

## サルコイドーシス診療における血液バイオマーカーの有用性と問題点

半田知宏<sup>1)</sup>, 長井苑子<sup>2)</sup>

## 【要旨】

サルコイドーシスの血液バイオマーカーとして代表的なものに血清ACEと可溶性IL-2レセプターがあり、後者は2015年に改訂されたサルコイドーシスの診断基準において、特徴的な検査所見項目として新たに加えられた。診断マーカーの有用性は鑑別の対象となる疾患によって異なるが、悪性リンパ腫や近年注目を集めているIgG4関連疾患では血清可溶性IL-2レセプターが上昇するため、これらの疾患とサルコイドーシスの鑑別における可溶性IL-2レセプター有用性は低いと考えられる。一方で、サルコイドーシスの肺病変の進行を予測する上では血清ACEよりも可溶性IL-2レセプターの有用性が高い可能性がある。サルコイドーシスの重要臓器障害には線維化が関与しており、その病態理解を深めることが臨床上有用なバイオマーカーの探索の上でも重要であると考えられる。

〔日サ会誌 2016; 36: 53-58〕

キーワード：悪性リンパ腫, アンギオテンシン転換酵素, IgG4関連疾患, 可溶性IL-2受容体

## Clinical Utility and Problems of Blood Biomarkers in Patients with Sarcoidosis

Tomohiro Handa<sup>1)</sup>, Sonoko Nagai<sup>2)</sup>

Keywords: angiotensin-converting enzyme, IgG4 related disease, malignant lymphoma, soluble IL-2 receptor

## はじめに

診療における血液マーカーの役割には、1. 診断補助 2. 疾患活動性・重症度評価 3. 治療反応性のモニタリング 4. 予後の推定などがある。サルコイドーシス(サ症)の血液マーカーとして代表的なものに血清ACE値、可溶性IL-2レセプター(soluble IL-2 receptor; sIL-2R)があり、2015年の改訂診断基準では両者とも臨床診断基準項目に含まれている<sup>1)</sup>。

血液マーカーの診断的有用性は鑑別の対象となる疾患によって異なり、その至適カットオフ値や精度は鑑別の対象となる疾患によって異なる(Figure 1)。したがって、サ症のバイオマーカーの診断的有用性を評価するには、どのような状況でどの疾患が鑑別の対象となるかを判断し、鑑別の対象となる疾患におけるマーカーの挙動を確認する必要がある。

本稿では、日常診療で測定されることが多い血清ACEとsIL-2Rに焦点を当て、サ症、病勢評価、予後予測におけるこれらの血液マーカーの有用性について概説する。

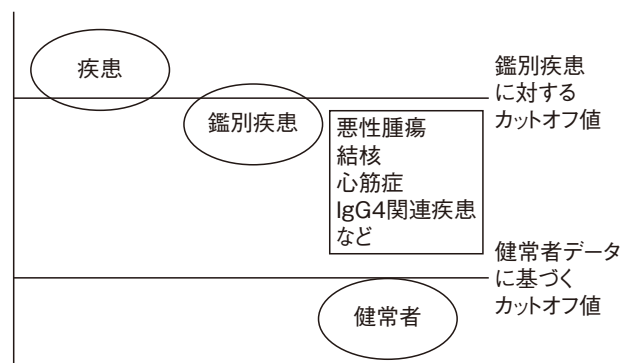


Figure 1. バイオマーカーのカットオフ値と診断精度  
想定される鑑別疾患によって、血液マーカーの至適カットオフ値や診断精度は異なる。

## 1. サ症の病態と血液マーカー

サ症の原因は未だに明らかとはなっていないが、遺伝的素因を背景とした何らかの抗原に対するT細胞の活性化と、引き続き肉芽腫形成が主たる病態と考えられている

1) 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

2) 公益財団法人 京都健康管理研究会中央診療所 臨床研究センター

1) Department of respiratory medicine, Kyoto university hospital

2) Kyoto central clinic/Clinical research center

著者連絡先：半田知宏(はんだ ともひろ)  
〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町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。

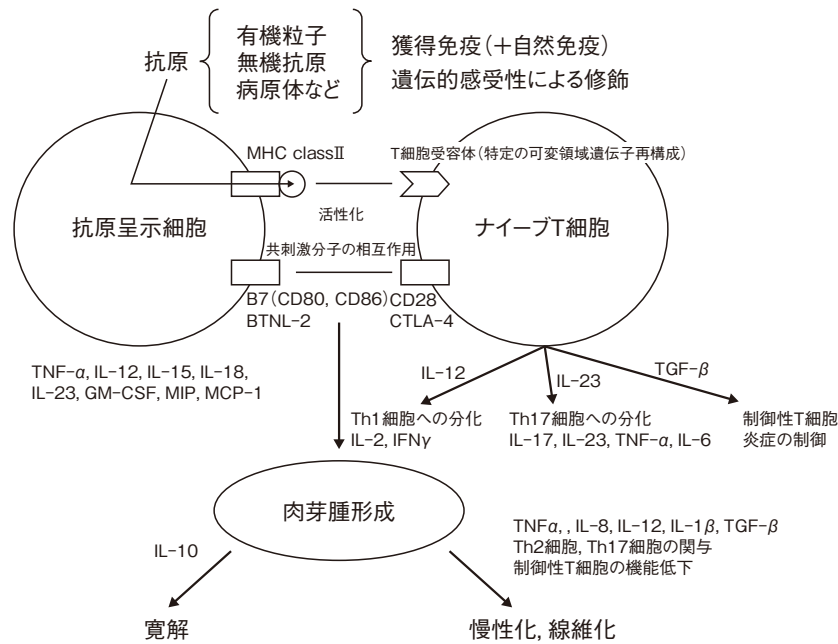


Figure 2. サルコイドーシスの病態とバイオマーカー

(Figure 2). 従来からTh1優位の免疫応答が関与する事が認識されていたが、近年Th17細胞や制御性T細胞も病態に関与する可能性が示されてきている。これらの病態に関わる、あるいはその過程で産生される蛋白質などはバイオマーカーの候補となりうる。

## 2. 血清アンギオテンシン転換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE)

### 1) ACEとサルコイドーシス

ACEは、不活性なアンギオテンシン I を生理活性を有するアンギオテンシン II に変換する酵素である。血管内皮細胞に存在しており、肺と腎臓に多く分布する。正常人では血清ACEは肺に由来していると考えられている。1975年にLiebermanがサ症患者の血清ACE活性が特異的に上昇していることを報告した<sup>2)</sup>。サ症では、単球、類上皮細胞、巨細胞から異所性に産生遊離される<sup>3)</sup>。性差は認めないが、若年者では高い傾向がある。

### 2) 測定方法

本邦での血清ACEの測定は、SRL、BML、LSIメディエンスの各検査会社とも笠原の方法によるが、検査会社により基準値の記載が異なるので注意を要する<sup>4)</sup>。

### 3) サ症の診断における血清ACEと遺伝子多型の影響

サ症の診断における血清ACEの感度(診断時50-60%)、特異度は低く、単独での診断的意義は乏しい<sup>5)</sup>。また、血清ACE値は遺伝子多型の影響を受ける事が知られている<sup>6-8)</sup>。ACE遺伝子は17番染色体長腕に位置し、16番目のintronに287 bpのDNAフラグメントを含むinsertion allele (I) とこれを欠くdeletion allele (D) が存在する。Tomitaらは日本人サ症と健常者を対照としてACE遺伝子

多型のgenotype別に血清ACEを検討した。サ症ではgenotype IIで $21.4 \pm 7.9$  IU/L, genotype DIで $23.9 \pm 7.2$  IU/L, genotype DDで $27.3 \pm 7.5$  IU/L, 健常者ではgenotype IIで $10.8 \pm 3.11$  IU/L, genotype DIで $13.8 \pm 4.3$  IU/L, genotype DDで $17.2 \pm 4.0$  IU/Lであり、いずれの群でもD alleleを有する例が有意に高値であった。Genotype別の正常値設定により、診断感度が83.0%に上昇したと報告している<sup>8)</sup>。Floerらは、ACE遺伝子多型別に健常者の血清ACEデータを検討した9報のメタ解析を行い、DD/II比の平均は、全解析1.85 (range: 1.79-1.92), Caucasian 2.01 (1.92-2.10), Asians 1.64 (1.55-1.73) とCaucasianでより差が大きい事を示した。また、Genotype頻度はCaucasianにおいてII 23%, ID 45%, DD 30%, AsianではII 45%, ID 49%, DD 14%となっており、AsianではDD genotypeの頻度が低かった。これらの結果より、血清ACEの診断能を高めるうえでgenotypingは有用であると考えられるが、施設によって測定方法が異なるため、genotype別の基準値はlocalに決定すべきであるとしている<sup>9)</sup>。

### 4) 主な鑑別疾患と血清ACE

#### ①結核

粟粒結核では血清ACEが高値となる一方で<sup>10)</sup>、非粟粒結核患者の血清ACE値は上昇しないという報告がある<sup>10,11)</sup>。一方で血清ACE高値を示した結核性縦隔リンパ節炎の報告もあり<sup>12)</sup>、サ症と結核の鑑別における血清ACEの有用性には限界がある。

#### ②悪性リンパ腫

悪性リンパ腫において、血清ACEは一般には正常または低値を示すが、一部高値を示す症例がある。Hodgkinリンパ腫の腫瘍関連マクロファージでACEが発現しているという報告があり<sup>13)</sup>、血清ACEの上昇に関与する可能性

が示唆される。Romerらは、Hodgkinリンパ腫27例中1例で血清ACEが高値であったと報告している<sup>14)</sup>。

### ③IgG4関連疾患

サ症27例、IgG4関連疾患26例を比較した検討では、血清ACE値はサ症の33.3%で上昇を認めただ一方、IgG4関連疾患では1例も上昇を認めなかったと報告されており<sup>15)</sup>、IgG4関連疾患とサ症の鑑別において血清ACEは有用である可能性がある。

## 5) 各臓器病変の診断と血清ACE

サ症の個々の臓器病変の診断における血清ACEの有用性に関して様々な検討がなされているが、その有用性は臨床症状から想定される鑑別疾患によって異なると考えられる。安田らは、心サ症における血清ACE値は肺門・縦隔のFDG-PET集積例で高値であったが、心筋のみに取り込みのある症例では上昇を認めず、心病変が悪化した症例では逆に低下が見られたと報告している<sup>16)</sup>。また、河村らは46例の心サ症について血清ACEを検討し、肺門リンパ節腫大や心外病変例で高値であった一方、心室頻拍や完全房室ブロック、心不全入院等の心イベントを有する症例では有意に低値であったと報告している<sup>17)</sup>。病変容積が少ないが臨床重要な臓器病変の評価においては、より特異的なバイオマーカーが必要と考えられる。

## 6) 血清ACEと治療反応性

Vorselaarsらは、MTX（メトトレキサート）治療を行った計114例のサ症の観察研究を行い、血清ACE、sIL-2Rと肺機能の経過の関連について検討した。103例（92%）が既治療例であった。ベースラインの血清ACE、sIL-2Rは、いずれも肺活量、拡散能などの肺機能指標の変化量と相関を示した<sup>18)</sup>。再現性の検討を要するが、血清ACEと治療反応性の関連を示した数少ない報告である。

## 7) 血清ACEと予後

一般に血清ACEの予後予測因子としての有用性は低いと考えられている<sup>5)</sup>。診断時治療を要しないサ症において、血清sIL-2R、ACE、neopterinのうち、血清sIL-2R高値のみがその後の疾患進行と関連したと報告されている<sup>19)</sup>。

## 3. 血清可溶性IL-2レセプター（sIL-2R）

### 1) サ症と血清sIL-2R

血清sIL-2Rは、活性化によってT細胞から放出され、T細胞活性化の鋭敏な指標と考えられている<sup>20)</sup>。Laurenceらがサ症の血清、BALでsIL-2Rが上昇している事を報告して以降<sup>21,22)</sup>、本邦でも高石<sup>23)</sup>、Inaら<sup>24)</sup>が報告している。Inaらは、サ症では血清sIL-2Rが上昇している事、血清sIL-2RとACEは相関する事、さらにsIL-2Rは培養T細胞よりも単球上清において増加している症例が多い事を示し、サ症におけるsIL-2Rの主な由来が単球、マクロファージである可能性を示した<sup>24)</sup>。血清sIL-2Rのサ症における陽性率は

82.2%と報告されており<sup>25)</sup>、2015年の診断基準ではsIL-2Rの上昇が特徴的な検査所見としてあらたに加えられた<sup>1)</sup>。

## 2) 主な鑑別疾患とsIL-2R

### ①悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は血清sIL-2Rが上昇する代表的疾患である。Kitaらは、サ症の血清sIL-2Rが195~3,750 U/mLである一方非ホジキンリンパ腫では240~62,300 U/mLであり、Stage III/IVの非ホジキンリンパ腫ではサ症よりも血清sIL-2Rが有意に高値であったと報告している<sup>26)</sup>。進行非ホジキンリンパ腫では、サ症と比較して血清sIL-2Rが更に高値となる可能性が示唆されるが、一般的にサ症と悪性リンパ腫の鑑別におけるsIL-2Rの有用性は低いと考えられる。

### ②結核

Takahashiらは、肺結核では血清sIL-2Rの上昇を認め（ $1,327 \pm 209$  U/mL）、広範な間質病変を有する症例（ $2,745 \pm 705$  U/mL）や胸膜炎を有する症例（ $2,111 \pm 679$  U/mL）で高値であった一方、肺野病変が軽微な症例（ $455 \pm 92$  U/mL）や中等度の症例（ $1,082 \pm 189$  U/mL）では健常者と有意差を認めなかったと報告している<sup>27)</sup>。藤原らは、血清sIL-2Rが8,460 U/mLと著明高値を示した結核性胸膜炎の1例を報告している<sup>28)</sup>。

### ③IgG4関連疾患

Tsushimaらは、サ症8例とIgG4関連疾患19例の血清sIL-2R値を比較し、それぞれ1190、1370 U/mLで差がなかったと報告している<sup>29)</sup>。IgG4関連疾患を対象とした自験例の検討では、FDG-PETの指標の一つであるtotal lesion glycolysis（TLG）が血清sIL-2R値と有意に相関した一方で、血清IgG4、LDH、CRPとは相関しなかった<sup>30)</sup>。IgG4関連疾患においてもsIL-2Rは活動性を反映する指標と考えられ、サ症との鑑別能は低いと思われる。

## 3) sIL-2Rと疾患活動性

サ症において、血清sIL-2Rは<sup>67</sup>Ga lung scanning scoreと相関し、治療により低下を認める事<sup>22)</sup>、活動性サ症や未治療症例では血清sIL-2Rがより高値であること<sup>31)</sup>、血清sIL-2Rの変化量は臨床経過と関連すること<sup>32)</sup>などより、血清sIL-2Rはサ症の活動性を反映すると考えられている。

また、MiyoshiらはsIL-2RとKL-6がBAL細胞数、リンパ球数と相関したことを報告しており<sup>33)</sup>、ACEと比較して肺の炎症をより強く反映する可能性が示唆される。自験例の検討においても、血清sIL-2Rは活動性サ症（ $2,031 \pm 1,222$  U/mL, n=16）において非活動性サ症（ $796 \pm 313$  U/mL, n=29）、健常者（ $467 \pm 174$  U/mL, n=33）と比較して高値を認め、血清sIL-2RはBALのリンパ球%と相関した<sup>34)</sup>。

## 4) sIL-2Rと肺機能、予後

サ症において、血清sIL-2Rは血清ACEやneopterinと比較してその後の疾患の進行とより強く関連する事が報告されている<sup>19)</sup>。また、サ症における肺機能障害の検出において、ACE、sIL-2R、Serum Amyloid A、高感度CRPの

うち、sIL-2Rがもっとも感度、特異度が高かったとする報告がある<sup>35)</sup>。また、治療開始時血清sIL-2R値は、サ症においてinfiximab治療後の再燃までの期間と関連する事が報告されている<sup>36)</sup>一方で、診断時の血清sIL-2R、ACEはその後の臨床経過と関連を認めなかったとする報告もあり<sup>32)</sup>、これらの血液マーカーの予後予測能は十分ではないと考えられる。

#### 4. 慢性期サ症におけるバイオマーカーの意義

慢性期サ症におけるバイオマーカーの意義について、自験例での検討を行った<sup>37)</sup>。2008年1月から2009年7月までに京都健康管理研究会中央診療所を受診したサ症例の中で、血清ACE、sIL-2R、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、Ca<sup>2+</sup>、NT-proBNPを同日に測定した87症例を対象に、これらの血液マーカーと臨床所見の関連について検討した。その結果、ACE、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、Ca<sup>2+</sup>と有意に関連する指標はなかった。一方で、血清sIL-2RはX線病期の3期4期で高値であり、%VCと逆相関する傾向が認められた。

#### 5. サ症における血清ACEとsIL-2Rのバイオマーカーとしての比較

これまでの知見より、サ症評価における血清ACEとsIL-2Rのバイオマーカーとしての有用性を比較して表に示した (Table)。まず、血清sIL-2Rの測定はサ症の診断における健康保険の適応がない。sIL-2RはACEと比較して感度が高いが、悪性リンパ腫やIgG4関連疾患の鑑別を想定した場合に特異度は劣る。進行、悪化の予測においては血清sIL-2Rの方が優れている可能性があるが、日常診療におけるその有用性は高くない。

#### 6. 必要とされるバイオマーカー

サ症において、血清ACE、sIL-2Rの他にも多くの血液、非血液マーカーが検討されているが<sup>5)</sup>、未だ十分な診断精度や予後予測能を有するバイオマーカーは確認されていない。サ症の管理上求められるバイオマーカーの一つの特性として、臓器機能の障害に至る症例を予測する事が挙げられる。肺線維症、心臓病変、肺高血圧症<sup>38)</sup>や気流制限<sup>39)</sup>といった重要な臓器の障害には、臓器の線維化が関与すると考えられる。ベースラインのKL-6値が肺野の間質病変の出現と関連するという報告があるが<sup>33)</sup>、サ症における線維化のプロセスの更なる解明が、新たなバイオマーカーの探索や治療戦略の確立の上で重要であると考えられる。多くのmatrix metalloproteinase (MMP) は線維化の促進に関与すると考えられている。自験例の検討では、特発性肺線維症の肺胞上皮細胞や肺胞マクロファージでMMP-10の発現が亢進しており、血清MMP-10は特発性肺線維症の重症度や予後と関連した<sup>40)</sup>。MMPsは、pro-TGF-β、pro-IL-1b、pro-TNFαや他のサイトカインの切断などを介して肉芽腫形成と線維化に関わる事<sup>41)</sup>、Th1リンパ球による刺激は、Th2やTh0細胞よりもマクロファージからのMMP2とMMP9の産生を高める事<sup>42)</sup>、サ症の誘発痰の

Table. サルコイドーシスにおける血清ACEとsIL-2Rのバイオマーカーとしての有用性

	ACE	sIL-2R
保険適応	○	×
診断感度	△	○
特異度	△	×
活動性の評価	△	○
治療反応性の予測	△	△
肺機能との相関	×	△
進行、悪化の予測	×	△

MMP9は肺拡散能と逆相関する事<sup>43)</sup>、MMP9の遺伝子多型がサ症の疾患感受性に関与する<sup>44)</sup>事が報告されており、サ症の病態におけるMMPの関与が示唆される。MMPもサ症の血液バイオマーカーの候補と考えられ、今後の検討が待たれる。

#### 7. まとめ

血清ACE、sIL-2Rはいずれもサ症の活動性を反映し、両者は相関する。しかし、サ症の診断や予後予測において、血清ACE、sIL-2Rはいずれも十分な精度を有しているとは言えない。また、血清ACE値は遺伝子多型の影響を受ける。より診断精度の高い血液マーカー、重要臓器障害を反映するマーカー、治療効果の指標について、更なる知見の集積が待たれる。

#### 引用文献

- 1) 四十坊典晴, 山口哲生. わが国におけるサルコイドーシスの診断基準と重症度分類. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2015; 35: 3-8.
- 2) Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. Am J Med. 1975; 59: 365-72.
- 3) Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979; 76: 6646-8.
- 4) 四十坊典晴. アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 三橋知明・Medical Practice編集委員会・編, 臨床検査ガイド2015年改訂版, 文光堂, 東京, 2015: 112-4.
- 5) Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. Clin Chest Med. 2008; 29: 445-458. viii.
- 6) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990; 86: 1343-6.
- 7) Biller H, Zissel G, Ruprecht B, et al. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. Eur Respir J. 2006; 28: 1085-90.
- 8) Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 255-9.

- 9) Fløe A, Hoffmann HJ, Nissen PH, et al. Genotyping increases the yield of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis—a systematic review. *Dan Med J.* 2014; 61: A4815.
- 10) 安部康治, 水城まさみ, 津田富康, 他. 粟粒結核症における血清ACE活性の上昇. *結核.* 1985; 60: 573-6.
- 11) Muñoz J, García Río F, de Ramón A, et al. Elevated negative predictive value of angiotensin converting enzyme in the diagnosis of active sarcoidosis. *Rev Clin Esp.* 1993; 193: 221-4.
- 12) Iyengar KB, Kudru CU, Nagiri SK, et al. Tuberculous mediastinal lymphadenopathy in an adult. *BMJ Case Rep.* 2014 doi: 10.1136/bcr-2013-200718.
- 13) Koca E, Haznedaroglu IC, Uner A, et al. Angiotensin-converting enzyme expression of the lymphoma-associated macrophages in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99: 1243-4, 1246-7.
- 14) Rømer FK, Emmertsen K. Serum angiotensin-converting enzyme in malignant lymphomas, leukaemia and multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1980; 42: 314-8.
- 15) Matsui S, Hayashi R, Yamada T, et al. Comparison Of Clinical Features In IgG4-Related Disease And Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: A2854.
- 16) 安田昌和. 心サルコイドーシスにおけるPET所見と血清ACE値の関連. *日サ会誌.* 2014; 34(suppl): 50.
- 17) 河村尚幸. 心サルコイドーシスにおける血清ACE値測定の臨床的意義の検討. *日サ会誌.* 2014; 34(suppl): 52.
- 18) Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P, et al. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy. *Respir Med.* 2015; 109: 279-85.
- 19) Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1586-92.
- 20) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol.* 1985; 135: 3172-7.
- 21) Lawrence EC, Berger MB, Brousseau KP, et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptors in active pulmonary sarcoidosis: relative specificity and association with hypercalcemia. *Sarcoidosis.* 1987; 4: 87-93.
- 22) Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB, et al. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 759-64.
- 23) 高石雅敏, 村上佳恵, 立川 薫, 他. 肺サルコイドーシス患者における可溶性インターロイキン2レセプターの測定. *日本胸部疾患学会雑誌.* 1991; 29: 1138-42.
- 24) Ina Y, Takada K, Sato T, et al. Soluble interleukin 2 receptors in patients with sarcoidosis. Possible origin. *Chest.* 1992; 102: 1128-33.
- 25) 四十坊典晴, 山口哲生. サルコイドーシス診断基準改定 (案). *日サ会誌.* 2013; 33(suppl): 39.
- 26) Kita T, Watanabe S, Yano F, et al. Clinical significance of the serum IL-2R level and Ga-67 scan findings in making a differential diagnosis between sarcoidosis and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med.* 2007; 21: 499-503.
- 27) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, et al. Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1991; 99: 310-4.
- 28) 藤原裕矢, 高橋直嗣, 古藤 洋, 他. 末梢血可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) が著明高値を示した結核性胸膜炎の1例. *日本呼吸器学会雑誌.* 2004; 42: 191-4.
- 29) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39: 714-22.
- 30) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, et al. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 2015; 25: 579-84.
- 31) Keicho N, Kitamura K, Takaku F, et al. Serum concentration of soluble interleukin-2 receptor as a sensitive parameter of disease activity in sarcoidosis. *Chest.* 1990; 98: 1125-9.
- 32) 村上康司, 玉田 勉, 奈良正之, 他. 診断基準改訂前後のサルコイドーシスの臨床的特徴と予後予測因子としてのsIL-2R変化率の検討. *日サ会誌.* 2013; 33: 83-9.
- 33) Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2010; 137: 1391-7.
- 34) Tsutsumi T, Nagai S, Imai K, et al. Soluble interleukin-2 receptor in blood from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis.* 1994; 11: 102-9.
- 35) Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PG, et al. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem.* 2003; 49: 1510-7.
- 36) Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014; 43: 602-9.
- 37) 半田知宏, 長井苑子. 肉芽腫性肺疾患の基礎と臨床 サルコイドーシスの病勢評価, および鑑別診断のための血液マーカーの検討. *日サ会誌.* 2010; 30: 99-101.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) Sokai A, Handa T, Tanizawa K, et al. Matrix metalloproteinase-10 : a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015; 16: 120.
- 41) Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev.* 2007; 87: 69-98.
- 42) Tobar N, Villar V, Santibanez JF. ROS-NFkappaB mediates

- TGF-beta1-induced expression of urokinase-type plasminogen activator, matrix metalloproteinase-9 and cell invasion. *Mol Cell Biochem.* 2010; 340: 195-202.
- 43) Fireman E, Kraiem Z, Sade O, et al. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130: 331-7.
- 44) Piotrowski WJ, Górski P, Pietras T, et al. The selected genetic polymorphisms of metalloproteinases MMP2, 7, 9 and MMP inhibitor TIMP2 in sarcoidosis. *Med Sci Monit.* 2011; 17: CR598-607.