治療を要した骨サルコイドーシス4例の臨床的検討

阿部恭子¹⁾, 玉田 勉¹⁾, 奈良正之²⁾, 久田 修¹⁾, 光石陽一郎¹⁾, 村上康司¹⁾, 村松聡士¹⁾, 五味和紀¹⁾, 小倉 健³⁾, 海老名雅仁¹⁾, 貫和敏博¹⁾

【要旨】

症状を伴う骨サルコイドーシスは、サルコイドーシス症例の1～2%と比較的稀である。当科で経験した骨サルコイドーシス4例の特徴について検討した。4例とも多臓器に病変を有し、骨病変発症までの罹病期間が長い傾向にあった。骨病変部位は四肢末端に多かった。骨病変の分布を把握するには骨シンチグラフィーが有用であった。また診断にはMRIが有用であり、いずれの症例もT1強調画像にて低信号を示した。治療に関しては4例中3例がステロイド投与にてすみやかに症状の改善が認められた。真菌感染症のためにステロイドが使用できなかった1例では、イトラコナゾール投与後に感染症の改善とともに骨病変の改善が認められた。4例とも治療介入にて症状の改善が認められており、病的骨折予防のためにも早期診断、早期治療が重要であると考えられた。

[日サ会誌 2010; 30: 51-58]

キーワード：骨サルコイドーシス，骨シンチグラフィー，MRI，コルチコステロイド，イトラコナゾール

Clinical Characteristics of Bone Sarcoidosis: 4 Case Series under Treatment

Kyoko Abe¹⁾, Tsutomu Tamada¹⁾, Masayuki Nara²⁾, Shu Hisata¹⁾, Youichiro Mitsuishi¹⁾, Koji Murakami¹⁾, Soshi Muramatsu¹⁾, Kazunori Gomi¹⁾, Ken Ogura³⁾, Masahito Ebina¹⁾, Toshihiro Nukiwa¹⁾

Keywords: bone sarcoidosis, bone scintigraphy, MRI, corticosteroid, itraconazole

はじめに

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り多臓器に病変を呈しうる。本邦における報告では、骨サルコイドーシス例は全サルコイドーシス症例の1～2%と比較的稀である^{1, 2)}。山口らは骨サルコイドーシス9例の検討を行い、病変部位は四肢末端の短管骨のみに認められ、握手兆候（握手によって疼痛が増強すること）が診断に有用であったと報告している²⁾。当科にて経験した4例の骨サルコイドーシス例について臨床的特徴を検討した。

対象と方法

当科サルコイドーシス外来を1997年1月から2007年12月に受診し、1年以上の経過観察が可能であったサルコイドーシス患者全181例（平均年齢42.7歳、男女比1:1.7）。そのうち、治療を要する骨病変を認めた患者4例（2.2%）を対象とした。レトロスペクティブに臨床記録を参照し症状、診断、病変部位、治療に関しての臨床的検討を行った。

結果

症例1から症例4の臨床的特徴を表にまとめた

1) 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野
2) 東北大学大学院医学系研究科総合医療学分野
3) 東北大学大学院医学系研究科整形外科分野

著者連絡先：玉田 勉（たまだ つとむ）
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野
E-mail: tamada@m.tains.tohoku.ac.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
2) Department of Comprehensive Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
3) Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Table 1. 治療を要した骨サルコイドーシス患者4例の臨床的特徴.

症例	初発時		初発からの年数	骨病変発症時			
	年齢性別	病変		骨以外の新規病変	骨病変部位	診断	治療
1	22M	BHL, 眼	10年	皮膚, 肺, 鼻腔	手指骨, 頸骨, 足趾骨	骨シンチ, X線, Gaシンチ, FDG-PET	PSL (初期投与量 30 mg/日)
2	25M	BHL, 肺リンパ節	5年	皮膚	橈骨, 手根骨, 手指骨, 頸骨, 足趾骨	骨シンチ, X線, Gaシンチ, MRI	PSL (初期投与量 30 mg/日)
3	22M	BHL, 眼, リンパ節	14年	皮膚, 副鼻腔, 肺, 精巣, 精巣上体	橈骨, 手指骨	FDG-PET, X線, MRI	PSL (初期投与量 30 mg/日)
4	49F	BHL, 眼, 肺	10年	皮膚	手根骨, 手指骨, 足根骨, 足趾骨, 踵骨	骨シンチ, X線, MRI	ITCZ (肺真菌症に対して)

PSL: プレドニゾロン, ITCZ: イトラコナゾール

(Table 1). 4 例とも初発症状出現から骨病変出現までの罹病期間が長い傾向にあり, 平均9.75年であった. また全例で骨病変発症時には既に多臓器病変の合併が認められていた.

骨病変による主な症状として, 4 例ともに手指の関節痛と腫脹が認められた. 山口らの報告²⁾にあった握手兆候も全例に認められた.

診断にはX線, MRI, FDG-PET, ガリウムシンチグラフィ, 骨シンチグラフィなどが用いられた. 病変分布の把握には, FDG-PET, ガリウムシンチグラフィ, 骨シンチグラフィが有用であった. 特に骨シンチグラフィでは, 細部まで骨病変の分布が描出可能であった. 局所の画像診断としては, X線とMRIが有用であった. X線ではレース状の骨梁像や嚢胞状の溶骨性病変を呈し, MRIではT1強調画像にて低信号を呈した. X線にて明らかな異常所見が認められない場合でも, MRIによって骨および骨周囲の軟部組織に至るまで病変部位が明瞭に描出可能であった.

骨病変部位は4例とも四肢に限られ, 上肢では橈骨近位端より遠位, 下肢では脛骨近位端より遠位で認められていた. 特に手では基節骨と中節骨を中心に病変が分布していた.

治療では4例中3例でステロイド内服を第一選択としたが, 感染症の合併のため使用できなかった1例では感染症の治療を優先して行った. 投与の実際は, プレドニゾロンを30 mg/日連日内服から開始し, その後は6~8週毎に5 mgずつ減量し, 20 mg/日以後は

6~8週間毎に2 mgずつ減量, 10 mg/日以後は6~8週毎に1 mg/日ずつ減量した. ステロイド導入後は速やかな疼痛の改善が認められた. 3例とも順調に漸減できている. 興味深いのは症例4であり, アスペルギルス感染の合併によりステロイドの使用が困難であったため, 先に感染治療としてイトラコナゾールの投与を行ったところ劇的に骨症状の改善も認められた.

骨生検を行った症例1およびアスペルギルス感染症の治療とともに骨症状が改善した症例4の経過を簡潔に提示する.

【症例1】

●症例: 35歳男性

●主訴: 両側指趾関節の腫脹, 疼痛

●既往歴: 特記事項なし. 喫煙歴20本/日を5年間(25歳で中止).

●経過: 22歳時にぶどう膜炎を発症し, 近医にてツベルクリン反応(ツ反) 9×7 mmと陰性, 血清ACE 24.4U/L (基準値8.3-21.4) と高値に加え, 気管支肺胞洗浄液(BALF) 中リンパ球分画11.8%, CD4/CD8 比1.92, さらに経気管支鏡的肺生検(TBLB)にて壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めたためサルコイドーシスと診断された. その後は無治療にて経過観察されていたが, 32歳時に両側指趾関節の腫脹と疼痛が出現した(握手兆候あり). また左耳介と両膝伸側の皮疹, 鼻閉も出現した. 皮膚生検, 鼻粘膜生検にてそれぞれサルコイドーシス病変と組織診断された. ま

た、手指の骨生検からも骨梁に沿った壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められ骨サルコイドーシスと確認された。骨サルコイドーシスに対してプレドニゾロン 30 mg/日連日内服を開始したところ、手指の腫脹、疼痛は速やかに改善した。現在プレドニゾロン 7 mg/日まで漸減されているが症状の再燃は認められていない。

●画像所見：

- ・胸部単純X線：両側肺門リンパ節腫脹を認める。
- ・ガリウムシンチグラフィー：唾液腺、鎖骨上窩リンパ節、両側肺門－縦隔リンパ節、両側手指関節、両側膝関節、両側足趾関節に集積亢進を認める。
- ・骨シンチグラフィー (Figure 1)：右手第 2, 3, 4, 5 基節骨、右手第 3 中節骨、左手第 2, 3, 5 基節骨、左手第 3, 4 中節骨、両脛骨、両足基節骨、末節骨に集積亢進を認める。
- ・FDG－PET：両側肺門－縦隔リンパ節、両側腋窩リンパ節、両肘内側の軟部組織、両側手指、両側鼠径リンパ節、右脛骨部に集積亢進を認める。
- ・両手単純X線 (Figure 2)：両側の基節骨と中節骨を中心に嚢胞状の溶骨性変化、レース状の骨梁像を認める。

- ・左手MRI (Figure 3)：左手第 2, 3, 5 基節骨、3, 4 中節骨の骨髄はT1強調画像で低信号を呈する。

●骨生検組織所見 (Figure 4)：骨梁間組織に壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の形成を認める。骨梁の浸食像が目立つが破骨細胞の存在はほとんど認められない。肉芽腫による占拠性病変に伴った骨の破壊像と考えられる。またハバース管やフォルクマン管にも肉芽腫形成が認められる。虚血性変化を示唆する empty lacunae が目立つ。

Figure 1. 症例 1 骨シンチグラフィー
右手第 2, 3, 4, 5 基節骨、右手第 3 中節骨、左手第 2, 3, 5 基節骨、左手第 3, 4 中節骨、両足基節骨、末節骨、両脛骨に集積亢進を認める。

Figure 2. 症例 1 両手単純X線
両側の基節骨、中節骨を中心に嚢胞状の溶骨性変化、レース状の骨梁像を認める。

Figure 3. 症例 1 左手単純MRI
左手第2, 3, 5基節骨, 3, 4中節骨の骨髓は低信号を呈する.

Figure 4. 症例 1 骨組織所見
a) 血管周囲に壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める.
b) 骨梁に沿って壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める.
c) 虚血性変化を示唆する empty lacunae が目立つ.

【症例4】

●症例：63歳女性
 ●主訴：咳嗽，手指の疼痛
 ●既往歴：特記事項なし
 ●経過：49歳時に眼症状にて発症し近医紹介され，ツ反0×0 mmと陰性，血清ACE 23.8 U/Lと高値に加え，胸部単純X線で両側肺門部リンパ節腫脹（BHL）と両側上肺野優位にびまん性粒状影を認めていた．またTBLBにて壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めたことから，肺サルコイドーシスとの診断のもと経過観察されていた．59歳時より軽度の手指の関節痛（握手兆候あり）および顔面（両頬部および額部）に紅斑を伴う皮疹が出現し，さらに乾性咳嗽も出現してきたため精査目的に当科紹介された．皮膚生検にて壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め皮膚サルコイドーシスと，またリウマチ関連自己抗体（RF，抗CCP抗体，MMP-3など）陰性であったことから関節リウマチは否定的で，かつ両手単純X線にて手指骨に囊胞状の溶骨性変化および手MRIにてT1強調で低信号を認めたことから，サルコイドーシスによる骨病変とそれぞれ診断された．皮膚病変に対して60歳時からミノサイクリン（MINO）200 mg/日の投与が行われ，皮膚病変は若干の改善を認めたものの骨病変の改善は認められなかった．61歳時から咳嗽がさらにひどくなり，胸部単純CTにて右上葉に内部に菌球をともなう空洞病変および両側上葉優位に肺構造破壊を伴う索状陰影の増悪を認め，定期的に測定していた血中アスペルギルス抗原が1.4（カットオフ値0.49）と陽性になったため，肺アスペルギルス症の合併と診断しイトラ

コナゾール（ITCZ）400 mg/日を連日投与開始した．ITCZ投与開始約1ヵ月後にはアスペルギルス抗原は0.6へと著しく低下し，それとともに咳嗽は著明に改善し，さらに手指の痛みや関節腫脹も劇的に改善した（Figure 5）．なお，当科初診時からITCZ投与開始直前までは血清ACE 29.6～32.9 U/L，血清sIL-2R 919～1,069 U/mLと高値が持続していたが，ITCZ投与開始2ヵ月後にはそれぞれ24.2 U/L，673 U/mLと速やかな改善が認められた（Figure 6）．骨症状の改善および血清マーカーの減少はITCZ投与開始2年後の現在でも認められている．

●ITCZ投与前の画像所見：

- ・胸部単純X線（Figure 7）：両上肺野で透過性の低下と索状陰影を認める．
- ・胸部単純CT（Figure 8）：両上葉優位に空洞を伴う索状・線状陰影を認め，肺胞構造の破壊が示唆される．
- ・骨シンチグラフィ：両手中手骨，基節骨，中節骨，両足中足骨，基節骨，両踵骨に集積亢進を認める．
- ・両手単純X線：右第2基節骨・中節骨，左第1中手骨で囊胞状の溶骨性変化を認める．

a)

b)

Figure 5. 症例4 右手

- a) イトラコナゾール投与前．右示指近位指節間関節の腫脹を認める．
 b) イトラコナゾール9ヵ月後．腫脹の改善を認める．

Figure 6. 症例4 治療経過
イトラコナゾール投与後から血清ACE, sIL-2Rの改善を認める。
MINO：ミノサイクリン, ITCZ：イトラコナゾール

Figure 7. 症例4 胸部単純X線
両上肺野優位に透過性の低下と索状陰影を認める。

Figure 8. 症例4 胸部単純CT
両上葉優位に索状・線状陰影を認め、右上葉では大きな空洞陰影を認める。肺胞構造の破壊が示唆される。

考察

本邦の報告では、症状を有する骨サルコイドーシス患者はサルコイドーシス全体の 1～2%と報告されており比較的稀である^{1, 2)}。一方、海外の報告では骨サルコイドーシスはサルコイドーシスの 1～13%と報告されており^{3, 4)}、本邦でも無症状の症例を含めるとその割合は若干高値になると考えられる。当科においては 181 例中 4 例の 2.2%であり、過去の報告と同等であった。

骨病変部位としては、四肢末端、とくに基節骨と中節骨に多く²⁾、他に頭蓋骨³⁻⁶⁾、椎体骨^{3, 4, 6)}、肋骨^{3, 4, 6)}、鼻骨^{3, 4)}などでの発症も報告されている。当科での 4 例に関しては、病変部位は全例とも四肢末端に限られていた。

当科での骨病変の初発症状としては疼痛と腫脹が多く認められた。全例に山口らの報告²⁾にあった握手兆候が認められ、握手兆候は骨サルコイドーシスを疑う臨床所見として大変重要であると考えられた。

病変分布の検索においては骨シンチグラフィーが四肢末端の細部まで描出できるという点で有用であった。骨病変の単純 X 線像としては、レース状の骨梁像や嚢胞状の溶骨性変化を呈することが多いと言われているが^{3, 4)}、変化がわかりにくい症例もあった。一方、MRI では骨病変部位が T1 強調画像で明瞭な低信号を呈し、また周囲の軟部組織の病変も同時に評価することができ、MRIの方が有用であると考えられた。以上より、骨サルコイドーシスの診断方法の手順としては握手兆候の有無を確認したうえで、陽性の場合には単純 X 線、MRI、骨シンチグラフィーでの検索を行うのが妥当であると考えられた。

現在のところ骨サルコイドーシスでの骨破壊の病態は証明されていない⁴⁾。Rizzato は骨サルコイドーシス患者においては血清 1,25 (OH) 2D3 が高値であることが原因で骨破壊や骨吸収が刺激されると述べている⁷⁾。一方で、Ca 吸収著明と著明でないサルコイドーシス患者では同様に血清 1,25 (OH) 2D3 高値を示すとの成績から上記の説を否定する意見もある⁸⁾。他にも、肉芽腫そのものが骨破壊を起こしているとする説⁹⁾や肉芽腫が破骨活性化因子を産生し骨吸収を促進しているとする説⁸⁾なども報告されている。我々も当初は症例 1 の骨病変に対する治療として他病変の治療と同様にステロイドを投与することによって、ステロイド性骨粗鬆症が進行し、かえって病的骨折の危険性が高くなるのではないかと考えひかえていた。破骨細胞が骨病変の病態に密接に関わっているのであれば、ビ

スホスホネート単剤での治療のほうが安全かつ有効であると考えられたためである。このため治療前に骨病変部位の病理組織学的特徴を明らかにする目的で骨生検を行った。その結果、破骨細胞はほとんど観察されず、破骨細胞の骨病変への関与は否定的であると考えられた。文献的にも、破骨細胞ではなく虚血性変化と肉芽腫の存在が本態であるとする報告¹⁰⁾や、病変周囲での血流が乏しいためにサルコイドーシスの骨病変に伴う病的骨折は機能予後が不良であるとする報告¹¹⁾が認められていた。症例 1 での骨組織においても、栄養血管であるハバース管やフォルクマン管に接して肉芽腫形成がみられ、さらに骨の虚血性変化を示唆する empty lacunae の存在も多数認められており、骨組織の虚血が本態である可能性が示唆された。今回の検討からは、骨への血流供給血管で肉芽腫が形成されることにより骨の虚血性変化がおこり、さらにその虚血部位へ肉芽腫が進展していくことがサルコイドーシスの骨破壊の機序である可能性が推測された。

治療に関しては、現時点で骨病変に対する確立した治療法はなく⁶⁾、ステロイドやその他の免疫抑制剤、クロロキンで改善した報告や対症療法としてコルヒチンや非ステロイド抗炎症薬が有効であったとの報告が散見されるのみである^{2, 4)}。ATS/ERS のガイドラインでも骨サルコイドーシスに対する最良の治療法は明確にされておらず、これまでにステロイドと他の免疫抑制剤を比較した大規模臨床試験も行われていないのが現状である⁶⁾。本検討では 4 例中 3 例にステロイド投与が行われ、3 例ともに症状の改善が認められている。ステロイド投与は疼痛と軟部組織の腫脹を改善させるのみであり骨病変そのものの改善にはならないとの報告⁴⁾もあり、また副作用として骨粗鬆症があり病的骨折の危険性を高めるとの考えもある。しかし骨の血管における肉芽腫形成およびそれによる骨組織の虚血が病態に強く関与していると仮定すると、ステロイド投与により肉芽腫が縮小し血流が回復することで、ステロイドの有効性が期待され、単純 X 線にて明らかに骨硬化を確認できた症例も報告されている¹²⁾。なお、プレドニゾロン換算で 5 mg/日以上ステロイドを長期投与する際は、日本骨粗鬆症学会のガイドライン¹³⁾にてビスホスホネート製剤の併用が推奨されているため、組織学的に破骨細胞の関与が乏しくてもビスホスホネート製剤は必ず併用すべきと考えられる。

サルコイドーシスは自然寛解しうる疾患であるため治療との関連は薄いという可能性は否定はできない。

ステロイドによる骨サルコイドーシスの治療後の経過に関して、治療開始 2 週間後には明らかな症状の改善を認めたとの報告²⁾や治療開始 12 ヶ月後には画像所見も症状も改善を認めたとの報告⁵⁾が散見される一方で、骨サルコイドーシスの自然寛解については少なくとも 5 年以上を要したとする報告²⁾が認められるのみである。症例 4 での骨症状の程度が発症後 3 年間は進行性であり、ITCZ 投与 1 ヶ月後には血清 ACE および sIL-2R の低下とともに著しく改善が認められたことは自然寛解よりも治療による影響が高いと推測される。しかし、治療に関連したものと仮定した場合、ITCZ の骨病変に対する直接的な効果なのか、アスペルギルス感染症の鎮静化による間接的なものかに関しては現時点では不明である。今後、慎重な治療および経過観察が必要であると考えられる。

結論

サルコイドーシスの骨病変は罹病期間の長い症例に多く認められ、病変部位は四肢末端に限られていた。病変分布の把握には骨シンチグラフィー、局所の病変の評価には MRI が有用であった。4 例中 3 例はステロイドにて症状の改善が認められ、骨病変への早期治療介入が有効であると考えられた。しかしながらステロイドの骨病変に対する長期予後に関するエビデンスは乏しく、今後の長期的な視野に立ったさらなる検討が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) 平賀洋明：サルコイドーシスの臨床。日サ会誌 2003; 23: 33-41.
- 2) 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: 11-16.
- 3) James DG, Neville E, Carstairs LS: Bone and joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1976; 6: 53-81.
- 4) Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP: Bone Sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 321-330.
- 5) Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castelbon-Fernandez FJ, et al: Sarcoidosis presenting as an osteolytic skull lesion: a case report and review of literature on skull sarcoidosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1745-1748.
- 6) Bargagli E, Olivieri C, Penza F, et al: Rare localizations of bone sarcoidosis: two case reports and review of the literature. *Rheumatol Int advance online publication*, doi: 10.1007/s00296-009-1315-7 (15 December 2009).
- 7) Rizzato G, Montemurro D: The locomotor system. In James DG ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Marcel Dekker, New York, 1994: 349-373.
- 8) Meyrier A, Valeyre D, Bouillon R, et al: Different Mechanisms of hypercalciuria in sarcoidosis. Correlations with disease extension and activity. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 575-586.
- 9) Fallon MD, Perry HM, Teitelbaum S: Skeletal sarcoidosis with osteopenia. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3: 171-175.
- 10) 伊東猛雄, 安東優, 熊本俊秀, 他：病的骨折をきたした骨サルコイドーシスの一例。日サ会誌 2005; 25: 45-51.
- 11) Adelaar RS: Sarcoidosis of the upper extremity: case presentation and literature review. *J Hand Surg* 1983; 8: 492-496.
- 12) 宮川健, 倉田佳明, 三名木泰彦：北海道整形災害外科雑誌 2008; 5: 85-87.
- 13) 折茂肇：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版。骨粗鬆症の予防と治療 GL 作成委員会編集。ライフサイエンス出版。東京