

定量的に評価する Ashcroft score においても、FTY720の併用投与群はBLM群と比較し有意に高度の線維化形成を認めた(図1B)。また21日目のBALFの検討では、BLM投与群では、コントロール群に比較しS1P濃度の上昇を認め、BLM+FTY720投与群でさらに有意なS1P濃度の上昇を認めた(図2A)。一方、BALF中の細胞分類について検討したところ、通常のBLM肺線維症モデルではBALF中の好中球はBLM投与後21日目にはほぼ消失するが、FTY720併用群ではBLM投与後21日目においても好中球は14日目と同程度に認められ、好中球の消退が遅延している傾向が認められた(図2B)。

C57BL/6マウス肺線維芽細胞を用いた検討では、S1P添加は濃度依存性に細胞増殖、遊走を刺激した(図3A,3B)。次に、S1P受容体の発現をRT-PCRにて検討した結果、C57BL/6マウス肺線維芽細胞にはS1PR1とS1PR2が発現していた(図4A)。またマウスBLM肺線維症モデルの肺組織を用いS1P受容体の発現を検討した結果、BLM+FTY720投与群にBLM群と比較しS1PR1の強い発現亢進を認めた(図4B)。一方、肺線維症モデルおよびIPFでのS1PR1の発現を免疫染色法にて検討した結果、線維化部位に一致してS1PR1の発現を認めた(図5)。

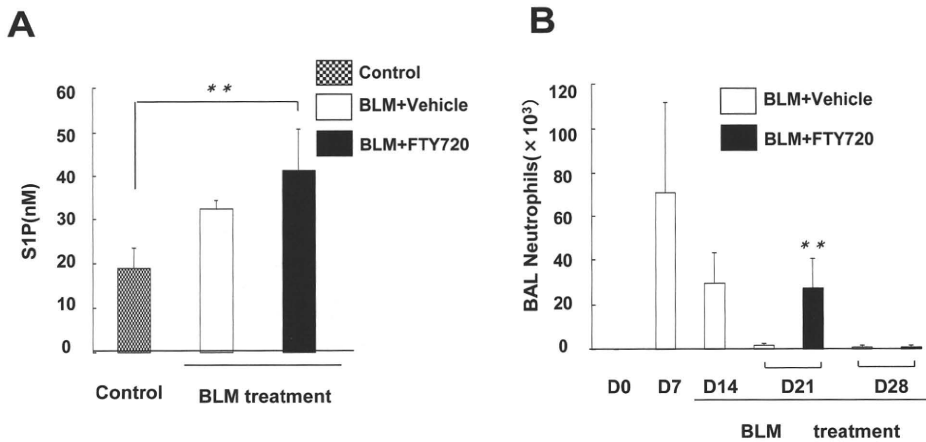


図2 BLM肺線維症モデルにおける気管支肺胞洗浄液の細胞成分およびS1P濃度に基づきFTY720の作用 S1Pの肺胞洗浄液中の濃度はコントロールマウスに比べBLM肺線維症モデルで上昇し、またFTY720投与においては有意に上昇していた(A)。タイムコースの検討では、全細胞数に変化はないがday21の好中球数がFTY720投与にて有意に増加していた(B)。***p*<0.01

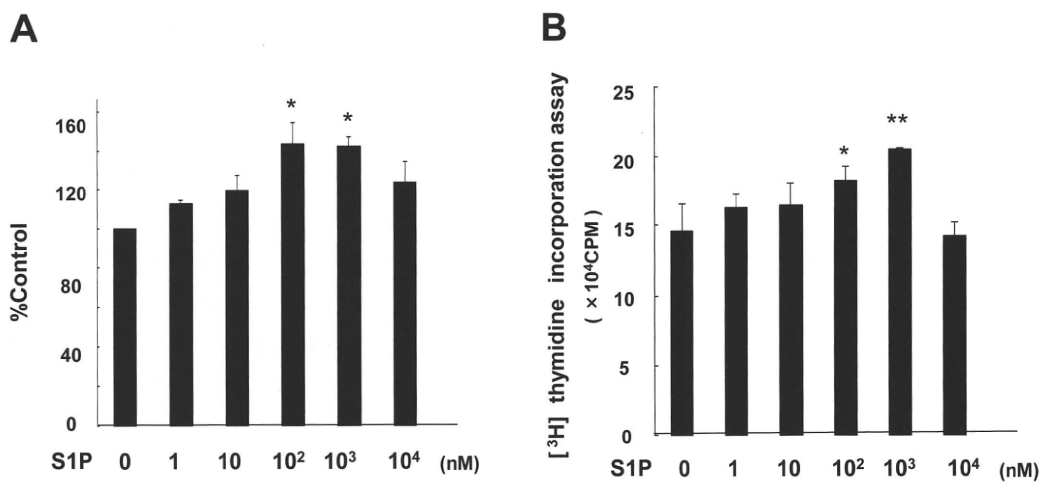


図3 S1Pの肺線維芽細胞の遊走能と増殖能に対する効果 C57BL/6マウスより作成した肺線維芽細胞のS1P刺激による遊走能をボイデンチャンパー法にて解析した。その結果、S1P 10² ~ 10³ nMで有意な遊走能を示した(A)。また、S1P刺激後³H-TdR(1 μCi/well)をパルスし、増殖能を測定した。その結果、S1P 10² ~ 10³ nMで有意な増殖能を示した(B)。**p*<0.05, ***p*<0.01

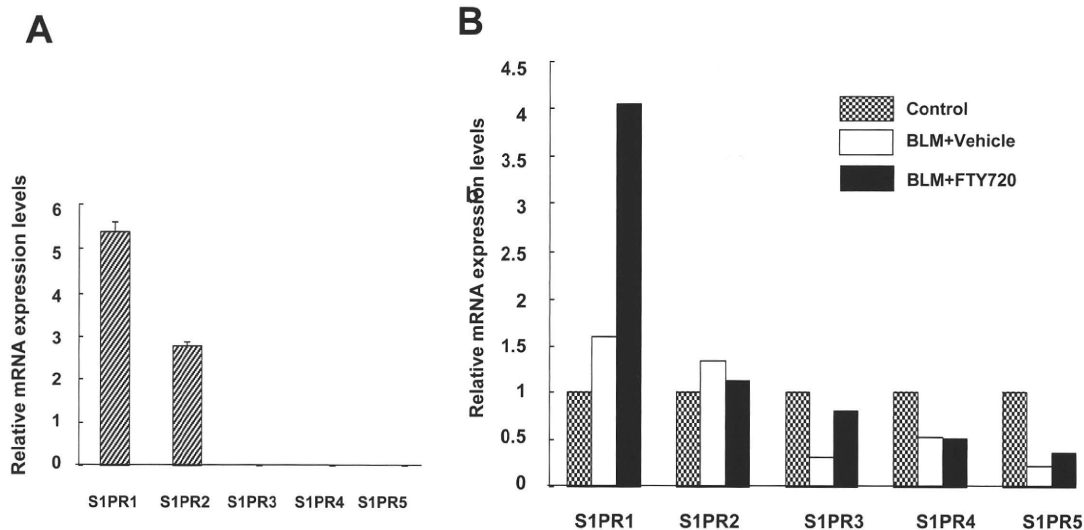


図4 マウス肺線維芽細胞とマウス肺組織におけるS1Pレセプターの発現
C57BL/6マウスより作成した肺線維芽細胞とマウス肺組織のS1Pレセプター(S1PR1～S1PR5)の発現をRT-PCRで確認した。肺線維芽細胞ではS1PR1, およびS1PR2を認めた(A)。肺組織ではコントロール肺と比較しS1PR1の発現の亢進を認めた(B)。

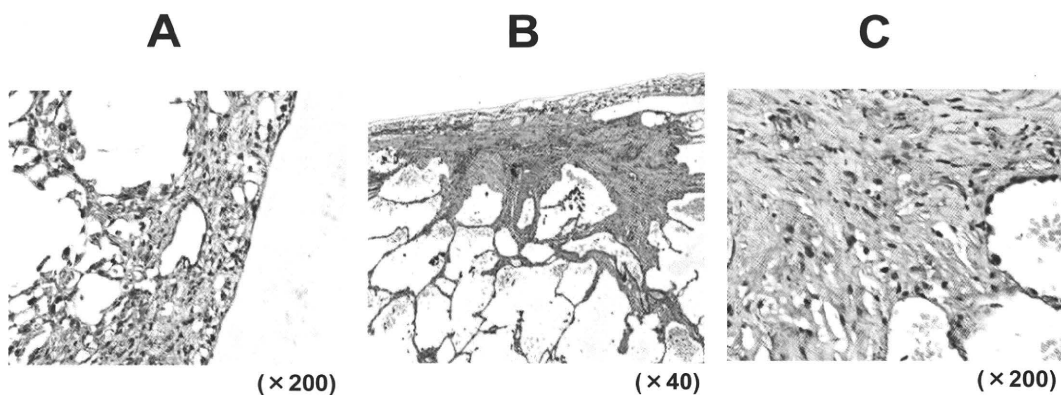


図5 線維化肺組織でのS1PR1の発現
S1PR1の抗体を用い免疫染色を行った。その結果、BLM肺線維症モデルマウスの線維化部位にS1PR1の発現が確認された(A)。IPF組織においても同様に胸膜直下の線維化部位にS1PR1の発現が確認された(B,C)。

結 論

以上から肺線維化後期において、S1P受容体アゴニストFTY720がBLM肺線維症を増悪させるということ、S1Pは肺線維芽細胞の増殖、遊走刺激作用を介して肺線維化に関与していること、またその受容体にはS1PR1が関与している可能性が示唆された。

考 察

今回の我々の検討で、FTY720がマウスBLM肺線維症を増悪させることが明らかとなった。また、最近Sheaらは、我々の検討と同様に、FTY720がマウ

スBLM肺線維症を増悪させることを報告している⁵⁾。したがって、S1P-S1PR1シグナルが肺線維症の病態において何らかの作用を有していることが示唆される。S1Pの肺線維芽細胞に対する直接作用の検討では、増殖刺激、遊走刺激効果が観察された。さらに、FTY720の線維芽細胞における α 平滑筋アクチン発現増強作用も確認しており、FTY720は肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を促進する作用を有することが示唆される(データ未発表)。以上からS1Pシグナルを阻害するアプローチが、抗線維化療法の一つとして考えられる。今回の検討で、肺線維芽細胞および肺線維化組織に、S1PのレセプターであるS1PR1およびS1PR2が発現し、特にS1PR1が強発現することから、今後S1P-S1PR1経路の阻害が、

肺線維化に及ぼすその機能を制御・調節することで肺線維症の病態解明や治療に応用される可能性が示唆される。また、今回BLM+FTY投与群のBALF中で、有意に好中球が増加していた。このことより肺線維芽細胞へのFTY720の線維化促進のメカニズムとして、好中球の関与も示唆される。ROSの活性化を中心に線維化に関与するS1P-S1PR1の下流シグナル分子についても検討を行っていく予定である。

一方、FTY720は、多発性硬化症に対する効果から、最近FDAで承認されている。今回の我々の検討から、臨床におけるFTY720の使用に際して、間質性肺炎を合併するような症例では慎重な投与が必要であると思われる。

参考文献

- 1) 西岡安彦, 曾根三郎. 特発性肺線維症. 別冊 日本臨床 呼吸器症候群第2版, 日本臨床社, 大阪, pp416-420, 2008.
- 2) Hla T. Signaling and biological actions of sphingosine 1-phosphate. *Pharmacol Res* 41:401-407, 2003.
- 3) Cencetti F, Bernacchioni C, Nincheri P, Donati C, Bruni P. Transforming growth factor-beta1 induces transdifferentiation of myoblasts into myofibroblasts via up-regulation of sphingosine kinase-1/S1P3 axis. *Mol Biol Cell*. 21(6):1111-1124, 2010.
- 4) Kono Y, Nishiuma T, Nishimura Y, Kotani Y, Okada T, Nakamura S, Yokoyama M. Sphingosine kinase 1 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 37(4):395-404, 2007.
- 5) Shea BS, Brooks SF, Fontaine BA, Chun J, Luster AD, Tager AM. Prolonged exposure to sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis, and mortality after lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 43(6):662-673, 2010.
- 6) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 362(5):387-401, 2010.

シリカ肺線維化モデルにおいて 遅延して局所発現増加する因子の同定

長瀬 洋之 大田 健*

【目的】慢性進行性の肺線維化機序を明らかにするために、シリカ点鼻による肺線維症モデルの時間経過を検討し、炎症細胞浸潤は1週に、肺ハイドロキシプロリン量 (HOP)は4-8週に、組織学的変化は12週にピークを示すことを前年度に報告した。本年度は、線維化期に一致して肺局所で発現上昇する因子を網羅的に解析し、線維化に一致して発現増強する分子を同定することを目的とした。

【方法】8週齢のC57/BL6jマウスにシリカ16 mgを点鼻投与し、1, 2, 4, 8, 12, 24週後に気管支肺胞洗浄 (BAL)及び肺組織採取を行った。BALF上清中の12種の液性因子をLuminex®またはELISAで検討した。本年度は、IL-15, IL-18, MIG, MIP-2, basic FGF, LIF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, IGF-1, TGF- β 1について検討した。

【結果】BALF上清中の液性因子の時間経過は3群に大別できた。1)シリカ投与1週後にピークを示し速やかに低下するパターンには、LIF, IGF-1が属した。2)1週後に上昇し、4-8週まで高値が持続する因子には、サイトカインとしてはIL-15、ケモカインとしてはMIG, MIP-2、成長因子としては、M-CSF, VEGF, PDGF-AA, PDGF-BB, TGF- β 1が属した。IL-15とM-CSF濃度は4週目にピークを迎えた。3)一方、特異な時間経過を示したのはIL-18であり、徐々に濃度が上昇し、4週にピークを示したが、24週まで有意な上昇が持続していた。

【結論】大多数の液性因子が、1週目にピークを迎えたが、M-CSF, IL-15, IL-18および前年度に報告したIL-9はピークが遅延しており、線維化調節に特殊な役割を担っている可能性が唆された。

Identifying the local mediators up-regulated in late phase of silica-induced lung fibrosis model

Hiroyuki Nagase, Ken Ohta

【Background】To identify the factors associated with lung fibrosis, we determined the factors elevated at later phase in mouse model by protein array. This model shows the maximum histological change at 12 w.

【Methods】Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed 1-24 w after intranasal silica administration to C57/BL6j, and the protein levels of 12 mediators in BALF were determined by Luminex® or ELISA. We measured the concentrations of IL-15, IL-18, MIG, MIP-2, basic FGF, LIF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, IGF-1, TGF- β 1.

【Results】The pattern of time courses could be divided into three patterns. 1) The concentrations of LIF and IGF-1 peaked at 1 w and decreased rapidly to baseline level. 2) The concentrations of cytokine IL-15, growth factors including M-CSF, VEGF, PDGF-AA, PDGF-BB, TGF- β 1 and chemokine MIG, MIP-2 were rapidly up-regulated after 1 w and maintained for 4-8 w. Among those, the levels of IL-15 and M-CSF peaked at 4 w. 3) The level of IL-18 peaked at 4 w, and significantly up-regulated up to 24 w.

【Conclusions】Although the levels of majority of mediators peaked at 1 w, the levels of M-CSF, IL-15, IL-18 in addition to previously reported IL-9, peaked at later phase, suggesting the specific roles of those mediators in lung fibrosis.

はじめに

特発性肺線維症をはじめとする、肺線維化を来す疾患の病態にはいまだに不明な点が多く、その治療戦略も十分には確立していない。特に、臨床的に遭遇する肺線維症は、すでに線維化が進行している事が多く、病態の自然史については不明な点が多い。このため、肺線維化のメカニズムを研究する目的で、肺線維症モデルが広く利用されているが、マウスにブレオマイシン投与を行うモデルは、投与後2週間程度で病変はピークを迎え¹⁾、その後は自然修復に至ることが報告されている²⁾。

一方、ヒトにおける肺線維症は、長期にわたって線維化が緩徐に進行する疾患である。シリカ粒子による線維化は12週にわたって持続する事が報告されており³⁾、長期に進行する線維化を検討するために適したモデルである可能性があったため、我々はシリカ粒子による肺線維症モデルの長期経過を前年度に検討した。炎症細胞浸潤は1週に、肺ハイドロキシプロリン量 (HOP)は4-8週に、組織学的変化は12週にピークを示すことが明らかとなった。また、サイトカイン、ケモカインを中心としたBALF中液性因子の網羅的解析では、1週後にピークを示し早期に低下する因子が多かったが、IL-9のみは24週後に遅れてピークを示すことを見出し、既報とあわせると、IL-9は抗線維化に働くネガティブフィードバック機構を担っていることが想定された。

肺線維症モデルでは、ブレオマイシン等のトリガーによって急性期の炎症が惹起され、それに続発する線維化が生ずると考えられているが、急性期の炎症と線維化は独立した病態である可能性が指摘されている。事実、急性炎症をターゲットとした治療戦略の有効性には限界があることが臨床的に示唆されている。そこで、遅延して生じてくる肺線維化の時間的経過に注目し、遅延して肺局所で発現増強してくる因子を同定することにより、線維化の治療標的分子を探索しようと考えた。本年度は、特に成長因子を含めて検討した。

方 法

●試薬と動物

8週齢雄のC57BL/6マウスを用いた (Japan SLC)。シリカ粒子 (石英標準試料/JAWE459/遊離珪酸分析用、日本作業環境測定協会、東京)は、生理食塩水に懸濁後、ultrasonicateしたものを用いた。

●実験プロトコル

C57BL/6マウスに対し、16 mgのシリカ粒子を単回点鼻し1, 2, 4, 8, 12, 24週後に解析した。評価項目として、気管支肺胞洗浄液 (BALF)中の細胞数、細胞分画、BALF中サイトカイン・ケモカイン濃度を検討した。BALは、マウスの気管内に28 Gのカニューレを挿入し、生理食塩水0.7 mlを注入、回収することを繰り返し5 mlのBALFを採取し、遠心分離後、上清を-80°Cで保存した。凍結した上清はFreeze dry処置後に、測定時に10倍濃縮となるように、0.5% BSAを含むPBSで溶解した。

BALF中サイトカイン・ケモカイン濃度は、Mouse Cytokine 9-Plex Panel Kit (BIO-RAD, Hercules, USA)を用い、蛍光マイクロビーズアレイシステムであるLuminex[®] (Hitachi, Tokyo) で測定し、IL-15, IL-18, basic FGF, LIF, M-CSF, MIG, MIP-2, PDGF-BB, VEGFの9ターゲットの濃度を測定した。各ターゲットに対する特異的二次抗体には、ターゲット毎に異なる蛍光強度で標識された17種類のビーズが結合しており、ビオチン結合特異的二次抗体、ストレプトアビジン-PEでターゲットの濃度を検出した。すなわち、Freeze dry後のBALF上清50 µlをビーズ結合一次抗体と30分反応させ、洗浄後二次抗体と30分反応、さらに洗浄後、ストレプトアビジン-PEと10分反応させ、Luminex[®]で測定した。また、PDGF-AA, IGF-1, TGF-β1については、ELISAを用いて測定した (Quantikine, R&D systems, Minneapolis, MN)。

●統計：各測定項目の時間経過における比較は、one-way ANOVA検定を行い、群間有意差を認めた場合、シリカ投与前と、各時間における測定値との差をDunnett検定を用いて比較した。

結 果

BALF上清中の液性因子濃度の時間経過を1週か

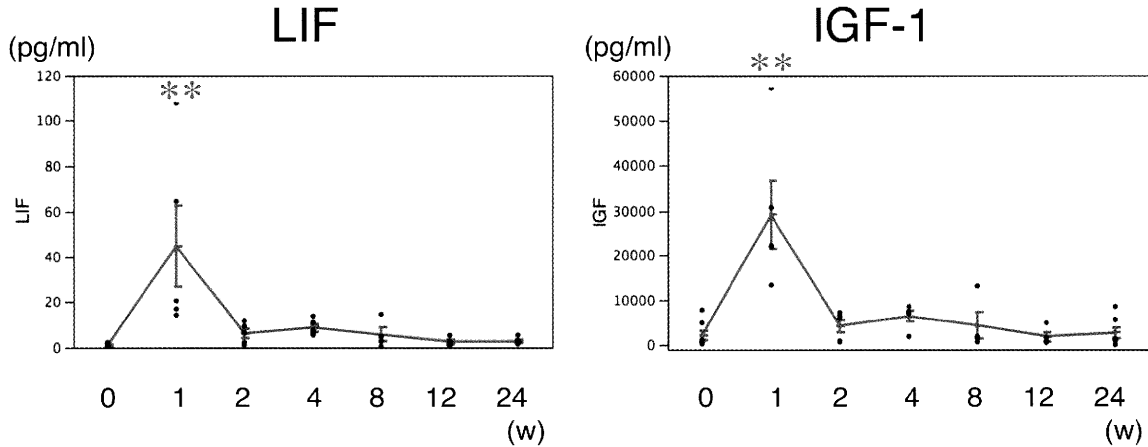


図1. BALF中液性因子(早期一過性上昇群, n=4~7) シリカ点鼻前, 点鼻後1, 2, 4, 8, 12, 24週後に気管支肺胞洗浄を施行し, 気管支肺胞洗浄液を濃縮後, 液性因子をLuminexシステムで測定した. ** $p < 0.01$ vs シリカ投与前値.

ら24週まで解析した結果を示す. basic FGFは, 時間経過での有意な増加を認めなかった(結果示さず). その他の因子は, いずれかの時間経過で有意な濃度上昇を認め, 時間経過は3群に大別できた.

1) シリカ投与1週後にピークを示し速やかに低下するパターンには, LIF, IGF-1が属した(図1).

2) 1週後に上昇し, 4-8週まで高値が持続する因子は多く, 8因子がこのパターンに属した. サイトカインとしてはIL-15, ケモカインとしてはMIP-2がこのパターンをとった(図2A). MIGの濃度上昇は有意差に達しなかったが, 時間経過のパターンは類似していた. また, 成長因子としては, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, TGF- β 1, M-CSFがこのパターンに属した(図2B). これらのうち6因子は, 濃度のピークを1週後に迎えたが, IL-15とM-CSF濃度は4週目にピークを迎え, 上昇はより遅れて認められた.

3) 一方, さらに濃度上昇が遷延していたのはIL-18であり, 徐々に濃度が上昇し, 4週目にピークを示したが, 24週まで有意な上昇を認めた(図3).

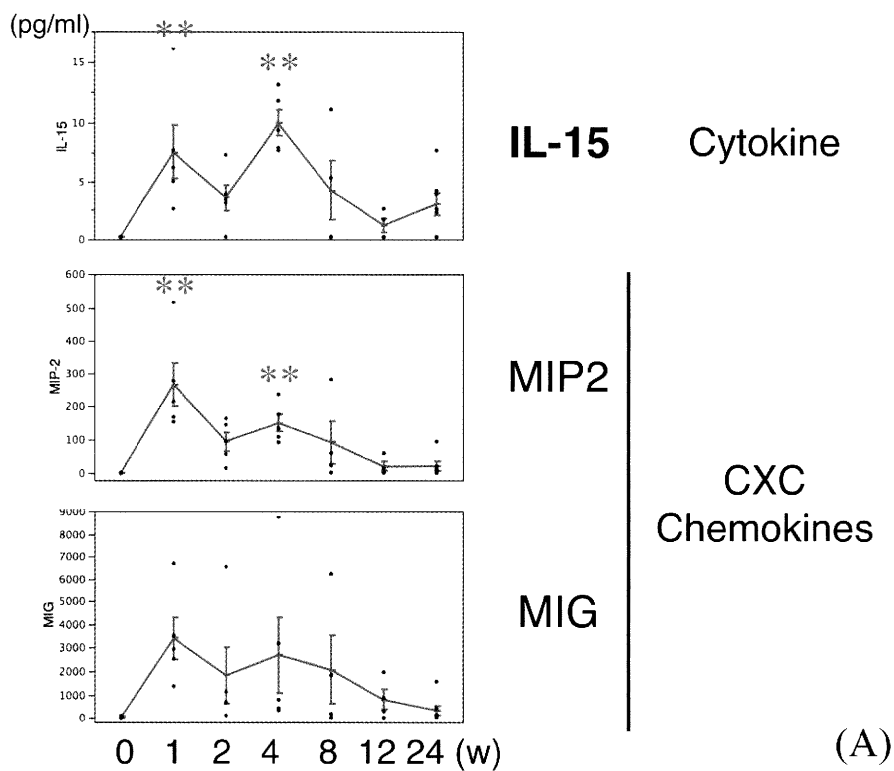
考 察

今回, マウスを用いたシリカ肺線維化モデルにおける, BALF中液性因子の時間経過を検討した. 大多数の液性因子が, 1週目にピークを迎えたが, M-CSF, IL-15, IL-18は濃度上昇が遷延しており, 線維化調節に特殊な役割を担っている可能性が示唆さ

れた.

IL-18の肺線維症におよぼす影響については, 促進的あるいは抑制的作用を示唆する報告が有り, モデルによって結果が分かれている. IL-18はマクロファージ, T細胞, B細胞, 樹状細胞等の炎症細胞の他に, ケラチノサイトや気道上皮等の構築細胞からも産生される. IL-18受容体はマクロファージの他, 気道上皮細胞, 平滑筋細胞, 血管内皮細胞等の多彩な細胞で発現している. また, ナイーブT細胞をTh1に分化させることが報告されているが, IL-12非存在下ではTh2分化能を有するともされ, T細胞分化に対しては複雑な役割を担っている. 肺線維症に促進的に働くことを示唆する報告として, IL-18とIL-2を腹腔内投与すると肺傷害が惹起される事が示されている⁴⁾. また, ヒトIPFでは, 血清およびBALF中IL-18が高値であり, Fibroblastic FociにおけるIL-18 α 発現と組織スコアが相関することが報告されている⁵⁾. 一方で, IL-18 $-/-$ マウスでは, プレオマイシンの気管内投与による肺傷害が増悪することも報告されており, IL-18が肺傷害に対して抑制的に働く可能性も示唆されている⁶⁾. プレオマイシンの血管内投与においては, IL-18は肺傷害促進的に⁷⁾, 気管内投与では, 肺傷害抑制的⁸⁾, にはたらく可能性が示唆されており, 投与経路によって異なる結果が示されているが, 詳細な機序は明らかになっていない.

IL-15はIL-2受容体を介して, 細胞内活性化シグナルを伝達することから, IL-2類似作用を有すると



Growth Factors

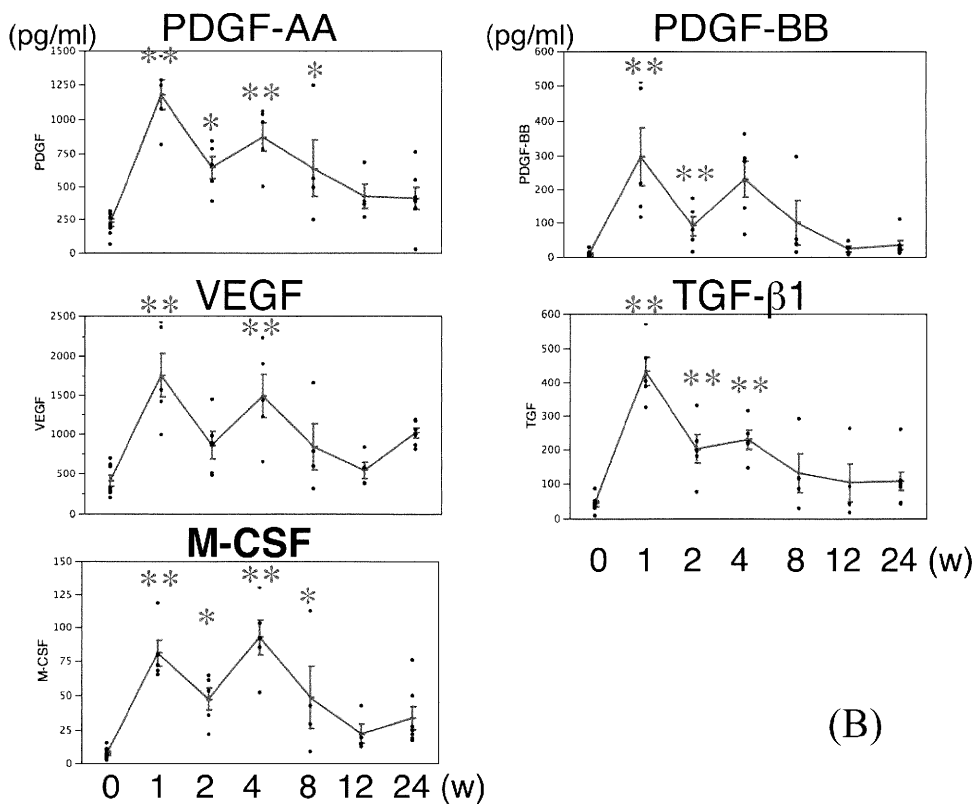


図2. BALF中液性因子(早期上昇後遷延群, n=4~7)シリカ点鼻前, 点鼻後1, 2, 4, 8, 12, 24週後に気管支肺胞洗浄を施行し, 気管支肺胞洗浄液を濃縮後, 液性因子をLuminexシステムで測定した。(A) サイトカイン, ケモカインの検討. (B) 成長因子の検討. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs シリカ投与前値.

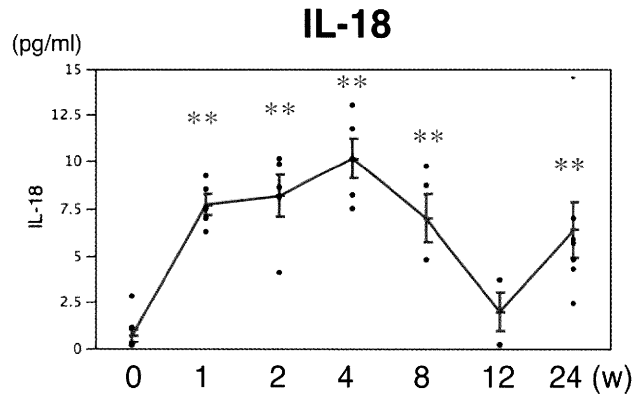


図3. BALF中IL-18濃度 (n=4-7)

シリカ点鼻前, 点鼻後1, 2, 4, 8, 12, 24週後に気管支肺胞洗浄を施行し, 気管支肺胞洗浄液を濃縮後, IL-18濃度をLuminexシステムで測定した. ** $p < 0.01$ vs シリカ投与前値.

されている。IL-15は平滑筋細胞, 線維芽細胞, マクロファージから産生される。呼吸器疾患においては, 非活動期のサルコイドーシスや過敏性肺炎由来の肺胞マクロファージからの産生が亢進している事が報告されている⁸⁾。さらに, 血清IL-15濃度と全身性硬化症の肺病変の線維化程度が比例することも報告されている⁹⁾。In vitroでは, TGF- β による筋線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制することが報告されていることから¹⁰⁾, 線維化抑制的な機能が推定されている。しかしながら, IL-15のin vivoでの線維化への作用は直接解明されておらず, 今後の検討課題である。

M-CSFは, 血管内皮細胞, 線維芽細胞, マクロファージから産生され, 単球からマクロファージへの分化促進や, マクロファージからのMCP-1産生を惹起する。M-CSF受容体は, 単球, マクロファージ, 平滑筋細胞で発現している。M-CSF -/-マウスでは, 動脈硬化性病変が減弱することから動脈効果への関与が示唆されている。呼吸器疾患においては, 血清およびBALF中M-CSF濃度はIPFで上昇していること, M-CSF -/-マウスでは, プレオマイシン腹腔内投与による線維化が抑制されることから, M-CSFの線維化促進作用が推定されている¹¹⁾。

これまでのIL-18およびM-CSFの線維化モデルを用いた検討では, プレオマイシンが用いられており, シリカ投与モデルの検討はない。また, これらのモデルにおいて, 肺局所におけるIL-18, M-CSF, IL-15の時間経過についても報告されていない。今回の我々の長期検討では, BALF中IL-18濃度のピークは, シリカ投与後4週と遅延しており, 有意な増加は24

週後まで認められた。また, M-CSFとIL-15濃度の時間経過は類似しておりBALF中濃度のピークは4週後と遅延していた。前年度の検討で, シリカモデルでは, 4-8週後をピークとするハイドロキシプロリン増加, 12週後をピークとする病理学的変化が認められた。今回抽出された, 3つの因子の発現増強は線維化期と一致しており, 線維化へ直接的影響を有する可能性が高いと考えられた。

2年度にわたり, シリカ肺線維化モデルにおける, 炎症細胞浸潤, 線維化, 液性因子の時間経過を検討してきた。前年度の結果を含めてこれらの結果を図4にまとめる。

サイトカインについては, 多くがシリカ投与1週後にピークを示し速やかに低下した。IL-1 β , IL-13は濃度上昇が4週後まで遷延したが, さらに遷延していたのは, IL-15, IL-18, IL-9であった。IL-9強制発現マウスに対してシリカを投与した場合, 線維化病態が抑制されることから, IL-9は抗線維化作用を有することが推定されている¹²⁾。

ケモカインは, 1週後に上昇し, 4-8週まで高値が持続するパターンに全てが属した。ケモカイン濃度の時間経過は, 炎症細胞浸潤の時間経過と合致しており, その細胞遊走作用と考え合わせると, 初期の炎症細胞浸潤に関与していることが示唆された。

成長因子としては, TGF- β , PDGF, IGF-1といった線維化に深く関与する事が示唆されている因子の増加が遷延していることを想定していたが, IGF-1のピークは投与1週後で, 速やかに低下していた。PDGF-AA, PDGF-BB, TGF- β 1もピークは1週後で, 有意な上昇はPDGF-AAが8週後まで, PDGF-BB,

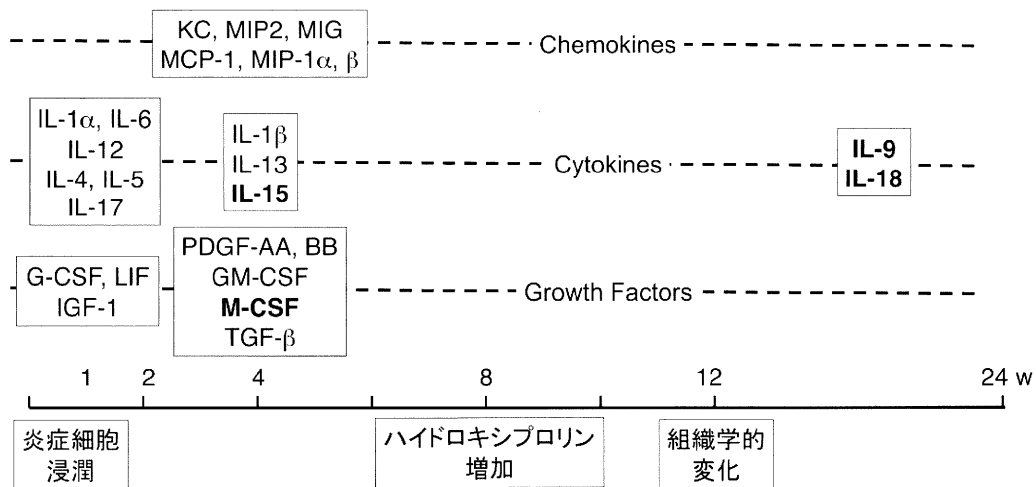


図4. シリカ肺線維化モデルの24週にわたる時間経過のまとめ

TGF-β1は4週後までであり、以後漸減した。一方、これまで間質性肺炎における検討が少ないM-CSFは4週後にピークを迎え、その発現増加はより遷延しており、今後、肺線維化の治療標的として検討する意義があると考えられた。

結 語

慢性進行性の肺線維化機序を明らかにするために、シリカ点鼻による肺線維症モデルにおいて、線維化期に一致して肺局所で発現増強する分子を同定した。大多数の液性因子が、1週目にピークを迎えたが、前年度に報告したIL-9に加えてM-CSF、IL-15、IL-18濃度のピークが遷延していることが今年度に明らかとなった。既報からは、線維化抑制因子としてIL-9、IL-15、促進因子としてM-CSFが機能している可能性が示唆された。今後は、これらの因子が遷延して上昇する機序を明らかにするために、線維化期における産生細胞や受容体発現細胞を同定し、因子間でのクロストークの可能性についての検討も必要であると考えられた。また、これらの因子は、分子標的薬として臨床応用されているものではなく、今後の新たな治療標的分子候補たりえると考えられた。

文 献

1) Izbiccki G, Segel MJ, Christensen TG, et al. Time course of bleomycin-induced lung fibrosis. *Int J Exp*

Pathol 2002; 83:111-9.

- 2) Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294:L152-60.
- 3) Callis AH, Sohnle PG, Mandel GS, et al. Kinetics of inflammatory and fibrotic pulmonary changes in a murine model of silicosis. *J Lab Clin Med* 1985; 105:547-53.
- 4) Okamoto M, Kato S, Oizumi K, et al. Interleukin 18 (IL-18) in synergy with IL-2 induces lethal lung injury in mice: a potential role for cytokines, chemokines, and natural killer cells in the pathogenesis of interstitial pneumonia. *Blood* 2002; 99:1289-98.
- 5) Kitasato Y, Hoshino T, Okamoto M, et al. Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:619-25.
- 6) Nakatani-Okuda A, Ueda H, Kashiwamura S, et al. Protection against bleomycin-induced lung injury by IL-18 in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L280-7.
- 7) Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, et al. Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1beta in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41:661-70.
- 8) Zissel G, Baumer I, Schlaak M, et al. In vitro release of interleukin-15 by broncho-alveolar lavage cells and peripheral blood mononuclear cells from patients with different lung diseases. *Eur Cytokine*

Netw 2000; 11:105-12.

- 9) Wuttge DM, Wildt M, Geborek P, et al. Serum IL-15 in patients with early systemic sclerosis: a potential novel marker of lung disease. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R85.
- 10) Wuttge DM, Wildt M, Scheja A, et al. Interleukin-15 attenuates transforming growth factor-beta1-induced myofibroblast differentiation in human fetal lung fibroblasts. *Eur Cytokine Netw*; 21:165-76.
- 11) Baran CP, Opalek JM, McMaken S, et al. Important roles for macrophage colony-stimulating factor, CC chemokine ligand 2, and mononuclear phagocytes in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:78-89.
- 12) Arras M, Huaux F, Vink A, et al. Interleukin-9 reduces lung fibrosis and type 2 immune polarization induced by silica particles in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:368-75.

B. サルコイドーシス

サルコイドーシス部門(千田金吾)

サルコイドーシス部門の活動報告

浜松医科大学内科学第二 千田 金吾 乾 直輝 須田 隆文

サルコイドーシス部門では以下の検討を行った。

1：2009年度のサルコイドーシス罹患率および有病率の調査

特定疾患治療研究事業における医療費助成申請のデータを用いて2009年度(2009年4月から2010年3月)のサルコイドーシスの新規例数, 更新手続きを行った例数を調査した。新規例数は2,820例, 男女数が確認できた自治体の資料では男性747例, 女性1,531例, 男女比は2.05であった。10万人当りの患者数は2.2人であり, 男性は1.56人, 女性は3.02人。更新例数は18,333例, 男性4,338例, 女性11,490例, 男女比は2.65であった。10万人当りの患者数は14.35人であり, 男性は9.10人, 女性は22.63人であった。今回の調査でも引き続き女性患者の増加傾向が続いていた。

2：デルファイ法を用いた, 肺サルコイドーシス治療の現状と考え方との把握

デルファイ法を用いて, 現時点でのわが国における肺サルコイドーシス治療に関するコンセンサスを調査した。研究班班員および日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会理事ら24名に肺サルコイドーシスの治療に関する反復型アンケート調査(5段階: 強く反対/反対/どちらとも言えない/賛成/強く賛成)で回答を実施。「賛成」と「強く賛成」の割合が70%以上の回答をコンセンサスが得られたと判定したところ, 以下の項目でコンセンサスが得られた。①治療を考慮する時に重視する項目として「呼吸困難の増悪」「CTの悪化(気管支血管周囲肥厚, 気管支の変形拡張や無気肺を含む)」「VCの悪化」「PaO₂の低下」。②第一選択薬として内服ステロイドを連日で使用。③内服ステロイドを30mg(0.5mg/kg)で開始。④第二選択薬としてメトトレキサートを使用。⑤内服ステロイドが15mg以下に減量できない場合, メトトレキサートの投与を考慮する。実際に肺病変の治療に従事しているわが国のサルコイドーシスの専門家の, 治療に関するコンセンサスを得ることが出来た。

3：「サルコイドーシスの診断基準・治療指針-2006」の英文化

Report from Sarcoidosis Division

Kingo Chida, Naoki Inui, Takafumi Suda

The Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

We conducted the following three items;

1) Nationwide epidemiological survey of sarcoidosis in 2009

Cases with sarcoidosis of newly and already diagnosed and applied to intractable disease project from April 2009 to March 2010 were eligible for this survey. The number of newly diagnosed cases was 2,820, 747 males and 1,531 females. The incidence rate was 2.2 per 100,000 inhabitants, 1.56 for male and 3.02 for female. The ratio of male to female was increased. The number of already diagnosed cases was 18,333, 4,338 males and 11,490 females. The prevalence rate was 14.35 per 100,000 inhabitants, 9.10 for male and 22.63 for female.

2) The survey of therapeutic strategy for the treatment of pulmonary sarcoidosis using Delphi method.

We conducted questionnaires to Japanese specialists in sarcoidosis to recognize the therapeutic strategy for the treatment of pulmonary sarcoidosis using Delphi method. Prednisolone is used for first-line pulmonary sarcoidosis treatment. The amount of prednisolone is 30mg per day. Methotrexate is used as second-line treatment.

3) Japanese-English translation of Japanese sarcoidosis guideline in 2006.

1: 2009年度のサルコイドーシス罹患率および有病率の調査

目的と方法:

サルコイドーシスに関する難病事業の方針決定および患者への的確な情報提供のために疫学的資料は重要である。今回、サルコイドーシス患者数を把握するために、特定疾患治療研究事業における医療費助成申請のデータを用いて2009年度のサルコイドーシス罹患率および有病率の調査を行った。各都道府県の特定疾患治療研究事業担当部署にアンケートを行い、2009年度(2009年4月から2010年3月)のサルコイドーシスの新規例数、更新手続きを行った例数を調査し、2008年10月1日の人口を用いて罹患率および有病率を算出した。

結果:

新規例数は2,820例、男女数が確認できた自治体の資料では男性747例、女性1,531例、男女比は2.05であった。10万人当りの患者数は2.2人であり、男性は1.56人、女性は3.02人。都道府県により10万人当りの患者数は0.56から4.79で大きな差があった。更新例数は18,333例、男女数が確認できた自治体のデータでは男性4,338例、女性11,490例、男女比は2.65であった。10万人当りの患者数は14.35人であり、男性は9.10人、女性は22.63人。都道府県により10万人当りの患者数は3.33から33.8であった。新規と更新症例を合わせた全症例数は21,153例、男女数が確認できた自治体のデータでは男性5,085例、女性13,021例、男女比は2.56であった。10万人当りの患者数は16.57人であり、男性は10.67人、女性は25.65人。都道府県により10万人当りの患者数は3.89から37.49であった。

考察:

難病事業の方針決定および患者への的確な情報提供のために、正確な患者数を把握することは重要である。しかしながら、難病事業の主体が都道府県にあることや個人情報保護の観点から、近年は全国的な集計が困難な状況が続いている。当研究班を中心とした全国調査は、第1回が1960年に行われ、1991年の第8回まで行われている。それ以後、全国的な調査は行われていなかったが、2004年、森本らに

よりわが国の人口79.4%を構成する34都道府県を対象に調査が行われた。これは臨床調査個人票を利用し、2004年1月から12月に組織学的にサルコイドーシスと診断された新規症例の調査を行ったもので、男性364名、女性663名の新規診断例があり、罹患率は10万人比で1.01、男性0.73、女性1.28と報告されている。発症年齢は、20-34歳と50-60歳代の二峰性のピークを示し、50-60歳代のピークは女性で顕著。それまでの調査では、臨床診断例も含めており単純比較はできないが、男性の罹患率は不変、女性の罹患率は1964年の0.97、1984年の1.53、1991年の1.70に比べ増加したと推測している。今回の我々の調査は臨床診断例を含み、男女別の数字が集計されなかった都県もあるため単純に比較はできないが、女性の割合は2.05であり、引き続き女性患者の増加傾向は続いていると考えられる。また、今回の調査で都道府県により罹患率に大きい差があることが判明した。北方優位は古くから指摘されているが、今回の調査では特に寒冷地で多いという傾向も認められなかった。理由は不明であるが、サルコイドーシス診断にあたる専門医数が関係しているかもしれない。また、今回は患者数を把握することに主眼を置き、実際に難病事業の事務的処理を行っている各都道府県の担当部署を対象にアンケート方式で調査した。申請した患者数に関しては正確な数字が得られたが、臨床的背景に関する調査は行わなかった。わが国のサルコイドーシス研究において、罹患臓器や治療内容を把握し難病対策を行うことも重要であるため、今後の課題としたい。

2: デルファイ法を用いた、肺サルコイドーシス治療の現状と考え方の把握

目的:

デルファイ法は専門家グループが持つ意見や経験的的判断を、反復型アンケートを使って、組織的に集約・洗練する意見収束技法である。デルファイ法を用いて、現時点での我が国における肺サルコイドーシスの治療に関するコンセンサスを確認する。

方法:

研究班班員および日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会理事24名に3回の反復型アンケート調査

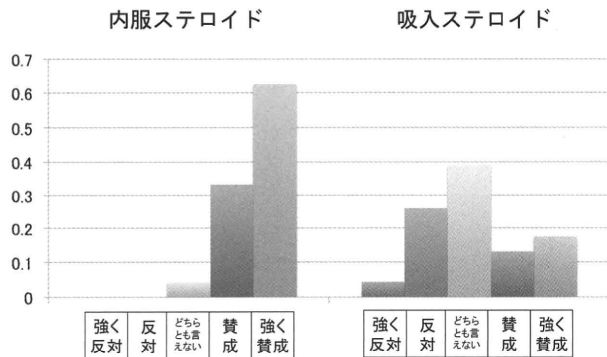


図1：肺サルコイドーシスの第一選択薬

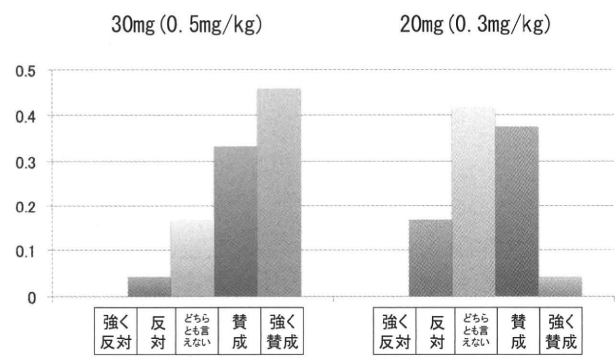


図2：内服PSLの投与量

を実施。肺サルコイドーシスの治療に関する意見に対して、5段階(強く反対/反対/どちらとも言えない/賛成/強く賛成)で回答してもらい、その結果を統計学的処理してフィードバックし、再度回答してもらった。70%以上の専門家が「賛成」と「強く賛成」を選択回答した質問・考え方をコンセンサスが得られたと判定した。

結果

24人を対象にアンケートを実施した。参加医師の内訳は、医師免許取得後20年以上の経験者が22人、10～20年の経験者が2人であった。薬物治療を行った症例数は30人以上が3割強、10人以上が6割強であり、十分な治療経験を持っていることが確認された。治療に関して、9割以上の医師が「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」、7割の医師がATS/ERS/WASOGのstatementを参考に治療を実施していた。

肺サルコイドーシス治療に関してコンセンサスが得られた考え方は、治療を考慮する時に重視する項目として「呼吸困難の増悪」「CTの悪化(気管支血管周囲肥厚、気管支の変形拡張や無気肺を含む)」「VCの悪化」「PaO₂の低下」。第一選択薬として内服ステロイドを連日で使用。内服ステロイドを30mg(0.5mg/kg)で開始。第二選択薬としてメトトレキサートを使用。内服ステロイドが15mg以下に減量できない場合、メトトレキサートの投与を考慮するであった。以下コンセンサスが得られた項目を解説する。

- 肺サルコイドーシス治療の第1選択薬として、内服ステロイドを用いる事は中央値が強く賛成、賛成以上の割合 95.8%。

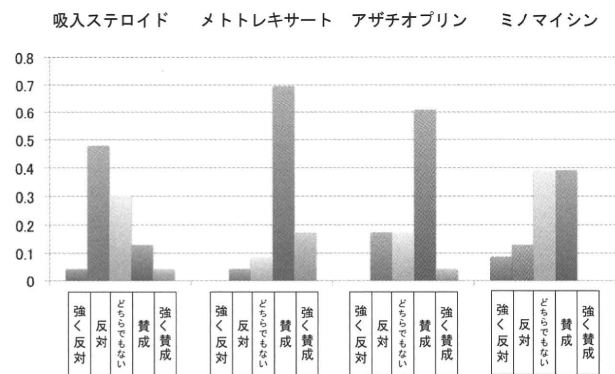


図3：肺サルコイドーシスの第2選択薬

成以上の割合 95.8%。吸入ステロイドを用いる事については中央値がどちらとも言えない、賛成以上の割合が29.2%であり、肺サルコイドーシス治療の第1選択薬として内服ステロイドを用いることにコンセンサスが得られた。(図1)

- 肺サルコイドーシスを内服プレドニゾロンで治療する場合の初期投与量については、体重60kgの患者さんに30mg(0.5mg/kgと同等)で開始する事が中央値で賛成、賛成以上の割合 79.2%で、投与量30mgでコンセンサスが得られた。(図2)
- 肺サルコイドーシス治療の第2選択薬として、メトトレキサートを用いる事について中央値が賛成、賛成以上の割合 83.3%でコンセンサスが得られた。吸入ステロイドを用いる事は中央値が反対、賛成以上の割合 16.7%でコンセンサスは得られなかった。(図3)
- 肺サルコイドーシスを内服プレドニゾロンで治療開始した場合、プレドニゾロン量が15mg以下に減量できない場合に何らかの併用療法を考える事は、中央値が賛成、賛成以上の割合が75.0%でコンセンサスが得られた。(図4)

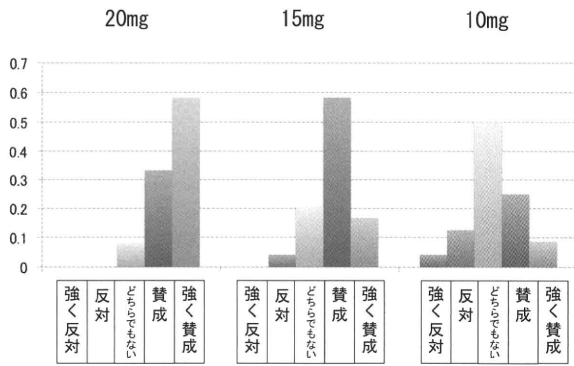


図4：併用療法を考慮するPSL投与量

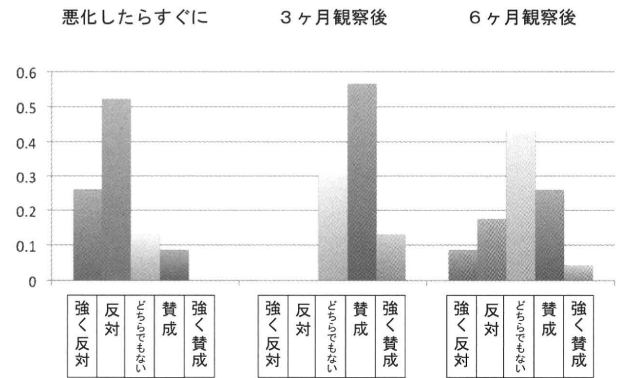


図6：治療開始のタイミング

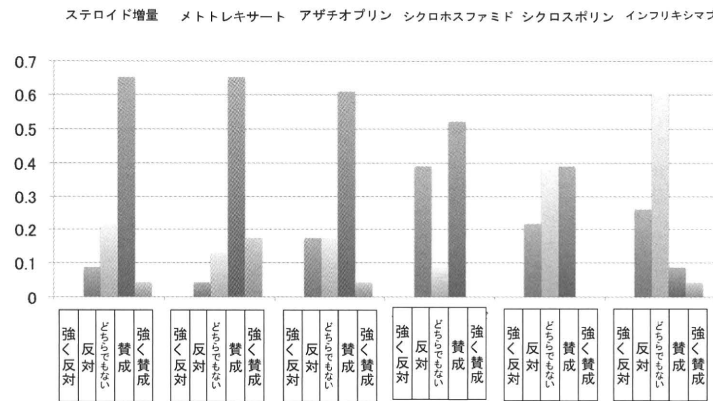


図5：内服ステロイドに追加する治療

- 肺サルコイドーシスを内服ステロイドで治療開始したにも拘らず、病状の悪化が続き治療の変更をする場合にメトトレキサートを併用する治療介入は中央値が賛成、賛成以上の割合は79.2%で、メトトレキサートを用いた併用療法はコンセンサスが得られた。(図5)

反対に肺サルコイドーシス治療に関してコンセンサスが得られなかった考え方は、治療開始のタイミング、第一選択薬として吸入ステロイド、画像悪化例への早期治療適応であった。

- 治療を考慮する際に重視している項目で悪化があり、肺サルコイドーシスの治療を行う場合の開始時期について、悪化が判明したらすぐに治療する考え方は中央値が反対、賛成以上の割合 8.3%。悪化が判明して3ヶ月経過観察後に治療する考え方は中央値が賛成、賛成以上の割合は66.7%。悪化が判明して6ヶ月経過観察後に治療の考え方は中央値がどちらとも言えない、賛成以上の割合は29.2%であり、悪化が判明して3ヶ月経過観察後

に治療する考え方が多いものの、統一したコンセンサスは得られなかった。(図6)

- 自覚症状や呼吸機能障害の程度が軽く、画像所見のみが悪化する肺サルコイドーシスへの早期治療介入については、中央値はどちらとも言えないであった。早期治療介入への賛成以上の割合は20.8%であり、現時点では早期治療介入については否定的であった。

考察

肺サルコイドーシスで治療適応となる症例は限定される。無症状のBHLのみの症例ではステロイド治療の適応はなく、陰影が残存しても呼吸機能に支障をない場合は無治療の経過観察が選択される。肺野病変を伴い呼吸機能障害や低酸素血症を生じる場合や鎮咳薬など対処療法でコントロールできない咳嗽がある場合はステロイド治療の適応である。もともとサルコイドーシス自体が難病指定されている患者数の多くない疾患であり、サルコイドーシス全体では肺病変により治療適応となる症例数は少なく、

いわゆるエビデンスを求める大規模な臨床試験を実施することは困難である。また治療目的を短期的な呼吸器機能の改善に求めるか、長期間の病状の安定に求めるかで治療戦略は大きく異なると予想される。このような状況で、実際に治療に従事している専門家に肺サルコイドーシスについて質問し、わが国の専門医の中でのコンセンサスを得るためにアンケートを実施した。現時点および今後において、当研究班を中心に、難治性サルコイドーシスや重症度分類などを検討する必要があるが、実際に行われている治療や指針を把握することは重要であり、おおまかではあるが治療に関するコンセンサスが得られたことは有意義な検討であったと思われる。今回、使用したデルファイ法は、「匿名」「反復」「コントロールされたフィードバック」「統計的なグループ回答」という特徴を持ち、その時点における考え方のコンセンサスを得るための定性調査方法である。今回の調査ではそのデルファイ法の利点を十分に生かし、専門家の指針を把握、意見として集約できたと考える。今後は、これらの結果を生かし、難治性サルコイドーシスの指針作りに生かしていきたい。

参考文献

- 1) Statement on sarcoidosis. Joint statement of the american thoracic society (ats), the european respiratory society (ers) and the world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (wasog) adopted by the ats board of directors and by the ers executive committee, february 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-755.
- 2) Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, Luketich JD, Panacek EA, Sahn SA. Management of spontaneous pneumothorax: An american college of chest physicians delphi consensus statement. *Chest* 2001;119:590-602.
- 3) Flume PA, Mogayzel Jr PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, Clinical Practice Guidelines For Pulmonary Therapies C. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Pulmonary complications: Hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*.
- 4) Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008-1015.
- 5) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, et al. Ats/ers/wasog statement on sarcoidosis. American thoracic society/european respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-173.
- 6) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in japan. *Eur Respir J* 2008;31:372-379.
- 7) Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respir Med*;104:717-723.

札幌市3病院におけるサルコイドーシス(サ症)の喫煙率及び喫煙がサ症の臨床像に与える影響

四十坊典晴^{1*} 今野 哲²

欧米では、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらく可能性を示す疫学調査があるが、本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではない。2000～2008年に北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であり、一般populationと比較し、必ずしも低い結果ではなかった。また、喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった。

The prevalence of smokers, association between smoking status and clinical manifestations, in subjects with sarcoidosis diagnosed at Sapporo City, Japan.

Noriharu Shijubo¹, Satoshi Konno²

¹Department of Respiratory Medicine, JR Sapporo Hospital, Sapporo, Japan

²First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido

Background: Several studies have shown that individuals with sarcoidosis are less likely to smoke in the Western population. Epidemiological characteristics of sarcoidosis were different between the Japanese population and Western population. However, it is unclear the prevalence of smokers among subjects with sarcoidosis in the Japanese population.

Objectives: To evaluate the prevalence of smokers and the association between smoking status and clinical manifestations of sarcoidosis in the Japanese.

Methods: We evaluated the prevalence of smokers in 605 subjects newly diagnosed with sarcoidosis between 2000 and 2008 at the three hospitals in Sapporo City. Clinical manifestations of sarcoidosis were compared between a current-smoking group and a non-smoking group (never smokers and former smokers).

Results: The prevalence of current smokers in our cohort subjects with sarcoidosis was 59.8% in male and 24.8% in female. The current-smoking group was younger and less female than the non-smoking group ($P<0.001$, $P<0.001$). In the current-smoking group, the prevalence of lung parenchymal involvements was higher ($P<0.001$). This results remained significant even after adjusting for sex and age ($P=0.009$).

Conclusions: Unlike in Western populations, smoking may not have an inhibitory effect on the development of sarcoidosis in Japanese population. Smoking may be a risk factor for the development of lung parenchymal involvement of sarcoidosis.

A. 研究目的

欧米の報告では、サルコイドーシス(サ症)患者の喫煙率は一般人口の喫煙率よりも低く、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらくと考えられている。サ症は、人種によるその臨床像が大きく異なり、遺伝的要因と環境要因の違いが、臨床像に大きく寄与していると考えられる。本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではなく、また喫煙がサ症の臨床所見に与える影響も十分検討されていない。本研究では、日本人サ症患者における喫煙率を把握し、喫煙がサ症の臨床所見に与える影響を検討する。

B. 研究方法

2000年1月から2008年12月までの間に、北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

北海道大学病院「自主臨床研究審査委員会」に「サルコイドーシスにおける各種臨床パラメータ及び喫煙が病態に与える影響についての検討」として審査を申請し、平成21年7月28日付けで承認されている。

C. 研究結果

サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であった。2004年のJTによるsurveyと比較しても、サ症患者の喫煙率は必ずしも低い結果とは言えなかった。また、男女共に若年層での喫煙率の高さが顕著であった(図1)。喫煙経験者(喫煙群)では喫煙非経験者(非喫煙群)と比べ、若年で男性が多く、気管支肺胞洗浄液中のマクロファージ比率は増加し、リンパ球比率、CD4/CD8比は低下していた。喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった(図2)。

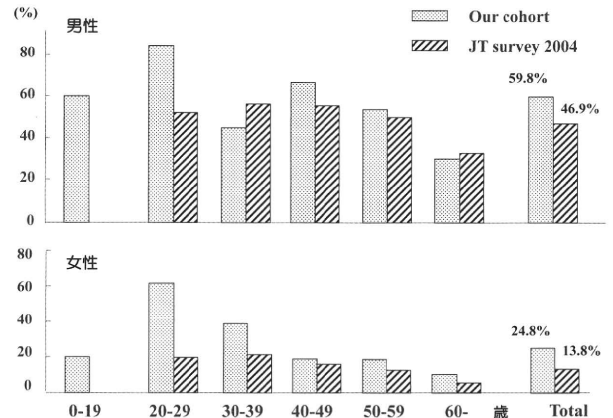


図1 2000-2008年における札幌市3病院にて新規診断されたサ症患者の喫煙率(JT survey)との比較

	Never/Former (n=377)	Current (n=224)	P value
男性, n (%) [*]	86 (22.8)	128 (57.1)	<0.001
年齢(中央値, 範囲) [†]	56, 14-81	31, 19-81	<0.001
病期(0/ I / II / III / IV)	110/189/57/21/0	39/107/71/7/0	0.001
Cxp所見あり(Stage I - III)	267 (70.8)	185 (82.6)	0.001
肺野病変あり(Stage II - III)	78 (20.7)	78 (34.8)	<0.001
肺外病変	317 (84.1)	171 (76.3)	0.019
眼病変	266 (70.6)	148 (66.1)	0.251
皮膚病変	75 (19.9)	30 (13.4)	0.042
心臓	26 (6.9)	10 (4.5)	0.224
Cxp所見消失	33 (16.2)	17 (13.5)	0.509

^{*} χ^2 -test : P < 0.05 [†] Mann Whitney U test : P < 0.05

図2 喫煙がサ症の臨床像に与える影響

D. 考 察

日本人サ症患者の喫煙率は必ずしも低くはなく、発症への明らかな影響を認めなかった。喫煙群では肺野病変の出現頻度が高く、喫煙が肺病変の出現を促進する可能性がある。

E. 結 論

日本人においては、喫煙とサ症発症との関連は低い可能性がある。いっぽう、喫煙は、肺野病変の発症に影響する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

¹ JR札幌病院呼吸科内科 副院長

² 北海道大学病院第一内科 助教

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Hattori T, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. : “Levels of Transferrin in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Sarcoidosis”, *Lung*, 188(2) : 151-157(2010)
- 2 Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. : “The role of atopy in the clinical course of pulmonary sarcoidosis in the Japanese population”, *Allergy Asthma Proc*, 31(3) : 238-243(2010)
- 3 Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. : “Genetic variants in mannose receptor gene(MRC1) confer susceptibility to increased risk of sarcoidosis”, *BMC Med Genetics*, 11 : 151-156(2010)
- 4 四十坊典晴 サルコイドーシスにおける診断, 免疫反応の解析, 転帰, 臨床病型の解析 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 30 : 5-8 (2010)
- 5 四十坊典晴, 平賀洋明. サルコイドーシスにおける肺病変の悪化(肺の線維化)の評価をどうするか? 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 30 : 95-8(2010)

2. 学会発表

- 1 Genetic variants in the mannose receptor gene (*MRC1*) are associated with sarcoidosis in Japanese. Hattori T, Konno S, Isada A, Takahashi A, Shimizu K, Shimizu K¹, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang S-K, Nishimura M. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010 May New Orleans.
- 2 サルコイドーシスにおけるマンノース受容体遺伝子(*MRC1*)多型の検討 服部健史, 今野 哲, 伊佐田朗, 高橋 歩, 檜澤伸之, 山口悦郎, 西村正治 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 東京
- 3 札幌市3病院におけるサルコイドーシス患者の喫煙率, 及び喫煙がサルコイドーシスの臨床所見に与える影響 服部健史, 今野 哲, 四十坊典晴, 大道光秀, 西村正治 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2010年10月 浜松
- 4 シンポジウム: サルコイドーシスのステロイド治療 四十坊典晴 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2010年10月 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

サルコイドーシスの新重症度分類について

杉崎 勝教^{1*} 山口 哲生^{2*} 千田 金吾^{3**} 宮崎 英士⁴

サルコイドーシスの難治化、重症化を検討する上で重症度分類が有用と考えられる。またサルコイドーシスの臨床経過を評価するうえでもこうした重症度分類が有用と考えられる。今回これまでの本研究班で討議されてきた内容を集約し新重症度分類案を提案しこれをたたき台として最終的な重症度分類の策定に至りたいと考えている。

The Classification of Sarcoidosis by Severity in Japan

Katsunori Sugisaki¹, Tetsuo Yamaguchi², Kingo Tida³, Eishi Miyazaki⁴

¹National Nishibeppu Hospital, Department of Internal Medicine

²JR Tokyo General Hospital, Department of Respiratory Medicine

³Hamamatsu Medical University, Department of 2nd Internal Medicine

⁴Oita University, Faculty of Medicine

When we examine the refractory cases of sarcoidosis, it is thought that a severity classification is useful. Also, it is thought that such a severity classification is useful when we evaluate the clinical course of sarcoidosis. Now, we re-evaluate the contents which have been discussed till now and propose the new classification of sarcoidosis by severity. And we want that it leads to the definite one after further discussions.

¹ 国立病院機構西別府病院

² JR 東京総合病院呼吸器内科

³ 浜松医科大学第2内科

⁴ 大分大学医学部地域医療学センター内科部門

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者