

サルコイドーシスの呼吸器病変と予後に関連する合併症についての総括的検討

半田知宏

【要旨】

受賞の契機となった研究を、3点に絞って紹介する。1) 共刺激分子の遺伝子多型に関する研究：T細胞の活性化に関与する共刺激分子（CD80, CD86, CTLA-4）の一塩基多型（SNPs）について関連分析を行い、これらのSNPsがサルコイドーシスの発症には関与しない一方、CTLA-4のSNPsが気管支肺胞洗浄液のプロファイルに関連する事を示した。2) 肺高血圧症に関する研究：心臓超音波で評価した結果、サルコイドーシスの5.7%の症例で肺高血圧症が認められ、全肺気量の低下と関連した。また、血清NT-proBNPがサルコイドーシスの心臓病変の検出において有用性が高い一方で、肺高血圧症の診断精度は低いことを示した。3) 気流制限に関する研究：サルコイドーシスの8.8%の症例で気流制限が認められること、高齢、喫煙、stage IVなどが気流制限の危険因子であることを示した。また、サルコイドーシスの気管支壁面積の測定と肺野のヒストグラム解析を行い、これらの指標が肺機能と相関することを示した。これらの研究を通じて、サルコイドーシスの病態における共刺激分子の関与、臨床管理上問題となる併存症の疫学や病態を明らかにした。

[日サ会誌 2015; 35: 9-15]

キーワード：疾患感受性、共刺激分子、肺高血圧症、気流制限

Comprehensive Study of Pulmonary Lesion and Its Complications That Affect Prognosis in Patients with Sarcoidosis

Tomohiro Handa

Keywords: disease susceptibility, co-stimulatory molecule, pulmonary hypertension, airflow limitation

はじめに

呼吸器および心臓病変は、サルコイドーシスの予後に関わる重要な臓器病変である。また、サルコイドーシスでは様々な機序で肺高血圧症を呈すると考えられており、同じく予後に関わる併存症である。サルコイドーシスでは、肺病変に関連して気道病変が認められる事があるが、その疫学や病態は十分に解明されていない。サルコイドーシスの病態には人種差があり、日本人症例では肺病変が重篤化する頻度が低い一方で、心臓病変が多い事が知られている。著者らは、日本人における気道病変や肺高血圧症の疫学、および危険因子に注目して検討を行ってきた。また、これらの併存症を含めたサルコイドーシスの病態に関わる遺伝的背景についても検討を行ってきた。本稿では、1. 共刺激分子の遺伝子多型に関する検討
2. 肺高血圧症に関する臨床研究（疫学、バイオマーカー）
3. 気道病変に関する臨床研究（疫学、画像解析）に分けてそれぞれの研究を概説する。

1. 共刺激分子の遺伝子多型に関する検討

サルコイドーシスの発症には遺伝的素因が関与すると考えられており、近年 genome wide association study (GWAS) によっていくつかの疾患感受性遺伝子が同定されてきている。著者らは、特に共刺激分子の遺伝子に注目して検討を行った。サルコイドーシスの病態にはマクロファージによる抗原提示とT細胞の活性化が関与すると考えられている。ナイーブT細胞の活性化には共刺激分子の発現が不可欠であり、その代表的なものが抗原提示細胞に発現するCD80, CD86と、T細胞に発現するCD28, および抑制性に働くCytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) である。また、CD24, CD40もCD28とは独立した経路でT細胞の活性化に関わる (Figure 1)。これらの遺伝子の既知の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms; SNPs) についてケースコントロール関連分析を行った。CTLA-4にはPromoter region -318, Exon1 +49, 3' 非翻訳領域の3ヵ所に多型が存在することが知られており、Exon1 +49 A/G多型は機能的な多型

京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital

著者連絡先：半田知宏（はんだ ともひろ）
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54
京都大学医学部附属病院 呼吸器内科
E-mail: hanta@kuhp.kyoto-u.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

である。日本人、および白人の既報において、1型糖尿病 (IDDM)、甲状腺疾患、関節リウマチなどで、Exon1 +49 のG alleleが疾患感受性に関与する事が報告されている。

日本人サルコイドーシス135人と健常者コントロール97人を対象としてRestriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いてCTLA-4のExon1 +49 A/G多型を解析した。その結果、genotypeおよびallele頻度は両群間で有意差を認めなかった。次に、サルコイドーシスのうち気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した67例において、BALの細胞プロファイルを各genotype間で比較した。その結果、GG群ではAA群と比較して有意にBAL

のリンパ球数、リンパ球比率、CD4陽性細胞数が多かった (Figure 2)。また、AG群ではGG群とAA群の間の値を示した¹⁾。次に、CD80、CD86のSNPsに関する検討を行った。既報において、サルコイドーシスでの肺胞マクロファージでは健常者と比較してこれらの分子の発現が亢進している事が示されている。サルコイドーシス146例と健常者157例を対象として、機能は明らかとなっていないが日本人で過去に報告されている3カ所のSNPs (CD80プロモーター、CD80 exon 3、CD86 exon 8) を、直接塩基配列決定法、およびSSCP (Single strand conformation polymorphism) 法を用いて解析した。その結果、これら

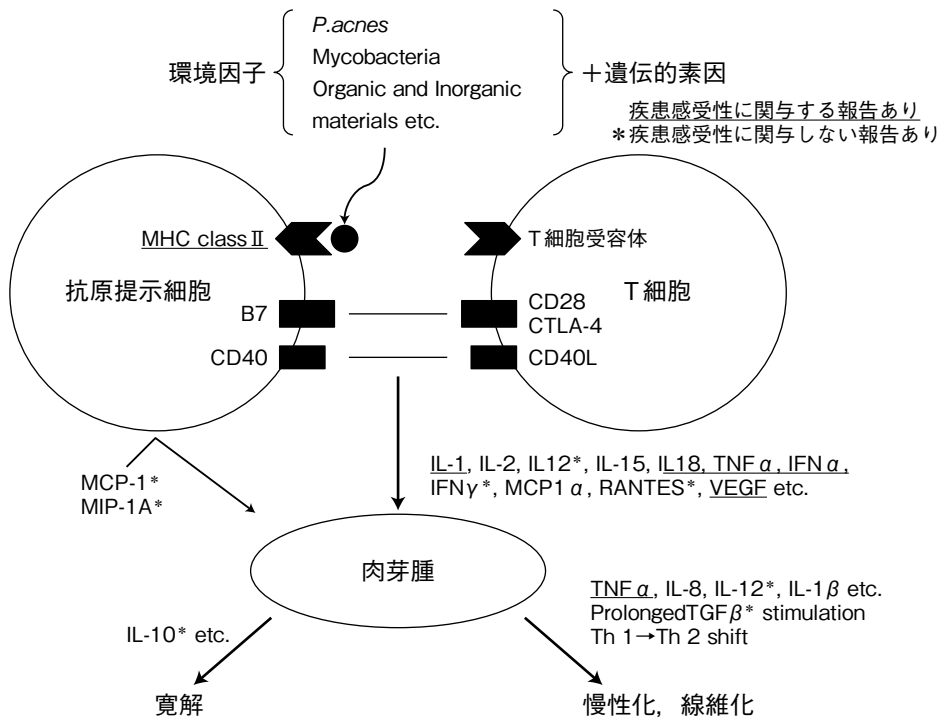


Figure 1. サルコイドーシスの病態と疾患感受性遺伝子

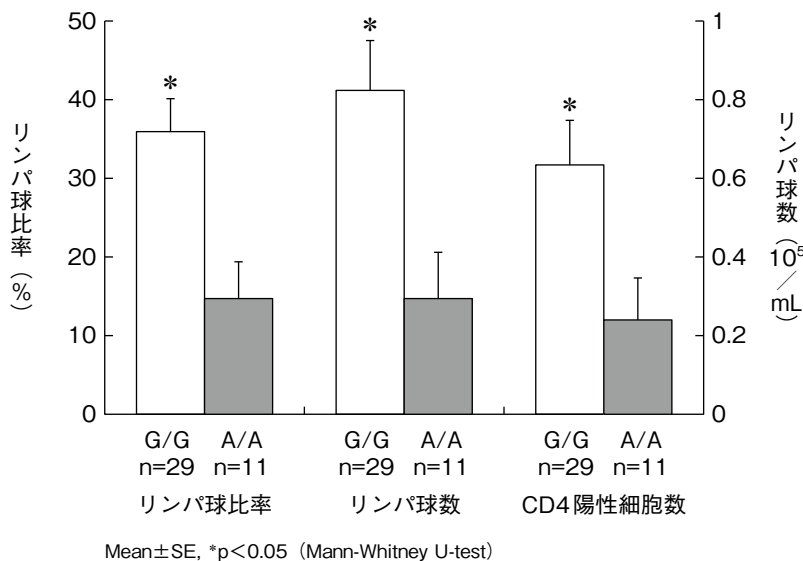


Figure 2. CTLA-4 Exon1 genotype間でのBALF細胞の比較 (文献1より改編引用)

のSNPsはサルコイドーシスの疾患感受性や臨床所見との関連を認めなかった²⁾。以上より、HLA B7, CTLA-4の既知のSNPsがサルコイドーシスの疾患感受性には関与しないが、CTLA-4のSNPsがBALのリンパ球プロファイルに関連する事を示した。自己免疫疾患とサルコイドーシスではCTLA-4のSNPsの発症への影響が異なる可能性が示唆されたが、その原因として、自己免疫疾患では自己抗原の呈示に伴うHLA B7の発現が低いため、CTLA-4がその抑制に働く一方、サルコイドーシスではなんらかの抗原刺激によってHLA B7が強く発現しているため、発症の段階においてはCTLA-4の役割が小さい可能性がある。しかし、本研究の結果からはCTLA-4がサルコイドーシスの疾患活動性に関与する可能性がある。現在関節リウマチではCTLA-4の融合蛋白 (abatacept) が治療薬として使われているが、今後このような薬剤のサルコイドーシスへの効果が注目される。著者らは、その他CD24, CD40のSNPsがサルコイドーシスの発症には関与しない事、CD40のSNPsが気管支肺胞洗浄液のリンパ球プロファイルに関連する事を報告した^{3,4)}。

2. 肺高血圧症に関する臨床研究 (疫学, バイオマーカー)

サルコイドーシスは肺高血圧症の原因疾患として認識されており、その発症には肺動脈病変、肺静脈閉塞症 (PVOD)、左心機能低下、低酸素、腫大したリンパ節による血管の圧排、弁機能の障害に基づく僧帽弁逆流症など、様々な要因が関与している。連続246例のサルコイドーシスを対象にドップラー心臓超音波で肺高血圧症の評価を行った。また、患者背景、肺機能検査や胸部HRCT所見と肺高血圧症の関連についても検討した。その結果、12例 (5.7%) の症例で肺高血圧症が認められ、肺高血圧症症例では男性が多く、X線病期が進行しており、酸素飽和度が低下していた。また、肺高血圧症症例では総肺気

量、肺活量の低下を認めたが、肺拡散能 (DLco) は有意差を認めなかった。肺門、縦隔のリンパ節腫大と肺高血圧症の因果関係は明らかではなかった。総肺気量の低下が肺高血圧症の独立した危険因子であり (Figure 3)、総肺気量が低下している肺高血圧症症例では気管支血管周囲の線維化が特徴的であった (Figure 4)⁵⁾。海外の報告では肺高血圧症を有する症例でDLcoの低下が報告されているが、自験例ではDLcoには差を認めず、気管支血管周囲の線維化と容積の減少がみられた。これらの結果より、日本人サルコイドーシスの肺高血圧症発症には肺末梢の線維化による血管床の減少やPVODの関与は少なく、より中枢での血管の病変が関与する可能性があるが、今後更なる検討を要する。

次に、心臓病変および肺高血圧症の評価における血清NT-proBNPの有用性について検討した。B-typeナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、容量、圧負荷に反応して心筋から放出されるホルモンであり、pre-proBNP が合成された後、proBNP1-108を経て生物活性のあるBNP1-32と、生物活性のないアミノ末端NT-proBNPとに分割される。血漿BNP、NT-proBNPは、いずれも心疾患の診断、予後予測、モニタリングに有用である事が報告されているが、血漿NT-proBNPはBNPと比較してアッセイ間のばらつきが少なく、心不全の検出感度で優るとする報告がある。

150例のサルコイドーシスを対象に、血漿のNT-proBNPを測定し、心臓超音波検査を施行した。心サルコイドーシスの診断は2006年の学会診断基準に基づいて行い、肺高血圧症の診断は安静時推定収縮期肺動脈圧35 mmHg以上とした。150例中29例に心臓病変、21例に肺高血圧を認めた。血漿のNT-proBNPは心病変、肺高血圧いずれの病態においても上昇を認め (Figure 5)、駆出率 (Ejection Fraction) の低下、心病変の存在、推定肺動脈圧 (sPAP) の上昇、高齢、肥満度 (BMI)、クレアチニン高値はいずれも血漿NT-proBNPの独立した寄与因子であった ($p <$

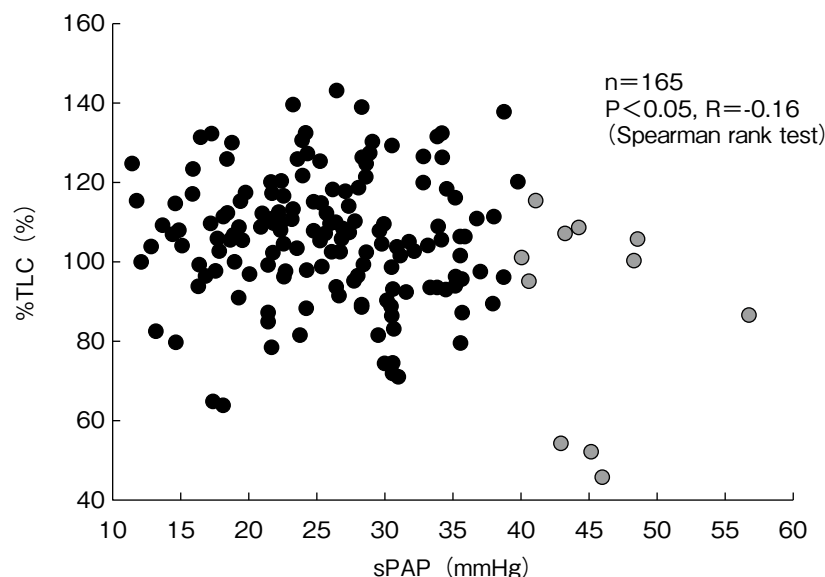


Figure 3. 肺動脈収縮期圧と%TLCの相関 (文献5より改編引用)

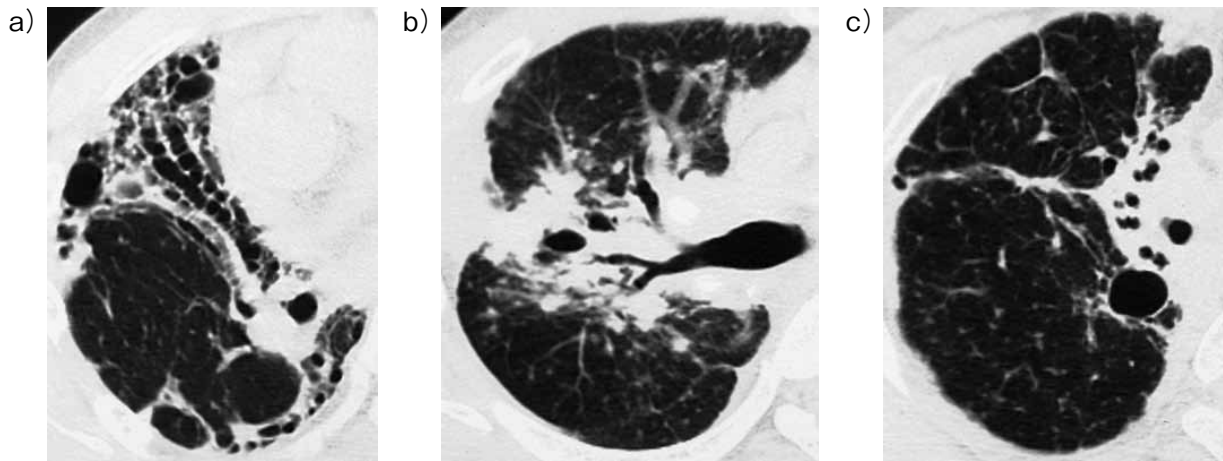


Figure 4. 特徴的な気管支血管周囲の線維化 (CT). sPAP ≥ 40 mmHg, %TLC < 60%の3症例 (文献5より改編引用)

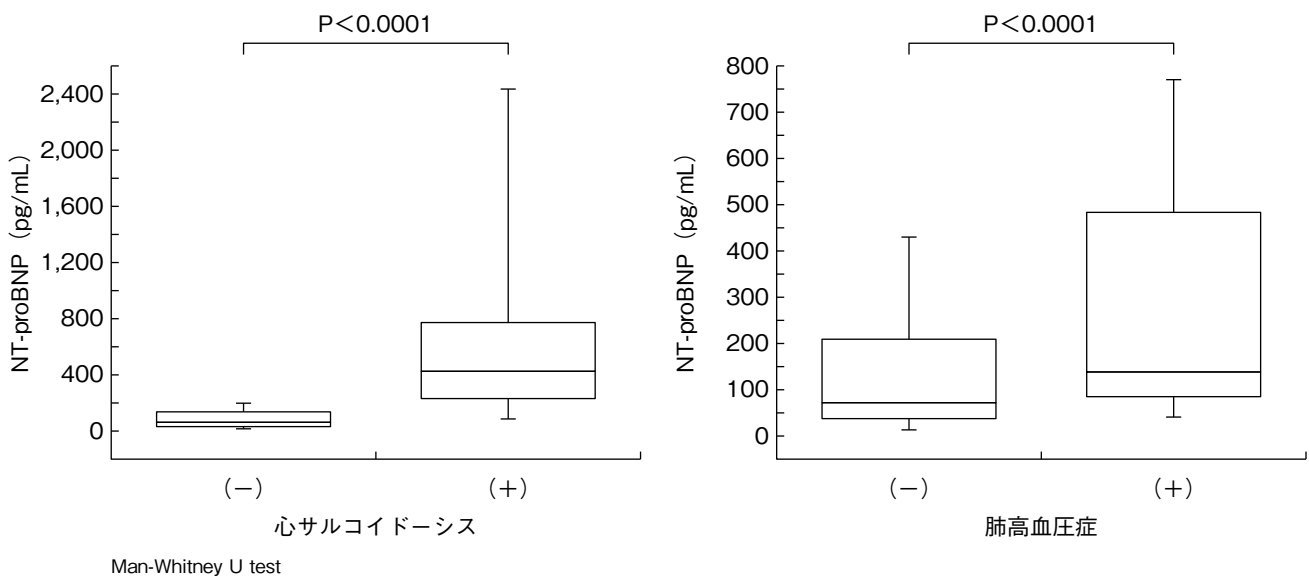


Figure 5. 心病変, 肺高血圧症の有無と血漿NT-proBNP (文献6より改編引用)

0.0001). ROC解析を行ったところ, 血漿NT-proBNPが心臓病変の検出において有用性が高い一方で, 心病変を除外しても肺高血圧症の診断精度は低いことが確認された (Figure 6)⁶⁾. また, サルコイドーシスに特異的な質問表であるSarcoidosis Health Questionnaire (SHQ) の日本語版を作成し, その妥当性を検証すると同時に, 肺高血圧症がサルコイドーシスの健康関連QOLに影響することを示した⁷⁾.

3. 気道病変に関する臨床研究 (疫学, 画像解析)

サルコイドーシスでは, 拘束性肺機能障害に加えて閉塞性障害が見られることが知られており, その病態には可逆性の気道炎症, 気管支内腔の腫瘍, 腫大したリンパ節等による気管・気管支の圧排, 進行期の癒着性気管支狭窄と線維化など種々の要因が関与すると考えられている. 既報におけるサルコイドーシスにおける閉塞性障害の頻度は, 対象となる患者や閉塞性障害の定義により大きく異なっている.

228例のサルコイドーシスを対象として, 肺機能検査, 気道可逆性試験, 胸部HRCTを施行し, 8.8%の症例で気流制限 (FEV₁/FVC < 70%) が認められること, また気流閉塞を有する症例では全例可逆性が認められない事を確認した. 男性, 喫煙, stage IVの肺病変とともに胸部HRCTでの気管支血管束の肥厚像がサルコイドーシスの気流制限の危険因子であり (Figure 7), 多変量解析ではStage IV, 高齢, 喫煙歴, 気管支血管束肥厚がいずれもFEV₁/FVC低値と関連した ($p < 0.0001$, R-square: 0.29)⁸⁾. 以上より, 慢性期症例の気流閉塞は気管支拡張薬への反応性に乏しく, その成因には肺の線維化が関与している可能性がある. これらの症例では治療反応性に乏しい可能性が高く, その場合漫然とステロイド治療を継続するべきではないと考えられた.

次に, 気流閉塞の要因を解剖学的視点から検討するため, オリジナル解析ソフトを用いてサルコイドーシス43例の気管面積と右B1の気管支壁面積の割合を測定し, 肺野のヒストグラム解析を行った. 気道の指標に関しては,

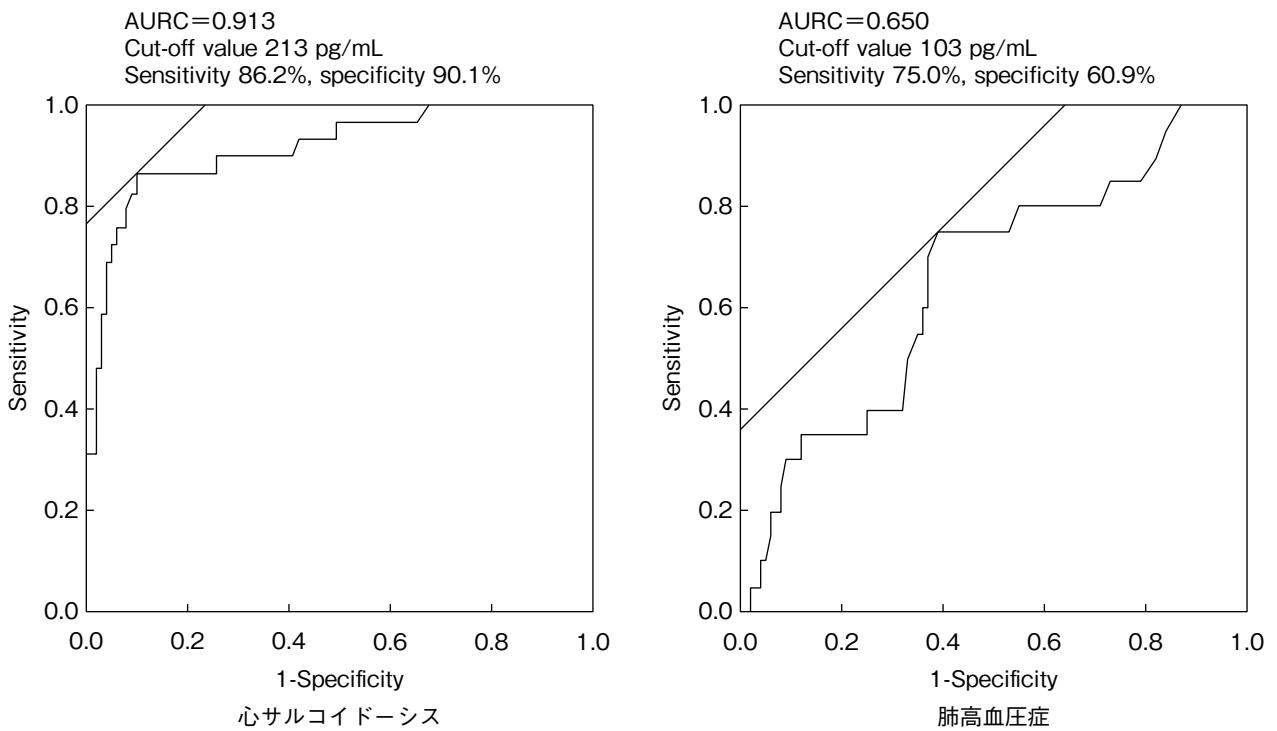


Figure 6. 心病変, 肺高血圧症の診断における血漿NT-proBNPの精度 (文献6より改編引用)

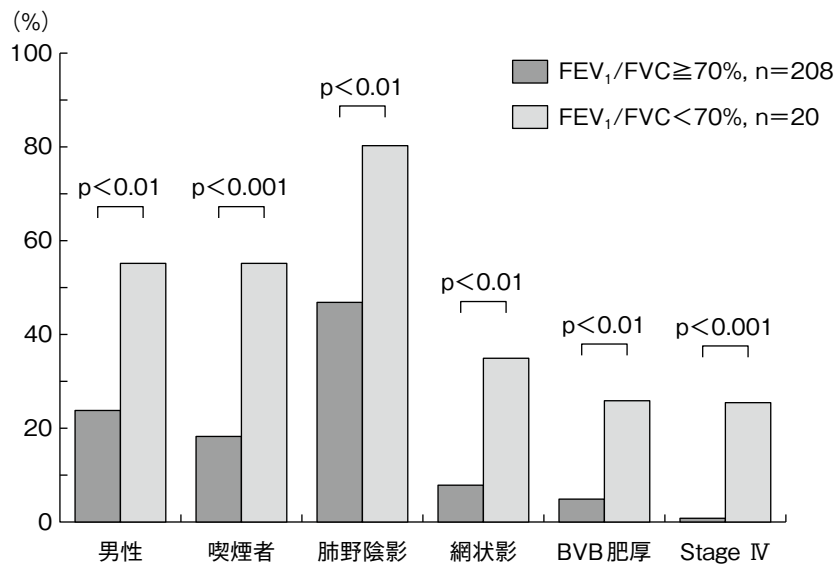


Figure 7. 単変量解析にて気流制限との関連を認めた臨床指標 (文献8より改編引用)

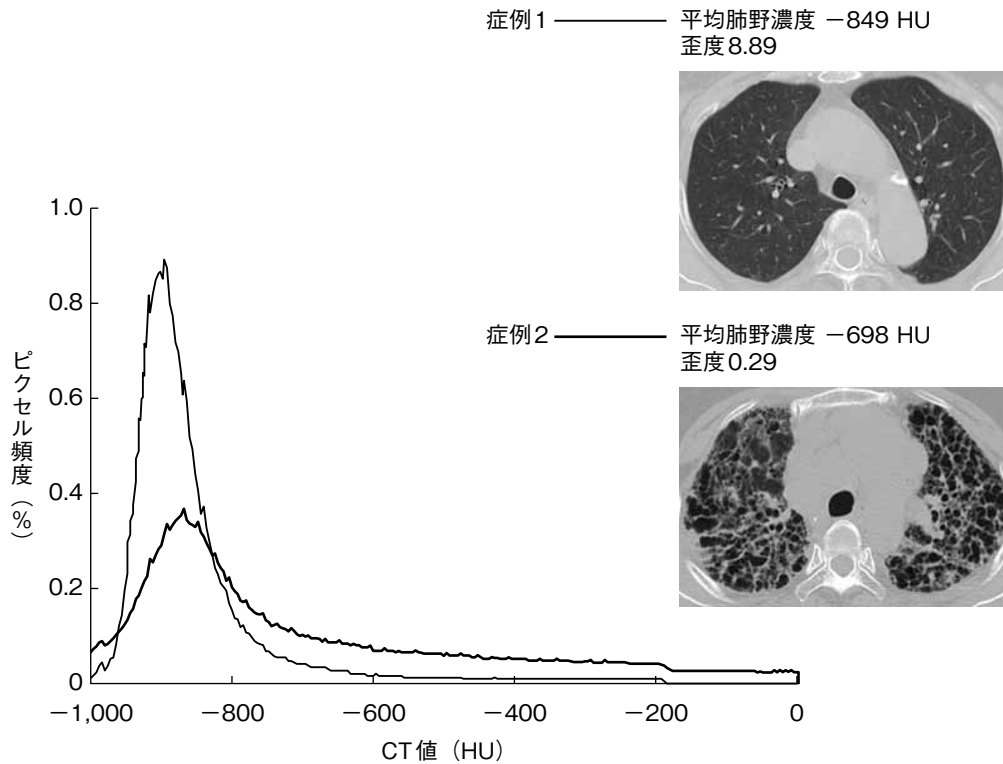


Figure 8. 肺野のヒストグラム解析

気管面積とピークフローに正の相関，気管支壁面積の割合とピークフローに負の相関を認めたが，一秒率との相関は認めなかった．ピークフローは健常者においても生来の気管の面積に依存する可能性があるため，この結果がサルコイドーシスの気道病変を反映しているものかどうかは明らかではなかった．肺野のヒストグラムの指標に関しては，歪度が%VCや%DLcoと正の相関を認めており，サルコイドーシスの肺野病変の重症度を反映する新たな指標と考えられた (Figure 8)⁹⁾．

おわりに

これらの研究を通じて，サルコイドーシスの病態における共刺激分子の関与，肺高血圧症や気流閉塞といった臨床管理上問題となる併存症の疫学や病態を明らかにしてきた．サルコイドーシスのような多因子疾患においては，個々の遺伝子の関与は小さく，遺伝子研究の臨床への応用は進んでいないのが現状である．しかし，近年欧米や本邦で展開しているGWASやターゲットを絞ったケースコントロール関連解析により，病態に関わる重要な分子が確認される可能性がある．今後診断や治療に直結するような遺伝子研究が進められていく事に期待したい．また，本稿で紹介した気流閉塞，肺高血圧症に関する疫学研究からは，慢性期におけるこれらの合併症に肺の線維化が深く関与していることが示唆された．日本人サルコイドーシス症例は，諸外国と比較して肺病変が重

篤化しにくい傾向はあるが，長期的なこれらの併存症を防ぐためにも，線維化の進行抑制が重要であることをあらためて認識する必要があると考えられた．

本報告の要旨は，第34回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会（2014年11月1日，新潟市）で発表した．

引用文献

- 1) Handa T, Nagai S, Ito I, et al. Cytotoxic T-lymphocyte anti-gen-4 (CTLA-4) exon 1 polymorphism affects lymphocyte profiles in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 190-6.
- 2) 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: 243-8.
- 3) Tanizawa K, Handa T, Nagai S, et al. CD24 gene exon 2 dimorphism does not affect disease susceptibility in Japanese sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 64-9.
- 4) Tanizawa K, Handa T, Nagai S, et al. A CD40 single-nucleotide polymorphism affects the lymphocyte profiles in the bronchoalveolar lavage of Japanese patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2011; 78: 442-5.
- 5) Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.

- 6) Handa T, Nagai S, Ueda S, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 27-35.
- 7) Tanizawa K, Handa T, Nagai S, et al. Validation of the Japanese version of the Sarcoidosis Health Questionnaire: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 34.
- 8) Handa T, Nagai S, Fushimi Y, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1851-6.
- 9) Handa T, Nagai S, Hirai T, et al. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis. *Respiration* 2009; 77: 273-81.

