫性炎症の強い時期が過ぎ、線維化が主体となる気道の変形が起こることが示されておりさらに知見の蓄積が望まれる。肺サルコイドーシス症による慢性呼吸不全により在宅酸素療法が導入された本邦10例の報告では、80%にcentral consolidationを認めており、胸膜側の浸潤陰影と連なる帯状の浸潤陰影（central-peripheral band）の存在も重症例での特徴として示されている<sup>10</sup>。Central consolidation画像についてはそれぞれ原著論文を参考にされたい。

### 3. 診断基準における肺病変の位置づけ

本症は医療費の助成対象ともなる特定疾患であり、2015年からの新たな難病法に即するため、

あらたに診断基準2015と重症度分類が提唱されている<sup>11</sup>。

診断基準2015は組織診断群と臨床診断群に分かれており基本は病理組織による肉芽腫の証明が望まれる。肺病変は皮膚病変と同様、日常診療範囲内で比較的容易に組織検体を得ることが可能である。一般には気管支鏡検査により、経気管支縦隔肺門リンパ節生検および経気管支肺生検を行い確定診断に必要な組織検体を採取する。特徴的検査所見の一つである気管支肺胞洗浄検査（Broncho-alveolar lavage; BAL）も合わせて実施している。BAL検査では、リンパ球比率の上昇およびCD4/CD8比が3.5を超える上昇を陽性とする。また、臨床診断群の確定に用いる呼吸器病変の所見としては、①両側肺門縦隔リンパ節の腫大 ②CT/高分解能CTにより気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影の少なくともどちらかがある場合においては、組織学的診断がなくても呼吸器臓器所見ありと確定されることとなった。

4. 治療

全身疾患であるサルコイドーシスの治療は臓器別に対応しており、特に眼病変・心臓病変・神経病変には速やかな治療介入が望まれる。一方、従来肺サルコイドーシス症では、一般的におよそ2/3は無治療で自然軽快するとされてきた<sup>12)</sup>。本邦においても自然寛解率は2年時で17.9%、5年時で29.9%であり40歳未満の若年者のほうがより寛解しやすい傾向にある<sup>13)</sup>。肺サルコイドーシス症の半数近くは全身治療を必要としないとの報告もあり、診断後しばらくは病勢を見極める期間として画像での経過観察期間を要することが多い<sup>14)</sup>。治療の目的は重症化を防ぐことと咳嗽などの自覚症状を軽減することである。活動性の肉芽腫病変があり、咳や呼吸困難などの症状を有する例あるいは無症状でも%FVCが70%未満の症例はステロイド治療の適応であるとされる<sup>15)</sup>が、治療方針については十分なエビデンスが揃っていない現状にある。

2021年にヨーロッパ呼吸器学会（ERS）より、治療ガイドライン<sup>16)</sup>が出され「将来の死亡や後遺症のリスクが高い未治療の患者には、FVCとQOLの改善および/または維持を目的としてステロイド治療を推奨する（強い推奨、エビデンスレベルは低い）」と報告された。しかし、現時点ではその悪化の具体的なリスクがまだ明らかにされておらず、実地臨床では2020年に発表されたサルコイドーシス診療の手引き（日本サルコイドーシス学会／肉芽腫製薬学会）<sup>17)</sup>でも示されるように、著しい呼吸器症状の出現や画像上線維化が進行してきた場合に治療介入を検討している。（Figure 3）

2020年に26名のエキスパートオピニオンの合意形成により作成されたアルゴリズム<sup>6)</sup>が報告され、そこでは急性発症または慢性経過での進行が予想される場合において、「経口プレドニゾン（PSL）20～40mgで治療導入し、3～6ヵ月で治療効果を判断する」とされた。効果があ

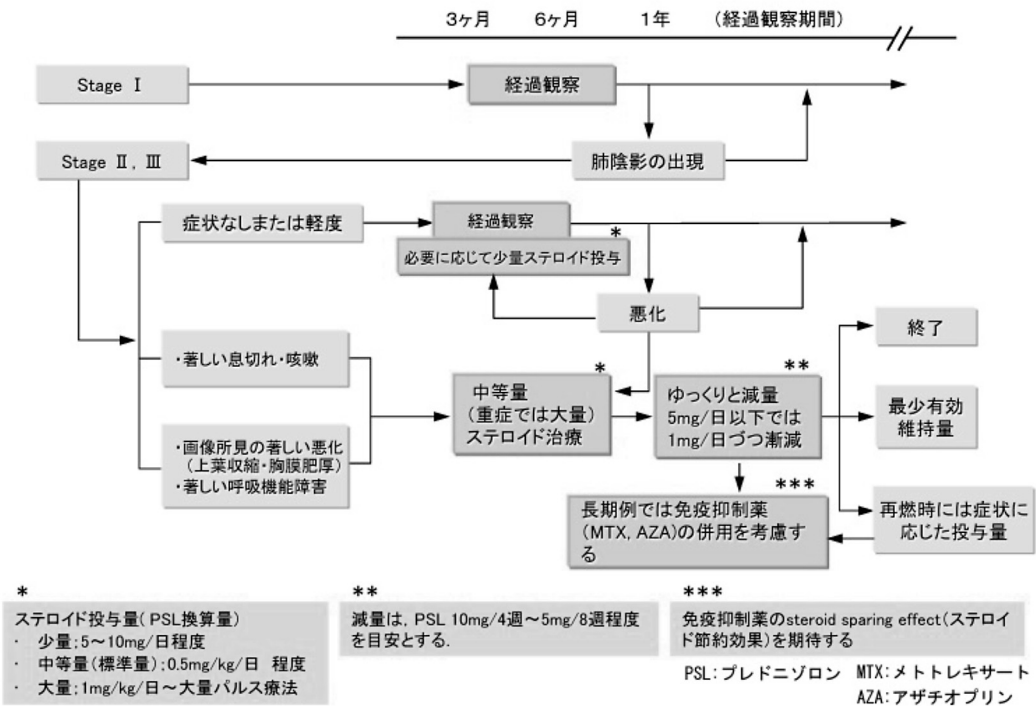


Figure 3 文献17 日本サルコイドーシス学会／肉芽腫製薬疾患学会。サルコイドーシス診療の手引き2020より引用

る場合は病勢コントロールできる最小量（10mg以下が目標）まで漸減し、効果がない場合はメトトレキサート（MTX）や生物学的製剤の追加を検討することが報告されている。MTXについては、肺のみならず、神経・心臓などの全身症状に対し多くの症例経験から、当初より経口プレドニゾン5-10mg/日の維持量にMTX6mg/週の併用治療で導入しても安定維持が可能であるとの報告もある<sup>18)</sup>。

咳嗽症状等に対する吸入ステロイド治療の効果については、経口ステロイドよりもさらにエビデンスが限られており、公式には推奨されていない。しかし、有害事象の少なさや、咳や呼吸困難感などの症状に対しては実地臨床において使用を試みても良いと考えられる。実地臨床では一定の効果を感じる場面もあるが、特に軽症例では自然寛解もあり得るため、治療効果なのか自然経過での反応なのか判別は困難であり、現状では経口ステロイド薬の代替療法としては推奨されない。

血清ACE値、BAL中のリンパ球比率やCD4/CD8比は治療適応を決定する根拠にはならない<sup>17)</sup>。

## 症例提示

### ■59歳女性

〔主訴〕健康診断でレントゲン異常を指摘

〔現病歴〕毎年受検している職場の検診で、初めて胸部レントゲン写真異常を指摘され来院。初診時は咳嗽などの自覚症状は認めなかった。

〔既往歴〕特記事項なし 定期内服なし

喫煙歴・吸入歴なし

〔検査所見〕

○画像所見：胸部CT（前述Figure 2）

縦隔肺門リンパ節の腫大と両肺に多発する粒状結節陰影一部は胸膜や気管支血管速周囲や肺静脈にも接しリンパ路に沿って分布する。一部は癒合傾向があり散布性の小粒状陰影も指摘される

○血液生化学所見（主要項目のみ抜粋）：ACE 15.6U/L, T-SPOT陰性Pro-GRP 44.3pg/mL, NSE 11.9ng/mL, s-IL-2R 367U/mL

○気管支鏡検査所見：BAL（右B4より実施）

細胞数  $0.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ （好中球 0%, 好酸球 0%, リンパ球 28%, マクロファージ 72%）

CD4/CD8比 5.9

○病理学的所見：縦隔リンパ節 EBUS-TBNA

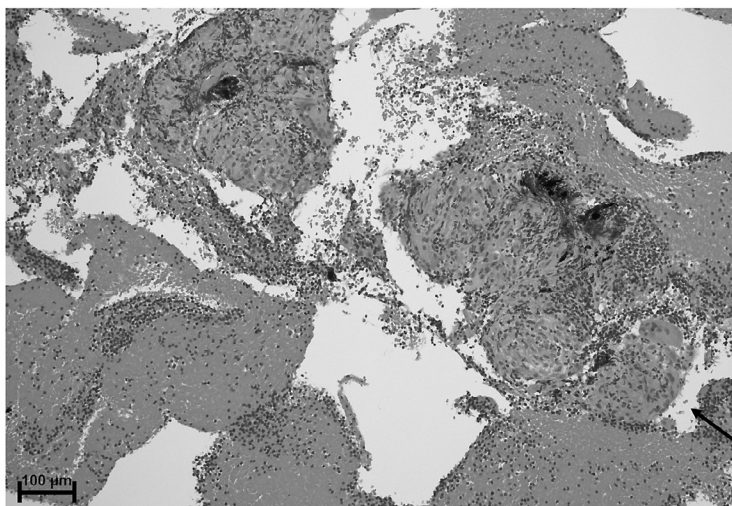


Figure 4 縦隔リンパ節 EBUS-TBNA穿刺検体（自験例）

多数のリンパ球に混在するように組織球・巨細胞が集簇しており epithelioid granuloma を形成している

### 穿刺検体 (Figure 4)

多数のリンパ球に混在するように組織球・巨細胞が集簇しており epithelioid granuloma の像と考えられる

〔経過〕 受診の3ヶ月後より飛蚊症を認め眼科受診したところぶどう膜炎を指摘され、一連の検査からサルコイドーシスの肺病変・眼病変と診断された。現時点では眼病変は活動性があり眼科にてステロイド点眼を行っている。肺病変は縦隔リンパ節の腫大や肺野のリンパ路所見はあるものの明らかな肺構造の破壊を示す進展に乏しく、慎重に経過観察を行っている。

### おわりに

サルコイドーシスの肺病変について、特に画像所見と治療を中心に概説した。胸部レントゲン異常で指摘される経緯や気管支鏡検査による組織診断が一般的であるため、呼吸器内科が診療の窓口になることが多いが、サルコイドーシスは多臓器に障害を起こしうる全身疾患である。今後も眼科・皮膚科・循環器内科など複数診療科で蜜に連携し診療を行っていくことが患者さんにとってもメリットが多きく肝要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*, 36: 1111-1118. 2003
- 2) 武村民子, 生島壮一郎, 安藤常浩, 柳川崇, 秋山修, 折津愈, 松井泰夫, 江石義信, 三上理一郎. 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討—. *日サ会誌*, 23: 43-52, 2003
- 3) 武村民子. サルコイドーシス肺の肉芽腫ならびに非肉芽腫病変の特性と転帰に関する病理学的研究. *日サ会誌*, 26: 3-12. 2006
- 4) 山口哲生, 江石義信. アクネ菌病因論で考えるサルコイドーシス学. *日サ会誌*, 39: 1-10. 2019
- 5) Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and *Propionibacterium acnes*. *Respir Investig*, 51: 56-68. 2013
- 6) Franck F, Rahaghi, Robert P. Baughman, Lesley Ann Saketkoo, Nadera J. Sweiss, Joseph B. Barney, Surinder S. Birring, Ulrich Costabel, Elliott D. Crouser, Marjolein Drent, Alicia K. Gerke, Jan C. Grutters, Nabeel Y. Hamzeh, Isham Huizar, W. Ennis James IV, Sanjay Kalra, Susanna Kullberg, Huiping Li, Elyse E. Lower, Lisa A. Maier, Mehdi Mirsaedi, Joachim Müller-Quernheim, Eva M. Carmona Porquera, Lobelia Samavati, Dominique Valeyre, Mary Beth Scholand. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*, 29: 190146. 2020
- 7) T. Morimoto, A. Azuma, S. Abe, J. Usuki, S. Kudoh, K. Sugisaki, M. Oritsu, T. Nukiwa. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*, 31: 372-379. 2008
- 8) 藤本公則. サルコイドーシスの胸部画像診断 *日サ会誌*, 33: 31-34. 2013
- 9) 川述剛士, 山口哲生. 肺サルコイドーシスに対するステロイド治療の現状と今後の課題. *日サ会誌*, 42: 38-42. 2022
- 10) Michiru Sawahata, Takeshi Johkoh, Takeshi Kawanobe, Chiyoko Kono, Yosikazu Nakamura, Masashi Bando, Koichi Hagiwara, Tamiko Takemura, Fumikazu Sakai, Noriharu Shijubo, Satoshi Konno and Tetsuo Yamaguchi. Computed Tomography Images of Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis Leading to Chronic Respiratory Failure. *J Clin Med*, 9: 142. 2020
- 11) 四十坊典晴, 山口哲生 わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類 *日サ会誌*, 35: 3-8. 2015
- 12) 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 736-755. 1999
- 13) ⑥ - 7 Takeshi Hattori, Satoshi Konno, Noriharu Shijubo, Mitsuhide Ohmichi, Tetsuo Yamaguchi, Masaharu Nishimura. Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population. *Respirology*, 22: 1604-1648. 2017
- 14) R.P. Baughman, M.A. Judson, A. Teirstein, H. Yeager, M. Rossman, G.L. Knatterud, B. Thompson for

- the ACCESS research team. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*, 99: 307-315. 2006
- 15) Judson, MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*, 106: 1351-1361. 2012
- 16) Robert P. Baughman, Dominique Valeyre, Peter Korsten, Alexander G. Mathioudakis, Wim A. Wuyts, Athol Wells, Paola Rottoli, Hiliario Nunes, Elyse E. Lower, Marc A. Judson, Dominique Israel-Biet, Jan C. Grutters, Marjolein Drent, Daniel A. Culver, Francesco Bonella, Katerina Antoniou, Filippo Martone, Bernd Quadder, Ginger Spitzer, Blin Nagavci, Thomy Tonia, David Rigau, Daniel R. Ouellette. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*, 58: 2004079. 2021
- 17) 日本サルコイドーシス学会／肉芽腫製疾患学会. サルコイドーシス診療の手引き 2020. Available from: <https://www.jssog.com/archives/448>
- 18) 長井苑子. サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの適応. *日サ会誌*, 34: 47-49, 2015.

## 著者プロフィール



金子 美子 Yoshiko Kaneko

所属・職：京都府立医科大学 教育センター講師（呼吸器内科）

略歴：2000年 3月 筑波大学卒業 筑波大学附属病院初期研修  
 2009年 4月 筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器病態医学分野  
 2013年 4月 京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科病院助教  
 2017年 4月 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学助教  
 2020年 10月 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学学内講師  
 2021年 4月 京都府立医科大学教育センター 学内講師  
 2022年 4月 京都府立医科大学教育センター 講師

専門分野：慢性炎症性肺疾患（アレルギー疾患）・呼吸器診療一般

興味あること：Steven-Johnson症候群合併呼吸器併存症について，医学教育

- 主な業績：1. Seto Y, Kaneko Y,\* Mouri T, Shimizu D, Morimoto Y, Tokuda S, Iwasaku M, Yamada T, Takayama K. Changes in serum transforming growth factor-beta concentration as a predictive factor for radiation-induced lung injury onset in radiotherapy-treated patients with locally advanced lung cancer. *TLCR* 2022 Sep; **11**(9): 1823-1834.
2. Yurie Seto, Yoshiko Kaneko\*, Takako Mouri, Hiroyuki Fujii, Satomi Tanaka, Shinsuke Shiotsu, Osamu Hirayama, Yoshie Morimoto, Masahiro Iwasaku, Tadaaki Yamada, Junji Uchino, Koichi Takayama. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. *TLCR* 2021; **10**(1): 193-201.
3. Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Hizawa N, Takayama K. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis. *Allergology International*. **69**: 465-467, 2020.
4. Yoshiko Kaneko, Takako Mouri, Yurie Seto, Naoya Nishioka, Akihiro Yoshimura, Chie Yamamoto, Sachi Harita, Yusuke Chihara, Nobuyo Tamiya, Tadaaki Yamada, Junji Uchino and Koichi Takayama. The Quality of Life of Patients with Suspected Lung Cancer before and after Bronchoscopy and the Effect of Mirtazapine on the Depressive Status. *Intern Med*. **59**: 1605-1610, 2020.
5. 原発性肺癌に伴う骨転移の治療 金子美子, 内野順治, 高山浩一 *京府医大誌* **127**(2), 83-89, 2018.