

## 第8回WASOG Meeting報告記

立花暉夫, 井上義一

2005年7月12日~15日にアメリカColorado州Denver市でNewman, Baughman会長の下に第8回国際サルコイドーシスおよび肉芽腫性疾患会議WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) Meetingが開催された。

Etiology of sarcoidosis : I Genetics and phenotypes の sessionで注目は本年始め新しいサルコイドーシス(以下サ)関連遺伝子としてドイツ Valentonyte 他 (Muller-Quernheim, Schurmanグループ) がNature Geneticsに発表したBTNL2で, 1999年第6回本会議(熊本)でSchurmanがサ同胞発症例でのゲノム全域遺伝子解析世界最初の報告以来継続研究中, 発表. 英国duBois, アメリカIannuzziのBTNL2検討はドイツ報告と必ずしも一致せず. 1997年第5回本会議(Essen)で, サ疾患感受性, 経過とHLA Class IIのある特定alleleが相関するが人種差があるとdu Bois, スエーデンGrunewald, 日本立花が合意後, du Boisグループは英, 他のヨーロッパ症例で検討継続, 今回も(昨年日本の本学会同様)人種差考慮, 英, 米, 日本(京都), 他のヨーロッパ症例で, 従来検討のHLA Class II, DRB1, DQB1, TNF, CC Chemokine Receptor (CCR) 2, 5の特別なhaplotypeとサの関連を報告, HLADR3 & CCR2とLöfgren症候群との関連を強調, ACE遺伝子多型にも言及, CCR5遺伝子多型とサ肺病変との関連, オランダ症例でTGFβ2, 3遺伝子多型とサ肺線維化との関連を報告. CCR2遺伝子多型とサとの関連否定報告(Muller-Quernheim)もあり. Iannuzziは, 1997年本会議以来アメリカ多施設共同研究報告継続中のACCESS (A Case Control Etiologic Study) グループの多数のサ同胞発症例, 健康人対象を用いたSAGA (Sarcoidosis Genetic Analysis)の一環としてafrican american familyについてゲノム全域での連鎖解析実施, BTNL2遺伝子はwhiteで有意, african americanで有意でない(Am J Human Genetics, 2005), 1p22, 9q33, 34などの特定の染色体上の遺伝子が有意で既報ドイツ報告(Schurman, Am J Resp Crit Care Med, 2001)と一致と報告. 関連演題: Complement Receptor 1遺伝子多型(イタリアSemenzatoグループ2002年, サとの関連を報告)とサ眼病変の関連(アメリカMartin), 一方du Bois協力で, チエコ, オランダのサと関連せずとの報告(チエコPatrek)もあり. ACE 2 haplotypeとサ肺病変, 線維化の関連, 今会議最初の報告(オランダKruit), IL-18遺伝子多型のある特定のcombined genotypeと経過良好, 不良との関連(立花, 山口悦郎グループ)報告. Etiology of sarcoidosis : II Infectious agents の sessionで, 江石はこれまでの*P. acnes*についての検討, 関連演題: サBALF中*P. acnes*ゲノム数

が非サ肺疾患より多いと量的解析報告(片岡ら). アメリカMollerはM tuberc Catalase-peroxidase (mKatG) proteinがサ組織中で高頻度, mKatG protein coated beadsでrat肉芽腫作成と報告. 関連演題: サ患者末梢血単核細胞中, mKatG peptide高値: 肺サ症例でNRAMP1遺伝子多型検討報告. Etiology of sarcoidosis : III Enviroment exposures の session 報告者はすべて会長の一人, 開催地のNational Jewish Med and Research Center, Newmanグループで, ACCESS研究706例の成績中心に, 農業他の種々の職業, 殺虫剤, かび暴露他の種々の環境暴露とサ発症の関連の詳細調査結果(Newman), サ, 慢性ベリリウム症(CBD)で, 環境因子と遺伝子多型(du Boisとの共同研究)の関連が重要, HLADRB1\*1101が前者で, HLADPB1Glu69が後者でrisk factorとの成績(Maier), 肉芽腫性疾患とされたが, 過敏性肺臓炎, 職業性肺疾患であった症例例示, 職業, 環境暴露歴聴取の重要性(Rose)を報告. 関連演題でも多数報告, CBD, Nickel接触性過敏症などのBe, Cobalt, Nickel抗原による疾患成立はHLA Class II restrictedで, CBDにおける抗原提示のメカニズム, 特にCBD成立にHLADP B1Glu69が重要, さらに, CBD症例の15%はDP Glu69陰性でその場合は他のHLA Class II alleleが重要, Cobalt, Nickel抗原でも同様検討(Fontenot), ACCESS研究736症例で種々の環境暴露とサのclinical phenotype, 臨床型との関連検討(Rose), 検査成績, 治療内容, 多臓器病変などを総合的に加味したサの新重症度評価スコアリング法提示, 日本(井上義一), オランダを含み6人で実例検討(Wasfi), duBoisグループ協力, CBDでTNF遺伝子多型がBAL TNFαと関連(Sato), Newman協力でKarolinskaグループが慢性サ, CBD患者BAL液蛋白のproteomics解析など.

Immune mechanismおよび関連のsessionで, イタリアAgostiはサBAL T cellに表現されるCXCケモカインレセプターCXCR3, 6と働き肺Tリンパ球を遊走, 集積させるCXCケモカインCXCL10, 16中心に述べ, CXCR3/CXCL10相互作用は過敏性肺臓炎のT cell alveolitisへの進展に関連と報告. GrunewaldはHLAD17陽性サ症例は経過良好, Löfgren症候群で高頻度, T cellレセプターV領域遺伝子AV2S3陽性BAL T cell集積を認め, このことが病態改善に関連, HLAD17陽性/陰性サ症例のBAL液サイトカインには違いがあり, それが予後に関連と報告. イタリアRottoliはBAL液蛋白を2次元電気泳動で展開し, proteome解析成績を報告. SemenzatoはCD1d-restricted NKT cellはCD4陽性Th1反応が増強する病態に防御的に働き免疫調節機能を示すが, サ44症例で欠如ないし著明減少, Löfgren症

候群 16例で正常との英国報告, Matrix metalloproteinase 7 gene expressionが肺線維症の繊維化肺で増加との2002年 PRONAS記載, サでのDNA microarray, DNAtip技術使用成績を紹介. 関連演題: 血清IL-18値長期推移と慢性最悪化を繰り返す肺サ病変, FDG-PET陽性腹腔内リンパ節, 心サ病変や腎サ病変長期推移の相関(立花ら), 肺線維症進展サBAL細胞のCCL18放出増加, 血清CCL18高値, 肺組織でも確認(Muller-Quernheimグループ), サBAL液MMP-7高値, 慢性, 進行性症例で著明高値(Cleveland Clinic)報告.

Diagnosis and management of sarcoidosisのsessionのトピックは, アメリカ国内大規模共同研究ACCESSに対し, 唯一の国際的共同研究で, 臨床経過に基づき設定した下記のclinical phenotype, 臨床型を日, 米, 英, 独, 伊, オランダのサ400症例について検討した詳細なWASOG task force(作業部会)の成績で, わかりやすくまとめて自験例での検討も例示して, 京大長井(WASOG副理事長)が代表報告. 5年経過追及症例をまず, 寛解, 軽度病変残存, 慢性化に分類し, 更に, 細分化して次の9つの臨床型に分類し, 種々臨床的に検討した. 1. 寛解, 未治療, 2. 寛解, 1年以上未治療, 3. 軽度病変残存(最大病変の25%以下残存)未治療, 4. 軽度病変残存(最大病変の25%以下残存), 1年以上未治療, 5. 慢性化, 無治療, 未治療, 6. 慢性化, 無治療, 1年以上未治療, 7. 慢性化, 治療中, 無症状, 8. 慢性化, 治療中, 症状あり, 9. 慢性化, 治療中, 悪化の9つの臨床型である. 本誌, 長井の学会報告記に詳細紹介あり. このsessionで次のトピックは心サ病変のFDG-PET検討. NY Mt. Sinai Med. Center TiersteinとPadillaは別々の演題で心サ診断&経過追求上のFDG-PETの有用性(前回2002年WASOG会議その他[Ishida, J Nucl Med, 2004]で立花, 石田らも報告)を(perfusionをRb-82で同時実施)多数例で検討し報告, 関連演題で心病変検出をFDG-PET, MRI併用で検討, 立花はFDG-PET所見とECG所見, 血清IL-18値の長期推移との相関を報告. 心サでのFDG-PET検討は, 会長Baughmanが最後の挨拶でも注目し言及した. Padillaは心サの診断, 治療, 予後全般について(前回WASOG会議, 立花)詳述, automatic implantable cardioverter defibrillator, AICD植え込み16症例で18カ月後突然死なく良好経過, 心サ治療でステロイド投与60~80mgと30~mg/day比較, MTX他の免疫抑制剤投与, 心移植にも言及. 立花, 中谷らは上記と, 心サ症例のLVEF著明低下その他の心超音波所見異常と予後の関連を報告(Am J Cardiol 2005). アメリカJudsonは神経・眼サ病変を, Lowerはステロイド難治皮膚・眼サ病変症例非ステロイド代替治療中心に症例例示し報告, オランダDrentは従来サでfatigue(疲労倦怠感)が高頻度と力説, 今回fatigueと生活不自由で最近作成の調査票提示, 診断, 管理を報告, small fiber neuropathy(SFN)症例で高頻度と述べ, SFN Screening

test提示. 関連演題: stressful life style/eventと肺サ悪化の関連症例例示(山口哲生ら); 肺病変関連, HRCT上肺病変長期追及, 予後との関連(井上, 坂谷ら), FDG-PET, Gallium scan併用で肺, 肺門, 縦隔リンパ節サ病変検出比較(オランダKeijzers), 肺サで両側肺移植後, 肺線維症進展例(トルコCagatay), 肺, 気管支毛細血管内皮細胞超微形態(望月); 肺外病変関連, 心超音波で肺高血圧症検出(Baughman), 腹部超音波検出脾腫と病変持続期間, CXR stage, SACE値との関連(Sato, 長井ら), 神経サ病変30例(スペインMaña), 68例(Royal Free Hosp.)検討, 筋肉・骨サ病変全身MRI検討7例(Teirsteinグループ), 生検陽性肺, 胸膜, 胃サ病変症例(鈴木, 竹中ら), non ST elevation MI診断後心サ診断例(ClevelandClinic関連), 急性発症Löfgren症候群, 肉芽腫性甲状腺炎合併例(前回WASOG会長の一人Selroos); 合併症で, サ経過中悪性リンパ腫合併例, 慢性サ症経過中amyloidosis合併例など報告.

サルコイドーシス治療sessionのトピックは抗TNF剤で, Muller-Quernheim, はサ治療対象となる疾患活動性, 重症度マーカー, 肉芽腫形成に関連するサイトカインnet workを示し, TNF $\alpha$ が進行性病変形成に重要と結んだ. 会長の一人Baughmanは慢性サ治療のtargetはTNFであると述べ, 抗TNF $\alpha$ 剤を中心に詳述. TNFはサBALF中肺胞マクロファージから大量に産生され, Methotrexate(MTX), Pentoxifyline(POF), Azathioprine, Thalidomideは抑制的に働き, in vitroでMTX, POFがサ患者BALF中肺胞マクロファージのTNF産生を抑制, 前者は彼自身, 後者は(治療成績も有効との)Zabelの成績を紹介, MTX, Prednisone投与サ患者肺胞マクロファージのTNF産生抑制効果比較で両者同様に有効と彼の成績を紹介. 次にアメリカで使用可能なTNF産生ブロック薬剤Etanercept, Infliximab, Adalimumab 3剤治療効果をサ計100例で比較検討, Infliximabが改善率最高, サで最多使用のInfliximabは, 2001年以後の自験例, 他の報告例計37/38で有効, Baughman, Newman, Teirstein他の多施設共同研究, 慢性肺サ138例のdouble blind, randomized placebo controlled trialで呼吸機能, 胸部X線所見, SACE, 多臓器病変罹患で判定, 改善率はplacebo群に比してInfliximabが優れ, さらに, RAで同様の高い治療効果, クロウン病でもInfliximabが優れていたと紹介. 結核発生リスクはInfliximabがEtanerceptより高率と言及. 1997年第5回本会議会長CostabelはSteroid, MTX, Azathioprine, Cyclophosphamide, Leflunomideなどを用いた標準的なサ治療を述べた.

今回会議では, 山口哲生, 井上義一が座長を勤め, 理事会で, 山口哲生, 吾妻安良太が新理事に選出され, 次回会議は2008年, 開催地ギリシャ, アテネ市と決定した. (文責: 立花暉夫, 井上義一)