

肺サルコイドーシスの治療

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第二

泉 孝 英

I. はじめに

サルコイドーシスは、単に呼吸器領域のみではなく眼科、皮膚科と全身に亘る疾患であるが¹⁾、本稿では主として胸部X線写真上に於ける経過を中心として肺サルコイドーシスの経過及び治療を自験例に基づいて述べることにする。

対象とした肺サルコイドーシス症例は、昭和44年末迄に胸部研サルコイドーシス外来を受診し、発見后一年以上経過した99例である。治療群、未治療群を含めての予後を特に病変の拡が

りとの関連に於いて検討すると、表1、表2に示す如く、胸廓内病変のみの症例では87%に陰影の減少、消失がみられたのに対して眼病変を伴う場合59%に於いて異常陰影が存続して居り、サルコイドーシスに於いては病変が胸廓内のみであるか否かによって予后が大きく左右されることが指摘され得る。

II. 自然経過症例

肺サルコイドーシスの経過を諸外国の報告よ

表1 Prognosis of Patients with Sarcoidosis (1)

Lesions	Regressed	Not Regressed	Not Followed	Total
BHL	33(87%)	5	6	44
BHL+E	7(39%)	11	1	19
BHL+S	2	0	2	4
BHL+E+N	1	1	0	2
BHL+P	20(91%)	2	8	30
BHL+P+E	5(50%)	5	2	12
BHL+P+S	3	0	0	3
BHL+P+E+S	0	2	0	2
P	0	1	0	1
P+S	1	0	0	1
Total	72(73%)	27	19	118

BHL : 肺門リンパ節腫脹

(Jan., 1971)

P : 肺野病変

E : 眼病変 S : 皮膚病変 N : 神経病変

表2 Prognosis of Patients with Sarcoidosis (2)

Lesions	Regressed	Not Regressed	Not Followed	Total
Intrathoracic Only	53(87%)	8(13%)	14	75
with Eye lesion	13(41%)	19(59%)	3	35
with Skin lesion	6	2	2	11

(Jan., 1971)

りみると60~70%は BHL の時期で全治し、20~30%は肺野病変に進行した上で寛解の過程を辿るようである。残りの10%内外は予后不良で肺線維症等に進展すると報告されているが、この予后に関しては人種差、民族差がかなりあるようである²⁾。

本邦に於いては、サルコイドーシスなる疾病が発見されるようになった時期には既にステロイド剤の本症に対する有効性が認められていた関係もあり、大部分の症例にステロイド剤が使用されて居るため、自然経過症例の報告は症例報告の域を出ていないのが実情である³⁾。

私共は、昭和42年サルコイドーシス外来開設以来、止むを得ない症例以外はステロイド剤を使用せず自然経過の観察を行うことを原則として来たが、その根拠とするところは

1. サルコイドーシスの自然治癒は比較的多いという欧米の報告がある⁴⁾。
2. ステロイド剤の一般的な副作用、更に
3. ステロイド剤の使用は肺病変の線維化を促し肺機能の面からは悪い予后をもたらすという可能性⁵⁾

等である。私共の自然経過症例の概要は、既に他誌にも公表⁶⁾ されているので、詳細は省略するが、概略は図1、表3、4、5 に示す如くであり、要約するなれば、

表3 Natural Course of Pulmonary Sarcoidosis with BHL only

Roentgenographic Changes	Months after Presentation					
	3	6	9	12	18	24
Regression, apparently complete	4	7	17	24	17	15
Regression, marked but incomplete	21	24	13	5	3	1
Stationary	7	1	2	1	1	1
Progression	11	5	2	2	1	0
Total	43	37	34	32	22	17
Appearance of Lung Infiltration	2	2	0	0	0	0

(Jan., 1971)

表4 The Time of Complete Regression

Months after Presentation	Numbers of Case
3	2(7%)
6	6(20%)
9	11(37%)
12	8(27%)
18	2(7%)
24	1(3%)

(Jan., 1971)

1. 肺門病変のみの場合、大部分初診后一年以内に陰影の消失が見られた。

2. 肺野病変を伴う場合でも、眼病変の存在

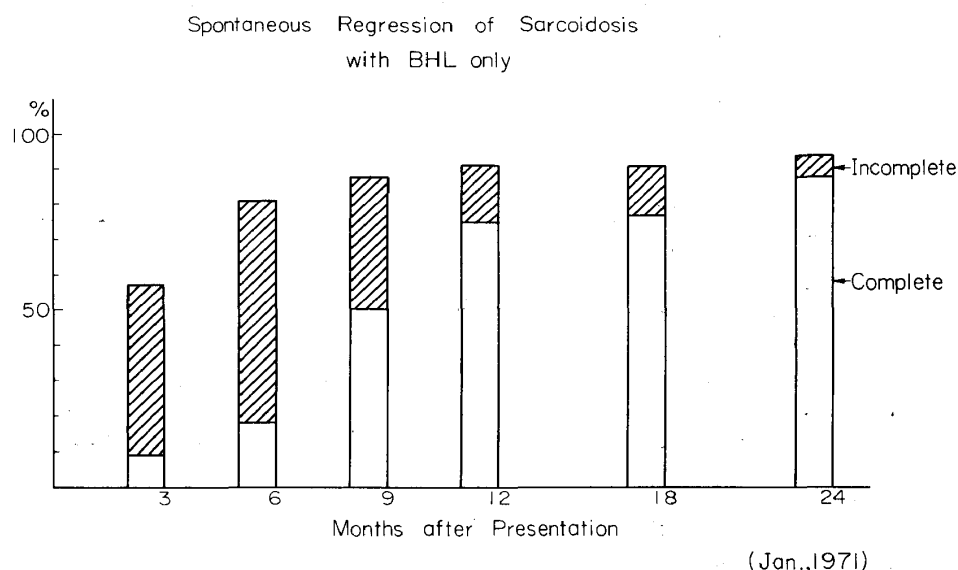


図1 Spontaneous Regression of Pulmonary Sarcoidosis with BHL only

表5 Natural Course of Sarcoidosis with BHL and Eye lesions

Roentgenographic Changes	Months after Presentation					
	3	6	9	12	18	24
Regression, apparently complete	1	1	1	1	1	2
Regression, marked but incomplete	2	3	3	5	5	4
Stationary	3	3	2	2	2	1
Progression	2	2	2	0	0	1
Total	8	9	8	8	8	8
Appearance of Lung Infiltration	0	1	0	0	0	0

(Jan., 1971)

しない症例では、肺門のみの症例よりやや遅れる傾向はあるが2年以内に陰影は消失した。従って1,2に該当する症例では積極的なステロイド剤投与の必要性は少ない。

3. 眼病変を伴う症例では、肺門病変のみでも予後は不良であり積極的な加療が考えられねばならない。と言う成績である。

III. サルコイドーシスの治療薬剤

サルコイドーシスの治療を目的として用いられた薬剤を歴史的にみると表6に示す様に Vitamin D にはじまり免疫抑制剤に至る主なものは七種類である⁴⁾。これらの薬剤の用いられた根拠は二つに大別される。即ち、

1. 原因療法：サルコイドーシスの原因と推定される立場から用いられた薬剤で、抗結核剤が結核説の立場から用いられた如くである。

2. 臨床像の類似性から用いられた薬剤：サ

表6 Trials of Therapeutic Agents in Sarcoidosis

1. Vitamin D
2. Radiotherapy
3. Antituberculous Drugs
4. Corticosteroids and Corticotrophin
5. Antimalarial Drugs (Chloroquine)
6. Antiinflammatory Agents except Steroids
7. Immunosuppressive Agents

ルコイドーシスに類似する疾病に有効であった薬剤を用いようとするもので大部分の薬剤はこの範ちゅうに含まれる。

これらの薬剤の有効性に関しては、1～3はまず否定されて居り、5～7は試用の段階であり評価は定っていない。一応有効であることが認められているのは副腎皮質ホルモン剤のみである。

IV. 副腎皮質ホルモン剤とサルコイドーシス

(1) 使用の歴史

サルコイドーシスに副腎皮質ホルモン剤が用いられたのは明確な動機があつてのことではないようである。1949年 Hench, Kendall によって関節リウマチにおける本剤の輝しい効果が発見された当時、原因不明な疾患には何にでも用いてみようという風潮の内に、Thorn, Olson が1950年、サルコイドーシスにおける有効性を報告したのに始まるとされている⁴⁾。

(2) 自験例における使用成績 (表7, 8, 9)

肺門だけの病変には表に示す如く、非常に有効であり再燃も少ない。しかし先にも述べた如

表7 Effect of Steroid Treatment (Small Dosis)

Lesions	No. of Cases	BHL		Lung Infiltration	
		Improved	Unchanged	Improved	Unchanged
BHL	11	7	4	—	—
BHL+E	10	4	6	—	—
BHL+P	9	7	2	7	2
BHL+P+E	7	4	3	2	5
P	1	—	—	1	0

(Jan., 1971)

表8 Effect of Steroid Treatment (Large Dosis)

Lesions	No. of Cases	BHL		Lung Infiltration	
		Improved	Unchanged	Improved	Unchanged
BHL	8	8	0	—	—
BHL+E	6	4	2	—	—
BHL+P	3	2	1	2	1
BHL+P+E	4	4	0	4	0
P	1	—	—	1	0
P+E	2	—	—	2	0

(Jan., 1971)

表9 Relapse after Withdrawal

BHL	0/15
BHL+E	1/8
BHL+P	3/9
BHL+P+E	4/5
P	0/1
P+E	1/2

(Jan., 1971)

くこれらの症例は大部分が自然治癒を示す症例であることを考えると直ちに副腎皮質ホルモン剤の本症に対する有効性を示す資料とはなり得ない。その他の症例、即ち眼病変を伴う症例では、ステロイド剤の投与が、一時期には有効であっても中止すると再燃する症例がかなり多いことが指摘される。

表に示す少量投与とは Betamethasone 2mg より開始し3ヶ月程度で中止した症例であるが、この場合再燃が極めて多くあった経験から、現在私共は Betamethasone 4mg 或いは Paramethasone 12mg より開始し、副作用を監視しつつ出来るだけ長期間（1～2ヶ月）初回量を投与し、陰影が消失しても尚総計6ヶ月位に亘って投与する大量投与を原則としている”。私共のステロイド使用成績の詳細は他誌に公表される予定である⁹⁾が、観察期間が大部分1～2年と短期間であり、長期間に亘って使用した場合のステロイドの功罪は后日に待たねばならない。

(3) 副腎皮質ホルモン剤の作用機序

本剤のサルコイドーシスに対する作用機序の詳細は、今日の段階では不明である。予想され

る作用機序としては、

1. 抗炎症作用
2. 抗肉芽形成作用
3. 免疫抑制作用

に大別されよう。

1, に関しては非ステロイド系の抗炎症剤 Oxyphenbutazone 或いは V K₁ の単独投与では、少数例ではあるが自験例では全く効果の認められなかったことから主たる機序とは考え難い。又、

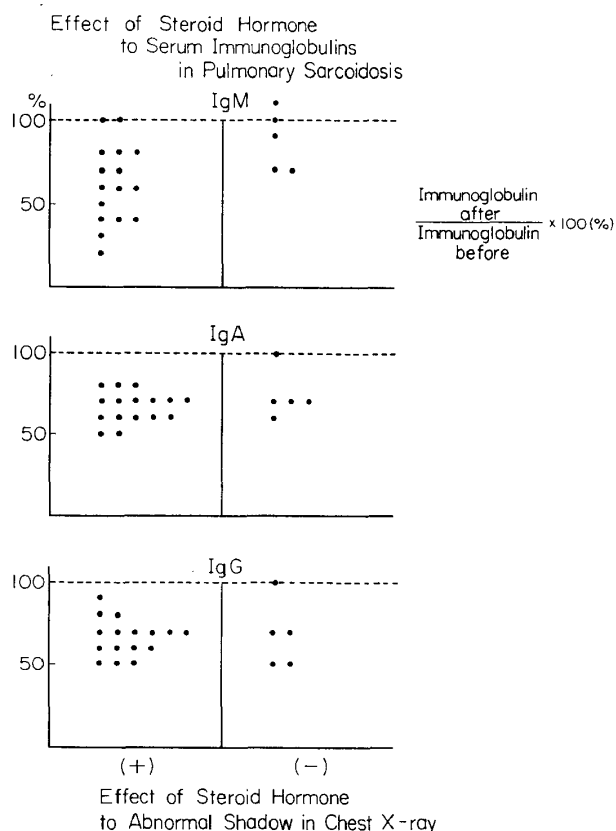


図2

3, に関しても Imuran 等の免疫抑制剤が無効である事実, 或いは図 2 に示す様に, ステロイド剤投与後の血清免疫グロブリンの減少と本剤の効, 無効の間に関連性を認め難い成績等から, 1 と同様に主たる機序とは見做すことは出来ず, 結局

2, の抗肉芽形成作用であるが, 今日の段階ではその詳細は未知である。しかし, このような薬剤の投与経験を通じてサルコイドーシスの発症病理への一つの研究資料が得られることも期待されよう。

V. おわりに

昭和42年6月サルコイドーシス外来の開設と共に本格的にスタートした私共のサルコイドーシス研究は, 昨年の京大結核胸部疾患研究所講演会における“診断, 臨床所見”を中心とする報告に続いて今回“治療”の概略を報告することが出来たことに対して, 御協力頂いた諸兄に謝意を表したいと考えます。

サルコイドーシスは, 現在の日本では人口10万当り 0.5~1.0 であるが北欧では 50 と本邦の 100 倍にも及び, 生活様式の西欧化と共に今後本邦においても本症の著増が予想され得る。本症の大部分は予後良好とは言え 10% 内外は不良であり, 社会的にも無視するわけには行かない疾患となりつつある。今後の私共の研究目標としては, 今日迄に得られた臨床経験の上に立って更に進んで本症の実験的研究に着手することをまずとりあげたいものと考えてる。

追記: 本稿執筆中, The Swedish National Association against Heart and Chest Disease の御配慮により Stockholm Karolinska 病院胸部内科においてサルコイドーシスの臨床研究を行うことになり急拠出発せねばならぬ状況となったため, 自験臨床成績の詳細の記載は后日の報告に延期せざるを得なかったことを附記したい。

参 考 文 献

- 1) James, D.G.: The early diagnosis of sarcoidosis, Postgrad. Med. J., 34: 240-244, 1958.
- 2) 細田裕, 長田浩, 平賀洋明, 小高稔, 橋本勉: サルコイドーシスの予後を左右する因子, 肺と心, 18: 46~56, 昭46
- 3) サルコイドーシス研究協議会(代表北村包彦, 報告者三上理一郎): 本邦におけるサルコイドーシスの予後—1964年末までに発見された全国症例の追跡調査成績—第7回日本胸部疾患学会特別報告, 昭和42年10月, 新潟市, 日本胸部疾患学会雑誌 6: 104~113, 昭43
- 4) Scadding, J.G.: Sarcoidosis, Eyre & Spottiswoode, London, 1967
- 5) Sranborg, N.: The Therapy of Sarcoidosis, Proc. Third Int. Conf. Sarcoidosis, edited by Löfgren, S., pp295-296, Svenska Bokförlagt, Stockholm, 1964
- 6) 泉孝英, 森岡茂治, 木野稔也: 肺サルコイドーシスの自然経過, 日本胸部臨床, 30: 301~304, 昭46
- 7) 泉孝英: 肺サルコイドーシス, 石山俊次, 日野原重明, 渡辺良孝共編, 今日の治療指針1971, 178頁 医学書院, 昭46
- 8) 泉孝英: サルコイドーシスにおける副腎皮質ホルモンの使用成績, 日本内科学会雑誌発表予定。