臓器限局性サルコイドーシス —オーバービューと病因論的考察—

山口哲生¹⁾

【要旨】

サルコイドーシス（サ症）は全身性肉芽腫性疾患である。多くは同時にあるいは異時的に複数の臓器で病変が認められるが、単一臓器にしか病変が認められない場合には、当該臓器名を冠した限局性サルコイドーシスと呼ばれる。考え方はすべての臓器・組織に共通しているが、臨床的には神経限局性サルコイドーシスと心臓限局性サルコイドーシスのみで使用され論文として報告されている。神経限局性サ症は治療効果と予後がよいので、組織生検で診断をつけることで確定診断をする。心臓限局性サ症の診断については、わが国の基準は海外でのisolated sarcoidosis（BHLのある例を含む）よりも厳しく、病変が心臓のみに限局している例をさしている。

アクネ菌病因説に基づいた場合に、臓器限局性サ症をどのように考えることができるのか、解説した。

[日サ会誌 2021; 41: 49-51]

キーワード：サルコイドーシス、臓器限局性サルコイドーシス

Single organ sarcoidosis— an overview and an etiologic consideration

Tetsuo Yamaguchi¹⁾

Keywords: sarcoidosis, single organ sarcoidosis

臓器限局性サルコイドーシスについて

『サルコイドーシス診療の手引き2020』では、臓器限局性サルコイドーシスを以下のように解説している。

すなわち「サルコイドーシスは全身性疾患であり、多くは同時にあるいは異時的に複数の臓器で病変が認められる。しかしながら、単一臓器にしか病変が認められない場合もあり、その場合には当該臓器名を冠した限局性サルコイドーシスと呼ぶ。すべての臓器・組織に共通した考え方であるが、臨床的には神経限局性サルコイドーシス（isolated neurosarcoidosis）と心臓限局性サルコイドーシス（isolated cardiac sarcoidosis）のみが使用され論文で報告されている。従来isolatedは“孤発性”と訳されてきたが、“限局性”がふさわしいと判断した。

心臓限局性サルコイドーシスは重要な病態であり、日本循環器学会では、心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断群を定義して組織学的な証明がなくとも診断できるようにしている。しかし、これは厚労省の指定難病の診断基準では該当しないためサルコイドーシスの疑診例として扱われている。」

なお、上記は2021年4月現在の記載であり、今後指定難

病の診断基準の変更があれば指定難病の一部として扱われるようになるかもしれない。

心臓限局性サルコイドーシス

Kandolinらの報告では、心臓に限局した病変をもつサ症についての検討を行っているが、¹⁸F-FDG PET検査で、縦隔リンパ節に集積陽性のものは87%にみられている¹⁾。

Isobeらは、心臓限局性サルコイドーシスについて、心臓限局性の病態が存在し得る原因としては、①病変が心臓に初発し、まだ他臓器に病変が波及していない状態、②心臓単独に発症する病型が存在する可能性、③心臓以外の他臓器にも病変があるが、炎症の程度が軽微であるため臨床的に検出できない場合などが考えられるとしている²⁾。この考え方は、心臓以外の臓器にも拡大して考えることができる。

筆者は、のちの症例報告でも示すように、もともと全身の複数臓器に病変がありながらもなぜか単独の臓器にのみ病変が残存したという状況もありうると考えている。

日本循環器学会（Japanese Circulation Society: JCS）によってまとめられた『Guideline on Diagnosis and Treat-

1) 医療法人社団鶴亀会新宿つかめクリニック 呼吸器内科

1) Department of Respiratory Medicine, Shinjuku Tsurukame Clinic, Tokyo, Japan

著者連絡先：山口哲生（やまぐち てつお）

〒151-0053 東京都渋谷区代々木2-11-15

医療法人社団鶴亀会新宿つかめクリニック 呼吸器内科

E-mail: yamatet@icloud.com

*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。

ment of Cardiac Sarcoidosis-JCS 2016』³⁾では、心臓限局性サ症診断では、「1) 他臓器でサ症病変を認めない、2) ⁶⁷Ga シンチグラフィーまたは¹⁸F-FDG PETで心臓以外への異常集積を認めない、3) 肺門縦隔肺野にサ症病変を認めない」を前提条件として挙げており、Kandolinらの報告によるものとは異なり、かなり選択の基準が厳しいものであることがわかる。この背景として、心臓に限局したサ症と診断してよいか判断に迷うような例に焦点を当てて診断基準を作ったためと思われる。

神経限局性サルコイドーシス

神経限局性サ症については、特に日本の神経学会特有の診断基準があるわけではない。臨床的に神経だけに限局したサ症と考えて矛盾しないものを「clinically isolated neurosarcoidosis (CINS)」として扱っている⁴⁾。CINSに厳密な定義を当てはめているわけではないが、1) 臨床所見が合致するもの、2) 組織学的に類上皮細胞肉芽腫が証明されているもの、3) 他の肉芽腫性疾患が除外されているものという3点を診断の基準とするものが多く^{5,6)}、組織学的診断を求めていることがわかる。これは、神経病学の分野で神経限局性サ症が疑われる例では、確定診断は組織学的診断で行うしかないことを示しているといえよう。そして、他臓器病変の有無について⁶⁷Ga シンチグラフィーや¹⁸F-FDG PETで確認を撮る必要があるとは記載されていない。あくまで、臨床的に、一般的な検査や身体所見の範囲内でそのように判断されるものを指しているようである。

神経限局性サ症の特徴として、他臓器病変に合併してくる神経サ症病変と比べると、ステロイド反応性がよく、予後もよいことが挙げられている。鑑別すべき疾患は多く、組織生検は簡単ではないであろうが、施行可能であれば、組織学的に確定診断をつけてから治療にあたるほうがよいことが示されている。

その他の臓器限局性サルコイドーシス

筋肉、脾臓、骨髄、子宮などの臓器限局性サルコイドーシスも症例報告がなされている¹¹⁻¹⁴⁾。また、当初は皮膚サルコイドのみの皮膚限局性サ症と考えられていた例が2年後に全身性サ症として発病してきた例もある¹⁵⁾。

アクネ菌病因論から考える臓器限局性サルコイドーシス

臓器限局性サルコイドーシスがどのようにして起こるのか考えてみたい。サ症をすべて原因不明としてしまうとすべての病態が不明で推察もできないままになってしまうので、ここでは、アクネ菌病因論⁷⁾をもとにして議論を展開する。

経気道的に侵入したアクネ菌はすでに新生児期に免疫寛容が成立していて⁸⁾、人体では強い免疫・炎症反応は起こさない。マクロファージに貪食されて主に肺や肺門縦隔リンパ節に潜伏感染をしているが、遺伝的素因のある一部の宿主においてのみ発症する。縦隔リンパ節のリンパ洞内

の潜伏感染状態では、菌は細胞内増殖後に細胞外に脱出し、縦隔内リンパ管を通して血流に入り、全身に播種されう。播種されたアクネ菌はさまざまな臓器の血管内皮細胞内に再度潜伏感染しう。その後の環境要因の変化などで肉芽腫形成に進んで発病すると考えられる⁹⁾。癌の臓器転移と同様に、臓器親和性というものがある。必ずしも全身すべての臓器で肉芽腫が形成されるわけではない。仮に、肺門縦隔と心臓とで肉芽腫病変が形成されれば、BHL+心臓病変のサルコイドーシスとなる。上述のKandolinらの報告¹⁾に示されたBHL+心臓病変例は、そのような例であろうと考えられる。しかし、後述する例のように、はじめは縦隔肺門部に肉芽腫が形成されても、その後それが消失して心臓病変だけが目立ってくる場合も考えられるだろう (all or none phenomenon)。この現象が起こる機序は不明であるが、臓器限局性サルコイドーシスをそのように見ることもできる。アクネ菌は常在菌であり、経気道的以外にも鼠蹊部、腋窩、胃、外分泌腺の腺管など、どこからでも侵入する可能性はある。そしてそこが病変の主座となって全身に播種することができる。そのように考えると、病因論的には、臓器限局性としては、どの臓器に起こってもおかしくないことになる。

もちろんこれは、経気道的に侵入したアクネ菌が全身の病変を形成するという仮説に基づいているので、まったく未知の原因物質が他のルートから心臓に到達して心臓に肉芽腫を形成するという考え方もありうるわけだが、アクネ菌病因論以外の仮説が示されているわけではない。

All or none phenomenon

心臓病変については、以前から「心臓病変があるときは他の臓器病変を合併することはまれである」といわれ、“all or none phenomenon”と呼ばれ、Robertsら¹⁰⁾は、以下のように述べている。

“Thus, cardiac sarcoidosis severe enough to cause cardiac dysfunction tends to be an all or none process: if it causes cardiac dysfunction, it tends not to cause dysfunction of another organ system; conversely, if it causes dysfunction of a noncardiac organ system, it infrequently causes cardiac dysfunction.”

また、Baughman編集の本には以下のような解説がある¹¹⁾。

“Many authors report that there is an inverse relationship between cardiac sarcoidosis and involvement in other organs, the ‘all or none’ phenomenon. If the heart is predominantly involved other organs are spared, and if other organs are involved the heart is spared”。

なぜこの現象を“all or none phenomenon”と呼ぶのか解釈が難しいが、心臓病変を有するサルコイドーシスの場合には、臨床医が接するのは心臓に限局した病変になることが多いということは、以前から知られていたようである。

症例呈示

●症例1：発症時41歳の女性.

2009年7月に眼のぶどう膜炎とBHLで発症。眼は点眼後すぐに改善した。2010年8月に脈の乱れ、その後息切れがあり、高度のAVブロックと診断されてプレドニゾン(PSL) 30 mg/日から治療が開始された。2010年2月のBHL所見は、2011年2月には消失した。ステロイド治療が導入されていたとはいえ、心臓病変以外は非常に速やかに消退したことになる。その後10年以上、他院で少量PSLとMTX治療が継続されているが、治療薬剤を減量すると心臓の¹⁸F-FDG PET集積のみが陽性となっている。

●症例2：発症時61歳の女性.

2011年11月に左下腿皮疹があり、生検組織で類上皮細胞肉芽腫陽性であった。同年12月に飛蚊症(ぶどう膜炎)と肺野の多発結節性陰影、息切れが出現し、心臓病変(3度AVブロック)のあるサルコイドーシスと診断された。すぐにPSL 20 mg/日から治療が開始されたが、眼、皮膚、肺野の所見は速やかに改善した。他院にて、2012年3月にはPSL 5 mg/日に減量されたが、2014年3月には心不全を来し、DDD型ペースメーカーが挿入されている。

多臓器病変で発症して、その後に心臓病変だけが残った例を2例提示した。2例とも心臓以外の病変は速やかに消退して心臓病変のみが残った。2例とも心臓以外の臓器病変の消退は、ステロイド薬開始後ではあったものの、非常に速やかであった。

心臓限局性サルコイドーシスと言われるものの中には、はじめに多臓器病変があったものの、心臓以外の病変が速やかに消退した例もありうると考えられた。

参考文献

- 1) Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011; 270: 461-8.
- 2) Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2015; 182: 132-40.
- 3) Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis-Digest. Version Circ J 2019; 83: 2329-88.
- 4) Wegener S, Linnebank M, Martin R, et al. Clinically isolated neurosarcoidosis: a recommended diagnostic path. *Eur Neurol* 2015; 73: 71-7.
- 5) Shimizu K, Yuki K, Sadatomo T, et al. Isolated neurosarcoidosis presenting with multiple cranial nerve palsies. *Surg Neurol Int* 2016; 7: 44.
- 6) Nozaki K, Scott TF, Sohn M, et al. Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist* 2012; 18: 373-7.
- 7) 山口哲生, 江石義信. アクネ菌病因論で考えるサルコイドーシス学. *日サ会誌* 2019; 39: 1-10.
- 8) Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong HA, et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* 2015; 43: 1011-21.
- 9) Yamaguchi T, Costabel U, McDowell A, et al. Immunohistochemical detection of potential microbial antigens in granulomas in the diagnosis of sarcoidosis. *J Clin Med* 2021; 10: 983.
- 10) Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med* 1977; 63: 86-108.
- 11) Padilla ML. Cardiac sarcoidosis. In: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis*. Taylor and Francis. New York, 2006: 515-52.
- 12) Gubatan J, Wang X, Louissaint A, et al. Hypercalcemia associated with isolated bone marrow sarcoidosis in a patient with underlying monoclonal gammopathy of undetermined significance: case report and review of literature. *Biomarker Research* 2016; 4: 18.
- 13) Meyer N, Sutter R, Schirp U, et al. Extensive intramuscular manifestation of sarcoidosis with initially missed diagnosis and delayed therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11: 246.
- 14) Kobayashi K, Einama T, Fujinuma I, et al. A rare case of isolated splenic sarcoidosis: a case report and literature review. *Mol Clin Oncol* 2021; 14: 22.
- 15) Marak CP, Alappan N, Chopra A, et al. Uterine sarcoidosis: a rare extrapulmonary site of sarcoidosis. *Case Rep Rheumatol* 2013; 2013: 706738.
- 16) 山本俊幸. 全身性肉芽腫性疾患としての皮膚サルコイド. *日サ会誌* 2020; 40: 47-9.