

私とサルコイドーシス

名誉会員 立花暉夫

1. サルコイドーシスの肝病変

私は、1969年に多くの日本人研究者と共にチェコスロバキア、プラハでの国際サルコイドーシス（サ症）会議に出席した。サ症症例のうち腹腔鏡、肝生検で認めたサ症肝病変について報告した。主に肝機能正常なサ症50例中18例に腹腔鏡で肝表面に多数の小結節を認め、肝生検で主にグリソン鞘周囲に壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めた。胸部X線改善後に再度腹腔鏡、肝生検を実施して、5例中3例で肝病変の持続を認めた。当時、著名な肝臓病研究者でサ症例に肝生検で高頻度にサ症病変を認めたと報告していたロンドン大学Royal Free HospitalのSherlock教授から大変な評価をいただき、後日、彼女の研究室に招かれ教育用に代表的症例の腹腔鏡、肝生検のカラー写真を渡した。また彼女の夫で国際サ症会議理事長となったJamesが院長をしていたRoyal Northern Hospitalでの研究会で上記代表例を提示した。

1972年の東京での国際サ症会議では、腹腔鏡、肝生検で50例中37例にサ症肝病変を認め、軽度病変例の胸部X線経過は良好であったが、著明病変例では不良と報告した。

1991年の京都での国際サ症会議では、腹部CT、腹部超音波で肝に多発性のmassiveなlow density area病変を認めたサ症7例を報告した。GOT、GPT高値が5例、ALP高値が5例、血清ACE高値は全例で、肝生検陽性は全例であった。腹腔鏡を実施した6例で肝表面に多数の小結節を認め、2例ではステロイド治療後に腹部CT、腹腔鏡で著明改善を認めた。腹腔鏡、肝生検陽性のサ症203例中、肝機能障害は34%であり、サ症肝病変がある全国症例中、8例で門脈圧充進症を認めたが、肝硬変への進展例はなかった。

また、岩井和郎、武村民子と共同で検討したサ症剖検例（1984-1988年）97例中サ症病変で死亡した56例の死因を検討し、報告した。サ症心病変が89%と高頻度であった。1975年のNew Yorkでの国際サ症会議で致死的心サ症が日本人サ症剖検例で高頻度であることを報告して他国の研究者を驚かせた松井泰夫、岩井、立花らの発表と同じ結果であった。

1993年Los Angelesでの国際サ症会議（後日理事長となったSharmaが会長）では、腹腔鏡で肝表面に多数の黄白色斑点、大結節を認め、肝生検陽性で腹部CTで肝多発性space occupying lesion (SOL) を認めるサ症9例を報告した。血清ACE活性は全例高値で、血清GPTとALPが高値であったのは5例で、ステロイド治療後には3例で腹部CTでの肝多発性SOLは著明改善し、血清ACEおよび肝機能も正常化し、1例で軽度改善を認めた。3例では脾臓にも腹腔鏡で肝表面と同様の所見を認め、腹部CTでも肝と同

様の所見を認めた。2例でステロイド治療後には肝病変と同時に改善した。

1999年の熊本での国際サ症会議（安藤正幸会長）では、腹腔鏡と肝生検を実施したサ症71例について報告した。2～24年間経過を追及した52例で悪化は認めなかった。腹腔鏡で肝表面に多発性大結節を認め、腹部CTで多発性SOLを認めたが、ステロイド治療後著明改善を認めた症例を含め、腹腔鏡、肝生検陽性症例の経過を追及して、ステロイド治療後肝病変が消失した例と病変が持続した例について報告した。また合併症で、胃癌、肝細胞癌を含む3重癌、C型肝炎合併例はあったが、原発性胆汁性肝硬変の合併はなかったと報告した。

サ症剖検例の検討を岩井和郎に協力した時に、原発性胆汁性肝硬変（PBC）類似の病変を示すサ症剖検例を検討する機会があった。厚生省班会議で紹介し、PBC専門の立場から同時に検討した金沢大学病理の中沼安二教授は1979年に英文で報告した。最近では、PBCを合併したサ症の日本の症例報告がある。

2008年ギリシャ、アテネでの国際サ症会議では会議直前にサ症肺外病変のシンポジウムで、肝病変について追加講演を依頼され、主に上記内容を報告した。

また、最高齢91歳を含む80歳以上の高齢者サ症剖検例38例と40歳以下剖検例との比較検討で、91%が生前の診断がなく、サ症病変で死亡した死因は心病変が94.1%と高頻度であることを報告した。これを見た国際サ症会議の理事長Sharmaが多数例の高齢者剖検例に驚き、彼が編集していたCurrent Opinion Pulmonary Medicineに投稿を依頼され執筆した⁵⁾。

2. サルコイドーシスの肺外病変

昭和47年開始の厚生省サ症調査研究班、それ以後の関連研究班に研究参加し、私が責任者として心、中枢神経系、肝、脾、骨髄、胃、腸、食道、睪、胆嚢、腹腔内リンパ節、腎、筋肉、骨、関節、喉頭、甲状腺、副睾丸、乳腺などの肺外病変の集計（発見時年齢、サ症発見時か経過中出現かの発見時期、胸部線のstage）を実施した成績は「サルコイドーシスの全国臨床統計」のタイトルで1994年に日本臨牀に発表した⁴⁾。そこでは、肺外病変以外にも、合併症（悪性腫瘍、感染症、膠原病、肝疾患、他）、サルコイド反応（胃癌、肺癌、他の悪性腫瘍の局所リンパ節、あるいは原発腫瘍に接して出現）について全国集計も記載した。

1972年東京での国際サ症会議で、自験4例を含む12例の胃サ症病変を報告した。また、胃癌4例を含む悪性腫瘍8例でのサルコイド反応を報告した。

1986年アメリカ, Baltimoreでの国際サ症会議 (C. Johns 会長) で, 大森文夫, 他との共同研究として41例のサ症心病変について, タリウム心筋シンチ, 心臓超音波検査異常, 心電図の経過, ACE活性を報告した (Ann NY Acad Science. 1986; 465: 530-42)⁶⁾. 2002年スウェーデン, Stockholmでの国際サ症会議では, 同じ共同研究で, LVEFと予後, ステロイド治療を報告した. 2005年アメリカ, Denverでの国際サ症会議では, 中谷, 大森, 他と共同研究で, 心臓超音波検査でLVEF減少がサ症心病変の予後と相関し, 早期のステロイド治療が必要であり, FDG-PET検査がサ症心病変の早期発見, および経過追及に有用と報告した.

3. サルコイドーシスの予後とHLAの相関

1995年ロンドンでの国際サ症会議でHLA-DRB1*1201が良好なサ症経過と相関すると報告した. スウェーデンのBerlinはHLA-DR3は良好なサ症経過と相関することを報告した. 1997年ドイツEssenでの国際サ症会議 (Costabel 会長) で, HLA-DRB1*0803, HLA-DQB1*0601, およびHLA-DRB1*0803, HLA-DQB1*0601 haplotypeがサ症予後良好例に比較して, 予後不良例で有意に高頻度であることを報告した. スウェーデンやイギリスの研究者は, 討論で, 日本症例と同様に, サ症予後不良とHLA-DRB1, HLA-DQB1のhaplotypeが相関を示すと報告した. 結節性紅斑を示し経過良好なスウェーデン症例で認めるHLA-DR3は日本の経過良好症例では高頻度ではなく, チェコスロバキア, イタリアの報告でも同様であった. 2016年本学会総会で, 石原麻美は全国症例について, ゲノムワイドなサ症責任遺伝子解析を実施し, 新遺伝子を報告した. 今後, 臨床, 予後との関連の検討が期待される.

4. 血清ACE活性, 小児サ症

1981年パリでの国際サ症会議 (会長 Chretien) で上田

英之助との共同研究で, 2年以上血清ACE活性とサ症臨床経過を追及し, 血清ACEの著明高値がサ症経過不良と相関すると報告した. その時パリ大学Laennec Hospitalで腹腔鏡, 肝生検を実施し肝サ症病変を報告していたParienteと情報交換した. 1972年東京での国際サ症会議では, 小児サ症20例は, 大阪地区で主に集団検診で発見した中枢神経系サ症病変疑い例, 著明サ症眼病変例も含み経過良好と報告した.

以上, 国際サ症会議を中心に, 全国研究者との共同研究以外を述べたが, 私の多くの共同研究者, 研究協力者に感謝する. 今後, 日本人サ症研究者からの国際サ症会議での発表や活発な討論参加を強く希望する. 吾妻安良太会長の日本で開催する国際サ症会議も迫っている.

最後に, 本学会誌編集について, 私は四元秀毅編集委員長と共に, 常任編集委員として論文査読, 編集に従事した. またその後, 学会誌出版直前のゲラと全原稿の照合作業も実施した.

文献

- 1) 立花暉夫. 5 肝臓, 脾臓, 消化器. 安藤正幸, 四元秀毅 (監). 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 (編). サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 2006: 94-101.
- 2) 立花暉夫. サルコイドーシスの臓器病変: 診断と治療8) 消化器病変. 呼吸器科2007; 12: 447-53.
- 3) 立花暉夫. Q17肝, 消化器病変, 脾病変について. 杉山幸比古 (監), 山口哲生, 四十坊典晴 (編). 呼吸器内科医のためのサルコイドーシス診療ガイド. 南江堂; 2016: 101-2.
- 4) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. 日本臨牀1994; 52: 1508-15.
- 5) Tachibana T, Iwai K, Takemura T. Sarcoidosis in the aged: review and management. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 465-71.
- 6) Tachibana T, Ohmori F, Ueda E. Clinical study on cardiac sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci 1986; 465: 530-42.