

原 著

サルコイドーシスの臨床的研究

第2報 特殊症例の検討

森 川 聡

新潟大学第2内科教室(主任:木下康民教授)

受付 昭和54年7月4日

A CLINICAL STUDY ON SARCOIDOSIS

Part II

Satoshi MORIKAWA*

(Received for publication July 4, 1979)

In 167 cases with sarcoidosis, involvements of eyes and bone, and unusual cases of acute onset type have been reported.

1. It is clinically very important to suspect the diagnosis of sarcoidosis from ocular findings. In our series intraocular lesions occurred in 101 of 146 patients with sarcoidosis (69.2%) and were found more frequently than other reports. All patients with characteristic ocular involvement were finally established their diagnosis as sarcoidosis by the histological examination, so we considered that not only bilateral hilar adenopathy (BHL) on chest roentgenogram but also four or more active signs of ocular findings are important criteria for the diagnosis of sarcoidosis.

2. In 7 of 130 patients with sarcoidosis, serum calcium levels were elevated at the time of diagnosis. Hypercalcemia had been persisted in only one patient, and there was no significant difference between patients with sarcoidosis and control subjects in the frequency of hypercalcemia.

3. We proposed the new diagnostic criteria of bone lesions in sarcoidosis. In 18 of 76 patients, characteristic roentgenographic lesions were revealed in the fingers and/or hand. Bone biopsy were performed in five patients, and epithelioid cell granuloma was found histologically in only one patient.

4. Nine cases of so-called acute on-set sarcoidosis were reported. Most of them were adolescent, with BHL on chest X-ray film and markedly inflammatory reactions such as the increased erythrocyte sedimentation rate, leucocytosis with a shift to the left and strongly positive CRP reaction. The response to corticosteroid therapy was satisfactory and the prognosis of these patients was favourable.

5. Although the lung was affected in more than 88% of patients with sarcoidosis, there were 12% of sarcoidosis without any evidence on chest X-ray film. On the other hand 6 patients with BHL who were suspected sarcoidosis were pneumoconiosis (4), tuberculosis (1) and anthracosis. It was suggested that the diagnosis of sarcoidosis should be made histologically using tissue biopsy specimens, and the presence of BHL should not be overestimated.

* From the Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahi-machi, Niigata 951 Japan.

はじめに

サルコイドーシス(サ症)は、わが国では二十数年前まではまれな疾患とされていたが、諸臓器を侵す全身性疾患であることが明らかとなり、現在では呼吸器科のみならず眼科、皮膚科、整形外科を初めとして神経、循環器科などの方面から関心を持たれてきている。当教室でも1962年に第1例を経験して以来現在まで167例を集計し、自験症例の実態、臨床像については第1報で報告した。

第2報では、私は本症の臓器病変のうち特に従来より指摘はあるが明確な一致が得られているとはいえない眼病変ならびに骨病変について検討を行なつた。更に、患者数の増加に伴い初診時には本症と診断しえない例や、従来記載の少ない臓器病変を有する症例、急性症状を伴つて発見される例もまれならず経験されるようになった。そこでこのような症例を提示し、本症を診断するうえで留意すべき点について検討を加えた。

成 績

I. 眼病変について (表 1-a, b)

自験例では眼前霧視、飛蚊症、視力低下などの眼症状が発見の発見動機となつたものは167例中52例(31.1%)あり、自覚症状発見のうち最も高頻度である。自覚症状の有無にかかわらず、ブドウ膜、角膜、隅角、硝子体、網膜、虹彩を中心に病変の検索を行なつた結果、146例中101例、69.2%と高率にサ症による眼病変が認められた(表 1-a)。眼病変では自覚症状のあるものは55例の全例に、ないものでも91例中46例(50.5%)に何らかの変

表 1-a 眼病変の頻度

		眼 症 状		計
		(+)	(-)	
眼 病 変	(+)	55	46	101(69.2%)
	(-)	0	45	45(30.8%)
	%	100%	50.5%	146(100%)

化がみられた。性別、年齢別、胸部X線像の所見別に眼病変の頻度を比較したのが表 1-b である。性別では男性50例中38例(76.0%)、女性96例中63例(65.6%)と男性の方にやや高頻度にみられ、年齢別では30~49歳の中年層に36例中28例、77.8%と最も高率に認められた。胸部X線像所見との比較では、X線像所見に異常のない群は18例中15例(88.3%)と高率であり、このような症例では眼病変が発見動機になりやすい事実を裏付ける結果であつた。

II. 高 Ca 血症および骨病変

①高 Ca 血症：130例について血清 Ca 値を測定した。測定方法は1970年まではキレート法(正常値 4.2~5.7 mEq/l)を用い、それ以降は原子吸光光度法(正常値 4.3~5.1 mEq/l)で測定した。対照群は悪性腫瘍を除く当科の入院患者100名である。

その結果、130例中7例(5.4%)が高値を示し、1例のみに高 Ca 血持続の傾向がみられたが、増加はいずれも軽度で、著明な高値は認められなかつた。対照群でも5例(5%)に増加がみられ、高 Ca 血症の発現頻度はサ症患者と対照群との間に差がなかつた。

②骨病変：(表 2, 3) 76例に対して、主に手指骨および手関節のX線像所見について検討した。表2に示す診断基準を設定し、4群に分けて診断した結果は、definite 1例、probable 1例、possible 16例、negative 58例であつた。possible までの18症例を表3に示した。

男性9例、女性9例で、平均年齢は34.2歳、関節の腫脹や疼痛などの自覚症状は5例にみられた。骨X線像所見はcystic lesion, diffuse atrophy, punched out lesionなどが主な変化であり、軽度の高 Ca 血症が2例(No. 11, 14)にみられたが一時的であつた。骨病変を示した例は肺野、眼、皮膚などの他臓器にも変化を持つた例が多くみられた。しかし骨または骨膜生検で肉芽腫を証明しえたのは5例中1例(No. 1)のみであつた。

III. 興味ある症例

臨床像が特異であつたため、初診時に本症以外の疾患が疑われた胸部外臓器サ症例を呈示する。

表 1-b 眼病変の頻度

		男	女	~29歳	30~49	50歳~				
		50	96	75	36	35	18	102	18	8
眼 病 変	(+)	38	63	47	28	26	15	67	14	5
	(-)	12	33	28	8	9	3	35	4	3
	%	76.0%	65.6%	62.7%	77.8%	74.3%	83.3%	65.7%	77.8%	62.5%

①胃潰瘍の手術を受け、切除組織でサ症と診断された症例²⁾

症例1: 49歳, 男。

既往歴: 14歳時, 肺門浸潤を疑われたことがある。ツ反は小学校時, 強陽性。31歳と35歳時にはいずれも陰性。

現病歴: 1971年秋, 心窩部痛, 嘔気, 嘔吐が出現し, 胃炎として薬物療法を受けたが軽快せず, 翌年夏, 胃透視, 胃内視鏡検査で胃潰瘍と診断された。この間, 約8kgの体重減少を認め, 胃亜全剝術を受けた。切除胃の病理組織で粘膜内に肉芽腫がみられ(写真1), 本症が疑われて当科に入院した。

検査成績: ツ反陽性, 検血, 検尿共に異常なし。血清総蛋白量 5.9g/dl, A/G 1.35。胸部X線像は肺門, 肺野共に異常なし。眼科的に陳旧性のサ症病変を認めた。縦隔鏡下のリンパ節生検で本症と確診した。しかし経気

管支肺生検 (TBLB), 肝生検の所見では陰性で, Kveim反応も陰性であった。

②皮膚病変が先行し, 2年後に骨病変が確認された症例

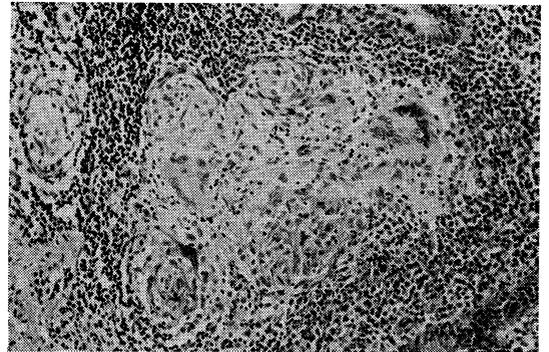


写真1. 胃粘膜内に巨細胞と肉芽腫形成がみられる。

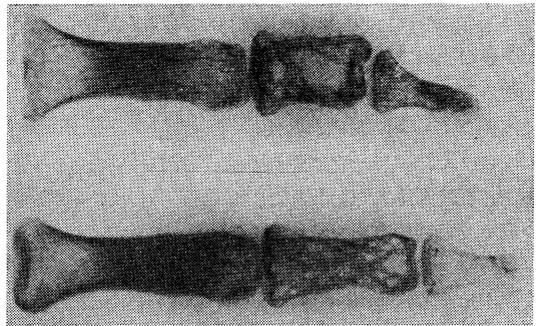


写真2. 右手指骨第V(上), 第IV指(下)のX線像。

表2 骨サルコイドーシス診断基準

- I : definite 典型的骨X線像所見を呈し, 組織学的に確診のついたもの。
- II : probable 組織学的所見を欠くが, 骨X線像所見上強く本症が疑われるもの。
- III : possible 骨X線像所見では本症を否定できないもの。
- IV : negative 骨X線像所見に著変なく, 本症を疑えないもの。

注: 典型的な骨X線像所見は多発性の小円形, 卵形の打印像を呈し, 反応性骨新生を欠く所見を示すもの。

表3 骨サルコイドーシス症例

	診断基準	症 例	自覚症	骨X線像所見	Ca値	BHL	肺	眼	皮膚	骨生検
1	I	27女	+	cystic, punched out lesion	4.5	+	+		+	+
2	II	18女	+	cystic lesion arthritis	4.7					
3	III	50女		cystic lesion	4.1	+	+	+	+	-
4		53女		"	4.7		+			-
5		42男	+	"	4.6	+	+	+		-
6		61女	+	"			+		+	
7		64女		"	4.5			+	+	
8		51女		diffuse atrophy	4.8	+				-
9		16男		"	4.6	+	+	+		
10		27女		"	4.3	+		+		
11		24男		"	5.3	+	+	+		
12		15男		"	4.0	+				
13		38男		"	4.7	+		+	+	
14		26男		"	5.2	+	+			
15		46女		"	4.8		+	+		
16		71男		圧迫骨変	4.1	+	+	+		
17		31男	+	結節性変化	4.6	+	+	+		
18		61男		punched out lesion		+				

注: 症例12, 16および18は臨床診断例, 他の例はいずれも組織診断例。

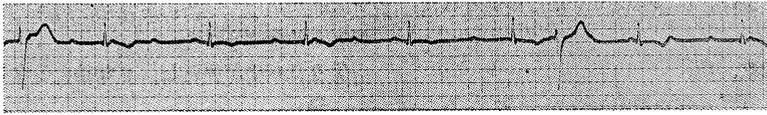


写真3. 症例5のEKG所見。完全房室ブロックを呈している。

症例2: 27歳, 女性。

既往歴: 特記すべきことなし, 検診で異常を指摘されたこともない。

現病歴: 1968年, 両側大腿, 前腕に硬結を伴う皮疹が出現したが, 疼痛や痒痒なく放置していた。1970年, 両手関節の腫脹が出現し, 胸部X線像でBHLと粟粒結核様の陰影を認めた。

検査成績: ツ反陽性, 赤沈1時間値 27 mm。検血, 検尿共に異常なし。CRP(-), RAT(-), 血清Ca 4.5。皮膚生検, 前斜角筋リンパ節生検(SNB), Kveim反応のいずれも陽性。手指骨のX線所見で典型的なcystic lesion, punched out lesionを示した(写真2)。骨および骨膜の生検で壊死のない肉芽腫を証明した。

③ネフローゼ症候を伴った症例²⁾

症例3: 54歳, 女性。

既往歴: 30歳で子宮筋腫の手術。42歳の時に眼瞼浮腫あり, 更年期障害を疑われた。48歳糖尿病。50歳狭心症の疑いで冠動脈造影を受けた。

現病歴: 1976年4月蛋白尿がみられ, 6月頃より眼前霧視が出現し, ocular sarcoidosis (VI型)と診断され, 入院した。入院時, 右膝関節部に癬痕がみられた。

検査成績: ツ反陰性, 赤沈1時間値 74 mm, 尿蛋白(卅), 1日尿蛋白量 3~5 g, 沈渣に赤血球多数/每視野。血清総蛋白量 5.8 g/dl, Alb. 49.8%, α_2 -Gl. 13.9%, γ -Gl. 18.4%, A/G 0.99, T.Ch. 323, TG 125, β -lipo 988, 腎機能検査異常なし。胸部X線像所見には異常をみないが, 4年前のX線写真で右UHLがみられた。皮膚生検でサ症と診断された。Kveim反応陰性, 腎生検所見は光顕, 電顕, 蛍光抗体染色法の結果, 特徴的な膜性腎症の所見であつたが, 肉芽腫は認めなかつた。

④脳腫瘍を疑われ, 脳外科へ入院した神経サルコイドーシス

症例4: 21歳, 男子学生。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 1976年8月頭痛, 嘔気, 全身倦怠感, 食欲不振が出現し, 9月めまい, 眼前霧視, 視力低下を来した。10月頭痛が増強し, 更に耳鳴り, 難聴も出現した。11月めまいが増強し, 歩行困難となり, 脳腫瘍の疑いで本学脳外科に入院した。脳幹部障害と第II, V, VII, VIII脳神経に異常がみられ, 胸部X線像で著明なBHLを認めたため, 当科に紹介された。

検査成績: ツ反陰性。赤沈1時間値 1 mm。検血, 検

尿共に異常なし。髄液検査では圧正常, リンパ球数の軽度増加を認めた。上下肢に知覚減退がみられた。EMISキャンでは異常なし。眼科的にocular sarcoidosis V型と診断された。TBLB, 肝生検, およびKveim反応のいずれも陽性であつた。プレドニン 60 mgの隔日治療を行ない, 1.5年後に神経症状は改善し, 2年後にBHLもほぼ消失した。血清ACE活性は初診時 44.2 unit, BHL消失時 17.5 unitであつた。

⑤突然完全房室ブロックを来し, ペースメーカーを装着した症例

症例5: 22歳, 男子学生。

既往歴: 毎年の検診には異常なし, 心臓の異常を指摘されたこともない。

現病歴: 1978年7月立ちくらみが出現し, 8月に頻回となつたが, 水泳などを普通にやつていた。9月1分間30~40の徐脈を自覚し, 心電図で完全房室ブロックと期外収縮(写真3)を指摘された。10月本学第2外科に入院し, 体内ペースキングを行なつたが, 胸部X線像にBHLを認め, サ症による心病変が疑われた。

検査成績: ツ反陽性。赤沈1時間値 4 mm。CRP(-), RAT(-), ASLO 100 Todd以下。眼病変なし。生検はSNB陰性, Kveim反応陰性。縦隔鏡下のリンパ節生検で本症と確診したが, カテーテル法による心筋生検では肉芽腫はみられなかつた。

IV. 急性発症例

本症には急性の経過をとる場合と, 慢性に経過する場合とあるが, 一般的には症状の少ない慢性例が多い。私共はいわゆる急性発症型と考えられる9例を経験したので以下に述べる(表4)。

性別は男性3例, 女性6例で, 年齢は18~49歳, 平均27.6歳であつた。症例3以外は全例組織診断例である。自覚症状としては, 発熱は全例にみられ, 症例4と9は39°Cの高熱を伴つた。咳・痰, 呼吸困難などの呼吸器症状が4例に, 全身倦怠感が3例, 関節痛と皮疹がそれぞれ2例ずつにみられた。胸部X線像所見は「BHL」が7例, 「BHLに多発塊状影を呈したもの」が1例, 「異常なし」1例である。検査成績では, 白血球増多は必発ではないが, 核の左方移動を示す例が多く, 赤沈値は全例高度の亢進を示した。CRP反応は全例に陽性で, 3(+)以上の強陽性例が7例にみられ, α_2 -グロブリンでは5例が10%以上の増加をみており, 炎症反応を強く示唆する所見である。ツ反陽性は2例, 眼病変は3例にしかみ

表4 急性発症例

	症例	初発症状	X線像	白血球 < $\frac{St}{Seg}$	赤沈	CRP	T.P < $\frac{\alpha_2-g\ell}{\gamma-g\ell}$	ツ反眼	経過
1	21女	発熱 全身倦怠感		9,300 < $\frac{13}{66}$	57-107	6+	7.2 < $\frac{8.4}{21.7}$	0×0 (-)	不明
2	20男	発熱 全身倦怠感		5,000 < $\frac{6}{76}$	31-75	2+	8.9 < $\frac{4.8}{29.7}$	3×3 (+)	● 消失(2年)
3	33女	微熱, 咳, 痰 呼吸困難		8,300 < $\frac{15}{77}$	97-137	4+	7.4 < $\frac{19.6}{17.3}$	13×17 (-)	● 残存(3年)
4	23男	発熱(39℃), 関節痛 全身倦怠感, 咳, 痰		11,400 < $\frac{15}{68}$	91-115	3+	7.7 < $\frac{19.6}{16.3}$	0×0 (-)	● 消失(1年)
5	36女	発熱, 咳, 痰		5,800 < $\frac{17}{52}$	49-78	3+	7.5 < $\frac{8.5}{20.6}$	4×5 (+)	● 消失(1年)
6	18女	発熱, 関節痛 皮膚紅斑		7,800 < $\frac{18}{58}$	85-105	3+	8.9 < $\frac{10.4}{27.1}$	6×8 (-)	● 消失(6ヵ月)
7	23男	発熱, 咳, 痰		8,800 < $\frac{8}{86}$	65-108	5+	7.4 < $\frac{14.0}{20.0}$	2×2 (-)	● 消失(1年)
8	49女	微熱持続 皮膚紅斑, 眼症状		9,900 < $\frac{1}{81}$	41-75	3+	6.9 < $\frac{12.9}{18.7}$	10×12 (+)	● 消失(3ヵ月)
9	25女	発熱 (39℃)		5,800 < $\frac{9}{69}$	72-108	1+	7.4 < $\frac{9.6}{21.1}$	4×4 (-)	● 消失(1年)

●ステロイド治療

られなかつた。ステロイド治療を行なつた5例では治療開始後、急速に自覚症状が改善し、その後の経過を観察しえた8例中7例は2年以内に完全に全病変が消失し、以後再発をみていない。症例3のみは3年後の胸部X線像にわずかにBHLが認められた。症例8は発見時の胸部X線像では異常がみられず、年齢も他の例と異なり49歳であつたことから考えると、急性発症というよりも急性増悪、あるいは再燃の可能性も否定できない。一般に、これらの例に示したように急性発症例は年齢も若く、ステロイド治療によく反応し、予後は極めて良好であつた。

V. 診断上留意すべき点

本症の診断は既述のごとく臨床像が重要であり、その臨床像として右からBHL、眼病変、皮膚病変が注目されている。しかし本症の病像は多彩であり、症例数の増加に伴つて非定型のサ症や、侵襲されることがまれとされていた他臓器病変も発見されるようになった。またBHLの存在のみを診断の根拠としては誤診を招くこともある。これらの点は診断上重要なことであるので、以下に述べる。

①胸部X線像に異常を認めないサルコイドーシス(表5)

胸部X線像に異常を認めない症例は20例で、総数の

12.0%にあたるが、このうちの組織診断例17例を表5に示した。症例は男性3例、女性14例で、年齢は15~65歳、平均45.8歳であつた。発見動機は眼症状が11例、表在リンパ節の腫脹2例、心窩部痛、嘔気嘔吐などの胃潰瘍症状1例、関節の腫脹、疼痛1例、眼症状を伴う眼瞼部の腫瘍1例、胸部のcoin lesion 1例である。症例16は肺の良性腫瘍の疑いで開胸され、coin lesionは過誤腫と診断されたが、その他の所見として、開胸時、肺組織に灰白の粒状病変が散布しており、組織学的検索でサ症と診断された。17例の胸郭外病変は眼病変が16例中13例81.2%にみられ、表在リンパ節の腫脹が5例、皮膚病変が3例、骨病変が2例に認められた。診断根拠となつた生検方法は縦隔鏡下のリンパ節生検11例、SNB 3例、皮膚生検3例、表在リンパ節生検2例、TBLB 1例で、Kveim反応は12例中5例に陽性であつた。

②BHLを有した非サルコイドーシス(表6)

前項とは逆に、胸部X線像上BHLを示し、サ症を疑われたが、生検診断によつて本症が否定された6症例を経験している。確定診断は塵肺症4例、炭粉症1例、肺結核症(肺門リンパ節結核)1例であつた(表6)。全例40歳以上の男性で、自覚症状は4例に軽度の咳・痰がみられた。結核の既往は2例にあるが、過去に排菌のあつたのは症例3の1例のみである。職歴は症例4を除き、

表5 胸部X線像に異常を認めないサルコイドーシス

No.	年齢	性	発見動機	眼病変	他臓器病変	Kveim 反応	生 検
1	18	女	手関節腫脹	-	骨	+	SNB(-)
2	35	女	リンパ節腫脹	-	リンパ節	-	SNB(-), リンパ節(+)
3	57	女	リンパ節腫脹	-	リンパ節	-	リンパ節(+)
4	47	女	眼	+		-	Med.(+), TBLB(-)
5	49	男	胃潰瘍	+		-	Med.(+), TBLB(-)
6	15	女	眼	+		-	Med.(+)
7	23	女	眼	+		-	Med.(+), TBLB(+)
8	31	女	眼	+	リンパ節	-	Med.(+)
9	64	女	眼	+	皮膚	+	Med.(+), 皮膚(+)
10	64	女	眼	+	皮膚・骨	-	Med.(+), 皮膚(+)
11	63	女	眼	+	リンパ節	-	Med.(+)
12	49	女	眼	+		-	SNB(+)
13	49	女	眼	+		+	Med.(+)
14	43	女	眼	+		-	Med.(+), TBLB(-)
15	51	男	眼瞼腫瘍・眼	+	皮膚(眼瞼)	+	皮膚(+)
16	65	男	過誤腫	-		+	SNB(+)
17	56	女	眼	+	リンパ節	-	Med.(+), SNB(+), TBLB(-)

表6 胸部X線像に BHL を有した非サルコイドーシス

	年齢	性	自覚症状	結核の既往	職歴・年数	ツ反	赤沈	生検	確定診断
1	40	男	咳・痰		炭坑, 鉱山 10年	50×51	2-8	Med. TBLB	塵肺症
2	40	男	(-)		石 工 25年	10×12	2-4	SNB	塵肺症
3	40	男	咳・痰	(+) Tb 菌(+)	トンネル 10年	15×17	7-23	Med. TBLB	塵肺症
4	66	男	(-)		(-)	27×28	25-50	Med.	炭粉症
5	42	男	咳・痰		トンネル 7年	16×17	4-16	Med.	塵肺症
6	41	男	咳・痰	(+) Tb 菌(-)	トンネル 10年	35×62	4-8	Med.	肺門リンパ節結核

Med: 縦隔鏡
TBLB: 経気管支肺生検
SNB: 前斜角筋リンパ節生検

7年から最高25年に及ぶ炭坑, トンネル工事, あるいは石工などの粉塵を吸入する職種に従事しており, いずれも職場を離れて10年以上経過してから初めて BHL を指摘されているが, 肺野陰影はほとんどないか, ごく軽微である。検査成績ではツ反は全例が陽性で, 赤沈値もほぼ正常である。眼病変もみられない。診断の決め手となった生検方法は縦隔鏡によるリンパ節生検 4 例, TBLB 2 例, SNB 1 例であつた。なお, 症例 6 の肺門リンパ節から結核菌が培養された。

考 案

眼病変はごくわずかな炎症でも自覚症状が出現するので発見の動機となりやすい。サ症の眼病変の特徴は両眼

性で, 目およびその付属器のすべての組織に出現しうる。頻度は報告者や検査方法によつて差がみられるが, 外国の報告では大多数が30%以下の頻度で^{4)~6)}, 都市別の比較⁷⁾では, ロンドン27%, ニューヨーク20%, パリ11%, ロサンゼルス11%, 東京32%である。眼病変が高率に見出されることは日本のサ症の特徴の一つであるが, 自験例では69.2%と2~3倍の高頻度を記録している。この理由としては眼症状による発見例が高率(31.1%)であり, 本学の眼科専門の方々が大きな関心をもつて検査されることによると思われる。私共は自覚症状の有無にかかわらず眼病変の検査を依頼しているが, 全く自覚症状のない場合にも表 1-a にみるように 50.5%に病変を認めている。Scadding⁸⁾によれば, 自覚症状のない場合に

表7 Ocular sarcoidosis 病期分類(岩田)

I期: 無所見期……眼および付属組織に所見なし
II期: 活動期……眼および付属組織に活動性病変出現
III期: 反復再燃期……II期病変の反復再燃
IV期: 停止期……病変は瘢痕化し停止する
V期: 特発再燃期……長い停止期のあとで突如再燃する

表8 眼サルコイドーシス活動性病変と標記法(岩田)

略号

Tr.: Trabecular mesh の結節様病変
Rv.: Perivasculitis retinalis
Rex: Candle wax, 網脈絡膜小病変
Ua: Iridocyclitis nodosa, Koeppe's nodule, Mutton fat precipitate
Up: Chorioiditis nodosa. 比較的大型病変
V: Vitreous 病変 string of pearls, snow ball

は眼科的精密検査は通常行なわれないと述べているが、これが眼病変発見率の低い一因と考えられる。したがって自覚症状の有無にかかわらず、十分に検査を行なうならば、眼病変の頻度は増加するものと考えられる。岩田ら⁹⁾¹⁰⁾は検診で発見された BHL の症例の検討から、本症の眼病変は胸部病変の出現後遅くとも1年以内に現れ、5～6年で治癒する事実、またなかには15年以上経過した後眼だけに再燃を来した例を報告し、これらの点を考慮して、眼病変をI～V期に病期分類している(表7)。また出現頻度が高く、比較的特異的な病変を表8に示す6つに分け、所見が1つの場合はI型、2つはII型というように6型に病型分類しているが、その結果、病変が両側性でIV型以上の場合はサ症と診断してよいと述べている。事実、眼所見でサ症と診断されながら胸部X線像所見上異常がみられず、縦隔腫や SNB などで組織診が得られた症例を12例(表5)経験しており、眼病変のIV型以上は胸部X線像の BHL に相当する本症に特徴的所見といえる。眼病変は50歳以上の症例の74.3%に認められたが、特に60歳以上の10例中9例の発見動機が眼症状であつたことは注目される。サ症の眼病変は自然治癒の傾向が強く、治療にもよく反応する反面、緑内障などの重篤な合併症を生じる場合があり、直接患者の日常生活を左右する結果につながるため、細心の管理が必要である。

サ症の高 Ca 血症や高 Ca 尿症は特徴的な所見と考えられてきたが自験例の130症例の血清 Ca 値を測定した結果、高 Ca 血症の頻度は5.4%で、対照群100例の5.0%と差がなかった。私共はカルチコール静注による負荷試験を行ない、血清 Ca 値の半減期を求め、骨病変、

胸部X線像所見、眼病変と比較したが、これら間には一定の関係をみながつた¹¹⁾。高 Ca 血症の頻度は人種や報告者によつて差がみられ、本邦では森井ら¹²⁾の49例中7例(14.3%)の報告がある。諸外国の古い報告では60%以上の頻度を挙げているが¹³⁾¹⁴⁾、近年、Putkonenら¹⁵⁾は3.3%、Goldsteinら¹⁶⁾は0.8%と報告し、高 Ca 血症のみられた患者は重症例や、病変の広汎な例に限られ、ステロイド治療の影響で高 Ca 血症は現れにくくなったのではないかと推測している。

サ症の骨病変は皮膚病変に次いで古くから記載がある。しかし骨病変はレントゲンの撮影条件、読影する医師の所見のとり方によつて病変の意義づけに差が生じ、結果が左右される恐れがある。また硬化性の変化の判断には加齢現象についての考慮も必要である。そこで私共は表2に示す一定の診断基準を設定して診断した結果、76例中18例、23.7%に骨病変が疑われた。しかし典型的なX線像を呈する5例に骨・骨膜生検を行なつた結果、肉芽腫を証明しえた definite 例は1例のみであつた¹⁷⁾。骨病変の頻度にも極めて大きな差がみられるが、1974年までの本邦の集計¹⁷⁾では1,107例中1.4%の有所見率で、諸外国に比して低率である。近年、外国では5%前後の報告が多く¹⁸⁾¹⁹⁾、世界10都市での集計結果²⁰⁾は2,483例中98例(3.9%)であつた。骨病変の好発部位は、Steinら²¹⁾の総説によれば手指骨、中指骨、手根骨などの短骨であるが、自覚症状は軽度のことが多く、自験例では最初に整形外科に受診して本症が疑われたのは1例のみである。整形外科医と連携し、綿密な検討を行なえば、眼病変の発現頻度同様、今後、潜在性骨病変の発見例も増加するものと考えられる。

胃病変は、自験例では1例のみで、胃潰瘍として術後の組織診断で初めて胃サ症と確認された。そのほかには嘔気、上腹部痛、食欲不振などの症状を有す11例に内視鏡的に胃角部および前庭部から生検を行なつたが、肉芽腫はみられなかつた。本邦の胃病変の報告はまれで、1976年までに伊藤ら²²⁾は22例を集計しているが年齢は20～60歳まで広く分布しており、男性9例、女性13例で、胸部X線像で BHL または UHL を認めたのは3例(13.7%)にすぎず、16例(72.7%)には全く異常がみられなかつた。術前診断は胃癌8例、胃潰瘍12例で、術前にサ症とされた例は1例もない。胃のサルコイド病変を全身性疾患の一部現象とするか、局所のサルコイド反応とするかについては一定の見解がないが、この点について伊藤ら²²⁾²³⁾は胃以外にも同様の病変が認められることを証明し、サ症による胃病変の立場をとつている。胃のサルコイド病変の位置づけを念頭にいた解析は少ないが、Fahimiら²³⁾は胃のサルコイド病変を、1群)全身性サ症の一部としての病変、2群)クローン病の胃サルコイド病変、3群)胃のみに限局したサルコイド病変の

3群に分類し、53例中1群15例、2群6例、3群32例と報告している。しかしサ症とクローン病の組織像は明らかに異なっており、Fahimiらの考え方は容認できない。

自験例59例に対し経過を追って心電図を検討した結果、サ症によると思われる異常は6例(10.2%)にみられた。異常所見は心室性期外収縮3例、完全房室ブロック、1度の房室ブロック、完全右脚ブロック各1例である。2例にカテーテル法による心内膜生検を施行したが、肉芽腫は証明されなかつた。完全房室ブロックの1例は人工ペースングを行なつた。サ症患者に心電図の異常所見がみられた場合、それを直ちにサ症による変化と関連づけることはできないが、全国集計²⁴⁾による963例の初診時の心電図所見の検討では212例(22.0%)に異常がみられ、性、年齢をマッチさせた対照946例との比較では、刺激伝導障害、心室性期外収縮、洞性徐脈などに有意の異常がみられた。サ症の心病変は肺線維症の結果による肺性心と、心自体のサ症病変によるものとあるが、本邦では直接死因となるfatal myocardial sarcoidosis(FMS)が多く、剖検72例中FMSは42例(58%)であり、特に40歳以上の女性に27例、64.3%と高頻度で、16例、38.1%の突然死が注目される²⁵⁾。サ症の経過観察には心電図検査も欠かすことはできず、FMSの診断には近年、心筋生検が有力である²⁶⁾。

蛋白尿あるいは尿沈渣に異常がみられ、腎病変が疑われる11例に腎生検を試みた結果、2例に間質性変化がみられたが、肉芽腫を認めた者は1例もない。サ症の腎病変は、1)サ症肉芽腫による直接の変化、2)高Ca血症や高Ca尿症による変化、3)腎炎性変化、4)偶然的合併などが考えられる。本邦では腎生検で直接肉芽腫を証明しえた報告はなく、剖検例では54例中14例(26%)に肉芽腫がみられたが²⁷⁾、腎に石灰沈着をみたのは1例のみである。腎炎性の変化が本症によるものか、偶然的合併であるかについては、電顕的検索や蛍光抗体法などによる検討の余地が残されているが、伊藤ら³⁾は剖検標本22例の詳細な検討で、肉芽腫がなくとも腎の間質にリンパ球の浸潤や血管炎の所見が高頻度にみられることから、サ症と何らかの関連性があると述べている。ネフローゼ症候群を呈した自験例は本邦第1例である。

James²⁸⁾、Sharma²⁹⁾は本症には発症が急激で経過の早い急性型と、潜在性に進行する慢性型のあることを述べている。このような考え方は集検で早期像をみている日本の実情には合わないとの考え³⁰⁾もあるが、1975年の国際会議のdescriptionにも発病様式をacuteとinsidiousに分けて記載されている。現時点では、急性型とは「発熱、関節痛、結節性紅斑、あるいはHeerfordt症候群³¹⁾などの全身症状を伴って発症したと考えられるもの」と理解されている。自験例には急性発症と考えられる症例は9例あり(表4)、このうちの1例は詳細な報告がなさ

れている³²⁾。10~20歳代6例、30歳代2例、40歳代1例で、50歳以上には1例もない。検査成績は自験例の赤沈1時間値50mm以上の10例中7例、CRP反応3(+)³⁾以上の7例の全例が急性発症例であつた。また α_2 -グロブリンの高値、白血球の核左方移動など炎症反応が特徴であつた。眼病変は3例にだけみられ、胸部X線像では8例がBHLを有し、1例には異常を認めなかつた。経過は2年以上観察した7例中5例は1年以内に、1例は2年以内に病変が消失しており、予後は極めて良好であつた。一方、サ研協³³⁾では上記の自覚症状または赤沈1時間値50mm以上のいずれかを伴う症例をアンケートにより75例集計した。男性23例、女性52例、10~20歳代39例(52%)、30歳代19例(25.3%)、40歳代5例(6.7%)、50歳代12例(16%)であつた。胸部X線像所見は55%にBHLを、43%にBHL+肺野陰影がみられた。検査成績は赤沈1時間値50mm以上は31%に、CRP陽性は50%に認められ、32例(43%)は発症時に眼病変を有していた。経過は1年目で51例中35例(69%)、2年目でも47例中26例(55%)に病変が残存しており、集計例では必ずしも予後良好とはいえない結果であつた。このように眼病変の頻度や予後の面で自験例と全国集計例とに差がみられた理由として、自験例は症状がサ症によるか否かを慎重に検討した症例であるのに対し、全国例は一定の条件に当てはまる症例を集計した結果、他の原因による発熱例、赤沈亢進例も含まれている可能性が推測される。また病期の点でも全国例では40歳以上の症例が17例(22.7%)と本症の好発年齢以上の年代に多いので、発病初期の急性例のみでなく、再燃や再発などの例が混在していると思われる。発症様式を急性と慢性に分けることは理解できるが、実際descriptionに記載されているように予後に関連するかどうかは今後、更に検討を要する。本症が感染症であるとした場合、有症状時には原因菌の検出も容易なはずであり、急性型については病因との関連からも検討すべきである。

サ症は胸部X線像上のBHLが発見の手掛りとなる場合が多く、したがってBHLの有無によって本症と診断されたり、否定されることにもなる。しかしBHLを過大評価してはならない。自験例にはBHLを主徴としサ症が疑われた症例の中に、6例の非サ症例を経験している(表6)。この6例の内訳は塵肺症4例、炭粉症1例、肺門リンパ節結核1例であるが、塵肺症の2例はサ症としてステロイド治療を受け、BHLの縮小をみないので精査を依頼された例である。現在BHLのため臨床的にサ症と診断されている中には、このような他の疾患が混入している可能性が充分あると考えられる。また逆にサ症でありながら肺門リンパ節結核と診断され、長期間療養生活を強いられた1例も経験している。したがってツ反陽性、眼病変なし、ステロイド無効などの症例では組織

所見なくしては診断は不可能である。Winterbauerら³⁴⁾はBHLだけを示した100例を観察し、74例がサ症であり、自覚症状のなかつた全例が本症であつたことから、無症状のBHLは臨床的にサ症と診断して差支えないと指摘しているが、実際の診察に当たっては鑑別は必ずしも容易でない場合があり、充分な職歴の聴取や細菌検査を怠つてはならない。

一方、BHLを欠く場合は、肺野型サ症とサ症以外の肺野病変を呈す他疾患との鑑別は極めて困難で、胸部X線像所見のみからは不可能である。サ症の肺野病変は粒状影、線状影、肺線維症と多彩であり、肺野に陰影がみられる場合、必ず本症を鑑別疾患の対象におくべきである。自験例に肺野型サ症は9例あり、これらは粒状影3例、線状影2例、線状影+胸膜肥厚1例、肺線維症3例であつた。眼病変は6例にみられ、眼病変のない3例はいずれも粒状影を呈し、粟粒結核や悪性腫瘍の肺転移が最も疑われた。転移性肺腫瘍が疑われた2例ではTBLBで診断がつかず、開胸肺生検で初めて本症と確診されており、肺野病変の確定は最終的には開胸肺生検に頼らざるをえないと考えている。Kentら³⁵⁾は肺野陰影があり、皮膚や表リンパ節などの末梢組織の生検でサ症と考えられた30例のうち、開胸肺生検でサ症と確認したのはわずか3例であつたと述べ、肺野病変の診断の困難さと、肺生検の必要性を指摘している。

肺門肺野共に全く異常所見を認めないサ症は、自験例では組織診のある17例(表5)と臨床的に診断された3例の計20例(12%)にみられた。そのほか、初診時の胸部X線像には異常がないが、数カ月前あるいは数年前のX線写真でBHLやUHLがみられた例を経験している。胸部X線像上異常がなく、かつ組織診のある17例の年齢は40歳代5例、50歳代3例、60歳代4例と、40歳以上の症例が多い。このことはサ症の発症は古く、自覚症状のないまま慢性に経過し、後になつて他臓器に病変が波及したか、再燃したため発見されたものと理解している。このように本症は長い経過の一時点で遭遇するので、BHLの消失した時期でも胸部以外の臓器病変はなお活動性である場合のある点に注意すべきである。

ま と め

17年間の自験サ症患者167例のうち、眼病変、骨病変、急性発症例について報告し、自験例の特徴について述べた。また胸部X線像所見に異常を認めないサ症例と、BHLを呈した非サ症例を呈示し、本症の診断に際し留意すべき点について述べた。

1. 眼病変は146例中101例、69.2%に認められ、諸家の報告に比し著しく高頻度であつた。眼病変のIV型以上はサ症に特異的であり、BHLに相当する診断的意義のあることを指摘した。

2. サ症患者130例中、血清Ca高値は7例(5.4%)にみられたが、この頻度は対照患者との間に差をみなかつた。

3. 骨病変を、サ症76例について一定の診断基準を設けて検討した結果18例(23.7%)に病変がみられた。また、骨X線像の読影上の注意点を述べた。

4. 急性発症型サ症の9例を報告し、若年者に多く、BHLと強い炎症反応を示すが、予後は極めて良好であることを述べた。

5. 初診時の所見より脳腫瘍、心臓病、胃潰瘍などと紛らわしい病像を示す例も経験しており、診断に際し、本症病像の多様性を念頭に置くべきことを症例を示し指摘した。

6. 胸部X線像上全く異常を認めない20例と、逆にBHLを主徴とした非サ症6例を示し、本症の診断上生検の重要性、BHLを過大評価してはならないことを強調した。

稿を終るにあたり、ご指導とご校閲を賜りました木下康民教授、直接ご指導ご教示頂いた伊藤慶夫講師に深謝致します。またご協力を頂いた第2内科呼吸器班の諸先生、本学眼科ならびに整形外科教室の諸先生に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 森川聡・伊藤慶夫・木下康民・伊藤惣一郎：日胸，投稿中。
- 2) 伊藤慶夫・外山讓二他：日本臨床，33：1575，1972。
- 3) 伊藤慶夫・平野徹・森川聡他：内科，40：999，1977。
- 4) Mayock, R.L., Bertrand, P. et al.: Am. J. Med., 35：67，1963。
- 5) James, D.G. and Sharma, O.P.: Proc. Soc. Med., 60：922，1967。
- 6) Siltzbach, L. E.: Med. Clin. North. Am., 51：483，1967。
- 7) Siltzbach, L. E., James, D. G., Neville, E. et al.: Am. J. Med., 57：847，1974。
- 8) Scadding, J.G.: Sarcoidosis, Eyre & Spottiswoode, London, p. 195, 1967。
- 9) 岩田和雄：日胸，34：555，1975。
- 10) Iwata, K., Nanba, K. et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278，1976。
- 11) 伊藤慶夫：新鴻医学会誌，88：255，1974。
- 12) Morii, H. and Okamoto, T. et al.: Proc. VI Int'l Conf. on Sarcoidosis, Univ. of Tokyo Press, Tokyo, p. 415, 1974。
- 13) Harrell, G. T. and Fisher, S.: J. Clin. Invest.: 18：687，1939。
- 14) McCort, J.J., Wood, R.H. et al.: Arch. Intern. Med., 80：293，1947。
- 15) Putkonen, T., Hannuksela, N. and Halme, H.: Acta. Med. Scand., 177：327，1965。
- 16) Goldstein, R.A., Israel, H.L. et al.: Am. J.

- Med., 51 : 21, 1971.
- 17) 厚生省特定疾患疫学調査協議会：厚生省特定疾患全国疫学調査報告書，1974.
 - 18) Beumor, H.M.: Med. Thorac., 23 : 176, 1966.
 - 19) Baltzer, G., Behrend, H. et al.: Dtsch. Med. Wochenschr., 98 : 1926, 1970.
 - 20) Neville, E., Carstairs, L.S. and James, D.G.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278 : 475, 1976.
 - 21) Stein, G.N., Israel, H.L. and Sones, M.: Arch. Intern. Med., 97 : 532, 1956.
 - 22) Ito, Y., Morikawa, S., Hirano, T. et al.: Z. Erkrank. Atm. Org., 149 : 134, 1977.
 - 23) Fahimi, H.D., Deren, J.J. and Gottlieb, L.S.: Gastroenterology, 45 : 161, 1963.
 - 24) 沼尾嘉時・関口守衛他：内科，40 : 955, 1977.
 - 25) Matsui, Y., Iwai, K. et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278 : 455, 1976.
 - 26) 関口守衛・今野草二：臨床科学，5 : 1592, 1969.
 - 27) 岩井和郎・立花暉夫他：日胸痰会誌，11 : 749, 1973.
 - 28) James, D.G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84 : 19, 1961.
 - 29) Sharma, O.P.: Sarcoidosis- A Clinical Approach, Thomas, USA, p. 26, 1975.
 - 30) 細田裕：日胸，35 : 237, 1976.
 - 31) Heerfordt, C.F.: Arch. Ophth., 70 : 245, 1904.
 - 32) 伊藤慶夫・森川聡他：サルコイドーシス，日本サルコイドーシス研究協議会編，東京大学出版会，東京，p. 722, 1979.
 - 33) Tachibana, T., Yamamoto, M. et al.: VIIIth Int'l Conf. on Sarcoidosis, Cardiff., 1978.
 - 34) Winterbauer, R.H., N. Belic. et al.: Ann Intern. Med., 78 : 65, 1973.
 - 35) Kent, D.C., Houk, V.H. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 101 : 721, 1970.