

サルコイドーシスの診断—新診断基準の検討

清武 良子¹⁾, 沖波 聡¹⁾, 相馬 実穂¹⁾, 平田 憲¹⁾
石郷岡 均²⁾, 喜多美穂里³⁾, 稲田晃一郎⁴⁾

¹⁾佐賀大学医学部眼科学教室, ²⁾天理よろづ相談所病院眼科

³⁾京都大学大学院医学研究科眼科学, ⁴⁾いなだ眼科

要 約

目的: 2006年に改訂されたサルコイドーシスの新診断基準に基づき, 比較的施行しやすい検査でどこまでサルコイドーシスのぶどう膜炎の診断が可能かを検討した。

対象と方法: 1978年から2008年の間に4施設を受診したぶどう膜炎患者で, サルコイドーシスを疑った206例の眼所見, 全身検査所見について検討した。

結果: サルコイドーシスと診断されたのは106例で, 眼所見を4項目以上認めた症例が多かった。サルコイドーシス群では両側肺門リンパ節腫脹(BHL)を103例(97.2%)に認めた。胸部単純X線検査でBHLを指摘されなかった場合, ツベルクリン反応(ツ反)陰性の症

例ではツ反陽性の症例よりも胸部CTでBHLを認める症例が多かった。

結論: 眼所見からサルコイドーシスを疑った場合, まず胸部単純X線, ツ反, 血清アンギオテンシン変換酵素活性を検査し, BHLを認めない場合でも, ツ反陰性であれば胸部CTを行うのがよい。(日眼会誌 114: 678—682, 2010)

キーワード: サルコイドーシス, ぶどう膜炎, 診断基準, 両側肺門リンパ節腫脹, ツベルクリン反応

Evaluation of Revised Diagnosis Criteria for Sarcoidosis

Ryoko Kiyotake¹⁾, Satoshi Okinami¹⁾, Miho Soma¹⁾, Akira Hirata¹⁾
Hitoshi Ishigooka²⁾, Mihori Kita³⁾ and Kohichiro Inada⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Saga University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Tenri Hospital

³⁾Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

⁴⁾Inada Eye Clinic

Abstract

Purpose: Based on diagnostic criteria revised in 2006, we investigate whether a simple examination will provide a diagnosis for uveitis of sarcoidosis.

Subjects and methods: Two hundred and six patients with uveitis suspected of having sarcoidosis who visited 4 hospitals from 1978 to 2008 were evaluated according to their ocular and systemic findings.

Results: One hundred and six patients were diagnosed as having sarcoidosis. Most patients had more than 4 ocular criteria. Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL) was seen in 103 (97.2%) of the patients. When BHL was not detected with conventional chest X-rays, chest computerized tomography

(CT) was useful in detecting BHL, especially in patients who were tuberculin negative.

Conclusions: When sarcoidosis is suspected from ocular findings, chest X-rays, a tuberculin skin test and serum angiotensin converting enzyme should be performed first. Even if BHL is not detected, a chest CT is useful in cases that are tuberculin negative.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114: 678—682, 2010)

Key words: Sarcoidosis, Uveitis, Diagnostic criteria, Bilateral hilar lymphadenopathy, Tuberculin skin test

別刷請求先: 849-8501 佐賀市鍋島5-1-1 佐賀大学医学部眼科学教室 清武 良子

(平成21年11月30日受付, 平成22年3月29日改訂受理) E-mail: kiyotake@cc.saga-u.ac.jp

Reprint requests to: Ryoko Kiyotake, M.D. Department of Ophthalmology, Saga University School of Medicine, 5-1-1 Nabeshima, Saga-shi 849-8501, Japan

(Received November 30, 2009 and accepted in revised form March 29, 2010)

I 緒 言

サルコイドーシスは全身性肉芽腫性疾患であり、その診断は特徴的な病理組織学所見および臨床検査所見を認めることでなされる。従来は、1989 年に作成され¹⁾、1997 年に小改訂された診断基準²⁾(以下、旧診断基準)により診断が行われてきたが(表 1)、眼所見からサルコイドーシスが強く疑われても全身検査所見を満たさないために確定診断に至らない例も多いと指摘されていた^{3)~7)}。内科領域でも批判的な意見がみられ⁸⁾⁹⁾、2006 年に日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班により、診断基準の改訂が行われた¹⁰⁾(以下、新診断基準)。

今回著者らは新診断基準に基づき、大学病院などの特別の施設以外でも比較的施行しやすい検査でどこまで診断が可能かを検討した。

II 対象と方法

対象は京都大学眼科(1978 年~1996 年)、天理よろづ相談所病院眼科(1980 年~1987 年)、京都桂病院眼科(1990 年~1996 年)、熊本大学眼科(1990 年~1996 年)、佐賀大学眼科(1991 年~2008 年)を受診し、眼所見からサルコイドーシスを疑い全身検査を行ったぶどう膜炎患者 206 例(男性 59 例、女性 147 例)で、平均年齢は 49.1 ± 18.1 歳(平均値 ± 標準偏差)であった。なお、これらの施設間で症例の重複はない。

新診断基準に従い、サルコイドーシスと診断されたものをサルコイドーシス群、診断基準に満たなかったものを疑い群とし、それぞれの群で眼所見、全身検査所見について検討した。

眼所見からサルコイドーシスを疑った症例とは、新診断基準の「眼病変を強く示唆する臨床所見」(表 2)6 項目

中の 2 項目以上を有するものとした。

なお、統計学的検討には χ^2 検定を行った。

III 結 果

新診断基準によりサルコイドーシスと診断されたものは 206 例中 106 例(男性 32 例、女性 74 例)で、疑い群は 100 例(男性 27 例、女性 73 例)であった。サルコイドーシス群のうち、生検により組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められたもの(組織診断群)は 55 例(男性 16 例、女性 39 例)、生検による証明がなく臨床症状と全身検査所見により診断されたもの(臨床診断群)は 51 例(男性 16 例、女性 35 例)であった。

「眼病変を強く示唆する臨床所見」6 項目の中で、組織診断群では平均 4.0 項目、臨床診断群では平均 3.7 項目、サルコイドーシス群全体では平均 3.9 項目を認めた。疑い群では平均 3.0 項目であった。眼所見を 4 項目以上認めた症例は、サルコイドーシス群では 106 例中 66 例(62.3%)、疑い群では 94 例中 26 例(27.7%)で、有意差を認めた(χ^2 検定, $p < 0.005$)。また、サルコイドーシス群では眼所見が前部だけ、あるいは中間部、後部だけに限局した症例は 11 例(10.4%)で、疑い群 25 例(26.6%)に比べ少なかった($p < 0.005$)。それぞれの眼所見の頻度を表に示す(表 3)。サルコイドーシス群では疑い群に比し隅角病変、塊状硝子体混濁、網膜血管周囲炎、網脈絡膜滲出斑または萎縮病巣の頻度が高かった(隅角病変は $p < 0.025$, 他は $p < 0.005$)。なお、両側肺門リンパ節腫脹(bilateral hilar lymphadenopathy: BHL)が認められたが、他の全身所見が条件を満たさなかったために疑い群に入れた 6 例は、サルコイドーシス群である可能性も考えられるが、全身検査が不十分であったので、眼所見の頻度の検討では、あえてどちらの群にも入れなかった。

表 1 サルコイドーシスの旧診断基準²⁾¹⁷⁾

I. 眼サルコイドーシス診断の手引き

- ① 前部ぶどう膜炎
- ② 隅角結節、周辺虹彩前癒着特にテント状 PAS
- ③ 硝子体の数珠状、雪球状、塊状または微塵状混濁
- ④ 網膜血管周囲炎(多くは静脈炎、時に動脈炎)および血管周囲結節
- ⑤ 網脈絡膜滲出斑および結節
- ⑥ 網脈絡膜の広範囲萎縮病巣(光凝固斑または、これに類似の不定形萎縮斑)
以上 6 項目中 3 項目以上のときは、臨床診断疑い群としてサルコイドーシス診断基準の
検査成績から診断する

II. 検査所見

- ① ツベルクリン反応 陰性
- ② γ -グロブリン上昇
- ③ 血清アンギオテンシン変換酵素(ACE)上昇
- ④ 血清リゾチーム上昇
- ⑤ ⁶⁷Ga 集積像陽性(リンパ節、肺など)
- ⑥ 気管支肺胞洗浄液の総細胞数・リンパ球増加、CD 4/CD 8 比上昇
いずれかの臨床所見があり、① または ③ を含む 3 項目以上陽性で臨床診断群とする

表 2 サルコイドーシスの新診断基準¹⁰⁾

I. 眼病変を強く示唆する臨床所見	
① 肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物, 虹彩結節)	
② 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着	
③ 塊状硝子体混濁(雪玉状, 数珠状)	
④ 網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節	
⑤ 多発する蠟様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣	
⑥ 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫	
以上 6 項目中 2 項目以上を有する場合に眼病変を疑い, 診断基準に準じて診断する	
II. 全身反応を示す検査所見	
① 両側肺門リンパ節腫脹	
② 血清 ACE 活性高値	
③ ツベルクリン反応陰性	
④ Gallium-67 citrate シンチグラム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増加または CD4/CD8 比高値	
⑥ 血清あるいは尿中カルシウム高値	
2 つ以上の臓器において「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」(診断の手引き参照)に相当する所見があり, かつ, 上記 6 項目中 2 項目以上を認めた場合を臨床診断群とする	

表 3 眼所見の頻度

	サルコイドーシス群 (%)	疑い群 (%)
① 肉芽腫性前部ぶどう膜炎	52.8	57.4
② 隅角病変	88.7	76.6
③ 塊状硝子体混濁	68.9	39.4
④ 網膜血管周囲炎	85.8	59.6
⑤ 網脈絡膜滲出斑, 網脈絡膜萎縮病巣	87.7	64.9
⑥ 視神経乳頭, 脈絡膜肉芽腫	1.9	1.1

表 4 全身検査所見の頻度

	サルコイドーシス群	疑い群
① BHL 陽性	103/106 (97.2%)	6/100 (6.0%)
② 血清 ACE 活性高値	66/106 (62.3%)	18/100 (18.0%)
③ ツ反陰性	91/106 (85.8%)	57/100 (57.0%)
④ ⁶⁷ Ga シンチ陽性	48/51 (94.1%)	3/6 (50.0%)
⑤ BAL の異常所見	30/39 (76.9%)	0/2 (0.0%)
⑥ 血清 Ca 高値	3/50 (6.0%)	5/77 (6.5%)

BHL: 両側肺門リンパ節腫脹, ACE: アンジオテンシン変換酵素, ツ反: ツベルクリン反応, ⁶⁷Ga: Gallium-67 citrate, BAL: 気管支肺胞洗浄検査, Ca: カルシウム

次にそれぞれの全身検査所見の結果を示す(表 4)。サルコイドーシス群では BHL を 103 例(97.2%)に認めた。組織診断群 55 例中 4 例では、胸部単純 X 線検査では BHL を指摘されなかったが、その中の 2 例では胸部 CT で BHL が判明した。なお、残りの 2 例は、内科での組織診断により確定診断が得られた。また、サルコイ

表 5 ツベルクリン反応と胸部 CT 検査

	胸部 CT 検査にて BHL		計
	陽性	陰性	
ツ反 陰性	15	4	19
ツ反 陽性	1	7	8

ツ反: ツベルクリン反応, BHL: 両側肺門リンパ節腫脹, p=0.0013.

ドーシス群では血清アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)活性高値, ツベルクリン反応(以下, ツ反)陰性であったものはそれぞれ 66 例(62.3%), 91 例(85.8%)で, ACE 上昇, ツ反陰性のいずれかを認めたものは 100 例(94.3%)であった。

胸部単純 X 線検査で BHL を指摘されず, 胸部 CT 検査まで施行した症例は 27 例あり, そのうち 16 例(この中の 2 例は組織診断群)が胸部 CT にて BHL を認めた。14 例は胸部 CT が臨床診断の決め手となったが, これら 14 例は臨床診断群の 27.5% を占めた。また, 胸部 CT を施行したもののうち, ツ反陰性の症例は 19 例中 15 例(78.9%)が BHL を指摘されたのに対し, ツ反陽性の症例は 8 例中 1 例(12.5%)のみであり, 有意差を認めた(p<0.01)(表 5)。血清 ACE 高値の症例では 10 例中

表 6 血清 ACE 活性と胸部 CT 検査

	胸部 CT 検査にて BHL		計
	陽性	陰性	
ACE 上昇	7	3	10
ACE 上昇なし	9	8	17

ACE：アンギオテンシン変換酵素，BHL：両側肺門リンパ節腫脹， $p=0.38$ 。

7 例(70.0%)，血清 ACE 上昇のない症例では 17 例中 9 例(52.9%)が胸部 CT により BHL を認めたが，有意差はみられなかった(表 6)。眼所見 4 項目以上のものでは 12 例中 9 例(75%)，3 項目以下のものは 15 例中 7 例(46.7%)が胸部 CT で BHL を認めたが，有意差は認めなかった。

他臓器病変としては，皮膚病変が 10 例(組織診断群 8 例，臨床診断群 2 例)，心臓病変が 6 例(組織診断群 5 例，臨床診断群 1 例)にみられた。

IV 考 按

診断基準の改訂により，「眼病変を強く示唆する臨床所見」は，①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物，虹彩結節)，②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着，③塊状硝子体混濁(雪玉状，数珠状)，④網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節，⑤多発する蠟様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣，⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫の 6 項目となった。これらの 2 項目以上があればサルコイドーシスの眼病変を疑って全身検査を進めていくこととなるが，今回の結果では，4 項目以上を認めればサルコイドーシスである可能性が高いと考えられ，診断のために積極的な検査が勧められる。また，サルコイドーシス群では，隅角病変，塊状硝子体混濁，網膜血管周囲炎，網脈絡膜滲出斑または萎縮病巣の頻度が高かった。旧診断基準での「前部ぶどう膜炎」は感度は高いが特異度が低い項目であり¹¹⁾¹²⁾，特徴的な豚脂様角膜後面沈着物，虹彩結節を示す「肉芽腫性前部ぶどう膜炎」とすることで特異度の向上が期待された¹¹⁾が，今回の検討ではサルコイドーシス群，疑い群のいずれでも他の項目と比べると頻度は高くなかった。肉芽腫性前部ぶどう膜炎のみで，中間部，後部に所見を認めない場合は，サルコイドーシスと診断される可能性は低いと考えられる。

疑い群において BHL を認めた症例は 6 例のみであったが，この 6 例の眼所見は平均 3.8 項目であった。また 6 例ともツ反陽性で，ACE 上昇がみられなかったためサルコイドーシスとは診断されなかったが，全例が生検や，Gallium-67 citrate シンチグラム(以下，Ga シンチ)，気管支肺胞洗浄検査(以下，BAL)は施行されていなかった。それらの検査ができていればサルコイドーシスと診断されていた可能性が高いのではないかと考え，今

回の眼所見の検討ではサルコイドーシス群，疑い群いずれにもあえて入れずに検討対象から除外した。

全身検査所見は，旧診断基準で，特異度は高いが感度が低いといわれていた¹²⁾¹³⁾「 γ -グロブリン上昇」と，保険適用外であった「血清リゾチーム上昇」が削除され，感度，特異度とも非常に高い¹²⁾¹³⁾「BHL」と，内科的見地から「血清あるいは尿中カルシウム高値」が追加された。また，旧診断基準ではツ反陰性か ACE 上昇のいずれかを含む 3 項目以上が必要であったのが，新診断基準ではツ反陰性か ACE 上昇が必要という制限がなくなり，どの項目でも 2 項目以上を認めればよいということになった。今回，サルコイドーシス群では BHL 陽性が 97.2% に対し，疑い群では 94.0% が陰性であり，BHL が診断に非常に有用であると考えられる。胸部 CT 検査は，胸部単純 X 線検査で認められない場合などでも BHL や縦隔リンパ節腫大を検出しやすく，診断に有用であると報告されている¹⁴⁾が，今回の検討でも臨床診断群の 27.5% が胸部 CT 検査による BHL が診断の決め手となっており，診断のために胸部 CT 検査を施行する意義は十分あると考える。また，ツ反陰性の症例では胸部 CT 検査にて BHL を認める率が有意に高く，ルーチン検査としての胸部単純 X 線検査で BHL を認めなかった場合でも積極的に胸部 CT 検査を行うのがよいと考えられる。

サルコイドーシス群でツ反陰性もしくは ACE 上昇を認めたものは 94.3% であり，ほとんどが BHL とツ反または ACE 上昇の組み合わせで診断できていた。Ga シンチや BAL は感度が高く¹³⁾，施行すれば診断的価値はあるものの，Ga シンチは検査できる施設が限られているし，BAL は呼吸器内科で施行しなければならず，眼症状のみで全身症状がない場合などは患者の身体的，経済的負担が大きく施行しにくい。今回の検討でも，Ga シンチ施行例は 57 例，BAL 施行例は 41 例のみであった。また，新しく診断基準に加わった「血清あるいは尿中カルシウム高値」は，施行症例も少なく結論は出しにくいですが，眼科的には診断に有用ではないと考える。

サルコイドーシスは全身性の疾患であるという大前提から，臨床診断基準においても 2 つ以上の臓器において「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」を認める必要があるが，眼所見を 2 項目以上認め，BHL を認めれば「呼吸器系病変を強く示唆する臨床所見」と「全身反応を示す所見」の条件を同時に満たすことになり，あとはツ反や血液検査のみで診断に至る可能性は非常に高くなる。旧診断基準に比較して，診断がつけやすくなったとの報告がみられるが¹⁵⁾¹⁶⁾，それらの報告はどれも胸部 CT 検査の有用性についての言及が少ない。今回の検討から，大学病院以外の眼科でも比較的施行しやすい胸部画像検査(胸部 CT 検査を含む)，ツ反，血液検査のみでも十分臨床診断に持ち込めることが示され，

今後の臨床診断に役立つと考えられる。

眼所見からサルコイドーシスを疑った場合は、まず胸部単純 X 線検査、ツ反、血液検査(血清 ACE)を行い、胸部単純 X 線検査で BHL を認めない場合には、胸部 CT 検査を行うのがよいと思われる。特にツ反陰性であれば積極的に胸部 CT 検査を勧め、それでも診断が確定しない場合には、比較的侵襲の少ない Ga シンチなどから検査を進めていくと同時に、眼以外の全身病変に配慮していくのがよいと考える。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班：サルコイドーシスの診断基準. 日サ会誌 9 : 159—161, 1989.
- 2) びまん性肺疾患調査研究班：サルコイドーシス. 厚生省保健医療局疾病対策課(監)：難病の診断と治療指針. 六法出版社, 東京, 62—65, 1997.
- 3) 合田千穂, 小竹 聡, 笹本洋一, 吉川浩二, 岡本珠美, 松田英彦：サルコイドーシスの診断と眼症状に関する検討. 日眼会誌 102 : 106—110, 1998.
- 4) 石原麻美：サルコイドーシス診断基準の見直しと改訂. 眼紀 57 : 601—604, 2006.
- 5) 秋田恵子, 矢口智恵美, 大原國俊, 吾妻安良太, 高橋卓夫, 阿部信二, 他：眼サルコイドーシス診断の問題点. 臨眼 52 : 1139—1141, 1998.
- 6) 川口龍史, 花田厚枝, 堀江真太郎, 望月 學：眼サルコイドーシス診断基準の再検討. 眼紀 57 : 79—83, 2006.
- 7) 山口恵子, 中島花子, 東 永子, 高橋卓夫, 吾妻安良太, 工藤翔二, 他：サルコイドーシス診断基準による眼サルコイドーシスの診断. 日眼会誌 108 : 98—102, 2003.
- 8) 中田安成, 片岡幹男, 江尻東伍, 森 由弘, 飛岡徹, 前田 剛, 他：臨床検査成績によるサルコイドーシス診断基準の検討. 日胸臨 50 : 924—930, 1991.
- 9) 長井苑子：現状における呼吸器疾患の診断基準—新しいサルコイドーシスの診断基準. 日胸臨 53 : S 192—199, 1994.
- 10) 日本眼炎症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日眼会誌 111 : 118—121, 2007.
- 11) 飛鳥田有里, 石原麻美, 中村 聡, 林 清文, 伊藤良樹, 滝山直昭, 他：眼サルコイドーシス診断の手引きにおける眼所見項目の検討. 日眼会誌 110 : 391—397, 2006.
- 12) Kawaguchi T, Hanada A, Horie S, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M : Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients. Jpn J Ophthalmol 51 : 121—126, 2007.
- 13) 石原麻美, 飛鳥田有里, 木村綾子, 中村 聡, 林清文, 石田敬子, 他：サルコイドーシス臨床診断基準の見直し. 眼紀 57 : 114—118, 2006.
- 14) Kaiser PK, Lowder CY, Sullivan P, Sanislo SR, Kosmorsky GS, Meziane MA, et al : Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women. Am J Ophthalmol 133 : 499—505, 2002.
- 15) 澁谷悦子, 石原麻美, 土屋綾子, 飛鳥田有里, 大野智子, 中村 聡, 他：サルコイドーシス新診断基準の評価. 眼臨紀 1 : 434—439, 2008.
- 16) 大下雅世, 後藤 浩, 大井桂子, 坂井潤一：サルコイドーシス旧診断基準と新診断基準の患者分布の比較. 臨眼 62 : 865—868, 2008.
- 17) 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班：眼サルコイドーシス診断の手引き. 日サ会誌 9 : 162, 1989.