難治性肺サルコイドーシスに対する治療戦略

今野 哲

【要旨】

肺サルコイドーシス（サ症）の臨床経過は多彩である。自覚症状の強い例、線維化への進行例に対しては、全身性ステロイドの適応となるが、その開始量、タイミングについては定まった見解はなく、臨床医の経験に基づき決定されている。ステロイドの開始量については、2018年診療の手引き改定では、少量での開始可能なことが記載された。肺サ症において、全身性ステロイド使用が必須である症例がいる事に異論はないが、いっぽう、慢性経過の場合、果たして、ステロイドを開始すべきか、判断に悩む症例のほうが多く、MTXなどの免疫抑制剤の適応についても同様である。本稿では、肺サ症に関する治療戦略について、筆者の考えを述べる。

[日サ会誌 2019; 39: 45-47]

キーワード：サルコイドーシス、多様性、臨床経過、バイオマーカー、症例報告

Treatment Strategies for Refractory Pulmonary Sarcoidosis

Satoshi Konno

Keywords: sarcoidosis, heterogeneity, clinical course, biomarker, case report

はじめに

サルコイドーシス（サ症）をはじめとする慢性炎症性肺疾患は、その多様性が故に、その臨床研究（特に前向き介入研究）の遂行がきわめて困難である。同じ疾患概念に相当する疾患であっても、患者個人により臨床経過は大きく異なる。特に肺サ症は、“自然寛解”という他の疾患にはない臨床経過をたどる例が存在し、また、肺線維化をきたす場合、多くは10年以上にわたり、きわめて緩徐な経過をたどる。このような臨床経過の多様性が、新規治療薬の臨床試験の遂行を困難にさせている要因と考えられる。しかし、全身性ステロイドを必要とし、また、呼吸不全により日常生活に支障をきたす症例は一定の割合で存在することは事実である。しかし、長年の研究の歴史を有する本疾患であるが、いまだにその病態解明、画期的治療薬の発見には至っていないのが現状である。本執筆者はこれまで、肺サ症の多様性の理解に向け、複数の視点からの研究に携わる機会を得、その概要を説明する。

1. 難治性（重症）サ症の定義をどう考えるべきか？

疾患における難治性の定義は様々であり、サ症においても明確な定義はない。時には、日常生活に支障をきたす場

合には、重症と定義される疾患もあるいっぽうで、治療抵抗性、例えば、重症喘息のように、高用量のステロイドの使用下でもコントロール不良を重症と呼ぶ疾患もある¹⁾。同じ呼吸器疾患という意味では、慢性閉塞性肺疾患は、従来の呼吸機能（一秒量）のみではなく、複数のoutcome（composite outcome）を捉えることが趨勢であり、また特発性間質性肺炎は、いわゆる早期（stage I）であっても、急性増悪をきたす群がおり、これらを早期にピックアップすることが重要とされている²⁾。“難治性”の定義の見解は、個々の意見によるものと思ひ、筆者は明言はしないが、個人的には、現在の個人調査票における重症度のように、加療（内服ステロイドあるいは免疫抑制剤）を必要とするサ症を重症と捉えることでよいように感じている。このような患者さんにおいて、肺の線維化や呼吸機能の低下を防ぎ、平均寿命を達せられるようにすることが、呼吸器内科医の使命と考える。

2. なぜサ症の臨床研究の遂行は難しいのか？

サ症は原因不明の疾患であり、現時点では完治させることができる特効薬はなく、本症の病態が遅延型アレルギーに基づく反応であるとも考察されていることから、ステロイドをはじめとした多くの免疫抑制薬が病態のコント

北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室

著者連絡先：今野 哲（こんの さとし）
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室
E-mail: satkonno@med.hokudai.ac.jp

Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

ロールに使用されてきた。しかし、本症は臨床症状、自然経過、罹患臓器、重症度が多彩で、病変が自然にまたは治療により改善することも多い。多くの慢性呼吸器疾患の臨床経過の多様性が報告される中、サ症は、更に自然寛解という特異な経過を呈することがあり、更に臨床経過の多様性が増加する³⁾。また、慢性に悪化するとはいえ、時に20-30年という単位で肺の線維化が悪化する症例も珍しくなく、サ症の臨床経過は人生より長いとも言われる所以である。よって、治療効果の評価が難しく、治療法の確立のためのエビデンスとなる無作為対照試験(RCT)を行うことが難しく、エビデンスに基づく確立した治療ガイドラインはない。また、サルコイド肉芽腫が抗原と生体の免疫システムとの相互作用によって形成されることから、生体にとって肉芽腫性炎症は抗原を排除するのに必要であり、治療によって肉芽腫性炎症を抑えることは、未知の抗原の排除に不利に働く可能性もある⁴⁾。本症が必ずしも治療が必要というわけではないことは多くの医師が理解している。本症における治療は線維化などの不可逆的な変化を起こすのを一時的に抑え、良好な自然経過に戻るまでじっと待つというスタンスである。ステロイドを含めた全身性の免疫抑制薬を使用するにあたっては、患者の長期的な予後、背景因子を考慮に入れながら、長い経過をみる覚悟で治療にあたらなければならない。1999年に公表されたATS(米国胸部疾患学会)/ERS(欧州呼吸器学会)/WASOG(国際サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会)による本症に関する合同ステートメントでは、皮膚病変、前部ぶどう膜炎、咳などの軽症の病変に対しては局所ステロイドで対応すべきであり、心病変、神経病変、腎病変、ステロイドの局所投与が無効の眼病変、高カルシウム血症には全身性のステロイド投与が必要であると述べている⁵⁾。それ以外の肺病変や肺外病変については、全身性ステロイドの必要性については不明で、進行性の症状のある場合や、無症状でも肺野病変があり、呼吸機能が著しく悪化していく場合には治療したほうがよいと述べている。

3. ステロイド治療

ステロイドはサルコイドーシスに対する治療薬として1950年代に有効性が報告され、本症の治療薬として導入されて以来、その効果および速効性から本症の治療の中心となっている。短期的には全身性ステロイドを使用して、症状や病変が改善することは確かめられているが、長期的な有効性については不明である。ステロイド治療の二重盲検比較試験は、重症例では偽薬投与に倫理的問題があり、かつ重症例が少ないことにより、軽症例および中等症例で行われている。今まで米国、日本、東独での成績があるが、いずれもステロイド投与早期(3~6ヵ月)ではステロイド群の病変改善率が高いが、1年以後では対照群と差はみられず、その後の長期の観察でも両群に差はみられなかった。その他の報告でも、ステロイド治療はサルコイドーシスの自然経過に影響を与えるかどうかについては議論のあるところである。長期予後に対する効果について否定的

な報告が多いが、これらの報告のほとんどは対象例が軽症であり、一部にしかみられない重症サルコイドーシスについてもあてはまるかどうかは疑問のあることである。Gibsonらは、対象を限定してステロイドの投与を行えば有用性が高いとしている⁶⁾。一方、Gottliebらは長期的に見た場合、ステロイド治療群のほうが自然寛解群よりも再発率が高かったとして、ステロイドが自然治癒を遷延させる可能性を指摘している。したがって、現在のところ本症に全身性のステロイドを投与するのは、①ほかの薬剤ではコントロールが不可能な症状を有するとき、②局所的治療ではコントロールができない症状を有するとき、③著しく生活の質が脅かされるとき、④生命を脅かす著明な臓器障害が予想されるときに限定されるべきである。

肺サ症に対して、いつ、どのように治療するかについてエビデンスに基づいたガイドラインは存在しないが、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会は日本呼吸器学会、日本心臓学会、日本眼科学会との共同研究として2003年に「サルコイドーシス治療に関する見解—2003」を発表した⁷⁾。これは今までの報告を参考に、多くのサルコイドーシス患者を診療している専門家の合意による「コンセンサスレポート」であり、いわゆるRCTによるエビデンスによるものではない。その後、約16年が経過し、専門の先生がたからの意見も踏まえ、2018年に新たな指針「サルコイドーシス診療の手引き」が発表された⁸⁾。この中で特記すべきは、ステロイドの開始量を、少量、中等量、大量に分けて記載されたことであり、従来の30 mg/日あるいは60 mg/日隔日に限定されなくなった。この記載は、経験豊富な先生がたの意見によるものと想像するが、実際サ症診療をおこなっている臨床医にとっては、十分理解できる点と思われる。

4. 肺サ症に対する治療に関し、Scienceとして我々ができることは何か?

我々がおこなう臨床研究は、MINDS診療ガイドライン作成の手引きによると、ランダム化比較試験 準ランダム化比較試験 非ランダム化比較試験 横断研究 コホート研究 症例対照研究 症例集積/症例報告 症例集積/症例報告 個人の経験 動物実験 基礎研究 と順列されている。そして、最後の項ほど、その不確実性が増すとされており、この観点からすると、最も高いエビデンスの蓄積には、ランダム化比較試験が必要ということになる。しかし、上記のようなサ症の多様性を考慮した場合には、決してその方法が得策とも言えず、この結果を期待していたのでは、永遠にエビデンスを得ることができないとも考えられるであろう。では、実際我々がすぐに着手できる臨床研究は何であろうか? それは、各施設ごとに異なるであろうし、また共同研究の規模の大きさにも左右されるであろう。

私は、皆さま臨床医の先生方が日常感じている疑問や、従来のガイドラインに記載されていない治療法をおこなう経験がある場合には、症例報告(複数の症例のまとめ)

から始めることでも十分であると考え、身近な例をあげれば、2018年の「サルコイドーシス診療の手引き」に記載された、ステロイドの3段階の使用量において、特に少量ステロイドの使用とその成果に関してのエビデンスはなく、少量でも効果を示した、という症例を提示していくことから始めてもよいであろう。

5. 難治性サ症に対する今後の展望

上記のように、サ症の治療は長年の経験論に基づく、ステロイドを主とする加療が中心であり、今後は、症例報告等の蓄積からでも一歩ずつ前進していく必要がある。いっぽうで、サ症の病因論に基づいた治療戦略の構築も今後の大きな課題であり、サ症の自然史を変える可能性を持っていると思われる。江石らによる*P. acnes*による内因性アレルギー説に関するエビデンスが世界中に展開されつつあり⁴⁾、全世界標準的な病因論が確立される日も近いかもしれない。その上で、生体防御反応としての肉芽腫性病変の形成を阻害するステロイドや免疫抑制剤の使用から、抗菌薬への使用へと大きなかじ取りがなされる可能性もあるであろう。L型を主とする*P. acnes*に対する抗菌薬という観点より、このかじ取りにはまだ時間を要するかもしれないが、今後の更なるサ症研究、臨床研究の発展を期待したい。

引用文献

- 1) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. <http://www.goldcopd.org>. Accessed September 1, 2017.
- 3) Hattori T, Konno S, Shijubo N, et al. Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population. *Respirology* 2017; 22: 1604-1608.
- 4) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284-97.
- 5) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- 6) Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-47.
- 7) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会, 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. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. *日サ会誌* 2003; 23: 105-14.
- 8) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシス診療の手引き2018. <http://jssog.com/www/top/kenkai20118.html>