

サルコイドーシスのバイブル

稲毛サテイクリニック

河内 文雄

何と 30 年前に河内先生により書かれたバイブルが本棚の片隅からでてきた。同門会員諸子は、この「サルコイドーシスのバイブル」を読み、河内先生の卓越した見解に驚くことになる。

巽 浩一郎

まえがき

これは私が若き医師諸君のために、片時も寝食を忘れることなく作成した誠に有難いサルコイドーシスのバイブルである。キリスト教のバイブルがそうであるように、本書もまた余りに示唆に富んだ言葉にみちみちており、一読後諸君は感動の嵐に包まれることであろう。

概念

私はサルコイドーシスという病名ほど示唆に富んだ病名を知らない。サルコイドーシスのサルは猿であり、猿から進化した人間しか罹患しないことを示している。コイは恋であり、恋する年頃の 20 代に好発することを示している。また、ドーはドーナツではなく瞳孔のドーであり、眼症状を伴うことが多いことを示している。最後にシスはエーゲ海に死すとかパリに死すとかの死すであり、ときに心サルコイドーシスなどで死んでしまうことを示している。以上をまとめると、「サルコイドーシスは人間の若年者に好発し、眼症状を伴うことが多く、ときに心サルコイドーシスなどで死の転帰をとることがある。」となり、これほど疾患の全体像を正確に反映している病名を私は知らない。

それにもかかわらず世の中には暇な人が多いもので、昔から本疾患の定義が数多く発表されている。私の手元にある日本サルコイドーシス研究協議会編の「サルコイドーシス」という 1979 年 1 月 25 日初版発行の本には、1949 年から 1975 年までに発表された実に 6 種類もの定義が載っている。(26 年間に 6 つも提唱されているということはどういうことであろうか、よく考えてみよう。)以下に 1981 年にパリ国際会議で採択された最も新しい定義をのべるが、これもはかない命であろう。

「サルコイドーシスは病理組織学的所見から命名された全身性疾患で、原因不明の多臓器肉芽腫疾患である。通常青年層を侵し、両側肺門リンパ節腫脹、肺、眼、皮膚病変をみることが多い、免疫学的特徴として、遅延型過敏性皮膚反応の抑制が知られ、罹患部位では細胞免疫のプロセスが亢進している。」また、厚生省の班会議が 1982 年に発表しているサルコイドーシス診断の手引きであるが、これはなかなか良く出来ているものの、やはりはかない命であろう。なにせ世の中には暇な人がゴマンといるのだ。

疫学

有病率 : 日本・10 万対 5、外国・10 万対 10-20(主として北欧)

新発生率 : 日本・10 万対 2

地域分布 : 北に多く南に少ない。これは日本でも外国でも同じ傾向です。

年齢分布 : さっきのべたように、恋する年頃に多い。

これを読んだ当科の年配の某ドクター、「なんだ、サルコイドーシスは 80 代に多いのか！」

人種 : アメリカでは本症の発生頻度が白人と黒人で 10 倍も異なるのです。さてここで問題です。

どちらが多いのでしょうか？なるほどザサルコイド。

家族発生：ここは頭の良い人しか理解できない。まず日本の人口を1億人として、1世帯5人家族とすると同一家族内発生期待値は何組ぐらいになるでせふ？有病率が日本では10万対5であるから、答は1組以下となるのだ。ところがだぜ、1981年の時点でわが国ではなんと27組もみつがっているのだよ。さらに5人兄弟のうち4人までにサルコイドーシスを認めるといふ例もあるのだ。これは何を示唆しているのだろうか？3つ以上可能性をのべよ。(遺伝的素因、環境因子、感染 etc.)

原因：古くからいろいろな説が提唱されている。結核説、松の花粉説、etc.

これらはすべてはかなく消えた。(なんと文学的)

しかし近年本邦で本症の原因としての感染因子を徹底的に洗い直した結果、サルコイドーシスのリンパ節から皮膚常在の嫌気性菌の一種である *Propionibacterium acnes* が高頻度かつ高濃度に分離され、注目を集めている。

この菌の菌体成分は強いアジュバント活性を有することが知られておりあとでのべる胸部X線線維化をきたしたような例で認められる線維化の pattern が気道側の原因を示唆していることより、この菌そのものが原因ではないにしても、なんらかの吸入物質が trigger となって反応性にサルコイドーシスが発症することが十分に考えられるのである。

日本が飛ばしたひさびさのヒットと思われる。これ以外にもサルコイドーシスに関しては日本はなかなか頑張っているのだ。

疫学的なことに関し、われわれの施設でも面白い事実気付いている。当科では現在までに約100例のサルコイドーシスの症例を経験しているが、その大多数は県内全域の医療機関からの紹介患者であり、県内の分布をみると佐倉、佐原地区が非常に多いという特色がある。更に興味深いことには大栄町という狭い範囲に患者が集中しており、更に更に興味深いことにはその大栄町に堀籠という50戸ばかりの部落があるが、そこから3名の患者が当科に通院しているのである。ちなみにその3名はいずれも数代前から堀籠地区に在住しているが、血縁関係にはないことがわかっている。堀籠地区は一見日本のどこにもでもある農村であり、生活用水も他の地区に比し特別なものではない。農作物も特別なものは作っておらず、その地域独自の風習らしきものはない。いずれにせよ著者が遊びがてら出掛けて行って見た限りでは、堀籠地区とサルコイドーシスを結びつけるような特別なものはなさそうに思われる。しいていえば千葉県内の他地域と同様であるが、部落の周辺には松の木が多いということがあげられる。松の花粉説は疫学的手法により否定されたが、複合因子の1つとして何らかの影響を与えている可能性は捨て切れないように思われる。

われわれの施設の話が出たついでに述べると、当科では県内全域から患者が紹介されて来る関係上、比較的稀な症例が多く、その中に本邦最高齢の87歳のサルコイドーシス症例がある。その例に触発されて高齢者の病像を調べてみたが、病変の進展、消退が若年者に比して緩徐であるという特徴を有することがわかった。この事実は悪性腫瘍の場合と似ており、サルコイドーシスもまた単球由来の類上皮細胞の増殖が疾患の主体をなすことから、これら細胞増殖性疾患において加齢が細胞増殖速度に影響を与えるのは、細胞側に原因があるのか、host側に原因があるのか、またどのような機序で細胞増殖速度を regulate しているのか非常に興味を持たれるところである。

なぜならば、これは治療に直結する分野だからである。

症状

性別、症状の頻度であるが、眼症状と咳以外は特別な症状がない。咳はなぜ出るか？BHLがあるのだ

から腫大したリンパ節による気管、気管支の機械的刺激によるものと考え、それ以上考えようとする人は医者でとどまり医学者にはなれない。学があるとないで、ないとおあるほどの差があるのだ。

検査所見

教科書にいろいろ書いてあるのでくどくどのべない。末梢血でリンパ球、とくにTリンパ球が減少し、ガンマグロブリンが高値を示すことが多く、ツベルクリン反応が陰性化している例がしばしばみられ、ACE・リゾチーム・ベーター GLが高値を示す。Caは一般に考えられているほど高値を示すことはない。ACEは angiotensin converting enzymeの略で、angiotensin I の末端から histidine、leucineを切り離して angiotensin IIに変換する酵素である。サルコイドーシスで上昇する ACEは通常認められる ACEと同一物質であることが証明されているが、ここで疑問が湧いてくる。なぜならばサルコイドーシスではかえって低血圧を示す場合が多いのだ。その理由はいまだ解明されていない。諸君も考えてみなさい。3つ以上の仮説をあげることができる人は医学者への道が開けるであろう。

またリゾチーム、ベーター GLは主として白血球から遊離されるとされる蛋白分解酵素であり、その変動は病勢を反映するとされている。

当科では ACE、リゾチーム、ベーター GLの組み合わせにより、疾患の活動性、治療効果などを判定しているが、ACEの変動が早いのに対し、リゾチーム、ベーター GLの変化は遅れて現われる傾向にある。

胸部 X 線

本邦では胸部 X 線の所見により病型分類を行なっているが、これには理由が2つある。1つは本疾患が自覚症状に乏しく、集団検診で胸部 X 線の異常陰影を指摘されて発見される場合が多いからであり、1つは詳細は省くがサルコイドーシスの原発巣が肺であると考えられるからである。

従来の舶来の分類と、国産の新しい分類を食べくらべてみると、舶来の分類にはリンパの流れから考えてもちょっとまずい点があり、時間的移行の要素を省いた国産の分類のほうがサッパリしておいしいように思われる。

さらに従来の stage 分類別に3年間経過をおってみると、逆行現象が認められることから「期」より「型」で分類したほうが良いと思われる。

サルコイドーシスの初診時に胸部 X 線に所見を認める例は90%以上あり、Aの肺門型が60%以上、Bの肺門肺野型が30%、Cの肺野型と Dの肺線維症型をあわせて10%以下という割合である。肺野型の肺野病変は粒状陰影、綿花状陰影、線状陰影など多彩で同部には組織学的にサルコイド結節、細胞浸潤、浮腫などの所見を認める。また陰影の性状により消退のし易さに差がみられ、粒状陰影は比較的早期に消退するのに対し、綿花状陰影、線状陰影は消退し難いといわれる。

サルコイドーシスにもとづく線維症は特発性や膠原病によるものと異なり、下肺野よりも上肺野に線維化が強く、しばしば bullaを伴っている。血流の多い下肺野に病変が強いということは線維化の原因として液性因子が関与している可能性を示唆し、換気の多い上肺野に病変が強いということは吸入物質が関与している可能性を示唆している。肺結核でもサルコイドーシスと同様の变化を示す。

肺病変は自然に消失する場合が多く、経年的な病変消失率では、5年後までに70%以上の消失率を示す。逆にいうと30%程度の例で病変が残存することになり、どのような例が治癒傾向を有し、どのような例に病変が残存するのかいまだ明らかにされていない。この点は治療にも関係する重要なポイントで、今日のサルコイドーシス研究の大きなテーマのひとつとなっている。実は私も日夜この問題で頭を悩ましており、あまりに悩みすぎて肺研のハムレットと呼ばれるようになってしまった。

ここでこのテーマに関するハムレットの研究について一寸宣伝させていただきます。

まず始めに「サルコイドーシスにおける肺血管外水分量の測定」であります。その骨子は、肺血管外水分量が増加しているような例では、将来線維化を来たす可能性があるというものであり、この理論的根拠としては、線維化の進行には広義の炎症が先行ないし合併しており、その際に血管壁の透過性亢進が起こる結果、組織の血管外水分量が増加するという事実があります。研究方法は、肺線維症群とサルコイドーシスの肺野病変の有る群、およびBHLのみの群と対比させ、それぞれの肺血管外水分量を測定したところ、肺血管外水分量は先に述べた順に多かったという結果が得られております。この研究は先につなげるべきもので、今後の臨床経過を追跡し治療に対する反応などを調べていかなければなりません。もう1つは「サルコイドーシスにおける線維化とベーターGLの関係」であります。その骨子は、ベーターGLが持続的に高値を示すような例では将来線維化を来たす可能性があるというものであり、前の研究と同様に真の評価を得るには、長い時間を必要とするものであります。以上自分の研究内容のみ丁寧な文体で述べさせていただきました。

画像診断

胸部 X 線以外の画像診断の手法としては CT scanning, Ga scanning, NMR scanning などがある。CT は肺野病変の描出に威力を発揮し、縦隔の病変の診断にもある程度有効である。Ga は代謝活性の高い組織に取り込まれ、サルコイドーシスのリンパ節や病変部に集積像を認めることより、サルコイドーシスの肉芽腫は active な細胞からなっているものと思われる。NMR は nuclear magnetic resonance (核磁気共鳴) の略で、現在用いられている機種は水素分子の密度を表わしている。今のところ画像的には CT より劣っているが将来は CT を駆逐するほどの戦力になるであろう。特に縦隔の診断に威力を発揮するものと思われる。ただし値段が無茶苦茶高く、私の給料では一生かかっても器械の手すりぐらいしか買えない。

Ga スキャンをサルコイドーシスの活動性判定の指標にしようという研究があるが、当科では一定の時間をおいての 2 点観察で疾患の予後を推測しようと試みている。いまだ発表できる程の成果はあがないが、このサルコイドーシスのバイブルの改訂版が出る頃までにはある程度のこと言えるであろう。

気管支鏡

この項目を独立させたのはまったく私の趣味である。私のように学問しか趣味のない人間は平気でこういうことをするのである。気管支鏡を施行する意義は 3 つある。1 つは肉眼的観察であり、いま 1 つは TBLB であり、さらに 1 つは BAL である。

サルコイドーシスにおける肉眼的特長はつぎの 3 つである。

- 1, 亀甲状紋様、あるいは network formation と呼ばれる毛細血管の拡張像
- 2, サルコイド結節
- 3, plaque と呼ばれる黄白色の分泌物

気管、気管支の粘膜に血管病変を認めることは胸がワクワクするほど興味深いことである。なぜならば全身くまなく分布する血管に病変を認めるということは、肺を原発とするこの疾患を全身疾患とならしめているものは血管病変であることを示唆しており、疾患の進展様式、病態生理を考察する上で重要な要因となるからである。また plaque と呼ばれる分泌物は蛋白分画にて特有の pattern を呈するとされているが、これもまた非常に興味をそそられる観察である。なぜならばこれはサルコイドーシスでは代謝経路に異常がおきている可能性を示唆しているからである。これらの現象論的事実をいかに本質に迫る研究に発展させていくかという所が医者ではなく医学者の腕の見せどころであろう。

TBLB というのは transbronchial lung biopsy の略である。従来縦隔鏡、あるいは開胸肺生検という野蛮

な手技によってしか得ることのできなかった肺の組織が、内科の文明人の手によっていとも簡単に採取できるようになったのだ。さらに高い陽性率を示すということは、肺がサルコイドーシスの主病巣であることも示唆しているのではないかいな。なお、TBLBを施行する場合は通常、上、中、下葉の数箇所から標本を採取するが、その標本を連続切片、あるいは準連続切片にして検索することにより陽性率を高めることができる。

BALというのは broncho-alveolar lavage の略で、気管支鏡を通して肺内に生理的食塩水を注入し、それを回収して細胞成分や液性物質を調べる方法である。これにより画期的なことがわかってきた。従来サルコイドーシスではツベルクリン反応が陰性の例が多いため、本疾患では免疫能が低下していると思われていたが、じつは肺に免疫担当細胞が集積しているために、全身にいきわたる免疫担当細胞が不足し、みかけ上免疫能が低下するということがわかったのである。この発見はサルコイドーシスの成り立ちを免疫学的に考察する上で大きな意味を持つものであった。サルコイドーシスは比較的新しい疾患であるから、現代においてもいまだにこのような大発見の出来る余地が残されており、そこがまたわれわれのロマンをかきたてるのである。

当科では、金子、藤田、斉藤という、いまだうら若き3名の医師がロマンをかきたてながらBALを研究テーマとしており、バルサンと呼ばれている。彼らによりサルコイドーシスの研究に新たな1ページが加えられようとしているが、特に期待されるのは液性物質の解析である。バルサンの研究成果については改訂版に記載することができるであろう。

生検

肺生検以外の生検部位としてはリンパ節、肝、筋、皮膚などがある。リンパ節は鎖骨上窩、あるいは頸部で検出率が高い。またリンパ節を触知しなくともダニエル生検により組織学的診断を下せる場合が多い。サルコイドーシスのリンパ節は類上皮細胞からなる肉芽腫を認め、中に時に巨細胞を認める。従来サルコイドーシスの肉芽腫は壊死を伴わないとされており、結核との鑑別の根拠とされたこともあるが、実際には10%程度に認められる。この点に関しては、当科でもリンパ節生検にて中心部の壊死を認めただために肺結核と診断され、長期にわたり抗結核療法を受けていたB型のサルコイドーシスの1例を経験している。またわれわれはサルコイドーシスにおける経験からダニエル生検を発展的に呼吸器疾患に応用し、いくつかの知見を得ているが、本題から外れるので詳細は省くことにする。

肝生検施行例では腹腔鏡下の肝生検で65-78%、blindの肝生検で56-94%の陽性率を示す。また剖検例では65%との報告がある。このように高い陽性率を示しながら自覚症状に乏しく、肝機能検査で異常を呈することは少ない。ちなみに腹腔鏡でサルコイドーシス結節などの病変を認める割合は80%程度であるという。

筋生検では症状の有無にかかわらず80%程度に肉芽腫を認め、ほぼ100%に血管病変を認めるとの報告がある。サルコイドーシスで血管に変化を認めるということは先に述べたように非常に示唆に富んだ現象である。今後サルコイドーシスの研究で爆発的に発展する分野のひとつであることは間違いのないところである。

ここでついでに筋サルコイドーシスにつき述べる。筋サルコイドーシスは無症候型、ミオパチー型、腫瘤形成型の3つに大別される。このうち腫瘤形成型は稀であり、特に骨格筋に多数の結節を触知する多発性腫瘤形成型筋サルコイドーシスは極めて稀な病態である。サルコイドーシス患者を多数集めているマウントサイナイ病院で、腫瘤形成型筋サルコイドーシスは800例中わずかに1例に過ぎなかったとのことであるが、当科では既に3例を経験し、いずれも多発性腫瘤形成型の筋サルコイドーシスであった。現在データをまとめており、発表予定である。

サルコイドーシスに認められる皮膚病変は皮膚サルコイドーシス、結節性紅斑、癬痕浸潤などであり、病変部位の生検によりほぼ100%に典型的な類上皮細胞肉芽腫を認める。サルコイドーシスは昔は皮膚科の病気であったが、最近は皮膚科的アプローチがやや停滞しているように思われる。

治療

従来サルコイドーシスは自然治癒が多いといわれてきた。サルコイドーシスで本当に治癒があるか否かは別として、自然に病変が消失する例が多いのは事実である。しかし5年後に病変が残存する例が30%に認められるということもまた事実であり、いわゆる治癒はこれらの例に対して行われるべきである。しかし現状では初診時に予後を判定する有効な方法がなく、また治療法も今のところステロイド以外には有効性が期待される治療法がない。さらにステロイドに関しても短期予後は改善しても長期予後は改善させないという報告がある。

このようなことから現在の治療に対する考え方はステロイドを緊急避難的に用いるということになり、以下のような場合が適応となる。

1. 心サルコイドーシス。
2. 急速に進展する肺野病変。
3. 中枢神経症状を呈する神経病変。
4. 失明の恐れのある眼病変。
5. びまん性の腫瘍形成型筋病変。
6. 局所療法が無効の皮膚病変。
7. 高Ca血症。
8. 腎病変。

これ以外にもおのおの例で症状に応じてステロイドを用いざるを得ない場合がある。今後効果がより顕著で長期予後も改善するような新薬の開発が望まれるが、私は加持祈祷が有効ではないかと考えている。と真面目な顔をしてある学生に話したところ、より一層真面目な顔をして深くうなづかれてしまった。当科で採用している治療法は以下の通りである。

Predonine 60mg	朝1回隔日投与、3ヶ月連続
〃 50mg	〃 1ヶ月連続
〃 40mg	〃 〃
〃 30mg	〃 〃
〃 20mg	〃 〃
〃 10mg	〃 〃

ステロイド終了後 Glyciron 12T/day、3ヶ月連続
以降 Glyciron 6T/dayを病像が stableとなるまで続ける。

症状が再燃すれば、Predonine 30mgに戻し、効果がなければ Predonine 60mgに戻す。
心サルコイドーシスなどで上記プロトコールが無効の場合は、パルス療法あるいはセミパルス療法を行なう。

ステロイドが使用出来ない場合には azathioprineを 0.5～1mg/kg 用いる。

(河内)1982

