サルコイドーシスの診断基準と重症度分類 —難病申請要件をめぐる諸問題を含めて—

四十坊典晴¹⁾

【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。歴史的に本症は1976年に医療費の助成対象となる厚生省の難病に指定された。1989年に最初の診断基準が作成され、1990年に眼病変と1992年に心臓病変の手引きが提案され組織診断群と臨床診断群での申請が認められた。眼病変と心臓病変の手引きが整理され、2006年に診断基準が提唱されたが、厚労省（特定疾患）難病申請の診断基準には採用されなかった。2015年1月から新たな難病法が施行され、指定難病の申請には診断基準に重症度を併記して申請するように義務付けられたため、診断基準の改訂が行われ、診断基準2015と重症度分類が提唱された。診断基準の変遷と問題点を解説する。

[日サ会誌 2021; 41: 32-34]

キーワード：サルコイドーシス，診断基準，重症度

Diagnostic standard of sarcoidosis and classification of disease severity

Noriharu Shijubo¹⁾

Keywords: sarcoidosis, diagnostic standard, disease severity

診断基準の歴史

サルコイドーシスの診断には乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明され、かつ、他の原因の肉芽腫性疾患を除外される必要がある。歴史的に本症は1976年に医療費の助成対象となる厚生省の難病に指定された（Table 1）。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の組織学的証明と他の原因の肉芽腫性疾患の除外を行い、難病申請されていた。本症は胸部写真上での両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を特徴とし、組織診断がない場合でも臨床診断ができるため、1989年に厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班・サルコイドーシス分科会から本症の診断基準が発表され、従来の組織診断群に加えて、臨床診断群が提唱された。1989年の診断基準により、サルコイドーシスのいずれかの臨床所見（臓器特異的病変）があり、Table 2の検査所見6項目中、ツベルクリン反応陰性または血清ACE上昇を含む3項目以上陽性であれば、臨床診断群として申請することが可能となった。以前より、サルコイドーシスには眼病変と心臓病変が注目されていたので、胸部写真上のBHLに加えて、サルコイドーシスのいずれかの臓器特異的病変として、1990年に眼サルコイドーシスの診断の手引き、1992年に心臓サルコイドーシスの診断の手引き

Table 1. サルコイドーシスの診断基準と難病申請の歴史

サルコイドーシスの難病申請開始	1976
診断基準の作成	1989
眼サルコイドーシスの診断の手引き	1990
心臓サルコイドーシスの診断の手引き	1992
検査項目にBAL所見が追加	1997
診断基準2006	2006
診断基準2015と重症度分類	2015

が提唱された。2つの手引きが並行して使用されるようになり、難病申請が標準化された。その後、サルコイドーシス学会で診断基準の改訂作業が行われ、2006年に診断基準2006が発表されたが、厚労省（特定疾患）難病申請の診断基準には採用されなかった。1989年の診断基準が一部改訂され、2014年12月まで使用されていた。

2015年1月から新たな難病法が施行され、2015年には110の指定難病が告示され、サルコイドーシスは告示番号84となった（Table 3）。その後、2019年7月までに333の指定難病が告示されている。2015年1月からの指定難病の申請には診断基準に重症度を併記して申請するように義務付けられたため、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学

1) JR札幌病院 呼吸器内科

1) Department of Respiratory Medicine, JR Sapporo Hospital, Hokkaido, Japan

著者連絡先：四十坊典晴（しじゅうばう のりはる）
〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1
JR札幌病院 呼吸器内科
E-mail: n-sijubo@jr-hokkaido.co.jp

*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。

Table 2. サルコイドーシスの診断基準（厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班）の要約

サルコイドーシスの所見
(1) 病理組織学的所見：類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変
(2) 検査所見
(a) ツベルクリン反応 陰性
(b) γ -グロブリン 上昇
(c) 血清ACE 上昇
(d) 血清リゾチーム 上昇
(e) 67Ga集積像陽性（リンパ節、肺など）
(f) 気管支肺胞洗浄液総細胞数・リンパ球増加、CD4/8の上昇
※気管支肺胞洗浄液所見については喫煙歴を考慮する

診断の基準**組織診断群（確実）**

本症を示唆する何らかの臨床・検査所見があり、(1)が陽性

臨床診断群（ほぼ確実）

いずれかの臨床所見があり、(2)の(a)（ツベルクリン反応陰性）

または(c)（血清ACE上昇）を含む3項目以上陽性

診断にあたっては、下記の病態を除外すること

原因既知あるいは別の病態の疾患、例えば悪性リンパ腫、結核、肺癌（癌性リンパ管症）、ペリリウム肺、じん肺、過敏症肺炎など

Table 3. 指定難病

平成27年1月1日	告示：1から110 (告示番号84：サルコイドーシス)
平成27年7月1日	告示：111から306
平成29年4月1日	告示：307から330
平成30年4月1日	告示：331
令和元年7月1日	告示：332から333

Table 4. 特徴的検査所見

- ①両側肺門・縦隔リンパ節腫脹
- ②血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性高値または血清リゾチーム値高値
- ③血清可溶性インターロイキン-2受容体（sIL-2R）高値
- ④Gallium-67 citrateシンチグラフィまたはfluorine-18 fluorodeoxyglucose PETにおける著明な集積所見
- ⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8比が3.5を超える上昇

特徴的検査所見5項目中2項目以上陽性の場合に陽性とする。

会と厚労省のびまん性肺疾患に関する調査研究班（本間班長）とにより合同で診断基準の改訂が行われ、診断基準2015と重症度分類（日サ会誌2015：35：3-8）が提唱された。

診断基準2015は組織診断群と臨床診断群に分けられ、

＜組織診断群＞

全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できているもの。

ただし、特徴的な検査所見および全身の臓器病変を十分検討することが必要である。

＜臨床診断群＞

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見を認め、かつ、特徴的検査所見（Table 4）の5項目中2項目以上が陽性のもの。

と整理された。

『診断基準と重症度分類2015要約—臨床調査個人票記載のために—』が厚生労働省の指定難病の診断基準に即した形で日本サルコイドーシス学会/肉芽腫性疾患学会のホームページに掲載されているので、参考にしてほしい。

臓器特異病変の変遷

サルコイドーシスのいずれかの臨床所見（臓器特異的病変）があることでサルコイドーシスが疑われ、各種検査が行われ、診断に至る。臓器特異病変としては、呼吸器病変ではBHLであり、眼病変ではぶどう膜炎であり、心臓病変では各種不整脈や心臓の形態異常である。歴史的には、1990年に眼サルコイドーシスの診断の手引き、1992年に心臓サルコイドーシスの診断の手引きが提唱された。眼病変は臨床的特徴6項目中3項目以上陽性の場合、眼病変が

ありとの判定となっており、全身検索を加え、1989年の診断基準に即して本症と診断された。心臓病変に関しては、心内膜心筋生検等で心臓病変から組織学的証明ができた場合と他臓器で組織学的診断が得られた場合に心電図、心エコー、シンチグラフィ等で異常所見があるときに心臓病変ありの臨床診断がなされていた。2006年の診断基準では心臓病変の臨床徴候が主徴候と副徴候に整理され、心臓病変を強く示唆する臨床所見が明確となった。

診断基準2015では、呼吸器病変、心臓病変、眼病変は組織学的な証明がない場合でも、一定の基準を満たせば、確定できるようになった。呼吸器病変に関してはBHLとCT/HRCT画像で気管支血管周囲間質の肥厚やリンパ路に沿った多発粒状影の少なくともどちらかがある場合に確定された。眼病変は6項目中2項目以上陽性で眼病変を強く示唆する臨床所見ありとなった。心臓病変に関しては主徴候に¹⁸F-FDG PETや造影MRIの所見が加えられ、整理された。また、皮膚病変は組織学的証明が必須となった。

その後、各部会で検討され、呼吸器病変の臨床所見と特徴的検査所見の両側肺門リンパ節腫脹から両側肺門・縦隔リンパ節腫脹に変更され、心臓病変の臨床所見の主徴候の持続性心室性頻拍から致死性心室性不整脈（持続性心室性頻拍、心室性細動など）に変更されている。

重症度分類と難病申請時の注意点

難病を新規申請する際には、診断基準の記載項目に加えて、重症度分類を記載する必要がある。公費助成対象として認定されるには、診断基準を満たし、かつ、重症度Ⅲと重症度Ⅳが助成の対象になることを理解した上で申請していただきたい。重症度分類は、罹患臓器数、治療の必要性の有無、身体障害の認定の程度によりスコア化されており、ステロイドの全身投与が使用または予定される場合には重症度Ⅲ以上になるので、治療の必要性（全身性のステ

ロイドと免疫抑制薬の少なくとも1つ)の判断が重要であり、治療開始が診断から6ヵ月以内の治療予定も含まれていることを考慮して、主治医は治療の必要性を判定していただきたい〔難病情報センター サルコイドーシス(指定難病84)〕。また、ステロイドや免疫抑制薬の投与量の記載(予定の投与量でも可)をしっかりと記載する必要がある。

今後の課題

2016年に作成された心臓サルコイドーシスの診療ガイ

ドラインで心臓限局性サルコイドーシス臨床診断群(心臓病変以外に病変がなく、心臓所見の主徴候5項目中⁶⁷Gaシンチグラフィまたは¹⁸F-FDG PETを含む4項目以上が陽性の場合に診断)を提唱している。心臓限局性サルコイドーシスは診断基準2015の臨床診断群ではサルコイドーシスの疑診となり、診断基準を満たさない状態である。心臓限局性サルコイドーシスは治療が必要な症例が多く、心臓限局性サルコイドーシスが臨床診断群となるように診断基準を改訂することが望まれる。