

## &lt;特集「サルコイドーシス 診断と治療Update」&gt;

## サルコイドーシスのオーバービューと免疫学的病態

藤岡 数記\*, 川人 豊

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

## Overview of Sarcoidosis and Immunological Pathophysiology

Kazuki Fujioka and Yutaka Kawahito

Department of Inflammation and Immunology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

## 抄 録

サルコイドーシスは肉芽腫性病変の形成を特徴とする全身性の炎症性疾患であるが、その臨床像は地域間、人種間、年齢層間において極めて多様であり、heterogeneityに富む疾患である。多くの症例では病変は自然消退するか慢性経過であっても増悪傾向を示すことなく経過することが多いが、一部の症例では治療抵抗性を示し難治化する例が存在する。また、臓器病変が消退しているように見えても難治性の疲労が持続することは稀ではなく、さらに近年本疾患による死亡率は特に高齢者において上昇傾向であり、本疾患の疾病負荷は決して低くはない。臨床像の不均一性を生む背景としては疾患の発生においてHLAの多型性に代表される遺伝的要因と種々の環境的要因の影響を強く受けており、Th1免疫応答を基軸とするもののTh17の関与やTreg機能の脆弱性、自然免疫系の関与など病態を構成する免疫学的ネットワークの複雑性が病態の多様性を惹起している一因ではないかと想定されている。

キーワード：サルコイドーシス、HLA、CD4陽性T細胞、ACCESS study.

## Abstract

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease characterized by the formation of granulomatous lesions. Its clinical presentation exhibits considerable variability across different regions, races, and age groups. While in several instances, the lesions subside spontaneously, or the chronic course of the condition exhibits no tendency towards exacerbation, there are refractory cases that defy treatment and become intractable. Additionally, it is common for severe fatigue to persist even when organ lesions seem to have disappeared. Furthermore, the mortality rate from this ailment has been on the ascent in recent years, particularly among the elderly, and the disease burden is substantial. The heterogeneity of the clinical picture is believed to be attributable to the influence of genetic factors, such as HLA polymorphisms, and various environmental factors, in the development of the disease. Based on these factors, the pathogenesis is formed by a complex

令和5年3月1日受付 令和5年3月1日受理

\*連絡先 藤岡数記 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

k-fjok@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.04.213

immunological network, including the involvement of Th17, the vulnerability of Treg function, the innate immune system, and the Th1 immune response. This immune complexity is assumed to be one of the factors contributing to the diversity of clinical phenotypes.

**Key Words:** Sarcoidosis, HLA, CD4 (+) T cell, ACCESS study.

## はじめに

サルコイドーシスは種々の臓器における非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形成を特徴とする原因不明の全身性炎症性疾患であり、その歴史は1869年にJ. Hutchinsonが観察した多発性皮膚病変とぶどう膜炎を合併した58歳男性の報告に端を発する<sup>1)</sup>。本疾患の臨床像は形成される肉芽腫病変の量や臓器により多彩な病像を呈するが、臓器非特異的な所見を呈することもある。肉芽腫病変の経過は様々で、自然に消失する場合もあれば未治療で消失こそしないものの悪化せず持続する例、あるいは一方で治療抵抗性を示す例も存在する<sup>2)</sup>。このような病像の多様性はサルコイドーシスの病態形成において環境的要因と遺伝的要因の双方を強く受けていることが一つの要因となっている可能性が推察される。実際サルコイドーシスの発症率や病像は、年齢、性別、民族などの要因によって異なることが知られている<sup>3)</sup>。本稿ではサルコイドーシスの臨床像や疫学、サルコイドーシスの病態生理に重要と

考えられる環境要因や遺伝的影響について、さらに治療法について概説したい。

## 臨床像

サルコイドーシスの多様な臨床症状は様々な臓器が侵されうるといふ本疾患の性質によるところが大きい。表1にサルコイドーシスで見られる臓器病変とその発生頻度について列挙した<sup>4)5)</sup>。罹患臓器としては肺や皮膚、眼などの頻度が高いことが知られているが、本邦においては心臓の罹患頻度が海外での報告よりも多く、それが予後を規定する場合がしばしばある。なお、これら個別の臓器病変についての詳細はそれぞれの項を参照されたい。

一方で特定の場所にてきた肉芽腫が原因ではなく、そのメディエーターの放出によって起こる全身症状もあることに注意が必要である。その一例が高カルシウム血症であり約10%の患者に発生するとの報告もある。これは活性化したマクロファージが1 $\alpha$ -hydroxylaseを高発現することにより25(OH)Dから活性型vitamin Dへ

表1 臓器病変の合併頻度

	本邦での頻度(%) <sup>4)</sup>	海外での頻度(%) <sup>5)</sup>
肺	86	89-99
皮膚	35.4	16-32
眼	54.8	5-23
心臓	23	2-5
リンパ節	15.2	13-15
神経	7.2	3-9
肝臓	5.6	12-20
腎臓	3.7	1
筋肉	4.2	0.4-1

の変換が充進し、カルシウムの吸収を増加させることが主たる病態と考えられている<sup>6)</sup>。

また、疲労も高頻度に見られる症状でありサルコイドーシス患者の最大50-70%で報告されているが、通常は特定の臓器病変と関連づけられるものではない。臓器病変が寛解しているように見えてもサルコイドーシス後疲労症候群と呼ばれる難治性の疲労を経験することがあり、QOLの重大な障害に繋がっている<sup>7)</sup>。この疲労症候群の原因や機序はまだほとんど解明されていないが、サルコイドーシスのような慢性炎症性疾患では種々の炎症性サイトカインが中枢神経系に影響を及ぼしているという説が提唱されている。実際いくつかの臨床試験で抗TNF- $\alpha$ 阻害薬による疲労スコアの改善効果が見られている<sup>8)</sup>。ただし臨床的に意味のある改善にまでつながっているかを考察しているような研究は少なく、また多くが観察研究であり正確な評価は困難な面もある。またこうしたサイトカイン産生の変化だけではなく、ACTHおよびコルチゾールレベルの低下、睡眠障害、うつ病、運動能力の低下などの多くの要因が関連していると言われており疲労の確定的な原因およびメカニズムは明らかになっていない<sup>7,8)</sup>。

サルコイドーシスの臨床経過は、自然消退するものから、慢性だが安定した経過あるいは慢性かつ進行性のものまでさまざまな経過をとる。WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) は少なくとも5年間以上の観察において臨床経過を9つに区分してその頻度を報告した。それによると自然経過で8%寛解しており、1年以上の治療歴なく寛解状態を維持できているものが9%、一部病変が残存しているが安定化しているものが17%、慢性経過だが治療歴無しあるいは1年以上治療歴なしが19%、慢性経過で現在治療中(症状無し、あるいは増悪傾向なし)が39%、慢性経過で治療中だが悪化傾向が8%と報告されている<sup>9)</sup>。したがってほとんどの患者では重篤な状態には至らないが、一部の慢性化かつ難治化した症例では罹患臓器に慢性の炎症が惹起され線維化を来し機能的予後は不良となる。臨床経過に関連

した予後因子として肺高血圧症や肺の線維化病変、心臓病変などが報告されている<sup>10-12)</sup>。

## 疫 学

サルコイドーシスの発生率と有病率およびその臨床像は地域間、男女間、人種間、年齢層間でかなりの違いがある<sup>3)</sup>。発生率は北欧諸国(10万人あたり年間11~24例)やアフリカ系アメリカ人(10万人あたり年間18~71例)で高く<sup>13-18)</sup>、本邦を含むアジア諸国(10万人あたり年間1例)で低くなっている<sup>4)19)</sup>。

本邦の平均発症年齢は1980年頃は男女ともに20-29歳代が中心で、女性では50-60歳代にも小さなピークを持つ2峰性の傾向があったが、年代を振るごとに男女ともに診断時年齢の高齢化が進み、特に女性では55-64歳のピークに変化してきている<sup>20)</sup>。

臨床的予後についてもある程度人種間や地域間で違いがあり、例えばアフリカ系アメリカ人は他の人種に比べ診断時に重症であり、進行した肺病変や多臓器病変を有する可能性が高い<sup>21)</sup>。一方関節炎、結節性紅斑、両側肺門部リンパ節の腫大(Bilateral Hilar Lymphadenopathy; BHL)を3主徴とする急性型サルコイドーシスであるLöfgren症候群は自然寛解率が高い予後良好とされる病型だが、これは白人に多い病型であることが知られている<sup>22)</sup>。こうした違いは特定のHLAとの関係が示唆されており、前述のように比較的予後良好であるLöfgren症候群はHLA-DRB1\*0301との関係が指摘されているほか、HLA-DQB1\*0201も予後良好とされている<sup>22)23)</sup>。一方HLA-DQB1\*0602やDRB1\*1501などは慢性、非寛解型病型と相関があることが知られている<sup>24)</sup>。

また、臨床像の項で述べたように本症は全般的には死亡率が高い疾患ではないが、それでも一定程度のサルコイドーシス関連死は存在する。その要因として欧米諸国では肺サルコイドーシスが重要な死因として認識されているが、本邦では心病変がサルコイドーシス患者の主な死因となっている<sup>25)</sup>。欧米からの報告ではサルコイドーシスの死亡率は年々上昇している可能性が

あり、本邦でも年齢調整後のサルコイドーシス死亡率は過去20年間で約2.5倍に増加していることが報告されている。特に80歳以上の高齢者の死亡率は人口100万人あたり男性で0.81から9.68、女性で2.38から12.87と顕著に増加する傾向がみられており、高齢者を中心として本症の疾病負荷は決して低くはない<sup>26)</sup>。その原因としては十分には解明されていないが疾患の発症率の増加、診断方法の進歩による発見率の向上、疾患の重症度の変化、または人口の高齢化などが考えられている。

## 病 因

### 遺伝的要因

疫学の項で述べたようにサルコイドーシスの発症率や臨床像には人種差が認められる。また、家族集積性については全ての集団で見られるが、その頻度には差がある。例えばサルコイドーシスを発症した黒人アメリカ人の17%が家族歴が陽性であるのに対し、スペイン人ではわずか1.4%にとどまっている<sup>27)28)</sup>。また、本症に関する比較的大規模な疫学研究であるACCESS studyでは兄弟姉妹や1および2親等の親族では発症の相対リスクはodds比5.8と報告されている<sup>29)</sup>。こうした事実は本症の発症に遺伝的要因が存在することを示唆する。実際、近年のGWAS等の遺伝的解析の結果からは多くの感受性遺伝子が示唆されており、人種によって異なるHLA対立遺伝子が関与することが明らかとなっている。例えば前述のACCESS studyからは黒人および白人集団においてHLA-DRB1\*1101およびHLA-DPB1\*0101が寄与することが示唆されているが、その寄与率は双方でやや異なっている<sup>30)</sup>。また、遺伝子型と表現型の相関についてはHLA-DRB1\*14、DRB1\*15、およびDQB1\*0601が慢性の経過を辿る例と関連している<sup>31)32)</sup>。一方急性であるが寛解率が高いLöfgren症候群はHLA-DRB1\*03およびDQB1\*0201対立遺伝子でより頻繁に出現することは既に述べた通りである<sup>22)23)</sup>。日本人集団において死亡に寄与する影響が大きい心サルコイドーシスについてもHLA-DQB1\*0601との関連が指摘されている<sup>33)</sup>。しか

し重要な事実として例えば漢民族ではHLA-B\*51がDRB1\*03よりもLöfgren症候群に関連することが示されており、人種によってHLA遺伝子群の意味合いが異なることがあり、一義的な病態への寄与が認められるわけではない<sup>34)</sup>。

またHLA以外でも複数の感受性遺伝子が同定されている。例えば細胞内のパターン認識受容体として細菌のペプチドグリカン関連小分子群に応答するNOD1のSNPである796G>Aは有意に発症に寄与することが日本人集団の解析から明らかになっている<sup>35)</sup>。サイトカイン関連遺伝子ではIFN- $\alpha$ のcoding geneの一つであるIFNA17のSNP(551T>G)が発症に関連しており、GアリルはTアリルと比べIFN- $\alpha$ が高産生となることが示されている<sup>36)</sup>。

### 環境的要因

サルコイドーシスの発症頻度や臨床像の違いに人種差だけではなく地域間でも差が生じることは述べた通りだが、この事実は本症の病態形成において環境的要素が関わることを示唆している。ACCESS studyではカビや殺虫剤、農業への暴露や鉄製造労働者におけるシリカへの暴露など複数の環境的要素への暴露がサルコイドーシスの発症リスクの上昇と関連していることを明らかにしている<sup>37)</sup>。また、2001年9月11日の世界貿易センタービル破壊に対応した救助隊員は発生した大量の粉塵への暴露によりサルコイドーシス様の肺病変を多数発症したことが記述されている<sup>38)</sup>。

一方1980-90年代に本邦からの報告でリンパ節から皮膚常在菌である*P. acnes*のDNAが確認され、培養も可能であったことから*P. acnes*と本症の関連についての研究がその後複数報告されている。例えばサルコイドーシスのリンパ節内や肺内の肉芽腫において高頻度に*P. acnes*の菌体成分が免疫染色で検出されている<sup>39)</sup>。このような事実をふまえ本邦では特にサルコイドーシスは*P. acnes*に対する個体の過剰免疫反応によって惹起される可能性が考えられており、確かに一部の症例ではその可能性は検討に値する。しかしこうした菌体成分が病変に存在するとい

う証明だけでは、これらの感染因子が直接的な原因となっていることを示す証拠とはならず、さらなる検証が必要であろう。

### 免疫学的病態

上記のような遺伝的要因と環境的要因を踏まえるとサルコイドーシスの病態の成り立ちとしては特定の遺伝的素因を基に何らかの抗原に対

する獲得免疫応答を主体として形成され、部分的に自然免疫系による病態の修飾が加わると考えられる (図1)。病変部位ではCD4陽性T細胞を主体としたリンパ球の集積が見られ、IFN- $\gamma$  やTNF- $\alpha$ 、IL-2が放出されTh1 typeの免疫応答が生じる。また活性化した抗原提示細胞はIL-12や15, 18, TNF- $\alpha$ 、GM-CSF等のサイトカインを放出し肉芽腫形成へと進展する。またCD4陽

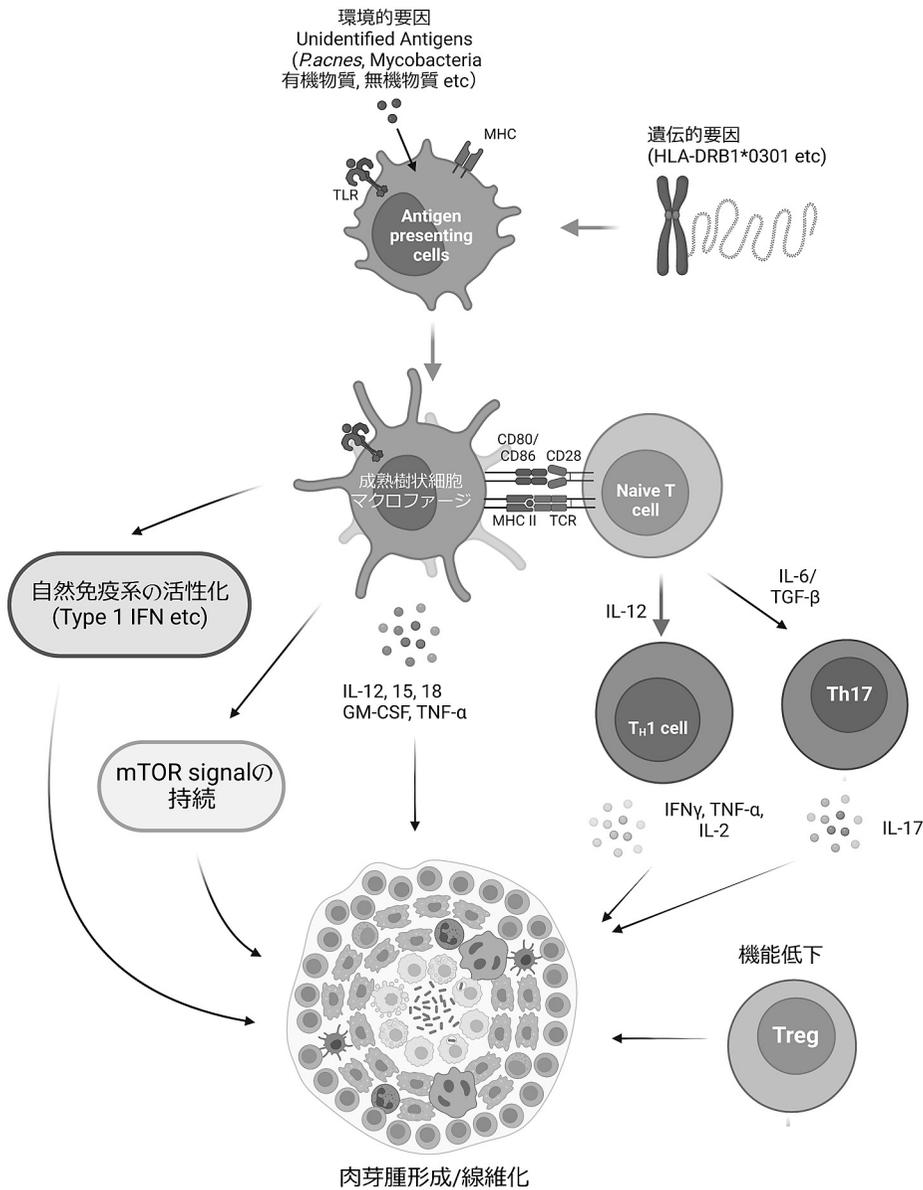


図1 サルコイドーシスの肉芽腫性病変形成における免疫学的機序 (Created with BioRender.com)

性T細胞の一部はTh17へ分化し、肉芽腫病変に浸潤している<sup>40)</sup>。本症におけるTh17の関わりについては不明な点も多いが、Th17細胞は健常人や低疾患活動性の患者に比べ活動性の高い患者の病変ならびに末梢血で有意に多く検出されており、病態との関連が示唆されている<sup>41)</sup>。

一方こうした過剰な免疫応答を抑制する上で重要な機構がTregの存在であるが、本症ではTregがCD4陽性T細胞からのTNF- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ の発現を抑制する能力および肉芽腫形成抑制能力が低下していることが報告されている<sup>42)43)</sup>。ただこうしたTregの機能低下が疾患の病態に重要な役割を持つかどうかはまだ明らかではない。

さらに本症の疾患感受性におけるNOD1の関与やTLR遺伝子多型の影響などから、こうした獲得免疫系の反応に加え自然免疫系の病態が関わっていることが推察される<sup>40)</sup>。実際、本症の患者由来の肺胞マクロファージはパターン認識受容体を介した刺激に対し容易に反応を示し、TNF- $\alpha$ やIL-12の産生が亢進することが報告されている<sup>44)</sup>。

ところで本症の管理上問題となるのは多くは自然寛解するが、一部は慢性化、線維化し難治化するということであり、難治化を来す背景についての検討は臨床で大きな意味を持つ。本症の血液細胞のtranscriptome解析からは特に肺機能低下例においてIFN関連遺伝子の発現上昇が見られ、type II IFN (IFN- $\gamma$ )のみならずtype I IFNの関連が示唆されている<sup>45)</sup>。実際にIFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ による治療が新規発症または再発例と関連しており、Type I IFNの病原的役割を支持している<sup>46)47)</sup>。また、本症のbronchoalveolar lavage fluid (BALF) 中細胞のRNA-seq研究において慢性経過で肺の線維化を来している患者群でmTOR1の発現上昇が見られている<sup>48)</sup>。他の研究でマクロファージにおけるmTORシグナルの持続は過剰な肉芽腫形成の特徴であることが示されており<sup>49)</sup>、これは進行性線維性サルコイドーシスの興味深い発症経路である。

## 治 療

本症の臨床経過は臨床像の項で述べたように

一律に進行性を示すものではなく、自然消退するものもあるため疾患の進行を予測し適切な時期に治療を行うことが本来必要であるが、本症の経過を予測することは困難である。ゆえに本症の治療にあたっては、罹患臓器の病変範囲や重症度、活動性等を総合的に判断しその都度治療適応性を判断していく必要がある。

一般に軽度の皮膚病変や前房性のブドウ膜炎などではステロイド薬の外用や点眼など局所治療から開始すべきであると考えられる。全身治療の明らかな適応としては心病変、肺高血圧症、神経病変、局所治療に反応しない眼病変、高カルシウム血症などがあげられる<sup>50)</sup>。ただし炎症は収束していても炎症の帰結としての構造変化により上記のような病状を呈してしまうことはあり、その場合は全身性の免疫抑制療法は必要ではない。一方自覚症状を伴わない炎症の持続が現在進行形で構造変化を生じさせている場合もある。そのため無治療の場合でも必ず定期的な経過観察を行い、治療の適応について検討すべきである。

治療適応と判断された場合第一選択はステロイド薬でありその短期的有効性は周知の事実であるが、実際のところステロイド薬の長期的有効性について十分な検証が行われたstudyは少ない。比較的検証がされた病像としては肺病変についてであるが、それでも観察期間内で肺野病変や肺機能が有意に改善を示したことは示されているものの、肺線維化の予防や長期的な生命予後の改善につながっているかは立証されていない<sup>51)</sup>。また、一部の報告では無症状例など状況によってはステロイド治療により却って病変を遷延させる可能性が指摘されている<sup>52)</sup>。したがってステロイド薬導入に当たっては個々の症例の背景を慎重に吟味し決定する必要がある。

ステロイド薬抵抗性あるいは減量困難な例ではMethotrexateやAzathioprineなどの免疫抑制剤やTNF- $\alpha$ 阻害薬などの追加投与がなされる例が多い<sup>40)</sup>。ただし本邦ではこれらの薬剤においてサルコイドーシスに保険適応を有する薬剤はないことには留意すべきである。また、各病型に対して十分なエビデンスも確立されていない

ため、背景を考慮して薬剤を選択する必要がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Sharma, O. P. Sarcoidosis: a historical perspective. *Clin. Dermatol.* 25: 232-241, 2007.
- 2) Nagai, S., Handa, T., Ito, Y., Ohta, K., Tamaya, M. & Izumi, T. Outcome of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 29: 565-74, x, 2008.
- 3) Judson, M. A., Boan, A. D. & Lackland, D. T. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 29: 119-127, 2012.
- 4) Morimoto, T., Azuma, A., Abe, S., Usuki, J., Kudoh, S., Sugisaki, K., Oritsu, M. & Nukiwa, T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 31: 372-379, 2008.
- 5) Judson, M. A. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 49: 63-78, 2015.
- 6) Tebben, P. J., Singh, R. J. & Kumar, R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr. Rev.* 37: 521-547, 2016.
- 7) Korenromp, I. H. E., Grutters, J. C., van den Bosch, J. M. M. & Heijnen, C. J. Post-inflammatory fatigue in sarcoidosis: personality profiles, psychological symptoms and stress hormones. *J. Psychosom. Res.* 72: 97-102, 2012.
- 8) Drent, M., Lower, E. E. & De Vries, J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur. Respir. J.* 40: 255-263, 2012.
- 9) Baughman, R. P., Nagai, S., Balter, M., Costabel, U., Drent, M., du Bois, R., Grutters, J. C., Judson, M. A., Lambiri, I., Lower, E. E., Muller-Quernheim, J., Prasse, A., Rizzato, G., Rottoli, P., Spagnolo, P. & Teirstein, A. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 28: 56-64, 2011.
- 10) Nardi, A., Brillet, P.-Y., Letoumelin, P., Girard, F., Brauner, M., Uzunhan, Y., Naccache, J.-M., Valeyre, D. & Nunes, H. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur. Respir. J.* 38: 1368-1373, 2011.
- 11) Handa, T., Nagai, S., Miki, S., Fushimi, Y., Ohta, K., Mishima, M. & Izumi, T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 129: 1246-1252, 2006.
- 12) Yazaki, Y., Isobe, M., Hiroe, M., Morimoto, S., Hiramitsu, S., Nakano, T., Izumi, T., Sekiguchi, M. & Central Japan Heart Study Group. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am. J. Cardiol.* 88: 1006-1010, 2001.
- 13) Arkema, E. V., Grunewald, J., Kullberg, S., Eklund, A. & Askling, J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur. Respir. J.* 48: 1690-1699, 2016.
- 14) Byg, K.-E., Milman, N. & Hansen, S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 20: 46-52, 2003.
- 15) Milman, N. & Selroos, O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. *Epidemiology and clinical picture.* *Sarcoidosis* 7: 50-57, 1990.
- 16) Baughman, R. P., Field, S., Costabel, U., Crystal, R. G., Culver, D. A., Drent, M., Judson, M. A. & Wolff, G. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 13: 1244-1252, 2016.
- 17) Cozier, Y. C., Berman, J. S., Palmer, J. R., Boggs, D. A., Serlin, D. M. & Rosenberg, L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 139: 144-150, 2011.
- 18) Dumas, O., Abramovitz, L., Wiley, A. S., Cozier, Y. C. & Camargo, C. A., Jr. Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 13: 67-71, 2016.
- 19) Yoon, H.-Y., Kim, H. M., Kim, Y.-J. & Song, J. W. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respir. Res.* 19: 158, 2018.
- 20) Sawahata, M., Sugiyama, Y., Nakamura, Y., Nakayama, M., Mato, N., Yamasawa, H. & Bando, M. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Respir. Med.* 109: 272-278, 2015.
- 21) Baughman, R. P., Teirstein, A. S., Judson, M. A.,

- Rossmann, M. D., Yeager, H., Jr, Bresnitz, E. A., DePalo, L., Hunninghake, G., Iannuzzi, M. C., Johns, C. J., McLennan, G., Moller, D. R., Newman, L. S., Rabin, D. L., Rose, C., Rybicki, B., Weinberger, S. E., Terrin, M. L., Knatterud, G. L., Cherniak, R. & Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164: 1885-1889, 2001.
- 22) Grunewald, J. & Eklund, A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175: 40-44, 2007.
- 23) Sato, H., Grutters, J. C., Pantelidis, P., Mizzon, A. N., Ahmad, T., Van Houte, A.-J., Lammers, J.-W. J., Van Den Bosch, J. M. M., Welsh, K. I. & Du Bois, R. M. HLA-DQB1\*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 27: 406-412, 2002.
- 24) Voorter, C. E. M., Drent, M. & van den Berg-Loonen, E. M. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1\*0602-DRB1\*150101. *Hum. Immunol.* 66: 826-835, 2005.
- 25) Iwai, K., Tachibana, T., Takemura, T., Matsui, Y., Kitaichi, M. & Kawabata, Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol. Jpn.* 43: 372-376, 1993.
- 26) Harada, K., Hagiya, H., Koyama, T. & Otsuka, F. Trends in sarcoidosis mortality rate in Japan from 2001 to 2020: A population-based study. *Respir. Med.* 196: 106828, 2022.
- 27) Rybicki, B. A. & Iannuzzi, M. C. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 28: 22-35, 2007.
- 28) Fernández Fabrellas, E. [Epidemiology of sarcoidosis]. *Arch. Bronconeumol.* 43: 92-100, 2007.
- 29) Rybicki, B. A., Iannuzzi, M. C., Frederick, M. M., Thompson, B. W., Rossmann, M. D., Bresnitz, E. A., Terrin, M. L., Moller, D. R., Barnard, J., Baughman, R. P., DePalo, L., Hunninghake, G., Johns, C., Judson, M. A., Knatterud, G. L., McLennan, G., Newman, L. S., Rabin, D. L., Rose, C., Teirstein, A. S., Weinberger, S. E., Yeager, H., Cherniak, R. & ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164: 2085-2091, 2001.
- 30) Rossmann, M. D., Thompson, B., Frederick, M., Maliarik, M., Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A., Pandey, J. P., Newman, L. S., Magira, E., Beznik-Cizman, B., Monos, D. & ACCESS Group. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am. J. Hum. Genet.* 73: 720-735, 2003.
- 31) Sato, H., Woodhead, F. A., Ahmad, T., Grutters, J. C., Spagnolo, P., van den Bosch, J. M. M., Maier, L. A., Newman, L. S., Nagai, S., Izumi, T., Wells, A. U., du Bois, R. M. & Welsh, K. I. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum. Mol. Genet.* 19: 4100-4111, 2010.
- 32) Wennerström, A., Pietinalho, A., Lasota, J., Salli, K., Surakka, I., Seppänen, M., Selroos, O. & Lokki, M.-L. Major histocompatibility complex class II and BTNL2 associations in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 42: 550-553, 2013.
- 33) Naruse, T. K., Matsuzawa, Y., Ota, M., Katsuyama, Y., Matsumori, A., Hara, M., Nagai, S., Morimoto, S., Sasayama, S. & Inoko, H. HLA-DQB1\*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 56: 52-57, 2000.
- 34) Zhou, Y., Shen, L., Zhang, Y., Jiang, D. & Li, H. Human leukocyte antigen-A, -B, and -DRB1 alleles and sarcoidosis in Chinese Han subjects. *Hum. Immunol.* 72: 571-575, 2011.
- 35) Tanabe, T., Ishige, I., Suzuki, Y., Aita, Y., Furukawa, A., Ishige, Y., Uchida, K., Suzuki, T., Takemura, T., Ikushima, S., Oritsu, M., Yokoyama, T., Fujimoto, Y., Fukase, K., Inohara, N., Nunez, G. & Eishi, Y. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim. Biophys. Acta* 1762: 794-801, 2006.
- 36) Akahoshi, M., Ishihara, M., Remus, N., Uno, K., Miyake, K., Hirota, T., Nakashima, K., Matsuda, A., Kanda, M., Enomoto, T., Ohno, S., Nakashima, H., Casanova, J.-L., Hopkin, J. M., Tamari, M., Mao, X.-Q. & Shirakawa, T. Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum. Genet.* 114: 503-509, 2004.
- 37) Newman, L. S., Rose, C. S., Bresnitz, E. A., Rossmann, M. D., Barnard, J., Frederick, M., Terrin, M. L., Weinberger, S. E., Moller, D. R., McLennan, G., Hunninghake, G., DePalo, L., Baughman, R. P., Iannuzzi, M. C., Judson, M. A., Knatterud, G. L., Thompson, B. W., Teirstein, A. S., Yeager, H., Jr, Johns, C. J., Rabin, D. L., Rybicki, B. A., Cherniak, R. & ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170: 1324-1330, 2004.

- 38) Crowley, L. E., Herbert, R., Moline, J. M., Wallenstein, S., Shukla, G., Schechter, C., Skloot, G. S., Udasin, I., Luft, B. J., Harrison, D., Shapiro, M., Wong, K., Sacks, H. S., Landrigan, P. J. & Teirstein, A. S. "Sarcoid like" granulomatous pulmonary disease in World Trade Center disaster responders. *Am. J. Ind. Med.* 54: 175-184, 2011.
- 39) 武村民子. サルコイドーシスの歴史的背景, 全身疾患としての病理像の多様性. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌* 41: 19-31, 2021.
- 40) Drent, M., Crouser, E. D. & Grunewald, J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* 385: 1018-1032, 2021.
- 41) Facco, M., Cabrelle, A., Teramo, A., Olivieri, V., Gnoato, M., Teolato, S., Ave, E., Gattazzo, C., Fadini, G. P., Calabrese, F., Semenzato, G. & Agostini, C. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 66: 144-150, 2011.
- 42) Miyara, M., Amoura, Z., Parizot, C., Badoual, C., Dorgham, K., Trad, S., Kambouchner, M., Valeyre, D., Chapelon-Abric, C., Debré, P., Piette, J.-C. & Gorochov, G. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 203: 359-370, 2006.
- 43) Taffin, C., Miyara, M., Nochy, D., Valeyre, D., Naccache, J.-M., Altare, F., Salek-Peyron, P., Badoual, C., Bruneval, P., Haroche, J., Mathian, A., Amoura, Z., Hill, G. & Gorochov, G. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am. J. Pathol.* 174: 497-508, 2009.
- 44) Rastogi, R., Du, W., Ju, D., Pirockinaite, G., Liu, Y., Nunez, G. & Samavati, L. Dysregulation of p38 and MKP-1 in response to NOD1/TLR4 stimulation in sarcoid bronchoalveolar cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183: 500-510, 2011.
- 45) Koth, L. L., Solberg, O. D., Peng, J. C., Bhakta, N. R., Nguyen, C. P. & Woodruff, P. G. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184: 1153-1163, 2011.
- 46) Chakravarty, S. D., Harris, M. E., Schreiner, A. M. & Crow, M. K. Sarcoidosis triggered by interferon-Beta treatment of multiple sclerosis: a case report and focused literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 42: 206-212, 2012.
- 47) Celik, G., Sen, E., Ulger, A. F., Kumbasar, O. O., Bozkaya, H., Alper, D. & Karayalcin, S. Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology* 10: 535-540, 2005.
- 48) Vukmirovic, M., Yan, X., Gibson, K. F., Gulati, M., Schupp, J. C., DeJullis, G., Adams, T. S., Hu, B., Mihaljinec, A., Woolard, T. N., Lynn, H., Emeagwali, N., Herzog, E. L., Chen, E. S., Morris, A., Leader, J. K., Zhang, Y., Garcia, J. G. N., Maier, L. A., Collman, R. G., Drake, W. P., Becich, M. J., Hochheiser, H., Wisniewski, S. R., Benos, P. V., Moller, D. R., Prasse, A., Koth, L. L., Kaminski, N. & GRADS Investigators. Transcriptomics of bronchoalveolar lavage cells identifies new molecular endotypes of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 58: 2021.
- 49) Linke, M., Pham, H. T. T., Katholnig, K., Schnoller, T., Miller, A., Demel, F., Schütz, B., Rosner, M., Kovacic, B., Sukhbaatar, N., Niederreiter, B., Blüml, S., Kuess, P., Sexl, V., Müller, M., Mikula, M., Weckwerth, W., Haschemi, A., Susani, M., Hengstschläger, M., Gambello, M. J. & Weichhart, T. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat. Immunol.* 18: 293-302, 2017.
- 50) Grunewald, J., Grutters, J. C., Arkema, E. V., Saketkoo, L. A., Moller, D. R. & Müller-Quernheim, J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* 5: 45, 2019.
- 51) Shanthi Paramothayan, N., Lasserson, T. J. & Jones, P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. doi:10.1002/14651858.CD001114.pub2
- 52) Izumi, T. Are corticosteroids harmful to sarcoidosis? A conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients with pulmonary sarcoidosis followed up for more than ten years. *Sarcoidosis* 11: 119-122, 1994

## 著者プロフィール



## 藤岡 数記 Kazuki Fujioka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・病院助教

略歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 京都府立医科大学附属病院臨床研修医

2009年4月 京都府立医科大学附属病院 膠原病リウマチアレルギー科前期  
専攻医

2015年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程 卒業

2015年4月 京都府立医科大学附属病院 膠原病リウマチアレルギー科後期  
専攻医

2016年4月～現職

専門分野：自己免疫疾患・アレルギー

- 主な業績：1. Hirano A, Fujioka K, Kida T, Omura S, Sofue H, Sakashita A, Sagawa T, Isoda Y, Kasahara A, Sagawa R, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Association between early immunophenotypic changes and therapeutic response of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **32**: 63-73, 2023.
2. Fujioka K, Kasahara A, Kida T, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis complicated by rheumatic autoimmune diseases: a case series study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. **18**: 63, 2022.
3. Kaneshita S, Kida T, Yoshioka M, Nishioka K, Raje M, Sakashita A, Hirano A, Sagawa T, Kasahara A, Inoue T, Fujioka K, Nagahara H, Wada M, Kohno M, Strovel JW, Fletcher S, Ashihara E, Kawahito Y. CG223, a novel BET inhibitor, exerts TGF- $\beta$  1-mediated antifibrotic effects in a murine model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. **70**: 102057, 2021.
4. Kida T, Tanaka T, Yokota I, Tamagaki K, Sagawa T, Kadoya M, Yamada T, Fujioka K, Wada M, Kohno M, Hiraoka N, Omoto A, Fukuda W, Kawahito Y. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. **30**: 338-344, 2020.
5. Sagawa T, Kida T, Inaba T, Yokota I, Sagawa R, Kasahara A, Kaneshita S, Inoue T, Nagahara H, Fujioka K, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Utility of Coagulation Markers for the Prediction of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Patients with Dermatomyositis. *Lung*. **197**: 437-442, 2019.
6. Kida T, Seno T, Nagahara H, Inoue T, Nakabayashi A, Kukida Y, Fujioka K, Fujii W, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Roles of high-mobility group box 1 and thrombin in murine pulmonary fibrosis and the therapeutic potential of thrombomodulin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. **314**: L473-L483, 2018.