

A. 研究目的

日本におけるサルコイドーシスの疫学調査は、これまで臨床調査個人票をもとにおこなわれてきており、近年の臨床像が過去と比べて異なっていると報告されている(Morimoto et al. Eur Respir J 2008)。しかし、臨床像の推移、変化については十分明らかではなく、地域ごとの検討はおこなわれていない。本研究の目的は、北海道におけるサルコイドーシス患者の臨床像の経年変化とその特徴を把握することにより、将来的に本邦全体の疫学調査の足がかりとすることを目的とする。

B. 研究方法

2000年4月から2009年3月までの間に、臨床調査個人票を用いて、北海道地区において、新規診断されたサルコイドーシス患者1796人を対象に、各臨床像を調査し、各年度の臨床像の推移について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱(平成16年10月29日)に基づき、北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授西村正治による申請、自治医科大学呼吸器内科教授杉山幸比古の承諾を経て厚生労働省健康局疾病対策課長からの使用許可(平成23年9月29日)を得た上での検討である。また、北海道

大学病院「自主臨床研究審査委員会」に「サルコイドーシスの臨床背景に関する検討」として審査を申請し、平成23年11月9日付けで承認されている。

C. 研究結果

対象の特徴を表1に示した。男女比は0.55(表1: 男性637例, 女性1159例)で、年齢中央値は52歳(男性38歳, 女性54歳)で、二峰性の分布を示した(図1)。罹患臓器では87.0%で胸部異常影を認め、そのうち臨床病期0期は13.0%, I期は45.3%, II期は34.5%, III期は7.2%であった。眼病変の罹患割合は61.7%で、皮膚病変は20.7%であった。いずれの罹患臓器割合も男女差を認め、肺病変の割合は男性で高く、眼病変と皮膚病変は女性で高かった。年度ごとの推移については、男女比の変化は明らかではなかったが、20-29歳の割合が減少し、50歳以上の年齢層の割合が増加している傾向があった(図1)。罹患臓器については、眼病変の罹患割合が増加している印象であった傾向を示した(表2)。

D. 考察

本検討により、2000-2008年度において、北海道のサルコイドーシス患者は高齢化していることが示された。サルコイドーシスの臨床像、特に肺病変の臨床経過は年齢によって異なることが知られており、高齢者ほど肺病変の改善率が低いとされている。よって、患者層の高齢化により、過去と比較しサル

表1 対象の特徴

	計	女性	男性	P 値
^a 数	1796	1159	637	<0.001
^b 年齢 (中央値, 範囲)	52,12-93	54,12-87	38,14-93	<0.001
^a Stage 0, n (%)	232(13.0)	176(15.2)	56(8.8)	<0.001
^a Stage I, n (%)	811(45.3)	560(48.4)	251(39.7)	<0.001
^a Stage II, n (%)	617(34.5)	346(29.9)	271/633(42.8)	<0.001
^a Stage III, n (%)	129(7.2)	74(6.4)	55(8.7)	0.118
^a 肺病変(Stage I-III), n (%)	1557(87.0)	980(84.8)	577(91.1)	<0.001
^a 眼病変, n (%)	1090 (61.7)	785 (68.6)	305 (49.1)	<0.001
^a 皮膚病変, n (%)	370(20.7)	275(23.8)	95(15.0)	<0.001
^a 組織診断, n (%)	1085(61.7)	676(59.9)	409(67.0)	0.004

コイドーシス患者全体の肺病変の臨床経過が変化している可能性があると考えられた。

E. 結論

2000-2008年度における，北海道のサルコイドーシス患者の臨床像を検討した．本検討は，今後各地域のサルコイドーシスの有病率，地区ごとの臨床像の違いを検討する上で，重要な基礎データ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 Hattori T, Konno S, Takahashi A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, Shijubo N, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. : “Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis”, *Allergy Asthma Proc*, 2012 in press.

2 四十坊典晴 サルコイドーシスのステロイド治療. 日サ会誌31: 57-59, 2011

3 重原克則, 森 勇樹, 四十坊典晴, 市村志保, 伊藤峰幸, 佐々木真由美, 佐々木純, 小池祐史, 平賀

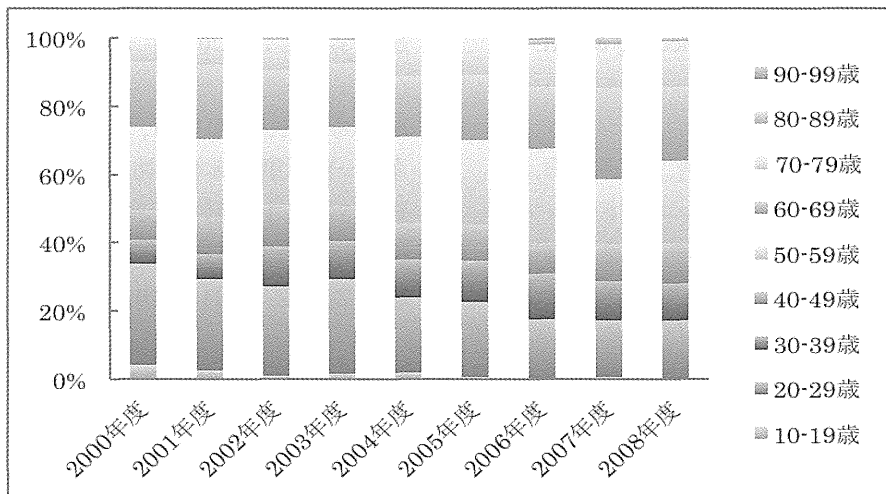


図1 2000-2008年度におけるサルコイドーシス患者の年齢分布

表2 サルコイドーシス患者の年度別特徴

	2000年度	2001年度	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度
数	214	285	273	202	145	141	161	157	218
男女比	75/139 (0.54)	100/185 (0.54)	118/155 (0.76)	60/142 (0.42)	51/94 (0.54)	50/91 (0.55)	58/103 (0.56)	50/107 (0.47)	75/143 (0.52)
Stage 0,n(%)	23(10.8)	30(10.6)	33(12.1)	30(14.9)	17(11.7)	24(17.1)	25(15.6)	18(11.5)	32(14.8)
Stage I,n(%)	105(49.5)	131(46.1)	118(43.2)	96(47.5)	63(43.4)	60(42.9)	69(43.1)	79(50.3)	90(41.7)
Stage II ,n(%)	73(34.4)	107(37.7)	99(36.3)	60(29.7)	52(35.9)	39(27.9)	56(35.0)	50(31.8)	81(37.5)
Stage III,n(%)	11(5.2)	16(5.6)	23(8.4)	16(7.9)	13(9.0)	17(12.1)	10(6.3)	10(6.4)	13(6.0)
肺病変 (Stage I-III),n (%)	189(89.2)	254(89.4)	240(87.9)	172(85.1)	128(88.3)	116(82.9)	135(84.4)	139(88.5)	184(85.2)
眼病変,n(%)	109(51.9)	154(55.4)	138(52.5)	135(67.5)	107(73.8)	88(63.3)	110(68.3)	113(73.4)	136(63.0)
皮膚病変,n(%)	41(19.5)	50(17.7)	60(22.1)	43(21.3)	29(20.0)	37(26.2)	39(24.2)	25(15.9)	46(21.2)
組織診断,n(%)	132(64.1)	160(57.6)	145(54.1)	110(55.8)	94(68.1)	85(65.4)	102(65.8)	104(68.0)	153(71.5)

洋明. 表在性リンパ節腫脹を認め結核との鑑別を要したサルコイドーシスの1例. 日サ会誌31: 19-23, 2011

4 山口哲生 呼吸器疾患と全身の関わり サルコイドーシスとその全身病変 日本内科学会雑誌;100:2517-2523, 2011

5 山口哲生 呼吸器疾患の70年を振り返る 日本胸部臨床とともに(第8回) わが国のサルコイドーシス70年 日本胸部臨床70 ; 839-845 : 2011

2. 学会発表

1 Hattori T, Konno S, Shijubo N, Ohmichi M, Yamaguchi T, Nishimura M. Effect of smoking on development and clinical manifestations of sarcoidosis in a Japanese population. WASOG 10th meeting & BAL 12th conference 2011 June Maastricht

2 服部健史, 今野 哲, 四十坊典晴, 大道光秀, 西村正治 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 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011年4月 東京

3 服部健史, 今野 哲, 四十坊典晴, 大道光秀, 西村正治 肺サルコイドーシスの自然経過に関する検討 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

4 四十坊典晴 国際眼科診断基準-呼吸器内科の立場から-眼病変を有する組織診断群375例の検討 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

5 土田哲人, 石村周太郎, 大沼義人, 長谷川徹, 遠

藤利昭, 中島一貴, 四十坊典晴, 安藤利昭 プレドニゾロンおよびメトトレキサート治療中にニューモシスチスは陰を合併した心サルコイドーシスの一例 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

6 平澤康孝, 山口哲生, 一色琢磨, 在間未佳, 竹島英之, 槇田広佑, 細木敬祐, 河野千代子, 山田嘉仁 サルコイドーシスにおける悪性腫瘍合併例の検討 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

7 永田まこと, 廣江道昭, 諸井雅男, 伊藤公輝, 窪田和雄, 山田嘉仁, 山口哲生 心臓サルコイドーシスの活動性病変評価における18F-FDG-PETの有用性と問題点 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

8 竹島英之, 槇田広佑, 山口哲生, 在間未佳, 平澤康孝, 一色琢磨, 細木敬祐, 河野千代子, 山田嘉仁 発病後5年以上経過を観察したサルコイドーシス症例の検討 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

9 山口哲生 サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの位置づけ 第31回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2011年10月 名古屋

10 山田嘉仁, 山口陽子, 一色琢磨, 若林義賢, 細木敬祐, 鈴木智史, 在間未佳, 河野千代子, 山口哲生, 廣江道昭 心臓サルコイドーシス治療におけるFDG-PETの臨床応用 第51回日本呼吸器学会学術講演会 2011年4月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

【平成24年度】

サルコイドーシスにおける血中IgG4の検討

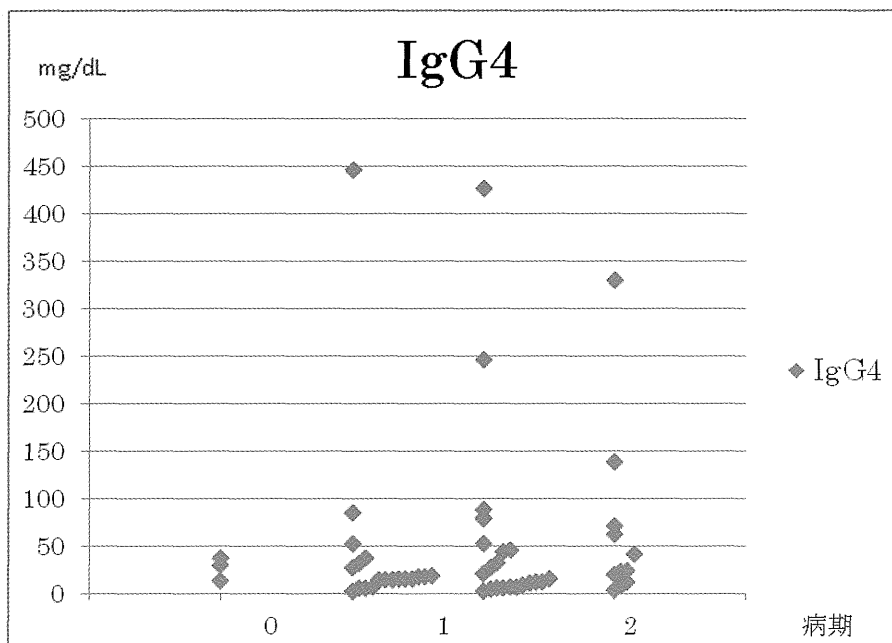
四十坊典晴*

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(5mg/日から17.5mg/日)が7例、プレドニゾロン(5mg/日から10mg/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410mg/dL)、IgM(カットオフ値220mg/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。

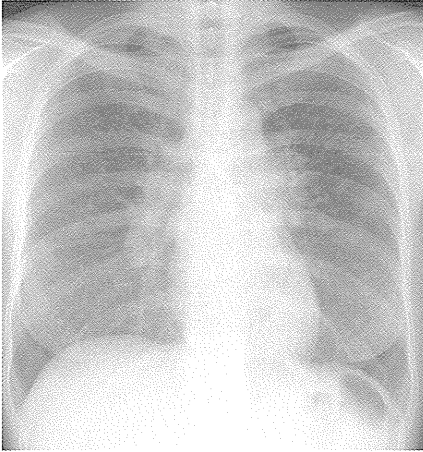
C. 研究結果

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10.5mg/dLで、75%値は43.2mg/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13.3IU/L(正常値 11.5以下)、IgG 2613mg/dL、IgA 267mg/dL、IgM 156mg/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

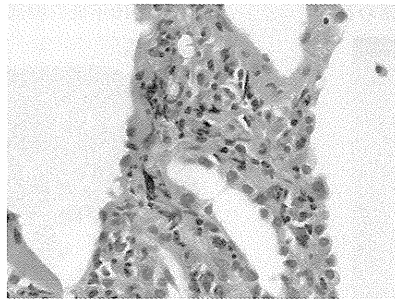
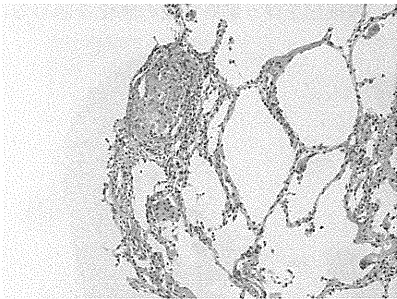
A 診断時の胸部写真. BHLと肺野病変を認める.



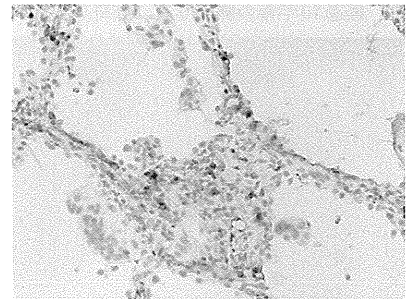
B 診断時の胸部CT. 肺野病変を認める.



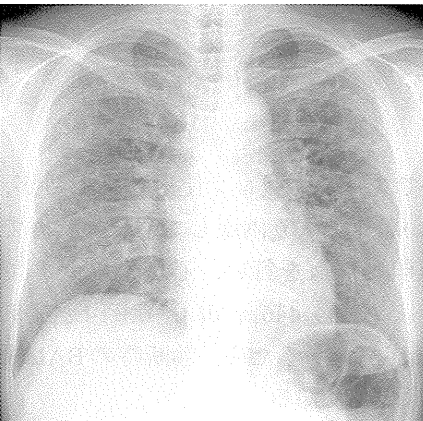
C TBLB所見: 肉芽腫と好酸球浸潤を認める.



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.

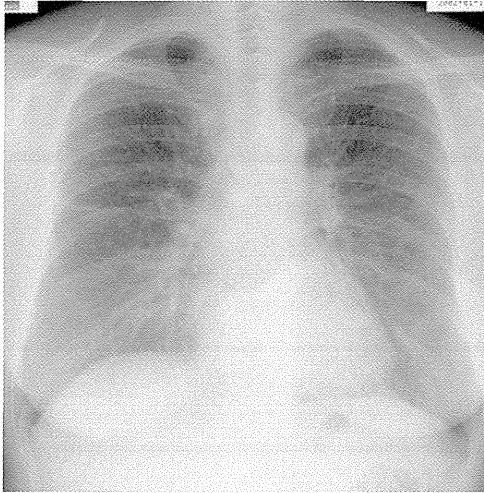


30mg/日から開始, 診断後5年でプレドニゾン17.5mg/日使用中であるが, 血中IgG4は427mg/dLであった. 診断時のTBLB標本を用い免疫染色でIgG4陽性細胞を多数認めた. サルコイドーシスと肺に好酸球浸潤の合併を伴う肺線維化症例と考えられる. IgG4関連疾患との鑑別が問題となる症例である.

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

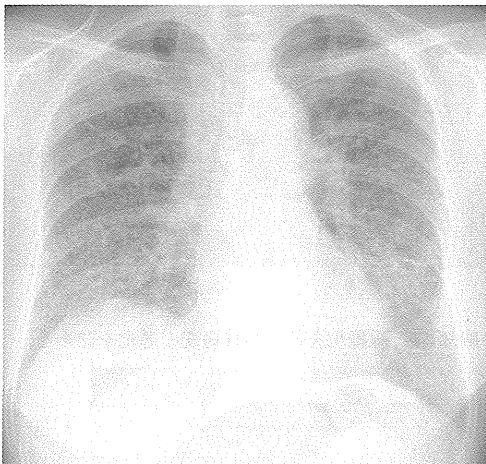
A 診断時の胸部写真. BHLと肺野病変を認める.



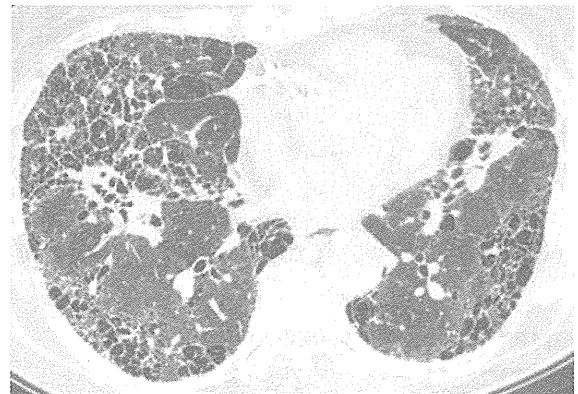
B 診断時の胸部CT. 肺野病変を認める.



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.

【平成24年度】

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、「プレドニゾロン(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。

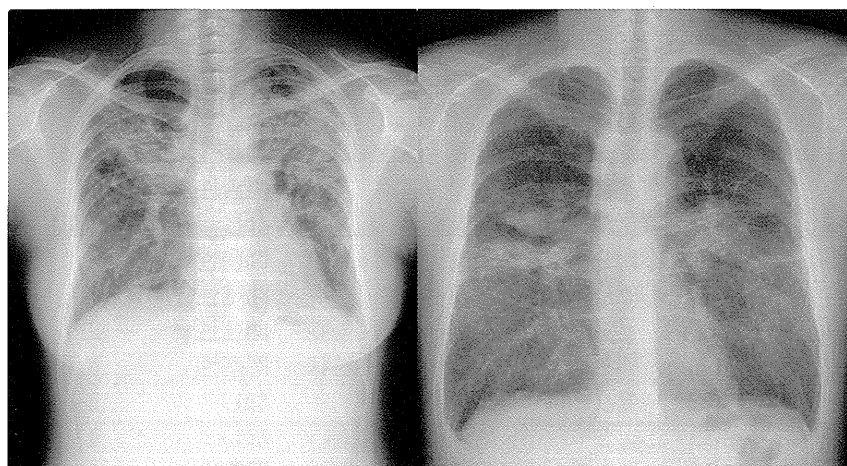
なお、十分療法を導入したが副作用のため中止となった症例が14例と別に2例あった。1例は肺膿瘍を発症したため、もう1例はステロイド内服で倦怠感・発汗・不眠といった全身症状が強く出現したためである。

C. 研究結果

14例の症例背景を表1に示す。

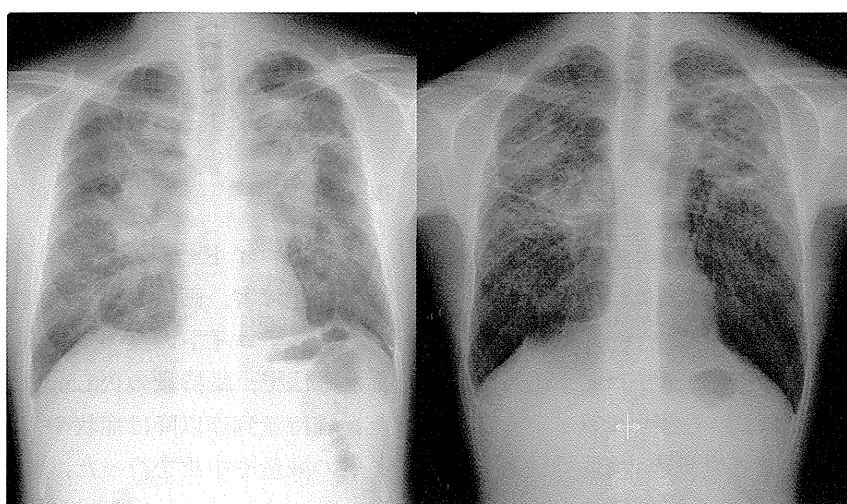
浸潤影主体で多くが線維化・収縮傾向を示す症例1-7の群(図1)と、広汎な結節影や斑状影を主体としており多くは収縮を伴わない症例8-14の群(図2)に大きく分けた。

性別には偏りはなく、全体では男女同数であった。



症例 1 : 41歳女性

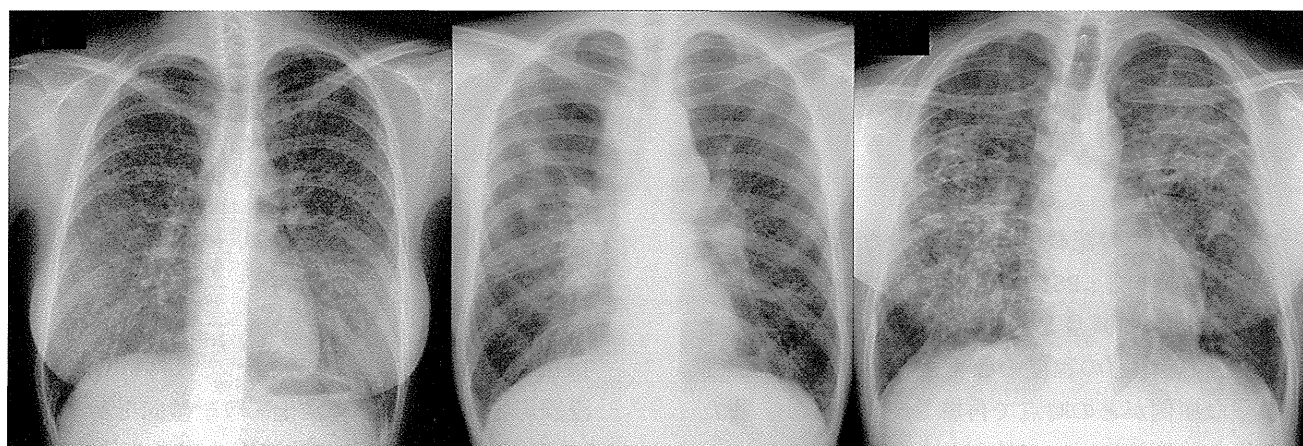
症例 4 : 33歳男性



症例 6 : 44歳男性

症例 7 : 36歳男性

図 1: 浸潤影を主体とする症例の胸部レントゲン



症例 8 : 32歳女性

症例 1 3 : 30歳男性

症例 1 4 : 35歳男性

図 2: 結節影・斑状影を主体とする症例の胸部レントゲン

表2: 治療経過

No.	維持量到達まで	画像効果	再燃	再燃回数	維持量到達から再燃まで	再燃前後のPSL投与量(mg)	観察期間
1	10ヶ月	+	+	2	9ヶ月	3→5	6.9年
2	11ヶ月	+	+	1	50ヶ月	0→10	5.9年
3	11ヶ月	+	+	2	4ヶ月	3→15	4.3年
4	10ヶ月	+	+	6	1ヶ月	5→15	4.3年
5	12ヶ月	+	+	1	16ヶ月	5→15	6.9年
6	10ヶ月	+	+	3	30ヶ月	4→15	6.8年
7	11ヶ月	+	+	4	6ヶ月	2→30	6.5年
8	8ヶ月	++	-	0			7.6年
9	16ヶ月	+	+	2	12ヶ月	0→5	7.7年
10	10ヶ月	+	+	1	2ヶ月	5→15	1.8年
11	11ヶ月	++	+	1	8ヶ月	5→15	6.6年
12	7ヶ月	+	-	0			7.1年
13	12ヶ月	++	-	0			12.1年
14	25ヶ月	+	+	1	16ヶ月	5→20	22.6年

表3: 再燃を繰り返した症例

No.	初回再燃		再燃回数	2回目以降の再燃前のPSL投与量(mg)	観察期間
	維持量到達から再燃まで	再燃前後のPSL投与量(mg)			
1	9ヶ月	3→5	2	0	6.9年
3	4ヶ月	3→15	2	5	4.3年
4	1ヶ月	5→15	6	5, 0, 5, 5, 6	4.3年
6	10ヶ月	4→15	3	2, 5	6.8年
7	11ヶ月	2→30	4	5, 8, 4	6.5年
9	16ヶ月	0→5	2	0	7.7年

前治療として吸入ステロイドや短期間の経口ステロイド投与、メソトレキセートの投与などがあった。短期間の経口ステロイドで治療効果が不十分な症例が十分療法を導入されている。サルコイドーシスと診断されてから十分療法導入までの期間は4カ月から15年までばらついており、両群に一定の傾向は見られなかった。呼吸機能障害や呼吸器症状は、浸潤影主体の群の方がより悪い傾向にあった。

浸潤影主体の症例は図1に示したような画像で、肺門部から両側に広がる上肺野に強い浸潤影及び収縮傾向を認める。

結節影・斑状影主体の症例は図2に示したような画像で、いずれも明らかな収縮傾向は示していない。

治療経過を表2に示す。

プロトコル通りの減量法であれば、維持量のPSL5mgに到達するまでは10カ月となるが、経過や

患者の希望で少しばらつきがあった。別の視点から考えると、全ての患者が維持量までは再燃することなく到達できていた。画像所見は全員が改善を見せていたが、++で表している異常所見が消失するほどの改善を得た症例は、結節影・斑状影を主体とする群にのみ認められた。

十分療法を施行しても、多くの症例で再燃してしまうことは避けられなかった。特に浸潤影を主体とする群では全員が再燃しており、再燃を繰り返す回数も多かった。PSL5mg/日の維持量に到達してから再燃してステロイドを増量するまでの期間に一定の傾向は見られなかった。観察期間は中央値が7年程度であり、長期にわたって観察している。

再燃を繰り返した症例を抜粋して表3に示す。

再燃を繰り返す症例は浸潤影を主体とする群の方が多かった。PSL10mg/日以上を投与中に再燃する

表4: メソトレキセートを使用した症例

No.	投与タイミング	投与前 PSL	投与期間 (月)	投与後 PSL	効果	
1	2 回目の再燃後	4ヶ月	pulse	14	pulse	mPSL 125mgのミニパルスを行っていたが、ミニパルスもMTXも効果なし
2	1	5ヶ月	7	5(投与中)	2	改善している
3	2	0ヶ月	15	9	6	当初有効であったが4ヶ月投与後から無効
4	3	0ヶ月	10	8	5	少し改善した
4	5	5ヶ月	8	5	20	不変、投与中に再燃し中止
6	2	0ヶ月	10	11	5	画像は不変、ス剤を減量できた
7	3	14ヶ月	5	5	5	不変
7	4	0ヶ月	5	12	5	少し改善した
9	2	18ヶ月	0	3	0	ス剤忌避のため投与したが不変
10	1	0ヶ月	15	7	5	咳嗽が減った
14	1	66ヶ月	5	16	5	不変

症例は見られなかった。

再燃後にメソトレキセートを併用した症例を抜粋して表4に示す。

メソトレキセートは9症例に対してのべ11回、特に再燃を繰り返す症例に対しての使用経験があるが、開始にあたっての基準や投与量は特に定めておらず、担当医の判断としている。メソトレキセートの有効性を定義するのは困難であるが、無効であり中止とした例よりも、病勢の改善やステロイド減量に成功して継続投与となった例が多く、有効例は56%と判断した。Baughmanらは有効率を3分の2程度と報告しており、これに近似している(Clin Chest Med 29 (2008) 533-548)

アザチオプリンは2症例に対して使用経験があり、メソトレキセートは無効であったがアザチオプリンに切り替えてから臨床症状の改善を得た症例もあった。

D. 結論・考察

十分療法を施行した14例は、全症例で画像所見や臨床症状の改善を認め、維持量のPSL5mgまでは再燃なしに減量することができた。臨床的に悪化傾向にある症例や短期間のステロイド投与で再燃を繰り返す症例には積極的に用いてもよい治療法である

と考えられる。

維持量到達後の再燃は多くの患者で免れなかったが、浸潤影を主体とする症例では再燃率や再燃回数が多く、対して結節影・斑状影を主体とする症例では再燃してもコントロールしやすい傾向にあった。浸潤・収縮を示す症例は、PSL10mg以下でさらにゆっくりと減量するべきであろう。

再燃後は免疫抑制剤も併用しており、効果は56%に認められた。メソトレキセートやアザチオプリンはまだわが国では保険適応になっていないが、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。

E. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

第32回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会にて発表した。

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

【平成25年度】

サルコイドーシス患者における 血清カテプシンSの臨床的意義 —罹患臓器数やステロイド治療との関連について—

山口 悦郎*

以前我々が見出したサルコイドーシスの新規血清マーカーであるカテプシンS (CTSS)の、詳細な臨床的意義を検討した。対象は34名のサルコイドーシス患者で、経過観察中央値2.7年の間に採取した115試料のCTSSを測定した。その結果、CTSS濃度は罹患臓器数が増えると高くなり、特に罹患臓器数3以上では、2以下に比して有意に高値であった。疾患が緩解に至ると、CTSSは全例低下した。CTSSは血清ACE活性と高度に相関していたが、全身ステロイドが投与されACEが低下した時点でもCTSSが高い場合があり、残存病変量を反映するなど独自の臨床的意義が示唆された。

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

初めに

疾患の診断や経過予測において、簡便であり臨床的有用性の高いマーカーの開発は、常に求められているところである。特に血液は容易に採取できることから、日本では医学各領域において種々の血清マーカーの開発が続けられている。

カテプシンS (CTSS)は我々がサルコイドーシス患者肺胞マクロファージの網羅的遺伝子発現研究から見出した血清マーカーである。これまでサルコイドーシスと間質性肺炎の鑑別診断に関して、その感度、特異度から求めたROC解析による曲線下面積は、ACEより優れていることを報告している¹⁾。しかし疾患の重症度やステロイド治療における特性など、詳細な意義については未報告である。今回、多数例において複数の観察点を含めてCTSSを測定し、その意義について検討を加えた。

対象・方法

対象は34名のサルコイドーシス患者(男12名, 女22名)で、合計115回の異なった時期における血清CTSS濃度とACE活性、およびそれぞれの時点における胸郭内病変病期、罹患臓器数(BHL, 肺野病変, その他の臓器をそれぞれ別々に算定した), それらを踏まえた疾患活動性などを調査した。観察期間中央値は2.7年(範囲0.1-7.5年)。統計値は特に断らなければ、単一患者について複数の時点の測定値を含んだものである。

CTSSはHuman Cathepsin S Duo Set[®] (R & D)を用いて、100倍に希釈後測定した。血清ACE活性はACE Color[®] (Fuji Rebio)を用いて測定した。各群の血清CTSS濃度の比較は、全体でKruskal-Wallis検定後、2群間の個別の比較はMann-Whitney検定で評価した。多重比較になる際には、Bonferroniの補正を行った。CTSSとACEの相関は、Spearman's rank correlation coefficientを用いて検定した。

本研究は「アレルギー性呼吸器疾患の遺伝素因に関する研究」として、本学医学部の倫理委員会により承認されている。

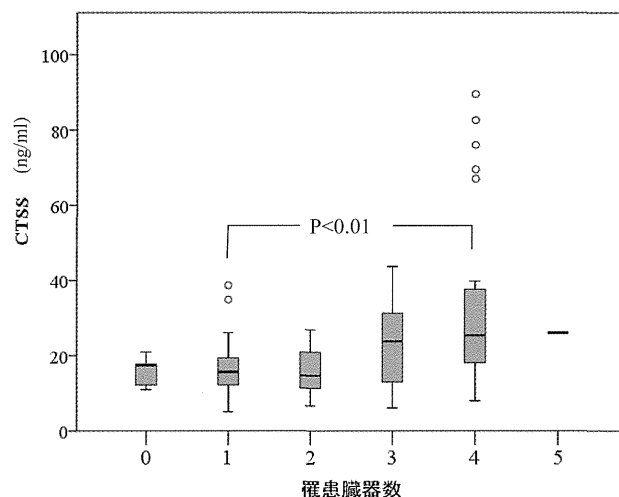


図1A. 罹患臓器数と血清CTSS濃度
全体として各群の値は有意に異なっている (p<0.0001)

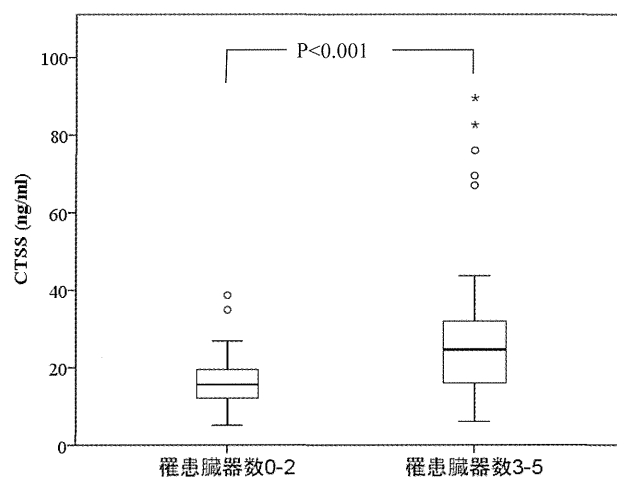


図1B. 罹患臓器数により2群に分けた場合の血清CTSS濃度

結果

血清CTSSは全測定時点で中央値18 ng/ml (5-90)であり、健常者の約2倍の値を呈していた。また罹患臓器数と有意な相関を示し、臓器数が増えると増加した(図1A)。個別群の比較では、罹患臓器1個と4個間に有意差を認めた。CTSS濃度は臓器数2つまではあまり上昇をみないのでそれまでの群と、さらに罹患臓器数が多い群(3-5臓器)の2群に分けて比較すると、有意に後者で上昇していた(図1B)。罹患臓器数0となって初めて緩解と判断すると、今回の対象患者では4名しか該当者がいなかった。それらについてCTSSの変動をみると、全員低下し全体として24.0 ng/mlから17.6 ng/mlに変化した(図2)。

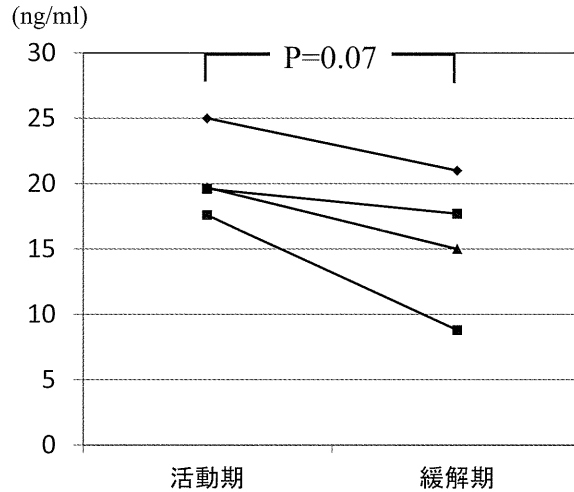


図2. 血清CTSS濃度と臨床的活動性

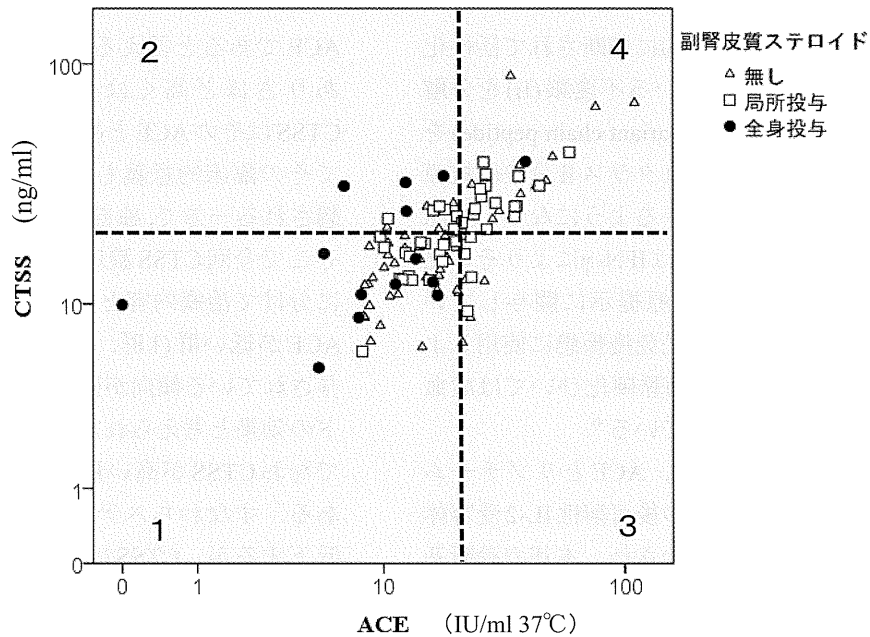


図3. 血清ACE活性とCTSS濃度の相関
 $\rho=0.657, p=2.6 \times 10^{-15}$

CTSS と ACE は有意な相関を示した (図 3. $\rho=0.657, p=2.6 \times 10^{-15}$). その分布図において, CTSS は全体の中央値 18 ng/ml, ACE も同様に中央値 18 IU/ml 37°C で分割し, 4 群を構成した. それぞれについて, ステロイド治療の有無, それがある場合には点眼や塗布などの局所投与であるか, 全身投与であるかで分類し, その分布を検定すると, 1 群, 2 群, すなわち ACE は高くはない群では, ステロイドの全身投与が多い傾向にあり ($p=0.07$), その中には

CTSS がなお高い群 (2 群) が含まれていた (図 4).

考 案

CTSS はシステイン蛋白分解酵素の一つで, 他のカテプシンと同じ基質特異性を持つ. 主としてマクロファージ系細胞で当初前駆体として産生され, 早期活性化が防止されると共にその立体構造が保持される. 小胞体からゴルジ体を経てエンドゾームに移

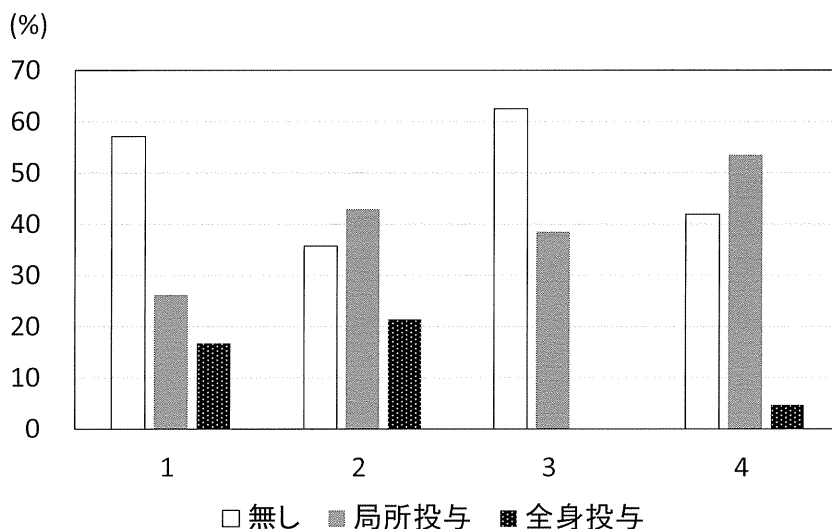


図4. ACEとCTSS値により分類された各群におけるステロイド治療の比率

行してからN端の一部が酵素的に切断されて活性化し、クラスII分子と結合している不変鎖(Ii)を分解し、CLIP(class-II-associated invariant chain peptide)を残す¹⁾。その後CLIPも分解されクラスII分子は抗原ペプチドと結合することができるようになり、抗原はT細胞に提示される。CTSSはIFN- γ によりその発現が誘導される²⁾。CTSSが抗原提示に関与していることから、その阻害薬を自己免疫疾患に使用しようとする試みがある³⁾。また動脈硬化ひいては虚血性心疾患との関連も議論されている⁴⁾。

従来サルコイドーシスでは、ACEとリゾチームが古典的マーカーであり、その後可溶性IL-2受容体が有用性のあるマーカーと見なされ、本邦の診断基準の中にも組み入れられている。また近年急性期蛋白として血清アミロイドAとLDLコレステロールの意義に関する報告も散見される⁵⁾。

今回独自に見出した新規マーカーであるCTSSの意義について、詳細に検討した。その結果同一患者において、疾患活動性が軽減し緩解に至ると全例その値は低下した。緩解の定義はすべての臓器病変が臨床上認められなくなることであり、その意味で罹患臓器数と相関することが予想された。実際罹患臓器数が増えるに伴ってCTSSは漸増の傾向を呈し、特に罹患臓器数3以上でそれが明確に表れた。したがってCTSS濃度は、全身の病変体積を反映していることが推測される。

サルコイドーシス血清マーカーの標準は未だに

ACEであると言える。感度は遺伝子多型の影響もありさほど高くはないが、特異度は十分高い。CTSSはそのACEと高度な相関を示した。したがってその臨床的意義もACEと同程度であることが予想される一方で、独自の意義が問われることになる。そこで今回CTSS濃度とACE活性の分布から、4群に分けて治療内容との関連を検討した。その結果、ACEが低い群(1群, 2群)では全身ステロイドが投与されている傾向が強く、そのこと自体はステロイドの効果と考えられた。しかし着目すべきはその中でなおCTSSが高い群(2群)が含まれていたことである。すなわちステロイドによりACEは速やかに低下するが、CTSSはその応答性が悪い、あるいは病変の残存を反映し容易に低下しない可能性を示唆している。そこにCTSSの特異的な意義が存在する可能性があり、今後十分な症例について検討を重ねる必要があると考えられる。

文 献

- 1) Yamaguchi E, et al., The role of serum cathepsin S levels in sarcoidosis. European Respiratory Society Barcelona 2010, Annual Congress.
- 2) Hsing L, Rudensky A. The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation. Immunol Rev. 2005; 207: 229-41.
- 3) Lee-Dutra A, Wiener DK, Sun S. Cathepsin S

inhibitors: 2004-2010. *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21:311-37.

- 4) Taleb S, Clément K. Emerging role of cathepsin S in obesity and its associated diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:328-32.
- 5) Salazar A, Pintó X, Mañá J. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31:1070-7.

【平成25年度】

サルコイドーシス診断基準における特徴的な検査項目の検討

四十坊典晴^{1*} 山口 哲生^{2*}

今回、我々は診断時に血清ACE、血清リゾチーム、血清可溶性interleukin-2受容体(sIL-2R)、血清カルシウム、ツベルクリン反応(ツ反)、ガリウムシンチグラフィー、BAL検査をすべて検査しており、組織学的にサルコイドーシスと診断された118例について、病期ごとの陽性率を検討した。ACEは60.2%、リゾチームは39.8%、ACEカリゾチームのどちらでも70.3%、sIL-2Rは82.2%、カルシウムは1.7%で陽性であった。ツ反は65.2%で陰性であり、ガリウムシンチグラフィーでは90.7%で縦隔、肺門または肺野に集積を認めた。BAL検査ではリンパ球増多が74.6%、CD4/CD8比上昇は68.6%であり、91.5%でどちらか一方の所見を認めた。ツ反陰性群と陽性群で特徴的な検査結果を比較検討したが、いずれも有意差がなく、ツ反陰性群において活動性が高いという結果は得られなかった。

¹ JR札幌病院呼吸科内科

² JR東京総合病院呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1. Blood levels of ACE activity, lysozyme and sIL-2R and their positive rates in sarcoidosis according to radiographic stage

Stage	n	ACE (U/ml)	Lysozyme ($\mu\text{g/ml}$)	sIL-2R (U/ml)
Stage 0	26	21.9 (6.6)	10.3 (8.0)	652 (298)
Stage 1	51	26.9 (8.6)	10.8 (4.8)	898 (407)
Stage 2	36	30.5 (10.1)	11.7 (4.8)	1070 (608)
Stage 3	5	23.2 (9.9)	12.2 (6.5)	608 (199)
Total	118	26.7 (9.4)	11.0 (5.8)	884 (448)

Stage	ACE	Lysozyme	ACE and/or lysozyme	sIL-2R
Stage 0	11/26 (42.3)	9/26 (34.6)	15/26 (57.7)	19/26 (73.1)
Stage 1	30/51 (58.8)	19/51 (37.3)	35/51 (68.6)	45/51 (88.2)
Stage 2	29/36 (80.6)	16/36 (44.4)	30/36 (83.3)	29/36 (80.6)
Stage 3	1/5 (20.0)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	4/5 (80.0)
Total	71/118 (60.2)	47/118 (39.8)	83/118 (70.3)	97/118 (82.2)

Values are mean (SD) or positive cases/total cases (%). ACE; angiotensin converting enzyme and sIL-2R; soluble interleukin 2 receptor. Normal ranges of ACE activity, lysozyme and sIL-2R are 14.1-23.7 U/ml, 4.2- 11.5 $\mu\text{g/ml}$ and 124-466 U/ml, respectively.

Table 2. Positive rates of tuberculin test, Galium scintigram and serum calcium in sarcoidosis according to radiographic staging

Stage	Tuberculin test	Galium scintigram	Calcium
Stage 0	16/26 (61.5)	21/26 (80.8)	0/26 (0)
Stage 1	33/51 (64.7)	50/51 (98.0)	1/51 (2.0)
Stage 2	24/36 (66.7)	32/36 (88.9)	0/36 (0)
Stage 3	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	1/5 (20.0)
Total	77/118 (65.2)	107/118 (90.7)	2/118 (1.7)

Positive results of sarcoidosis in tuberculin test show less than 10 mm in greater diameter. Normal range of serum Calcium is 8.5 to 10.4 mg/dL. Values are positive cases/total cases (%)

A. 研究目的

サルコイドーシス診断基準における陽性率が高い検査項目の抽出を目的として、特徴的な検査項目の検討を組織診断群において行う。また、本邦において成人の結核の既感染率が著しく低下している現在において、ツ反の陰性が活動性を反映しているかどうか陰性群と陽性群で検討し、ツ反の意義に関しても検討する。これらの結果に基づいてサルコイドーシスの診断基準の特徴的な検査項目を再検討したい。

B. 研究方法

今回、我々は診断時にACE (カットオフ値23.7U/mL), リゾチーム(カットオフ値11.5 $\mu\text{g/ml}$), sIL-2R (カットオフ値466U/mL), カルシウム (カットオフ値10.4 mg/dL), ツ反 (長径10mm未満が陰性), ガリウムシンチグラフィ, BALをすべて検査して

おり、組織学的にサルコイドーシスと診断された118例について、病期ごとの陽性率を検討した。胸部X線病期は病期0が26例、病期1が51例、病期2が36例、病期3が5例であった。非喫煙者が55例で喫煙者が63例であった。眼病変は118例中80例(67.8%)に認められ、病期0が26例中22例(84.6%)、病期1が51例中34例(66.7%)、病期2が36例中20例(55.6%)、病期3が5例中2例(40.0%)に眼病変を認められた。いずれの症例も未治療である。

C. 研究結果

ACEは60.2%、リゾチームは39.8%、ACEかりゾチームのどちらでも70.3%、sIL-2Rは82.2%で陽性であった(Table 1)。ツ反は65.2%で陰性であり、カルシウムは1.7%で上昇を認め、ガリウムシンチグラフィでは90.7%で縦隔、肺門または肺野に集積を認めた(Table 2)。BAL検査ではリンパ球増多が74.6%(カットオフ値：非喫煙者30%、喫煙者