サルコイドーシスにおける悪性腫瘍合併例の検討

平澤康孝, 山口哲生, 前村啓太, 竹島英之, 横田広佑, 山口陽子, 一色琢磨, 細木敬祐,
在間未佳, 河野千代子, 山田嘉仁

【要旨】

当科で6ヵ月以上経過を観察したサルコイドーシス688人のうち, 41人に43個(15種類)の悪性腫瘍(以下がん)の既往または新規発症が認められた。サルコイドーシスの発症時にがんの既往があるかあるいは同時発見のもの(既往群)は19例, サルコイドーシスの経過中に新たにがんの発症がみられたもの(新規群)は24例であった。サルコイドーシス発症からがん発症までの期間は中間値で8.6年, がん発症からサルコイドーシス発症までの期間は7.6年であった。2つの疾患の発症が10年以内のものは76%と多く, また, がんの発症年齢中間値は既往群50.1歳, 新規群56.5歳と比較的若年のものに多かった。これらのことから, これら2つの疾病の発症には何らかの関連性がある可能性が示唆された。

[日サ会誌 2012; 32: 107-111]

キーワード: サルコイドーシス, 悪性腫瘍, がん, 合併症

Sarcoidosis Accompanied by Malignant Tumor

Yasutaka Hirasawa, Tetsuo Yamaguchi, Keita Maemura, Hideyuki Takeshima, Kosuke Makita,
Yoko Yamaguchi, Takuma Isshiki, Keisuke Hosoki, Mika Zaima, Chiyoko Kono, Yoshihito Yamada

Keywords: sarcoidosis, malignant tumor, cancer, complications

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る。サルコイドーシス患者では細胞性免疫異常を認めることが多く, 1974年にBrincker¹⁾ がサルコイドーシス患者にがんの合併頻度が高いことを報告して以来, 本邦でもこれに対し肯定的な報告が多い^{2, 3)}。しかし, 一方で, Romer⁴⁾ は合併頻度は必ずしも高くないと報告しており, 意見が分かれている。また, サルコイドーシスにがんが同時に発見された例や, 新規のがん発症例に関しての検討¹⁻³⁾ は散見されるが, サルコイドーシス発症前のがんの既往について検討した報告は少ない。今回我々は, サルコイドーシス患者のがんの既往も含めた, サルコイドーシスとがんの合併

について検討したので報告する。

対象

対象は1997年4月から2011年4月の14年間ににおいて, 当科で6ヵ月以上の経過観察歴のあるサルコイドーシス患者688人(男性280人, 女性408人)である。対象のサルコイドーシスの発症時平均年齢は42歳(13歳~81歳)であった。

方法

対象症例については, 初診時にがんの既往をもれなく聴取し, また, 経過中にがんが新規に発症した場合には, これを確認してデータベースに記録した。

JR東京総合病院 呼吸器内科

JR Tokyo General Hospital
Department of Respiratory Medicine

著者連絡先: 平澤康孝 (ひらさわ やすたか)
〒151-0053 東京都渋谷区代々木2-1-3
JR東京総合病院 呼吸器内科
E-mail: yasutaka_yasu@yahoo.co.jp

サルコイドーシス発症前にがんの既往があるか、あるいはサルコイドーシスとがんが同時に発見された例を「既往群」とし、サルコイドーシス発症後の経過中にがんの発症が認められた例を「新規群」として、当科のサルコイドーシスのデータベースをもとに検討した。

結果

対象症例688人のうち、41人（全体の6.0%、男/女=10/31）に計43個（15種類）のがんの合併が認められた。延べ43例であり、内訳は既往群は19例（同時発見例はこのうち3例）あり、新規群は24例であった。がんの既往と新規発症を共に認めたのは2例であった。既往群におけるがん診断からサルコイドーシス発症までの期間は中間値で8.6年（0-31年）、一方、新規群では、サルコイドーシス発症からがん診断までの期間中央値は7.6年（2-33年）であった（Table 1）。がん種別内訳は、既往群では胃癌と乳癌が各々5例、肺癌、子宮癌、大腸癌が各々2例であった（Figure 1）。新規群では子宮癌、乳癌、肺癌、皮膚癌が各々3例で、胃癌、腎癌、大腸癌が各々2例であった（Figure 2）。既往群、新規群で、各々10年以内にサルコイドーシスとがんを発症したものは、既往群で68.4%（13/19例）、新規群で83.3%（20/24例）であり、サルコイドーシス発症とがん発症は10年の期間内に起こりやすい傾向にあった（Figure 3）。

また、がん発症の年齢の中間値は既往群で50.1歳、新規群56.5歳と一般のがん好発年齢より若いと思われた。

考察

サルコイドーシス患者にがんの合併頻度が高いとする報告はあるが、その一方で否定的な報告もある。また、サルコイドーシス患者における「がんの発症」の検討結果は散見されるが、「がんの既往」について検討した報告は少なく、今回はこれらについて臨床的に検討した。

サルコイドーシスとがんの合併頻度については長く議論されている。1974年にBrinckerらがサルコイドーシス患者には予測発生数より悪性リンパ腫が11倍、肺癌が3倍多かったと報告している¹⁾。これに対しRomerらは、同じ疫学データを用いて検討し、サルコイドーシス患者にがんの合併は多くはないと報告した⁴⁾。さらに前報告の追跡期間を長くし、1991年にがん合併頻度が高いとする従

来の見解を否定する報告を行っている⁵⁾。

本邦での検討では、Yamaguchiら（1991年）²⁾が、「サルコイドーシス患者においては、全悪性腫瘍では標準化死亡比は上昇しないものの、肺癌による死亡は有意に上昇する」と報告している。また、市川らの報告³⁾でも、「全悪性腫瘍の相対危険度は上昇しないが、肺癌、喉頭癌、皮膚癌の相対危険度は増加する」としている。すなわち、サルコイドーシス患者に悪性腫瘍の合併が多否かについては、一定の見解は得られていないと言える。なお、本報告は後ろ向きの検討であり、統計学的解析は施行していない。今後、この2つの疾病の合併の頻度を論ずるには大規模な前向きの検討が必要になる。

このような研究では、サルコイドーシスの診断の正確性は重要である。RomerらもBrinckerらの報告に対して指摘しているが、病理組織にてサルコイドーシスと肺癌の鑑別を行うことは困難である。したがって、サルコイドーシスの診断のためには、悪性腫瘍に近接しない組織に類上皮細胞肉芽腫を証明し、その他の全身症状・検査所見を勘案して診断することが必要である⁶⁾。本報告では、がんの既往と新規発生を分けて検討した。サルコイドーシス発症からがん診断までの期間は中間値で8.6年、がん診断からサルコイドーシス発症までの期間は7.6年であり、この2つの疾病が1つの個体で起こるときは、76%が10年以内の期間で起こっていることになる。サルコイドーシス患者に悪性腫瘍が合併する要因としてはいくつかが挙げられており、Sakulaは、肺癌の合併に関して、1) 両者の偶然の合併、2) サルコイドーシスが肺癌の発育を助長し、時にその発生に関係して悪性化の要因になっている可能性、3) 肺癌に対する免疫学的組織反応が全身性に惹起されてサルコイドーシスが進展するという3つの可能性を挙げている。また、Asklingらは、サルコイドーシスによる慢性炎症が潜在的な発がんリスクになるのではないかと報告している。サルコイドーシス発症後に悪性腫瘍が合併する例に対しては、Asklingの考え方が受け入れられやすい。また、悪性腫瘍後にサルコイドーシスが発症する例では、Sakulaの考え方も成り立つだろう。今回経験したがんのうち、進行がんは、2例のみであった。その他の例は限局した状態で発見され治療を受け、多くは予後良好であった。これは、サルコイドーシスの臨床経過観察中のがんの発見であるために、進行がんに至る前の例が多かったためかと考えられる。

また、がんの発症年齢をみると、既往群50.1歳、診断群56.5歳と一般のいわゆる発がん年齢と比べるとか

なり若い例が多かった。これは、サルコイドーシスという細胞性免疫異常がある状況でがんが発病してくるためと推測される。中高齢のサルコイドーシスとがん

とを診療していく場合には、特に発症後10年以内の両疾患の合併に注意を払う必要がある。

Table 1. 既往症，新規群のまとめ

	既往群	新規群
人数	19 (男6, 女13)	24 (男5, 女19)
サルコイドーシス発症 (歳)	60.2	48.7
がん発症 (歳)	50.1	56.5
がん→サルコイドーシス (年)	8.6 (範囲:0-31)	—
サルコイドーシス→がん (年)	—	7.6 (範囲:2-33)
がん腫	乳癌, 胃癌, 子宮癌, 大腸癌, 肺癌など	乳癌, 子宮癌, 皮膚癌, 肺癌など

値は中間値

Table 2. 過去の報告

著者	出版年	患者数	リスクの上昇する癌種
M Yamaguchi et al	1991	1,411	肺癌
N Sersholm et al	1997	254	なし
FK Romer et al	1998	555	なし
J Askling et al	1999	8,541	肝癌, 肺癌, 悪性黒色腫, 皮膚癌, 白血病
市川ら	2005	355	肺癌, 喉頭癌, 皮膚癌
J Ji et al	2009	10,037	皮膚癌, 腎癌, 非ホジキンリンパ腫, 白血病

Figure 1. がん既往群 (がん種別)

Figure 2. がん新規群 (がん種別)

Figure 3. がん, サルコイドーシス発症までの年数

引用文献

- 1) Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumors in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29: 247-51.
- 2) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, et al. Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991; 8: 51-5.
- 3) 市川裕久, 片岡幹男, 尾形佳子, 他. サルコイドーシス患者における肺癌合併 日サ会誌 2005; 25: 17-20.
- 4) Rømer FK. Sarcoidosis and cancer - a critical view. In: Jones Williams J, Davies BH, eds. *Proceedings of the VIIIth International Conference on Sarcoidosis*. Cardiff, Alpha Omega Press, 1980; 567-71.
- 5) Rømer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 906-12.
- 6) Kuhara H, Wakabayashi T, Kishimoto H, et al. Lung cancer and chronic interstitial pneumonia associated with systemic sarcoidosis. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35: 199-211.
- 7) Sakula A. Bronchial carcinoma and sarcoidosis. *Br J Cancer* 1963; 17: 206-12.
- 8) Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk of for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-72.
- 9) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会編 サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006: 日サ会誌 2007; 27: 89-101.