

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

サルコイドーシス部会報告

研究分担者	今野哲（北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室）
研究協力者	山口 哲生（新宿つかめクリニック）
研究協力者	四十坊典晴（JR札幌病院呼吸器内科）
研究協力者	玉田勉（東北大学大学院 医学系研究科 呼吸器内科学分野）
研究協力者	澤幡美千瑠（自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門）
研究協力者	服部健史（国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。2015年の難病法施行に伴う、指定難病としての認定基準、サルコイドーシスの診断基準が変更されたことによって臨床調査個人票によるサルコイドーシスの臨床像が変化している可能性が考えられ、その病像把握は重要である。治療を要する肺サルコイドーシスに対しては肉芽腫性炎症の制御のために経口ステロイド(OCS)が推奨されるが、短期的な症状や呼吸機能の改善効果は期待できるものの、長期的な有効性つまりサルコイドーシスの予後改善効果までは示されておらず、むしろ長期使用により全身性副作用のリスクが高まることのほうが問題となるため、OCSの代替治療薬の開発が望まれている。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)症例の蓄積が進み臨床像は把握されてきているものの、サルコイドーシスを背景としたCOVID-19症例の集積は進んでいない。本邦のサルコイドーシスを背景としたCOVID-19罹患症例の臨床像明らかにする。

【結果】今年度は、臨床個人調査票（臨個票）を用いたサルコイドーシスの疫学的検討、OCSを要する肺サルコイドーシス患者を対象としたEFZOFIT試験、サルコイドーシスを背景とした新型コロナウイルス感染症の臨床像の調査を行った。

【結論】指定難病として認定基準の見直しに伴い、評価対象が重症度の高い患者に限定され、年齢分布や各臓器の罹患頻度は過去の報告と比べ変化していた。また、心臓病変の定義が明確化され、罹患頻度が疫学的に初めて明らかとなった。国内では目標登録数の30症例以上の症例登録が進み、現時点で安全性に懸念を示す情報はなく、順調に進行中である。国内最初の登録症例が令和5年12月に最終投与で8週間の観察期間を経て令和6年2月に治験終了となる見込みである。サルコイドーシスを背景としたCOVID-19症例の解析を引き続き行い、COVID-19の重症度や有効治療や後遺症などを評価する。さらにCOVID-19罹患後のサルコイドーシスの悪化の有無についても評価を行っていく。

A. 研究目的

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な病変を生じる肉芽腫性疾患であり、病態はまだ十分に解明されていない。

重症度III、IVに限定し新規に認定されたサルコイドーシス患者と重症度によらず継続的に更新申請されたサルコイドーシス患者について、それぞれ臨床調査個人票を用いて臨床的特徴を検討する。

本試験は、OCSを要する肺サルコイドーシス患者を対象としてATYR1923/KRP-R120（国際一般名：efzofitmod）を用いた二重盲検プラセボ対照ランダム化多施設国際共同治験である。Efzofitmodは、細胞膜受容体のニューロピリン2（NRP2）を標的分子とする新規免疫調節作用を有する生物学

的製剤であり、1か月間隔で点滴静注することで、OCS減量効果について評価する。aTyr Pharma, Inc./杏林製薬株式会社が日本を含む世界9ヶ国で本試験を実施している（<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011220021>）。全世界での目標症例数は264例であり、国内で承認を得るためには日本からの症例登録は全体症例の1割程度（30例前後）が必要である。国内実施医療機関として17施設が一般公開されている。

これまでサルコイドーシスを背景とした新型コロナウイルス感染症（COVID-19）症例の集積は進んでいない。サルコイドーシスの肉芽腫でACE産生されると、ウイルス侵入門戸としてのACE2受容体発現がダウンレギュレーションされるという仮説がある一方で、サルコイドーシスと

COVID-19 の病態の共通性 (Renin-angiotensin system, Immune responses, Cell death pathways 等) があり、COVID-19 は軽症化するのか重症化するのか、不明である。疫学的には重症例検出の増加も指摘されるが、免疫抑制薬使用下に罹患症例が増加した結果を見ている可能性も否定できない。この背景から、本邦でサルコイドーシスを背景に COVID-19 に罹患した症例を蓄積し臨床像を解析することとした。日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 (JSSOG) の有志と本部会は、2020 年 12 月から 2023 年 6 月に 6 回のアンケート調査を行い、69 例のサルコイドーシスを背景とした COVID-19 罹患症例を検出した。2 次調査結果をもとに、COVID-19 の重症度や有効治療や後遺症を観察し、サルコイドーシスの臓器病変毎や使用していた免疫抑制薬毎の違いも評価する。さらに、COVID-19 罹患後のサルコイドーシスの悪化の有無についても観察する。

本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。

B. 研究方法

今年度は、臨床個人調査票（臨個票）を用いて、2015 年から 2020 年の間に新規申請された重症度 III、IV で病理組織学的所見の得られたサルコイドーシス患者 3,538 例と 2015 年から 2019 年の間に更新申請されたサルコイドーシス患者に 55,823 例における臨床的特徴を調査した。また、OCS を要する肺サルコイドーシス患者を対象とした EFZOFIT 試験、サルコイドーシスを背景とした新型コロナウイルス感染症の臨床像の調査を行った。

C. 結果

1 臨床個人調査票（臨個票）を用いたサルコイドーシスの疫学的検討

新規申請された重症度 3,538 例の男女比各罹患臓器の頻度を表に示す。比較参考のため難病法施行以前の臨個票データも示した。男女比、と呼吸器病変の罹患頻度に大きな変化を認めないが、眼病変、女性における皮膚病変、男性における肺野病変の罹患頻度が増加しており、重症度の高い患者に限定された患者群の特徴がより明らかになったと思われる。また、心臓病変の罹患頻度が全国規模のデータとして初めて明らかになった。罹患した各臓器との関連や各罹患臓器における副次的臨床項目において追加解析を行う予定である。

更新申請された患者 55,834 例はそれぞれ 2015 年 11,667 例、2016 年 13,076 例、12,438 例、9,784 例、8,858 例に申請されていた。しかしながら、継続的に更新申請を行っている患者の特定が困難であったこと、2017 年からは書式の変更に伴って、同一項目の情報の取得が困難であったことから、各年のデータ統合、経年変化の検討に至らなかった。今後、継続的に更新申請している患者の抽出と共通した項目について検討し、あらためて解析データの再構築を行う予定である。

2015-2020 年	男性	女性
男女比, %(n)	38.5 (1380)	61.5 (2203)
眼, %(n)	34.0 (750)	28.9 (399)
皮膚, %(n)	20.9 (289)	20.3 (448)
呼吸器, %(n)	88.6 (1223)	85.6 (1885)
BHL, %(n)	80.6 (1112)	77.8 (1714)
肺野病変, %(n)	43.3 (598)	43.7 (963)
心臓, %(n)	26.9 (371)	25.6 (564)

2002-2010 年	男性	女性
男女比, %(n)	36.5 (3432)	63.5 (6333)
眼, %(n)	42.1 (1530)	55.2 (3494)
皮膚, %(n)	21.1 (766)	38.3 (2424)
呼吸器, %(n)	91.2 (3311)	84.4 (5348)
BHL, %(n)	82.7 (3003)	76.3 (4831)
肺野病変, %(n)	53.5 (1944)	40.7 (2579)
心臓, %(n)	0 (0)	0 (0)

2 肺サルコイドーシス患者を対象とした EFZOFIT 試験

本試験は、OCS を要する肺サルコイドーシス患者を対象として efzofitmod を用いた二重盲検プラセボ対照ランダム化多施設国際共同治験であり、現在進行中のため詳細は公開サ r 邸内。全世界での目標症例数は 264 例であり、国内で承認を得るためには日本からの症例登録は全体症例の 1 割程度（30 例前後）が必要であったが、それ以上の登録数が得られている。現時点で安全性に懸念を示す情報はなく、順調に進行中である。国内最初の登録症例が令和 5 年 12 月に最終投与で 8 週間の観察期間を経て令和 6 年 2 月に治験終了となる見込みである。本治験薬である efzofitmod は、免疫細胞に影響する新しい作用機序を有するニューロピリン 2(NRP2)調節薬として機能することで種々

の炎症性疾患における関与が注目されている(図1)[文献 1]。内因性のヒスチジル tRNA 合成酵素(HARS)は、もともと免疫異常の自然治癒と組織恒常性の回復に寄与することが知られ、efzofitmodはHARSのiModドメインを介して免疫を適切に調整することが期待される。この薬剤を用いてOCSを要する症状のある肺サルコイドーシスに対して行ったPhase1b/2a試験が2021年に終了し、安全性を担保したうえでOCS減量効果、症状改善、呼吸機能改善など複数項目で有効性が示されている(図2[文献1,2])。本試験によって肺サルコイドーシスに対するEfzofitmodの安全性と有効性を示すことができれば、OCSに代わる新薬としてサルコイドーシス治療を大きく前進させることが可能となる。

3 サルコイドーシスを背景とした新型コロナウイルス感染症の臨床像の調査

現時点で解析可能なものとして37症例が蓄積され、うち男性17人、女性20人で、年齢平均値はサルコイドーシス診断時55.1歳、COVID-19診断時62.6歳であった。その他、背景として疾患臓器はサルコイドーシス診断時でリンパ節が25人と最多であり、COVID-19診断時は18人であった。血液学的検査では可溶性IL-2レセプターがサルコイドーシス診断時1109.4 U/mlであり、COVID-19診断時456.3 U/mlであった。治療内容として最多であったのは、内服ステロイド薬であり、サルコイドーシス診断時11人、COVID-19診断時16人だった。COVID-19の症状として発熱が28人(76%)で最多で、次いで咳嗽25人(66%)、呼吸困難10人(27%)、倦怠感9人(24%)だった。重症度は軽症22人(59%)、中等症I 5人(13%)、中等症II 6人(16%)、重症4人(11%)であった。死亡例が1人(3%)いた。治療は保存的加療が14人(37%)で最多であり、次いでレムデシビル9人(24%)、デキサメタゾン8人(21%)であった。今後は、症例を増やした上で、後遺症なども含めたより詳細な検討を行う予定である。

E. 文献：

- 1) Culver DA, Aryal S, Barney J, et al. Efzofitmod for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2022;S0012-3692(22)04053-3.
- 2) https://atyrpharma.com/wp-content/uploads/2022/05/ATS-2022_Sporn-et-al_Efzofitmod-ATYR1923-C-002-Clinical-Data_Final.pdf

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawanobe T, Yamaguchi T, Johkoh T, Kono C, Sawahata M, Shijubo N, Konno S, Tatsumi K. Central Bronchial Deformity in Pulmonary Sarcoidosis: A Finding Suggestive of an Upper Lobe Fibrotic Phenotype on Chest Images. *Acad Radiol*. 2023; S1076-6332(23)00452-X.
- 2) 吾妻安良太, 澤幡美千瑠. 解説 1-4) 疫学. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023, p. 32-34.
- 3) 山口哲生. 概要 1 サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 4) 四十坊典晴. 概要 2-1) 総論. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 5) 四十坊典晴, 今野哲. 解説 2-1) これまでの経緯. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 6) 四十坊典晴, 今野哲. 解説 2-2) 診断基準 2023. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 7) 四十坊典晴, 今野哲. 解説 2-3) 重症度分類. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 8) 四十坊典晴, 今野哲. 解説 2-4) 検査手順と注意事項. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 9) 四十坊典晴, 今野哲. 解説 2-6) 検査. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 10) 栗野暢康, 四十坊典晴. 解説 3-1) 治療総論と薬剤. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 11) 玉田勉. 解説 5-1) 骨病変. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 12) 四十坊典晴. 解説 5-3) 関節病変. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 13) 服部健史. 解説 5-7) 消化管病変. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 14) 木村孔一. 解説 5-9) 外分泌線病変. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 15) 木村孔一. 解説 5-12) 内分泌線病変. サルコイドーシス診療の手引き 2023 克誠堂出版 2023.
- 16) 澤幡美千瑠. 特集 手がかりから紐解く臨床推論 第2章 呼吸器 7. 息切れ・倦怠感. *内科* 2023; 132; 410-413.
- 17) 澤幡美千瑠, 今野哲. VIII 免疫・アレルギー性肺疾患 1. サルコイドーシス. 呼吸器疾患最新の治療 2023-2024 (編集: 弦間昭彦, 西岡安彦, 矢寺和博) 南江堂, 2023, p. 335-339.
- 18) 木村孔一. サルコイドーシス診療の手引き

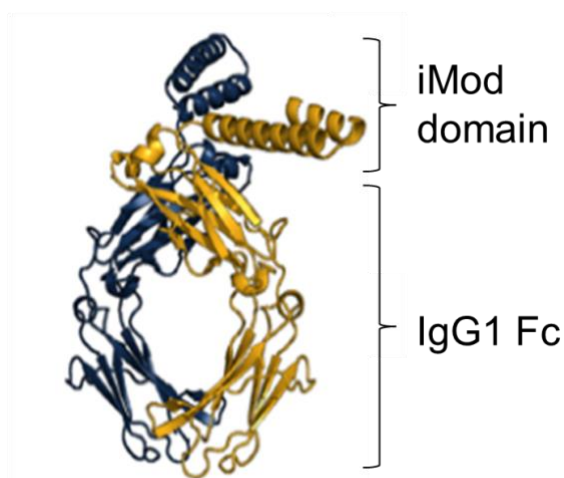
2020—診断と治療の進歩, 呼吸器内科第 44 巻
第 6 号, 科学評論社, 2023, p. 302-308.

2. 学会発表

- 1) 澤幡美千瑠. 進行する肺病変の臨床. 「進行するサルコイドーシスの臨床、画像、病理」第 43 回日本画像医学会学術集会 2024 年 2 月 24 日. 横浜
- 2) 澤幡美千瑠. 性差と間質性肺疾患、若手シンポジウム「慢性呼吸器疾患の形態機能における精査：これまでの知見と今後の課題」第 63 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京
- 3) 服部健史. シンポジウム「肺サルコイドーシスと関連する背景因子：疫学調査の観点から」第 43 回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図 1 ATYR1923/KRP-R120 の構造と期待される免疫調節作用



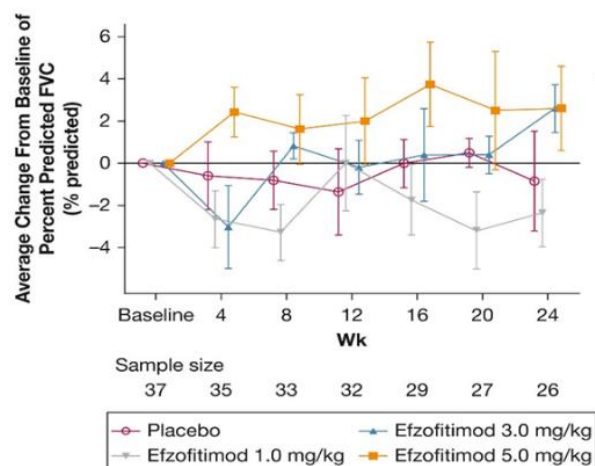
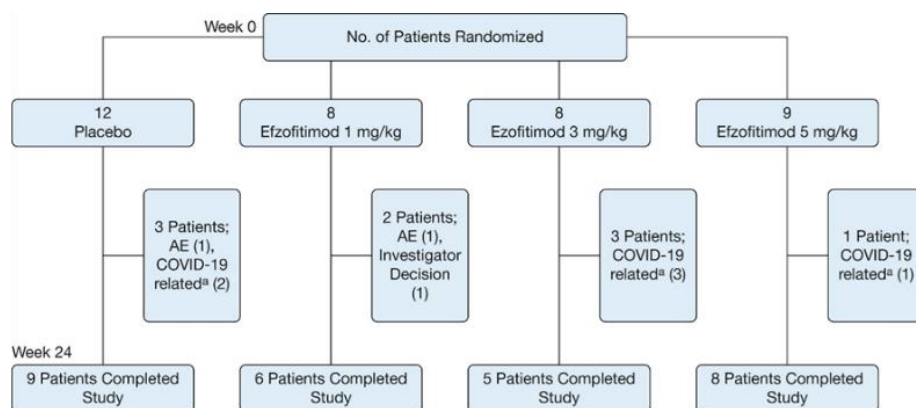
・ ATYR1923/KRP-R120の標的分子である NRP2は、マクロファージ、樹状細胞、T細胞等の免疫細胞の活性化時に発現が亢進し、細胞遊走、食作用、抗原提示等の免疫活性化プロセスを促進する。

・内因性のHARS※は、免疫異常の自然治癒と組織恒常性の回復に寄与する。

・ATYR1923/KRP-R120は、HARSのiModドメインを介して、免疫異常の治癒と組織恒常性の回復に寄与する。

※HARS: ヒトヒスチジルtRNA合成酵素

図 2 Efzofitimid を用いた肺サルコイドーシスに対する Phase1b/2a 試験



CS Use	Placebo (N = 12)	Efzofitimid		
		1 mg/kg (N = 8)	3 mg/kg (N = 8)	5 mg/kg (N = 9)
Ability to taper to 5 mg, n (%)	9 (75)	8 (100)	7 (88)	8 (89)
Average daily dose (mg) ^a , adjusted mean ^a	7.2	6.8	6.5	5.6
Change from Baseline (%), adjusted mean (SD)	-45.7 (26.7)	-41.4 (15.9)	-48.9 (19.7)	-58.1 (23.4)
Difference in adjusted means (%), (95% CI) ^b	—	1.2 (-20.0, 22.4)	-2.3 (-23.1, 18.5)	-12.3 (-33.1, 8.5)
Tapered to 0 mg and maintained taper, n (%)	0	0	0	3 (33.3)