サルコイドーシスにおける診断, 免疫反応の解析, 転帰, 臨床病型の解析

四十坊典晴

【要旨】

サルコイドーシスの臨床経過はきわめて多様な幅がある。診断時においても眼病変のみで診断に難渋する場合もある。豊富な症例を有するJR札幌病院の症例を中心に本症の1. 診断, 2. 免疫反応の解析, 3. 転帰, 臨床病型の解析を行った。516例の組織診断群を用い, 各種検査所見(血清ACE, 血清リゾチーム, 血清免疫グロブリンG, ツベルクリン反応, 気管支肺胞洗浄(BAL)検査, ガリウム・シンチグラフィー)を診断時に行い, 胸部X線病期ごとの異常の陽性率を解析した。肺局所の免疫応答に関してBAL液細胞を用い, Th1反応におけるInterleukin-12(IL-12)とIL-18の重要性および転帰におけるClara cell 10-kDa蛋白質の重要性に関して検討を行った。臨床型に関して多施設共同研究(JR札幌病院, JR東京総合病院, 日本赤十字社医療センターと京都大学)として, 5年以上経過観察したサルコイドーシス症例を臨床型の判定に関するWASOG作業部会における取り決めに基づき分類し, 検討した。

[日サ会誌 2010; 30: 5-8]

キーワード: サルコイドーシス, 診断, インターロインキン-18, クララ細胞(CC10)蛋白質, 転帰

Diagnosis and Analysis of Immunological Response and Outcome According to Clinical Phenotypes in Sarcoidosis

Noriharu Shijubo

Keywords: sarcoidosis, diagnosis, interleukin-18, Clara cell 10-kDa protein, outcome

はじめに

サルコイドーシスの臨床経過はきわめて多様な幅がある。日本においては診断時に眼病変のみで胸郭内病変を認めない症例も多く存在し, 診断に苦慮する場合が多い^{1, 2)}。自然経過としては多くは発症発見から2年以内に自然に寛解するが, 一方では, 数年にわたって慢性化していき, この中から治療が必要な場合がでてくる。臨床経過に基づいて本症は慢性型とか急性型とかに判定されるわけである。従来は発症発見から2年以内に治療薬としての副腎皮質ステロイドホルモン薬(ステロイド)を減量し, 中止できるかどうかを判定基準にしてきたが, 減量中止した症例から再発がみ

られる率も40%程度と報告されている。さらに, 欧米の報告でも, 重症度には人種差があり, 経口ステロイドの治療導入率もかなり幅が見られる。日本においては肺病変が欧米に比べ重症化しにくいとされてきたが, 長期観察の報告は少なく, 肺病変の重症化, 難治化に関しては不明な点が多く残されている。著者は豊富なJR札幌病院(旧札幌鉄道病院)の症例を中心に本症の臨床的, 基礎的解析を行ってきた。今回はその内容を1. 診断基準の検討, 2. 免疫反応の解析, 3. 転帰, 臨床病型の解析(多施設共同研究)に分けて報告する。

JR札幌病院呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, JR Sapporo Hospital

著者連絡先: 四十坊典晴(しじゅうぼう のりはる)
〒060-0033 札幌市中央区北3条東1丁目
JR札幌病院呼吸器内科
E-mail: n-sijubo@jrhokkaido.co.jp

I. 診断基準の検討

診断に関して、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス516例（病期0, 150例；病期1, 256例；病期2, 86例；病期3, 24例）を用いて、各種検査所見（血清ACE, 血清リゾチーム, 血清免疫グロブリンG (IgG), ツベルクリン反応（ツ反）, 気管支肺胞洗浄（BAL）検査, ガリウム・シンチグラフィ）を診断時に行い、異常の陽性率を解析した²⁾。非喫煙者が232例で喫煙者が284例であった。眼病変は516例中375例（72.7%）に認められ、病期0では137例（91.3%）、病期1では174例（68.0%）、病期2では53例（61.6%）、病期3では11例（45.8%）であった。当院で採用している検査値の正常範囲に関しては血清ACEでは14.1~23.7 U/mL 37℃（以下37℃を省略）で、血清リゾチームでは4.2~11.5 μ g/mLで血清IgGでは870~1,700 mg/dLであり、それぞれのカットオフ値を23.7 U/mL, 11.5 μ g/mL, 1,700 mg/dLとした。ツ反は長径が9 mm以下の場合にサルコイドーシスに合致した所見とし、陽性とした。BAL所見はリンパ球比率とCD4/CD8比に関し、解析を行った。喫煙者284例中6例でリンパ球比率が低くCD4/CD8比は解析できなかった。CD4/CD8比の陽性率の検討では解析できなかった症例は陰性とした。ガリウムシンチは縦隔および肺野への集積の有無を検討した。

516例の血清ACE, 血清リゾチーム, 血清IgGの平均値は24.9 U/mL, 13.3 μ g/mL, 1,380 mg/dLであり、全体の陽性率はそれぞれ49.8%, 51.7%, 13.8%であった。血清ACEと血清リゾチームに比較し、血清IgGの陽性率は極めて低かった。病期0では血清ACEと血清リゾチームの平均値は20.2 U/mLと9.7 μ g/mLであり、陽性率はそれぞれ30.0%と24.0%であり、他の病期に比較し、陽性率が有意に低かった。病期3期の血清ACEの平均は23.7 U/mLで陽性率は37.5%で病期1と病期2に比較し有意に低値であった。

516例のサルコイドーシス患者のツ反の陰性は69.2%に認められ、病期0, 病期1, 病期2, 病期3ではそれぞれ64.0%, 68.8%, 77.4%, 87.5%であり、年齢10歳ごとの解析でもほとんど差は認められなかった。

BAL所見は非喫煙者と喫煙者に分け、解析を行った。非喫煙者232例のリンパ球比率とCD4/CD8比の平均は44.0%と6.02で、喫煙者284例のリンパ球比率と278例のCD4/CD8比の平均は20.2%と4.95であり、非喫煙者は喫煙者に比較し、リンパ球比率と

CD4/CD8比は有意に高値であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群のリンパ球比率はそれぞれ36.8%, 47.2%, 51.0%, 47.1%であり、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群のCD4/CD8比の平均はそれぞれ4.77, 7.24, 5.88, 4.40であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群のリンパ球比率はそれぞれ16.3%, 22.0%, 20.7%, 17.1%であり、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群のCD4/CD8比の平均はそれぞれ5.29, 4.93, 4.76, 4.31であった。

非喫煙者ではカットオフ値を30%にした場合に全体では76.7%が陽性であり、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群のリンパ球比率の陽性率はそれぞれ65.1%, 80.6%, 96.6%, 75.0%であった。喫煙者ではカットオフ値を10%にした場合に全体では75.3%が陽性であり、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群のリンパ球比率の陽性率はそれぞれ70.1%, 75.7%, 84.4%, 58.3%であった。リンパ球比率のカットオフ値は非喫煙者では30%, 喫煙者では10%が妥当と考えられ、その場合では全体では76.0%が陽性で、病期0, 病期1, 病期2, 病期3ではそれぞれ67.3%, 77.7%, 88.4%, 66.7%が陽性であった。

CD4/CD8比のカットオフ値は従来から報告されている3.5で解析を行った。喫煙者では63.4%が陽性で、喫煙者では55.6%が陽性であり、全体では59.1%が陽性であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群のCD4/CD8比の陽性率はそれぞれ44.6%, 75.9%, 75.9%, 50.0%で、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群のCD4/CD8比の陽性率はそれぞれ55.2%, 58.1%, 56.1%, 25.0%であり、全体では病期0, 病期1, 病期2, 病期3でそれぞれ49.7%, 65.6%, 62.8%, 37.5%が陽性であった。

リンパ球比率とCD4/CD8比がともに陽性である割合は非喫煙者では54.3%で、喫煙者では47.5%であり、全体では50.6%が陽性であった。病期0, 病期1, 病期2, 病期3の非喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比がともに陽性である割合はそれぞれ38.6%, 62.0%, 75.9%, 41.6%で、病期0, 病期1, 病期2, 病期3の喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比が陽性の割合はそれぞれ44.8%, 50.0%, 49.1%, 25.0%であり、全体では病期0, 病期1, 病期2, 病期3でそれぞれ41.3%, 55.1%, 58.1%, 33.3%が陽性であった。

リンパ球比率とCD4/CD8比の少なくとも1つが陽性である割合は非喫煙者では88.8%で、喫煙者では

83.8%であり、全体では86.0%が陽性であった。病期0、病期1、病期2、病期3の非喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比が少なくとも1つが陽性である割合はそれぞれ78.3%、94.4%、96.6%、91.7%で、病期0、病期1、病期2、病期3の喫煙者群でリンパ球比率とCD4/CD8比の少なくとも1つが陽性の割合はそれぞれ80.6%、84.5%、91.2%、58.3%であり、全体では病期0、病期1、病期2、病期3で79.3%、88.7%、93.0%、75.0%が陽性であった。どちらか1つが陽性である場合にBAL検査陽性として検討を行った。

ガリウム・シンチグラフィーでの縦隔リンパ節への集積亢進が認められた割合は80.2%であり、肺野への集積亢進が認められた割合は12.0%であり、少なくともどちらか一方に集積亢進が認められる割合は82.2%であった。病期0、病期1、病期2、病期3で縦隔リンパ節への集積亢進が認められた割合はそれぞれ55.3%、94.9%、91.9%、37.5%であり、病期0、病期1、病期2、病期3で肺野への集積亢進が認められた割合はそれぞれ2.7%、6.6%、36.0%、41.7%であった。病期0、病期1、病期2、病期3で少なくともどちらか一方に集積亢進が認められる割合はそれぞれ56.7%、95.7%、92.9%、62.5%であった。少なくともどちらか1つに集積亢進が認められる場合にガリウム・シンチグラフィー検査陽性として検討を行った。

6つの検査項目についてサルコイドーシスに合致し、陽性とした検査所見があった場合にはスコアを1とし、合致しない場合には0として解析を行った。516例でのスコアの平均は3.53であり、病期0、病期1、病期2、病期3ではそれぞれ平均は2.67、3.81、4.22、3.42であった。病期0では各種検査の合計スコア値が極めて低かった。

II. 免疫反応の解析

サルコイドーシスにおいて、肺局所病変を反映すると考えられるBAL液細胞を用いて種々と検討を加えた。炎症性サイトカインであるinterferon- γ (IFN- γ)やtumor necrosis factor- α により誘導させる接着分子intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)が病変局所のリンパ球上で発現が亢進し、可溶性ICAM-1がサルコイドーシスにおいて血中およびBAL液中で増加していることを明らかにした^{3,4)}。

サルコイドーシスのBAL液細胞ではTh1細胞由来サイトカインであるinterleukin-2 (IL-2)とIFN- γ mRNAが健常者と比較して、有意に増加し、IL-4

mRNAに変化がないことを明らかにした⁵⁾。また、IFN- γ 産生誘導に重要なサイトカインであるIL-12 mRNA発現を認めた場合には認めなかった症例に比較して有意にIFN- γ mRNAが増加していた。また、IFN- γ 産生誘導因子としてクローニングされたIL-18に関して臨床的意義を検討し、サルコイドーシスにおいて血中IL-18は有意に増加し、また、BAL液中IL-18も有意に増加することを明らかにした⁶⁾。さらに、BAL液中でIL-12p40が増加し、BAL液細胞をLPSで刺激すると有意にIFN- γ 、IL-12p70、IL-18が増加することを明らかにし、サルコイドーシスBAL液細胞をIL-12とIL-18で共刺激することにより著しいIFN- γ 産生亢進が生じ、LPS刺激した場合にはIL-12およびIL-18中和抗体でIFN- γ 産生は約70%抑制されることを示した⁷⁾。サルコイドーシス症例においてIL-12p40が増加すること⁸⁾、Th1反応制御における免疫調節剤の有用性も検討した⁹⁾。血中サルコイドーシスの病変局所でTh1反応が亢進していることを明らかにした。

Clara cell 10-kDa 蛋白質 (以下CC10) は細気管支領域の無線毛上皮細胞 (Clara細胞) より主に産生分泌される蛋白質であり、抗炎症蛋白として機能する¹⁰⁾。サルコイドーシスのBAL液中CC10値は健常者とは有意差を認めないが、サルコイドーシスの血中CC10値が有意に高値になることを明らかにし、さらに、予後良好群において予後不良群と比較し、血中およびBAL液中で有意に高値であることを明らかにした¹¹⁾。CC10遺伝子多型G38Aに関して予後因子である可能性を検討した¹²⁾。38Aアレルがサルコイドーシスで健常者に比較し有意に多く、さらに増悪群において38Aアレルの増加を認め、サルコイドーシスにおいてA/A群でG/G群とG/A群に比較し血中およびBAL液中でCC10値の有意な低下を認めた。また、IFN- γ 存在下で38Aアレルでは38Gアレルに比較し、プロモーター活性が有意に低下していた。

サルコイドーシス患者においてCC10遺伝子多型G38AがCC10産生に関与し、増悪との関連を明らかにした。

III. 転帰、臨床病型の解析

サルコイドーシスの臨床型に関して多施設共同研究 (JR札幌病院, JR東京総合病院, 日本赤十字社 (以下日赤) 医療センターと京都大学) として、5年以上経過観察したサルコイドーシス症例を寛解 (完全寛解, 部分寛解), 残存, 慢性化, 治療中, 悪化という観点から9型 [1. 寛解・未治療, 2. 寛解・過去治療有, 3. 部分寛解・未治療, 4. 部分寛解・過去治

療有, 5. 残存・未治療, 6. 残存・過去治療有, 現在治療中: 無症状 (7), 有症状で過去1年以内悪化なし (8) と悪化群 (9) に分類し検討した¹³⁾. JR札幌病院, JR東京総合病院, 日赤医療センター, 京都大学の4施設の検討した症例数はそれぞれ74例, 49例, 36例, 55例であった. JR札幌病院とJR東京総合病院では過去の一定期間に診断された連続症例が集積検討された. 日赤医療センターと京都大学では一定期間に受診し5年以上経過観察された症例を集積検討された. 病院ごとの診断時の胸部X線病期ではJR札幌病院とJR東京総合病院では病期0と病期1の比率が高く, 日赤医療センターでは病期2と病期3の比率が高く, 京都大学では病期2が多かった. JR札幌病院では病期3を認めなかった. これらの違いは検討症例の選択方法による可能性が高い. 眼病変の合併率は57%から86%であった. 皮膚病変の合併率は7%から39%で, JR札幌病院が7%と低率であった. JR札幌病院では9例, JR東京総合病院では3例が5年以内に外来を受診しなくなり, 5年以上の経過を追うことができないが, 札幌鉄道病院の場合はいずれも未治療で2例が1年以内の経過観察で7例が3年まで経過観察をしており, 3年経過を観察された症例7例ではすべて病変は消失していた.

4施設の成績は完全寛解が2%から44%, 部分寛解が3%から15%, 持続が3%から28%, 現在治療中は25%から60%であった. 治療は経口ステロイド, 局所ステロイド (吸入ステロイドと点眼ステロイド), 免疫抑制剤, 抗生剤, 抗うつ剤, NSAIDsが含まれ, 現在治療中の内容を経口ステロイド剤に限定した場合は1%から45%で平均が21%であり, 実質的な現在治療中を反映した結果であることを明らかにした.

おわりに

JR札幌病院の豊富な症例の臨床的, 基礎的検討からサルコイドーシスにおける診断, 免疫反応の解析, 転帰, 臨床病型の解析に関して, 報告した.

本稿は第29回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会における「千葉保之・本間日臣記念賞」の受賞講演の内容をまとめたものである.

引用文献

- 1) 平賀洋明: サルコイドーシスの臨床. 日サ会誌 2003; 23: 33-41.
- 2) 四十坊典晴, 伊藤峰幸, 市村志保, 他: 類上皮細胞肉芽腫を証明したサルコイドーシス516例における各種検査所見

の解析. 日サ会誌 2007; 27: 29-36.

- 3) Shijubo N, Imai K, Shigehara K, et al: Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1994; 95: 156-161.
- 4) Shijubo N, Imai K, Shigehara K, et al: Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1996; 106: 549-554.
- 5) Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al: Enhanced mRNA expression of Th1 cytokines and IL-12 in active pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 151-157.
- 6) Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al: Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1979-1982.
- 7) Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al: IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN- γ production in sarcoid lungs. J Immunol 2001; 166: 642-649.
- 8) Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al: Increased circulating interleukin-12 (IL-12) p40 in pulmonary sarcoidosis. Clin Exp Immunol 2003; 132: 152-157.
- 9) Takahashi R, Shijubo N, Shigehara K, et al: T helper 1 inhibitor TAK-603 inhibits IFN- γ and IL-12 production with no effect on IL-18: an observation in sarcoidosis patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21: 204-211.
- 10) Shijubo N, Kawabata I, Sato N, et al: Clinical aspects of Clara cell 10-kDa protein/uteroglobin (secretoglobulin 1A1). Curr Pharm Des 2003; 9: 1139-1149.
- 11) Shijubo N, Itoh Y, Shigehara K, et al: Association of Clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. Eur Respir J 2000; 16: 414-419.
- 12) Ohchi T, Shijubo N, Kawabata I, et al: Polymorphism of Clara cell 10-kD protein gene of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 180-186.
- 13) 四十坊典晴, 生島壮一郎, 山口哲生, 他: 臨床所見, 自然経過および治療反応性に基づくサルコイドーシスの臨床型. 日サ会誌 2007; 27: 21-28.