

サルコイドーシスとその周辺疾患との関わり 膠原病

富岡洋海

【要旨】

サルコイドーシス（サ症）の診断においては、その診断を決定付ける特異的な所見がないため、除外診断が基本となる。全身性疾患であるという点から種々の膠原病との鑑別が問題となるが、乾燥症状、体重減少、発熱、リンパ節腫脹、呼吸器症状、皮膚病変などは、共通して認められるものである。また、サ症は多様な免疫異常を呈し、これら膠原病との合併例の報告も多く、注意深い診断的アプローチが必要である。サ症と膠原病との合併としては、関節リウマチ、シェーグレン症候群、強皮症などとの合併例の報告が多い。また、関節リウマチに対するTNF- α 阻害薬投与例では、サ症あるいは類似肉芽腫性反応の発現にも注意する必要がある。サ症病変は膠原病の症候として認識されやすく、病理学的検索が不十分な場合には、合併が看過される可能性がある。

〔日サ会誌 2016; 36: 17-20〕

キーワード：サルコイドーシス，膠原病，関節リウマチ，シェーグレン症候群，多発性筋炎

Sarcoidosis and collagen disease

Hiromi Tomioka

Keywords: sarcoidosis, connective tissue disease, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, polymyositis

1. はじめに

膠原病は全身性結合組織の疾患であり、病因として自己免疫を含む何らかの免疫異常が想定されている。全身性疾患として認識されるべきサルコイドーシス（サ症）は、免疫異常という共通の病態からも、膠原病との鑑別、また合併が問題となる。本稿では、まず、サ症と膠原病との鑑別について、次に、それらを踏まえたうえで、サ症の合併症としての膠原病について、概説する。

2. サ症と膠原病との鑑別

サ症とその周辺疾患としての膠原病を考える時、次の3つのポイントが重要である。①両者は共に免疫異常という共通の病態を有していること、②全身性疾患としての認識が必要であること、③サ症の診断においては、診断を決定付ける特異的な所見がないため、除外診断が基本であること。よって、サ症と膠原病との鑑別はしばしば難しい場合がある。

まず、①、②について、特に欧米では、サ症は膠原病と同じく、全身性自己免疫疾患として認識されている場合が多く、例えば、40万人近い全身性自己免疫疾患患者のbig dataを解析した研究では、性差において女性優位の疾患であるシェーグレン症候群（SS）、全身性エリテマトーデス

（SLE）、強皮症（SSc）、抗リン脂質抗体症候群に対し、サ症は、ベーチェット病と同じく、性差のない疾患として検討されている¹⁾。次に、②に関して、サ症と主な膠原病にみられる全身の臓器罹患頻度の比較をTableに示す²⁾が、膠原病の種類によって、様々なオーバーラップが認められている。

1) 肺病変

膠原病は、間質性肺炎、細気管支炎、気管支病変、胸膜炎、肺高血圧症、肺血栓塞栓症、血管炎、リウマチ結節、肺門・縦隔リンパ節腫脹など、多彩な肺病変を呈する。特に問題となる間質性肺炎の病理組織所見では非特異の間質性肺炎（NSIP）パターンが比較的多い。一方、サ症では、上葉優位の線維化病変を呈することが多いこと、気管支肺胞洗浄液（BALF）所見でのリンパ球比率増加、CD4/CD8比上昇が鑑別の参考となるが、まれに両下肺野の間質性陰影を呈する場合もある。

2) 皮膚病変

皮膚病変は、多くの膠原病で、またサ症においても、確実な生検が行いやすいことから、診断と経過をみるうえで重要な病変である。本邦ではまれであるが、欧米ではサ症

神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital

著者連絡先：富岡洋海（とみおか ひろみ）
〒653-0013 兵庫県神戸市長田区一番町2-4
神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科
E-mail: htomy@kcho.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table. サルコイドーシスと主な膠原病にみられる臓器罹患頻度*

	サ症	SS	RA	PM/DM	SSc	SLE	AOSD
肺	95.0%	○	◎	○	◎	○	○
皮膚	15.9%	○	○	○	◎	◎	◎
リンパ節	15.2%	○	-	-	-	○	◎
眼	11.8%	◎	○	-	-	○	-
肝臓	11.5%	○	-	-	-	○	○
結節性紅斑	8.3%	-	-	-	-	-	-
脾臓	6.7%	-	-	-	-	○	◎
神経系	4.6%	○	○	-	-	○	-
耳下腺/唾液腺	3.9%	◎	-	-	-	○	-
骨髄	3.9%	-	-	-	-	-	-
高Ca血症	3.7%	-	-	-	-	-	-
耳鼻科領域	3.0%	○ [§]	-	-	-	○ [§]	-
心臓	2.3%	○ ^{**}	○ ^{**}	○	-	○ ^{**}	○ ^{**}
腎臓	0.7%	○	○	-	○	◎	○
骨/関節	0.5%	○	◎	◎	-	◎	◎
筋肉	0.4%	○	-	◎	-	○	○
レイノー現象	-	○	-	○	◎	○	-

◎頻度が高い, ○高頻度ではないがあり, -まれ
 サ症: サルコイドーシス, SS: シェーグレン症候群, RA: 関節リウマチ, PM/DM: 多発性筋炎/皮膚筋炎, SSc: 全身性強皮症, SLE: 全身性エリテマトーデス, AOSD: 成人ステイル病
 **心膜炎, §慢性甲状腺炎
 *文献2)より, サルコイドーシスについてはBaughman RP, et al. Am J Respir Crit Care Med 164: 1754-1755, 2001より, 各膠原病については, 日内会誌96: 2159-2213, 2007, リウマチ・膠原病診療チェックリスト(三森経世), p158-257. 文光堂, 東京, 2004. を参考とした。

の重要な初発症状の一つである結節性紅斑は, ベーチェット病や溶連菌感染症などでも認められ, サ症に特異的なものではない。

3) 関節病変

欧米では, サ症患者の約1/4が関節病変を呈し, 比較的頻度が高い³⁾のに対し, 本邦での頻度は低く, サ症発現時症状として, 関節痛は1.6%に認めるとされている⁴⁾。サ症の関節病変は, 急性・一過性型と持続性・慢性型とに分類される。急性型について, サ症関節炎55例と, その他の関節炎524例を比較検討したオランダからの報告⁵⁾では, サ症関節炎は, 3月~6月の発症が37例(67%)と有意に多く, また, 喫煙者が有意に少ない(4例, 7.3%)とされている。さらに, ①結節性紅斑, ②2ヶ月以内の発症, ③40歳未満, ④対称性の足首関節炎のうち, 3つを満たせば, 感度99%, 特異度93%でサ症による関節病変と診断できるとされている。多発関節炎, 結節性紅斑, 両側肺門リンパ節腫脹(BHL)を呈する急性発症型のサ症はLöfgren症候群として, 欧米, 特に北欧では比較的多く経験されるが, 日本人ではきわめてまれである。本邦での日常臨床において, 関節リウマチ(RA)の鑑別疾患として, サ症は想定されない場合が多く, 実際, 当初RAと診断され, RAの治療が行われていたサ症例も報告されている⁶⁾。

慢性型関節サ症では主に肩・膝・手・足関節が障害され, 手足の小関節は免れることが多い。関節破壊, 変形をきたす場合もあり, 滑液分析で, RAや感染性関節炎と比較し, サ症関節炎は炎症性変化が弱いとされているが,

RAとの鑑別のために, 滑膜生検が必要な場合もある⁷⁾。なお, サ症の骨病変として手指骨は好発部位でもあり⁸⁾, サ症による骨病変の可能性も考慮する必要がある。

4) 眼科/耳鼻科的病変

ドライアイは原発性および二次性SSによるものが代表的であるが, サ症においても, 涙腺, 唾液腺病変をそれぞれ3%, 6%認め⁹⁾, ドライアイを生じる場合がある。また, SSにみられる耳下腺腫脹は, 発熱, 顔面神経麻痺, ブドウ膜炎とともに, サ症の一重型であるHeerfordt症候群の4徴のひとつでもある。SSは涙腺, 唾液腺を標的とした臓器特異的自己免疫疾患であるが, 同時に全身性自己免疫疾患としての特徴を持ち, サ症同様, 肺病変や皮膚病変をきたし, 臨床所見のみからの鑑別が難しい場合がある。欧米のSS分類基準¹⁰⁾では, 除外基準項目のひとつとしてサ症が記載されている。

5) 筋肉病変

サ症の筋病変の多くは無症状で, 筋炎様の症状を呈することは稀である。臨床的に, 急性~亜急性筋炎型, 慢性ミオパチー, 腫瘍型ミオパチーの3型に分類される¹¹⁾。このうち, 急性~亜急性筋炎型では, 多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)との鑑別が問題となる。本邦報告例の検討では, 中高年の女性に多く, 筋力低下に比し, CK上昇が軽度であるとされている¹²⁾。骨格筋MRIでは, 筋萎縮像に加え, びまん性に高信号域, 時に多数の小結節を認めるが, 多くは造影効果がなく, 非特異的でPM/DMなどのほかの炎症性ミオパチーとの鑑別は困難とされる。確定診断は筋生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を確認することであり, 後述するPM/DMとサ症の合併例においては, 組織学的検索が行われなかった場合には, サ症の診断は難しくなる。

3. サ症と膠原病との合併

1) サ症と膠原病との合併に関する疫学

本邦サ症の合併症全国集計によると, 877例のサ症の合併症として, 悪性腫瘍99例, 感染症83例について, 膠原病合併例は37例(4.2%)と多く, その詳細はRA 30例, SS 11例, SSc 6例, 混合性結合織病(MCTD) 4例, DM 2例, SLE 1例(重複例あり)と報告されている⁴⁾。

一方, 欧米においては, 膠原病569例(RA 263, SLE 144, SS 19, その他143例)の経過観察で, 6例(1.1%)でサ症が発症したとの報告がある¹³⁾。その内訳は, SLE 1例, RA 3例, SS 5例(原発性1例, 二次性4例), SSc 1例となっており, 母集団の中でSSが比較的少ないことを考えると, SSでのサ症発症率が高い印象がある。また, 英国において1510例のサ症を対象に行われた疫学調査¹⁴⁾によると, 自己免疫性疾患を含む慢性炎症性疾患はサ症と有意な関連を認め, 中でもSLEや自己免疫性肝炎との関連を強く認めた。また, 米国の2施設での15例と文献報告例53例, 計68例の合併例の検討¹⁵⁾では, SSc 29例, RAとSLE各13例, PM/DM 9例, MCTDと乾癆性関節炎各2例と

なっており、膠原病とサ症の診断時期に関しては、46%で膠原病の診断が先行、25%はほぼ同時、28%はサ症診断が先行していた。

膠原病患者において、サ症病変の出現は、病理学的検査が不十分な場合には、膠原病の症候として合併が看過される可能性があり、膠原病をはじめとする自己免疫疾患は、従来考えられているよりも高頻度にサ症を合併するとの指摘もある¹³⁾。

2) シェーグレン症候群 (SS) との合併

膠原病の中では特にSSとの合併の報告が多い。一次性SSにおけるサ症の合併頻度は1~2%とされているが、実際はより高い可能性が考えられている¹⁶⁾。その合併の機序として、SSの病変部ではTh1タイプのサイトカインが優勢になっている¹⁷⁾ことから、サ症との免疫学的共通性が推測されている。

福家ら¹⁸⁾は、組織学的確定診断がなされたサ症とSSとの合併例27例を集計し、平均年齢52歳、男/女=2/25例と、SSが女性に多く、また中年発症サ症も女性に多いことを反映し、中年女性に多く、胸部X線分類ではI期が多く、ほとんどの症例でSS発症が先行していること、また、SSに加え、RAをはじめとするその他の膠原病や、甲状腺疾患、特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患の合併も多いとしている。Kurumagawaら¹⁹⁾は、乾燥症状を訴えないサ症109例に対し、サクソテストによるスクリーニング検査を行い、13例(11.9%)で唾液分泌低下を認め、口唇生検を含めたさらなる精査の結果、3例(すべて女性)でSSの合併が診断されたと報告している。

Ramos-Casalsら¹⁶⁾は、両疾患の合併として報告された症例のうち、外分泌腺生検が行われた53例(自験例5例を含む)を詳細に検討している。病理組織学的に、限局性リンパ球性唾液腺炎と、外分泌腺あるいは他の組織において非乾酪性肉芽腫が認められたものを合併例とすると、28例は合併例と確認されたが、残り25例(47.2%)はSS類似のサ症であったとしている。さらに、これらSS合併例とSS類似のサ症を比較すると、両者共に口腔・眼乾燥症状は高率であったが、合併例では、関節病変の頻度や、抗核抗体、リウマチ因子、Ro/SS-A抗体の陽性率が有意に高かった。両疾患の鑑別、あるいは合併の診断には、病理組織学的アプローチが重要であり、乾燥症状や耳下腺・唾液腺腫脹などの臨床症状・所見のみでは診断を誤る場合がある。なお、この検討での外分泌腺生検の病理組織所見では、22例(42%)で非乾酪性肉芽腫を認めており(6例では同時に限局性リンパ球性唾液腺炎もあり)、サ症の診断における唾液腺生検の重要性にも注目すべきである。また、肺野病変に関しても、SSとサ症の鑑別は難しく²⁰⁾、SS症例において、肺野に多発結節影を呈する場合には、サ症を鑑別に挙げ、積極的な組織学的アプローチを試みるべきである。なお、SSとの異同が議論されていたミクリッツ病は、現在IgG4関連疾患と考えられており、サ症との合併、鑑別のうえで、注意が必要である。

3) 関節リウマチ (RA) との合併

一般的にRAにサ症を合併する頻度は低いと考えられている。本邦では、岡元ら²¹⁾が、RA診断後にサ症を合併した7例の報告を集計し、RAの発症から合併まで1~15年(平均7.5年)で、RA寛解期での合併が多いとしている。サ症患者が、対称性多発関節炎、特に手の小関節炎を呈する場合には、RAの合併について精査する必要がある。サ症におけるRA関連自己抗体の陽性率を検討した報告では、リウマチ因子は高頻度に陽性となり(42例中7例、16.6%²²⁾、61例中16例、26.2%²³⁾)、非特異的であるが、RAのマーカー抗体として特異度が高い抗CCP抗体に関しては、陽性例ではRAの合併と診断されている²⁴⁾。また、近年、RAの治療は生物学的製剤の導入により格段の進歩を遂げているが、TNF- α 阻害薬の投与によるサ症(あるいは類似肉芽腫性反応)の発症にも注意が必要である。これまでに50例が集計され²⁵⁾、男/女=16/33例(不明1例)、平均年齢51 \pm 12歳で、治療薬としては、エタネルセプトが33例と最も多く、インフリキシマブ7例、アダリムマブ10例であり、対象疾患は、RA 35例、強直性脊椎炎9例、乾癬性関節炎5例などであった。エタネルセプトが多い理由として、本剤は可溶性受容体製剤であり、遊離型TNFのみを阻害するという作用機序の違いが議論されている。

4) 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) との合併

サ症とPM/DMとの合併例13例の集計²⁶⁾によると、うち9例がDMであり、また、PM 4例のうち3例はSSを合併しており、PM単独合併例はなかった。DMでは、B細胞およびCD4陽性T細胞が筋内に浸潤することによって筋線維の障害がおこると考えられており²⁷⁾、免疫学的な類似性から、SSと同様、サ症との合併が理論づけられている。なお、報告例13例中10例が日本人であり、遺伝的素因の関与も推測されている。

5) 全身性エリテマトーデス (SLE) /抗リン脂質抗体症候群との合併

SLEとサ症の合併例の報告^{28,29)}は少なく、ほとんどが女性である。しかし、先に述べたように、英国における疫学研究においては、サ症とSLEは有意な関連が認められている¹⁴⁾。また、サ症による中枢神経症状との鑑別が問題となったCNSループスの症例が報告されている³⁰⁾。

抗リン脂質抗体症候群とサ症の合併もまれとされており、2006年の集計で4例が報告されている³¹⁾。欧米では、サ症患者には血栓性イベントの報告も多く、このような場合には抗リン脂質抗体症候群を疑うべきとされている。

6) 強皮症 (SSc) との合併

強皮症とサ症の合併は比較的まれであるが、30例を集計した報告³²⁾があり、うち21例は女性で、18例は限局性SScであった。SSc先行が16例、同時発症が8例であった。

(本総説の要旨は、第35回日本サルコイドーシス/肉芽腫

性疾患学会総会（2015年11月8日，大阪市）でのシンポジウムにて講演した。）

引用文献

- 1) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 670-9.
- 2) 富岡洋海. サルコイドーシスと鑑別されるべき疾患. リンパ腫/MALT, 膠原病. 長井苑子編集 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC3 サルコイドーシス 改訂第2版 最新医学社, 大阪. 2012; 148.
- 3) Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 463-73.
- 4) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床.* 1994; 52: 1508-14.
- 5) Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 499-504.
- 6) 新美 岳, 佐藤滋樹, 杉浦芳樹, 他. 関節リウマチと鑑別を要したサルコイドーシス (Löfgren症候群) の1例. *日呼吸会誌.* 2003; 41: 207-10.
- 7) Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000; 14: 461-76.
- 8) 山口哲生, 河野千代子, 青柳哲史, 他. 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.
- 9) James DG, Sharma OP. Overlap syndromes with sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1985; 2: 116-21.
- 10) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 475-87.
- 11) 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班. サルコイドーシス. 難病指定医テキスト 厚生労働省健康局疾病対策課監修2015年
- 12) 伊藤康男, 山元敏正, 大熊 彩, 他. 多発筋炎様症状を呈した高齢発症サルコイドミオパチーの1例. *日老医誌.* 2009; 46: 85-9.
- 13) Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 22: 1-17.
- 14) Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DG, 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.
- 15) Judson MA, Shapiro L, Freitas S, et al. Concomitant sarcoidosis and a connective tissue disease: review of the clinical findings and postulations concerning their association. *Respir Med.* 2013; 107: 1453-9.
- 16) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, et al. Sarcoidosis or Sjögren's syndrome? : clues to defining mimicry or co-existence in 59 cases. *Medicine.* 2004; 83: 85-95.
- 17) Fox RI, Kang HI, Ando D, et al. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. *J Immunol.* 1994; 152: 5532-9.
- 18) 福家 聡, 山口悦郎, 牧田比呂仁, 他. 一次性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: 686-91.
- 19) Kurumagawa T, Kobayashi H, Motoyoshi K. Potential involvement of subclinical Sjögren's syndrome in various lung diseases. *Respirology.* 2005; 10: 86-91.
- 20) Lois M, Roman J, Holland W, et al. Coexisting Sjögren's syndrome and sarcoidosis in the lung. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28: 31-40.
- 21) 岡元昌樹, 古賀英之, 竹下盛重, 他. 慢性関節リウマチに合併したサルコイドーシスの1例. *気管支学.* 2004; 26: 438-42.
- 22) Kobak S, Yilmaz H, Sever F, et al. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Diseases Volume 2014, Article ID 351852.*
- 23) 杉崎勝教, 松本哲郎, 重永武彦, 他. 自己抗体の発現を伴うサルコイドーシス患者の臨床的特徴—特に多臓器病変との関連について—. *日サ会誌.* 2000; 20: 27-30.
- 24) Kobak S, Yilmaz H, Sever F, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Dif fuse Lung Dis.* 2014; 31: 206-10.
- 25) Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, et al. Acute kidney injury due to renal sarcoidosis during etanercept therapy: a case report and literature review. *Intern Med.* 2015; 54: 1131-4.
- 26) 磯部 全, 須賀達夫, 濱口重人, 他. HLA-DR8陽性を示し, 多発性筋炎, シェーグレン症候群にサルコイドーシスを合併した1例. *日呼吸会誌.* 2008; 46: 96-100.
- 27) Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362: 971-82.
- 28) Begum S, Li C, Wedderburn LR, et al. Concurrence of sarcoidosis and systemic lupus erythematosus in three patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 549-52.
- 29) Wesemann DR, Costenbader KH, Coblyn JS. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome: case reports and discussion from the Brigham and Women's Hospital Lupus Center. *Lupus.* 2009; 18: 202-5.
- 30) Aslam F, Bannout F, Russell EB. Cranial nerve palsies: sarcoidosis to systemic lupus erythematosus. *Case Report Rheumatol.* 2013: 175261.
- 31) Takahashi F, Toba M, Takahashi K, et al. Pulmonary sarcoidosis and antiphospholipid syndrome. *Respirology.* 2006; 11: 506-8.
- 32) Senda S, Igawa K, Nishioka M, et al. Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2014; 41: 421-3.