

イドーシス、健常人共に陽性頻度が高い大きさについて陽性バンドの定量解析を行った。定量解析にはIgAクラスで50, 45, 43, 39 kDa, IgMクラスで61, 45, 39, 34 kDaの大きさについて行った。IgGクラスについてはバックグラウンドが高い症例が多数認められたため、解析不能であった。解析の結果(図4), IgAクラスの50 kDaのバンドについてのみ健常人と比較してサルコイドーシスで有意に高い陽性であった。

ゲノムライブラリーによるスクリーニング結果

Western blot法の解析結果より、各クラスにおいて、患者特異的なバンドを認めた症例、および患者、健常人共に高頻度に陽性を認めたバンドを含む症例に関して、アクネ菌ゲノムライブラリーによる陽性蛋白の同定を行った。ライブラリースクリーニング法の免疫染色像の結果の一例を示す(図5)。図5の矢印で示すように、黒点で示される免疫染色結果が強いものについてIgGで62プラーク、IgAで135プラーク、IgMで229プラーク、計426プラークを陽

性と判定した。その後、陽性と判定したプラークを採取し、挿入配列の解読を行った。

Direct Sequence法による挿入配列の解読の結果

ライブラリースクリーニング法により陽性と判定したプラークについてDirect Sequence法による挿入遺伝子の解読を行った。その結果、遺伝子の向きやフレームが正しく挿入されていた遺伝子は、IgGで

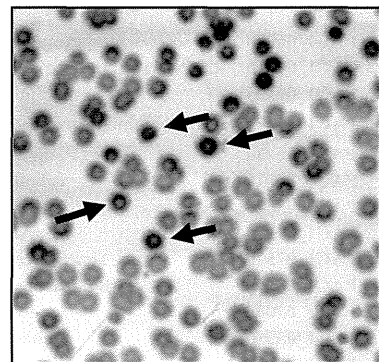


図5 ライブラリースクリーニングにおける免疫染色陽性像 矢印で示すような黒点を陽性と判定

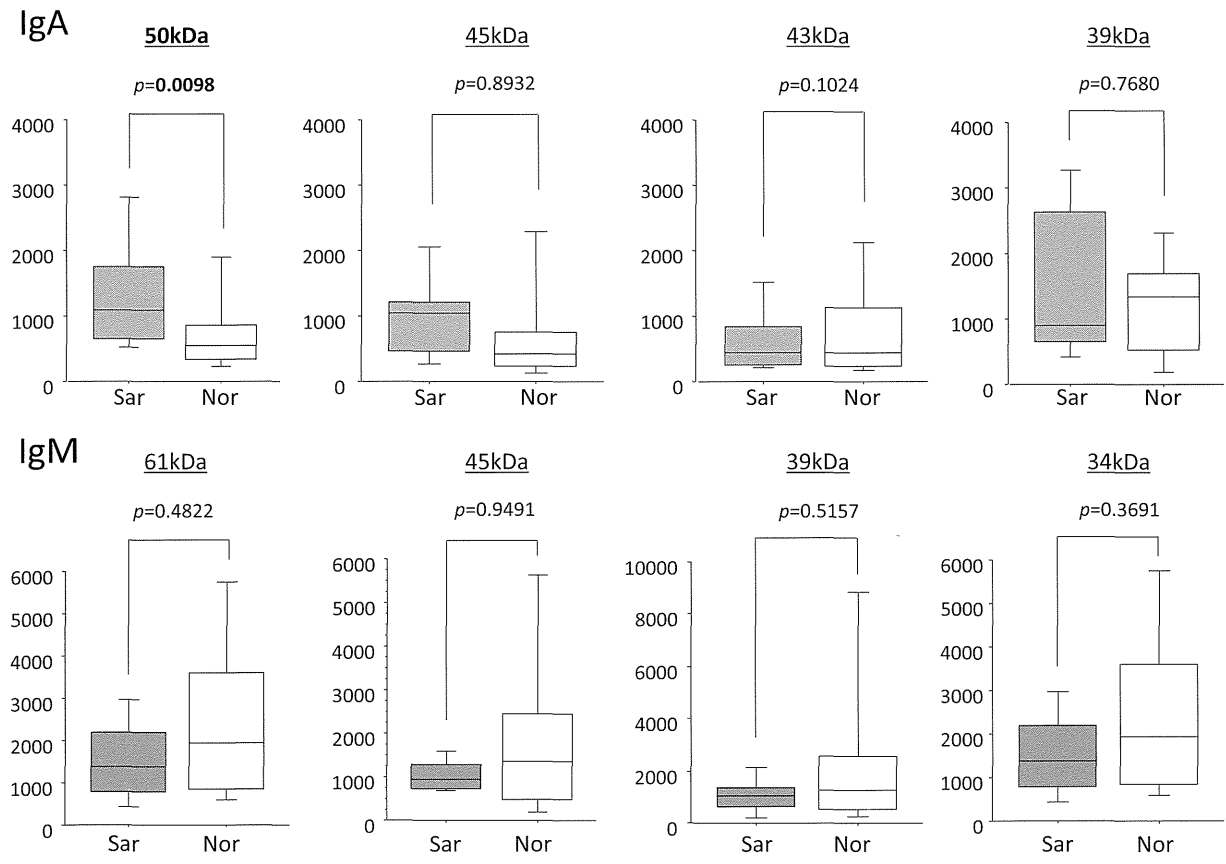


図4 Western blot法における陽性バンドの定量解析結果 Sar: サルコイドーシス患者, Nor: 健常人

表1 陽性ブランクから得られた挿入遺伝子の同定結果

検出サブクラス (解析症例数)	Gene ID	タンパク名	分子量 kDa (分泌シグナル切断後)	Western blot 結果との大きさの一致	局在
IgG (2症例)	PAC1_03785	membrane spanning protein	33.2	○	膜
	PAC1_10110	transporter, magor facilitator family protein	50.1		膜
	PAC1_00530	Radical SAM superfamily protein	39		細胞質
	PAC1_03250	Phosphoriblyl transferase domain containg protein	18.3		細胞質
IgA (2症例)	PAC1_01645	aspartate-semialdehyde dehydrogenase	35.7		細胞質
	PAC1_05745	Hypothetical protein PAC1_05745	63.8		膜
	PAC1_04865	ATP-dependent DNA helicase RecQ	77.7	○	膜
	PAC1_07965	Glutamate dehydrogenase	48.1		膜
	PAC1_09405	preprotein translocase subunit SecY	48.1	○	膜
	PAC1_00750	amino acid/peptide transporter	56.9		膜
	PAC1_02535	5-formyltetrahydrofolate-cycloligase	21.8		膜
IgM (3症例)	PAC1_06900	exonuclease V subunit alpha	66.1		膜
	PAC1_04070	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide-D-alanyl-D-alanine ligase	51.3	○	膜
	PAC1_09395	methionine aminopeptidas	29.9		細胞質
	PAC1_07785	glycine betaine/L-proline ABC transporter ATP-binding protein	47.8		細胞質
	PAC1_08480	beta-hexosaminidase	36.4	○	膜
	PAC1_00520	cobaltochelatae subunit	71.3		膜
	PAC1_05680	MerR family transcriptional regulator	26.9		細胞質
	PAC1_02100	ABC transporter	27.2	○	膜
	PAC1_07570	signal recognition particle protein	57.2	○	細胞質
	PAC1_08090	ABC transporter ATP-binding protein	57.3	○	膜
	PAC1_07080	acetylglutamate kinase	32.9		膜
	PAC1_03350	endoglycoceramidase	56.6(52.26)		不明
	PAC1_04110	Inner membrane protein	27.5	○	膜
	PAC1_00530	radical SAM superfamily protein	39	○	細胞質
	PAC1_02225	cobyrinic acid a,c-diamide synthase	85.6(83.9)		細胞外
	PAC1_02820	hypothetical protein PAC1_02820	18.2(15.9)		不明
	PAC1_10720	response regular MprA	26.1	○	細胞質
	PAC1_05985	BadF/BadG/BcrA/BcrD ATPase family protein	32.9	○	細胞質

4 遺伝子, IgA で 7 遺伝子, IgM で 18 遺伝子計 29 遺伝子であった(表 1)。またこれらの遺伝子の中で Western blot 法の結果と大きさが近似していたものは IgG で 1 遺伝子, IgA で 2 遺伝子, IgM で 9 遺伝子であった。

【考 察】

アクネ菌の菌体成分に対する Western blot 法ではサルコイドーシス患者, 健常人ともに多数の分子に対して陽性を認めた。しかしながら本症患者にのみ感度よく検出される陽性サイズのもの認められず, 最も頻度の高いもので 8% であった。アクネ菌は常在細菌であり, 我々健常人も含めてさまざまな菌体成分に対して日頃から抗原感作されていることが推測できる。そのためにバックグラウンドとして多数の陽性が認められたのかもしれない。また, 本解析では異なる大きさとしてグループ化したものの中には, 同一の蛋白が含まれている可能性も考えられる。本分子量解析においては, 45 kDa 付近を中心

にしてその両側ではバラツキが大きくなってしまいう傾向にあった。そのため比較的サイズの大きい領域で, 陽性頻度が低い結果になったのかもしれない。

患者, 健常人ともに, 陽性頻度の高いバンドについて行った定量解析では IgA クラスで検出された 50 kDa のバンドにおいて, 健常人と比較してサルコイドーシス患者で有意に高値となり, 本症の責任抗原として有力な候補蛋白である可能性が考えられた。また, 今回の定量解析で IgG クラスについては解析不能であった。これは多くの症例で認められた, ラダー状の陽性を呈するリポテイコ酸への反応が原因の 1 つとして考えられる。本解析では, なるべく多くの分子を検出するために過剰量の菌体破砕液を電気泳動に用いた。そのため電気泳動による分離が不完全であり, レーン全体に渡りスメア状の陽性が出た可能性が考えられる。

アクネ菌ゲノムライブラリーを用いたスクリーニングでは, 陽性と判定した 426 プラークのうち, 遺伝子の向きやフレームが正しく挿入されていた遺伝子は 29 個であり, 陽性率は 6% であった。前述した

ように現ライブラリーに対してはヒト血漿を用いた場合には偽陽性が生じてしまう。今後はフェージ由来の非特異成分を吸着させた血漿を用いることや、ライブラリー作成に用いるvectorを変えるなどの対策を検討していきたい。

今回ライブラリースクリーニングで同定された29種類の蛋白のうち、Western blot法による結果と近似した分子量の蛋白は12種類であった。Nativeな蛋白は菌体内でさまざまな修飾を受けている可能性があり、アミノ酸配列から算出した理論上の分子量と電気泳動上で観察されるものとは若干異なることが予測される。同定したこれらの蛋白は一部、分泌シグナルを有するものもあったが、多くは膜もしくは菌体内に局在する分子であった。とくに膜蛋白に関しては、C末端側にLPXTG motifが存在すると抗原性が高いという報告もある^{9,10}。今回、得られた蛋白の中には、LPXTG motifを有する蛋白はなかった。今回同定した蛋白は、現段階ではまだ責任抗原蛋白の候補であり、今後組み換え蛋白を作製し、ELISA法やWestern blot法などでその反応性や特異性を解析する必要がある。最終的にはリンパ球刺激試験などによる細胞性免疫における反応性を追加検討する必要もある。これら同定した蛋白の中でサルコイドーシスの発症をトリガーする責任抗原が存在するならば、本症の病因論を説明する上で重要な結果となりうる。欧米諸国では本症の原因菌として結核菌説が考えられているが¹¹、この分子の特異性などにより明らかとなるかもしれない。

またサルコイドーシス病変部においては、しばしばIgAやIgMによる免疫複合体の沈着が観察される。これらの抗原となっている分子が解明されれば、この分子に対する新規抗体を作成することで、有用性の高い診断法の確立も期待出来る。

【引用文献】

- 1) Y. Ishige, Y. Usui, T. Takemura, et al. Quantitative PCR of micobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes with Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999. 354: 120-123.
- 2) Y. Eishi, M. Suga, I. Ishige, et al. Quantitative analysis of micobacterial and propionibacterial DNA in lymphnodes with Japanese and European patients with sarcoidosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002. 40: 198-204.
- 3) M. Negi, T. Takemura, J. Guzman, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Modern Pathology*. 2012. 25(9):1284-1297
- 4) I. Ishige, Y. Eishi, T. Takemura, et al. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinally lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Diseases*. 2005. 22 (1): 33-42.
- 5) A. Furukawa, K. Uchida, Y. ishige, et al. Characterization of *Propionibacterium acnes* isolates from sarcoid and nonsarcoid tissues with special reference to cell invasiveness, serotype, and trigger factor gene polymorphism. *Microbial Pathogenesis*. 2009. Feb;46(2):80-87.
- 6) G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Diseases*. 1999. 16:149-173.
- 7) Y. Ebe, S. Ikusima, T. Yamaguchi, et al. Proliferative Response of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Levels of Antibody to Recombinant Protein from *Propionibacterium acnes* DNA Expression Library in Japanese Patients with Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Diseases*. 2000. 17(3):256-265.
- 8) E. Beghetto, F.D. Paolis, F. Montagnani, et al. Discovery of new *Mycoplasma pneumoniae* antigens by use of a whole-genome lambda display library. *Microbes and Infection*. 2009. 11:66-73.
- 9) O. Schneewind, A. Fowler, K. F. Faul, et al. Structure of the cell wall anchor of surface proteins in *Staphylococcus aureus*. *Science*. 1995. 268:103-106.
- 10) M. J. Lodes, H. Secrist, D. R. Benson, et al. Variable expression of immunoreactive surface proteins of *Propionibacterium acnes*. *Microbiology*. 2006. 152:3667-3681.
- 11) H. M. Fidler, G. A. Rook, N. M. Johnson, et al. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue affected by sarcoidosis. *BMJ*. 1993. 306(6877): 546-549.

KL-6/MUC1の分子特性が血清KL-6値に及ぼす影響 －サルコイドーシスでの検討－

今野 哲 西村 正治*

サルコイドーシスでは血清KL-6値が疾患活動性を評価する上で有用であることが報告されている。しかし、一部の症例において血清KL-6値の推移が活動性と乖離するような現象を経験する。肺胞上皮由来タンパク質の肺胞 - 血液間動態はそのタンパク質の分子サイズや荷電状態と関係があることから、こうした現象の要因の一つにKL-6/MUC1の分子特性の関与が考えられる。本研究ではKL-6/MUC1の分子特性を検討し、これがサルコイドーシス患者の血清KL-6値に及ぼす影響を検討する。

サルコイドーシス患者128例のBALFと血清のウエスタンブロットを実施し、KL-6/MUC1の分子特性およびこの分子特性とKL-6値との関連性を検討した。

BALF中KL-6/MUC1は遺伝的に異なる分子サイズで存在しており、また肺胞からの血中移行動態はKL-6/MUC1の分子サイズの違いで異なっていた。これは胞隔炎の程度とも関連があった。血清KL-6値は血中KL-6/MUC1の分子サイズと関連があり、これは肺野病変の有無や年齢、喫煙が血清KL-6値に及ぼす影響よりも大きかった。

サルコイドーシス患者においてKL-6/MUC1の分子サイズは血清KL-6値と関連があった。血清KL-6値を解釈する上ではKL-6/MUC1の局所産生に加えて分子特性や血中移行動態についても考慮することが重要である。

A. 研究目的

KL-6は、1985年にKohnoらによって発見されたムチン関連抗原で、ヒト肺腺癌由来細胞株をマウスに免疫することで作成された抗体(抗ヒトKL-6マウスモノクローナル抗体, 抗KL-6抗体)が認識するシアル化糖鎖抗原であり、mucin-1(MUC1)の一部とされている(Hirasawa et al., 1997; Kohno et al., 1988). KL-6とMUC1の構造上の関係を図1に示す。MUC1は細胞外ドメインと細胞膜ドメインおよび細胞内のcytoplasmic tailにより構成されている(Brayman et al., 2004; Hattrup and Gendler, 2008). 細胞外ドメインにはアミノ酸の繰り返し配列であるvariable number of tandem repeat(VNTR)領域が存在し、この領域にはO結合型糖鎖が多数存在する。抗KL-6抗体はこの領域のO結合型糖鎖のシアル酸部位を認識しており(Kohno et al., 1988), KL-6はこうしたシアル化糖鎖抗原の量(数)を反映していると考えられる。KL-6は、肺腺癌細胞をはじめとした種々の悪性細胞や正常細胞では噴門腺細胞, 乳管上皮細胞, 腺管上皮細胞などでの産生が報告されている(Kohno et al., 1988). 肺においては、II型肺胞上皮細胞や気管支腺細胞などで産生され(Kohno et al., 1988; Ohtsuki et al., 2007), 気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中にも高濃度で存在する(Kohno et al., 1993). またKL-6の一部は血中を循環しており、このためII型肺胞上皮細胞が増加あるいは傷害されるような呼吸器疾患では血清中KL-6値が上昇することが報告されている(Goto et al., 2001; Kobayashi and Kitamura, 1996; Kohno et al., 1993; Miyoshi et al., 2010; Ohnishi et al., 2003; Sakamoto et al., 2010). さらに、疾患の経過や重症度、予後との関連についても検討がなされている。サルコイドーシスでは、血清中KL-6値が胞隔炎を反映し、診断時の血清中KL-6値が肺野陰影の増加の予測因子になると報告されている(Miyoshi et al., 2010). こうした背景から本邦では血清中KL-6が間質性肺疾患を診断・評価する上で臨床応用されている。しかし、血清中KL-6値が臨床経過と乖離したり、他の間質性肺疾患の血清マーカーと異なる動きをする症例が報告されており(Arai et al., 2001; Fujii et al., 2004), 日常の診療においてもしばしば経験される。肺胞上皮由来タンパク質の肺胞-血液間動態はその

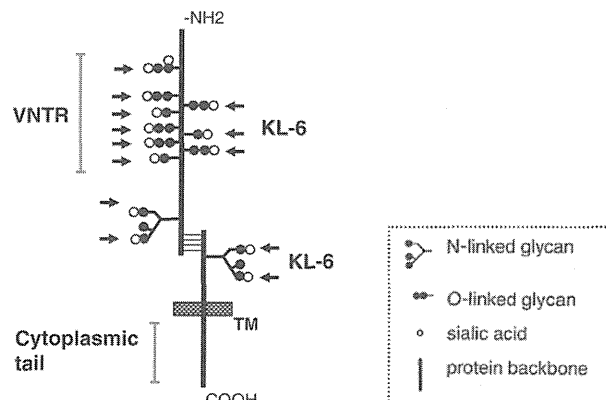


図1 KL-6とMUC1の分子構造上の関係. VNTR : variable number of tandem repeat

タンパク質の分子サイズや荷電状態と関係があることから、こうした現象の要因の一つにKL-6/MUC1の分子構造的特性の関与が考えられる。

MUC1の分子サイズはMUC1遺伝子のエクソン2に存在する遺伝子多型(rs4072037)と関連があると報告されている(Imbert et al., 2009; Ligtenberg et al., 1990). また、MUC1の糖鎖修飾は高分子サイズのMUC1の方が低分子サイズのMUC1よりも多いと報告されている(Silverman et al., 2003). これらの報告に加えて、最近、Janssenらは、サルコイドーシス患者において、rs4072037が血清中KL-6値の多寡に影響を及ぼすことを報告している(Janssen et al., 2006). これらの報告に基づき、本研究ではKL-6/MUC1の分子サイズがMUC1遺伝子多型と関係があり、この遺伝的に規定された分子サイズのKL-6/MUC1が肺胞-血液間動態あるいは血清中KL-6値に何らかの影響を与えているという仮説をたてた。

本研究の目的は、KL-6/MUC1の分子特性を検討し、これがサルコイドーシス患者の血清KL-6値に及ぼす影響を検討することである。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、2003年1月から2009年12月までに北海道大学病院第一内科を受診し、BALFと血清の両方が保存されていた128例のサルコイドーシス患者である(表1).

(倫理面への配慮)

すべての対象者から本研究における文書によるイ

表1 対象の特徴

	サルコイドーシス
症例数	128
男性/女性	34/94
年齢, yr	55(17-79)
喫煙歴 (非喫煙/過去喫煙/喫煙)	55/29/43
病期分類 (0/I/II/III)	21/56/43/8
BALF所見	
Total cell counts, 10 ⁴ /mL	18.1 (3.2-92.2)
Macrophages, %	66.3 (6.0-97.0)
Lymphocytes, %	32.8 (2.9-76.3)
CD4/CD8, ratio	4.93 (0.65-30.16)
呼吸機能検査	
VC, % predicted	113.0 (70.5-153.7)
D _{LCOP} , % predicted	90.1 (37.0-142.0)
血清マーカー	
soluble IL-2 receptor, U/mL	805 (117-4990)
KL-6	
BALF, U/mL	296 (90-1507)
serum, U/mL	336 (102-3091)

ンフォームドコンセントを得ており、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会は本研究がこれらの対象を用いて後ろ向き研究を実施することを承認している(研究番号：自009-0295)。

2. KL-6の測定

BALFと血清中KL-6の測定は、抗KL-6抗体が結合したビーズ固相と電気化学的変化で発光するルテニウム錯体を標識した抗KL-6抗体を用いたサンドイッチ法(電気化学発光免疫測定法)によるピコルミ® KL-6(三光純薬)で測定した。

3. ウェスタンブロット

1) サンプル調整

BALFもしくは血清を精製水で希釈した希釈サンプル39μLにNuPAGE® LDS Sample Buffer(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)15μL, NuPAGE® Reducing Agent(Invitrogen)6μLを加えて70°C・10分間の加熱処理をおこなった。

2) SDS-PAGE

上記サンプル調整液10μLをNuPAGE® 3-8% Tris-Acetate gel(Invitrogen)にアプライし、NuPAGE® Tris-Acetate SDS Running Buffer(Invitrogen)を用いて

150V・定電圧下・90分間の電気泳動をおこなった。

3) ブロッティング

電気泳動後のゲルをNitrocellulose Membrane(0.2μm pore size)(Invitrogen)に0.1%NuPAGE® Antioxidant含NuPAGE® Transfer Buffer(Invitrogen)を用いて30V・定電圧下・60分間の泳動条件でトランスファーした。

4) ブロッキング

トランスファーされたメンブランを3%スキムミルクリン酸緩衝液中に4°C・一昼夜静置した。

5) 抗原抗体反応

ブロッキング後のメンブランをWesternBreeze® Chromogenic Immunodetectionキット(Invitrogen)の洗浄液で洗浄し、このメンブランを抗KL-6抗体(三光純薬供与品、供与された抗体液をブロッキング液で100倍希釈したものを使用)で37°C・4~5時間のインキュベーションをした。そのあと、このメンブランを洗浄液で洗浄し、WesternBreeze® Chromogenic ImmunodetectionキットのSecondary antibody solutionで室温・30分間のインキュベーションをおこなった。

6) 染色

Secondary antibody solutionでインキュベーションしたメンブランを洗浄液で洗浄し、このメンブランをWesternBreeze® Chromogenic ImmunodetectionキットのChromogenic substrateで室温・10~20分間のインキュベーションをおこなった。

4. MUC1 遺伝子型の同定

1) genomic DNAの抽出

EDTA加全血からセパジーン(三光純薬)を用いてgenomic DNAを抽出した。DNA濃度の測定にはNanoDrop 3.0.0(NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)を使用した。以上の方法で抽出したgenomic DNAは0.8%アガロースゲル中で電気泳動をおこない分解が起きていないことを確認し、解析まで-80°Cで凍結保存した。

2) rs4072037 ジェノタイピング

rs4072037 ジェノタイピングは、TaqMan® SNP Genotyping Assay(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いてApplied Biosystems 7300 リアルタイムPCR システム(Applied Biosystems)で解析した。

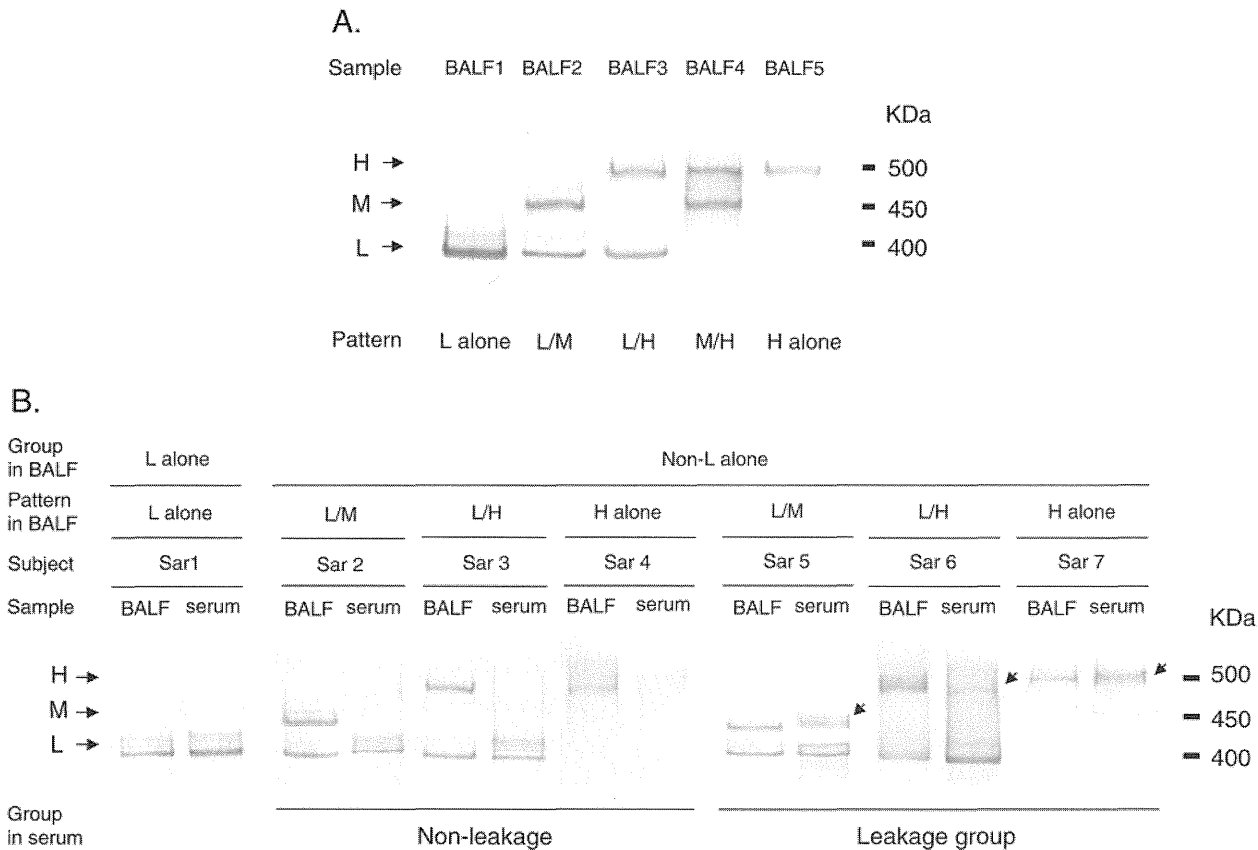


図2 抗KL-6抗体を用いたウエスタンブロット. A : BALF中KL-6/MUC1の典型的なバンドパターン, B : BALFと血清中KL-6/MUC1バンドパターンの関係

C. 研究結果

1. 抗KL-6抗体を用いたウエスタンブロット

BALF中のKL-6/MUC1は、還元SDS-PAGEによる抗KL-6抗体のウエスタンブロットにより、分子量の大きさから「L; Low molecule weight, 400KDa」, 「M; middle molecule weight, 450KDa」, 「H; High molecule weight, 500KDa」の3種類のバンドのひとつもしくはいずれかの組み合わせ(すなわちL alone, L/M, L/H, H alone, M/Hのパターン)で検出された(図2-A). BALF中KL-6/MUC1のバンドパターンがL aloneの対象者においては、血清中KL-6/MUC1のバンドパターンはLバンドのみ検出された(図2-B, Sar 1). 一方, BALF中KL-6/MUC1のバンドパターンがnon-L aloneの対象者の血清では、Lバンドのみ検出された症例と(図2-B, Sar 2-4), Lバンドに加えてMバンドあるいはHバンドの二つのバンドが検出された症例が観察された(図2-B, Sar 5-7). そこで, BALFと血清中のバンドパターンの関係から, Lバンドのみ検出された症例をnon-

leakage群, Lバンドに加えてMバンドあるいはHバンドのバンドが検出された症例をleakage群と定義したところ, Non-leakage群はBALF中KL-6/MUC1のバンドパターンがnon-L aloneの対象者全体の66.0%であった(表2).

2. KL-6/MUC1バンドパターンとKL-6値の関係

BALFと血清中KL-6値は, KL-6/MUC1のバンドパターンが高分子サイズになるにつれて, 有意に上昇した(図3).

3. MUC1遺伝子多型とKL-6/MUC1バンドパターンとの関係

サルコイドーシス患者におけるrs4072037のアレル頻度を検討したところ, それぞれのアレル頻度はAアレルが80.6%, Gアレルが19.4%であった. また遺伝子型の頻度はAAが53例(66.3%), AGが23例(28.7%), GGが4例(5.0%)であった. アレル頻度から予測される各遺伝子型の頻度はいずれもハーディー・ワインベルグの平衡下にあった($p>0.05$).

表2 BALFと血清中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係

Band pattern in BALF		Band pattern in serum				Total	
		L alone	L/M	L/H	H alone		Not detected
L alone	L alone	81				81	
		100.0%				100.0%	
	Non L alone	L/M	8 *	8 **		16	
		50.0%	50.0%			100.0%	
	L/H	18 *		6 **		24	
	75.0%		25.0%		100.0%		
	M/H				3 *	3	
					100.0%	100.0%	
	H alone				2 **	4	
					50.0%	50.0%	
					50.0%	100.0%	
Total		107	8	6	2	5	128
		83.6%	6.3%	4.7%	1.6%	3.9%	100.0%

*, non-leakage group; **, leakage group.

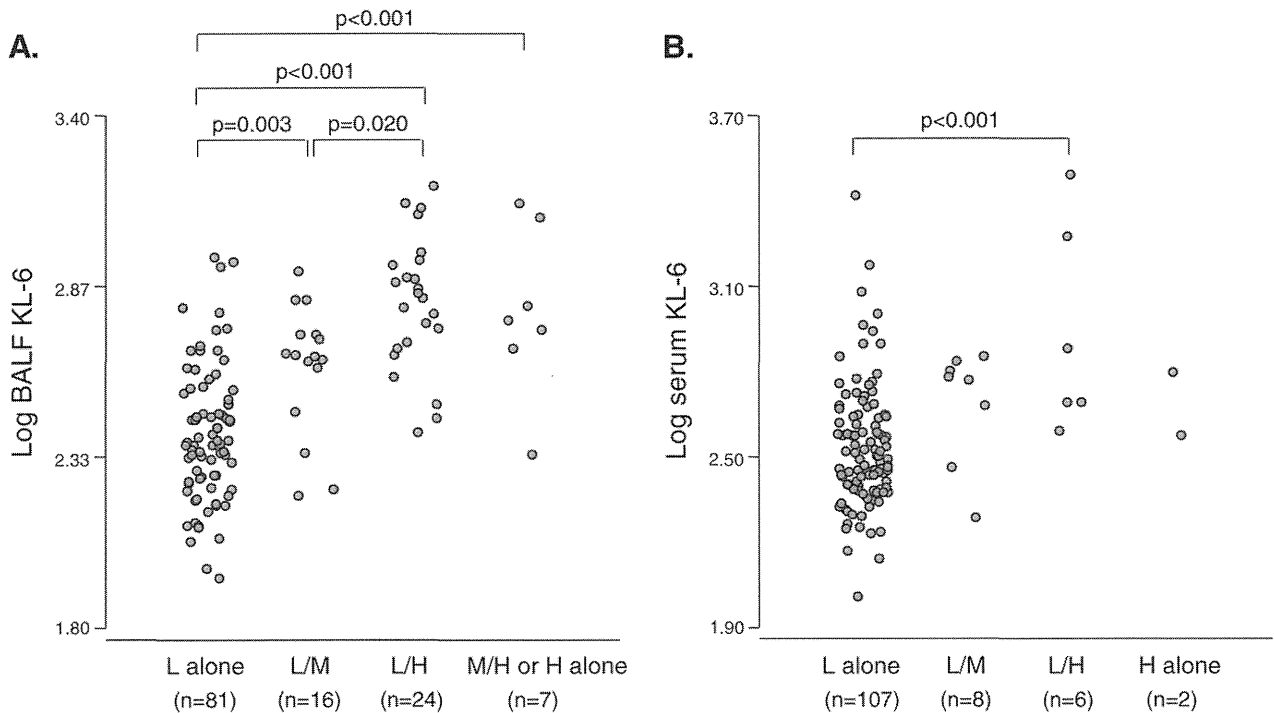


図3 KL-6/MUC1バンドパターンとKL-6値の関係。A：BALF，B：血清

表3にrs4072037とBALF中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係を示す。統計学的に、AアレルはLバンドとGアレルはHバンドと関係があると推定された。

4. 高分子KL-6/MUC1における血中移行機序の推定

抗KL-6抗体を用いたウエスタンブロットでは、BALF中KL-6/MUC1のバンドパターンがL aloneの対象者では血清のバンドパターンはL aloneであつ

たのに対し、BALF中KL-6/MUC1のバンドパターンがnon-L aloneの対象者では血清のバンドパターンがL aloneとnon-L alone(L/M, M/H, H/H)の二つのパターンが観察された。そこで高分子サイズのKL-6/MUC1 (MバンドやHバンド)が血中に移行する原因を検討するべく、次に、BALFのバンドパターンがNon L-alone症例を対象に、高分子サイズのKL-6/MUC1の血中移行と血清KL-6、KL-6の血清/

表3 MUC1 遺伝子多型(rs4072037)とBALF中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係

		KL-6/MUC1 band pattern in BALF					
		L alone	L/M	L/H	M/H	H alone	Total
rs4072037	AA	47	5	1			53
		88.7%	9.4%	1.9%			100.0%
	AG	1	6	15	1		23
		4.3%	26.1%	65.2%	4.3%		100.0%
	GG			1	1	2	4
				25.0%	25.0%	50.0%	100.0%
Total		48	11	17	2	2	80
		60.0%	13.8	21.3%	2.5%	2.5%	100.0%

Cochran-Mantel-Haenszel Statistics, $p < 0.001$.

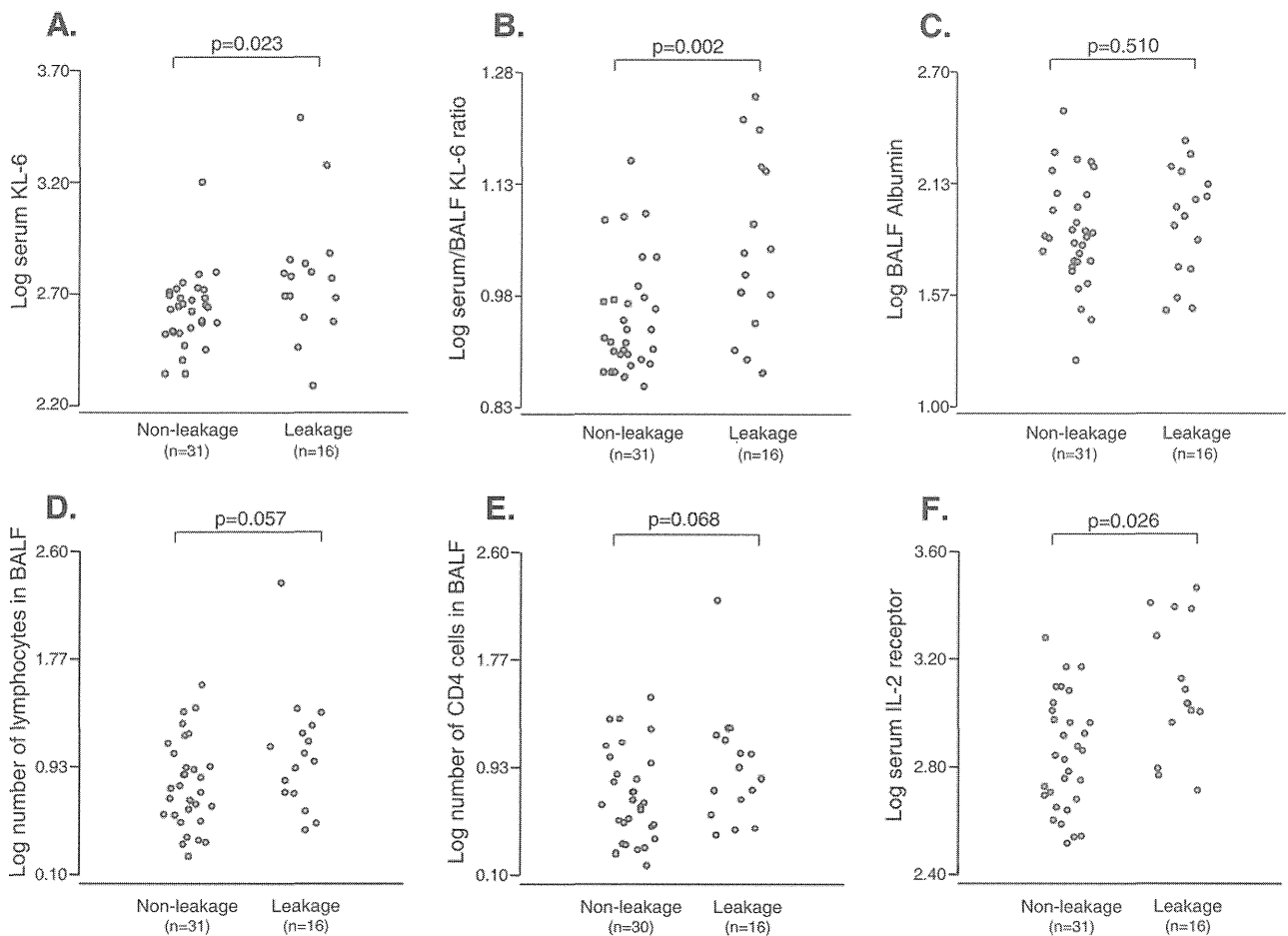


図4 Non-leakage と leakage 群における各種マーカーの比較 A : 血清KL-6, B : 血清/BALF比, C : BALF中アルブミン, D : BALF中リンパ球数, E : BALF中CD4陽性細胞数, F : 血清中可溶性IL-2レセプター

BALF比, BALF中アルブミンおよび胞膈炎の指標であるBALF中リンパ球数, CD4陽性細胞数, 血清IL-2R値との関係を検討した. その結果, 血清KL-6値, KL-6の血清/BALF比はleakage群のほうがnon-

leakage群よりも有意に高値であった(図4-A, B). 一方, BALF中アルブミン値は両者間で有意差が認められなかった(図4-C). 胞膈炎のマーカーは, leakage群はnon-leakage群と比較して, BALF中リン

表4 血清KL-6値と年齢、性別、喫煙状況、肺野病変の有無、血清中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係(単変量解析)

		血清KL-6との相関	
		R*	P-value
年齢		0.065	0.466
		Mean ± SD	P-value**
性別	男性	2.57 ± 0.237	0.726
	女性	2.56 ± 0.264	
喫煙歴	非喫煙/過去喫煙	2.54 ± 0.205	0.072
	喫煙	2.62 ± 0.302	
肺野病変	なし	2.53 ± 0.198	0.020
	あり	2.63 ± 0.291	
血清中KL-6/MUC1バンドパターン	低分子サイズ	2.54 ± 0.223	<0.001
	高分子サイズ	2.78 ± 0.284	

* Pearson correlation coefficient; ** unpaired t-test.

表5 血清KL-6値と年齢、性別、喫煙状況、肺野病変の有無、血清中KL-6/MUC1バンドパターンとの関係(多変量解析)

	Standardized β coefficient	P-value
年齢	0.040	0.673
性別	-0.025	0.782
喫煙歴	0.087	0.353
肺野病変の有無*	0.125	0.164
血清KL-6/MUC1のバンドパターン	0.365	<0.001

* 胸部X線所見に基づく

パ球数、CD4陽性細胞数が高値で、血清IL-2R値は有意に上昇した(図4-D,E,F)。

5. KL-6/MUC1の分子サイズが血清KL-6値に及ぼす影響

血清KL-6は呼吸器疾患による影響以外に年齢、性別、喫煙状況などの因子の影響も受けることが報告されている。加えて、サルコイドーシス患者では、血清KL-6値の上昇が肺野病変の有無と関連があることが報告されている。本研究では、血清KL-6値の規定因子を検討するべく、血清KL-6と年齢、性別、喫煙状況、肺野病変の有無、血清中KL-6/MUC1の

バンドパターンとの関係について検討した。その結果、血清KL-6値の規定因子は、単変量解析では肺野病変の有無と血清中KL-6/MUC1のバンドパターンが統計学的に有意な規定因子と示されたが(表4)、多変量解析では血清中KL-6/MUC1のバンドパターンのみが有意な規定因子と示された(表5)。

E. 結論

サルコイドーシス患者においてKL-6/MUC1の分子サイズは血清KL-6値と関連があった。血清KL-6値を解釈する上ではKL-6/MUC1の局所産生に加えて分子特性や血中移行動態についても考慮することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shigemura M, Y. Nasuhara, S. Konno, C. Shimizu, K. Matsuno, E. Yamguchi, M. Nishimura. Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis. J Transl Med. 2012;10:111.

2. 学会発表

- 重村雅彦, 南須原康行, 今野哲, 山口悦郎, 西村正治. 血清KL-6値評価におけるKL-6/MUC1の分子特性の重要性 - サルコイドーシスでの検討 -. 第32回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 福岡, 2012年10月6日
- Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Shimizu C, Matsuno K, Yamaguchi E, Nishimura M. Effects of Molecular Structural Properties on Serum KL-6 Levels in Sarcoidosis. Presented at the 52nd Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society; 2012 April 21, Kobe, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

サルコイドーシス患者血清中の新規自己抗体の検索

山口 悦郎*

はじめに

サルコイドーシスは全身に肉芽腫が形成される疾患であるが、一般に全身症状は乏しい。例えば近年報告された日本のサルコイドーシスの疫学分析では、倦怠感、発熱は約6%、体重減少は0.8%のみに認められている[1]。一方肉芽腫や肺胞細胞ではT細胞集積が目立ち、サイトカインの産生を中心としてその役割が重視されているが、血清 γ グロブリン濃度が高い患者が一部で存在することも古典的に認識されている。先の日本の調査でも、21%で高 γ グロブリン血症が認められている[1]。 γ グロブリンの産生亢進は何らかの抗原に対する抗体応答を示唆し、第一の可能性として起因体に対する抗体産生、第二に自己成分に対する自己抗体産生、第三に炎症に伴う副次的非特異的反応としての免疫グロブリン産生などが考えられる。第二の可能性に関して、サルコイドーシスでは以前より自己免疫疾患の合併が比較的高頻度にみられることが認識されている。事実サルコイドーシス患者では抗核抗体陽性率が49%に上り、自己免疫疾患を合併したり抗核抗体が陽性の患者では、複数臓器病変を有する女性患者が多いとの報告がある[2]。

以上よりサルコイドーシスにおける全身症状出現の抑制機構の一部に、急性炎症を生じるサイトカインなどに対する自己抗体の産生や、病態を沈静化させる方向へ働く自己抗体が関与している可能性を考えた。そこで各種サイトカインや免疫・炎症関連蛋白質に対する自己抗体の有無を、半網羅的に検索した。

方 法

対象は健常対照20名（男12名、女8名、年齢中央値31[23-85]歳）、サルコイドーシス患者20名（男

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

6名、女14名、年齢中央値53[32-78]歳)。サルコイドーシス患者の経過中の罹患臓器数は中央値4(2-7)臓器で、初診時ACE中央値は23(10-117)IU/37°Cであり、全員活動性のある時期の血清を用いた。

用いた蛋白アレイは、RayBio® Human Protein Array 1 (RayBiotech, Inc)で、各種サイトカインやその受容体およびその他のヒト蛋白234種が膜に小円状に固定されている。説明書プロトコールに従って、200倍に希釈したプール血清を用い、膜1枚につき2重測定し、かつ健常対照、サルコイドーシスともに2枚の膜を使用した(図1)。反応後の化学発光強度をそれぞれの蛋白ごとに平均し、サルコイドーシスから健常対照を引いて、その値が蛋白に対する相対的IgG抗体量を反映すると見なした。

結 果

サルコイドーシスの方で平均発光強度が高い蛋白が42種認められた。それらの上位20種を表1に示す。もっとも上位にあったのは、TNF-receptor superfamilyの1種で、ヒト細胞の多くで発現されており、リンパ球を抗CD3抗体で刺激することにより誘導される[3, 4]。またアポトーシスやCD4+細胞の増殖に関与しているとされている。2番目に高かったのは、細胞の生存や増殖、あるいはマクロファージによるアポトーシス細胞の処理に関連した蛋白であった[5]。またGM-CSFについての発光強度もサルコイドーシスで高値であり、14位に位置した。

一方IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α など急性全身症状を発現し得るサイトカインに対する発光は、対照試料、サルコイドーシス試料ともに検出されなかった。

考 案

今回の検討ではIL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α などに対する自己抗体産生が、サルコイドーシスで亢進しているとの結果は得られず、所期の仮説は支持されなかった。しかし実際には今回の方法では、対照試

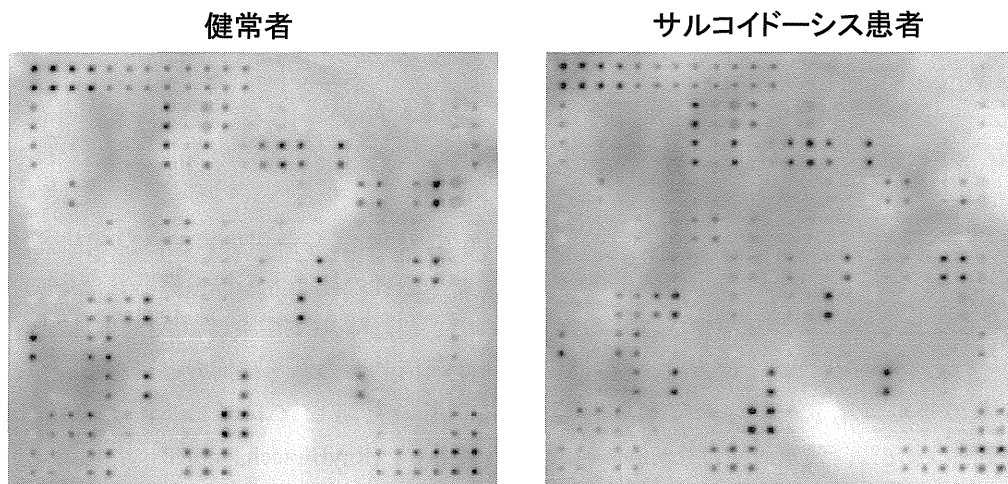


図1. 反応後のアレイ膜1組

表1. サルコイドーシスと健常群との発光強度差が高かった分子上位20種

rank	Annotation
1	TNF-receptor superfamily member, apoptosis, XO mice; CD4+ cell expansion
2	transmembrane receptor kinase family member, ingestion of apoptotic cells by macrophages
3	member of the TGF-β superfamily, bone and cartilage formation
4	receptor for a growth factor
5	calcium-dependent cell-cell adhesion molecule
6	cell cycle inhibitor
7	receptor for a growth factor
8	multiligand receptor involved in inflammatory disorders, tumor outgrowth
9	costimulatory molecule
10	isoform of cytokine receptor
11	growth factor
12	growth factor
13	costimulatory molecule
14	GM-CSF, growth factor
15	cytokine receptor, and a member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily.
16	cytokine
17	adhesion molecule
18	receptor for cytokine
19	member of the immunoglobulin superfamily and a receptor for the extracellular matrix protein
20	receptor tyrosine kinase; expressed almost exclusively in endothelial cells

料, サルコイドーシス試料ともに発光が観察されず, 正確には評価不能と言うべきである. より高感度な方法で差を確認できる可能性がある. しかしもしそうだとした場合他の多数の蛋白に対する抗体ほどの濃度ではないことが推定される.

一方でサルコイドーシス群では細胞増殖やアポトーシス, サイトカインとその受容体に対する様々

な分子に対する抗体の存在が示唆された. 但しそれらはこれまでサルコイドーシスにおける役割が検討されたことがなく, それらに対する抗体の意義を即座に論じることはできない. しかしこれが仮説を置かない網羅的解析の利点であるとも言える.

今回の検討で14番目に発光強度が高かったのがGM-CSFであった. サルコイドーシスにおいて, 気

管支肺胞洗浄細胞でのGM-CSF mRNA発現が亢進していることを我々は既に報告している[6]。また同分子に対する抗体の存在は、我々が独自に別の研究でELISAを用いて見出した事実であり、それが再確認されたことになる。したがって今回の方法は、大筋において正しい結果を反映しているものと推定される。

一方で234種もの分子を半網羅的にスクリーニングしたために、偽陽性結果が含まれている可能性は否定できない。今後個々の分子に対するELISAを開発して、個々人の試料の抗体濃度を測定する必要がある。

文 献

- 1) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372-9.
- 2) 杉崎勝教, 松本哲郎, 重永武彦, 宮崎英士, 津田富康, 澤部俊之. 自己抗体の発現を伴うサルコイドーシス患者の臨床的特徴—特に多臓器病変との関連について—. *日サ会誌* 2000;20:27-30.
- 3) Pan G, Bauer JH, Haridas V, Wang S, Liu D, Yu G, et al. Identification and functional characterization of DR6, a novel death domain-containing TNF receptor. *FEBS Lett* 1998;431:351-6.
- 4) Liu J, Na S, Glasebrook A, Fox N, Solenberg PJ, Zhang Q, et al. Enhanced CD4+ T cell proliferation and Th2 cytokine production in DR6-deficient mice. *Immunity* 2001;15:23-34.
- 5) Crosier KE, Hall LR, Lewis PM, Morris CM, Wood CR, Morris JC, et al. Isolation and characterization of the human DTK receptor tyrosine kinase. *Growth Factors* 1994;11:137-44.
- 6) Itoh A, Yamaguchi E, Kuzumaki N, Okazaki N, Furuya K, Abe S, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA by inflammatory cells in the sarcoid lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:245-9.

サルコイドーシスにおける血中IgG4の検討

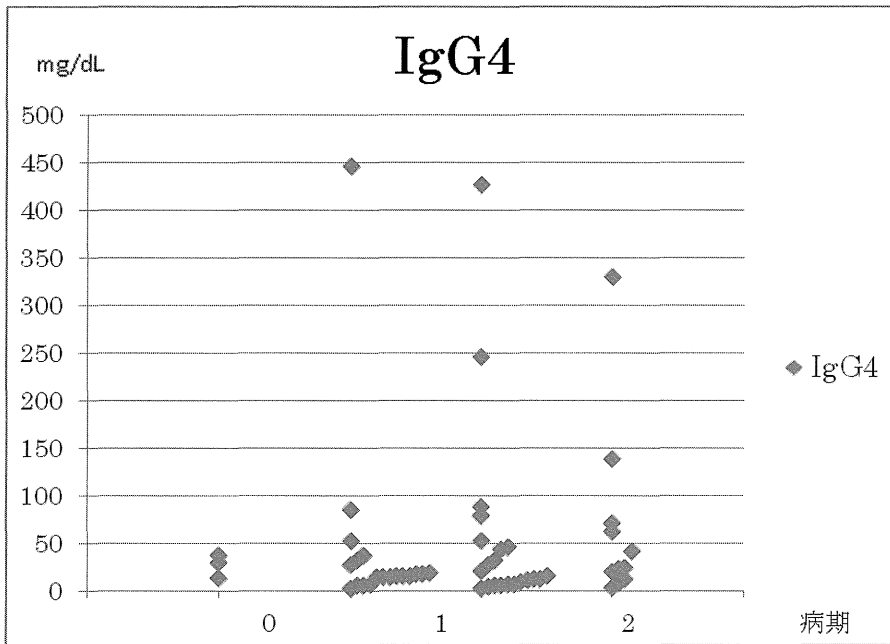
四十坊典晴*

活動性の高いサルコイドーシス 58 例に対し、血清 IgG4 高値を測定し、サルコイドーシスと IgG4 関連疾患がどの程度鑑別が問題となるか検討した。血清 IgG4 は 8.6%(5/58) で高値であり、活動性のあるサルコイドーシスのほとんどの症例で血清 IgG4 は低値であった。血中 IgG4 高値例 (135mg/dL<) では BAL 検査結果が解析可能な 3 例はいずれも BAL 所見で好酸球増多 (4%, 18% と 74%) を認め、CD4/CD8 はいずれも 3.5 を下回っていた。サルコイドーシスにおいては好酸球浸潤を伴うような特殊な病態とそれに伴う肺の線維化で血中 IgG4 が上昇する可能性があり、IgG4 関連疾患との鑑別が問題となると考えられる。

JR 札幌病院呼吸科内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

図1 サルコイドーシス病期ごとの血清IgG4の解析



A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性、慢性炎症性疾患である¹⁾。IgG4 関連呼吸器病変では主に気管支血管束、小葉間隔壁、肺泡隔壁に病変を認め、縦隔・肺門リンパ節腫大を伴い、サルコイドーシスとの鑑別が問題となる。今回、活動性のあるサルコイドーシスに対し、血清 IgG4 を測定し、鑑別が問題となる症例がどの程度存在するかを検討する。さらに血中 IgG4 高値例の臨床の特徴を検討する。

B. 研究方法

今回、我々は活動性サルコイドーシス 58 例(胸部 X 線病期は病期 0 が 3 例、病期 1 が 20 例、病期 2 が 24 例、病期 3 が 11 例；58 例中プレドニゾロン使用(5 mg/日から 17.5 mg/日)が 7 例、プレドニゾロン(5 mg/日から 10 mg/日)とメトトレキサート(6mg/週)の併用使用例が 2 例含まれる。)を対象とし、血清 IgG4 (カットオフ値 135mg/dL), IgG (カットオフ値 1700mg/dL), IgA (カットオフ値 410 mg/dL), IgM (カットオフ値 220 mg/dL), ACE (カットオフ値 23.7U/mL) を測定し、その陽性率、IgG4 と ACE の相

関、IgG4 と IgG の相関を検討した。また、血中 IgG4 高値例においてその臨床の特徴を検討した。

C. 研究結果

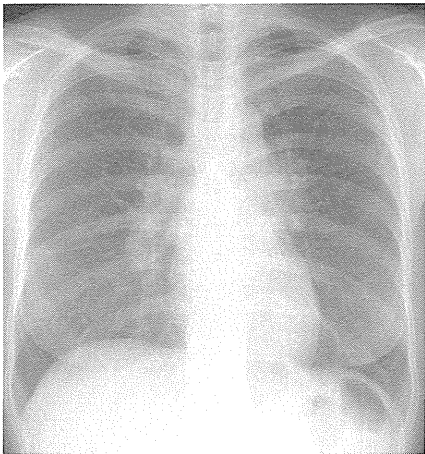
ACE は 51.7%(30/58), IgG は 17.2%(10/58), IgA は 15.5%(9/58), IgM は 8.6%(5/58), IgG4 は 8.6%(5/58) で陽性であった。IgG4 の中央値は 18.2mg/dL であり、25% 値は 10.5 mg/dL で、75% 値は 43.2 mg/dL であった(図 1)。また、IgG4 と IgG では相関はなく、IgG4 と ACE も相関がなかった。活動性の高いサルコイドーシスにおいては多くの症例で IgG4 は低値であった。IgG4 関連疾患と鑑別を要するサルコイドーシスは一部の活動性サルコイドーシスとあると考えられる。

次に IgG4 高値例の解析を行った。

症例 1：45 歳女性。2007 年にサルコイドーシスと診断された。胸部 X 線病期 II(図 2), ACE 38.1IU/L, ツ反陽性, リゾチーム 13.3 IU/L(正常値 11.5 以下), IgG 2613 mg/dL, IgA 267 mg/dL, IgM 156 mg/dL, IgE 403U/mL(正常値 200 以下)であった。BAL 検査ではリンパ球 1%, 好酸球 74% CD4/CD8 0.34 であった。TBLB で肉芽腫と胞隔の好酸球浸潤を認めた(図 2)。眼病変なし、皮膚病変なし、心病変なし。線維化を伴う肺病変の悪化のため、プレドニゾロン

図2

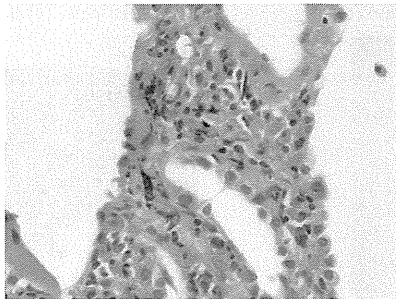
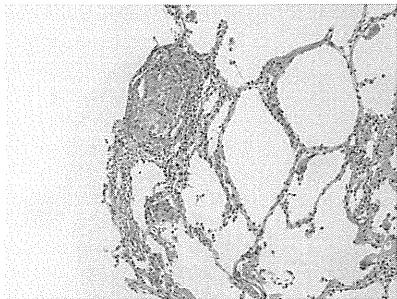
A 診断時の胸部写真. BHLと肺野病変を認める.



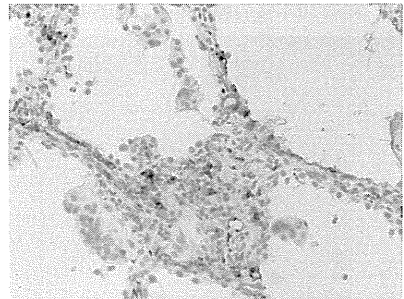
B 診断時の胸部CT. 肺野病変を認める.



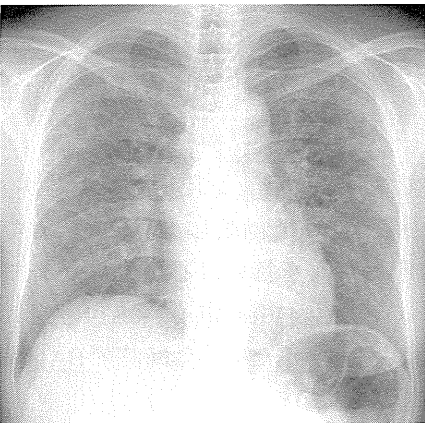
C TBLB所見: 肉芽腫と好酸球浸潤を認める.



D IgG4免疫染色. 多数のIgG4陽性細胞を認める.



E 経過5年後の胸部写真. 肺野病変の悪化を認める.



F 経過5年後の胸部CT. 線維化を伴う肺野病変の悪化を認める.

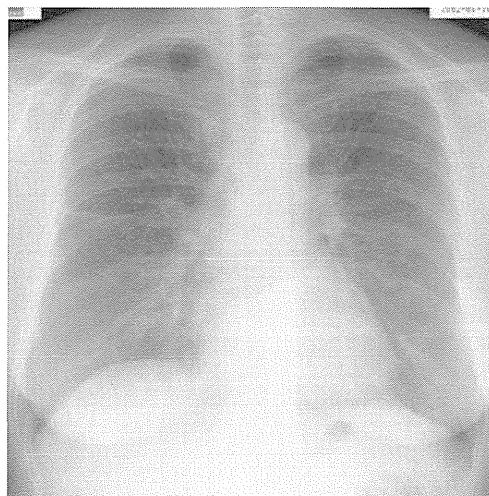


30mg/日から開始, 診断後5年でプレドニゾロン17.5mg/日使用中であるが, 血中IgG4は427mg/dLであった. 診断時のTBLB標本を用い免疫染色でIgG4陽性細胞を多数認めた. サルコイドーシスと肺に好酸球浸潤の合併を伴う肺線維化症例と考えられる. IgG4関連疾患との鑑別が問題となる症例である.

症例2: 60歳女性. 2001年3月に眼症状があり, ブドウ膜炎と診断され, 2002年1月に皮膚病変で類上皮細胞肉芽腫を認め, サルコイドーシスが疑われ, 当科精査目的に入院. 胸部写真では病期II(図3). ACE 29.0 IU/L, リゾチーム 18.3 IU/L, BAL検査でリンパ球 19%, CD4/CD8 3.27, 好酸球 4%であった. TBLBで肉芽腫を認めた. 好酸球浸潤は認めなかつ

図3

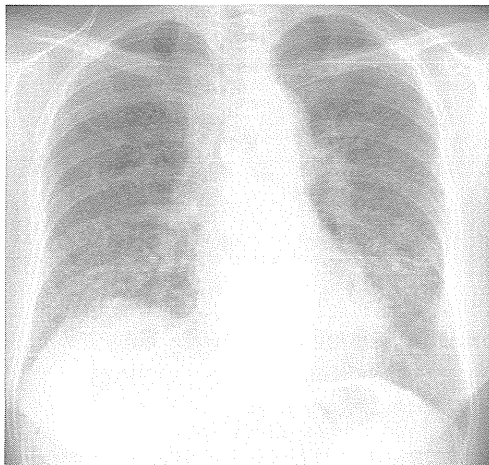
A 診断時の胸部写真. BHLと肺野病変を認める.



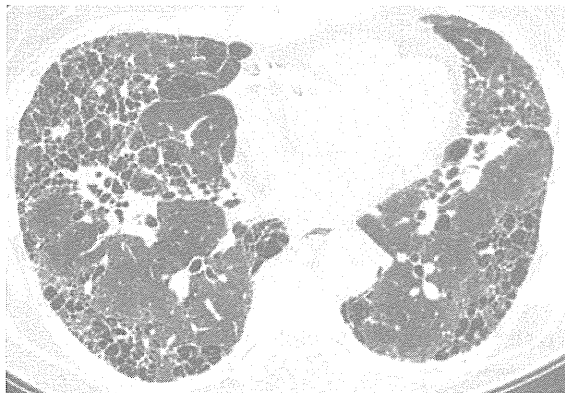
B 診断時の胸部CT. 肺野病変を認める.



C 経過10年後の胸部写真. 肺野病変の悪化を認める.



G 経過10年後の胸部CT. 線維化を伴う肺野病変の悪化を認める.



た. 心病変は認めなかった. 線維化を伴う肺野病変の悪化があり, 2011年から プレドニゾロン5mg/日とメトトレキサート6mg/週で治療を行っていた. 治療開始後3ヶ月で採血を行い, 血清IgG4は330mg/dLと高値であった. サルコイドーシスによる肺の線維化が進行した症例である. 診断し軽度のBAL好酸球増多を伴っていた.

その他に関しては, 症例3は喘息合併症例で病期Iのサルコイドーシス診断時(IgG4 246mg/dL)であり, BAL検査ではリンパ球23%, CD4/CD8 1.38, 好酸球18%であった. 喘息がコントロール不良であった. 症例4は皮膚病変と骨病変を伴う病期IIサルコイドーシスで骨病変に対してプレドニゾロン5mg/日を使用中で診断後8年でIgG4の測定を行った(IgG4 139mg/dL). 症例5は心病変を伴う病期Iサ

ルコイドーシスでプレドニゾロン使用歴があるが, 現在は患者の強い希望により内服していない状態である. 診断後10年で採血を行い, 心不全に対してNPPV療法中である(IgG4 446mg/dL). 症例4と症例5は診断後の紹介症例であるため, 診断時のBAL検査結果等の詳細は不明である.

D. 考察

IgG4関連呼吸器病変では主に気管支血管束, 小葉間隔壁, 肺胞隔壁に病変を認め, 縦隔・肺門リンパ節腫大を伴い, サルコイドーシスとの鑑別が問題となるが, 今回, 活動性が高いサルコイドーシス58例の血清IgG4を測定した結果, 58例中5例が高値であり, 他の53例は低値であった. ほとんどの

症例はIgG4関連疾患とサルコイドーシスは鑑別が問題となることはないと考えられる。この結果は Terasaki et al²⁾の結果でもほぼ同様の結果であった。IgG4高値例(135mg/dL<)5例はいずれも組織診断群であり、BAL検査結果が解析可能な3例はいずれもBAL所見で好酸球増多(4%, 18%と74%)を認め、CD4/CD8はいずれも3.5を下回っていた。また、10年の経過でIgG4が330mg/dLになった症例は診断時BAL抗酸球は4%であるが、肺の線維化が進行した症例である。サルコイドーシスにおいては好酸球浸潤を伴うような特殊な病態とそれに伴う肺の線維化で血中IgG4が上昇する可能性があり、IgG4関連疾患との鑑別が問題となると考えられる。

E. 結論

活動性の高いサルコイドーシスにおいては多くの症例でIgG4は低値であり、サルコイドーシスとIgG4関連疾患の鑑別はほとんど問題とならない。好酸球浸潤を伴うような特殊な病態でIgG4関連疾患との鑑別が問題となると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 四十坊典晴, 山口哲生. サルコイドーシス. 呼と循 60: 371-378. 2012.
- 2) 四十坊典晴, 山口哲生. 治療薬剤 2. 代替治療薬 p172-178. 新しい診断と治療のABC サルコイドーシス. 最新医学 2012, 大阪
- 3) 四十坊典晴. 国際眼科診断基準—呼吸器内科の立場から— 眼病変を有するサルコイドーシス 375例の検討. 日サ会誌 32: 78-81, 2012

2. 学会発表

- 1) 四十坊典晴, 伊藤峰幸, 中島一貴, 市村志保, 西野雅彦, 平賀洋明. サルコイドーシスにおける血中IgG4の検討 第32回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2012年10月 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文 献

- 1) IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日本内科学会雑誌 2012 ; 101 : 795-804.
- 2) Terasaki F, et al. Human Pathol 2012; 43:818-825.

肺サルコイドーシスに対する十分量ステロイド治療の検討 —「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」の 改訂に向けての検討—

前村 啓太 山口 哲生* 竹島 英之 槇田 広佑 平澤 康孝
山口 陽子 一色 琢磨 鈴木 未佳 河野千代子 山田 嘉仁

【背景と目的】日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から公開されている「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」策定から十年が経過し、免疫抑制剤などの新薬の導入とともに、ステロイド投与方法の見直しも必要と考えている。肺サルコイドーシスが悪化して自覚症状が強い場合には、「プレドニゾン(PSL)30mg/日から開始して4～8週間ごとに5～10mgずつ減量する」とされているが、その安全性や有効性は明らかではない。今回はこの記載に則った十分な量のステロイド治療(十分療法；PSL30mg/日から開始して2ヶ月ごとに5mgずつ減量し、5mg/日以下で維持・中止する)を行い、どのような症例がどの時点で再燃しやすいのか、またその後の治療法について検討した。

【対象と方法】呼吸器症状、呼吸機能障害、画像の悪化傾向を示す肺サルコイドーシスⅡ期・Ⅲ期の症例に対して上記十分療法が施行された14例(男/女；7/7，平均年齢44±10歳)を対象とした。特に画像所見の違いによる治療反応の違いに着目して治療経過を検討した。

【結果】粒状陰影や多発斑状浸潤陰影を主体とした7例は、再燃した症例も見られたがPSL5mg/日以下で安定状態が得られた。両側上肺野収縮を伴う浸潤陰影を主体とした7例はPSL3.1±1.8mg/日の時点で再燃しステロイド増量となった。その後の漸減で再度の再燃はPSL0～8mg/日の時点で5例にみられ、メソトレキセートやアザチオプリンを併用し有効例も経験された。

【結論・考案】PSL 30mg/日相当から2ヶ月ごとに5mgずつ減量する投与方法は、肺サルコイドーシスの初期治療としては十分な効果があるといえる。両側上肺野収縮を伴う浸潤陰影型では慎重なステロイド減量でもPSL10mg/日以下になると再燃はほぼ必発である。免疫抑制剤を併用した11例のうち6例で改善・安定が得られており、Baughmanらのいうsteroid-sparing agentとして①はじめから少量ステロイド+免疫抑制剤、あるいは②従来の減量方法に免疫抑制剤を加える、という治療方法を考えていくべきであろう。

【参考文献】

サルコイドーシス治療に関する見解-2003
Clin Chest Med 29 (2008) 533-548

表1: 症例背景

ICS:吸入ステロイド, MTX:メソトレキセート, ス剤:短期間の経口ステロイド

No.	年齢	性別	前治療	診断後の経過(年)	肺野病変	呼吸機能障害	Hugh-Jones
1	41	F	ICS	15	浸潤・収縮+GGO	拘束性	IV
2	63	F	ICS,	6.5	浸潤・収縮	混合性	IV
3	36	F	ICS, ス剤	6	浸潤	なし	I
4	33	M	ICS, ス剤	5	浸潤・収縮+嚢胞	閉塞性	I
5	35	M	ICS, ス剤	4	浸潤+嚢胞	閉塞性	III
6	44	M	ス剤	2.5	浸潤・収縮+嚢胞	閉塞性	II
7	36	M	ICS,	0.3	浸潤・収縮+粒状	閉塞性	II
8	32	F	ICS	9	広汎結節	なし	II
9	44	F	ICS	5	広汎結節・収縮	なし	II
10	60	F	ICS	3.5	斑状+浸潤	閉塞性	I
11	36	M	ICS	3	斑状+BHL	なし	I
12	41	F	ICS,	2	広汎結節	なし	II
13	30	M	なし	1	斑状・結節状+BHL	閉塞性	I
14	35	M	ス剤	1	広汎斑状	なし	I

A. 研究目的

日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から公開されている「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」の策定から十年が経過し、免疫抑制剤などの新薬の導入とともに、副腎皮質ステロイドの投与方法の見直しも必要と考えている。サルコイドーシス肺病変(stage II, III)による自覚症状(とくに息切れと咳)が強い場合には、以下の投与方法でステロイドを投与するとされている。

- 1) 一般的には、プレドニゾロン(PSL)30mg/日 連日または60mg/日 隔日で開始して1カ月間継続する。
- 2) 4～8週毎に5～10mg/日 連日または10～20mg/日 隔日ずつ減量する。
- 3) 維持量は2.5～5mg/日 連日または5～10mg/日 隔日とする。全体の治療期間が1～2年となった時点で終了してみてもよい。

本研究ではこの記載に則った十分な量のステロイド治療(十分療法; PSL30mg/日から開始して2ヶ月ごとに5mgずつ減量し、5mg/日以下で維持・中止する)を行い、どの程度の改善が得られるのか、どのような症例がどの時点で再燃しやすいのか、またその後の治療法について検討した。

B. 研究方法

肺サルコイドーシスのII期・III期で呼吸器症状、呼吸機能障害、画像の悪化傾向を示す症例を対象とした。ステロイドの投与プロトコルは先に述べたような方法で、維持量のPSL5mg/日の到達を目標とした。維持量到達以降は症状や画像所見を見てステロイドの減量や中止を行った。また、再燃した症例では、メソトレキセートやアザチオプリンの併用も行った。

当院で十分療法を行った14例(男/女; 7/7, 平均年齢44±10歳)の治療経過を、特に画像所見の違いによる治療反応の違いに着目して検討した。

なお、十分療法を導入したが副作用のため中止となった症例が14例と別に2例あった。1例は肺膿瘍を発症したため、もう1例はステロイド内服で倦怠感・発汗・不眠といった全身症状が強く出現したためである。

C. 研究結果

14例の症例背景を表1に示す。

浸潤影主体で多くが線維化・収縮傾向を示す症例1-7の群(図1)と、広汎な結節影や斑状影を主体としており多くは収縮を伴わない症例8-14の群(図2)に大きく分けた。

性別には偏りはなく、全体では男女同数であった。