

## 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 ー特に多臓器病変との関連についてー

杉崎勝教<sup>1)</sup>, 松本哲郎<sup>1)</sup>, 重永武彦<sup>1)</sup>, 宮崎英士<sup>1)</sup>, 津田富康<sup>1)</sup>, 澤部俊之<sup>2)</sup>

### 【要旨】

サルコイドーシス患者のうち自己免疫疾患を合併したり自己抗体の発現をともなう患者について検討した。その結果、抗核抗体及びリウマチ因子はサルコイドーシス患者では高頻度に陽性になることがわかった。一方自己免疫疾患を合併したり抗核抗体が陽性となったサルコイドーシス患者では多臓器に病変が進展する傾向が認められた。さらにこれらの患者には中高年女性が多く含まれ、皮膚病変を合併する頻度が高かった。こうした患者では疾患が重症化する可能性があり注意深い経過観察が必要である。

[日サ会誌 2000;20:27-30]

**キーワード：**サルコイドーシス, 自己抗体, 多臓器病変

---

## Characteristics of Sarcoidosis Patients with Autoantibodies, Focusing on the Multi-organ disease

Katsunori Sugisaki<sup>1)</sup>, Tetsuro Matsumoto<sup>1)</sup>, Takehiko Shigenaga<sup>1)</sup>, Eishi Miyazaki<sup>1)</sup>,  
Tomiyasu Tsuda<sup>1)</sup>, Toshiyuki Sawabe<sup>2)</sup>

### 【ABSTRACT】

We investigated the incidence and characteristics of sarcoidosis patients who were positive to autoantibodies or complicated with autoimmune diseases. The results revealed that antinuclear antibody and rheumatoid factor were highly positive in sarcoidosis patients. In addition, those patients who were positive to autoantibodies or complicated with autoimmune diseases had a tendency to develop multi-organ disease of sarcoidosis and to be complicated frequently with skin lesions, compared with those who were negative to antinuclear antibody. They also included greater number of female patients older than 40 year-old. We have to pay much attention to those sarcoidosis patients positive to autoantibodies or complicated with autoimmune diseases, because they have the risk to develop a refractory disease.

[JJSOG 2000;20:27-30]

**keywords ;** Sarcoidosis, Autoantibodies, Multi-organ disease

---

1) 大分医科大学第3内科  
2) 臼杵市医師会立コスモス病院内科  
著者連絡先：杉崎勝教

大分医科大学第3内科  
〒879-5593 大分郡狭間町医大ヶ丘1-1  
TEL 097-586-5814  
FAX 097-549-6502  
E-mail sugisaki@oita-med.ac.jp

1) Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University  
2) Internal Medicine, Kosumosu Hospital of Usuki Medical Association

## 目的

サルコイドーシス（以下サ症）では自己免疫疾患が合併したり自己抗体が出現することが報告されており<sup>1-4</sup>，サ症と他の自己免疫疾患との間に何らかの共通性が存在することが推測されている<sup>5</sup>．しかし自己免疫疾患が合併したり自己抗体が出現したサ症患者が臨床的にどのような特徴をもっているかについてはこれまであまり詳しく検討されることがなかった．そこで今回我々はサ症患者のうち自己免疫疾患を合併した群，明らかな自己免疫疾患は合併していないが抗核抗体が陽性である群，いずれも陰性の群の3群にわけ，その臨床像，特にサ症の重症度と関連性が強いと考えられる多臓器病変の程度とその内容について検討した．

## 対象と方法

サ症患者61名，性別・年齢を一致させた喘息患者29名および当院の職員を中心にした健常成人167名を対象とした．喘息患者のうち内服ステロイド剤を常用している患者は除外した．サ症患者については全例抗核抗体，RAテスト及び血清免疫グロブリンの値を測定した．抗核抗体はHEp-2細胞を用いた蛍光抗体間接法（MBL社製）で測定した．RAテストは日水製薬社製RAテスト-N「ニッスイ」を用いて測定した．多臓器病変の程度を臓器障害点数で示した．即ちサ症により障害をうけた臓器があればおのおの1点とし経過中の点数の総和を臓器障害点数とした．このとき肺はWurm-Heilmeyer分類の 期と 期を臓器障害1点とし0期と 期は臓器障害0点とした．またリンパ節病変も臓器障害0点とした．基本的に初診時までと初診より1年間経過を観察した段階での臓器障害点数で評価した．統計処理にはカイ二乗検定，unpaired student T-test を用い，一部Cochran-Mantel-Haenszel 検定法を用いた．

## 結果

1. サ症患者61名中自己免疫疾患を合併した患者は7名であり，その内訳は慢性関節リウマチ3名，シェーグレン症候群2名，慢性甲状腺炎2名であった．20倍以上を陽性とした時の抗核抗体陽性者は61名中30名で陽性率は49%であった．これは喘息患者群の11%（ $p<0.001$ ）や健常対照群の35%（ $p<0.05$ ）と比べ有意に高値であった．RAテストの陽性者は61名中16名で陽性率は26%であった．これは喘息患者群の11%とくらべ高い傾向があったが有意差は得られなかった．血清中のIgG値はサ症群で平均1864mg/mlで喘息群より有意に高値であった（ $p<0.0002$ ）．（Table 1）

- 次にサ症患者を明らかな自己免疫疾患に合併したA群，明らかな自己免疫疾患の合併のない者で抗核抗体が20倍以上のB群，及び明らかな自己免疫疾患の合併のない者で抗核抗体が20倍未満のC群の3群に分けた．各群の臨床的背景と臓器障害点数及び主要臓器障害の頻度をTable 2に示した．3群間では年齢でC群がやや若年でありまた性別でA群，B群はC群に比べ有意に女性が多かった．ACE値や肺機能などの検査所見に有意差はなかった．一方サ症の重症度の一つの指標と考えられる臓器障害点数ではC群に比べA群（ $p<0.005$ ）やB群（ $p<0.05$ ）が有意に高値であった（Figure 1）．臓器別病変の有無について見ると自己免疫疾患合併のA群ではC群に比べ高頻度に皮膚病変を合併しており（ $p<0.001$ ）（Figure 2），肺や心病変でもC群より高頻度に障害される傾向があった．またB群でもC群に比べ皮膚病変が有意に高い頻度で出現していた（ $p<0.05$ ）（Figure 2）．眼病変については3群間で有意差を認めなかった．
- A群やB群では女性が有意に多く，また平均年齢がC群に比べて高齢であることから，A群，B群及びC群において40歳以上の女性が占める割合を比較検討した．その結果，A群プラスB群31名中40歳以上の女性は26名で84%であり，一方C群では30名中15名，50%で有意に前者に40歳以上の女性が多かった（Figure 3）．
- 以上の検討により自己免疫疾患合併群や抗核抗体陽性群は陰性群に比べ多臓器病変をおこしやすく皮膚病変を合併しやすいことが考えられた．しかし自己抗体発現は単に中高年女性の属性の一つであり，単独で多臓器障害のリスクとなるかどうか疑問が残った．そこで性別を女性に限定したうえで抗核抗体陽性群が多臓器病変を起こすリスクをCochran-Mantel-Haenszel 検定法による解析により計算した．その結果相対危険度（Relative risk）は2.17（95%信頼区間0.5-10）と抗核抗体陽性はサ症における多臓器病変のリスクになることが考えられた．

**Table 1 The positive rate of serum autoantibodies and the concentration of serum IgG in the patients with sarcoidosis, asthma and in the healthy controls. Values represent means  $\pm$  SD for age and serum IgG concentration.**

	Age	Gender (M/F)	Positive rate of ANA (%)	Positive rate of RF (%)	Conc. of serum IgG (mg/ml)
Sarcoidosis (n = 61)	52 $\pm$ 15	15/46	† [ 49 % 11 % ] *	26 %	1864 $\pm$ 712
Asthma (n = 29)	48 $\pm$ 17	10/19		11 %	1356 $\pm$ 454
Healthy control (n = 167)	42 $\pm$ 18	85/82		35 %	ND

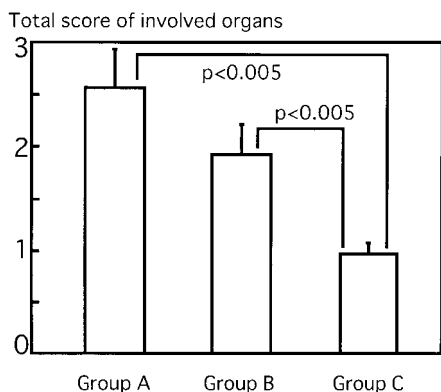
\*  $p<0.05$ 、†  $p<0.005$ 、‡  $p<0.0002$

ANA: Anti-nuclear antibody RF: Rheumatoid factor

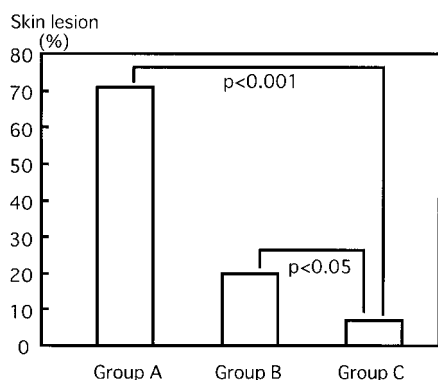
**Table 2** Characteristics of sarcoidosis patients who were complicated with autoimmune diseases (Group A), positive to anti-nuclear antibody (Group B), and negative to anti-nuclear antibody (Group C). Values represent means  $\pm$  SD for age, SACE, serum IgG concentration, %VC, and total score of involved organs.

	Group A	Group B	Group C	p value
Patients, n	7	24	30	
Age	57 $\pm$ 8*	53 $\pm$ 14*	49 $\pm$ 16	* 0.05 (A, B vs C)
Gender (M/F)	0 / 7*	3 / 19*	13 / 17	* 0.05 (A, B vs C)
SACE (IU/ml)	21 $\pm$ 10	21 $\pm$ 10	20 $\pm$ 10	NS
Serum IgG (mg/ml)	2788 $\pm$ 1328*	1912 $\pm$ 536 †	1563 $\pm$ 288	* 0.05 (A vs C) † 0.005 (B vs C)
%VC	110 $\pm$ 13	96 $\pm$ 32	102 $\pm$ 16	NS
Total score of involved organ	2.57 $\pm$ 0.98 †	1.92 $\pm$ 1.44 †	0.97 $\pm$ 0.62	† 0.005 (A, B vs C)
Eye lesion	57 %	64 %	66 %	NS
Lung lesion	43 %	16 %	14 %	NS
Skin lesion	71 % ‡	20 %*	7 %	‡ 0.001 (A vs C) * 0.05 (B vs C)
Heart lesion	29 %*	16 %	3 %	* 0.05 (A vs C)

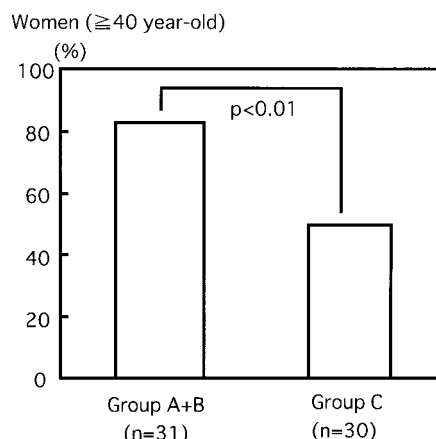
ANA: Anti-nuclear antibody AD: Autoimmune diseases



**Figure 1** Total score of involved organs, compared among the three groups who were complicated with autoimmune diseases (Group A), positive to anti-nuclear antibody (Group B), and negative to anti-nuclear antibody (Group C). Data represent means  $\pm$  SEM.



**Figure 2** The incidence of skin lesions in sarcoidosis patients; who were complicated with autoimmune diseases (Group A), positive to anti-nuclear antibody (Group B), and negative to anti-nuclear antibody (Group C).



**Figure 3** The percentage of female sarcoidosis patients older than 40 year-old, in the two groups; who were complicated with autoimmune diseases or positive to anti-nuclear antibody (Group A+B), and negative to anti-nuclear antibody (Group C).

### 考察

サ症では従来から種々の自己抗体の出現率が高いことが報告されてきた。即ちOreskesらは64例のサ症中38%の頻度でリウマチ因子を検出し<sup>1)</sup>, Wissenhutterらはサ症の5-30%に抗核抗体が陽性, 20-40%にリウマチ因子が陽性であったことを報告している<sup>2)</sup>。サ症は一般に細胞性免疫の賦活化によりおこる疾患と考えられているが, 病巣局所でのヘルパー T細胞の活性化の結果, B細胞系も活性化されてポリクローナルに高グロブリン血症をきたし, 一部自己抗体や免疫複体を形成すると考えられる<sup>5)</sup>。こうした自己抗体がサ症の病態形成にどのような影響を与えるかについては明らかでないが, 最近甲状腺組織や唾液腺組織といった内分泌腺に対する自己抗体がサ症患者で高率に発現しており, これらの自己抗体の発現がサ症患者の甲状腺や唾液腺での障害に関連していることを示唆する報告がでてきている<sup>3-4)</sup>。さらに慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群などとサ症の合併例がしばしば報告されており, これら両者における病態の共通性が指摘されている<sup>6)</sup>。さらに自己免疫疾患のうち慢性関節リウマチ, 慢性甲状腺炎及びシェーグレン症候群などは病巣部でのTh1優位のリンパ球浸潤が病巣形成に重要とされている。サ症は代表的なTh1優位な疾患であり先の様な自己免疫疾患が合併した場合症状が相乗的に増悪する可能性が考えられる。

抗核抗体は最も日常的に測定される自己抗体であり、その産生は自己免疫疾患の発症機序に密接に関連していることが推測されている。今回我々が使用したHEp-2細胞を用いた蛍光抗体間接法(MBL社製)で20倍をカットオフ値としたときの抗核抗体陽性率はサ症で49%で、これは人間ドック受診100名健常人で24%の陽性率であったとする報告<sup>7)</sup>と比べても高い陽性率と考えられた。またリウマチ因子の陽性率もサ症で26%と、健常人における陽性率が3-5%であったとする報告<sup>8)</sup>とくらべるとやはり高い傾向が認められた。サ症でこうした自己抗体が高率に陽性となることは事実だが、自己抗体の陽性化とサ症病態の関連については明らかではない。千田らは6例の自己免疫疾患合併もしくは自己抗体陽性サ症について詳細に検討し4例においては自己抗体の消長とサ症の活動性が関連していたことを報告している<sup>9)</sup>。我々の結果では自己免疫疾患合併群や抗核抗体陽性群は抗核抗体陰性群に比べ多臓器病変を伴いやすいことが考えられた。またこれらの患者では皮膚病変をもつ頻度が高かった。皮膚病変を伴う患者で肺病変が難治化しやすいとする報告<sup>10)</sup>もあり興味のもたれる結果といえる。一方これらの患者群には中高年の女性が有意に多く含まれており従来から指摘されているように日本においては中高年女性が重症化しやすい傾向とも一致している。サ症患者の長期予後に関連する因子についてはこれまで多臓器病変、中高年発症、心病変合併、神経サ症の合併、及び進行性肺病変の合併などが予後不良因子とされ、結節性紅斑を伴う者や健診発見例は予後がよいとされてきた<sup>11-12)</sup>。近年日本のサ症では中高年女性で重症難治化しやすいことがしばしば報告されており、自己抗体の発現も中高年女性で高率となることから両者になんらかの因果関係が推測される。今回自己免疫疾患として合併した慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群などは中高年女性に多発する疾患でありこれらの疾患の合併はたんなる偶然とはいえない側面をもつといえよう。

今回の我々の検討は多臓器病変の頻度を検討したもので直接重症難治化を評価したものではないが、抗核抗体陽性もしくは自己免疫疾患を合併したサ症患者は多臓器障害をおこしやすくまた皮膚病変を合併しやすいという点でやや特異なグループであり注意深く経過を観察する必要があると考えられた。

## 結論

サルコイドーシス患者61名について自己抗体の発現とその患者背景について検討した。その結果抗核抗体陽性率は49%で対照群に比し高率であった。またリウマチ因子も25%の患者に陽性で高率となる傾向を認めた。抗核抗体陽性もしくは自己免疫疾患合併群は抗核抗体陰性群に比較して、多臓器病変を起こしやすくまた皮膚病変を合併しやすい傾向を認めた。

## 引用文献

- 1) Oreskes I, Siltzbach LE: Change in rheumatoid factor activity during the course of sarcoidosis. *Am J Med* 1968; 44: 60-67.
- 2) Wisenhutter GW, Sharma OP: Is sarcoidosis an autoimmune disease? Report of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 124-144.
- 3) Papadopoulos KI, Hornblad Y, Lijebld H et al: High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:331-336.
- 4) Nakamura H, Genma R, Mikami T et al: High incidence of autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin in patients with sarcoidosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 467-472.
- 5) Hunninghake GW, Crystal RG: Mechanism of hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis; site of increased antibody production and role of T-lymphocytes. *J Clin Invest* 1981; 67; 86-92.
- 6) Miyata M, Takase Y, Kobayashi H et al: Primary Sjogren's syndrome complicated by sarcoidosis. *Internal Medicine* 1998; 37; 174-178.
- 7) 宮脇昌二: 自己免疫疾患および健常人における抗核抗体について—HEp-2細胞使用時の抗核抗体陽性カットオフ値をいかに考えるか—MBL自己免疫レポート1992; 13:1-13.
- 8) 香宗我部 滋: 免疫比濁法(TIA法)により測定したリウマチ因子の特異性の検討. *日水製薬TIARF文献集* 1989; 19-22.
- 9) 千田金吾, 佐藤篤彦, 安田和雄 他: 自己抗体が検出されたサルコイドーシス症の臨床的考察. *日胸疾会誌* 1989; 27: 194-199.
- 10) 立花暉夫, 秋元隆造, 岡野昌樹 他: 皮膚病変を有するサルコイドーシス長期経過追及例. *サルコイドーシス/肉芽腫性疾患(日サ会誌)* 1999; 19: 33-37
- 11) 山木戸道郎, 石岡伸一, 前田利裕 他: サルコイドーシス—治療, 経過, 予後. *最新内科学大系64, 全身疾患と肺病変(井村裕夫他編)* 中山書店, 東京, 1994; 48-58.
- 12) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al: Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.