

サルコイドーシス患者における肺癌合併

市川裕久¹⁾, 片岡幹男²⁾, 尾形佳子¹⁾, 菊池 宏¹⁾, 大森雅一¹⁾,
平松順一¹⁾, 谷本 安¹⁾, 金廣有彦¹⁾, 中田安成²⁾, 谷本光音¹⁾

【要旨】

サルコイドーシス（サ症）患者に癌の発生が多いか否かについては、これまで長い間議論されてきたが、未だ結論は出ていない。これまでに岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科でサ症と診断され、外来にて経過を追跡している355例のうち、19例に14種類、計25個の悪性腫瘍の発生がみられ、このうち7例に肺癌が認められた。サ症診断から肺癌発生までの平均観察期間は9.7年（1.8-15.7年）であり、長期間経過を観察した症例に多く認められた。肺癌発症時の平均年齢は68歳（38-78歳）と、多くは高齢発症であった。対象サ症症例355例の観察期間3340人年における肺癌の予測発生数は10万人あたり2.86であるのに対し、肺癌発症は7例に認められ、相対危険率は2.45倍と有意に（ $p<0.05$ ）肺癌の発生が多いものと考えられた。サ症を経過観察していく上で、肺癌は重要な合併症であり、慎重な対応が必要であると考えられた。

[日サ会誌 2005;25:17-20]

キーワード：サルコイドーシス，悪性腫瘍，肺癌

Lung Cancer Associated with Sarcoidosis

Hirohisa Ichikawa¹⁾, Mikio Kataoka²⁾, Yoshiko Ogata¹⁾, Hiroshi Kikuchi¹⁾, Masakazu Ohmori¹⁾,
Jun-ichi Hiramatsu¹⁾, Yasushi Tanimoto¹⁾, Arihiko Kanehiro¹⁾, Yasunari Nakata²⁾, Mitsune Tanimoto¹⁾

【ABSTRACT】

The risk of cancer following sarcoidosis has long been an issue argued over but no conclusion has so far been drawn.

We found 19 patients diagnosed as having malignant tumors following sarcoidosis among the 355 sarcoidosis patients visiting Okayama University Hospital. They are classified into 14 types and 25 malignant tumors. Among them, 7 lung cancer cases were found. The average observation period from the diagnosis of sarcoidosis to the detection of lung cancer was 9.7 years (1.8-15.7 years). And the average age at the onset of the lung cancer was 68 years old (38-78 years old), being older than the national average.

We calculated the relative risk of malignant tumors based on the 355 patients with sarcoidosis for a total of 3,340 person-years. The observed number of lung cancer cases was 7 per 100,000 with the relative risk being 2.45 times ($p<0.05$) higher, than the expected number (2.86 per 100,000 people).

As sarcoidosis appears to increase the risk of lung cancer, careful observation of sarcoidosis patients may be needed.

[JJSOG 2005;25:17-20]

keywords ; Sarcoidosis, Malignant tumor, Lung cancer

1) 岡山大学大学院医歯学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科 Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

2) 同保健学科

1) Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine

著者連絡先：市川裕久

2) Faculty of Health Sciences

〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

岡山大学大学院医歯学総合研究科

血液・腫瘍・呼吸器内科

TEL : 086-235-7227

FAX : 086-232-8226

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は、全身の諸臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の疾患である。サ症においては細胞性免疫異常を認めることから、悪性腫瘍の合併頻度が高いことが報告¹⁾されている。一方、この意見に対して否定的な見解も出されており²⁾、これまで長い間議論されてきたが、未だに結論は得られていない。我々の施設で経過を観察しているサ症患者を見ると、近年中高年齢者の長期経過観察例が増加しており、悪性腫瘍を合併する症例を経験する機会が多くなってきた。これまで我々は、サ症と悪性腫瘍の合併について報告してきたが³⁾、⁴⁾、今回改めて当科で経過追跡中のサ症355例についてサ症と悪性腫瘍との関連について検討したので報告する。

対象

対象は岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科にて経過を観察しているサ症患者355人で、男性151人、女性204人で、平均年齢は53才（15～85才）である。サ症発症年齢は平均44才（11～79才）で、平均追跡年数は9.4年であり、人年法による355例の観察年数は3340人年であった。

方法

悪性腫瘍予測発生数は対象サ症患者の追跡期間における性別、年齢階級別観察人年に、これらに対応する日本における性別、年齢階級別悪性腫瘍発症率⁵⁾を掛け合わせ、それぞれの悪性腫瘍について求めた。これらの結果から相対危険度（観察数/予測発生数）を求め、ポアソン分布表を用いて有意差検定を行った。

結果

我々の施設で経過を観察中のサ症患者355例のうち、19例に14種類、計25個の悪性腫瘍の発生が認められた。悪

性腫瘍の発生した19例の癌発症時の平均年齢は63歳で、対象群の平均年齢53歳に対し、有意に高齢であった。またサ症発症年齢も悪性腫瘍発症群の方が有意に高齢であった（Table 1）。悪性腫瘍の認められた19例のうち4例は二重癌であり、1例は三重癌であった。悪性腫瘍の発生頻度を検討するために、人年法により、対象355症例における悪性腫瘍の予測発生数とそれぞれの悪性腫瘍の観察数より相対危険度を求め、比較した。悪性腫瘍全体では相対危険度は1.06と有意の差は認められなかったが、肺癌2.45、喉頭癌6.75、皮膚癌6.06とこれら3種の悪性腫瘍で有意に高い発生がみられた（ $p < 0.05$, Table 2）。近年、肺癌の発生数が急激に増加し、計7例に肺癌の発生をみた。これら7例の肺癌合併サ症例のサ症診断から肺癌発症までの平均観察期間は9.7年（1.8-15.7年）であり、1例を除いて、5年以上の長期観察症例に認められた（Table 3）。肺癌発症時の平均年齢は68歳（38-78歳）と、多くは高齢発症であった。サルコイドーシスに対しステロイド治療が施行されていたのは7例中4例で、4例に喫煙歴を認めた。肺癌の組織型は、5例が腺癌、2例が扁平上皮癌と、腺癌が多い傾向にあった。肺癌の発生部位は上葉が5例と、上葉に多く認められた。2例に重複癌がみられ、症例1は慢性リンパ性白血病（CLL）を、症例6では大腸癌の合併が認められた。症例1はCLLを67歳の時に発症し、cyclophosphamideにより治療を受けている。肺癌の発症は75才であり、二次発癌の可能性は否定しきれない。また、症例6では72才時に大腸癌と診断され、手術が施行されている。7症例のサ症発症時の検査所見をTable 4に示す。胸部X線病期は肺野病変あり（stage II, III）が4例、肺野病変なし（stage 0, I）が3症例であった。血清ACE値は6例中3例で上昇し、血清リゾチーム値は6例中4例で上昇していた。また、ツベルクリン反応は全例で陰性で、BALF中のリンパ球比率は全例で上昇していた。

Table 1. Patient characteristics in the cancer and control group

	Cancer group	Control group
No. of case	19	336
Male	9	142
Female	10	194
Mean age (years)	63*	53
range	38-77	15-85
Mean age at onset of sarcoidosis	53*	44
range	23-75	11-79

* $p < 0.05$

Table 2. Expected and observed cancer incidence rates among the 355 patients with sarcoidosis based on a total of 3340 person-years

Site of cancer	Observed	Expected	Observed/Expected	
Stomach	2	5.34	0.37	
Esophagus	1	0.57	1.75	
Lung	7	2.86	2.45	p<0.05
Colon	2	2.90	0.69	
CLL	1	0.29	3.46	
Lymphoma	1	0.51	1.96	
Larynx	1	0.15	6.75	p<0.05
Thyroid	1	0.29	3.48	
Skin	2	0.33	6.06	p<0.05
Breast	2	1.45	1.38	
Uterus	2	0.84	2.38	
Kidney	1	0.43	2.34	
Gall bladder	1	0.99	1.01	
Liver	1	1.74	0.58	
total	25	23.58	1.06	

CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia

Table 3. Seven cases of lung cancer following sarcoidosis

Case No	Age at diagnosis of sarcoidosis (years)	Interval to LC (years)	History of steroid therapy	History of smoking	Histology of LC	Location of LC
1	59	15.7	(+)	(-)	Sq	rt. upper
2	75	1.8	(-)	(+)	Sq	lt. upper
3	24	14.5	(-)	(-)	Ad	lt. upper
4	65	5.8	(+)	(-)	Ad	rt. lower
5	71	5.3	(-)	(+)	Ad	rt. upper
6	68	9.1	(+)	(+)	Ad	rt. lower
7	41	15.4	(+)	(+)	Ad	rt. upper

LC: Lung Cancer, Sq: Squamous cell carcinoma, Ad: Adenocarcinoma

Table 4. Clinical findings of seven cases with lung cancer

Case No	chest X-ray stage	serum ACE (IU/l)	serum lysozyme (μ g/ml)	PPD skin test	% lymphocyte in BAL cells
1	III	ND	ND	(-)	ND
2	III	27.0	11.5	(-)	72.9
3	I	16.8	12.5	(-)	14.9
4	II	39.1	23.8	(-)	ND
5	III	32.7	20.9	(-)	12.2
6	0	12.9	5.5	(-)	ND
7	I	15.5	9.9	(-)	74.8

考案

サ症症例に悪性腫瘍合併が高率に認められるか否かについては、これまでに肯定する論文と否定する論文がいくつか出されており、現在のところ結論は得られていない。サ症と悪性腫瘍は臨床像や画像上鑑別が困難な場合があり、悪性腫瘍によりサルコイド反応が惹起される場合があるこ

と、また、同一人にサ症と悪性腫瘍が発生しても、どちらが先行していたか不明瞭な症例があることなど、両者の診断の確定には多くの問題が指摘されている。このような理由から、初期の研究の多くは症例報告であり、また、悪性腫瘍がサ症に先行した症例について述べたものが多い。

1974年にBrinckerら¹⁾がデンマークにおけるサ症登録2544例と癌登録について調査し、悪性腫瘍は予測発生数より有意に多く発生しており、特に悪性リンパ腫は予測発生数の11倍、肺癌は3倍と有意に多く認められ、腫瘍発生の背景にサ症の免疫異常が推測されると報告した。更に、悪性リンパ腫発症とサ症との間に高い関連性が認められるとし、sarcoidosis-lymphoma syndromeという概念を提唱した⁶⁾。これに対しRψmerら²⁾は、Brinckerらの報告した症例を再検討し、サルコイド反応がサ症と診断されている症例が肺癌症例に含まれており、このような症例を除外すると肺癌や悪性腫瘍の発生数は予測発生数と変わらず、また、悪性リンパ腫は症例数が少ないため、偶発的な合併を否定できないと反論した。また、デンマークのサ症患者555人を長期(9-30年)に追跡したデータをまとめ、1998年に改めて否定的見解を報告している⁷⁾。

わが国においても、サ症と悪性腫瘍の合併について、多くの報告がなされている。Yamaguchiら⁸⁾は、1984年から3年間に厚生省間質性肺疾患調査研究班に登録されたサ症1411例について検討し、対象群の調整発生率に比べ、サ症症例では、全癌死亡で差がないものの、肺癌死亡は3.26倍と有意に高値であったと報告した。サ症と肺癌の合併についての症例報告はこれまでに多くなされており、村松ら⁹⁾はこれまでの研究をまとめ、1998年までに29例の症例報告を検索したと発表した。我々も、これまでに当科でサ症と診断し、経過を追跡している症例について、悪性腫瘍の合併頻度が高いか否かについて検討してきた^{3), 4)}。これまでの検討では、悪性腫瘍全体での発生数に有意差はないものの、喉頭癌、甲状腺癌、皮膚癌などで有意に発生が多かった。今回改めて当科で経過観察中の355例について検討したところ、19例のサ症患者に14種類、計25個の悪性腫瘍の発生が認められた。悪性腫瘍全体では予測発生数と有意差はないものの、ここ数年で肺癌の発生が急激に増加し、計7例と予測発生数より有意に多い肺癌の発生が観察された。これは、Yamaguchiらの報告⁸⁾と傾向が一致するものである。

間質性肺炎の症例で肺癌の合併が多いことは良く知られている¹⁰⁾。Bourosらは¹¹⁾肺に間質性変化を来す他の多くの疾患と同様に、サ症患者は肺癌の危険度が高いと述べた。また、Asklingら¹²⁾はスウェーデンにおけるコホート研究をまとめ、肺癌の相対危険度は最初の10年は約2倍となるが、以降は減少すると報告したが、サ症の浸潤臓器での悪性腫瘍発生は増加しており、慢性炎症が発癌の一因であると推測されると述べている。これまでのところ、サルコイドーシスにおける肺癌の発生機序について解答は得られていないが、Brinckerら¹⁾が唱えたサ症における免疫学的異

常や、Asklingら¹²⁾の述べた慢性炎症の影響、サ症の長期観察例の増加、中高年発症例の増加など様々な原因が考えられる。

サ症と悪性腫瘍発症の因果関係を明らかにするためには、全国的な登録症例(サ症および癌登録)を用いた正確な発生数の把握と、これを用いたコホート研究が必要であり、また、サ症の遺伝学的、免疫学的背景の解明が待たれる。これからは、高齢者サ症患者の診療機会が増加していくことは確実であり、画像診断や気管支鏡的手技の進歩した今日においては、ますます、悪性腫瘍の合併に留意した診療を行っていくことが、必要と考えられる。

引用文献

- 1) Brincker H, Wilbek E: The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29: 247-251.
- 2) Rψmer FK: Sarcoidosis and cancer -A critical view. In Jones-Williams W, Davies BH, eds. *Proc. 8th International Conference on Sarcoidosis*. Alpha Omega Publishing Limited, Cardiff 1980;567-571.
- 3) 片岡幹男, 中田安成, 飛岡 徹 他: サルコイドーシス患者における悪性腫瘍発生に関する研究. *日胸疾会誌* 1992;30: 598-603.
- 4) 片岡幹男, 平松順一, 鎌尾高行 他: 多重癌を合併したサルコイドーシスの3例. *日サ会誌*1999; 19: 39-44.
- 5) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan : Cancer Incidence in Japan. In Tominaga S, Oshima A, eds. *Cancer Mortality and Morbidity Statistics Japan and The World-1999*. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1999; 83-143.
- 6) Brincker H: The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467-473.
- 7) Rψmer FK, Hommelgaard P, Schou G: Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12:906-912.
- 8) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, et al: Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991; 8: 51-55.
- 9) 村松正嗣, 栗山磨紀代, 高橋和久 他: サルコイドーシスに肺扁平上皮癌を合併した1手術例. *日呼吸会誌*2000; 38: 720-724.
- 10) Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, et al. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 11-19.
- 11) Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, et al: Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121: 1278-1289.
- 12) Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al: Increased risk for cancer following saarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-1672.