

IV章. CQ&A

ここでは、一般臨床でよく聞かれる疑問に簡単にこたえています。

詳細は、後半の解説文をお読みください。

病態

- サルコイドーシス（サ症）という疾患はどのような疾患ととらえたらよいのでしょうか？
 - なんらかの抗原物質に対するIV型アレルギー反応が誘発されたために全身性に肉芽腫が形成され、さまざまな臨床所見・症状を呈する疾患です。臨床所見・症状として現れやすいのは、呼吸器、眼、皮膚、神経、心臓、表在リンパ節などですが、ほぼすべての臓器・組織で肉芽腫は形成されるために非常に多彩な症状を呈します。また臨床経過は、短期間に自然改善するものから極めて慢性に経過するものまであり、症状は、ほぼ無症状で経過するものから QOL や生命予後を著しく悪化させるものまであり、その臨床経過は極めて多様です。

遺伝性

- この疾患は遺伝するのかと聞かれた時にはどのように答えればよいのでしょうか？
 - 家系内で複数のサ症患者が発症することは一般にまれですが、日本人では 1.8%と報告されています。姉妹ないし兄弟発症が多く報告されています。見方を変えると患者の家族がサ症に罹患する倍率は、家族に患者がいない場合の約 8 倍と計算されています。したがって遺伝する傾向があるのは事実です。だからと言って本症が遺伝病であるとするのは言い過ぎです。より正確にはヒト組織適合抗原(HLA)を初めとする複数の疾患感受性遺伝子が、比較的弱い影響を持って発症に関与する多因子疾患であると考えられています。

疫学

- わが国における本症の疫学上の特徴はなんのでしょうか？
 - わが国では眼病変と心臓病変が多く、とくに心臓病変が死因として多いことが特徴です。北欧に多い Löfgren 症候群や、米国の黒人に多い肺病変の重症例は稀です。また、これまで診断時年齢分布は男性では若年成人にピークがある 1 峰性、女性では若年成人と 50-60 歳代にピークがある 2 峰性を呈することが知られていました。しかし、近年この様相が変化してきており、男女ともに若年のピークが減って全体に高齢化しており、男性も 50~60 歳代にピークがでてきています。

病理像

- サ症の病理像の特徴は、「壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」でよいのでしょうか？
 - サ症の肉芽腫の中心部に好酸性（凝固）壊死を伴うものは散見されます。よって「乾酪

壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることが本症の病理像の特徴といえます。

診断

- サ症では、はじめはどのような症状を呈するのでしょうか。
 - 内科，呼吸器内科には，胸部 X 線の異常陰影を指摘されて受診することが多く，まったく無症状のことも，咳，痰，息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状，皮疹，表在リンパ節腫脹，唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では，骨病変による指趾骨の骨折，関節腫脹，顔面神経麻痺などの神経病変，筋肉腫瘍，心病変による不整脈，乳房腫瘍，胃病変，腸病変，肝脾病変，鼻閉など実に多彩です。また，臓器非特異的の全身症状（倦怠感，疼痛，息切れ，発熱，体重減少など）も随伴やすく，よく自覚症状を聞きだすことが大切です。
- サ症が疑われた場合にはどのように診断をしていくのでしょうか。
 - 本症は全身性疾患ですから，1つの臓器で疑わしい病変があれば他の臓器にも病変がないかを調べます。いずれかの組織で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されて他疾患が否定的であれば本症の組織診断群となります。組織診断がえられない場合には，「本症の臓器病変を強く示唆する臨床所見」を肺，眼，心臓の3臓器中2臓器以上で認め，かつ「特徴的検査所見」の5項目中2項目以上が陽性であれば臨床診断群となります。（II章参照）
- 単一臓器だけのサ症は無いのでしょうか。
 - 臨床的に単一臓器にしか所見が現れていない本症の状態を「臓器限局性サルコイドーシス」とよんでいます。全身性に肉芽腫病変が存在していても，臨床的に病変として認められるのが単一臓器に限局している場合と考えられ，臨床的には主に心臓限局性と神経限局性のサ症が問題になります。組織診断群であれば診断は確定されますが，組織診断がなくても疑診のまま治療をせざるをえないことがあります。

初診対応

- 本症ははじめはどのような症状を呈するのでしょうか。
 - 内科，呼吸器内科には，胸部 X 線の異常陰影を指摘されて受診することが多く，まったく無症状のことも，咳，痰，息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状，皮疹，表在リンパ節腫脹，唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では，骨病変による指趾骨の骨折，関節腫脹，顔面神経麻痺などの神経病変，筋肉腫瘍，心病変による不整脈，乳房腫瘍，胃病変，腸病変，肝脾病変，鼻閉など実に多彩です。また，臓器非特異的の全身症状（倦怠感，疼痛，息切れ，発熱，体重減少など）も随伴やすく，よく自覚症状を聞きだすことが大切です。
- ぶどう膜炎の症状だけでサ症が疑われて眼科から内科に紹介されてきた場合には，どのように対応していくべきでしょうか？

- まず眼科で「眼病変を強く示唆する臨床所見」を満たしているかどうかを確かめてもらうことが必要です。本症が疑わしい眼所見であれば、全身症状や他臓器症状について十分聴取し診断基準に沿った検査を行います。サ症では一般に複数の臓器病変が認められますが、発見時はぶどう膜炎の症状のみで、その他の臓器の所見や症状が出現するまでに数年かかることはよくあることですのでその説明をすることが大切です。
- 皮膚病変がありサ症が疑われて紹介されましたがどのように対応すべきでしょうか。
 - サ症による皮膚病変であることの確定診断のためには生検が必要です。全身症状や他臓器病変の有無を調べ、診断基準にのっとり本症であるかどうか診断を行います。
- ACE, リゾチーム, sIL2R などのマーカーが正常の場合には本症は否定的でしょうか？
 - 本症では、肉芽腫のマクロファージのマーカーである ACE, リゾチームの陽性率は各々 50%程度で、リンパ球のマーカーである sIL2R の陽性率は 80%程度とされています。肉芽腫性炎症の活動性が高いときはこれらの値は高い傾向にありますが、正常であってもサ症でないとはいえません。
- 自覚症状が乏しくても ACE, リゾチーム, sIL2R などが高値であればステロイド治療を行うべきでしょうか。
 - これらのマーカーが高値の場合は肉芽腫性炎症がおこっていることを示唆しますが、本症は自然改善がありうる疾患ですので、これらのマーカーの高値だけでは治療適応になりません。治療に伴って、あるいは自然改善とともに、これらのマーカーは一般に正常化します。
- サルコイドーシスは厚労省の定める指定難病ですが、医療費助成はどのように行われるのでしょうか。
 - 臨床調査個人票に医師が所見を記入して保健所に提出してもらいます。臨床調査個人票は保健所で、あるいは難病情報センターのホームページからのダウンロードで得ることができます。医療費の公費助成が受けられるのは重症度Ⅲ, Ⅳの場合です。

治療

- サ症肺病変例（2期, 3期）で自覚症状が無い場合の治療適応は何ですか？
 - 「自覚症状がなければ原則 3~6 ヶ月間経過を観察します。この間に呼吸機能の悪化や肺の線維化進行がみられるか予想される場合には、ステロイド治療介入を考慮します。粒状陰影増加などで線維化しないと考えられる場合には、必ずしもステロイド治療を必要としません」
- ステロイド以外の免疫抑制剤にはどのようなものがありますか？
 - わが国ではおもに葉酸拮抗剤であるメトトレキサート（MTX）や核酸合成を阻害作用のあるアザチオプリン（AZA）が使用されています。いずれもサルコイドーシスへの保険適用はありませんが、ステロイド節約効果（steroid sparing effect）があり海外では広くつかわれていて、わが国でも使われるようになってきました。とくに関節リウマ

チで MTX を服用する患者さんが多いため、その服用方法にならって MTX を第一選択とすることが多いです。なお、眼科では難治性ぶどう膜炎にシクロスポリン内服薬が保険適用となっています。

➤ どのような場合に MTX を使用するのでしょうか？

- ステロイド単剤で順調に漸減中止できそうな場合には MTX は必要ないでしょう。プレドニゾロンを 1 日 10-15 mg 以上でおよそ 6 か月以上投与することが予想される場合には、その時点で少量 MTX を併用することを考慮します。単独投与でも有効例があることは報告されています。

➤ MTX の実際の服用方法は？

- MTX には抗リウマチ薬としての 2mg 製剤（リウマトレックスなど）と抗がん剤としての 2.5mg 製剤（メソトレキセート）とがあります。はじめは週に 1 回、2-3 錠/週で開始しますが、効果や副作用をみて適宜増減します。副作用として口内炎、消化器症状、肝機能障害、間質性肺炎などがおこりえるため、副作用防止のためには MTX 服用後 24 時間以上あけて葉酸剤（フォリアミン）を追加で投与します。MTX が有効で副作用が強い場合には、活性型の葉酸製剤（ロイコボリン）を使用することもあります。いずれの場合も、はじめて処方する場合にはまずリウマチ専門医に相談したほうがよいでしょう。投与後は慎重な経過観察が必要です。

➤ AZA はどのように使用しますか？

- AZA は MTX と同等の効果があるとされた論文はありますが臨床データの蓄積が少ないため、MTX が使えないあるいは無効の場合に限ったほうがよいでしょう。50mg/日から開始して 100mg/日を使用することはありますが、ステロイドを併用している場合が多く副作用として骨髄抑制もあるため、慎重な経過観察が必要です。

➤ ステロイドと免疫抑制剤以外の全身性治療薬はどのようなものがありますか？

- ほとんど保険適用外ですが、抗菌薬や TNF 阻害薬があります。皮膚病変などにテトラサイクリンが有効とする報告がありステロイド忌避者に時に使われます。一部の TNF 阻害薬は、難治性ぶどう膜炎の保険適用となりましたが、その他の病変では価格の割には効果が不十分でありほぼ使われていません。

肺病変

➤ サ症肺病変例の治療適応はどう考えるべきでしょうか？

- 1 期肺サ症（BHL のみ）で無症状の場合は治療適応がありません。2 期（BHL+肺野病変）、3 期（肺野病変のみ）でも自覚症状がなければ原則 3~6 ヶ月間経過を観察します。この間に呼吸機能の悪化、肺野の収縮、自覚症状の悪化がみられる場合には、全身ステロイド治療介入を考慮し、一般的には標準療法（III章治療総論参照）の適応とされます。粒状陰影が主体で肺野の収縮が乏しい場合や自覚症状が乏しい場合には、ステロイド治療を必要としないか、小用量ステロイド治療で十分な場合が多いです。

- どのような患者が吸入ステロイド薬の適応でしょうか？
 - 肺病変に対する初期治療としては推奨されませんが、咳嗽や気管支内病変の改善を期待する場合には使用を考慮してもよいでしょう。本症は気道過敏性が亢進しているといわれており、自覚症状の改善は期待できます。サルコイドーシスでは保険適応外です。
- 吸入ステロイド薬は、経口ステロイド量の減量効果はありますか？
 - 現時点では、画像所見、呼吸機能を評価項目とした経口ステロイドの減量効果のエビデンスはありません。

気管支鏡検査

- 気管支鏡検査は必要ですか？
 - 確定診断には組織学的情報が必要となります。組織の入手には気管支鏡による生検か皮膚生検が一般的ですが、皮膚病変を有さない大半の症例では気管支鏡が適応されます。また特徴的検査所見である気管支肺泡洗浄所見を得るためには気管支鏡検査が必要になります。とくに中高年症例では難治化しやすいので確実な診断が望まれます。
- 気管支鏡所見について教えてください？
 - 代表的所見には、上皮血管病変、プラーク、圧排所見があります。血管病変は、増生・拡張・網目状構造の形成で、高頻度かつ遷延しやすい所見です。プラークは正常上皮に被われた上皮層から筋層内の肉芽腫組織を反映し、光沢のある僅かに盛り上がった黄白色調病変です。圧排所見は腫大リンパ節による壁外からの圧迫で、気管支分岐角開大や時に内腔狭小化を呈します。また、咽喉頭領域にプラークを形成している症例もあり、気管支鏡挿入時に念頭に置きたい点です。
- EBUS-TBNA と TBLB について教えてください？
 - 従来は生検の第一選択は経気管支肺生検（TBLB）でしたが、近年は腫大リンパ節を気管支内腔から針生検する EBUS-TBNA が広まっています。ただし、EBUS-TBNA では検体サイズが小さいため、肉芽腫形成性の他疾患と組織学的に鑑別できません。一方 TBLB は 2 mm 生検鉗子を使用すると EBUS の数倍大きな検体が採取できるので、サルコイドーシスに特徴的なリンパ経路に沿った肉芽腫分布を確認できます。それぞれの特徴を理解し使い分けることをお奨めします。
- TBLB 時に知っておいた方がよいことは何ですか？
 - 2 mm 径有窓生検鉗子を使用し、生検数は 4 個以上で、上葉からの採取数を多くすることが推奨されています。画像所見に示されるように、肺病変は上葉優位に検出されます。また、生検後に陰圧下で標本を伸展させることが重要です。なお、6 箇所を越えて生検しても診断率は上がらないようです。プラークが存在する症例では直視下生検でも高率に肉芽腫が検出され、TBLB に代用可能です。
- BALF 所見はどう解釈するのですか？
 - リンパ球 CD4/CD8 比が 3.5 以上、リンパ球比率上昇、総細胞数増加、などが一般的

BALF 所見です。しかし、これらの所見は陽性時には診断的価値がありますが、陰性であっても本症を否定するものではありません。リンパ球も CD4 リンパ球も増加していない症例はしばしば存在します。また、リンパ球分画は喫煙に影響され、喫煙者では 20%、非喫煙者で 10%、が正常上限値とされています。

眼病変

➤ 眼病変と他臓器病変を合併した例のステロイド治療で気をつけるべきことがありますか？

- 副腎皮質ステロイドホルモン薬はその種類や投与方法にかかわらず、眼圧上昇や白内障の進行といった副作用が生じることが知られています。ステロイド薬の全身投与の場合でも、点眼などの眼局所投与と比較して影響は少ないものの、眼圧上昇や白内障進行をきたす可能性はあります。いずれの場合にも初期には自覚症状がないために、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者には定期的な眼科受診をすすめ、眼科医と連携をとりながら治療にあたるのが大切です。

➤ 眼病変に対する点眼薬はどのように使用されていますか？

- 本症に用いる点眼薬は、消炎を目的としたステロイド点眼薬と瞳孔管理を目的とした散瞳薬の 2 つが主に用いられます。ステロイド点眼薬は前眼部炎症に対する消炎効果を期待して使用され、わが国ではベタメタゾン（リンデロン）とデキサメタゾン（デカドロン）が推奨されています。点眼回数は 0.1% のベタメタゾンまたはデキサメタゾンであれば 1 日 4 回を標準として、炎症の強さに応じて増減を行い、最大で 1 時間毎の点眼を行います。しかし、ステロイド薬使用で眼圧上昇を示す患者（ステロイドリスポンダー）が一定の割合で存在するため、ステロイド点眼薬の使用中には眼圧上昇に注意し、定期的な眼圧測定を行う必要があります。

散瞳薬（トロピカミド（ミドリン P））による瞳孔管理では、既に虹彩後癒着を生じている症例の癒着解除を目的とする場合と、新たな虹彩後癒着の発生予防を目的とする場合があります。

皮膚病変

➤ 皮膚病変はどのように分類されますか？

- 本症の皮膚病変は、①結節性紅斑、②癬痕浸潤、③皮膚サルコイドに大別されます。①結節性紅斑は淡紅色の皮下硬結で多くは痛みを伴い、生検では肉芽腫は認められません。②癬痕浸潤は外傷後の異物に対する反応で肉芽腫陽性の病変です。③皮膚サルコイドは本症の特異的病変で生検で肉芽腫陽性のもので、結節型（小丘疹）、局面型（斑状）、びまん浸潤型（しもやけ様）、皮下型（皮下結節）、その他の病型に分けられます。発症頻度は結節型および局面型皮膚サルコイドと癬痕浸潤が高く、小結節型と皮下型は他の病型よりも自然改善しやすい。皮膚サルコイドは顔面に、癬痕浸潤は膝蓋・肘頭に好発す

るため、同部の丁寧な診察が肝要です。

➤ 皮膚病変の診断に生検は必要ですか？

- 本症の皮膚病変は多彩で他の皮膚疾患と類似することがあるため、本症によるものと確定診断するためには皮膚生検が必要です。皮膚は生検組織を採取しやすいため、確定診断のためには重要です。

➤ 皮膚病変の治療はどのように行われますか？

- 顔面皮疹などで美容的に問題のある例では全身ステロイド治療を考慮します。中等量で開始して標準療法的に行うか、あるいは2-4週間で中止し、悪化したら繰り返すなど、病状をみながら判断します。局所療法は、力価の強いステロイド薬でも単純塗布では効果がないことが多いため、密封療法や局注療法を症状に合わせて行います。また、保険適用外ですが、タクロリムス外用薬、紫外線療法、テトラサイクリン内服、トラニラスト内服などの有効例が報告されています。テトラサイクリンの効果は他の臓器病変に対する効果よりも高いと認識されています。

心臓病変

➤ 心臓病変をどのように理解すべきでしょうか？

- サ症病変が刺激伝導系に出現したときには不整脈、心筋の広範囲におよぶときには収縮機能不全がおこり、まれに弁膜症となることもあります。

➤ わが国のサ症は心臓病変での死亡例が多いと聞きます。サ症患者で心臓病変の有無をどのようにとらえていくべきでしょうか？

- 心電図検査と心エコー検査を定期的におこなっておくべきでしょう。まず心電図に変化があらわれやすいため、初診時の心電図が正常でも半年から1年ごとに心電図で波形の変化、とくに房室ブロック、脚ブロック、異常Q波などに気をつけてフォローし、心エコーで心室中隔基部の菲薄化などの所見に注意します。ごくまれですが、心電図所見が正常でも致死性不整脈をきたした例もありますので定期的なホルター心電図も有用です。

➤ たまたま行ったPETやガリウムシンチグラムで心臓に陽性所見があったら治療をすべきなのでしょうか？

- PETは偽陽性をさけるために長時間（18時間以上が望ましい）絶食と炭水化物制限食のあとに行うことが必須です。心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を満たしていなければ基本的に治療適応になりませんが、心臓所見ありとの診断で無症状の場合には、ステロイド治療の利益と不利益を十分に説明して治療方針を決定します。

➤ MRIでGd遅延造影効果がみられる場合は治療適応でしょうか？

- この所見は心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見の主徴候の1つです。サ症と診断されている例においては、他の所見とあわせて心臓サルコイドーシスと診断できれば治療する方向で方針を決定します。活動性評価の目的ではPETが有用と思われる。

- 心臓サルコイドーシスと診断されたときの治療はどのように行いますか？
 - 心機能の程度，不整脈の有無，PET やガリウムシンチの陽性所見の有無で治療方針が異なりますが，ステロイド内服が基本の治療になります。合併している不整脈に対してペースメーカー，植込み型除細動器，抗不整脈薬，カテーテルアブレーションの適応を考え，さらに心不全に対して薬物治療や心臓再同期療法を考えていきます。

神経病変

- サ症の神経病変ではどのような症状がでるのでしょうか？
 - サルコイド病変は中枢神経（脳実質，脊髄），髄膜，末梢神経といった様々な部位に出現しえるため，症状は多彩で，特定の症状のみをもって`神経サ症と診断することはできません。
- サ症に特徴的な神経所見や症候というのがあるのでしょうか？
 - サルコイド病変は神経系の様々な部位に出現しますので，症状だけで断定的な診断ができるような特徴的な所見はありません。しかし尿崩症，両側顔面神経麻痺（などの脳神経障害）などが比較的高頻度に見られます。
- 神経生検について教えてください。
 - 神経の生検は，その侵襲性のために，他臓器のサ症と比較して実施困難である事が多いのですが，末梢神経で症状があれば腓腹神経での生検が可能です。また中枢神経であれば，PET-CT や Ga シンチグラフィーなどの画像所見で検討した後に，重要な機能を有する部位を避けて生検を実施します。肉芽腫が証明されることもありますが，非特異的所見しか検出できないこともあります。
- 神経限局性サルコイドーシスとはどのようなものなのでしょうか？
 - 神経限局性サ症とは，他の臓器でサルコイド病変が認められず神経系のみで病変がみられるサ症のことをいいます。サ症では，肺限局性のもの，皮膚限局性のものなどありますが，神経系と心臓は生検が侵襲的であるため組織診断が困難です。しかし他疾患との鑑別は生検所見でしか断定できないことから，生検はその利益と不利益とを鑑みて実施を検討します。一般的には神経系と心臓のみで「限局性（英語で isolated）」の用語が使用されています。
- 神経サ症は他臓器のサ症と治療が異なるのでしょうか？
 - 原則として治療は異なりませんが，神経病変では神経障害に伴い QOL が著しく低下する可能性があるため，機能予後を悪化させないように十分な治療を初期から行うことが一般的です。低用量経口ステロイドではなくパルス治療から導入を始めたり，経口ステロイド薬も標準量（0.5mg/kg/日）以上を使ったりすることが一般的です。
- 無症候性の神経サ症（MRI などで病変のみが検出されるが無症状）の場合，治療を行う適応があるのでしょうか？
 - ステロイド薬使用に伴う利益と不利益を十分に患者さんに説明し，年齢や患者さんの希

望を勘案し、個別に治療適応を決めていきます。一般的には3～6ヶ月の間隔で神経症状のフォローと画像検査を実施し、経過観察を行います。ただし部位が視床下部や下垂体、脊髄、静脈洞周辺など、生命予後に影響しやすい部位や、将来的に明らかにQOLを悪化させやすい場所にある場合には、個々の状況に応じて治療開始についても検討することになります。

筋肉病変

➤ 筋肉病変はどのように分類されますか？

- 画像検査で偶然発見される無症候性のものを除くと、①腫瘍型、②急性～亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型に分類され（Silverstein分類）、本邦では腫瘍型の頻度が多いとされています。急性～亜急性の筋炎型は発痛や把握痛などの筋肉痛を自覚することが多く、慢性ミオパチー型ではびまん性の筋力低下と筋萎縮が見られます。

➤ 肺のサルコイドーシスでステロイド治療・漸減中に下肢の筋力低下が起こってきました。ステロイドミオパチーとミオパチー型筋病変との鑑別はどのように行えばよいでしょうか？

- 急性型ステロイドミオパチーはまれで、ミオパチー型筋病変と鑑別が問題になるのは慢性型ステロイドミオパチーです。鑑別のためにはステロイド量の変更(30mg以下まで)かフッ素化していない合成ステロイドに変更し変化をみます。ステロイドミオパチーでは、上肢、顔面、嚥下機能障害よりも腰肢帯筋の脱力、筋痛が認められることが多く、CKが正常である点でも鑑別できます。サルコイドミオパチーであれば24時間尿クレアチン排泄量(mg/日)/24時間尿(クレアチン+クレアチニン排泄量)×100が上昇します(正常では10%以下)。ステロイドミオパチーでは尿中3-メチルヒスチジンが上昇しますし、そのほかLDH1、LDH2が上昇します。筋生検ではtype II筋線維の萎縮、グリコーゲン増加を認めます。

➤ 腫瘍型のものはどうに対処すればよいでしょうか？

- 腫瘍は下肢に出現することが多く、無症状であれば経過観察します。しかし筋痛や神経圧迫所見による筋力低下を認める場合には、ステロイド療法が行われます。

胸郭外リンパ節病変

➤ サルコイドーシスの表在リンパ節が増大してきたときにはどのように対処すればよいでしょうか？

- 経過中にサルコイドリンパ節が増大してくることは稀なことで、著明に増大してきたときには、他疾患とくに悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を疑う必要があります。

骨病変

➤ 骨病変例ではどのような症状をきたしますか？

- 手指、足趾の痛みを訴えることが多く、ときに関節の腫脹や皮膚の変化も伴います。手指の場合は握手で痛みが増強します（握手徴候）。骨 X 線写真でレース状骨梁像や嚢胞性変化がみられ、より精密には骨シンチグラムや骨 MRI などが行われます。
- 骨病変の治療はどのように行われますか？
- 痛みの程度に応じて小用量ないし中等量のステロイドを用いるか鎮痛剤投与を行い、次第に改善していくのを待ちます。

関節病変

- 本症で多発性の関節痛を訴える例にはどのように対応すべきでしょうか？
- 関節痛で最も多いのは膝関節痛で通常左右対称性に出現します。まず変形性膝関節症、両膝半月板損傷、両膝前十字靭帯損傷、関節リウマチなどの鑑別が必要です。本症によって関節痛を訴える場合には、本症の関節病変の場合と臓器非特異的症状としての関節痛とがあります。前者では関節滑膜で肉芽腫の形成があり腫脹や熱感がありますが、後者ではそれらの所見はありません。鎮痛薬で改善しないことが多く、症状に応じて低用量から中等量のステロイド治療を行うことが多いです。

レフグレン症候群

- レフグレン症候群は自然改善が多く NSAID s で対応すると書かれている書物が多いですが関節痛にステロイド治療は行わないほうがよいのでしょうか。
- 報告をまとめると、レフグレン症候群（BHL、関節痛、結節性紅斑）への経口ステロイド治療は欧米では 1 割程度ですが、わが国では約 6 割で行われています。この違いは臨床像によるものか医療環境の違いによるものかははっきりしませんが、いずれも経過は良好でした。強い関節痛や高熱などの全身症状があり QOL に支障をきたす場合には経験的に小用量から中等量の経口ステロイド投与がおこなわれています。

全身症状

- サルコイドーシスの全身症状とはなんですか？
- サルコイドーシスの症状には臓器特異的な症状と臓器非特異的な全身症状とがあります。後者は単に全身症状ともよばれ、全身倦怠感、息切れ、疼痛、発熱、体重減少などがあります。病気の初期にはこの全身症状を訴える患者さんは多く、肉芽腫性炎症のためと思われています。病気の改善とともに全身症状も改善することは多いですが、慢性化する場合があります。
- 全身症状が慢性化するとどうなりますか？
- 初期の全身症状は短期間で改善することが多いですが、痛みや疲れの症状が改善せずに続く例もあります。激しい痛みのためにオピオイドが使われることがありますが、制御は容易ではありません。サ症の活動性がなくなっても強い倦怠感が続く場合には post

sarcoidosis chronic fatigue syndrome (PS-CFS) と呼ばれて QOL の低下がみられることは多くあります。有効な治療は乏しいですが、いずれも本症に随伴する症状と認識して対応することが大切です。

- 倦怠感，息切れ，痛みなどの全身症状に対して，ステロイド治療は有効でしょうか？
 - これらの「全身症状」を測る客観的指標がなく，前向きと比較試験が行われているわけではありません。経験上，軽度の疲れや息切れには，低用量ステロイドが有効な場合が多いです。強い痛みには有効な薬剤が少なく，モルヒネなどの麻薬をもちいざるをえないことがあります。

腎臓病変

- どのような場合にステロイド治療の適応になりますか？
 - 肉芽腫性尿細管間質性腎炎による進行性の腎不全や高カルシウム血症は，ステロイド治療の適応です。
- 慢性サルコイドーシスで軽度の腎機能障害がみられる場合，どのように治療，フォローしていけばよいのでしょうか？
 - 検尿所見や腎機能に応じて，降圧治療，食事治療，腎生検を検討します。（V章 7. 腎臓 参照）

カルシウム代謝異常

- サルコイドーシスにおける活性型ビタミン D とカルシウム代謝について教えてください。
 - サ症において活性型ビタミン D は類上皮細胞肉芽腫形成の活性化因子，つまり，サ症の活性化因子でもあることがわかっています。肉芽腫内では活性型ビタミン D が産生され，その活性型ビタミン D がさらに肉芽腫形成を促します。いわば自分で自分を勢いづけるようにして病状が進みます。産生された活性型ビタミン D の一部が血流にはいり腸管からのカルシウム吸収を促しますが，それが過剰になると高カルシウム血症を引き起こすわけです。高カルシウム血症がすすむと，自覚症状が無いうちからそれによる腎機能障害がおきますので血液検査では注意が必要です。また，血清カルシウム値が 12~13 mg/dL 以上になってくると，倦怠感，食欲不振，筋力低下，口渇，多飲，多尿，嘔吐などの症状がでてきます。
- 高カルシウム血症はどのように定義されるのでしょうか？
 - 高カルシウム血症とは，下記の補正血清カルシウム値が施設基準値を超える場合をいいます。
補正血清カルシウム値(mg/dL) = 「補正血清カルシウム値 + (4 - 血清アルブミン値 : g/dL)」
- 高カルシウム尿症とはどのように定義されるのでしょうか？
 - 蓄尿によって 1 日尿中カルシウム排泄量が 200mg/日以上または，4mg/kg/日以上の場合をいいます。

- サ症の治療でステロイドを長期使用するとき、骨粗鬆症の予防薬はどのようにすべきでしょうか？
- 投与量の多寡にかかわらず、ステロイド治療による骨粗鬆症は必ず起きると考えなければいけません。とくに中高年の女性はリスクが大です。治療開始時も含めて定期的な骨塩量検査により実情を把握します（保険では4か月以上間隔をあけるよう勧告されています）。治療としては、ビスフォスフォネート剤（以下 BP 剤）が第一選択です。活性型ビタミンD剤は、上記で説明したように病状を悪化させる可能性があるため、避けた方が無難です。低カルシウム血症ならばカルシウム補充も検討します。
- BP 剤開始時には、歯科治療を受ける際には BP 剤を服用していることを必ず歯科医に伝えること、抜歯の際には顎骨壊死を防ぐために前後2～3か月の休薬が必要であることを説明します。まれですが、BP 剤長期服用による大腿骨非定型骨折のリスクについても留意が必要です。漫然と BP 剤を長期投与せず、随時慎重な判断が必要です。

喫煙

- 喫煙は、サ症の発症や病気の進展に影響を与えますか？
- 欧米では、サ症患者は喫煙率が低いという疫学調査結果があります。しかし、我が国では決してそうではなく、サ症患者の喫煙率は一般集団と比較し同等あるいはむしろ高いという結果でした。また、喫煙によって呼吸機能が低下し、肺嚢胞の形成、肺感染症をおこしやすくなる といったことが知られており、患者さんには禁煙をすすめるべきです。

妊娠・出産

- 本症では、出産時に病態が悪化するそうですが、これから妊娠・出産を希望する患者さんの指導はどのように行えばよいのでしょうか？
- 本症では、一般的に妊娠時に病勢が改善して出産時に悪化することが知られています。出産後約1年間は悪化する可能性があります。悪化することが多い臓器は、肺野、眼、皮膚などで、ときに神経症状の発現・悪化例もあります。しかしほとんどが重大な症状にはならず、自然改善や一時的な低用量ステロイドの介入などでのりこえられますので、一般的に妊娠出産を制限する必要はありません。
- 現在ステロイド薬を服薬中の患者さんが妊娠出産を希望されているときはどのように対処すべきでしょうか。
- 重症の呼吸器、心臓、神経の病変があるときには妊娠・出産はやめていただくべきでしょう。また、ステロイドは PSL で 20mg/日以下であれば妊娠出産は可能とされていますが、一般的には 10～5mg/日以下になってからになるように指導します。授乳時に PSL20mg/日以上服用しているようであれば、人工授乳とします。

薬剤によるサルコイドーシス様反応

➤ 薬剤によってもサ症がおこることがあるのでしょうか？

- リウマチ性疾患治療における TNF 阻害薬、インターフェロン、強力なレトロウイルス治療薬、癌治療における免疫チェックポイント阻害薬などによって、サ症類似の病態がおこることが報告されており、drug-induced sarcoidosis-like reaction (DISLR) と呼ばれています。これが真のサ症の発症なのか、免疫調節の変容だけなのか、別の病態の発症なのかは不明とされています。TNF 阻害薬での肉芽腫性病変の発生機序は、同薬剤に対する生体の一種の反跳現象によるものと考えられています。免疫チェックポイント阻害薬においては、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として、正常細胞の活性化に関連した過剰な自己免疫作用によるものと考えられています。

➤ 免疫再構築症候群でサルコイドーシスがおきるというのはどういうことでしょうか？

- 免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) は、患者の免疫能が再構築された結果、体内の病原微生物などに対して、それまで抑制されていた免疫応答が誘導されて生じる炎症反応とされています。免疫再構築症候群として発症する疾患は感染症が中心ですが、膠原病やサ症も報告されています。上記の DISLR において強力なレトロウイルス治療を行なった場合が該当します。