

## 目 的

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) の経過中に生じる急性増悪 (acute exacerbation: 以下 AEX)<sup>1-3)</sup> は、治療抵抗性の予後不良の病態であり、IPF の重要な死亡原因のひとつである。この AEX の病態においては除外診断が重要であり、病理学的には IPF の病理像である UIP を背景に新たな病変としてびまん性肺泡障害 (以下 DAD) を生じる。また近年他病変でも AEX の病態が認識<sup>4)</sup> されてきている。しかし AEX の臨床像を多数例での検討はないため、WEB 登録による後ろ向き症例登録を行い、その臨床像および予後について明らかにする。

## 対象と方法

全国呼吸器専門施設 37 施設にたいして特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) の AEX にたいする後ろ向き調査を WEB 登録<sup>5)</sup> にて 2005 年 11 月から 2006 年 12 月 31 日にかけて行った。対象症例は急性増悪の診断基準<sup>6)</sup> の項目を満たす症例とし、倫理的な問題は各施設の倫理委員会で承認を得た上で図 1, 2 に示す内容で WEB 登録を行った。登録を行った各症例については 2007 年 1 月 11 日に事前検討委員会を設置して、除外症例の検討を行った上で最終登録とした。

## 結 果

症例登録施設は 37 施設中 23 施設 (表 1) であり、登録症例は 296 例であった。疾患の内訳 (表 2) としては IPF/UIP 266 例、NSIP 15 例、COP 1 例、AIP 7 例、不明 7 例であった。このうち除外症例を除いた

IPF/UIP 238 例、NSIP 14 例、COP 1 例、AIP 7 例、不明 6 例、合計 266 を採用症例とした。今回は IPF/UIP 症例の AEX を検討するため NSIP, COP, AIP の症例を除いた 244 例 (男性 195 例、女性 48 例、不明 1 例) で行った。IPF 発症年齢は 30-39 歳 1 例、40-49 歳 13 例、50-59 歳 42 例、60-69 歳 94 例、70-79 歳 74 例、80-89 歳 20 例であった。外科的肺生検については施行例 44 例 (18.0%)、未施行例 193 例 (79.1%)、不明 7 例 (2.9%) であった。IPF 診断から AEX 発症までの期間は 1ヶ月未満 26 例 (10.7%)、1-2ヶ月 24 例 (9.8%)、3-5ヶ月 15 例 (6.1%)、6-11ヶ月 22 例 (9.0%)、1-2年 81 例 (33.2%)、3-4年 37 例 (15.2%)、5-9年 29 例 (11.9%)、10年以上 9 例 (3.7%)、不明 1 例 (0.4%) であった。最終経過観察時点での予後については生存 33 例 (13.5%)、死亡 211 例 (86.5%) であった。急性増悪の発症原因としては図 3 に示すように原因不明 136 例 (55.7%)、感冒様症状 91 例 (37.3%)、ステロイド減量中 6 例 (2.5%)、気胸 5 例 (2.0%)、BAL, TBLB 3 例 (1.2%)、VATS 以外の手術 2 例 (0.8%)、VATS 1 例 (0.4%) であった。治療についてはステロイド使用症例が 242 例 (99.2%) であり、このうちパルス療法は 228 例 (94.2%) で施行されていた。パルス療法時の 1 日のステロイド量としてはソルメドロール 500 mg が 9 例 (3.9%)、1,000 mg が 216 例 (94.7%)、1,500 mg が 2 例 (0.9%)、2,000 mg が 1 例 (0.4%) であった。さらにパルス療法の回数については 1 回が 88 例 (38.6%)、2 回が 63 例 (27.6%)、3 回が 36 例 (15.8%)、4 回が 31 例 (13.6%)、5 回以上が 8 例 (3.5%)、不明 2 例 (0.9%) であった。パルス療法後の維持量または初期治療としてプレドニン投与がありが 191 例 (78.9%)、なしが 51 例 (21.1%) であり、開始プレドニン量として 10-20 mg 未満が 20 例 (10.5%)、20-30 mg 未満が 6 例 (3.1%)、30-40 mg 未満が 28 例 (14.7%)、40-50 mg 未満が 26 例 (13.6%)、50-60 mg 未満が 16 例 (8.4%)、60 mg 以上が 82 例 (42.9%)、不明 13 例 (6.8%) であった。ステロイド単独例は 72 例であり、その他の薬剤としてはシクロフォスファミド (以下 CPA) 89 例、シクロスポリン A (以下 CyA) 75 例、アザチオプリン 8 例 (5%)、FK506、ジドブジン各 1 例、不明 2 例 (重複例を含む) であった。CPA の投与量は 200 mg 未満 28 例 (31.5%)、200 mg 以上 49 例 (55.1%)、未記入 12 例 (13.5%) であった。今回のアンケート対象症例 244 例について治療による予後の差を検討するため、ステロイド単独群 (以下 PSL 群) 53

<sup>1</sup> 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

<sup>2</sup> 東北大学病院遺伝子呼吸器内科

<sup>3</sup> 済生会熊本病院呼吸器内科

<sup>4</sup> NHO 近畿中央胸部疾患センター

<sup>5</sup> 公立陶生病院呼吸器アレルギー科

<sup>6</sup> 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究研究者

施設名	
入力者名	
患者イニシャル	
患者性別	男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/>
患者生年月日(年)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
患者生年月日(月)	<input type="text"/> <input type="text"/>
患者生年月日(日)	<input type="text"/> <input type="text"/>
IIPsの診断名	IPF/UIP <input type="radio"/> NSIP <input type="radio"/> COP <input type="radio"/> AIP <input type="radio"/> DIP <input type="radio"/> RB-ILD <input type="radio"/> LIP <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
外科的肺生検	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
IIP診断時期(年)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
IIP診断時期(月)	<input type="text"/> <input type="text"/>
急性増悪の発症時期(年)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
急性増悪の発症時期(月)	<input type="text"/> <input type="text"/>
急性増悪の発症時期(日)	<input type="text"/> <input type="text"/>
急性増悪の発症原因	
予後	生存中 <input type="radio"/> 死亡 <input type="radio"/>
死亡の場合、急性増悪後(日 or 週)	
単位	日 <input type="radio"/> 週 <input type="radio"/>
ステロイドの投与	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
1.ステロイドパルス療法の有無	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・ m-PSL(mg)	
・ 3日間を(回)	
2.プレドニゾロンの投与	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・ 初期投与量 1日(mg)	
3.ステロイドの効果	無効 <input type="radio"/> 効果 <input type="radio"/> 一時的 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
・ その他の場合	
4.ステロイドの副作用	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・ 副作用(1)	
・ 副作用(2)	
・ 副作用(3)	

図 1

エンドキサン投与の有無	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
1.エンドキサン投与理由	当初から <input type="radio"/> ステロイドの効果が不十分 <input type="radio"/> ステロイド減量後悪化 <input type="radio"/> ステロイド減量後の悪化予防 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
・その他の場合	
2.エンドキサンの投与開始時期(年)	<input type="text"/> <input type="text"/>
・投与開始時期(月)	<input type="text"/> <input type="text"/>
・急性増悪後(日)	
3.エンドキサン投与経路(開始時)	経口 <input type="radio"/> 静注 <input type="radio"/>
・1日投与量(mg)	
4.エンドキサンの効果	無効 <input type="radio"/> 効果 <input type="radio"/> 一時的 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
・その他の場合	
5.エンドキサンの副作用	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・副作用	
エンドキサン以外の免疫抑制剤の使用	アザチオプリンを投与 <input type="radio"/> アザチオプリン以外を投与 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/>
・アザチオプリン以外の場合、具体的に	
1.薬剤の投与理由	当初から <input type="radio"/> ステロイドの効果が不十分 <input type="radio"/> ステロイド減量後悪化 <input type="radio"/> ステロイド減量後の悪化予防 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
・その他の場合	
2.薬剤の投与開始時期(年)	<input type="text"/> <input type="text"/>
・投与開始時期(月)	<input type="text"/> <input type="text"/>
・急性増悪後(日)	
3.薬剤の投与経路(開始時)	経口 <input type="radio"/> 静注 <input type="radio"/>
・1日の投与量(mg)	
4.薬剤の効果	無効 <input type="radio"/> 効果 <input type="radio"/> 一時的 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
・その他の場合	
5.薬剤の副作用	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・副作用	
初期治療の反応後の再増悪	なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/>
・ありの場合の状況(PSL量など)	

図 2

表1 アンケート調査回答施設名 (23施設)

- ・公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
- ・天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
- ・鹿児島大学 神経内科・老年内科
- ・虎の門病院 呼吸器科
- ・東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科
- ・国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター
- ・日本医大付属病院 第四内科
- ・獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
- ・札幌医科大学医学部附属病院 第三内科
- ・九州大学大学院 胸部疾患研究施設
- ・浜松医科大学附属病院 第二内科
- ・自治医科大学附属病院 呼吸器内科
- ・福島県立医科大学医学部 呼吸器科
- ・東邦大学医療センター 呼吸器内科
- ・広島大学医学部附属病院 第二内科
- ・帝京大学医学部附属病院 内科
- ・名古屋大学大学院医学研究科 呼吸器内科
- ・埼玉医科大学 呼吸器科
- ・東京医科歯科大学医学部附属病院 呼吸器内科
- ・徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学
- ・日本赤十字社医療センター 呼吸器内科
- ・東京医科大学病院 呼吸器内科
- ・長崎大学医学部附属病院 第二内科

表2 アンケート登録症例

IIPsの診断名	採用症例	除外症例	計
IPF/UIP	238	28	266
NSIP	14	1	15
COP	1	0	1
AIP	7	0	7
不明	6	1	7
計	266	30	296

表3 CPA, CyA 投与理由

投与理由	CPA	CyA
当初から	20(32.3)	32(62.7)
ステロイド効果不十分	31(50.0)	15(29.4)
ステロイド減量後の悪化予防	1(1.6)	2(2.9)
ステロイド減量後悪化	6(9.7)	1(2.9)
その他	3(4.8)	1(2.9)

P<0.05 (G検定)

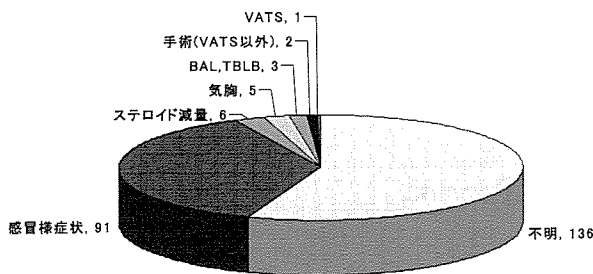


図3 急性増悪の発症原因 (n=244)

例 (21.7%), ステロイド+シクロフォスファミド併用群 (以下 PSL+CPA 群) 62例 (25.4%), ステロイド+シクロスポリン併用群 (以下 PSL+CyA 群) 51例 (20.9%), その他 78例 (24.9%) の4群に分別し, その他の群を除いた治療内容が明らかな PSL 群, PSL+CPA 群, PSL+CyA 群の3群について検討した。

3群の総症例数は166例であり, 各群間に発症年齢, 性別, AEX 発症年齢, IPF/UIP 診断から急性増悪発症までの期間, 外科的肺生検の有無, パル療法の有無, 回数等については差は認めなかった。しかし CPA と CsA 使用理由については CPA では当初からが20例 (30.3%), ステロイド効果不十分が31例 (50%) であるのに比し, CsA では当初からが32例 (62.7%), ステロイド効果が不十分が15例 (29.4%) であった (表3)。

副作用についてはステロイドの副作用は166例中56例 (33.7%) 70件であり, その内訳は糖尿病33件, 感染症17件, 気胸3例, 消化性潰瘍2例, が主なものであった。また CPA の副作用は62例中16例 (25.8%) 17件に認められ出血性膀胱炎6例, 免疫低下, 骨髄抑制, 白血球減少が各2例, 血球減少, 血小板減少, 無顆粒症, 低 Na 血症, 不明が各1件であった。CsA の副作用については51例中7例 (13.7%) 7件に認められ, 感染症5件, 腎機能障害, 血小板減少各1例であった。

Kaplan-Meier 法による生存曲線は, AEX 発症時からの生存曲線 (図4) では全体での MST (mean survival time) は1.67ヶ月, PSL 群で2.00ヶ月, PSL+CPA 群で1.67ヶ月, PSL+CyA 群で1.50ヶ月であり PSL 単独群にたいして免疫抑制薬併用群はいずれも有意差は認めなかった。しかし AEX 発症12ヶ月後の時点 (図5) では PSL+CyA 群が最も生存率は良好であった。

## 考案

IPF の AEX はわが国で最初に報告<sup>1)</sup>された病態であり, ひとたび発症すると予後は極めて不良の疾患である。近年欧米においても急性増悪の概念が認識<sup>2)</sup>されてきており, ようやく国際的にも認知されてきた。

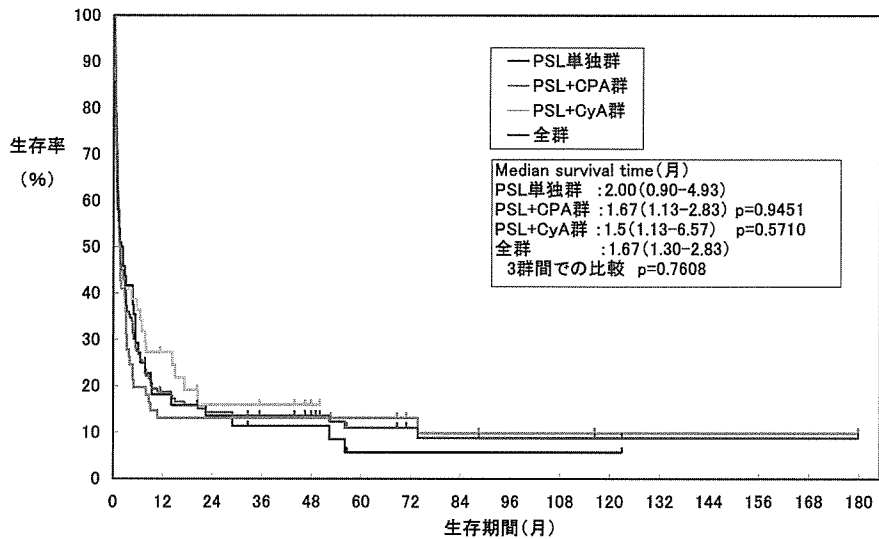


図4 急性増悪日からの生存曲線  
- PSL vs PSL+CPA vs PSL+CyA -

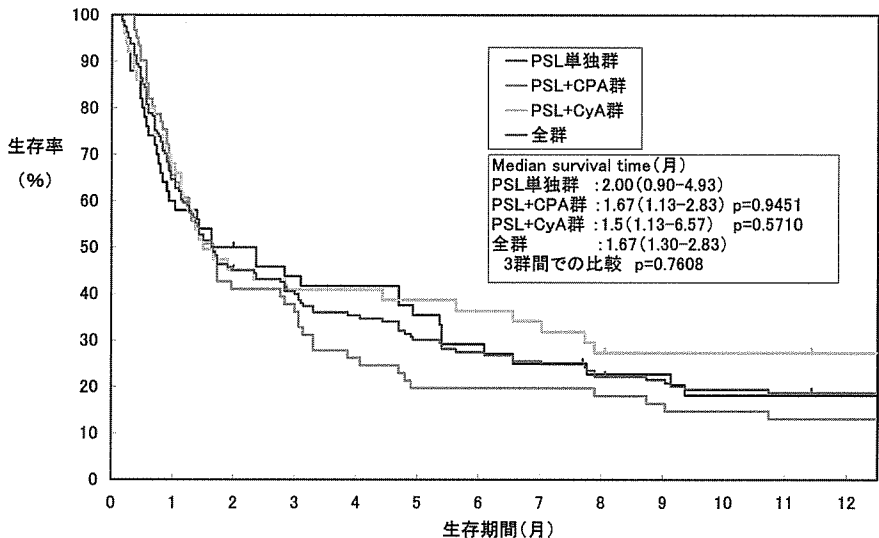


図5 急性増悪日からの生存曲線 (12ヶ月)  
- PSL vs PSL+CPA vs PSL+CyA -

わが国での診断基準は手引きにも示されているように、除外診断が重要である。今回 IPF の AEX の臨床像および治療による予後について検討するために WEB 登録によって 296 例の症例を収集した。評価対象疾患数は除外症例 52 症例を除いた 244 例で臨床像を明らかにした。AEX の原因として明らかな感染症などを除くとされているが BAL や TBLB, VATS などが原因と考えられる報告<sup>7,8)</sup> もあり、注意が必要である。さらに治療別に PSL 単独治療群, PSL+CPA 治療群, PSL+CyA 治療群の 3 群で副作用や予後について検討したが、CPA による副作用発現率は CyA の副作用発現率より高く、臨床上 CyA の使いやすさが示さ

れた。今回予後を検討した 166 例全体での MST は 1.67ヶ月であり、予後不良の実態が明らかとなった。PSL+CyA が AEX の治療に有用であるとする報告<sup>9)</sup> もみられ、今回の検討でも CyA 群は 12ヶ月後の生存率はもっとも良好であったが、Kaplan-Meier 法による生存曲線では 3 群の治療別による予後の差は明らかではなかった。今後血液浄化療法<sup>10)</sup> などの新たな治療法の有効性の確認と更なる治療法の開発が望まれる。

## 参考文献

- 1) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, ほか: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する検討ならびに考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1020.
- 2) Kondo A, Saiki S: Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. In: Harasaka M, Fukuchi Y, Morinari H, eds. Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology. Tokyo, Japan: University of Tokyo Press, 1989; 33-42.
- 3) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases Chest 1993 103: 1808-1812.
- 4) Churg A, Muller NL, Silva CI, et al: Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. Am J Surg Pathol 2007; 31: 277-284.
- 5) 海老名雅仁, 田口善夫, 菅 守隆, ほか: 特発性間質性肺炎患者の臨床情報のWEB登録. びまん性肺疾患調査研究班総合研究報告書 2005: 17-24.
- 6) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会編 南江堂 東京 2004: 36-40.
- 7) 吉富 淳, 佐藤篤彦, 須田隆文, ほか: 気管支肺胞洗浄を契機に急性増悪をきたした特発性間質性肺炎症例の検討—自験例と本邦報告例について—. 気管支学 1993; 15: 819-820.
- 8) Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al: Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Respir Med. 2006; 100: 1753-1759.
- 9) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al: Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. Intern Med. 2005; 44: 1144-1150.
- 10) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med. 2006; 45: 1033-1038.

# 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査

大野 彰二 中屋 孝清 坂東 政司 杉山幸比古\*

平成 17 年の特発性間質性肺炎・臨床調査個人票を用いて全国疫学調査を行った。難病センターのホームページでは 4,396 例の特定疾患医療受給者が登録され、本邦の推定有病率は 10 万対 3.44 であった。全国 27 府県より集められた 1,543 例 (新規 658/更新 885) の個人票のうち 1,322 例が特発性肺線維症で全体の 85.7% を占めていた。そのため特発性肺線維症について詳細に検討した。発症年齢は平均 65.4 歳で、男性 878 例、女性 444 例で男女比は 1.98 対 1 であった。新規 545 例については重症度、診断法、症状、画像所見、肺機能検査などが解析可能であった。重症度分類では I/II/III/IV 期では 32/28/177/287 であり、病理学的診断は 67 例 (12%) で行われていた。捻髪音/乾性咳嗽/労作時呼吸困難/ばち指の陽性率はそれぞれ 98/94/98/53% で HRCT 所見は 90% 以上の症例で胸膜直下の蜂巢肺所見を認めていた。呼吸機能では拘束性障害/拡散障害が 86/92% に認め、6 分間歩行試験時の SpO<sub>2</sub><90% は 91% に認められた。血清 KL-6 の増加も 95% に認められた。公費負担を目的とした個人調査票の解析のため対象症例のほとんどが IPF の重症度 III, IV 期であったが、全国的な疫学調査は本邦初であり、その実態が把握できた。

## Nationwide epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias using clinical personal records

Shoji Ohno, Takakiyo Nakaya, Masashi Bando, and Yukihiro Sugiyama

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University*

A nationwide epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in 2005 was performed using clinical personal records. According to the data from Japan Intractable Diseases Information Center, 4396 patients with IIPs were covered by public expense. The prevalence of IIPs in Japan was estimated to be 3.44 per 100,000. The forms of 1,543 patients (new: 658, renewed: 885) were collected from 27 prefectures nationwide. Of 1,543 cases, 1,322 cases (85.7%) were idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), therefore details were investigated in patients with IPF. The mean age at onset was 65.4 year old and male were more affected than female (878 in male, 444 in female). The severity, diagnostic method, symptoms, imaging findings, and pulmonary function tests were analyzed in the new forms. The severity of 32, 28, 177, and 287 cases were I, II, III, and IV, respectively. A pathological diagnosis was made in 67 cases (12%). The positive rates of fine crackles, dry cough, exertional dyspnea, and clubbed finger were 98, 94, 98, and 53%, respectively. On HRCT, honeycomb was noted in the subpleural lung lesions in more than 90% of the cases. As for pulmonary function tests, restrictive and diffusing capacity impairment were noted in 86 and 92%, respectively, and SpO<sub>2</sub> was below than 90% in 91% on a 6-minute walking test. The serum KL-6 level was elevated in 95%. The most analyzed cases were IPF at a severity of III and IV because the analysis aimed at coverage by public expense, but this was the initial nationwide epidemiological survey in Japan, and so the current situation should be investigated.

## はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) は、2002年に国際的な疾患分類が行われ7つの病型に整理された<sup>1)</sup>。それをうけて2003年に本邦においても特発性間質性肺炎臨床診断基準第4次改訂が行われ、国際分類との整合性を図ることを目的に同様な病型分類となった<sup>2)</sup>。1974年に厚生省特定疾患肺線維症調査研究班 (当研究班の前身) の発足以来、IIPsの疫学調査は班主体のアンケート調査<sup>3)</sup> や特定地域<sup>4)</sup>、特定企業内<sup>5)</sup> で行われてきた。IIPsという疾患自体が整理される前の状況で、おそらくは現在の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) を意識して行われたものであったが、疾患概念が確立した現時点において全国規模で疫学調査を行う意義は大きいものと考ええる。

今回は特定疾患医療受給者証を交付するために使用される臨床個人調査票を用いてIIPsの疫学調査を行った。

## 対象と方法

対象は、全国の医療機関でIIPsと診断された患者のうち、平成17年の特定疾患医療受給者証の交付対象となる患者である。特定疾患医療受給は各都道府県別

に審査が行われるため、都道府県別に臨床個人調査票が集計され、厚生労働省健康局疾病対策課に集められる。厚生労働省でそれらの臨床個人調査票がデータベース化され、そのデータベースをもとに解析を行った。そのデータベースはすでに個人の特定ができないように配慮され、また当大学の倫理委員会においてもその使用に関する許可をえた。

解析内容は臨床個人調査票のデータが全てであるため、新規例では発症年齢、喫煙歴、粉塵吸入歴、診断方法、病型、重症度分類、各主要症状の頻度、呼吸機能障害の頻度、画像所見、血清マーカー、各種抗体、気管支肺胞洗浄所見、薬物治療内容などを解析項目とした。また、更新例では総合臨床診断の変化、病型、重症度、薬物治療内容、在宅酸素療法の実施率などを検討した。

## 結 果

回収できた個人票は全国27府県から新規658例、更新885例の計1,543例分であった。また、難病センターのホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>) ではIIPsに対する特定疾患医療受給者交付数が年次別、都道府県別に公表されており、平成17年の全国交付件数は4,396例であった (図1)。平成17年の全国の人口が127,756,815人であったことよりIIPsの有病率は

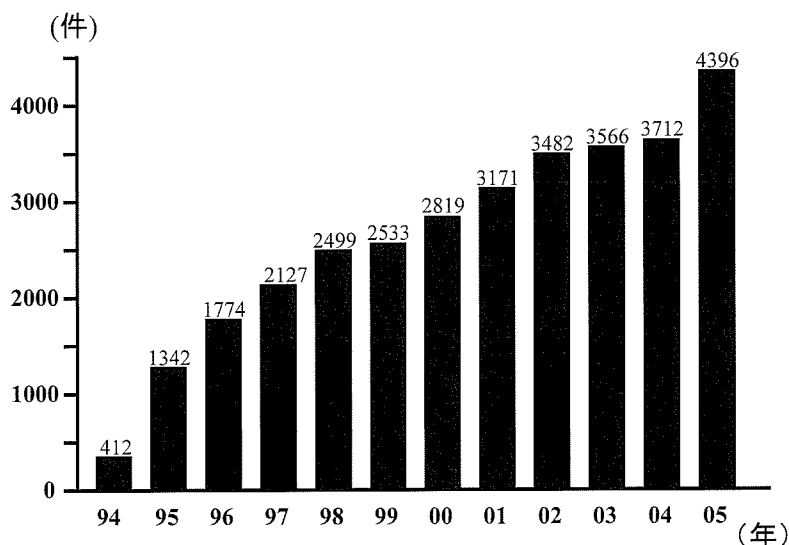


図1 特発性間質性肺炎における特定疾患医療受給者証交付数の年次推移：難病センター2006年3月31日現在

自治医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者



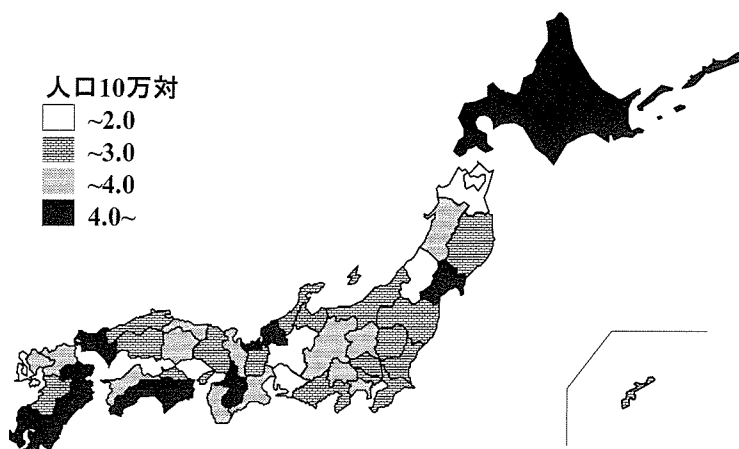


図2 平成17年における特発性間質性肺炎の特定疾患医療受給者証交付数の都道府県分布

表1 臨床個人調査票による特発性間質性肺炎の総合臨床診断の内訳

臨床診断名	新規	更新
IPF	545	777
NSIP	14	82
COP		7
AIP	1	6
DIP	2	
RBILD		1
LIP		1
Others	2	11
不明	94	
計	658	885

人口10万人対3.44であった。都道府県別では図2に示すように西日本で有病率が高い傾向であった。

集計できた個人票は4,396例中1,543例で、全体の35.1%にあたる症例の解析が可能であった。IIPsの病型ではIPF症例が新規545例、更新777例の計1,322例(85.7%)男性878例、女性444例で最も多く、それ以外では新規例は非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)が14例で不明が89例となっており、更新例ではNSIP82例、特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia: COP)が7例という分布であった(表1)。更新例では総合臨床診断の変化が解析できるが、885例中200例(22.6%)が変化していた。最終的にIPFとなったのが157例、NSIPが24例でCOP・急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia: AIP)が各1例ずつであった。そのため以下の解析は最も多いIPFで行うことにした。

IPFの診断方法は新規545例で解析可能で病理学所見のあるものは67例(12%)であり、なしが409例

(75%)、記載なしが69例(13%)であった。TBLBは69例(13%)、BALは121例(22%)で施行されていた。重症度分類は新規例ではI度32例/II度28例/III度177例/IV度287例、更新例ではI度73例/II度64例/III度229例/IV度318例であった。すなわち比較的重症の臨床診断IPFが主たる解析対象となっていた。

発症年齢分布、喫煙歴(新規例のみ)、粉塵吸入歴(新規例のみ)の男女分布は図3,4に示すように平均64.5歳で性差なく、喫煙歴は男性79%、女性13%、粉塵吸入歴は男性17%、女性2%といずれも男性に高率であった。

主要症状(新規例のみ)では、捻髪音・乾性咳嗽・労作時呼吸困難・ばち指がそれぞれ98%・94%・98%・51%に認められた(図5)。呼吸機能(新規例のみ)では、拘束性障害・拡散障害・低酸素血症・肺泡気-動脈血酸素分圧較差開大・6分間歩行時SpO<sub>2</sub>低下がそれぞれ78%・44%・86%・58%・61%に認められた(図6)。胸部X線画像所見(新規例のみ)では両側びまん性陰影・中下肺野外側優位・肺野の縮小がそれぞれ99%・93%・83%に認められ(図7)、胸部HRCT画像所見(新規例のみ)では胸膜直下肺底部の陰影分布・蜂巢肺・牽引性気管支拡張・すりガラス陰影・浸潤影がそれぞれ97%・91%・85%・82%・43%に認められた(図8)。血清学的検査(新規例のみ)ではKL-6の上昇・SP-Aの上昇・SP-Dの上昇・LDHの上昇はそれぞれ94%・49%・19%・71%に認められ(図9)、RA因子・RAPA・抗核抗体・MPO-ANCAの陽性率はそれぞれ23%・41%・87%・8%に認められた(図10)。気管支肺胞洗浄は121例に施行され、その細胞分画所見ではマクロファージ・リンパ球・好中球・好酸球の平均はそれぞれ69%・

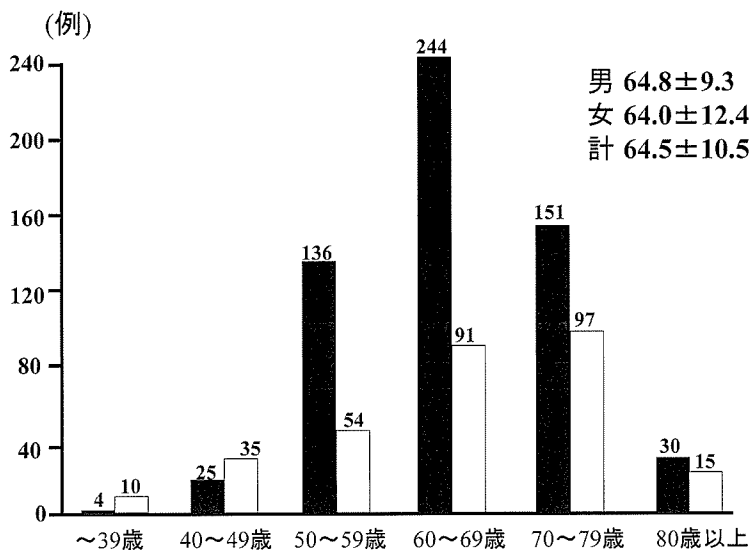


図3 特発性肺線維症の発症時年齢分布  
(■: 男性 878 例 □: 女性 444 例)

### 喫煙歴

	男	女	合計
あり	79%	13%	59%
なし	15%	85%	36%
不明	6%	2%	5%

### 粉塵吸入歴

	男	女	合計
あり	17%	2%	13%
なし	64%	86%	70%
不明	19%	12%	17%

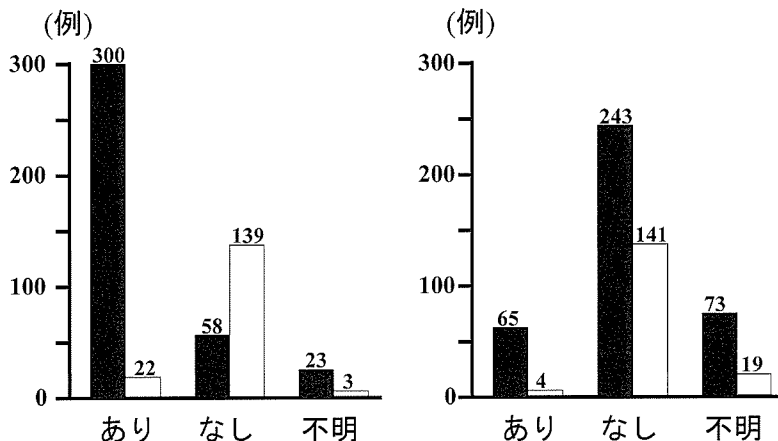


図4 特発性肺線維症 (新規例) の喫煙歴・粉塵吸入歴 (■: 男性 □: 女性)

18%・10%・3%であった。

薬物治療の状況では新規 545 例中 246 例 (45%) に更新 777 例中 505 例 (65%) に何らかの薬物治療が行われ、その内訳は図 11 に示すように副腎皮質ステロイド単独が最も多く、次いで免疫抑制薬併用の順であった。併用する免疫抑制薬の種類ではシクロスポリンが最も使用されていた。重症度別の薬物治療状況では新規例で重症度が上がるに従って治療症例の割合が増加する傾向であったが、更新例では逆相関する傾向であった (図 12)。副腎皮質ステロイドの投与量 (プ

レドニソロン換算) では、新規例では 10-30 mg/日が多くを占めているが、更新例では 10 mg/日以下が半数近くと最も多い投与量であった (図 13, 14)。在宅酸素療法 (更新例のみ) は 54.8% の症例に施行されており、重症度が上がるにつれて導入率も高率になる傾向であった (図 15)。

### 考 察

これまでの IIPs の疫学研究は当研究班員間のアン

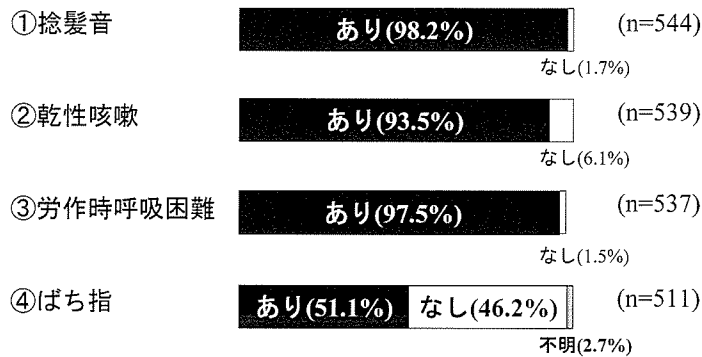


図5 特発性肺線維症（新規例）の主要症状

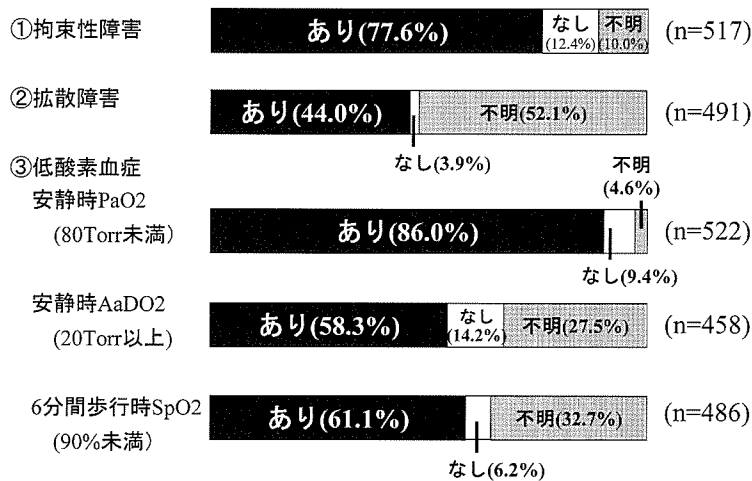


図6 特発性肺線維症（新規例）の呼吸機能

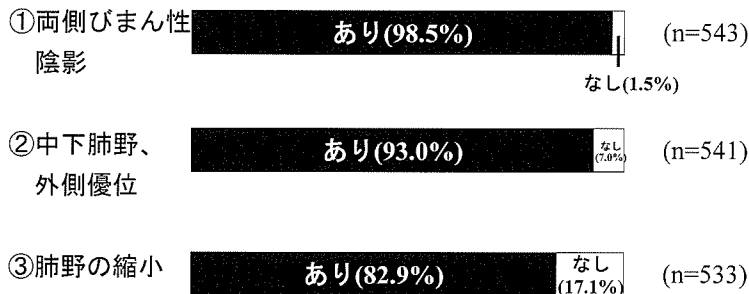


図7 特発性肺線維症（新規例）の胸部 X 線画像所見

ケート調査<sup>3)</sup>や特定地域<sup>4)5)</sup>、特定企業内<sup>6)</sup>で行われてきた。今回は特定疾患医療受給証の交付のための臨床個人票を用いて全国レベルで行えた本邦初の疫学研究となる。IIPsが特定疾患として認定されたのは1994年であるが、北海道では1979年から特定疾患「肺線維症」対策事業として認定登録が行われていた。それによると北海道のIIPsの有病率は人口10万対3.4というものであり<sup>4)</sup>、また新潟県下の50歳以上の住民検診による検討では10万対2.9-4.9と報告されている<sup>5)</sup>。

それらの報告より日本におけるIIPsの有病率は10万対5前後であるとされてきた。平成17年の全国受給者から推定された今回の有病率も10万対3.44となり、以前の報告とほぼ一致したものであった。しかし、この受給者の対象となるIIPsはIPFの重症度III・IVに該当する症例で、おそらくは重症のIPFがほとんどで一部にfibrotic NSIPが含まれていることが予想される。そのため他のIIPsあるいは軽症のIPFが含まれておらず、真の有病率はその何倍かになるものと思

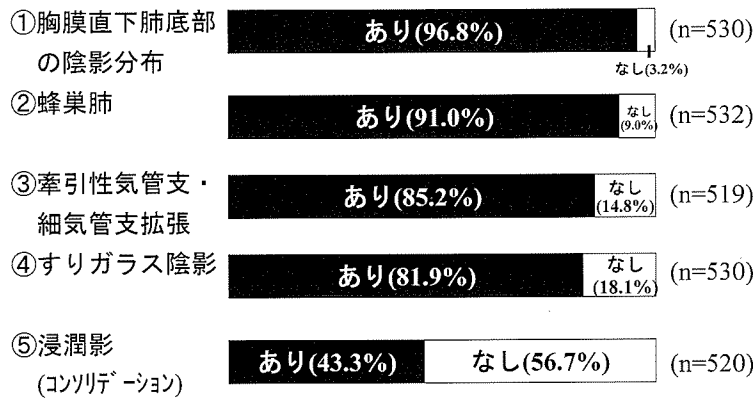


図8 特発性肺線維症 (新規例) の胸部 HRCT 画像所見

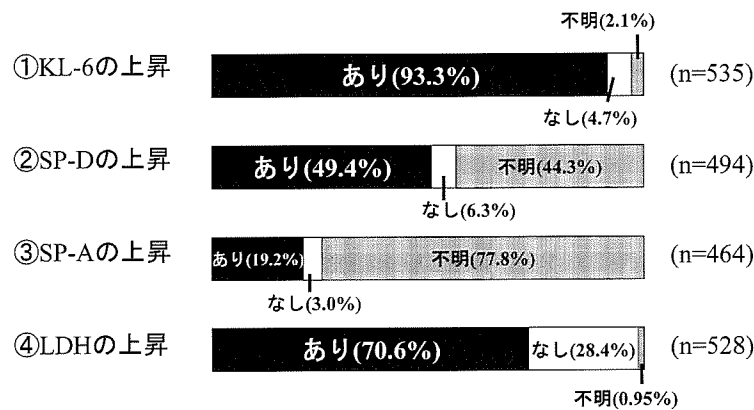


図9 特発性肺線維症 (新規例) の血清学的検査 (間質性肺炎マーカー)

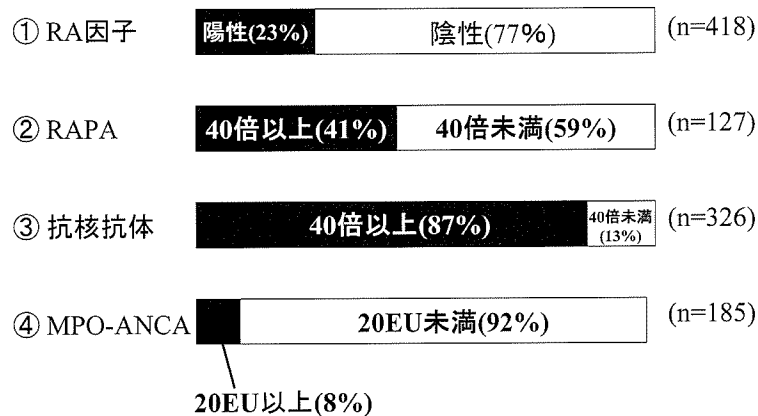


図10 特発性肺線維症 (新規例) の血清学的検査 (自己抗体)

われる。諸外国の IPF の疫学調査においても、英国では 3-6/10 万人<sup>7)</sup>、米国では 13-20/10 万人<sup>8)</sup>、フィンランドでは 16-18/10 万人<sup>9)</sup> となっており、近年ではさらに増加傾向となっているようである。

回収できた臨床個人調査票は全体の 35% であり、そのほとんどが IPF の重症度 III・IV に該当するものであった。それらから解析できたことは、IPF の診断は

ほとんどが臨床診断で行われていることであった。IPF の臨床診断基準は 2002 年の ATS/ERS 合同委員会による国際多分野合意声明<sup>1)</sup> に準拠して本邦においても作成された経緯がある。相違点は本邦では BAL や TBLB による他疾患の除外を主診断基準にしなかった点と、HRCT 所見で蜂巢肺所見を重視している点である<sup>12)</sup>。また、IIPs の厚生労働省特定疾患認定基

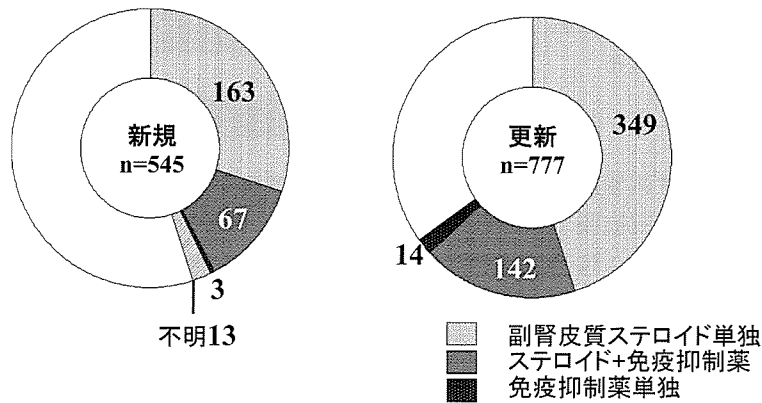


図 11 特発性肺線維症の薬物治療状況

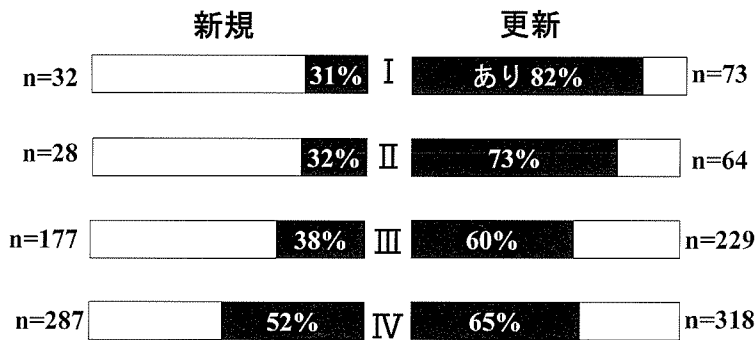


図 12 特発性肺線維症の重症度別薬物治療状況

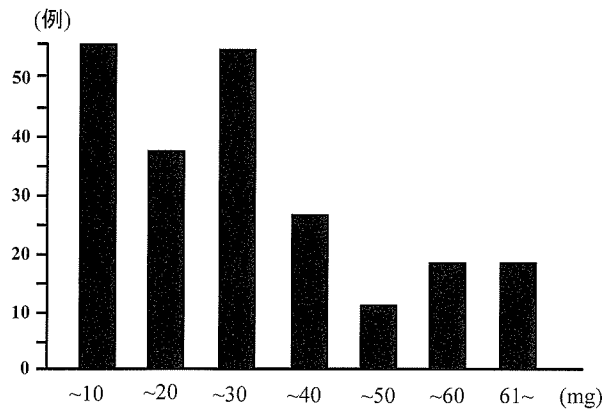


図 13 特発性肺線維症 (新規例) の副腎皮質ステロイド投与量 (PSL 換算)

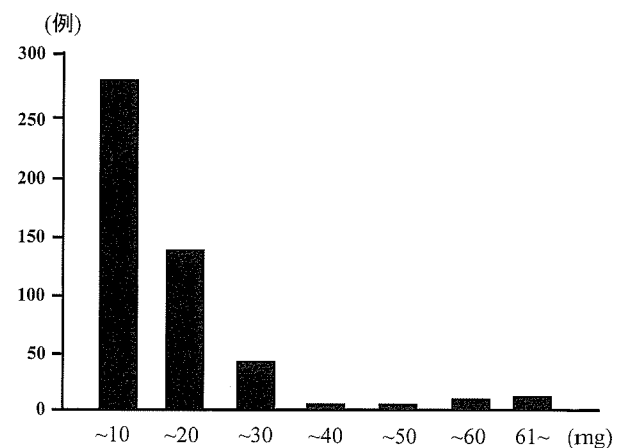


図 14 特発性肺線維症 (更新例) の副腎皮質ステロイド投与量 (PSL 換算)

準では、IPF 以外の IIPs は外科的肺生検が必須であり、IPF の臨床診断例ではその診断基準をより詳細な項目で評価するため今回の解析が可能となった。本研究の対象は臨床診断例が多かったため、当然かもしれないが典型的な臨床所見を呈しており、臨床症状や画像所見、呼吸機能所見などは IIPs の第 3 次改訂診断基準が行われた直後の近藤らによる班員間のアンケートによる疫学調査の「いわゆる」定型例のデータと類

似していた<sup>3)</sup>。今回新たに追加された間質性肺炎マーカーにおいても、3つのマーカーはいずれも不明例を除くと高い陽性率を認め、IPF における有用性を示していた。

今回の研究は重症な IPF が主たる解析対象であるが、これらの解析を通じて様々な問題点があがってくる。まずは診断面であるが、新規例で分析できたようにほとんどが臨床診断であった。そのため更新例での

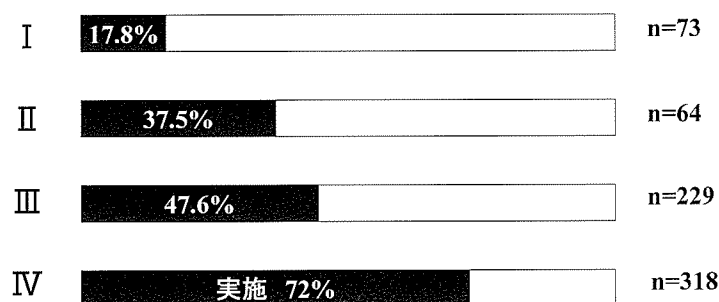


図 15 特発性肺線維症 (更新例) の重症度別在宅酸素療法施行率

総合臨床診断の変化の項目として変化ありとなった症例が少なからずある点である。それらの症例が前年どのような診断となっていたかは不明であるが、今回 NSIP と変更された 24 例はおそらくは前年には IPF と診断されていた可能性が大で、臨床的に IPF とされた中に NSIP が混在することを反映しているものと思われる。また、逆に IPF に変更された症例が 157 例あった。それらの症例は、前年には IPF 以外と診断されており、上述のように特定疾患認定基準では、IPF 以外の IIPs の診断に外科的肺生検による組織診が必須となっている。それが遵守されているのであれば、肺生検の組織診が NSIP・剝離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia; DIP)・リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia: LIP) などから IPF に変わったことが予想され、組織診断の難しさを示しているのかもしれない。治療に関しては、IPF の薬物治療は本邦のガイドラインにおいても ATS/ERS の国際多分野合意声明においても有効なものはないとされている<sup>1)2)</sup>。現状では今回の症例のうち更新例では実に 65% の症例に薬物治療が行われていた。これは前述した近藤らの報告のなかの定型例の薬物治療実施率と比較して 2 倍以上であり<sup>3)</sup>、臨床の現場では有効とはいえないものの進行例に対しては薬物治療を施さざるをえない状況を反映しているものであった。しかしその内容は、副腎皮質ステロイド単独が多く、ガイドラインで推奨している免疫抑制薬との併用療法<sup>1)2)</sup>が浸透していない結果となっていた。また、特定疾患認定の面においても、本来は IPF の重症度 III・IV に該当する IIPs を認定することが原則であるが I・II 度の症例が混在している点が問題である。この認定は各都道府県で独自に行われており、基準を統一することが望まれる。

今回の研究は平成 17 年の単年の集計結果であり今

後も継続して解析することで IIPs、特に IPF の様々な実態が把握できるものと期待される。

#### 参考文献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.
- 3) 近藤友好, 本間行彦, 阿部庄作他: 特発性間質性肺炎 (IIP) の液富岳調査 (II). 厚生省特定疾患呼「びまん性肺疾患」調査研究班平成 4 年度研究報告書 1993: 11-18.
- 4) 本間行彦, 浅川三男, 川上義和: 北海道特定事業よりみた IIP の発生率 13 年間の経緯. 厚生省特定疾患呼「びまん性肺疾患」調査研究班平成 4 年度研究報告書 1993: 202-204.
- 5) 近藤友好, 熊野英典, 森川 聡他: 原因不明のびまん性間質性肺炎, 肺線維症の臨床研究-第 1 報新潟県下の疫学調査と免疫学的研究. 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班証ら 49 年度研究報告書. 1975: 17-25.
- 6) 近内康夫: 某企業体における肺線維症の発見事情とその性状について. 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班証ら 49 年度研究報告書. 1975: 16.
- 7) Scott J, Johnson I, Britton J.: What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990; 301: 1015-1017.

- 8) Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P: Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-342.
- 9) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al: The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 967-972.

# 2004年サルコイドーシス疫学調査

森本 泰介<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>1\*\*</sup> 阿部 信二<sup>1</sup> 臼杵 二郎<sup>1</sup>  
工藤 翔二<sup>1</sup> 杉崎 勝教<sup>2\*\*</sup> 折津 愈<sup>3\*\*</sup> 貫和 敏博<sup>4\*\*</sup>

【目的】2004年のサルコイドーシス全国疫学調査を施行し、過去の全国調査と比較して報告する。

【方法】2004年1月～12月に日本においてサルコイドーシスと診断された患者のなかで、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明されたサルコイドーシス1,027例を解析対象とした。日本全人口の79.4%にあたる34都道府県の臨床調査個人票を厚生労働省と各自治体より入手した。

【結果】性別は男性364名(35.4%)、女性663名(64.6%)、罹患率は1.01/100,000人、男0.73人、女1.28人であった。発症年齢は全体と女性では2峰性に分布し、全体では第一ピークが25～34歳、第二ピークが60～64歳に認められた。男性の罹患率のピークは20～34歳、女性の第二ピークは50～60歳代で第一ピークよりも高値であった。自覚症状では視力障害が最も多く、眼症状は309例、呼吸器症状は364例で認められた。眼所見、皮膚所見、心臓検査異常はそれぞれ54.8%、35.4%、23.0%に認められた。臓器所見が一ヶ所だけであったものは184例、843例は2臓器以上に所見が認められた。結節性紅斑と神経所見は女性にやや多く、眼所見、皮膚所見、筋所見は女性で有意に多く認められた。高カルシウム血症は男性で有意に多く認められた。

【結語】罹患率は世界的に見ると高いものではなかったが、過去の報告と比較して女性の比率は増加していた。眼所見、皮膚所見、心臓検査異常は過去の報告と比べると増加していた。

## Epidemiology of sarcoidosis in Japan

Taisuke Morimoto<sup>1</sup>, Arata Azuma<sup>1</sup>, Shinji Abe<sup>1</sup>, Jiro Usuki<sup>1</sup>, Shoji Kudoh<sup>1</sup>,  
Katsunori Sugisaki<sup>2</sup>, Masaru Oritsu<sup>3</sup>, and Toshihiro Nukiwa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine (divisions of pulmonary medicine, infectious diseases, and oncology), Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of internal medicine, Nisibepu National Hospital

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

<sup>4</sup>Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

AIM: National epidemiological survey of sarcoidosis in 2004 is performed with comparison with previous survey in Japan.

METHODS: Newly diagnosed cases with sarcoidosis pathologically proven from January to December in 2004 were eligible for this study. 1,027 persons with histopathological findings of biopsy consistent with sarcoidosis were enrolled. We were able to obtain the data from 34 prefectures those populations are 79.4% of all Japanese population in 2004.

RESULTS: The study population consisted of 364 males and 663 females. The prevalence rate was 1.01 per 100,000 inhabitants, 0.73 for males and 1.28 for females. The age-specific prevalence rate displayed a biphasic pattern in all and females. For all the first peak was 25-34 yr old, and the second peak was 60-64 yr old. The male prevalence rates peaked in 20-34 yr old. Second peak of female in 50-60 yr old was higher than first younger peak of female. Visual disturbance is the most frequency symptom. 309 patients have ocular symptoms and 364 have pulmonary symptoms. The patient who had abnormality in eye, skin and cardiac laboratory findings was 54.8%, 35.4% and 23.0%.

184 had single-area organ involvement, with most patients were limited to only the thorax. 843 patients had multiple organs involvement. Abnormal findings of eye, skin and muscle are significantly frequent in female. Erythema nodosum and nervous system abnormality were slightly much frequency in female. Hypercalcemia was significantly higher in male.

Conclusion: The prevalence was still low but the female/male prevalence ratio was increased. The frequency of eye and skin involvement and cardiac laboratory finding abnormality was increased comparison with previous survey in Japan.



## はじめに

日本のサルコイドーシス（サ症）は欧米各国に比べ発生率、有病率が低く、比較的軽症者が多いといわれている。サ症の日本における全国疫学調査は1991年より施行されておらず、その最近の実態は良く知られていないために本調査で最近の特徴を調べることが目的である。

## 対象と方法

日本ではサ症は1974年から厚生労働省により“難病”に指定されており、診断基準を満たし所定の診断書（臨床調査個人票）を提出し認められれば、医療費を各自治体と国から一部負担してもらえようになっている。本研究はこの臨床調査個人票を用いて行われた。

2004年1月～12月に日本においてサ症として“難病”認定された患者で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された新規発症患者を解析対象とした。今回はそれら患者の臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。臨床調査個人票は個人が特定されるデータが消去された形で我々に与えられた。サ症の世界的な臨床診断基準がないため、国際比較の観点からも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された例を用いた。

## 結 果

2004年1月～12月にサ症として“難病”認定された患者のうち、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されたサ症新規発症患者1,027名（組織診断群）が解析対象となった。我々は生検がサ症として一致する症例のみを対象とした。我々は日本全人口12,768.7万人中、10,140.4万人分（79.4%）にあたる34都道府県の臨床調査個人票を入手することができた。2004年新規登録

サ症患者は1,679名で、さらにそのうち臨床症状があり、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明され組織診断により確定診断がなされたものは1,027例（61.2%）であった。生検でサ症が証明されなかった652名は除外された。

罹患率は1.01/100,000人（男0.73人、女1.28人）であった。人種は99.6%（779/782）が日本人であった。性別は男性364名（35.4%）、女性663名（64.6%）であった。

発症年齢は2峰性に分布し、第一ピークが25～34歳、第二ピークが60歳代に認められた。第一ピークと第二ピークの頻度はほぼ同じであった（Figure 1）。男性のピークは20～34歳、女性のピークは第一ピークが25～39歳、第二ピークが60～64歳で第二ピークは第一ピークの約2倍の頻度であった（Figure 2）。

家族にサ症の患者がいるものは18例（18/992, 1.8%）であった。発見動機は健康診断による発見が281名（28.0%）、自覚症状により病院受診したものが566名（56.5%）、他疾患で通院中に発見されたものが143名（14.3%）であった。男女別では女性で自覚症状による発見者が多く認められた（45.1% vs 62.8%）。診断時の有自覚症状率は73.9%で、女性に多く認められた（65.1% vs 78.8%,  $p < 0.0001$ ）。自覚症状では視力障害が最も多く、全体の28.8%で認められた。その他はTable 1に示す。視力障害のみ女性で有意に多く認められた（20.7% vs 33.2%,  $p < 0.0001$ ）。

初診時罹患病変はTable 2に示す。

胸部画像所見異常は86.3%（871/1,009）で認められた。肺門部リンパ節腫脹は75.8%（766/1,011）であった。肺野異常影は46.9%（466/993）に認めた。肺野びまん性陰影は44.0%（441/1,003）、肺線維症は8.3%（81/972）に認めた。肺機能低下は16.6%（104/627）、拘束性障害は9.0%（45/502）に認めた。chest radiographic stagingではTable 3のとおりである。肺野のびまん性陰影は男女に有意差を認めた。

眼所見異常は54.8%（546/996）、心臓検査異常は23.0%（224/976）、皮膚所見異常は35.4%（358/1,011）であった。

検査所見は、Gaシンチ集積87.6%（495/565）、BALF異常81.2%（433/533）、ツ反陰性73.1%（449/614）、血清リゾチーム高値58.4%（276/473）、ACE上昇51.9%（509/981）、 $\gamma$ グロブリン上昇21.4%（147/686）、高Ca血症7.4%（62/842）、高Ca尿症6.4%（19/298）であっ

<sup>1</sup> 日本医科大学呼吸器感染腫瘍内科

<sup>2</sup> 国立病院機構西別府病院内科

<sup>3</sup> 日本赤十字社医療センター呼吸器内科

<sup>4</sup> 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

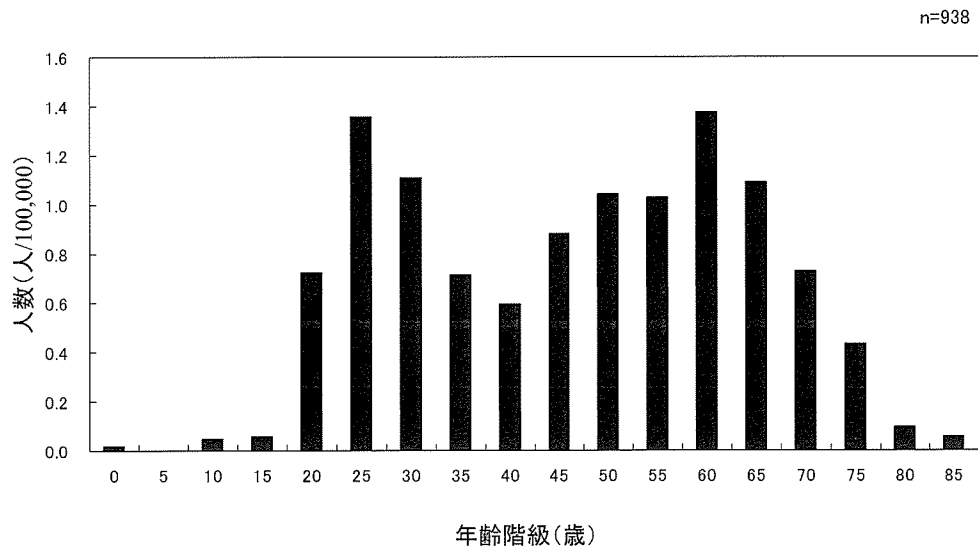


Figure 1 Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis.

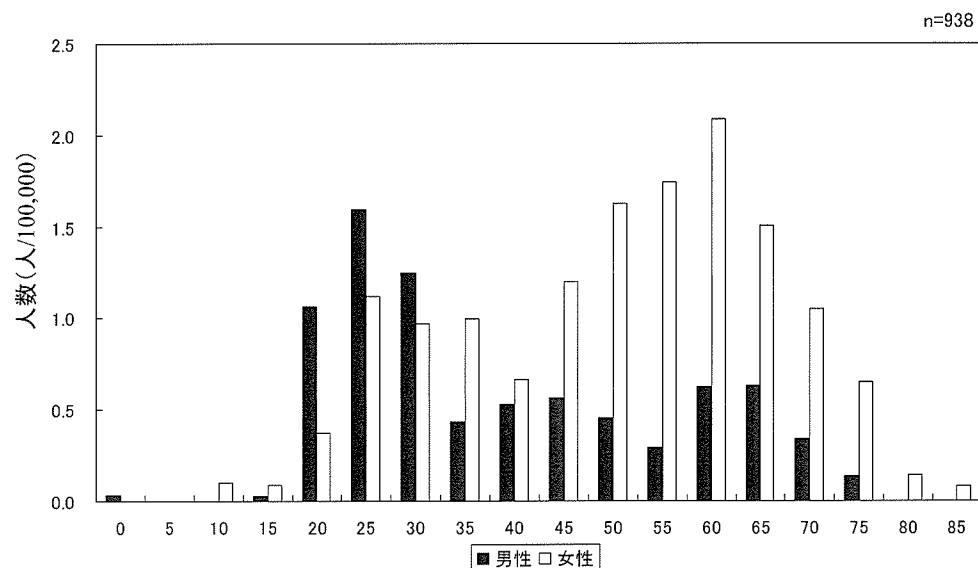


Figure 2 Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis and sex. The percentages of male and female are shown separately.  
 ■: male, □: female

た。(Table 4) 高Ca血症には男女で有意差を認めた。治療(6ヶ月以内の予定も含む)は、ステロイド治療が行われたか予定があるものは31.5% (309/980), その内効果があったもの67.1% (172/256), 無かったもの1.2% (3/256), 不明31.6% (81/256)であった。ステロイドパルス療法施行されているものは2.3% (21/927)で、効果は有効94.7% (18/19), 無効5.3% (1/19)であった。

免疫抑制剤が使用されていたものは1.2% (11/925)であった。

## 考 察

サ症の罹患臓器, 罹患率, 重症度などの臨床像は地域や人種により様々である。そのため疫学調査が必要と考えられているが近年の大規模な調査報告は少ない。

日本において全国調査は今まで1960年第1回～1991年第8回まで行われている。罹患率は1.01/100,000であった。日本の今までの報告では組織診断群のみではないが1984年0.3～1.3, 1991年0.7であった。男女比は組織診断率67.3%の1972年の報告, 61.0%の1984年の報告ではともに男1.2, 女1.4という報告

Table 1 Characteristics of symptom at diagnosis

視力障害	288 (28.8%)
咳嗽	183 (18.3%)
息切れ	124 (12.4%)
皮膚	96 (9.6%)
倦怠感	66 (6.6%)
発熱	61 (6.1%)
胸痛	41 (4.1%)
神経・筋	34 (3.4%)
眼 (視力障害を除く)	21 (2.1%)
胸部 (咳嗽、息切れ、胸痛をのぞく)	16 (1.6%)
関節痛	15 (1.5%)
リンパ節腫脹	12 (1.2%)
体重減少	8 (0.8%)

Table 2 Characteristics of lung involvement

胸郭	86.1% (853/991)
※BHL	75.8% (766/1,011)
※肺	46.9% (466/993)
眼	54.8% (546/996)
皮膚	35.4% (358/1011)
心臓	23.0% (224/976)
リンパ節	15.2% (151/996)
神経	7.2% (71/993)
肝臓	5.6% (56/995)
筋肉	4.2% (42/993)
腎臓	3.7% (36/974)
耳下腺	3.1% (31/994)
消化管	1.6% (14/891)
骨	0.7% (7/961)

Table 3 Characteristics of laboratory findings at diagnosis

	全体	男	女	p Value
肺門リンパ節腫脹	75.8% (766/1011)	75.1% (271/361)	76.2% (495/650)	NS
肺野びまん性陰影	44.0% (441/1003)	55.3% (197/356)	37.7% (244/647)	<0.0001
肺線維症	8.3% (81/972)	8.5% (29/343)	8.3% (52/629)	NS
胸部画像上異常	85.7% (858/1001)			
肺野異常	46.7% (466/998)			
肺機能低下 拘束性障害	16.6% (104/627) 9.0% (45/502)	13.0% (30/231)	18.7% (74/396)	NS
胸部画像分類		男 (n=358)	女 (n=643)	n=1001
O	143 (14.3%)	44 (12.3%)	99 (15.4%)	
I	405 (40.5%)	113 (31.6%)	292 (45.4%)	
II	293 (29.3%)	136 (38.0%)	157 (24.4%)	
III	79 (7.9%)	36 (10.1%)	43 (6.7%)	
IV	81 (8.1%)	29 (8.1%)	52 (8.1%)	

がある。組織診断群のみの本研究 (男 0.73 人, 女 1.28 人) と比較すると男性はほぼ不変, 女性が増加したと推測される。罹患率はスウェーデンの 19.0, 北欧諸国の 12.0 などと比べると今までの報告どおり日本ではまだ低値であった<sup>1)</sup>。

日本では徐々に女性比率が増加しており今回の調査では男性の 1.82 倍となっていた。日本における今までの男女比は 1960-1964: 0.97, 1965-1969: 1.16, 1972: 1.13, 1973-77: 1.14, 1984: 1.53, 1991: 1.70 で, 今回は 1.82 と徐々に女性の比率が高くなってきている。世界の多くの研究が女性に少し高い発生率を示している。アメリカにおいても以前の報告では罹患率男性 5.9, 女性 6.3 という報告がある<sup>2)</sup>。しかし ACCESS STUDY では 1: 1.7 と女性の比率が高くなってきている<sup>3)</sup>。

発症年齢の分布は世界的には年齢 40 歳以下の成人

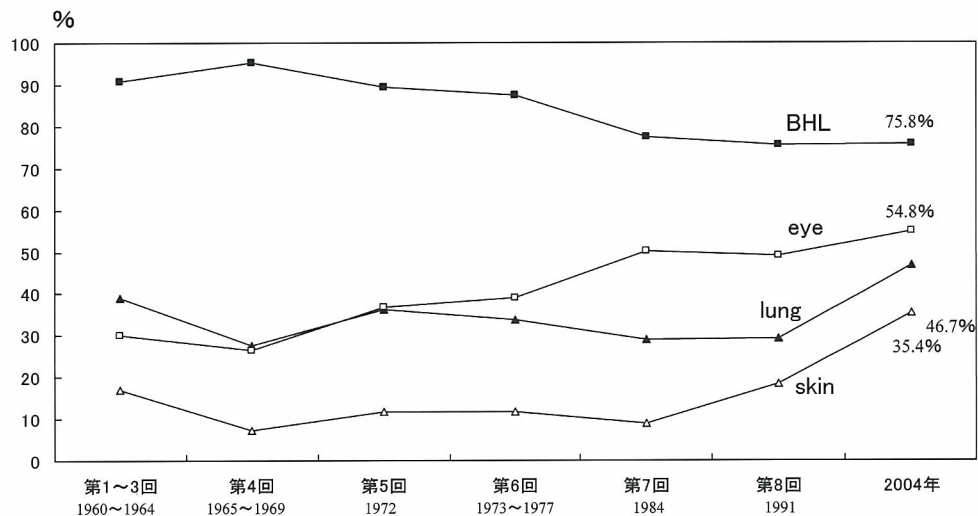
に目立ち, スカンジナビア諸国と日本では, 50 歳以上の女性に発生率の第二ピークがあるとされている<sup>4)</sup>。この研究では発症年齢は 2 峰性に分布し, 第一ピークが 25~34 歳, 第二ピークが 60 歳代に認められ第二ピークのほうが大きかった。男性ではピークは 20~34 歳のみであったが, 女性では 2 峰性になり, ピークは 50 歳代と 60 歳代の第二ピークの方が 25~39 歳の第一ピークよりも高くなっていった。日本における女性の年齢分布の 2 峰性は以前から報告されている。1972 年は第一ピークのほうが高かったが, 1984 年は第二ピークの方がわずかに高くなり, 本研究では第二ピークの方が約 2 倍まで達しており, 日本においては 50 歳以上の女性で罹患率が増えていると言える。いくつかの報告では 50 歳以上の女性に第二ピークを認める 2 峰性分布を示したと報告している<sup>2,5,6)</sup>。

年々健診発見者比率は減少しており, 自覚症状によ

Table 4 Percentage of patients with BHL, eyes, lung field and skin involvement

	全体	男	女	p Value
ツ反陰性	73.1% (449/614)	71.2% (161/226)	74.2% (288/388)	NS
ACE上昇	51.9% (509/981)	51.6% (182/353)	52.1% (327/628)	NS
γグロブリン上昇	21.4% (147/686)	16.4% (40/244)	24.2% (107/442)	0.0169
高Ca血症	7.4% (62/842)	10.8% (32/297)	5.5% (30/545)	0.0051
高Ca尿症	6.4% (19/298)	6.7% (8/119)	6.1% (11/179)	NS
Gaシンチ集積	87.6% (495/565)	85.2% (173/203)	89.0% (322/362)	NS
BALF異常	81.2% (433/533)	79.7% (165/207)	82.2% (268/326)	NS
血清リゾチーム高値	58.4% (276/473)	59.0% (108/183)	58.0% (168/290)	NS

Figure 3 Comparison of previous National epidemiological of Sarcoidosis in Japan



り発見されるものの比率が増加している。health checkにより発見される率は1960-1964: 50.1%, 1965-1969: 50.3%, 1972: 45.2%, 1973-77: 47.8%, 1984: 34.9%, 1991: 29.8%, 2004: 28.0%と年々減少してきている。それに対して自覚症状による受診が1960-1964: 43.0%, 1965-1969: 35.2%, 1972: 40.7%, 1973-77: 46.4%, 1984: 59.3%, 1991: 64.0%, 2004: 56.5%と増加してきている。

初診時の自覚症状はTable 1に示す。日本では以前から初診時の眼症状が24.8~38.9%と非常に多いと報告されている。その他では呼吸器症状、皮膚症状が眼症状について多く認められた。皮膚症状は6.8~16.0%と報告されている。女性のほうが自覚症状を有している率が高かった(78.8% vs 65.1%)。

罹患病変はTable 2に示す。他国と同じように胸部が最も罹患率が高かった。肺野のびまん性陰影は有意に男性に多く認められた(55.3%, 37.7%,  $p < 0.0001$ )。今までの報告でも高値と述べられていたように眼病変の罹患率が高かった。今までの本邦の全国調査でも

26.5%~50.2%と高値を示していた。ACCESS STUDYでは眼病変は12%と報告されているように眼病変の有病率の高さは日本における特徴の一つと考えられる。眼所見は有意に女性に多く認められ(60.6%, 43.9%,  $p < 0.0001$ )、ぶどう膜炎(46.2%, 30.4%,  $p < 0.0001$ )、視力障害(23.7%, 23.7%,  $p = 0.0009$ )が女性に多く認められた。

また皮膚病変も35.4%と高率であった。今までの本邦の全国調査では皮膚病変は6.8~16.0%と報告されていた。ACCESS STUDYの24%, ATS/ERS/WASOGによるstatementの25%と比べると本研究のデータは高値であった。皮膚所見は女性に有意に多く認められ(41.1%, 25.0%,  $p < 0.0001$ )、詳細な項目では皮膚結節(23.1%, 14.2%,  $p = 0.0009$ )、皮下結節(15.1%, 6.6%,  $p < 0.0001$ )で有意であった。結節性紅斑の頻度は今までの報告どおり6.2%と低かった。結節性紅斑はヨーロッパ人に多く、日本人や黒人には少ないと言われている<sup>4)</sup>。罹患病変の過去の報告との比較をFig-