

サルコイドーシス分科会報告

研究分担者 今野哲（北海道大学准教授）

研究要旨

【背景と目的】サルコイドーシスにおける肺病変の臨床経過と関連する因子について過去数十年にわたって検討されてきたが、最近はまとまった報告がない。本研究ではサルコイドーシスにおける肺病変の臨床経過と陰影消失関連する因子を検討し、過去の報告と比較検討を行った。【方法】2000年から2009年の間に札幌市で新規診断された肺病変を有する日本人サルコイドーシス患者306人を対象として、初診時と診断から2年後、5年後の胸部X線所見を後視的に評価し、陰影の消失率を調査し、陰影消失に関連する臨床的特徴についても検討した。【結果】肺病変の消失率は2年後で17.9%、5年後で29.9%と過去の報告よりも低い数値であった。若年で陰影がより消失しやすく、肺外病変のないサルコイドーシス患者では5年後の陰影消失率が高かった。【結論】サルコイドーシスにおける肺病変の陰影消失は年齢と強い関連を認め、過去の報告よりも陰影が消失しにくい傾向にあり、サルコイドーシス患者の年齢が高齢化社会に伴い高くなったことを反映している可能性が考えられた。

A. 研究目的

サルコイドーシスは原因不明の全身性炎症性肉芽腫性疾患で、性別や年齢、人種などに関連して多様な病像を呈する[1]。サルコイドーシスの肺病変に関しては、年齢や胸部X線所見(Scaddingの分類)、肺外病変の有無が陰影消失と関連することが報告されている[2,3]。しかし、過去10年以上肺病変の臨床経過を検討した報告はなく、人口動態の変化に伴って臨床経過の病像も変化している可能性が考えられる。そこで本研究では肺病変を有するサルコイドーシス患者の胸部X線所見とその後の陰影の経過について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

2000年1月から2009年12月の間に新規診断された肺サルコイドーシス患者306名を対象とした。サルコイドーシスの診断は、ATS/ERS/WASOGのガイドラインに従って病理組織学的になされた[1]。

2. 罹患臓器の定義

肺病変は初診時の胸部レントゲン写真を用いてScadding systemに従って分類された(Stage 0~Stage IV)[4]。眼病変と皮膚病変の有無は自覚症状とそれぞれの眼科専門医によって判断された。心臓病変の有無は厚生労働省の診断の手引にしたがって判断した[5]。

3. 肺病変の臨床経過

胸部X線所見は初診時、2年後、5年後でそれぞれ評価し、陰影が消失した対象を消失群、陰影が残存している対象を残存群として定義した。

4. 統計分析

統計学的解析は統計ソフト JMP version 11(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)と R version 3.1.0 (<http://www.R-project.org/>)を用いた[6]。カテゴリ変数は2-testを用い、連続変数はMann-Whitney U testを用いた。陰影消失関連する

因子の検討については、消失群と残存群についてロジスティック回帰分析を用いて評価した。全ての統計学的な比較は両側検定とし、p値が0.05以下である場合を統計学的に有意とした。

C. 結果

1. 対象の特徴

表1に対象の特徴を示した。男性126名、女性180名で、診断時の中央値年齢は45歳であった。年齢分布は25-30歳と50-59歳をピークに二峰性の分布を示した(図1)。表2に2年後、5年後の胸部X線評価が可能であった対象の特徴を示した。55例(18.0%)は2年後評価のデータが得られず、82例(26.8%)は5年後評価が得られなかった。評価が得られなかった脱落群は評価できた評価可能群と比べ若年で喫煙者が多かった。

2. 胸部X線所見の陰影消失の経過

表3に消失群と残存群の臨床的特徴を示した。2年後の評価では251名のうち45名(17.9%)に陰影消失を認め、5年後の評価では、224名のうち67名(29.9%)に陰影消失を認めた。消失群の中央地年齢は、残存群と比べて有意に低かった(2年後評価:30歳 vs. 49歳、 $p=0.002$ 、5年後評価:34歳 vs. 51歳、 $p=0.001$)。全身ステロイドが投与された割合は診断から5年の間に投与された割合は消失群で有意に低かった($p=0.023$)。

3. 陰影消失と関連する臨床パラメータ

図2に性別、年齢(40歳以上、40歳未満)、胸部X線分類、肺外病変の有無で層別化した各群における陰影消失率を示した。性別、胸部X線分類は陰影消失と関連を認めなかったが、若年群(40歳未満)の消失率が有意に高かった(2年後評価:24.8% vs. 12.7%、 $p=0.019$ 、5年後評価:38.3% vs. 23.8%、 $p=0.026$)。5年後評価では肺外病変がある群では陰影消失率が低かった(42.6% vs. 25.8%、 $p=0.020$)。多変量解析では、2年後の陰影消失に対して女性、

若年（40歳未満）であるとオッズ比が低く、5年後の陰影消に対しては、女性、肺外病変がないとオッズ比が低いことが示された（表4）。

D. 考察

肺病変の消失率に関連する因子の検討はこれまでになされてきたが、日本からは2つの報告がある[7,8]。長井らは10年間経過を追えた337名のサルコイドーシス患者の陰影消失率は1年で34%、3年で64%としている。本研究における陰影消失率は2年後で17.9%、5年後で29.9%と過去の報告よりも低かったが、既報の中央値年齢が30歳であるのに対し、45歳と高齢であったことが理由の1つとして考えられる。年齢が肺病変の消失率と関連することはこれまでに報告されているが、今回の結果は日本の人口動態が高齢化していることを反映した可能性が推測される[9]。しかしながら、40歳未満の若年者に着目してもなお、5年後の陰影消失率は既報の38.3%に対し、24.8%と低値であった。これは年齢以外の因子の関与が考えられ、2年後の陰影消失には性別、5年後の陰影消失には肺外病変の有無が関与した可能性が考えられる。森本らは過去50年でのサルコイドーシス患者の臨床的特徴は、女性の割合の増加や肺外病変である皮膚病変の増加など変化していることを報告しており、本研究結果の解離もこれに合致する[10]。また過去からの環境の変化の影響も考えられた。

特筆すべきことに、2年後の肺病変消失群においては、いずれの症例も5年後の評価で陰影出現を認めなかった。短期間で自然寛解した臓器については再発しにくいことが示唆され、5年以上の経過を追えていないが、サルコイドーシスにおける臓器特異的な免疫寛容が存在する可能性が推測された。

本研究では2年後の評価で18.0%、5年後の評価で26.8%の症例においてデータが得られず評価できなかった。評価から脱落した対象群は若年で肺外病変のない症例が多かったことから陰影消失しやすい症例が欠落した可能性が考えられる。しかし、脱落症例が陰影消失したと仮定しても、陰影消失率は2年後、5年後それぞれ32.7%（100（45+55）名/306名）、48.7%（149（67+82）名/306名）となお高きはなかった。また今回の検討では、評価期間中に全身ステロイドを投与した患者が含まれており、陰影消失に影響を与えた可能性がある。その他の限界として、社会階級や職業歴などの交絡因子が考慮されていないこと、肺外病変については眼・皮膚・心臓の3病変しか考慮されていないことがあげられる。

本研究では日本人サルコイドーシス患者における病変の消失率は以前ほど高くはなく、高齢化など人口動態の変化や臨床的背景の変化が関連している可能性が示唆された。

E. 文献

表1

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. Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan. Bull. Med.* 1982; 29: 27-32.
 3. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q. J. Med.* 1983; 52: 525-533.
 4. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br. Med. J.* 1961; 2: 1165-1172.
 5. Hiraga H, Yuwai K, Hiroe M. et al Guideline for diagnosis of cardiac sarcoidosis: study report on diffuse pulmonary diseases from the Japanese Ministry of Health and Welfare. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare, 1993; 24: 23-24
 6. Ihaka R, Gentleman R. A language for data analysis and graphics. *J Comp Graph Stat* 1996; 5: 299-314
 7. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 293-298.
 8. Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 158-166.
 9. Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61: 219-225.
 10. 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.
- F. 健康危険情報：なし
G. 研究発表
1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし
H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

	Total (n=300)
Male, n (%)	128 (41.2)
Age at diagnosis, median (IQR)	45 (28-59)
Smoking (Current), n (%)	131 (42.8)
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	189 / 97 / 20 / 0
Extra-pulmonary involvement, n (%)	216 (70.8)
Ocular involvement, n (%)	187 (61.1)
Cutaneous involvement, n (%)	62 (20.3)
Cardiac involvement, n (%)	16 (5.2)
History of Systemic Corticosteroids Treatment, n(%)	51 (16.7)

表2

	2yr observation			5yr observation		
	available (n=251)	unavailable (n=55)	p	available (n=224)	unavailable (n=82)	p
Male, n (%)	100 (39.8)	28 (47.3)	0.364	36 (38.4)	40 (48.8)	0.116
Age at diagnosis, median (IQR)	46 (29-60)	33 (23-54)	0.089	49 (29-60)	32.3 (26-38.23)	0.051
Smoking (Current), n (%)	98 (39.0)	33 (60.0)	0.006	84 (37.5)	47 (57.3)	0.003
Symptom, n (%)	154 (61.4)	34 (61.8)	1.000	141 (63.0)	47 (57.3)	0.427
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	153 / 82 / 16 / 0	36 / 15 / 4 / 0	0.734	138 / 70 / 16 / 0	51 / 27 / 4 / 0	0.768
Stage I, n (%)	153 (61.0)	36 (65.5)	0.639	138 (61.6)	51 (62.2)	1.000
Stage II, n (%)	82 (32.7)	15 (27.3)	0.536	70 (31.3)	27 (32.8)	0.888
Stage III, n (%)	16 (6.4)	4 (7.3)	1.000	16 (7.1)	4 (4.9)	0.654
Extra-pulmonary involvement, n (%)	183 (72.9)	33 (60.0)	0.072	171 (76.3)	45 (54.9)	0.000
Ocular involvement, n (%)	159 (63.4)	28 (50.9)	0.095	149 (66.5)	38 (46.3)	0.002
Cutaneous involvement, n (%)	52 (20.7)	10 (18.2)	0.853	48 (21.4)	14 (17.1)	0.408
Cardiac involvement, n (%)	13 (5.2)	3 (5.5)	1.000	12 (5.4)	4 (4.9)	1.000
History of Systemic Corticosteroids Treatment, n (%)	44 (17.5)	7 (12.7)	0.549	40 (17.9)	12 (14.6)	0.608

表3

	2-year observation			5-year observation		
	Resolved (n=45)	Persistent (n=206)	p	Resolved (n=67)	Persistent (n=157)	p
Male, n (%)	15 (33.3)	83 (41.3)	0.401	24 (35.3)	60 (38.7)	0.635
Age at diagnosis, median (IQR)	30 (25-55)	40 (29.75-61)	0.002	33.5 (25-54.5)	51 (31-62)	0.001
Age 40 (\geq 40), n (%)	18 (40.0)	124 (60.2)	0.019	31 (46.6)	89 (63.0)	0.012
Smoking (Current), n (%)	18 (40.0)	80 (38.8)	1.000	27 (39.7)	57 (36.8)	0.764
Symptom, n (%)	28 (62.2)	126 (61.2)	1.000	39 (57.4)	102 (65.8)	0.232
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	29 / 14 / 2 / 0	124 / 68 / 14 / 0	0.790	45 / 18 / 5 / 0	92 / 52 / 11 / 0	0.572
Stage I, n (%)	29 (64.4)	124 (60.2)	0.746	45 (66.2)	82 (59.4)	0.416
Stage II, n (%)	14 (31.1)	68 (33.0)	0.827	18 (26.5)	52 (33.6)	0.373
Stage III, n (%)	2 (4.4)	14 (6.8)	0.798	5 (7.4)	11 (7.1)	1.000
Extra-pulmonary involvement, n (%)	32 (71.1)	151 (73.3)	0.853	44 (64.7)	126 (81.3)	0.010
Ocular involvement, n (%)	27 (60.0)	132 (64.1)	0.612	39 (57.4)	109 (70.3)	0.066
Cutaneous involvement, n (%)	7 (15.6)	45 (21.8)	0.420	10 (14.7)	38 (24.5)	0.114
Cardiac involvement, n (%)	1 (2.2)	12 (5.8)	0.474	1 (1.5)	11 (7.1)	0.112
History of Systemic Corticosteroids Treatment (0-2 yr), n(%)	3 (6.7)	36 (17.5)	0.113	6 (8.8)	29 (18.5)	0.111
History of Systemic Corticosteroids Treatment (0-5 yr), n(%)	3 (6.7)	41 (20.1)	0.033	6 (8.8)	34 (21.9)	0.022

表4

Variables	2-year observation (n=251)		5-year observation (n=234)	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Sex (Female)	0.47 [0.21-0.99]	0.047	0.52 [0.26-1.01]	0.054
Age (<40 yr old)	0.35 [0.17-0.70]	0.003	0.40 [0.21-0.75]	0.004
Extra-pulmonary involvement	1.08 [0.58-2.04]	0.556	2.62 [1.33-5.18]	0.005

图1

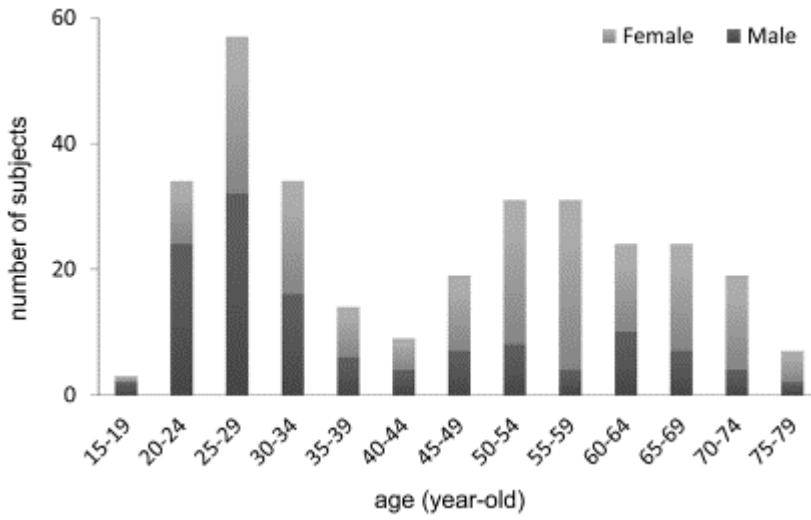


图2

