鼻副鼻腔サルコイドーシス

横井 秀格

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Sinonasal sarcoidosis

Hidenori Yokoi

Department of Otolaryngology, Kyorin University School of Medicine

キーワード: サルコイドーシス, 鼻副鼻腔領域, 病因, 診断, 臨床像

Key words: sarcoidosis, sinonasal, pathogenesis, diagnosis, clinical images

はじめに

鼻副鼻腔は呼吸系の門戸として位置しており, 鼻腔は下気道へと向かう吸気加湿・加温作用, 吸気中に含まれる様々な微生物やアレルゲンを吸着しこれを粘液線毛運動によって除去する作用などさまざまな生理機能を司る。さらに鼻副鼻腔粘膜には, 外来刺激からの生体防御機能が存在し, それらはリゾチームやラクトフェリン分泌による非特異的生体防御機能と主に分泌型IgAによる特異的防御機能に分けられる¹⁾。鼻腔粘膜にて生体と外来抗原とが共存し, 分泌型IgAを中心とする粘膜免疫機構が存在し, そのバランスを保っている¹⁾。その上気道としての解剖学的位置と生体防御機能を有することから, 感染症疾患からの炎症や腫瘍性病変まで様々な病態を呈することが知られているが, その中には自己免疫疾患などいわゆる非感染性炎症疾患も含まれ, 遺伝的, 免疫学的および環境因子の影響が関与する病因, 病態が含まれる。

以前から抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) の中のPR3-ANCAの関与が大きい自己免疫疾患として多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の鼻粘膜への関与は良く知られている。また, 主にMPO-ANCAが関連

し, アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が先行する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の鼻粘膜への関与の報告もなされている^{2,3)}。さらに自己免疫関連疾患と考えられているIgG4関連疾患も, 鼻副鼻腔粘膜に認められてきている。興味深いことに近年本邦において有病率が上昇し, 難治性の病態であることから問題となっている好酸球性副鼻腔炎がEGPAに先行して発症することが知られているが, EGPAとIgG4関連疾患が併存したと示唆される症例報告⁴⁾や好酸球性副鼻腔炎の重症例においてポリープ中のIgG4陽性細胞が非好酸球性副鼻腔炎との比較にて有意に認めるとの報告⁵⁾も認める。このように鼻副鼻腔粘膜に発症する自己免疫疾患および自己免疫関連疾患は多彩となっており, overlapしている病態の存在も示唆される。

このような鼻副鼻腔粘膜の病態の中で, いまだ特発性と分類されるサルコイドーシスも稀ながら発症が報告されており, 診断や治療に難儀することもある。本稿では, サルコイドーシスの病態と鼻副鼻腔サルコイドーシスの臨床像について, 最近経験した症例を提示すると共に文献的な報告も含めて概説する。

症 例

31歳の男性。2～3年前からの鼻閉, 鼻出血 (間欠的), 鼻腔内の痂皮を主訴に当科を初診となる。既往として3年前から当院眼科にてブドウ膜炎にて精査加療中 (図1a), 胸部X-Pにて両側肺門部リンパ節腫脹を認めたため (図1b), 呼吸器内科にて内視鏡下気管支生検を施行する。病

2019年8月1日受稿
別冊請求先: 横井秀格
〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室
TEL: 0422-47-5511, FAX: 0422-42-5968
E-mail: h-yokoi@ks.kyorin-u.ac.jp

図1 a. 右眼角膜所見：虹彩後癒着（赤矢印）を呈するぶどう膜炎を認めた。b. 胸部X-P：両側肺門部リンパ節腫脹を認めた。c. 左下肢皮膚所見：散在性に皮膚結節を認めた。d. 両側鼻腔所見：感染を伴う鼻粘膜の炎症性所見および癒着を認めた。e. 冠状断CT（造影なし）：右に凸の鼻中隔湾曲症，両側篩骨洞および左上顎洞に軟部組織陰影を認めた。骨破壊は認めなかった。f. T&T オルファクトメーター：3度の嗅覚低下を認めた。g. 軸位断，冠状断MRI（T1，T2強調画像およびT1強調造影+像）：篩骨洞は，T1強調画像にて筋組織と等信号，T2強調画像にて高信号，T1強調造影+像にてheterogenousに造影効果を認めた。h. PET-CT：全身のリンパ節，唾液腺，肺，皮下，精巣および鞍上部～第三脳室底部等を集積を認めた。i. 矢状断MRI（T1強調造影+像）：頭蓋内（第三脳室内，赤矢印）に病変を認めた。

理組織診断にて非乾酪性類上皮肉芽腫の結果が得られたため，眼，肺のサルコイドーシスの診断となる（**図2a, b**）。ツベルクリン反応にて結核は否定されている。その後に皮膚結節部（**図1c**）の生検にて，皮膚サルコイドーシスの診断も追加された（**図2c**）。眼症状は，ステロイドとトロ

ピカミド・フェニレフリン塩酸塩の点眼にて落ち着いており，呼吸器症状はなく心サルコイドーシスも否定されたため，一時期未受診となっていたが，今回の鼻症状精査目的に耳鼻科を受診した。局所所見は両側鼻粘膜が感染を伴う炎症性変化を呈しており，両側にポリープ様病変を認めた

図2 a. ヘマトキシリン・エオジン染色－経気管支肺生検 (TBLB)。b. ヘマトキシリン・エオジン染色－超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA)。c. ヘマトキシリン・エオジン染色－皮膚生検。d. ヘマトキシリン・エオジン染色－左鼻腔ポリープ様病変生検。黒矢印：非乾酪性類上皮肉芽腫，白矢印：ランゲハンス巨細胞。

(図1d)。単純CTにて両側篩骨および左側上顎洞に軟部組織陰影を呈し(図1e)，嗅覚検査にて嗅覚低下を認めた(図1f)。MRIにてT1, T2強調像より慢性副鼻腔炎を疑ったが，篩骨部はheterogenousに造影効果を認めた(図1g)。精査目的に鼻腔ポリープ生検を施行し，病理組織学的に鼻副鼻腔サルコイドーシスの診断が得られた(図2d)。血清学的検査所見は，ACE：39 U/L，sIL-2：3258 U/mL，KL-6：523 U/mL，好酸球比率：11.3%であった。全身精査のためのPET-CTにて全身のリンパ節，唾液腺，肺，皮下，精巣および鞍上部～第三脳室底部等に集積を認め(図1h)，頭部MRIを施行にて頭蓋内(図1i)にもサルコイドーシス病変が疑われたため(図1g)，PSL 30 mg/日から内服開始した。

サルコイドーシス

診断における歴史

サルコイドーシスは，全身の様々な器官(主に肺，皮膚，眼およびリンパ系)における非壊死性肉芽腫の形成を特徴とし，免疫学的に未だ同定されていない何らかの抗原物質に誘導された過敏性免疫反応と考えられている^{6,7)}。これまでに遺伝的感受性と環境要因が疾患の進行に関与するという研究が多数を占めている^{8,9)}。この病態の原点は，ノルウェーの皮膚科医 Caesar Boeck が，皮膚病理組織像から簡潔で明確に定義された「大きく淡い核を有する上皮様細

胞と巨細胞の存在を特徴とするもの」を報告し，これが肉腫に相似ることから「皮膚の多発性良性サルコイド」と呼称したことに始まる¹⁰⁾。

疫学

サルコイドーシスの発症は，すべての人種および民族の幅広い年齢層で認められるが，通常の発症率は50歳前で多く20～39歳でピークに達する¹¹⁾。サルコイドーシスの年間発生率が最も高いのは，北欧諸国であり(10万人あたり5～40人)¹²⁾であり，本邦においては年間発生率が10万人あたり1～2人と少なく¹²⁾，30歳代でピークに達する。黒人系アメリカ人の年間発生率は白人系アメリカ人の約3倍である(10万人当たり35.5人)¹¹⁾。サルコイドーシス患者全体の約10～30%が頭頸部症状を呈する^{13,14)}が，副鼻腔サルコイドーシスの頻度に関しては，稀であるために報告は多くなく，発生率は0.7～6.0%と推定されている¹⁵⁻¹⁸⁾。女性におけるサルコイドーシスの発症率の高さは，人種および民族間で一致している⁷⁾。

病因

サルコイドーシスの臨床的多様性に関するデータは，微生物抗原の病原体関連分子パターンが炎症を引き起こすか，助長することが多いことを示唆している。サルコイドーシスが感染性疾患という明らかな証拠は何も示されていないが，死滅，若しくは部分的に分解されたマイコ

バクテリアの病原体関連分子パターンに対する過敏性免疫反応と考えられている。他の有機物および無機物もまたサルコイドーシスを誘発することが示唆されており¹⁹⁾、病原体関連分子パターンはToll様レセプター2と9、C型レクチンやNOD様レセプターなどパターン認識受容体を誘発する^{20,21)}。マイコバクテリアとプロピオニバクテリウム属は内膜での高い脂質量が抗酸性を維持し、それらのglycolipoproteinsの大半もさほど可溶性が高くなく抗分解性である為に、マクロファージの食胞に常在する⁷⁾。健常者から採取された組織と比較してサルコイドーシス患者から採取された組織はマイコバクテリア病原体関連分子パターンが、頻回に検出されたとの報告も多数なされている⁷⁾。また、プロピオニバクテリウム属(DNAを含む)からの生成物はサルコイドーシス患者にかなり高い確率で見られ、多くの患者はプロピオニバクテリウム属由来抗原に対して特有のT細胞反応を示した²²⁾。

微生物誘起性宿主応答は、非分解性抗原の凝集と持続性および肉芽腫構造の病巣形成を促進する²³⁾。この形成は、マクロファージとT細胞間の緊密な相互作用による過敏性免疫反応を通してサルコイド病変を引き起こす²⁴⁾。

炎症のメカニズム

健常ドナーから採取された肺胞マクロファージは、エフェクターT細胞反応を抑圧する一方で、サルコイドーシス患者から採取された肺胞マクロファージは優れた抗原提示能力を持っている。この増加した免疫反応は、MHC-2分子と共刺激性分子(CD86, CD80, ICAMとCD40等)の発現増強と機能に起因する²⁴⁾。急性サルコイドーシスにおいては、CD14陽性マクロファージ数は増加しており、末梢血単球由来細胞が流入し、in situで増殖することが示唆されている²⁴⁾。特にサルコイドーシス患者から採取された肺胞マクロファージは、異なったパターン認識レセプター・リガンドに対して反応性が亢進しており²⁵⁾、TLR4に刺激されるとTNF α 反応が増強される²⁶⁾。

サルコイド徴候が現れた器官においてもCXCR3陽性Th1細胞の流入があり、肺でのCXCL10などCXCR3ケモカインの産生増加によって引き起こされたことに因るのである²⁷⁾。In situ Tリンパ球の活性化はインターフェロン- γ 、TNF α とIL-2の産生を誘発し、結果としてTh1免疫反応を引き起こすことになる²⁴⁾。さらに、活性化したマクロファージと樹状細胞はT細胞反応をTh1分化の方へ転換させ、逆にTh1サイトカインは抗原提示マクロファージを活性化させる。サルコイドーシスにおいて、Treg数が少ないことは報告されているが、Th1免疫反応は、例えば調節性T細胞(Treg)による免疫学的ネガティブフィードバックのシグナル欠如のために顕著に増大する^{28,29)}。

肉芽腫形成

非壊死性の類上皮細胞に富む肉芽腫は原因物質のレム

ナントを捕捉した結果であり、それは更には分解不可能であると考えられる。何故サルコイドーシスが一部の患者では自然に寛解して、他の患者で進行するのかはまだ十分明らかになっていない。進行性疾患においては、抗原は常在することが想定されており、慢性免疫反応を誘発することになる^{23,24)}。しかしながら、自然寛解患者において、免疫抑制サイトカインTGF β の放出増加が認められており³⁰⁾、TNF α のような過敏性炎症誘発性サイトカインを抑制するためにモノクローナル抗体でサイトカイン・ネットワークを操作する治療法が支持されている³¹⁾。

遺伝

上述した免疫学的事象は、素因となる遺伝的背景に因り、特定のMHC-2対立遺伝子は臨床経過の判定を可能にする。即ち、HLADRB1*03は自然寛解に収束させ、また、HLA-DRB1*14もしくはHLA-DRB1*15は慢性化しやすくする³²⁾。さらにMHC-2遺伝子に関する幾つかの研究にて、サルコイドーシスの易罹患性、表現型や予後と遺伝子変異の間に有意な相関があることが明らかになった。免疫細胞の活性化は、幾つかのステージで共刺激のメカニズムとサイトカイン・ネットワークによって制御されるが、候補遺伝子相関の研究により、ある程度の遺伝子座が特定されている。興味深いことに、大半の変異遺伝子(例えば、Toll様レセプター³³⁾、MHC-2トランス活性化因子³⁴⁾、その他)は免疫反応の制御に関与しているが、それら多くの研究は、今後の再現性の確認が必要とされている。

ゲノム全体での相関研究にて、サルコイドーシス感受性を増加させる以前には疑われていなかった遺伝子座(BTNL2³⁵⁾、ANXA11³⁶⁾など)が同定された。これらの遺伝子は関連の基礎となるメカニズムは明らかではないが、BTNL2は共刺激分子として機能する可能性があることが報告された³⁷⁾。これらの所見は、サルコイドーシスが多くの変異遺伝子からなる遺伝的リスクプロファイルと関連していることを示している。既知の感受性遺伝子はそれぞれ、サルコイドーシスのリスクを高め、これらの遺伝子を組み合わせると疾患の素因となる。トランスクリプトーム解析やmiRNA解析などの新しいアプローチを使用して、臨床的有用性の特定の特徴を特定する必要がある⁷⁾。

診断

サルコイドーシスの診断は、本邦においては2015年に診断基準と診断の手引きが公表されており、組織診断群と臨床診断群に分けた基準に従って診断する³⁸⁾。図3に特徴的な検査所見と共に示し、図4に重症度分類を示す³⁸⁾。

サルコイドーシスによる主な死因は心臓、呼吸器、神経、または肝臓による全身性の関与にあるため、全身疾患の有無をしっかりと除外されなければならない³⁹⁾。全身性サルコイドーシスの一般的な非特異的症状は、疲労、体重減少、発熱、咯血、息切れ、またはその他の肺症状である⁴⁰⁾。胸

【組織診断群】

全身のいずれかの臓器で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、既知の原因の肉芽腫および局所サルコイド反応を除外できているもの。
ただし、特徴的な検査所見および全身の臓器病変を十分検討することが必要である。

【臨床診断群】

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見を認め、かつ、特徴的な検査所見の5項目中2項目以上が陽性のもの。

特徴的な検査所見

- 1) 両側肺門リンパ節腫脹
 - 2) 血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値または血清リゾチーム値高値
 - 3) 血清可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R) 高値
 - 4) Gallium-67 citrateシンチグラムまたはfluorine-18 fluorodeoxyglucose PETにおける著明な集積所見
 - 5) 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8比が3.5を超える上昇
- 特徴的な検査所見5項目中2項目以上陽性の場合に陽性とする。

図3 サルコイドーシスの組織診断と臨床診断および特徴的な検査所見 (文献38より転載)

【サルコイドーシスの重症度分類】

罹患臓器数、治療の必要性の有無 (全身ステロイド治療, 全身免疫抑制剤治療), サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度の3項目によりスコア化し, 判定する。

重症度分類

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 罹患臓器数

1または2臓器病変	1点
3臓器病変以上または心臓病変合併	2点

2. 治療の必要性の有無 (全身ステロイド治療, 免疫抑制剤治療)

治療なし	0点
必要性はあるが治療なし	1点
治療あり	2点

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0点
身体障害1級または2級	1点
身体障害3級または4級	2点

合計スコアによる判定**1. 2. 3. のスコアの合計点**

1点	→	重症度	I
2点	→	重症度	II
3点	→	重症度	III
4点	→	重症度	IV

重症度IIIとIVを助成対象とする。

図4 サルコイドーシスの重症度分類 (文献38より転載)

部X線またはCTは、サルコイドーシス関連の潜在的な所見である縦隔リンパ節の拡大または瘢痕について肺組織を検査するために施行される^{41,42)}。さらに、肺機能検査および気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査は、CD4/CD8比が3.5 (感度53%, 特異性94%) より高いかどうかは有用な検査所見である⁴²⁾。この疾患の診断およびモニタリングのた

めの血清学的特異マーカーはないが、全身性サルコイドーシス患者における活性マーカーとしてアンジオテンシン変換酵素 (ACE), 血清リゾチーム値 (保険適応外である) および血清可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2) が使用される³⁹⁾。さらに気管支の超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) は縦隔部および門部リンパ節腫脹の診断に非

感染性疾患: 結核, 梅毒, 放線菌症, 鼻硬化症,
真菌症 (e.g., aspergillosis), ハンセン病(稀)

自己免疫疾患: GPA, EGPA, ペーチェット病

Idiopathic: サルコイドーシス

Secondary granulomas: 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス

図5 鼻粘膜に肉芽腫症を認める鑑別診断 (文献51より転載)

常に効果的であり、縦隔鏡検査の必要性を87%も省くことが出来る⁴³⁾。PET-CTは、血清学的炎症活性がなく、不明な持続性の機能障害性徴候のある患者に対して、全身の正確な炎症活性部位の臨床評価⁴⁴⁾が可能となる。しかしながらサルコイドーシスに特異的ではない。

副鼻腔サルコイドーシスはまれであり、急性または慢性副鼻腔炎の典型的な徴候に相似するその非特異的症状(鼻炎、頭痛、慢性炎症性鼻副鼻腔炎、鼻出血、嗅覚障害、顔面痛、痙攣付着または鼻閉等)のため、正確な診断をつけることは困難なことが多い⁴⁵⁻⁴⁷⁾。CTによる鼻副鼻腔粘膜肥厚所見は、副鼻腔サルコイドーシスには非特異的であり、サルコイドーシスと副鼻腔感染症を区別するには適さない。MRIによるintensityの違いを考慮しても同様である⁴⁸⁾。一般的に従来の治療法に対して治療効果が悪いことから疑いが生じ、精査をすすめることが多い⁴⁹⁾。局所の診断において肉芽腫性病変の場合は、結核、ウェゲナー肉芽腫症、真菌感染症(例、アスペルギルス症および放線菌症)、EGPA、梅毒、またはハンセン病などの疾患を除外するために生検が必須となる(図5)^{15,50)}。生検が不可能な場合は、他の検査と共に除外診断を行う。

病理組織学的検査では、典型的なLanghans巨細胞と類上皮細胞を伴う肉芽腫性病変が明らかとなっている⁴⁰⁾。通常、肺および肺外のサルコイドーシスにおいては、副鼻腔病変のある患者にて鼻副鼻腔粘膜生検を施行し診断されるが、副鼻腔領域での孤立した病変はまれである⁵¹⁾。

最近ドイツの2つの大学病院にて、2003年から2016年の間に生検で確認された13人の副鼻腔サルコイドーシス患者の臨床経過が報告された⁵¹⁾。一例を除いて、鼻腔におけるサルコイドーシスの局在は、篩骨細胞および上顎洞に限定されていた⁵¹⁾。副鼻腔サルコイドーシスの診断は、外科的検査および治療前に耳鼻咽喉科医によって疑われていなかった。しかし、15.38%(n=2)の患者にて肺にサルコイドーシスの発現を認めていたが、このことはサルコイドーシスの一次診断が残りの全症例において耳鼻科医から施行されたことを意味する(84.62%, n=11)⁵¹⁾。平均診断遅延は262±195日(中央値339日)であった⁵¹⁾。新たに診断された患者の中で6人(54.55%)にさらなる検査を施行し、4人(36.36%)から肺病変が検出されたため、経口ス

テロイドによる初期治療を受けた⁵¹⁾。この検討にて、臨床検査中にサルコイドーシスを疑う証拠が得られず、2名の肺サルコイドーシスが以前に診断されていたケースでさえ、術前診断はサルコイドーシスではなく慢性副鼻腔炎であった。これは、耳鼻咽喉科医が鼻副鼻腔のサルコイドーシスと一般的な急性または慢性副鼻腔炎とを区別することが困難であることを意味する⁵¹⁾。

標準的な診断手順はなく明確なガイドラインも存在しないが、副鼻腔サルコイドーシスの診断のためのゴールドスタンダードは、鼻副鼻腔粘膜の生検による類上皮細胞肉芽腫の組織学的証拠を示すことである¹⁷⁾。鼻内に疑わしい病変がある場合は局所麻酔で生検を施行可能であり、より大きな組織片を得るためや局所麻酔下にての生検が困難な際は、全身麻酔下の生検の施行を躊躇するべきではない。肉芽腫性病変が疑われる場合のサルコイドーシスの認識を高めることは、副鼻腔サルコイドーシスの検出率を改善することになる。

治療

サルコイドーシスの治療は経過観察となることも多く、全身疾患(肺、心臓、肝臓、中枢神経など)を認め症状を呈している際に、それら全身の炎症を抑える治療を施行することが一般的である⁵²⁾。多系統疾患が除外された後に疾患が鼻副鼻腔に限定される場合は、局所点鼻ステロイド剤、うっ血除去薬、および定期的な抗生物質投与を推奨する報告もある^{40,47)}。鼻副鼻腔粘膜に病変を認めた際は、内視鏡下副鼻腔手術を施行し、一度病的粘膜の可及的な除去を行うことも低侵襲にて推奨される。また、いずれにしても点鼻ステロイド剤の使用は効果があり有用である。重篤な症例または全身症状のある患者における第一選択療法は経口全身ステロイドであり(プレドニン30mgから症状をみながら漸減していくのが一般的であるが、長期になった際の副作用に注意を要する)、非常に効果的であり重要な臓器が関与するときに特に必須となる^{40,53)}。提示症例は、PET-CTにて多臓器のサルコイドーシスであることが疑われ、頭蓋内病変も認めたためにPSLの30mg/日内服が開始となったが、鼻副鼻腔病変を含め全身的に所見や血清学的検査所見の改善を認めてきている。局所用または全身用ステロイドが有効でない場合やその使用が禁忌となる場合には、第二選択として細胞傷害性および免疫調節剤を検討されることもある⁵⁴⁾。第三選択は、抗TNFα療法(例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、およびゴリムマブ)であり、多くの難治性患者にも有効であることが証明されているが、反応しない人も残存する^{31,55)}。サルコイドーシスは自然治癒することも少なくはないが、長期の経過観察になった際に稀ではあるが悪性リンパ腫を併発することがあり(sarcoidosis-lymphoma syndrome)注意を要する⁵⁶⁾。

最 後 に

サルコイドーシスには多くの症状があり、その予後は予測が困難であり、さらにその進行および重症度は症例ごとに大きく異なる。これらの課題に対処し、生活の質の低下や治療の潜在的な悪影響を防ぐために、個別化された集学的なアプローチが必要になる。鼻副鼻腔サルコイドーシスは、稀であり診断が困難なことは上述したとおりであるが、サルコイドーシスに限らず鼻副鼻腔粘膜疾患は腫瘍性病変も含め多彩であるために、治療経過の中で積極的な生検の施行は有用であると考ええる。

今後、さらなるサルコイドーシス発症の原因および関連バイオマーカーの解明、信頼できるエンドポイント、および新しい有効な治療法の発見が必要であるが、本学会の研究により近い将来に伸展があることを望む次第である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 黒野祐一. 鼻粘膜の免疫生理と病態. 日薬理誌 2002; 120(1): 7–12.
- Bacciu A, Bacciu S, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(5): 503–9.
- 中丸裕爾. 耳鼻咽喉科における好酸球性多発血管炎性肉芽腫. 耳鼻免疫アレルギー 2015; 33(3): 205–7.
- 秋山貢佐, 米崎雅史, 他. 興味深い臨床像を呈した好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) 症例—EGPA—. 日耳鼻 2017; 120(2): 123–30.
- Koyama T, Kariya S, et al. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2019; 68(2): 216–24.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. Medical progress Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2153–65.
- Valeyre D, Prasse A, et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014; 383(9923): 1155–67.
- Newman LS, Rose CS, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 1324–30.
- Müller-Quernheim J, Schurmann M, et al. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008; 29: 391–414.
- Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis.* 1899; 17: 543–50.
- Rybicki BA, Major M, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 234–41.
- Pietinalho A, Hiraga Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995; 12: 61–7.
- Hofauer B, Chaker A, et al. Manifestationen von Autoimmunerkrankungen in der HNO-Heilkunde. *HNO.* 2017; 65(8): 695–708.
- Badhey AK, Kadakia S, et al. Sarcoidosis of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2015; 9(2): 260–8.
- Aubart FC, Ouayoun M, et al. Sinonasal involvement in sarcoidosis. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85(6): 365–71.
- Baughman RP, Lower EE, et al. Upper airway: sarcoidosis of the upper respiratory tract (SURT). *Thorax.* 2010; 65(2): 181–6.
- Colden D, Busaba NY. Sarcoidosis presenting as recurrent nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123(4): 519–21.
- Iwai K, Tachibana T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 2017; 43(7–8): 372–6.
- Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008; 29: 365–77.
- Bafica A, Scanga CA, et al. TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med.* 2005; 202: 1715–24.
- Kalis C, Gumenscheimer M, et al. Requirement for TLR9 in the immunomodulatory activity of *Propionibacterium acnes*. *J Immunol.* 2005; 174: 4295–300.
- Ishige I, Usui Y, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet.* 1999; 354: 120–3.
- Chen ES, Song Z, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 360–73.
- Zissel G, Prasse A, et al. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 390–403.
- Rastogi R, Du W, et al. Dysregulation of p38 and MKP-1 in response to NOD1/TLR4 stimulation in sarcoid bronchoalveolar cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 500–10.
- Wiken M, Grunewald J, et al. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J Clin Immunol.* 2009; 29: 78–89.
- Pignatti P, Brunetti G, et al. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 310–7.
- Miyara M, Amoura Z, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med.* 2006; 203: 359–70.
- Prasse A, Zissel G, et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 540–8.
- Zissel G, Homolka J, et al. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 713–9.
- Baughman RP, Drent M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 795–802.
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1601–5.
- Veltkamp M, van Moersel CH, et al. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2012; 79: 25–32.
- Grunewald J, Idali F, et al. Major histocompatibility complex class II transactivator gene polymorphism: associations with Lofgren's syndrome. *Tissue Antigens.* 2010; 76: 96–101.
- Valentonyte R, Hampe J, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet.* 2005; 37: 357–64.

- 36) Hofmann S, Franke A, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet.* 2008; 40: 1103–6.
- 37) Nguyen T, Liu XK, Zhang Y, Dong C. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. *J Immunol.* 2006; 176: 7354–60.
- 38) 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. *日サ会誌* 2015; 35: 3–8.
- 39) Baughman RP, Winget DB, et al. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis.* 1997; 14(2): 154–8.
- 40) Krespi YP, Kuriloff DB, et al. Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 112(2): 221–7.
- 41) Al-Kofahi K, Korsten P, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 1623–34.
- 42) Aleksonienė R, Zeleckienė I, et al. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and bronchoalveolar lavage fluid cells in newly diagnosed sarcoidosis. *J Thorac Dis.* 2017; 9(1): 88–95.
- 43) Navani N, Lawrence DR, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 255–60.
- 44) Mostard RL, Voo S, et al. Inflammatory activity assessment by F¹⁸ FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med.* 2011; 105: 1917–24.
- 45) Badhey AK, Kadakia S, et al. Sarcoidosis of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2015; 9(2): 260–8.
- 46) Kirsten A-M, Watz H, et al. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses—a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC Pulm Med.* 2013; 13(1): 59.
- 47) Marks SC, Goodman RS. Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118(6): 856–8.
- 48) Mrowka-Kata K, Kata D, et al. Sarcoidosis and its otolaryngological implications. *Eur Arch Oto-Rhino Laryngology.* 2010; 267(10): 1507–14.
- 49) Braun JJ, Gentine A, et al. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope.* 2004; 114(11): 1960–3.
- 50) deShazo RD, O'Brien MM, et al. Diagnostic criteria for sarcoidosis of the sinuses. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 1): 789–95.
- 51) Send T, Tuleta I, et al. Sarcoidosis of the paranasal sinuses. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 76: 1969–74.
- 52) Baughman RP, Lower EE. Who dies from sarcoidosis and why? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(11): 1446–7.
- 53) Aloulah M, Manes RP, et al. Sinonasal manifestations of sarcoidosis: a single institution experience with 38 cases. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3(7): 567–72.
- 54) Pizarro C, Skowasch D, et al. Current therapeutic approaches to sarcoidosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017; 142(1): 17–23.
- 55) Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest.* 2002; 121(1): 32–9.
- 56) Brandy-García AM, Caminal-Montero L, et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Reumatol Clin.* 2016; 12(6): 339–41.