

# MDC 遺伝子多型とサルコイドーシスの病態

山口 悦郎\* 周 艶秋

macrophage-derived chemokine (MDC) は、IL-4, IL-13 など刺激により、マクロファージや樹状細胞、ナイーブ T 細胞、気道上皮細胞などから産生されるケモカインで、単球や NK 細胞、T 細胞、特に Th2 細胞に対する遊走活性を示す。サルコイドーシスは、Th1 免疫応答が優位であると考えられているが、特定の病期や、特定の患者亜集団において、Th2 細胞が関与している可能性は否定できない。そこで MDC 遺伝子プロモーター領域の 3 つの一塩基多型 (SNP) についてサルコイドーシスの発症や病態との関連を検討した。その結果 -942 (G/A) のみがサルコイドーシスの発症と相関しており、特に発症年齢が 40 歳未満の患者でその傾向が強かった。その他の臨床指標や臨床経過とはいずれの SNP も有意な関連を示さなかった。-942 (G/A) は健常対照者、サルコイドーシス患者において、血清 MDC 濃度と相関しており、患者ではやはり発症年齢 40 歳未満で関連が強かった。-942 (G/A) の遺伝子型を揃えた比較において、サルコイドーシス患者の血清 MDC 濃度は健常者より高かった。対立遺伝子 -942 G のプロモーター活性は -942 A より高く、血清の蛋白濃度の結果と一致していた。サルコイドーシスにおける MDC 発現の亢進から、その発症病態における Th2 細胞の関与が示唆されるが、MDC 高発現群におけるサイトカインプロファイルなど、今後より詳細な検討を踏まえた解析が必要であろう。一方で MDC はサルコイドーシスにおいて、他のひとつの重要な効果細胞である単球・マクロファージ系細胞の集積に関与している可能性もある。また、-942 (G/A) と 40 歳未満での発症や、同年齢層の患者血清 MDC 濃度との相関などは、MDC と内分泌系の間に相互作用が存在することを示唆する。

## Gene polymorphisms of MDC and the pathogenesis of sarcoidosis

Etsuro Yamaguchi, and Yanqiu Zhou

*Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine,  
Aichi Medical University School of Medicine*

Macrophage-derived chemokine (MDC) is a chemokine produced by macrophages, dendritic cells, naïve T cells, and airway epithelial cells stimulated with IL-4 or IL-13. It is a chemoattractant for monocytes, NK cells, and T cells; especially for Th2 cells. Sarcoidosis is believed to have TH1-dominant immune phenomena, however, it is possible that Th2 cells are also involved in a certain clinical stage of the disease or in a subpopulation of patients. We thus investigated the relationship between three single nucleotide polymorphisms in the promoter of MDC gene and the occurrence or the pathogenesis of sarcoidosis. A SNP -942 (G/A) was solely associated with the development of sarcoidosis, specifically in those patients whose age at onset was less than 40 years. No SNP was associated with other clinical parameters and clinical course of sarcoidosis. Meanwhile, -942 (G/A) was associated with serum levels of MDC in both patients and controls. The association was stronger for patients whose age at onset was less than 40 years. Patients with sarcoidosis had higher serum levels of MDC than control subjects having the same genotype for -942 (G/A). The promoter activity of allele -942 G was higher than that of -942 A, which was consistent with the association between the SNP genotype and serum MDC levels. These observations suggest possible involvement of Th2 cells in sarcoidosis, however, more precise analysis on, for example, the cytokine profile in patients with high MDC expression will be needed. Meanwhile, it is likely that MDC has a role in the accumulation of monocyte/macrophage lineage cells which are the other important effector cells in sarcoidosis. Also, significant association between -942 (G/A) and the occurrence of sarcoidosis before 40 years of age at onset or serum MDC levels in such patients suggests the presence of a crosstalk between MDC and the endocrine system.

## 初めに

macrophage-derived chemokine (MDC) はヒト単球由来マクロファージの cDNA の無作為シーケンスにより発見されたケモカインである<sup>1)</sup>。IL-4, IL-13, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , LPS などの刺激により, マクロファージや樹状細胞, ナイーブ T 細胞, 気道上皮細胞などから産生される<sup>2,3)</sup>。受容体は CCR-4 で<sup>4)</sup>、それを発現した単球や NK 細胞, T 細胞のうち特に Th2 細胞に対する遊走活性を示す<sup>5,6)</sup>。これらの特徴から容易に推測されるように, これまでに Th2 免疫応答が主体であると考えられているアトピー性皮膚炎患者血清, 症状が持続している気管支喘息患者血漿や呼気濃縮液で MDC 濃度の上昇が観察されており<sup>7,8)</sup>、それらの疾患における役割が強く示唆されている。

一方サルコイドーシスは, 病理学的に類上皮細胞肉芽腫がその病変の主体であること, 気管支肺胞洗浄液中のマクロファージや T 細胞が IFN- $\gamma$  を産生すること<sup>9,10)</sup>、血清や気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IFN- $\gamma$  や IL-12 濃度が上昇していることより<sup>11,12)</sup>、Th1 免疫応答が優位であると考えられている。しかし, サルコイドーシスの肺胞 T 細胞由来クローンは, 末梢血 T 細胞由来クローンと同様に IL-4 を産生し<sup>13)</sup>、サルコイドーシス患者由来の II 型肺胞上皮細胞は, IL-4 と IFN- $\gamma$  双方の産生が亢進しているとの報告がある<sup>14)</sup>。また実験的肉芽腫形成モデルでは, 肉芽腫の退縮期に IL-4 が産生される<sup>15)</sup>。以上よりサルコイドーシスにおいても特定の病期や, 特定の患者亜集団において, Th2 細胞が関与している可能性は否定できない。

MDC 遺伝子は他のひとつの Th2 細胞遊走ケモカインである thymus and activation-regulated chemokine (TARC) と共に, 染色体 16q13 に位置する<sup>16)</sup>。そのプロモーター領域には, -942 (G/A), -721 (G/A), -469 (T/C) の 3 つの一塩基多型 (SNP) が存在する (図

1)。前述のような背景から, MDC が関与する亜集団の検索のためのひとつの手法として, 遺伝子多型の役割に興味をもたれる。そこで今回の研究においては, これら 3 つの多型についてサルコイドーシスの発症や病態との関連を検討した。

## 対 象

対象は 393 人の健常者と 204 名のサルコイドーシス患者である。健常者は健診受診者の中から, 呼吸器疾患の既往歴や現病を有しておらず, 何らかの治療を受けていない者を選別した。サルコイドーシスの診断は, 厚生労働省の特定疾患診断基準に基づいた。本研究は, 北海道大学医学研究科「医の倫理委員会」の承認を受けて実施した。

## 方 法

遺伝子多型は ARMS (amplification refractory mutation system) 法により同定した。サルコイドーシスと健常者間の多型頻度の差は  $\chi^2$  検定とロジスティック回帰分析にて, サルコイドーシスの臨床経過との関連は Cox 比例ハザードモデルにより検定した。サルコイドーシス患者血清の MDC 濃度は ELISA 法 (R & D 社) により測定し, MDC 濃度と多型との関係は Kruskal-Wallis 検定にて, 2 群間の差は Mann-Whitney *U* 検定によって検討した。MDC 遺伝子プロモーター活性は, プロモーター配列を PCR 増幅後, ホタルルシフェラーゼレポーターベクターである pGL3 basic vector (Promega) の複数クローニング部位に挿入し, ヒトの単球性白血病細胞株である THP-1 に移入した。同時に移入効率の対照として, ウミシイタケルシフェラーゼレポーターベクターである pRLTK vector も移入した。無刺激で 24 時間培養後に細胞内のルシ

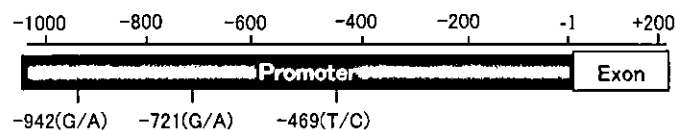


図 1 MDC 遺伝子の一塩基多型

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

表1 サルコイドーシス全員について年齢、性で補正したロジスティック回帰分析

多型	オッズ比	p 値
-469 (T/C)	0.96 (0.76-1.21)	0.74
-721 (G/A)	0.72 (0.56-1.28)	0.58
-942 (G/A)	0.72 (0.56-0.93)	0.01*

\* G に対する A の発症オッズ比

表2 発症年齢 40 歳未満のサルコイドーシス患者について年齢、性で補正したロジスティック回帰分析

多型	オッズ比	p 値
-469 (T/C)	0.95 (0.69-1.29)	0.73
-721 (G/A)	0.58 (0.58-1.33)	0.67
-942 (G/A)	0.58 (0.40-0.83)	0.003*

\* G に対する A の発症オッズ比

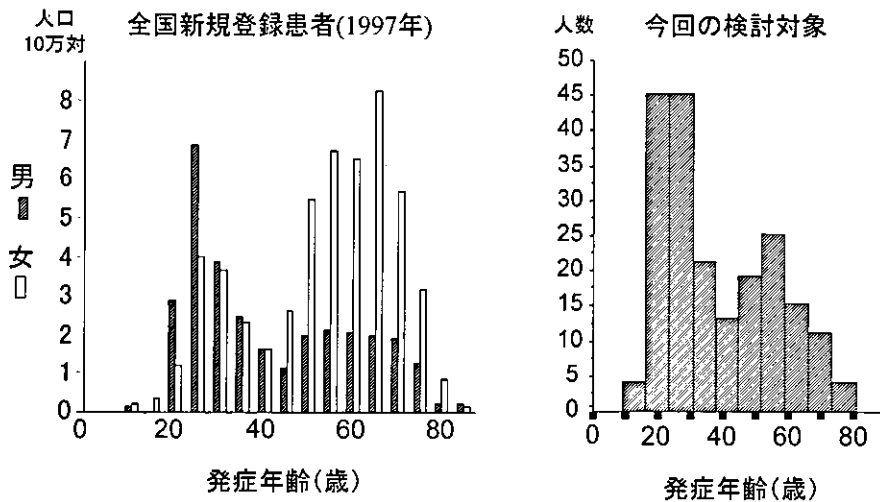


図2 サルコイドーシス患者発症年齢分布

フェラーゼ活性比を求め、プロモーター活性とした。

## 結 果

サルコイドーシスの発症に関して、 $\chi^2$  検定ではいずれの多型の遺伝子型もサルコイドーシスと健常者間に有意な分布差を認めなかった (結果非提示)。しかし、性別と、サルコイドーシスにおいてはその臨床象を調査した時点、健常者では遺伝子試料を入手した時点での年齢で補正したロジスティック回帰分析で、-942 (G/A) 多型のみがサルコイドーシスの発症と有意な関連を示した (表 1)。

ここで今回の患者集団の発症年齢分布をみると、図 2 に示すように明らかに 40 歳付近が最も少なく、そこを境に比較的若年発症群と中・壮年発症群に分かれている。この分布は、我国の 1997 年の特定疾患新規登録患者の年齢分布とよく類似しており (図 2)、全国的な傾向と考えられる。そこで発症年齢が 40 歳未満の患者について同様なロジスティック回帰分析を行った

ところ、より危険率の低い結果が得られ、-942 (G/A) 多型のサルコイドーシス発症に及ぼす影響は、比較的若年発症群で大きいことが判明した (表 2)。

-942 (G/A) 多型によるサルコイドーシス患者の背景分析では、発症年齢が遺伝子型 AA で高く、非喫煙者率が GA ないし AA で高かったが、その他に胸部 X 線写真による病期や罹患臓器数、血清 ACE 活性、呼吸機能とは有意な関連を認めなかった (データ非提示)。また臨床経過と各多型との関連も検討したが、有意な相関は認められなかった (データ非提示)。

次に患者と健常対照者のうち、血清が得られた一部の被験者において、血清 MDC 濃度と多型との相関を検討した。その結果、両群とも全体として -942 (G/A) と有意な相関を示した。特にサルコイドーシス患者では、上記の年齢層で群分けすると、発症年齢 40 歳未満の群でのみ全体として有意な相関が認められた (図 3)。他の多型と血清 MDC 濃度との間には有意な相関を認めなかった。またサルコイドーシス患者では、全ての遺伝子型において同じ遺伝子型の健常者より血

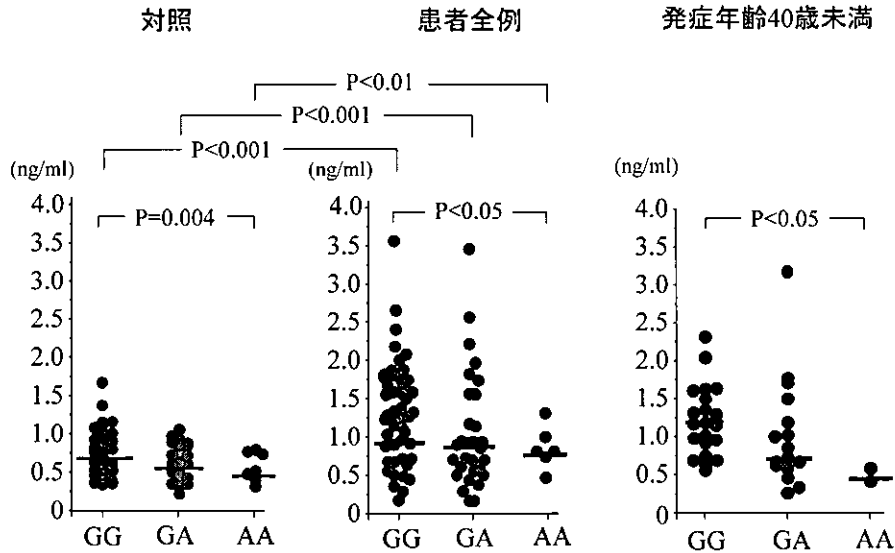


図3 MDC -942 (G/A) 多型と血清 MDC 濃度の関係

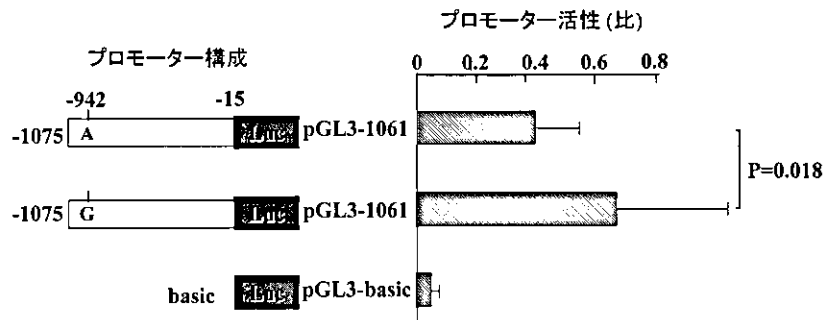


図4 MDC 遺伝子プロモーター活性

清 MDC 濃度が高かった (図 3)。

細胞株 THP-1 を用いたプロモーター活性は、-942 G が -942 A より一貫して高い活性を示し、対立遺伝子 G では MDC 遺伝子転写レベルがより高いことを示唆した (図 4)。この結果は、血清中 MDC 濃度が遺伝子型 GG, GA, AA の順に高い事実と符合していた。

## 考 案

今回の研究では、MDC 遺伝子多型の中で、プロモーター配列-942 の位置にある SNP とサルコイドーシス発症との相関が示唆された。特にその傾向は発症年齢 40 歳未満の患者においてより明確だった。発症に関与しているのは、血清 MDC 濃度が高い対立遺伝子 G の方であった。実際血清 MDC 濃度は、遺伝子型をそろえて比較した場合でも、患者群で有意に高く、MDC がサルコイドーシスの発症病態において何らかの役

割を果たしていることが推測される。MDC は Th2 細胞の遊走活性を有するが、今回の結果からサルコイドーシスの発症病態に Th2 が真に関与しているか否かは、より詳細な検討が必要であろう。すなわち MDC 高発現患者における BALF T 細胞のサイトカイン産生プロファイルや、受容体発現動向、血清 IgE 値など他の Th2 マーカーを総合的に検討し、Th1 より Th2 細胞が優位であるのか、あるいは両者が共存しているのが実態なのかを判断する必要がある。

一方、MDC は単球の遊走活性も有する。単球は肺胞マクロファージの前駆細胞であり、血流から肺胞へ移行する過程で、GM-CSF の作用によりマクロファージに分化する。一般にサルコイドーシスの BALF には、CD4+T 細胞が多数集積することがよく知られた事実である。しかし、実際には肺胞マクロファージの実数も増加しており、種々のモノカインの産生を通してサルコイドーシスの病態の一翼を担っている<sup>17,18)</sup>。また言うまでもなく類上皮細胞も単球か

ら分化した細胞である。したがってMDCは単球の遊走を促して、サルコイドーシスの発症ないし病変維持に関与している可能性が高い。今後BALF中の単球遊走活性がMDCに由来するの否かなどを検討する必要がある。

今回の検討では、発症に及ぼすMDC遺伝子多型の影響は、発症年齢が40歳未満患者においてより明確に観察された。同年齢層の女性の大部分は性周期があり、免疫系と内分泌系の相互作用の存在が推測される。実際にエストラジオールが、ある条件下でヒト単球由来未熟樹状細胞のMCP-1, MDC, TARCの産生を亢進させることが報告されている<sup>19)</sup>。MCP-1の発現もサルコイドーシスでは上昇しており<sup>20)</sup>、MDCとともに発症促進的に作用すると推測される。以上よりサルコイドーシスの発症病態は、年齢や性により異なった様相を呈し、そこに関与する遺伝子多型の寄与度も異なっていることが推測される。今後、そのような複雑な分子間相互作用を念頭に置いた患者亜集団での遺伝子多型の役割を検討する必要があると示唆される。

#### 参考文献

- 1) Godiska R, Chantry D, Raport CJ et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells, and natural killer cells. *J Exp Med* 1997; 185: 1595-1604.
- 2) Bonecchi R, Sozzani S, Stine JT et al. Divergent effects of interleukin-4 and interferon- $\gamma$  on macrophage-derived chemokine production: an amplification circuit of polarized T helper 2 responses. *Blood* 1998; 64: 2668-2671.
- 3) Rodenburg RJ, Brinkhuis RF, Peek R et al. Expression of macrophage-derived chemokine (MDC) mRNA in macrophages is enhanced by interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , and lipopolysaccharide. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 606-611.
- 4) Imai T, Chantry D, Raport CJ et al. Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1998; 273: 1764-1768.
- 5) Chantry D, DeMaggio AJ, Brammer H et al. Profile of human macrophage transcripts: insights into macrophage biology and identification of novel chemokines. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 49-54.
- 6) Imai T, Nagira M, Takagi S et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 1998; 16: 81-88.
- 7) Galli G, Chantry D, Annunziato F et al. Macrophage-derived chemokine production by activated human T cells in vitro and in vivo: preferential association with the production of type 2 cytokines. *Eur J Immunol* 2000; 30: 204-210.
- 8) Leung TF, Wong GW, Ko FW et al. Increased macrophage-derived chemokine in exhaled breath condensate and plasma from children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 786-791.
- 9) Robinson BW, McLemore TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1985; 75: 1488-1495.
- 10) Minshall EM, Tsiopoulos A, Yasrael Z et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034-2039.
- 11) Devergne O, Emilie D, Peuchmaur M et al. Production of cytokines in sarcoid lymph nodes: preferential expression of interleukin-1 beta and interferon- $\gamma$  genes. *Hum Pathol* 1992; 23: 317-323.
- 12) Moller DR, Forman JD, Liu MC et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-4960.
- 13) Garlepp MJ, Rose AH, Dench JE et al. Clonal analysis of lung and blood T cells in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1994; 49: 577-585.
- 14) Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon- $\gamma$  expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999; 187: 475-480.
- 15) Asano M, Kohanawa M, Minagawa T et al. Reciprocal action of interferon- $\gamma$  and interleukin-4

- promotes granulomatous inflammation induced by *Rhodococcus aurantiacus* in mice. *Immunology* 1996; 88: 394-399.
- 16) Nomiya H, Imai T, Kusuda J et al. Human chemokines fractalkine (SCYD1), MDC (SCYA22) and TARC (SCYA17) are clustered on chromosome 16q13. *Cytogenet Cell Genet* 1998; 81: 10-11.
- 17) Yamaguchi E, Okazaki N, Tsuneta Y et al. Interleukins in pulmonary sarcoidosis. Dissociative correlations of lung interleukins 1 and 2 with the intensity of alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 645-651.
- 18) Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J et al. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42.
- 19) Bengtsson AK, Ryan EJ, Giordano D et al.  $17\beta$ -estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expression in human monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2004; 104: 1404-1410.
- 20) Car BD, Meloni F, Luisetti M et al. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655-659.

# サルコイドーシス診断基準改訂に関するアンケート調査 (1)

## —— 専門医に対するアンケート調査結果 ——

杉崎 勝教<sup>1\*</sup> 折津 愈<sup>2\*</sup>

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サルコイドーシスの診断基準の改訂が進められている。今回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の専門医に対してアンケート調査を行い、現在用いられているサルコイドーシスの問題点について質問した。その結果 83% の専門医が問題があるとした。また胸部画像所見を診断基準で重視するべきであるとする意見が多かった。

### **The study using questionnaire for revising the Japanese criteria of sarcoidosis (1)**

#### **—— The summary of answers for revising the Japanese diagnostic criteria of sarcoidosis ——**

Katsunori Sugisaki<sup>1</sup>, and Masaru Oritu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department on Internal Medicine, National Nishibeppu Hospital*

<sup>2</sup>*Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center*

We are trying to revise the diagnostic criteria of sarcoidosis in Japan by the member of Japan Society of Sarcoidosis and Other granulomatous Disorders and Research Project 'Diffuse Lung Diseases' supported by the Ministry of Public Welfare and Labor. This time, we tried to obtain the opinions to revise the Japanese diagnostic criteria from the member of Japan Society of Sarcoidosis and Other granulomatous Disorders using the questionnaire. 83% of them told some problems in the present diagnostic criteria, and mostly pointed the importance of radiological findings for the diagnostic criteria.

## はじめに

現在わが国で使用されているサルコイドーシス(以下サ症)の診断基準は1982年に厚生省びまん性肺疾患調査研究班により制定され1992年に一部改訂されたものである<sup>1)</sup>。今回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が中心となり現在の診断基準について見直しを行うこととなった。まずサ症学会の評議員を中心に現在の診断基準に対する考え方についてアンケート調査により質問をおこなった。

## 1. 現在の診断基準に対する考え方についてアンケート調査の結果

回答者は35名で内訳は呼吸器科26名、眼科6名、循環器科3名、皮膚科1名であった。まず現在の診断基準について問題があるかどうかとの質問に対し、問題ありとした者が29名(83%)、なしとした者が6名(17%)であった。以下各質問項目ごとに意見として多かったものをあげた。

## 2. 全体的な問題について

- 1) 肺サ症の診断を別に設けて明確化すべきである 6名
- 2) 各臓器別診断基準をもっと明確化するべきである 2名
- 3) 全身症状発症群 (Loefgren syndrome) を追加する 2名
- 4) 基本診断基準の整備。自覚症状、身体・検査、組織所見にはっきり分ける 2名
- 5) 病理診断をもっと重要視するべきだ 1名
- 6) 臓器別診断基準と基本項目診断基準の両者をみたくする必要あり 1名
- 7) 基本診断基準は参考にして臓器別診断基準の組み合わせで診断 1名

## 3. 検査項目について

- 1) γグロブリンは不要または要検討 7名
- 2) リゾチーム等保険収載のない項目は不相当 5名
- 3) sIL-2Rを入れる 4名
- 4) 検査所見は診断の補助的なものとして取り扱う

2名

- 5) 陰性所見の記載を義務づける 2名
- 6) BAL CD4/8比をもっと重視する 2名
- 7) γグロブリンは必要 1名
- 8) Th1 サイトカインをいれる 1名

## 4. 診断基準について

- 1) 特徴的なX線所見またはBHL, CT/HRCT所見を診断基準に加える 18名
- 2) 心エコー所見の整備が必要、または記載の義務化 2名
- 3) 3項目を2項目へ 1名

## 5. 臓器別診断基準について

- 1) (心, 眼) サ症疑い群, 不全群が必要 4名
- 2) (心, 眼) サ症疑い群は不要 2名
- 3) 虹彩結節, 隅角結節が必要 1名
- 4) 前部ぶどう膜炎を肉芽腫性ぶどう膜炎とする 1名
- 5) 眼の組織所見をもっと活用すべき 1名
- 6) 心サ症の臨床診断群の見直し必要 1名

## まとめと考案

現在臨床現場でサルコイドーシス患者の診療に当たっている回答者の83%の方が現在の診断基準に問題があるとした。その理由として1) 特徴的な胸部画像所見をもっと基本的な診断基準に取り入れるべきである、2) 検査項目ではγグロブリンの陽性率が低い、3) リゾチームが保険適応がなく検査項目として使用しづらいとの意見があった。また眼サ症の場合、眼所見では極めてサ症が考えやすい症例でも検査項目の段階で臨床診断から落ちてしまう場合が存在すること、心サ症についてはその診断が難しくまた不可逆的な変化が多いことや進行した場合治療が難しいことなども含め疑い群を設けてもよいとの意見があった。これらの点を考えると検査項目で臨床診断がなされる場合、BHLなどの特徴的な画像所見を検査項目に加えることが考慮された。

最後にアンケート調査にご協力頂きました先生方に深謝致します。

<sup>1</sup> 独立行政法人国立病院機構西別府病院内科

<sup>2</sup> 日赤医療センター呼吸器内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者



参考文献

- 1) サルコイドーシスの診断基準，厚生省特定疾患  
“びまん性肺疾患調査研究班”，1989.

# サルコイドーシス診断基準改訂に関するアンケート調査 (2) —— 最近のサルコイドーシス症例における各種臨床指標 の全国集計結果 ——

杉崎 勝教<sup>1\*</sup> 折津 愈<sup>2\*</sup>

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サルコイドーシスの診断基準の改訂が進められているが今回その基礎資料として最近のサルコイドーシス症例を各専門施設から集積し検査所見を中心のその実態について検討した。

その結果血清アンギオテンシン変換酵素の陽性率が以前に比べ低下していた。また BHL は 78.4% の症例に認められ有用な診断の指標と考えられた。

## **The study using questionnaire for revising the Japanese diagnostic criteria of sarcoidosis (2) —— The results of clinical data in new sarcoidosis patients in Japan ——**

Katsunori Sugisaki<sup>1</sup>, and Masaru Oritu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department on Internal Medicine, National Nishibeppu Hospital*

<sup>2</sup>*Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center*

We are trying to revise the diagnostic criteria of sarcoidosis in Japan by the member of Japan Society of Sarcoidosis and Other granulomatous Disorders and Research Project 'Diffuse Lung Diseases' supported by the Ministry of Public Welfare and Labor. This time, we accumulated the clinical data of new 302 sarcoidosis patients focusing on the laboratory and radiological data. The results showed the positive rate of serum angiotensin converting enzyme was decreased compared with previous study. The BHL was found in 78.4% of patients, which means BHL is a valuable marker for the diagnosis.

## はじめに

1994年第8回全国集計調査<sup>1)</sup>以後サルコイドーシスに関する全国集計検査はおこなわれていない。今回全国の専門施設から最近のサルコイドーシス症例を収集し特に検査項目の陽性率を中心に検討し、前回調査と比較した。

## 対象と結果

全国28施設(呼吸器科21, 眼科5, 循環器科1, 皮膚科1)で最近1年間に経験したサルコイドーシスの新患症例数302症例(性別: 男112名, 女190名, 平均年齢: 48.3±17.4歳)について検討した。

## 1) 性・年齢別発生頻度(図1)

性・年齢別発生頻度では図1に示したように前回調査の分布と大きな相違はなく男女とも若年と中高年の2つのピークをもつ。女性では50台から60台にかけての中高年をピークに20台から60台まで比較的均一に分布するのに対し、男性では20台に大きなピークがきて男女間で明らかな相違がある。

## 2) 診断根拠

現在用いられているサルコイドーシスの診断基準<sup>2)</sup>では組織診断群と臨床診断群があり、組織診断の難し

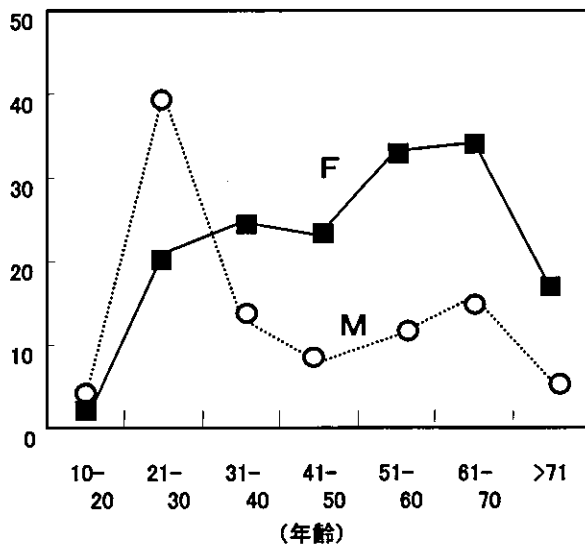


図1 性・年齢別発生頻度

<sup>1</sup> 独立行政法人国立病院機構西別府病院内科

<sup>2</sup> 日赤医療センター呼吸器内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

い眼サ症、神経サ症などで臨床診断がなされることも多い。今回の調査では組織診断群は224例で74%、臨床診断群は78例で26%であった。また組織診断群の組織検査の内訳としてはTBLBが57%、皮膚が21%、リンパ節が7%、肺が2%、その他が13%であった。

## 3) 発見動機・発見時症状

症状発見例が218例で73.4%、検診発見例が79例で26.6%であった。症状の内訳は眼症状が212例中114例(66%)、呼吸器症状が41例(19%)、その他が64例(30%)であった。

## 4) 検査所見

## (1) 胸部画像所見

胸部X線所見上BHLが認められた(stage1-2)のは282例中221例、78.4%であった。また胸部X線上肺野病変の認められた症例(stage2-4)は128例で57.7%であった。胸部CT/HRCT画像では記載のあった234例中肺門・縦隔リンパ節腫大が175例(74.8%)と最も多く、粒状影97例(41.5%)、斑状影22例(9.4%)、気管血管周囲の肥厚17例(7.3%)などであった。

## (2) ツベルクリン反応

247例中陰性だったのは193例(78.1%)であった。この値は前回の76.4%に比べ変化がないが、正常対照の若年群ではツベルクリン検査の陰性率が20%程度となっているとの報告もあり<sup>3)</sup>、若年者ではこの項目の診断特異度が低下していることが予想される。

## (3) 血清アンギオテンシン変換酵素(S-ACE)

初診時各施設での正常範囲をこえて増加していた症例は296例中147例(49.7%)であった。前回調査の60.8%に比べ明らかに増加症例の割合が低下していた。この原因については不明であるが、もう少し大きな母集団を用いて再検定する必要がある。

## (4) 他の検査

その他の検査所見を含め、一括して表1に検査件数と有所見率を示した。

## まとめと考案

今回最新の患者データを用いてサルコイドーシスの診断に関連した諸項目についてその実態を検討した。また第8回の全国集計結果の結果と比較した。その結果最も特異度が高く、ほとんどの症例で検討されていたS-ACEの陽性率が低下していた。また最も陽

表 1. サルコイドーシス 302 例における検査所見の有所見率

S-ACE	49.7 %	296 症例
ツ反	78.1 %	247 症例
<sup>67</sup> Ga シンチグラフィー	96.0 %	175 症例
BAL リンパ球比率	69.4 %	196 症例
BAL CD4/8 比	69.2 %	201 症例
リゾチーム	62.8 %	180 症例
γグロブリン	25.1 %	211 症例

性率の高い <sup>67</sup>Ga シンチグラフィーは最も施行頻度が低かった。さらに保険適応のないリゾチームも施行頻度が低かった。従って組織所見が得られなかった場合現在の検査所見による臨床診断では特異度の高い眼所見を持つ症例などが脱落する可能性が考えられた。胸部 X 線における BHL は 78.4% の症例で認められさ

らに胸部 CT を併用することで診断度が高まることが予想される。したがってこの所見を診断基準に加える必要があろう。

最後に症例を御提供いただきました各施設の先生方に深謝致します。

#### 参考文献

- 1) 平賀洋明: 第 8 回全国サルコイドーシス実態調査成績。日本サルコイドーシス学会雑誌 1994; 13: 3-8.
- 2) サルコイドーシスの診断基準, 厚生省特定疾患“びまん性肺疾患調査研究班”, 1989.
- 3) 船田 久, 安部吉孝: 医薬系大学職員に対する二段階ツベルクリン反応検査と BCG 接種。結核 2001; 563-569.

# サルコイドーシスに対する抗菌薬使用経験 (全国アンケート調査より)

折津 愈\*

わが国におけるサルコイドーシスの病因に関する研究の結果、Propionibacterium acnesが起因物質であるという説が強くなってきている。この視点から、サルコイドーシスの治療に関して抗菌薬の効果の検討が注目されている。しかし抗菌剤の種類、投与量、投与期間、有効性の判定など多くの問題をかかえている。

そこで今回全国アンケート調査により、サルコイドーシスに対する抗菌剤使用例を集積し、その有効性や副作用を中心に検討した。その結果、抗菌剤使用例は87例であり、有効は36例(42.9%)、無効48例(57.1%)であった。一方、副作用も24例(28.6%)にみられた。今後有効例をさらに検討し、慎重な抗菌剤による治療計画を立てる必要がある。

## Antibiotics Therapy in Sarcoidosis (From the Summary of the Questionnaire send to 60 hospitals in Japan)

Masaru Oritsu

*The Department of Respiratory Medicine  
Japanese Red Cross Medical Center*

In consequence of the study as to the cause of sarcoidosis, the theory that Propionibacterium acnes is the etiologic material is becoming strong. From the View of this point, the effects of antibiotics therapy in sarcoidosis are investigated And watched with keen interest. But we have many subjects to be made clear, type Of medicine, period prescribed medicine, the judgement of effectiveness and so on.

Then according to the investigation by the questionnaire performed, we assembled The sarcoidosis cases treated by antibiotics and analysed the effectiveness, side effects etc. 87 cases were prescribed antibiotics, 36 cases (42.9%) were effective and 48 Cases (57.1%) were ineffective. On the other hand, 24 cases (28.6%) had side effects.

It needs to investigate these cases in full to establish the prudential plan of treatment by antibiotics for sarcoidosis.

## はじめに

わが国におけるサルコイドーシス（以下サ症）の起因物質に関する研究の歴史は、1973年厚生省難病研究班により計画された細菌学を中心とした研究にはじまる。その主たる研究はサ症の生検罹患リンパ節の組織懸濁液を培養し、すべての細菌類、ウィルス類、真菌類の検討がなされた。その結果、*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) が高頻度に分離され注目された。その後免疫病理学的手法を用い、*P. acnes* 菌体成分が類上皮肉芽腫内に存在し、さらにリンパ球を主とする免疫細胞が感作されているという治見から、わが国においては *P. acnes* がサ症の起因物質であるという説が強くなってきている。

この視点にたち、サ症の治療に関して、*P. acnes* に対する抗菌薬の使用による有効性を検討することが極めて重要な課題となってきている。しかし抗菌剤の種類、投与量、有効性の判定など多くの問題をかかえていることも事実である。

そこで今回全国アンケート調査により、過去サ症の治療目的に使われた抗菌薬の使用経験を検討し、今後の問題点を抽出することとした。

## 方 法

サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会評議員の施設(82施設)にアンケートを依頼し、1次アンケートとして、サ症に対しての抗菌薬使用の有無を調査し、2次アンケートとして使用経験ある施設に、抗菌薬の種類、投与期間、効果、副作用を中心に調査した。

## 結 果

## 1. 1次アンケート

回答 66 施設 (回答率 80.5%)

サ症に抗菌薬を使用したことがある施設は 19 施設 (28.8%) で、使用経験のない施設は 47 施設 (71.2%) であった。使用したことがない施設に対して、機会があれば使用したいかの問いに対して、したいと思うが 25 施設 (53.2%) あり、抗菌薬投与に積極的な傾向がみら

れた。

## 2. 2次アンケート

抗菌薬を使用した経験がある 19 施設に、その内容についてアンケートを依頼した。

回答は 11 施設 (回答率 57.9%) で、抗菌薬投与された症例数は 84 例であった。治療対象となった症例は、病変が複数臓器にみとめられた症例が 54 例 (65.1%) と多く、単独臓器の場合は肺サ症、皮膚サ症が最も多くみられた (表 1)。抗菌薬を使用する前の薬剤使用歴は、有りが 42 例、無しが 39 例とほぼ同数で、使用されていた薬剤はステロイド剤が圧倒的に多かった (表 2)。抗菌薬の内容としては、ミノマイシンが 49 例 (59%) と最も多く、次にクラリスロマイシン 16 例 (19.3%) であった。その他 2 剤以上抗菌薬が併用されていた症例も少数例あった (表 3)。抗菌薬の投与量、投与期間に関しては、ミノマイシン 200 mg が最も多く、投与期間は様々で 1ヶ月以上、最長 18ヶ月と長期間の症例が多数みられた (表 4)。副作用に関しては 24 例 (28.6%) と高率にみられ、その内容は胃痛、皮疹など多彩であった (表 5)。最も注目すべきサ症に対する抗菌薬の効果については、有効例が 36 例 (42.9%) あり高率であった (表 6)。

## 3. 有効例の検討

有効であった 36 例の内容について検討したとこ

表 1 症例数 84 症例

対象サ症	
複数臓器	54 例 (65.1%)
単独臓器	29 例 (34.9%)
肺	11 例
皮膚	10 例
眼	4 例
筋	3 例
心	1 例

表 2 抗菌薬を使用する前の薬剤

無	39 例 (48.1%)
有	42 例 (51.9%)
ステロイド	31 例
メソトレキサート	9 例
イムラン	2 例

日赤医療センター 呼吸器内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

ろ、使用薬剤はミノマイシンが 23 例 (63.9%) であり (表 7)、使用量は 200 mg が 20 例 (55.6%) であった。使用期間は 7ヶ月から 18ヶ月が 21 例 (58.3%) であった。有効の内容に関しては表 8 に示すように自覚症状、肉眼的皮膚所見、胸部 X 線所見が多くみられた。また副作用に関しては 7 例 (19.4%) にみられ、内容は

皮疹、筋肉痛、嗅覚異常、食欲低下、足爪黒化などであった (表 9)。

考 察

今回の全国アンケート調査の結果サ症に対する抗菌薬の使用例 87 例が集計された。そのうち 36 例 (42.9%) と高率に有効性をみとめたことは注目すべきと考えられる。しかしその有効性の中に自覚症状の改善が含まれており、また本来自然軽快する可能性の高いサ症において、その有効性を厳格に判定することも必要となる。一方、副作用も 24 例 (28.6%) に認められたことは、今後注意深い計画が必要であることを示唆している。

一方、テトラサイクリン抗生物質自体による T 細胞の増殖抑制、活性酸素の産生抑制、肉芽腫の形成抑制作用なども報告されており、抗菌薬の作用が *P. acnes* に対する直接の有効性であるかの検討も今後重要な課題であろう。

表 3 抗菌薬の内容

ミノマイシン	49 例 (59.0%)
クラリスロマイシン	16 例 (19.3%)
アジスロマイシン	5 例 (6.0%)
ビブラマイシン	3 例 (3.6%)
リファンピシン	2 例 (2.4%)
ミノマイシン+クラリシッド	2 例 (2.4%)
クラビット	1 例 (1.2%)
バクタ	1 例 (1.2%)
ミノマイシン+シプロキササン	1 例 (1.2%)
ミノマイシン+温清飲	1 例 (1.2%)
クラリスロマイシン+プレドニン	1 例 (1.2%)
クラリス→ビブラマイシン→クラリス	1 例 (1.2%)

表 4 抗菌薬の使用量、使用期間

投与量	投与期間
ミノマイシン 200 mg 44 例	7ヶ月～12ヶ月 22 例
ミノマイシン 100 mg 5 例	4ヶ月～6ヶ月 20 例
クラリスロマイシン 200 mg 13 例	12ヶ月～18ヶ月 18 例
クラリスロマイシン 400 mg 3 例	2ヶ月～3ヶ月 11 例
アジスロマイシン 2錠×3日 2週ごと 5 例	2週間～1ヶ月 10 例
ビブラマイシン 200 mg 3 例	3日～13日 3 例
リファンピシン 450 mg 2 例	
クラリス→ビブラマイシン→クラリス 400 mg/200 mg/400 mg 1 例	
ミノマイシン+温清料 1 例	
クラリス+プレドニン 200 mg/30 g 1 例	

表 5 副作用

有 24 例 (28.6%)	無 60 例 (71.4%)
副作用の内容	
胃痛、皮疹、熱、めまい、腹痛、腕痛、筋痛、胃腸障害、食欲低下、足爪黒化、下痢、嗅覚異常、ふらつき、発汗など	

表 6 抗菌薬のサ症に対する効果

有 36 例 (42.9%)
無 48 例 (57.1%)

表7 有効例の抗菌薬

ミノマイシン	23例
アジスロマイシン	5例
ビブラマイシン	2例
クラリスロマイシン	1例
クラリス+プレドニン	1例
ミノマイシン+温清料	1例

表8 有効例の内容

自覚症状	14例
肉眼的皮膚所見	15例
胸部 X線所見	8例
ACEなどの血液所見	4例
その他眼病変, 関節痛の改善	

表9 副作用 (有効例)

無	29例 (80.6%)
有	7例 (19.4%)
	皮疹, 腕痛, 筋痛, 臭覚異常, 食欲低下, 足爪黒化

## まとめ

以上の結果からサ症に対する抗菌薬の有効性に関

する研究は、今後皮膚サ症を対象としてミノマイシンを使用し、検討することが当初の計画となると考えられる。最後にこのアンケートにご協力いただいた各施設の先生方に厚く御礼申し上げます。

## アンケート協力施設 (順不同)

札幌鉄道病院 日本医科大学 愛知医科大学 東北大学 近畿中央胸部疾患センター 市立熊本市市民病院 JR 東京総合病院 京都大学 結核予防会結核研究所 信州大学 関西医科大学 天神内科 大阪簡易保健センター 小林皮膚科クリニック 名古屋市立大学 横浜市立大学 東京通信病院 東邦大学 東京医科歯科大学 九州大学 大分大学 東京大学 国立国際医療センター研究部 藤田保健衛生大学 香川労災病院 長崎大学 岩手大学 札幌医科大学 熊本大学 岩手医科大学 済生会熊本病院 広島大学 北海道大学 結核予防会北海道支部 浜松医科大学 福井大学 独立行政法人国立病院機構西別府病院 杏林大学 熊本再春荘病院 シャープ八尾健康管理室 国立病院機構天竜病院 国立病院機構東京病院 呉共済病院 盛岡繋温泉病院 行田総合病院 千葉大学 自治医科大学 京都予防医学センター 順天堂大学 新潟大学 桐沢医院 名古屋大学 新別府病院 新潟県健康づくりスポーツ医科学センター 大道内科・呼吸器科クリニック 帝京大学 岡山大学 群星沖縄研修センター 東京地下鉄株式会社保健医療センター 日赤医療センター



# サ症患者におけるプロピオニバクテリアの細菌学的検討

渡邊 邦友<sup>1\*</sup> 田中香お里<sup>1</sup> 三嶋 廣繁<sup>1</sup> 森下 宗彦<sup>2</sup>

エバニノマイシン, メトロニダゾール, アジカナトリウム の 3 つの薬物を使用した選択力の強い選択培地を用いて, 消化管粘膜上におけるプロピオニバクテリアの生態学を検討した。その結果, サルコイドーシス患者の約 70% で, 下部消化管 (糞便) からプロピオニバクテリアが 10 cfu/g 以上に分離され, その菌数は最大 1,000 cfu/g であることが明らかになった。また健康人の唾液 (口腔) 中の 92.1% にプロピオニバクテリアが分離され, その菌数は最大 10,000 cfu/g であることが明らかになった。

## Density of Propionibacteria in feces from the patients with sarcoidosis and saliva from the healthy adults

Kunitomo Watanabe, Kaori Tanaka, Hiroshige Mikamo, and Munenori Morishita

*Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University  
Department of Internal Medicine, Aichi Medical University*

It is well known that Propionibacteria usually colonize on various skin sites in human adults with the density of 1.15~4.96 log per square centimeter. Although Propionibacteria are also colonized on mucosa, no information of population density in feces and saliva is available. The main reason would be lack of the appropriate selective media. We developed a novel selective agar medium with everninomycin, metronidazole and sodium azide as selective agents and investigated the density of Propionibacteria in feces and saliva. In this study, the density of Propionibacteria in feces from patients with sarcoidosis and saliva from healthy adults is 1.0~3.0 (positive rate 70%) and 1.0~5.0 (positive rate 92%) log per gram, respectively.

### 1. 研究目的

サルコイドーシスの患者の病巣から、高率に、プロピオニバクテリアが分離されることから、プロピオニバクテリアとサルコイドーシスとの関連性が示唆されている。

病巣から分離されるプロピオニバクテリアの侵入門戸として、皮膚または粘膜が考えられる。本菌の皮膚における分布は、100%、最高 10,000 cfu/cm<sup>2</sup> である。しかし、本菌が消化管の各部位でどのような分布をしているかの詳細は不明である。その詳細を明らかにすることを目的とした。

### 2. 研究方法

#### 1) 選択分離培地の作製

エバニノマイシン、メトロニダゾール、アジカナトリウム<sup>1)</sup>の3つの薬物を使用し、粘膜(糞便、唾液)からのプロピオニバクテリアの分離を可能にする選択力の強い選択培地を新規に考案した。

#### 2) 下部消化管(糞便)の解析

愛知医科大学内科(森下宗彦助教授)との共同研究を計画し、愛知県のサルコイドーシス患者44名(男11名、女33名)の糞便検体を収集した。

#### 3) 上部消化管(唾液)の解析

健康成人38名の唾液を収集した。

培地の選択性



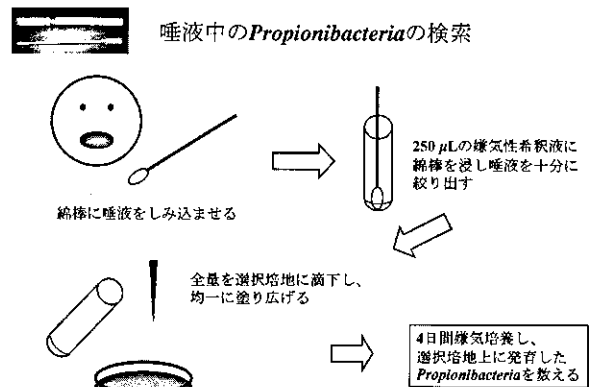
非選択培地

選択培地

### 3. 研究結果と考察

愛知医科大学受診サルコイドーシス患者44名の凍結糞便の解凍検体中から 10 cfu/g 以上に菌が検出された検体数は 33 検体で、培養陽性率は 68.2% であった。そして、44 検体中凍結前に培養を行うことができた 24 例中の培養陽性検体数は 16 例で、培養陽性率は 66.7% であった。凍結前の培養結果と凍結後のプロピオニバクテリアの分離率に大きな差異を認めなかった。凍結による顕著な菌数の変化がなかった。工藤班の協力を得て、全国的レベルで過去に実施し報告したサルコイドーシス患者由来の凍結糞便 65 検体で、10 cfu/g 以上に菌が検出された検体数は 25 検体(陽性率 38.5%) であったが、今回の培養陽性率はそれよりも優位に高い結果であった。また、給食部に勤める健康人由来の凍結検体 70 検体中 10 cfu/g 以上に菌が検出された検体数は 29 検体(陽性率 41.4%) であったが、それよりも優位に高い結果であった。

健康成人の唾液 38 検体で 10 cfu/g 以上にプロピオニバクテリアが検出された検体数は 34 検体(陽性率 92.1%) であった。



サ症患者の糞便における *Propionibacteria* の検索

- ・ 対象検体数 44
- ・ 菌検出率 68%
- ・ 平均菌量 165.7 cfu/g

検出菌量 (cfu / g)	(検体数)	(%)
< 10	14	31.8
10~99	19	43.2
100~999	11	24.9
1,000≤	0	0

<sup>1)</sup> 岐阜大学生命科学総合実験センター

<sup>2)</sup> 愛知医科大学呼吸器アレルギー内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

健康成人における唾液中の *Propionibacteria* の検索

対象：19~25才の健康成人 38人 菌検出率：92.1%

平均菌量：618.4 cfu/g

検出菌量 (cfu/g)	(検体数)	(%)
< 10	4	10.5
10~99	12	31.6
100~999	18	47.4
1,000≤	4	10.5

#### 4. 評価

##### 1) 達成度

サルコイドーシス患者の糞便中のプロピオニバクテリアの生態学を明らかにした。また、健康人の唾液中の本菌の生態学を明らかにした。これまで収集が困難であった糞便および唾液由来のプロピオニバクテリアの菌株を、今後の研究のために凍結保存した。

##### 2) 研究成果の学術的、国際的、社会的意義

皮膚における分布については詳細な資料があるにもかかわらず、粘膜におけるプロピオニバクテリアの分布の詳細な検討成績はない。その理由は、それを可能にする選択培地がなかったためと考えた。糞便唾液中にこの程度の菌数でしか存在しないプロピオニバクテリアの定量は分子生物学的手法でも不可能である。本研究では、選択性の強力な選択培地を作製、使用し、下部消化管および口腔内の本菌の分布を世界で初めて明らかにすることができた。ここに学術的意味がある。この情報は難病に指定されているサルコイドーシスと本菌の関連を追及していく上で必要不可欠の情報であった。

##### 3) 今後の展望について

研究分担者の一人江石らは、サルコイドーシスとプロピオニバクテリアとの関係は過敏症反応であり、その組織内での排除がうまく行われないこと、組織内での増殖が症状の再燃と関係しているとの仮説を立てている。さらに、本菌の株の中に細胞侵入性を有するものがあること、また本菌が体内で L-form として存在することを示唆する所見を形態学的に確認しているから、今後江石らとの関係を密にして、この菌の病原性について、免疫学的な面、特に炎症性サイトカインの面から検討し、サルコイドーシスの病態との関係の解析へと進む予定である。

##### 4) 研究内容の効率性について

平成 16 年度中に、江石らとの情報交換、技術交換を行った。今後の展望に記した研究内容は、平成 17 年度 1 年間をめどに実施する予定である。

#### 5. 結論

サルコイドーシス患者の約 70% で、下部消化管 (糞便) からプロピオニバクテリアが 10 cfu/g 以上に分離され、その菌数は、最大 1,000 cfu/g である。

健康人の唾液中の 92.1% にプロピオニバクテリアが分離され、その菌数は最大 10,000 cfu/g である。

#### 6. 研究発表

サルコイドーシス患者におけるプロピオニバクテリアの腸管内保有率に関する検討  
(第 47 回日本感染症学会中日本地方支部総会 和歌山 (10/23/2004))

# 肺サルコイドーシスにおける HRCT 所見 (長期経時変化) と肺機能に関する研究

審良 正則<sup>1,2</sup> 小塚 健倫<sup>2</sup> 井上 義一<sup>1\*</sup> 坂谷 光則<sup>3</sup>

長期間観察可能であったサルコイドーシス患者の高分解能 CT (HRCT) 所見と肺機能を比較し初期 CT 像から予後予測が可能かどうか検討した。対象は肺サルコイドーシス患者 40 例 (男性 20 例, 女性 20 例)。平均 7.4 年間経過観察を行った。HRCT 所見は predominant nodular (n=18), multiple large nodular pattern (n=8) を認めた患者は長期観察で陰影が消失あるいは軽快した。Conglomeration (n=5) は縮小したものの bronchial distortion を認めた。Conglomeration の縮小は FEV<sub>1.0</sub> の減少と関係していた (FVC は軽快)。Ground-glass opacity (n=5) と consolidation (n=3) は honeycombing へ進展し、それに伴い %FVC は減少した。初期 HRCT で ground-glass opacity と consolidation を優位に認める患者では呼吸不全に至る可能性があり 予後は良好とは言えない。初期の HRCT 所見は予後予測に有用と考えられた。

## Long-term follow-up CT and functional evaluations in patients with pulmonary sarcoidosis

Masanori Akira, Takenori Kozuka, Yoshikazu Inoue, and Mitsunori Sakatani

*National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan*

In order to determine how the pattern and extent of disease changed over time on serial HRCT scans in pulmonary sarcoidosis and to identify CT findings that might be helpful in predicting the prognosis of the disease, we evaluated the initial and last HRCT findings and the pulmonary function tests from 40 patients (20 male and 20 female) with pulmonary sarcoidosis. The mean follow up period was 7.4 years (range 3-18). Parenchymal abnormalities in most patients with predominant nodular (n=18) and multiple large nodular pattern (n=8) disappeared or decreased on the long-term follow-up CT. Conglomeration (n=5) was shrinkage and evolved into bronchial distortion. The shrinkage of conglomeration has a decline of FEV<sub>1.0</sub>, in spite of an improvement of FVC. Ground-glass opacity (n=5) and consolidation (n=3) evolved into honeycombing. The evolution of ground-glass opacity and consolidation into honeycombing had a decline of FVC, although the parenchymal abnormalities became smaller in extent. We concluded that the patients with predominant ground-glass opacity and consolidation on the initial CT had a worse prognosis and are susceptible to developing severe respiratory insufficiency. The predominant HRCT patterns on the initial CT may be helpful in predicting the outcome of patients with sarcoidosis.