

## 第8回WASOG Meeting報告記

## サルコイドーシスの臨床経過に基づく臨床型について

長井苑子<sup>1)</sup>, Baughman RP, Costabel U, Drent M, du Bois RM, Grutters JC,  
Judson M, Rizzato G, Spagnola P, Teirstein A (WASOG 作業部会)

WASOG 作業部会は、全身性疾患としてのサルコイドーシスの病変部位の診断方法の標準化を基盤として、この疾患の臨床型を、その臨床経過との関連に重点をおいて分類評価することを試みた。これらの臨床型の評価が、遺伝子型の検討などにも正確な情報を与えうる可能性も期待しての検討である。

WASOG 作業部会の中で、欧米と日本から8施設、サルコイドーシス専門医が自験例50例をもちより、総計400例について、ACCESS検討に基づいて罹患部位の評価と病勢、治療の有無を集計した。この過程で、寛解、残存、慢性化、治療中、進行という観点から9つの臨床型に分類してみたところ、すべての症例がどれかの型に該当した。40%以上が治療中であり、臨床型は、評価時の年齢、性別、人種と有意な関連を示したが、地域差はなかった。

自験例130例について、この型を適用しての成績では、治療状況は類似で、寛解も進行悪化も若年症例に多かった。一部の症例では、観察期間を7年とすると、病変部位の増加など臨床型が変化する場合もあることが経験され、今回提案した臨床型について、さらなる検討の余地はあることが示唆された。

サルコイドーシスの臨床経過は、きわめて多様な幅がある<sup>1)</sup>。ある場合には、発症発見から2年以内に自然に寛解するし、一方では、数年にわたって慢性化していき、この中から治療が必要な場合がでてくる<sup>2)</sup>。臨床経過にもとづいて、サルコイドーシスは慢性型とか急性型とか判定されているわけである。従来は、発症発見後2年以内に治療薬としてのステロイドを減量し中止できるかどうかを判定の基準にしてきたが<sup>2), 3)</sup>、実際には、ステロイドの減量や中止をできた患者から、その後の数年以内に再発がみられる率は40%ちかくあるという報告などがだされてきているのが現状である<sup>2), 4)</sup>。

遺伝子的検討からは、遺伝子多型が臨床経過に関連するとの報告もでており<sup>5), 6)</sup>、実際の治療状況からみた臨床経過と、遺伝子多型などからみた臨床経過とのさらなる統合的な理解が、今後、明らかにされてくることが期待される。

WASOG 作業部会では、サルコイドーシスの臨床多型をよりよく分類定義することから、この疾患の全体像を把握して、治療や管理に有用なる情報を発信できればと考えて、共同検討の内容を、報告する。

1) WASOG 作業部会委員 (京都大学医学研究科呼吸器内科学)

著者連絡先: 長井苑子

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学研究科呼吸器内科学

TEL: 075-751-3830

FAX: 075-751-3147

E-mail: nagai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## 対象と方法

サルコイドーシス専門医からなる作業部会では、2002年から2年間の会合を経て、それぞれ8施設から50例づつを持ち寄った400症例について、臨床多型を評価分類することを試みた。

シンシナチ大学の倫理委員会での承認を受けた検討課題として、この検討の中心的立場にいる Baughman RP から提案された課題である。

各症例は、臨床型の評価をされ、この過程で、作業部会委員は、5つの問題点を十分に討議した。これらはTable 1に示すように、臨床型を決定する際の要点となるものである。

**Table 1. Five key factors in the clinical phenotype (WASOG task group)**

- **How long should the patient be followed from diagnosis ?**
- **How to allow for therapy?**
- **How to define resolution or remission?**
- **How to define chronic disease?**
- **Can all patients be classified as having any clinical phenotype ?**

これらの評価過程を数回繰り返して、最終的には、以下に示すように、臨床型決定のためのとりきめがきめられた。

- 1) 経過観察期間：診断から5年以上
- 2) 寛解：最大の病変サイズあるいは活動性の25%以下を示した場合
- 3) 治療状況：経口ステロイド薬他の治療状況は、未治療、現在治療中（過去1年以内の治療は含む）。過去1年以上は未治療と分類された。
- 4) 現在治療中の症例は、無症状、症状あり、悪化と分類された。
- 5) 過去1年以内に治療薬の増量をされている場合には、悪化とされた。

臨床型と、診断された医療機関（地域）、自己申告による人種、診断時の年齢、との関係は、rank sum correlationを用いて算定され、p値0.05以下を統計学的に有意と判定した。

## 結果

17名の専門医により、1施設50症例をもちより、サルコイドーシス400症例が集積され検討された。地域としては、ヨーロッパでは、アムステルダム、エッセン、ロンドン、

マーストリヒト、ミラノの5地域から、米国では、チャールストン、シンシナチの2地域、日本は京都からが症例を持ち寄った。

それぞれの年齢と、人種についての一覧をTable 2に示した。

方法に記載したとりきめに基づいて、9つの臨床型が分類された (Figure 1, 2)。

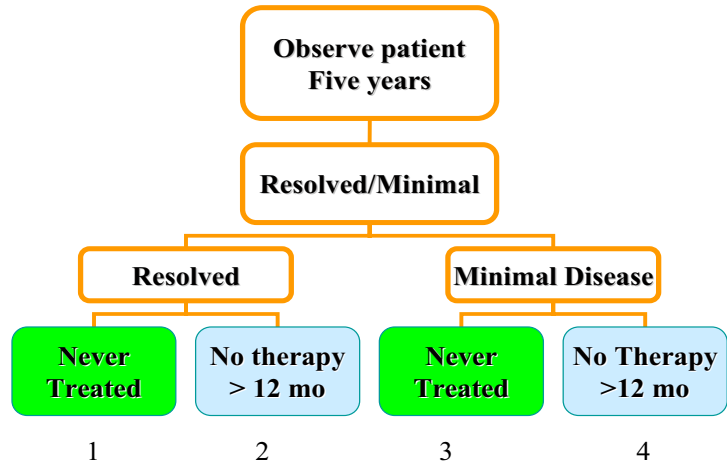
ある施設での50症例について、経過観察期間を2年と5年で比較すると、臨床型の頻度に経過観察期間の違いによって差異が認められた。観察期間2年に比べて、50症例のうち21症例で、5年目には、臨床型が変化していた (表略)。

さらに、京都での検討では、10年間にわたる経過観察期間における胸部X線写真の陰影残存率が示された。このFigure 3によると、ステロイド治療症例も未治療症例も5年目までは残存率は1年ごとに変化していくことが認められるが、1年目から5年目の間では、未治療群においては残存率は有意に、治療群よりも低かった。さらに、5年から10年目にかけての残存率は、2群の間では同様であったが、残存率自身は、5年目までとくらべると、微少なものとなっていた。この図から、発見2年目における残存率よりは、5年目における残存率の方が、以降の変化が少なく安定化しているという所見が理解され、診断後2年目よりは、5年目で臨床型の評価をすることが妥当であると考えられた。

**Table 2. Demographics of Group**

<b>Number of Patient</b>	<b>400</b>
<b>Number of Sites *</b>	<b>8</b>
<b>Age, Median (Range) years</b>	<b>44 (12-79)</b>
<b>Female/Male</b>	<b>213/187</b>
<b>Self Reported Race</b>	
<b>Caucasian</b>	<b>267</b>
<b>African-American</b>	<b>82</b>
<b>Japanese</b>	<b>51</b>
<b>Smoking History</b>	
<b>Non smoker</b>	<b>238</b>
<b>Current smoker</b>	<b>33</b>
<b>Past smoker</b>	<b>129</b>

**50 Patients from each site**



Minimal Disease Defined as <25% of maximal lesion

Figure 1. Final Clinical Phenotypes of Sarcoidosis Patients

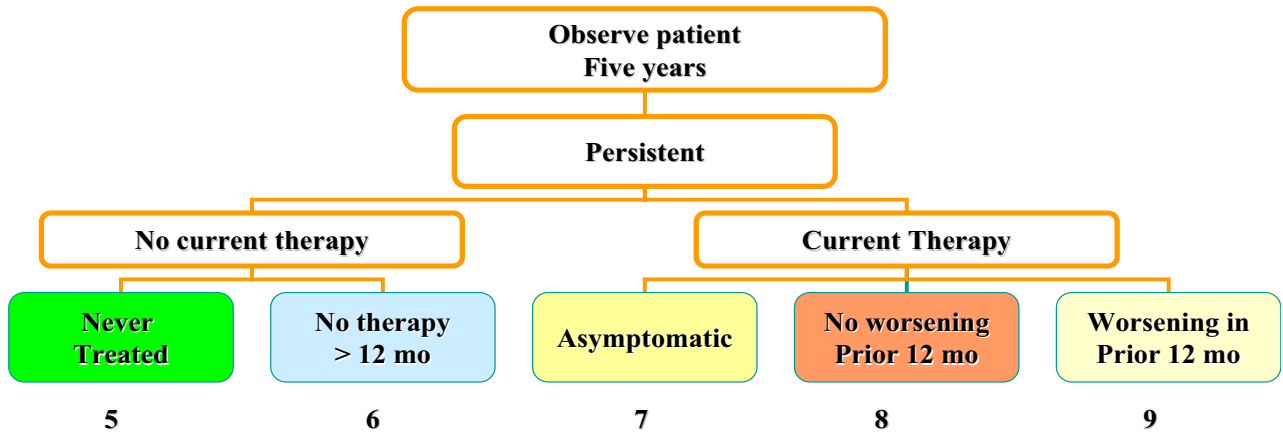


Figure 2. Final Clinical Phenotypes of Sarcoidosis Patients

Table 3. Clinical phenotype of patients (5 yrs)

Status	Treatment	Number
1.Resolved	Never treated	32 (8.0%)
2.Resolved	No therapy for more than one year	36 (9.0%)
3.Minimal *	Never treated	35 (8.8%)
4.Minimal *	No therapy for more than one year	33 (8.3%)
5.Persistent, no current therapy	Never treated	33 (8.3%)
6.Persistent, no current therapy	No therapy for more than one year	42 (10.5%)
7.Current therapy, Asymptomatic		54 (13.5%)
8.Current therapy, Symptomatic		103 (25.8%)
9.Current therapy, Worsening		32 (8.0%)

Table 3に、作業部会集積例の診断後5年目の臨床型の分布を示した。この表から、400症例中、189症例（47%）が

5年目において、治療中であることが示された。この臨床型に適用できない症例は、400例の中では見当たらなかった。

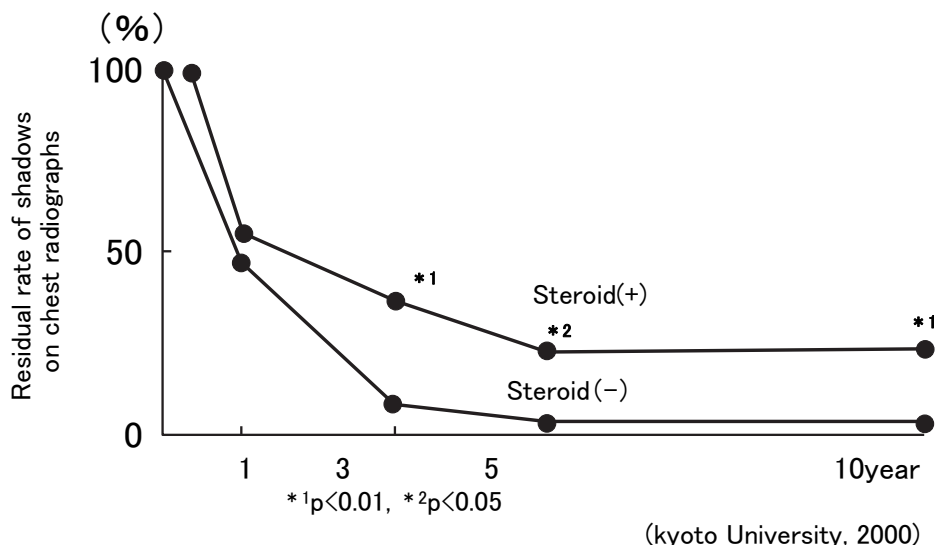


Figure 3. Residual rate of shadows on chest radiographs in patients with sarcoidosis (asymptomatic, younger, BHL)

### 臨床型と他の指標との関係

地域との関連性はなかった。自己申告人種との間には、 $p < 0.05$ での有意差が認められた。診断時年齢の間にも弱い関連性があった。性差としては、男性症例では、女性症例より臨床型のスコアが高い傾向が認められた。

京都症例130症例（5年以上経過をみた症例）に、この臨床型を別個に適用してみたところ、おおむね、同様な結果がえられたが、一部の症例では、BHL症例の経過観察7年後に骨、筋肉、中枢神経系などに病変があらわれるという臨床型の変化が認められた。

### 考察

サルコイドーシスの臨床型という考え方は、遺伝子型と関連して導入されてきた経緯がある。ACEの遺伝子型<sup>6)</sup>、TNF $\alpha$  - 遺伝子型がレフグレン症候群と関連しているとの報告<sup>7), 8)</sup> などがある。日本人ではレフグレン症候群の頻度がまれであるために、この関連性は認められていない。しかし、TNF $\beta$  - 遺伝子型では予後不良との関連性についての報告がある<sup>9), 10)</sup>。さらには、CCケモカイン受容体の遺伝子型の違いは、治療が必要かどうかに関連した予後の違いと関連するとの報告もある<sup>11)</sup>。一方、HLA型は予後良好性と関連している報告がある<sup>12)</sup>。これらの報告について一覽したときに注目すべきは、遺伝子型と臨床型の関連を検討するときに用いられている臨床型をきめる基準が一定ではないという点である。

この臨床型を標準化して定めるという点を目的にしてWASOG作業部会が作られ、Table 1に提示した問題点に対応できる分類案を作成しようとしたのであった。

診断からの評価時の時間経過については、長ければ長いほど、サルコイドーシスの自然経過という点も含めて信頼できるものであろうが、長期間の経過観察を要求すると、脱落症例の数も増えてくるという問題がある。さらに、この臨床型を決める作業が一定の時間内にできなくなるという問題がある。たとえば、診断時にBAL液中で有意に増加していたサイトカインなどの臨床経過との関連を評価したいという場合には、10年の経過観察期間という長期が臨床型の決定に必要であるとすると、当初のサイトカインの増加の意義などはおそらく無関係となるであろう。

これまでも、診断からの時間経過については、予後との関連でいくつか問題となってきており、Nevilleらは初診から2年間という期間を設定した<sup>13)</sup>。急性期と慢性期との区分に2年目を設定した報告もある<sup>3)</sup>。ACCESS検討でも、初診から2年目を、新規診断サルコイドーシス症例の検討に設定している。これまでの報告にもとづけば、2年間という時間経過が標準的なものであるといえる。

長期観察によって、サルコイドーシスの寛解については、より明確にできるかもしれない。Nagai, Izumiらは、胸部写真上のBHLの改善率を示すために10年という期間を設定している（Figure 3）<sup>15)</sup>。遺伝子多型の検討でも、予後との関連を評価するために、2年以内、2-5年、5年以上というわけかたを設定している報告もある<sup>6)</sup>

特別に考慮すべきは、治療導入後の再燃ということである。Gottliebらは、1施設での検討を報告しているが、治療導入症例の中には、経口ステロイド治療を止められない症例があることを報告している<sup>2)</sup>。治療導入2年目にはほぼ半分の症例が治療を止めることができているが、さらに数年経過観察すると、再燃して治療が必要となる症例がでてくる。治療中止後6年までの経過観察では、ほとんどの症例が治療中止後3年以内に再燃しているため、少なくとも5年間の経過観察が必要となる。

われわれも2年と5年という経過観察期間について比較検討したが、5年の経過観察では、脱落症例が多くて、慢性症例にバイアスがかかるという問題がおこるのではないかと懸念したが、2年と5年の比較からは、40%くらいの症例で臨床型の変化が見られるために、最終的に5年目という期間を選択したのである。

治療については、経口治療は明らかに臨床症状所見に影響する。ステロイド薬は、胸部写真の改善をもたらすし、その中止や減量によって臨床的な指標に悪化がみられる可能性がある。この臨床型と予後の検討では、治療薬としてはステロイド薬のみに限定せず、全ての経口治療薬剤を検討対象とした。

## サルコイドーシスの寛解

サルコイドーシスでは完全寛解がみられるという認識<sup>13)</sup>をもとに、寛解を臨床型に加えた。また、腫瘍学的手法を利用して、最大病変の25%以下を病変の軽度残存と定義した。

## サルコイドーシスの慢性型

慢性型とは、診断後5年以上経過しても、最大病変の25%以上の病変が残存している場合と定義した。この中に治療中の症例があり、治療中に病変が寛解か軽度残存に改善したもの、再燃したもの、その中間という3つに分類した。

## 臨床型の適用

この400症例の検討では、すべての症例が9つの臨床型のどれかに分類された。臨床型とそれぞれの指標との関連を解析してみたところ、地域差との関連はなく、人種差との関連性が認められた。これはアフリカ系黒人の予後の悪さと関連しているものと考えられた<sup>14)</sup>。アフリカ系黒人症例では、慢性化する頻度が高いとの報告も出されている<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>。アフリカ系黒人症例の多い施設では治療導入例が多く、白人の多い施設では少ないとの報告もある<sup>2)</sup>、<sup>20)</sup>。

診断時の年齢が高い場合には予後不良であるとの報告もある<sup>14)</sup>、<sup>21)</sup>。

## 結論

WASOG作業部会は、サルコイドーシスの臨床型を提案した。この臨床型は、人種、年齢、性別と関連することも明らかにされた。

## 付記

作業部会委員

Baughman RP, Nagai S, Costabel U, Drent M, du Bois R, Grutters J C,

Judson M, Rizzato G, Spagnola P, Teirstein A, Lower E E, Raghu G,

Eckland A, Selroos O, Iannuzzi M, Newman L, Hunninghake G, Moller D,

Padilla M, Kavura M, Sharma Om P, Rossman M, Grunewald J,

Muller-Quernheim J

## 引用文献

- 1) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- 2) Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al: Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.
- 3) Baughman RP, Shipley R, and Eisentrout CE: Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung* 1987; 165: 371-377.
- 4) Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al and the Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group: Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-Year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24-31.
- 5) Baughman RP, du Bois RM, and Lower EE: Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
- 6) Pietinalho A, Furuya K, Yamaguchi E, et al: The Angiotensin-Converting Enzyme DD Gene Is Associated with poor prognosis in Finnish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 723-726.
- 7) Seitzer U, Swider C, Stuber F, et al: Tumour necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9: 787-790.
- 8) Swider C, Schnittger L, Bogunia, et al: TNF-Alpha and HLA-DR genotyping as potential prognostic markers in pulmonary sarcoidosis. *Eur cytokine netw.* 1999; 10: 143-146.
- 9) Yamaguchi E, Itoh A, Hizawa N, et al: The gene polymorphism of tumor necrosis factor-Beta, but not that of tumor necrosis factor-alpha, is associated with the prognosis of sarcoidosis. *Chest* 2001; 119: 753-761.
- 10) Takashige N, Naruse TK, Matsumori A, et al: Genetic polymorphisms at the tumour Necrosis factor Loci (TNF $\alpha$  and TNF $\beta$ ) in cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1999; 54: 191-193.
- 11) Petrek M, Drabek J, Kolek V, et al: CC Chemokine Receptor gene polymorphisms in Czech patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1): 1000-1003.
- 12) Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, Lammers JW, van den Bosch JM, Welsh KI, and du Bois RM HLA-DQB1\*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am.J Respir.Cell Mol.Biol.* 2002; 27(4): 406-12.
- 13) Neville E, Walker AN, and James DG: Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208: 525-533.
- 14) Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al: Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 204-211.
- 15) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al: Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med* 1999; 5: 293-298.
- 16) Paramothayan S. and Jones PW: Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1301-1307.
- 17) Izumi T. Symposium: Population differences in clinical features and prognosis of sarcoidosis throughout the world. *Sarcoidosis* 1992; 9: S105--S118.
- 18) Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al: Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-852.
- 19) Honeybourne D. Ethnic Differences in the Clinical Features of sarcoidosis in South-East London. *Br J DisChest* 1980; 74: 63-69.
- 20) Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al: Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(4 Pt 1): 893-898.
- 21) Lenner R, Schilero GJ, Padilla ML, et al: Sarcoidosis presenting in patients older than 50 Years. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 143-147.