

サルコイドーシスにおける病変の収束と慢性化・進展 —病態および臨床的研究—

長井苑子

【要旨】

サルコイドーシスにおける病変の収束と慢性化・進展については、十分な解明をみておらず、このことが、臨床的にも、治療導入の時期や経過予測に多くの混迷をもたらしていることも現実である。我々は、サルコイドーシス約2,000症例を対象として、臨床経過を追跡し、予後因子を評価した。かつ病変の慢性化という点に着目した病態生理学的研究を行ってきたので、統括し報告する。

[日サ会誌 2007; 27: 3-7]

キーワード：慢性化, 自然寛解, 気管支肺胞洗浄液細胞, 活性型ビタミンD, インターロイキン1抑制因子

Clinical Courses in Patients with Sarcoidosis: Regression versus Chronicity and Development

Sonoko Nagai

【ABSTRACT】

As for the pathological change of sarcoidosis in terms of spontaneous regression, chronicity, and postgranulomatous fibrosis there are no clear answers. This makes it difficult to determine the course of treatment and predict the course of the disease. Clarification of these will result in better management of patients with sarcoidosis. We have been following the clinical courses of more than 2,000 sarcoidosis patients in our own clinic in order to determine significant prognostic factors. In addition, we are trying to find immune-mediated processes that lead to chronicity or fibrosis using bronchoalveolar lavage fluid cells and blood cells. Here, we summarize our data focusing on the above-mentioned point of view.

[JJSOG 2007; 27: 3-7]

keywords ; Chronicity, Spontaneous regression, Bronchoalveolar lavage fluid cell, 1,25-(OH)₂-Vitamin D, Interleukin-1 inhibitory factor

財団法人京都健康管理研究会中央診療所／臨床研究センター

Central Clinic / Clinical Research Center in Kyoto
Sonoko Nagai

著者連絡先：長井苑子

〒604-8111 京都府京都市中京区三条高倉56-58

中央診療所

TEL : 075-211-4501

FAX : 075-211-4505

E-mail : nagai@chuo-c.jp

はじめに

サルコイドーシスは類上皮細胞肉芽腫病変形成を特徴とする全身性炎症性疾患であり、病変形成の基盤をなすものは何らかの抗原に対する免疫反応であろうと推定されている。臨床経過は自然寛解から線維化による予後不良例まで幅広く、基本的な病態上の問題は、慢性経過の炎症過程の自然収束と進展に大別され、まだ十分な解決を見ていない課題である^{1,2,3)}。我々は、サルコイドーシス約2,000症例を対象として、臨床経過を追跡し、かつ病態生理学的研究を行ってきた。

1. 臨床的研究

サルコイドーシスの長期予後、治療導入後の経過の評価と、全身性疾患としての診断と治療の問題の検討を重ねてきた。

(1) 肺病変の長期経過と予後の評価

新規症例を対象に、胸部単純X線写真所見上の陰影残存状況を発症発見時から10年目まで検討し、「慢性化」と判定すべき時期は、発症後5年目が妥当であることを示した (Figure 1)⁴⁾。

さらに、陰影の残存状況は、1960年以降10年毎に発症発見時期を区切って検討すると、1980年代以降、明らかに増大してきており、発症年齢の高齢化、肺外病変の頻度の増加が並行して認められることを確認した⁴⁾。このようなサルコイドーシスの臨床像の変化の解明は、サルコイドーシスの病因解明に向かつての重要な示唆を与えるであろう。

(2) 肺病変の評価

肺病変については、BAL液細胞所見の集計から、リンパ球数および%の増加とCD4/CD8比高値との指標は病勢を反映するが、予後には関連しないが、一部のCD4/CD8比低下症例では予後不良例があることを確認した⁵⁾。一部のCD4/CD8比低下症例は、若年男性に多いことが確認された⁵⁾。肺外病変の存在が、BAL液リンパ球%に影響することも確認した⁶⁾。さらに、従来、注目されていなかった肺高血圧、気道病変に着目し検討し、気管支血管束に沿った線維化による肺高血圧は予後不良例に見られることを示唆した⁷⁾。

(3) 全身性疾患の評価

腹部超音波法により腹部病変の頻度をスクリーニングし、脾臓病変の頻度が高いことを確認した (脾腫19.5-42.9%、脾臓病変5.7-14.3%)。この脾臓病変が $p<0.01$ の統計学的有意差をもって肺病変と関連性があることも新知見として確認した (J Int Med 07)⁸⁾。加えて、中枢神経症例の長期予後についても検討した⁹⁾。

(4) 治療の必要性に関する検討

BHL単独若年症例では、ステロイド治療は胸部X線陰影の残存持続をもたらすことを確認した⁴⁾。さらには、抗原の処理に対してステロイドが免疫反応を抑制し病変を遷延させる可能性についてホスミシンの抗炎症効果の比較検討を行った¹⁰⁾。肺病変や肺外病変症例についての治療を、メトトレキサート、ミノマイシンなどを加えて評価した。

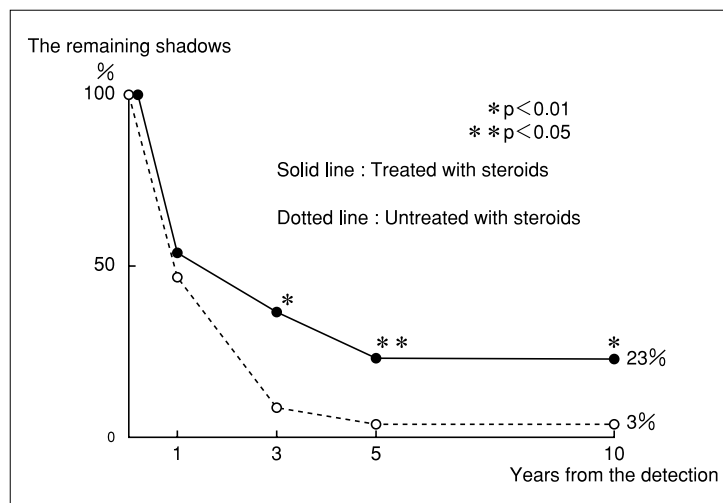


Figure 1. The remaining shadows on chest radiograph: Twenties, asymptomatic, without extrathoracic lesions (101 Cases).

(5) 経過を視点においた臨床型の分類

国際共同研究として、サルコイドーシスの臨床経過からみた臨床型の分類作業に参加し、自験130例では、難治化例は発症時、若年男性に多い傾向、自然寛解も若年男性に多いという特徴を把握し、2005年のWASOG総会(デンバー、米国)にて発表した。この作業は、妥当な分類と正確な診断に基づいた症例対象の病態研究促進を目標としている。

肺サルコイドーシスの難治化までには10年、さらに死亡までに5-10年という長期経過が必要である。難治化症例の頻度は約10%であるが、これらの臨床像、肺病変、合併症、死因について整理した³⁾。肺病変難治化の要因としては、多臓器病変、若年男性、気管支血管束周囲の線維化と気管支拡張変形、のう胞性変化と肺アスペルギルス感染、閉塞性肺障害の進展、肺高血圧の存在、脾腫と脾臓病変の存在、などを確認している。

2. 病態研究

(1) BAL液細胞を用いた病態研究

1) 炎症の収束と進展

炎症の収束持続に関連して、IL-1とIL-1抑制因子の比という指標を導入した¹¹⁾。IL-1抑制因子が、IL-1受容体拮抗物質(IL-1ra)であることを物質的に確認した¹²⁾。さらに、IL-1とIL-1raの比の異常が、活性レベル、蛋白量レベル、遺伝子発現レベルで、慢性症例ではIL-1raの減少という形で認められることを明らかにした(Figure 2)¹³⁾。IL-1とIL-1raの比が臨床経過と関連していることも確認した¹⁴⁾。IL-1とIL-1raの均衡の乱れは、サルコイドーシスにおける慢性炎症の収束と

進展に関与している可能性がある。さらにTNF- α とIL-1遺伝子発現の病期による時間的差異が炎症の収束と進展に関与している可能性があるという成績を、病悩期間10年以上の慢性症例と、病悩期間3年以内の症例との比較検討から報告した¹⁵⁾。すなわち、TNF- α 遺伝子発現は病変の慢性化に関与する可能性がある。

2) 病変部位で産生されるACEの病態的意義

ACEは病変部から産生され、肺局所でangiotensin Iをangiotensin II (A-II)へと変換し、このA-IIはマクロファージ上のA-II受容体へ結合する。A-IIがマクロファージの抗原提示能を増強する可能性を示した^{16,17)}。さらに、A-II受容体の遺伝子発現が、活動期症例マクロファージで増加していることを確認した(Figure 3)¹⁸⁾。

(2) イオン化カルシウム、ビタミンDについての研究

日本人に少ないとされる高カルシウム血症も、血清イオン化カルシウムを指標とすると40%の頻度で検出されることを示した¹⁹⁾。血清イオン化カルシウムと活性型ビタミンDとの間には $p < 0.001$ で、血清イオン化カルシウムと血清ACEとの間には $p < 0.001$ で、いずれも正の相関が認められた。肉芽腫病変より産生される活性型ビタミンDは、ACEとともに病勢の指標であり、骨密度や腎病変との関連性を認めた^{20,21)}。

(3) 疾患感受性をめぐる研究

疾患感受性の評価として、欧米との比較検討では、T細胞受容体型とHLA型との関連^{22,23)}、Chymase遺伝子多型²⁴⁾、Clara cell 10 adenine 38 guanine遺伝子多型に

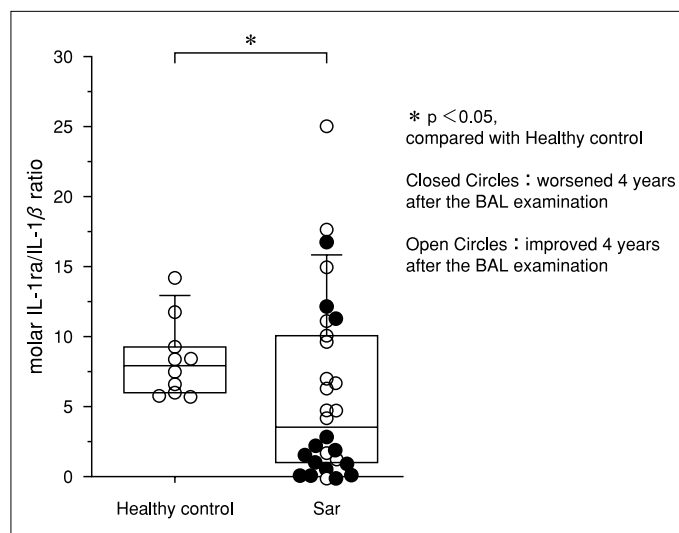


Figure 2. Decrease in the ratio of the amounts of protein : molar IL-1ra/IL-1 β ratio.

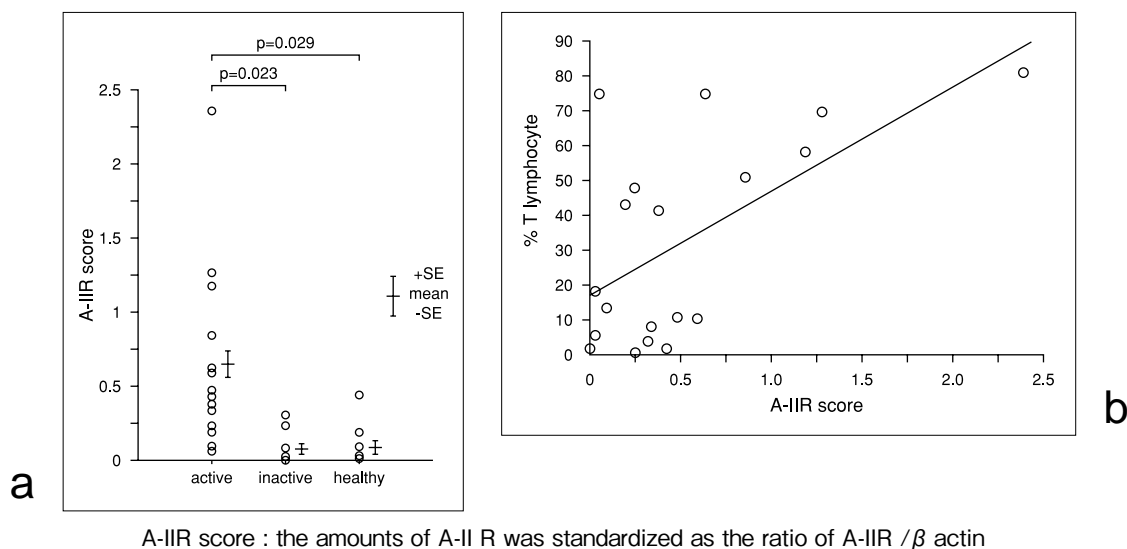


Figure 3. The amounts of A-IIR expressed on BAL fluid macrophages (a). The correlation between the amounts of A-IIR and BAL fluid T lymphocyte (%) (b).

ついでに検討²⁵⁾, 自験症例と健常人との検討では, CTL4, B7の遺伝子多型の検討^{26, 27)}を行ったが, 疾患感受性との関連を確認できていない。

結論

サルコイドーシスは類上皮細胞肉芽腫病変形成を特徴とする全身性炎症性疾患であり, 病変形成の基盤をなすものは何らかの抗原に対する免疫反応と推定されている。臨床経過は自然寛解から線維化による予後不良例まで幅広く, 基本的な病態上の問題は, 慢性経過の炎症過程の自然収束と進展に大別され, まだ十分な解決を見ていない。

我々は, サルコイドーシス約2,000症例を対象として, 臨床経過を追跡し, 幅広い病態生理学的研究を行ってきた。主なる結果を記載すると, 1) 画像上の病変に慢性化, 残存に関する因子として, 発症発見年齢, 女性, 肺外病変の存在, 過去のステロイド治療がかかわっていることを明らかにしてきた。2) 病変の慢性化の病態として, IL-1抑制因子(レセプターアンタゴニスト)の産生遊離低下と, 臨床経過の慢性化, 遷延化との関連を見出した。3) 病勢の指標としてのアンギオテンシン変換酵素(ACE)が, マクロファージの抗原提示能に影響を与えうる可能性について明らかにした。4) 日本人には少ないとされている高カルシウム血症が, イオン化カルシウムのレベルでの検討では, 少なからず検出され, これらは, 活性化型ビタミンDとも相関していることも明らかにした。

謝辞

サルコイドーシスの病態と臨床研究の御指導を賜りました京都大学名誉教授泉 孝英先生に深謝いたします。

す。また, 研究および臨床活動をともに協力していただきました下記の方たちに感謝いたします。(敬称略, 名前のみ)

平田健雄, 藤村直樹, 黒住真史, 竹内 実, 三国谷雄, 北市正則, 伊藤春海, 沢野哲重, 渡辺和彦, 三尾直士, 江村正仁, 橋本圭司, 田中 茂, 川谷暁夫, 楠目 馨, 重松三知夫, 佐竹範夫, 林三千雄, 長尾大志, 田村 久, 蓑和一文, 兼島 洋, 下地 勉, 武山正治, 濱田邦夫, 半田知宏, 小山 貴, 佐藤裕恵, 大田高祐, 上田清源, Ting Aung, Yien Fan Tsai, Eklund A, Grunewald J, Sharma OP, Costabel U, Guzman J, du Bois RM, Haslam P, Germeraad A, Tabuena RP, 谷岡文子, 山田真知子, 小林和美

引用文献

- 1) Nagai S, Izumi T: Sarcoidosis. In: Rakel RE ed. Conn's current therapy. WB Saunders, Philadelphia, 1995, 195-199.
- 2) Nagai S, Izumi T: Sarcoidosis. In: Bone RC, Dantzker DR, George RB, Matthay RA, Reynolds HY eds. Pulmonary and critical care medicine. Mosby-Year Book, Part M: Chicago, 1997, 1-9.
- 3) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al: Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:293-298.
- 4) 長井苑子, ウルリッヒ コスタベル: サルコイドーシスの治療: ステロイド治療をめぐるPros-Cons. *日サ会誌* 2004; 24:91-95.
- 5) Handa T, Nagai S, Shigematsu M, et al: Patient characteristics and clinical features of Japanese sarcoidosis patients with low bronchoalveolar lavage CD4/CD8 ratios. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:154-160.

- 6) Nagai S, Izumi T: Bronchoalveolar lavage fluid cell findings in patients with extrathoracic sarcoidosis. *Sem Respir Med* 1992; 13:393-398.
- 7) Handa T, Nagai S, Miki S, et al: Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129:1246-1252.
- 8) Sato H, Nagai S, du Bois RM, et al: HLA-DQB1*0602 Allele is associated with splenomegaly in Japanese sarcoidosis. *J Int Med* (in press 2007).
- 9) Tabuena RP, Nagai S, Handa T, et al: Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years. *Intern Med* 2004; 43:960-966.
- 10) Mikuniya T, Nagai S, Takeuchi M, et al: Differential effects of fosfomycin and corticosteroid on the molar ratio of interleukin-1 receptor antagonist / interleukin-1beta in the culture supernatants of mononuclear phagocytes from patients with sarcoidosis. *J Infect Chemother* 2004; 10:293-298.
- 11) Nagai S, Aung H, Takeuchi M, et al: IL-1 and IL-1 inhibitory activity in the culture supernatants of alveolar macrophages from patients with interstitial lung diseases. *Chest* 1991; 99:674-680.
- 12) Takeuchi M, Nagai S, Nakada H, et al: Characterization of IL-1 inhibitory factor released from human alveolar macrophages as IL-1 receptor antagonist. *Clin Exp Med* 1992; 88:181-187.
- 13) Mikuniya T, Nagai S, Shimoji T, et al: Quantitative evaluation of the IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist obtained from BALF macrophages in patients with interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:39-45.
- 14) Mikuniya T, Nagai S, Takeuchi M, et al: Significance of the interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 beta ratio as a prognostic factor in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 2000; 67:389-396.
- 15) Kaneshima H, Nagai S, Shimoji T, et al: TNF alpha mRNA, but not IL-1 beta, is differentially expressed in lung macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11:19-25.
- 16) 長井苑子: Angiotensin IIのBALFマクロファージのアクセサリ機能におよぼす影響 特にサルコイドーシス症例のT lymphocyte alveolitis病変形成維持における機能に関する検討. *日胸疾会誌* 1988; 26:957-964.
- 17) Nagai S, Izumi T, Takeuchi M, et al: The effect of angiotensin II (A-II) on the accessory function of BALF macrophages -A possible autostimulatory mechanism of T lymphocyte alveolitis in sarcoidosis-. In: Grassi CO, Rizzato G, Pozzi E. eds, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1988; 129-134.
- 18) Nagai S, Takeuchi M, Morita K, et al: Angiotensin II receptor on BALF macrophages from Japanese patients with active sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:67-74.
- 19) Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, et al: Ionized calcium and 1, 25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998; 11:1015-1020.
- 20) Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, et al: Bone mineral density and vitamin D in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:219-223.
- 21) Hamada K, Nagai S, Shigematsu M, et al: Serum concentrations of ionized calcium reflect renal function in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:71-77.
- 22) Grunewald J, Shigematsu M, Nagai S, et al: T-cell receptor V gene expression in HLA-typed Japanese patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:151-156.
- 23) Shigematsu M, Nagai S, Mikuniya T, et al: T cell receptor (TCR) V gene segment use in HLA-typed Japanese healthy subject. *Clin Exp Immunol* 1996; 103:149-154.
- 24) Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, et al: Chymase gene (CMA1) polymorphisms in Dutch and Japanese sarcoidosis patients. *Respiration* 2006; 73:623-633.
- 25) Janssen R, Sato H, Grutters JC, et al: The Clara cell 10 adenine 38 guanine polymorphism and sarcoidosis susceptibility in Dutch and Japanese subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1185-1187.
- 26) Handa T, Nagai S, Ito I, et al: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) exon 1 polymorphism affects lymphocyte profiles in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:190-196.
- 27) Handa T, Nagai S, Ito I, et al: Polymorphisms of B7 (CD80 and CD86) genes do not affect disease susceptibility to sarcoidosis. *Respiration* 2005; 72:243-248.

