

特集 **びまん性肺疾患の画像** —多彩なプロフィール—

Topics 5

サルコイドーシス —難治例とその画像—

四十坊典晴^a / 山口 哲生^b

要旨：サルコイドーシスは、原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。難治性サルコイドーシスの明確な定義はないが、慢性に進行し、種々の要因で病状の進行をコントロールできない慢性進行性の線維化した病態を、難治性サルコイドーシスと定義したい。肺サルコイドーシスの典型的な画像所見はリンパ路に沿った多発粒状影であり、進行した場合、小葉間間質や気管支血管束に沿う帯状の線維化を生じる。難治性サルコイドーシスにおける肺病変の画像所見を供覧し、その特徴を解説する。

キーワード：難治性サルコイドーシス, 肺線維症, 気管支血管束
Refractory sarcoidosis, Lung fibrosis,
Bronchovascular bundles

連絡先：四十坊 典晴
〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1丁目
^aJR 札幌病院呼吸器内科
^bJR 東京総合病院呼吸器内科
(E-mail: n-sijubo@jrhokkaido.co.jp)

はじめに

サルコイドーシスは肉芽腫病変形成を特徴とする原因不明の全身性疾患である。その病変は全身の各臓器に及び(多彩性)、病変は自然改善したり、症状もなく持続したり、進行し、重篤な自覚症状を伴うまで悪化する場合もある(多様性)^{1)~3)}。さらに慢性化する症例では、数年から数十年までと病変進行の程度にも幅がある。治療を必要とする症例が出てくる場合でも、非常に長期経過であるため、サルコイドーシスの難治化は種々の要因が影響する。慢性に進行する症例に対する長期治療に関してステロイドの有用性は確立していない。1~2年の治療により改善し、以後ステロイドを漸減し中止する場合、非常に緩徐に病変が進行する場合、治療再開に難渋する場合などがある。

本稿ではサルコイドーシスの多彩性・多様性および難治性肺サルコイドーシスに関して解説し、肺病変の画像所見を供覧し、その特徴を解説したい。

多彩で多様なサルコイドーシス

サルコイドーシスの病変は肺、リンパ節、眼、皮膚、心臓、神経・筋、肝、脾、腎、骨などの諸臓器に及び、各々の臓器病変に対し、寛解、持続、進行を認め、その臨床像は極めて多彩でなおかつ多様である^{1)~3)}。転帰に関しては、ある場合には、発症発見から2~3年で自然に軽快し、また一方では、急速に進展し、すぐ治療が必要となることもある。さらに慢性化する症例では、数年にわたって病変が進行していき、治療を必要とする症例が出てくる場合もある。治療の第一選択薬はステロイド剤であるが、ParamothayanらによるCochrane database reviewによれば⁴⁾、肺サルコイドーシスのステロイド治療に関する150の研究のうちコントロール群または無治療群とステロイド治療群を比較できる研究は6つしかないことに加え、経口ステロイドは胸部写真における肺陰影の改善には有効であるが呼吸機能での改善が明らかになっているものはわずかしがなく、さらに長期間のステロイドの有用性を示した報告は1つもなかったと解析されている。その多様性から考えても、サルコイドーシスは前向き研究で治療の有用性を証明するのが難しい疾患である。治療を考慮する際、多様性を共有することが非

常に重要である。

難治性サルコイドーシス

2003年のサルコイドーシス治療に関する見解²⁾でも難治性サルコイドーシスに関して言及されているが、明確な定義はない。しかし、ステロイド剤の全身投与にもかかわらず治療困難な症例またはステロイド剤の離脱が困難な症例を想定して、難治性サルコイドーシスについて記載されている。今後、慢性に進行し、種々の要因で病状の進行をコントロールできない慢性進行性のサルコイドーシスは、難治性サルコイドーシスと定義したい。そのなかで種々の要因が考えられる。まず、経口ステロイド剤と免疫抑制剤の全身投与までいっても、サルコイドーシスの病変悪化により、病状が進行する症例が難治と考えられるので、難治性サルコイドーシスに関しては、①経口ステロイドまたは免疫抑制剤での全身投与による治療が必要なサルコイドーシスで、治療を行っても改善せず、進行、悪化する症例である。そのほかに、慢性に経過するサルコイドーシスにおいては、②糖尿病、感染症等の併存症または合併症により、十分な治療が行えず、そのためにサルコイドーシスが改善せず、進行、悪化する症例も候補としてあげたい。また、③ステロイド忌避患者で病状が進行する症例において、適切な治療が行えないままに肺の線維化が進行した場合は難治性サルコイドーシスの範疇に入ると考えられる。さらに、今後、サルコイドーシスに対する新たな治療法の導入により、難治性サルコイドーシスの定義が変化していくものと考えられる。

難治性サルコイドーシスの画像を説明する前に、典型的な肺サルコイドーシスの画像所見を解説する。サルコイドーシスの肺野病変の基本単位は0.2mm程度の大きさの非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、種々の程度で融合する。病変分布が特徴であり、気管支、血管、小葉間隔壁周囲、胸膜面のリンパ管に沿った分布を示す⁵⁾⁶⁾。時に塊状影や斑状影になるが、間質性病変の集合したもので、陰影の辺縁や内部で気管支血管束周囲の粒状影や気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚などを伴う点が特徴的である(図1)。

肺野病変が悪化し、線維化する場合は気管支血管束において線維化が進展する傾向があり、構造破壊や気道壁の肥厚などによるチェックバルブ機構で囊胞の形成をみ

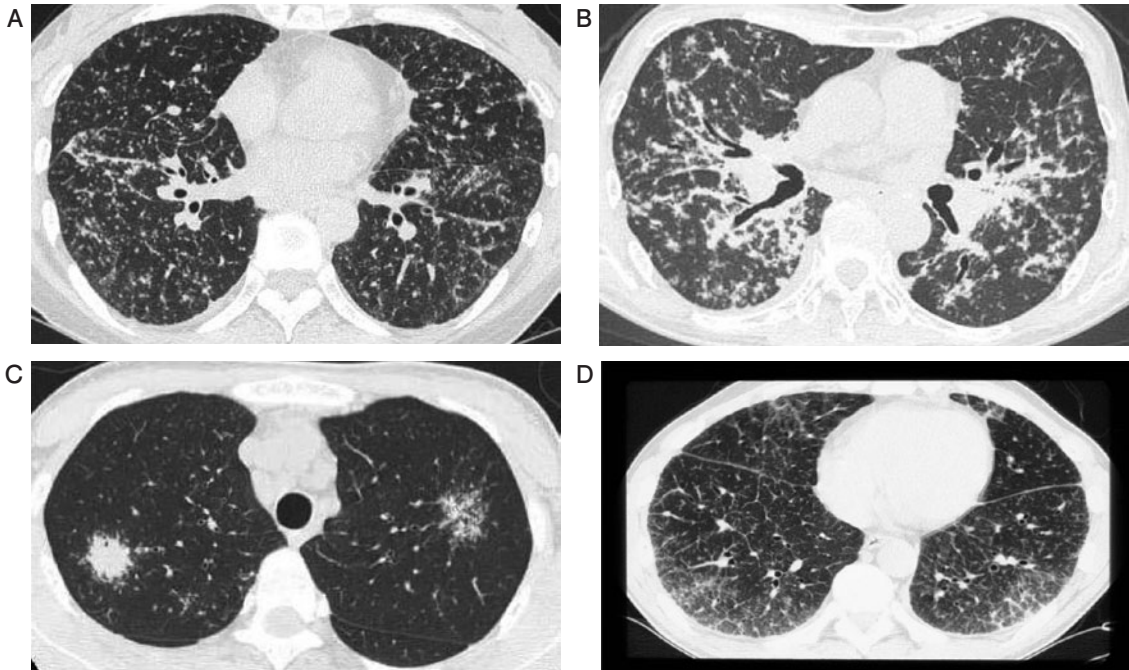


図1 肺サルコイドーシスの典型的なCT像。小粒状影が多発性に認められ(A),時に融合した陰影になる(B)。種々の程度の気管支血管周囲,血管束,気管支壁の不整肥厚などを伴う(A,B)。また,肺の局所に認められる場合,斑状影および星雲様陰影(constellation sign また galaxy sign)を呈する(C)。小葉間隔壁の肥厚も種々の程度で認められる(A,D)。これらの所見はリンパ路に沿った(perilymphatic)肺病変であることが,病理学的に証明されている⁵⁾。

ることがある⁷⁾⁸⁾。ステロイド忌避および自己中断により,気管支血管束周囲病変と嚢胞を伴った例を紹介する(図2)。さらに線維化が進行した場合は牽引性気管支拡張症や蜂窩肺などが認められる。

進行すると気管支血管束無気肺となり,さらに進行した場合には牽引性気管支拡張症を伴った肺葉収縮(多くの場合は上葉に生じ,上葉収縮)となる場合,嚢胞の著しい拡張を認める場合がある。胸部の画像所見は非常に多彩である。サルコイドーシスにおいて蜂窩肺を認め,通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)パターンになる場合でも,特発性肺線維症におけるUIPと比較して,線維化の分布が小葉中心性および広義間質に広がっている点,比較的線維化の時相が均一である点,典型的な線維芽細胞巣が認められない点,肺胞構造の曇み込みが乏しい点などの相違点があげられている⁸⁾。

嚢胞形成,荒廃した肺に慢性経過の下気道感染症の併

発は高頻度に認められる。アスペルギルス,緑膿菌,MRSA,非結核性抗酸菌などの単独または混合感染が発症する 경우가多く,画像所見を修飾する⁷⁾。嚢胞を伴う例では気胸を発症する場合がある⁷⁾⁸⁾。

難治性サルコイドーシスの症例提示

1. 症例1(図3)

40歳時に,開胸肺生検により病期2のサルコイドーシスと診断され,1年間ステロイド内服治療を行い,10年程度安定した状態であった(このときの判定は,部分寛解,過去1年を超えて治療なし)。その後,徐々に線維化が進行,61歳時から急速に線維化が進行し(この時点の評価は悪化,治療あり),牽引性気管拡張を伴っ

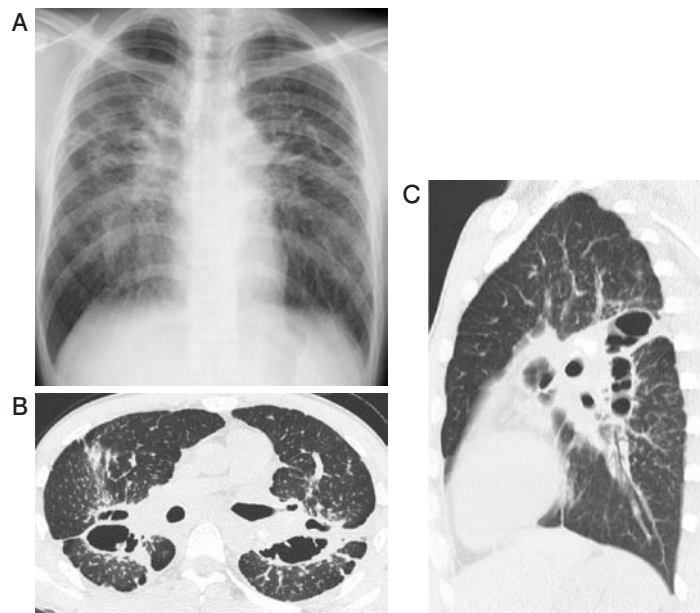


図2 23歳, 男性. 眼症状があり, ぶどう膜炎と診断され, 紹介受診. 胸部写真上, 病期1のサルコイドーシスと診断し, 外来で経過観察していた. 27歳時から皮膚病変も出現し, 肺病変も悪化. 治療を勧めるが, 自覚症状がないため拒否されていた. 29歳時の胸部写真上, 肺病変の悪化を認め, CT上, 粒状影, 気管支・血管束周囲の病変と嚢胞を認めた. プレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/日から治療を開始. 嚢胞は残存するものの, 粒状影と気管支血管束周囲の病変は著明に改善したが, 患者の意向により自己中断した. 6ヶ月後, 眼病変と皮膚病変の悪化とともに, 嚢胞性陰影と網状影の悪化を認める (A). CTでは線維化を伴う気管支血管束周囲病変と嚢胞を認める (B). CT断層像 (C) では, 気管支血管束周囲病変と多数の嚢胞を認める.

た上葉収縮を認めた症例である. 感染の合併により死亡した.

2. 症例2 (図4)

14歳時に両側肺門リンパ節腫脹を認め, 病期1であった. ステロイドを1年間で服し, 改善後, 10年程度ほとんど変化がなかったが (26歳時の判定は, 部分寛解, 過去1年を超えて治療なし), 検診で異常を指摘され受診. 45歳時両側肺門リンパ節腫脹はなく, 軽度の線維化を認めるのみで, 経過観察された. 49歳時から肺病変が進行し, 吸入ステロイドおよびステロイド内服を行うが反応は非常に悪く, 51歳頃より急速に肺の線維化が進行し (この時点の評価は悪化, 治療あり), 54歳時に気胸を合併し死亡した.

3. 考察

症例1と症例2の臨床経過での () 内の記載は, 臨床所見, 自然経過および治療反応性に基づく Baugh-

man らの臨床型の分類⁹⁾を示した.

ステロイド反応性は臨床経過の使用する時期でも大きく異なる. 肺病変が進行性であってもほとんど線維化がない場合, ステロイドの反応性が良い. しかし, 線維化で進行性であるとステロイド反応性がほとんど期待できなくなり, 副作用が大きな問題となってしまう.

線維化が進行し, 難治化した肺サルコイドーシスは嚢胞と荒廃した肺に牽引性気管支拡張症を伴う画像所見を呈する場合 (症例1) と牽引性気管支拡張症, 嚢胞性変化, 蜂窩肺様変化を伴う場合 (症例2) がある. 基本的には気管支血管束周囲の線維化に由来する変化であり, 太い気管支病変のチェックバルブ機構による嚢胞化, 太い気管支の牽引性拡張性変化とそれに伴って周辺部の肺の虚脱し, 荒廃した肺への変化 (肺葉収縮) および比較的細い気管支血管周囲に生じた場合, 小葉中心性や広義間質に線維化が広がり蜂窩肺様になる変化である. 線維化に伴

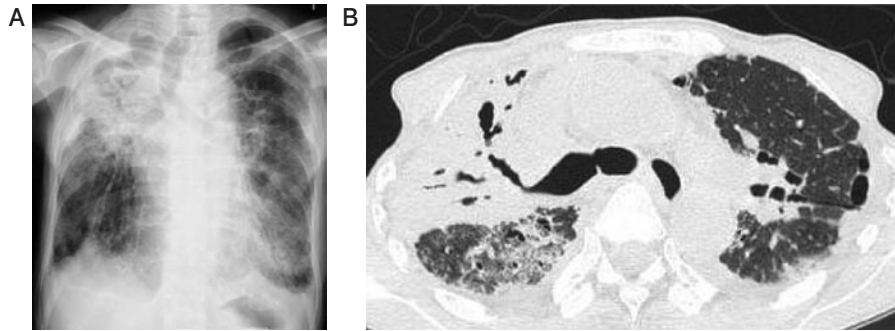


図3 難治性肺サルコイドーシス症例。40歳時に開胸肺生検で組織学的に診断された。肺病変の悪化で1年間ステロイド治療を行った。治療中断後20年目の胸部写真(A)とCT像(B)。胸部写真では嚢胞と網状粒状影を認め、CTでは荒廃した右上葉内に牽引性気管支拡張症を認める。すりガラス状影も併発している。

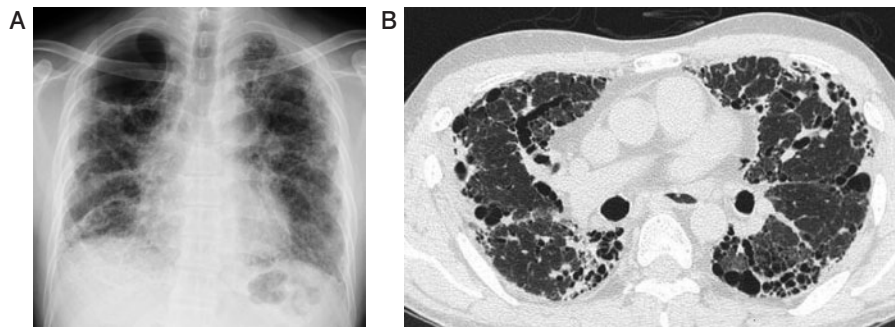


図4 難治性肺サルコイドーシス症例。14歳時サルコイドーシスと診断。1年間治療された。治療中断後40年目の胸部写真(A)とCT像(B)。胸部写真で嚢胞と網状粒状影を認め、CTで牽引性気管支拡張症、胸膜直下に嚢胞と蜂窩肺様変化を認める。

い、構造破壊や気道壁の肥厚などによるチェックバルブ機構が、異なる分岐レベルの気管支周囲に生じるために形成された変化と推定される。このような状態では、ステロイドの効果は期待できなくなっている。

管支血管束周囲の進行性の線維化によって生じる、種々の肺病変の集合体であり、感染症はそれを修飾する。

謝辞：本研究の費用の一部は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」の援助を受けた。

おわりに

全身性疾患であるサルコイドーシスでは、種々の臓器病変を有することがあり、非常に多彩で、かつそれぞれの臓器病変において自然軽快、病変持続、病変悪化がある。肺病変に関しては悪化に関しても、数年で悪化する場合、十数年～数十年で悪化する場合があります。非常に多様である。難治性サルコイドーシスは種々の要因で病状の進行をコントロールできない慢性進行性のサルコイドーシスであり、肺病変の画像所見は異なるレベルの気

引用文献

- 1) Hunninghake GW, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-73.
- 2) 日本サルコイドーシス/肉眼腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 厚生省科学研究—特定疾患対策事業—びまん性肺疾患研究班(編). サルコイドーシス治療に関する見解—2003. サルコイドーシス 2003; 23: 105-14.

- 3) Baughman RP, et al. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-81.
- 4) Paramothayan NS, et al. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD001114.
- 5) Nishimura K, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189: 105-9.
- 6) Park HJ, et al. Typical and atypical manifestations of intrathoracic sarcoidosis. *Korean J Radiol* 2009; 10: 623-31.
- 7) Johns CJ, et al. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111.
- 8) 安藤正幸, 他 (監修). サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 東京: 克誠堂出版. 2006.
- 9) Baughman RP, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 56-64.

Abstract

Sarcoidosis: Refractory cases and their radiographic features

Noriharu Shijubo^a and Tetsuo Yamaguchi^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo General Hospital of Japan East Railway Company

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. Although refractory sarcoidosis has not been exactly defined, we would like to define it as a chronic uncontrolled progressive fibrotic condition resulting from various factors. Typical radiographic findings of pulmonary sarcoidosis are multiple small nodules with perilymphatic distribution. Fibrosis around bronchovascular bundles and interlobular interstitial fibrosis frequently occur in disease progression. Radiography of refractory sarcoidosis is presented and explained.