

サルコイドーシスに関する研究

第 1 編

臨床集計と血清 Angiotensin converting enzyme 活性の検討

岡山大学医学部第 2 内科教室 (主任: 木村郁郎教授)

近 藤 昭

(昭和56年12月17日受稿)

Key words: Sarcoidosis
Angiotensin converting enzyme activity

緒 言

サルコイドーシス (以下サ症と略す)は、1869年に Hutchinson によって皮膚病として発見され、その後の研究で、諸臓器を侵す全身病であり、類上皮細胞肉芽腫を形成し、細胞性免疫の低下を特徴とする疾患であることが知られてきたが、その病因は今もなお不明である。1974年には Lieberman¹⁾らがサ症において、血清アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin converting enzyme, ACE) 活性の上昇を報告して以来、本酵素活性がサ症の診断、病勢の指標となることが注目されてきている。

今回、最近12年間に、当科を受診したサ症患者の臨床集計と血清 ACE 活性との関連について検討を加えたので報告する。

対象、方法及び成績

I 臨床集計の検討

1) 性別、年齢別分布 (図 1)

対象は最近12年間に岡山大学医学部第 2 内科を受診したサ症患者42名であり、男性19名、女性23名は12才から79才で中央値は39才であった。男性では20~30才台に peak があり、女性では40~50才台に peak がみられた。

2) 臨床分類

分類は、国際会議の診断区分によった。すなわち臨床像、生検と Kveim 反応陽性のすべての

条件を充たす I 群は 0 例で、臨床像と Kveim 反応陽性の II 群は 2 例 (5%)、臨床像と生検陽性の III 群は 31 例 (74%) で臨床像のみの IV 群は 9 例 (21%) であった。胸部 X 線像の分類では肺門型が 20 例 (48%)、肺門肺野型は 17 例 (41%)、肺野型は 3 例 (7%) で肺線維症型は 1 例 (2%)、胸部 X 線像にて異常を認めなかったのが 1 例 (2%) であった。なお経過中肺門型から肺門肺野型に移行した症例が 2 例あった。

3) 発見動機及び自覚症状

42名のうち集検発見は11名 (26%) で自覚症状があり受診したのは31名 (74%) であった。このうち女性はそれぞれ 5 例、18例と自覚症状を有した群において女性の比率が高かった。自覚症状は、咳16例 (38%)、眼症状14例 (33%)、全身倦怠感10例 (24%)、発熱 9 例 (21%)、呼吸困難 8 例 (19%)、表在リンパ節腫大 8 例 (19%)、皮疹 7 例 (16%) で以下、胸痛背痛、喀痰、関節痛、胸部圧迫感と続く、このうち、眼症状を訴えた14例中女性が10例 (71%) と他の症状に比して眼症状を訴えるのは女性が多かった。

4) 生検

生検部位は、前斜角筋リンパ節が32例と最も多く、そのうち典型的サルコイド肉芽腫の認められたのは、24例 (75%) であった。眼瞼結膜は 7 例中 5 例 (71%)、皮膚は 6 例中 6 例 (100%)、鎖骨上窩リンパ節は 4 例中 4 例 (100%)、肝は 4 例中 3 例 (75%)、骨髓は 2 例中 1 例 (50%)

図1 発病時の年齢分布と性別

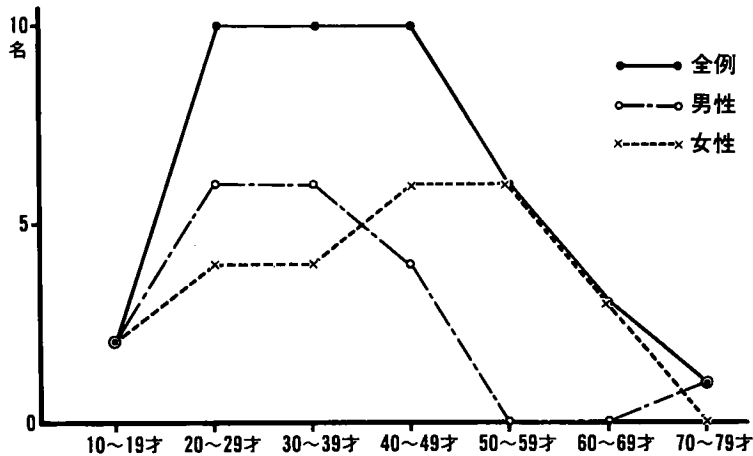


表1 PPD皮内反応

入院時PPD反応

(-)	26例	(65%)
(±)	3例	(8%)
(+)	8例	(20%)
(++)	2例	(5%)
(+++)	1例	(3%)

PPD反応の経過

発病前	診断時
(-)	(-) 6例
(+)	(-) 8例
(+)	(+) 5例

に陽性であった。その他に扁桃腺、肺、腎臓が1例ずつ生検されているが、いずれも陰性であった。Kveim反応は10例に施行され、陽性を呈したのは2例(20%)のみであった。

5) 罹患臓器

罹患臓器として最も頻度の高いものは、肺門リンパ節の37例(88%)で、続いて肺の20例(48%)、眼11例(26%)、末梢リンパ節の10例(24%)皮膚8例(19%)、肝5例(12%)、神経3例、脾3例、骨2例、骨髄、筋肉、耳下腺、胸膜の各1例であった。

6) ツベルクリン反応(表1)

当科受診時のツ反(-)は26例(65%)、(±)3例(8

%)、(+)8例(20%)、(++)2例(5%)、(+++)1例(3%)であった。発病前ツ反陽性で発病後陰性となった症例は8例(62%)であった。

7) 血清化学及び血液像(表2)

血沈の亢進が41例中54%に認められ、血清γグロブリン量も42例中48%で増加がみられた。高Ca血症は1例も認められなかったが、尿中Ca排泄亢進は17例中35%に認められた。トランスアミナーゼの上昇は42例中26%、アルカリフォスファターゼの上昇は18%に認められた。末梢血液像では、軽度の貧血が24%に、白血球減少は36%に、リンパ球減少は31%にみられた。T細胞(ヒツジ赤血球ロゼット形成細胞)数の減少が25例中52%に認められる一方、B細胞(膜表面免疫グロブリン保有細胞)数の増加が24%に認められた。

8) 肺機能

27例中6例(22%)に拘束性障害が、4例(15%)に閉塞性障害が認められ、1例は混合型障害であった。閉塞性障害の4例中3例は肺門型であり、肺野型の2例はともに拘束性障害を示した。

9) 心電図

心電図上の異常は23例中6例(26%)に認められ、このうち興奮生成異常は3例(13%)に認められたが、刺激伝導障害は1例も認められなかった。

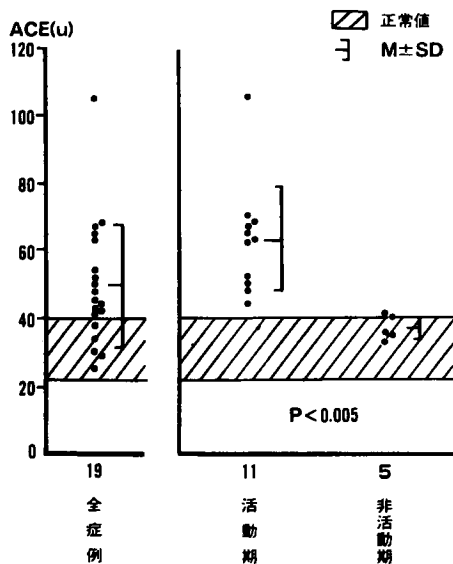
10) 肺陰影消失

20例の肺異常陰影消失までに要した期間は1

表 2

血清化学		
血沈亢進 (含10 ♀15mm/時間以上)	22/41	(54%)
血清γ-グロブリン増加 (1.5g/dl以上)	20/42	(48%)
血清免疫反応		
CRP 陽性	5/38	(13%)
抗核抗体陽性	1/14	(7%)
LE 細胞陽性	0/7	(0%)
ワ氏反応陽性	0/25	(0%)
Coombs 試験陽性	1/9*	(11%) (*直接のみ)
RA 反応陽性	3/29	(10%)
高Ca血症 (11.5mg/dl以上)	0/40	(0%)
尿中Ca排泄亢進 (300mg/日以上)	6/17	(35%)
肝機能		
トランスアミナーゼ上昇	11/42	(26%)
アルカリフォスファターゼ上昇	7/42	(17%)
腎機能		
PSP 排泄遅延	3/17	(18%)
末梢血液像		
貧血 (Hb 12g/dl以下)	10/42	(24%)
白血球減少 (5000/cmm以下)	15/42	(36%)
リンパ球減少 (1500/cmm以下)	13/42	(31%)
T-細胞減少 (840/cmm以下)	13/25	(52%)
B-細胞増加 (640/cmm以上)	6/25	(24%)
好酸球増加 (6%以上)	6/42	(14%)

図2 サルコイドーシス患者血清の Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 活性



ヶ月から36ヶ月間で、中央値は10ヶ月間であり、5年以上の遷延例は3例で、そのいずれも女性であった。ステロイド投与症例に、非投与例よりも早期に陰影消失する症例が多かった。

11) 既往症

虫垂炎が10例(24%)と目立って多く、以下慢性扁桃腺炎、気管支喘息、急性肝炎が各々3

例(7%)、鼻炎2例(5%)、脾腫、副鼻腔炎、接触性皮膚炎、肺炎、子宮筋腫、中耳炎、結核が各1例認められた。

II 血清 ACE 活性の検討

1) 対象症例及び方法

測定方法は hippuryl-L-histidyl-L-leucine を基質として、Liebermanら²⁾の方法によった。検査対象症例は19例で男性10例、女性9例、年齢は12才~79才で中央値は42才であった。診断区分は全例Ⅲ群であり、胸部X線像によるACE活性測定時の病期分類では、肺門型6例、肺門肺野型7例、肺野型2例、肺線維症型1例、肺病変なし3例であった。

2) 活動性及び病変の拡大との関係(図2)

19例全体のACE活性は平均49.6±18.0uと健常人(32.4±8.0u N=15)と比較して有意に高かった(P<0.01)。さらに病変を有する11症例と胸部X線像も含めた全ての臨床所見が消失した5症例との2群に分けて検討してみると、前者は63.1±15.8uで後者の37.0±3.0uと比較して有意(P<0.005)に上昇していた。なお両群ともステロイド投与群は除外している。

病変の拡がりによるACE活性の差をみてみると胸廓外病変を伴う8例の57.0±21.1uに対して、伴わない7例では49.0±12.0uであり、

図3 サルコイドーシス患者の血清 Angiotensin Converting Enzyme 活性
—胸部X線像の分類別—

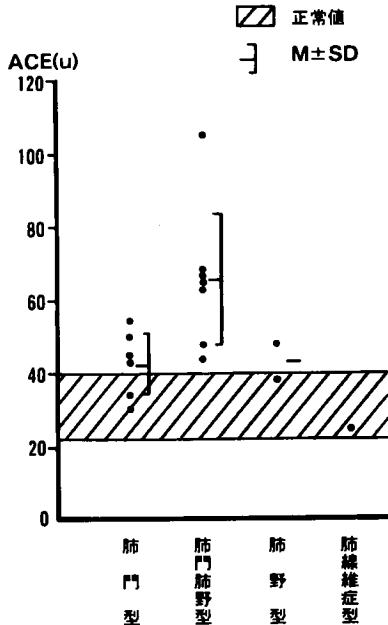
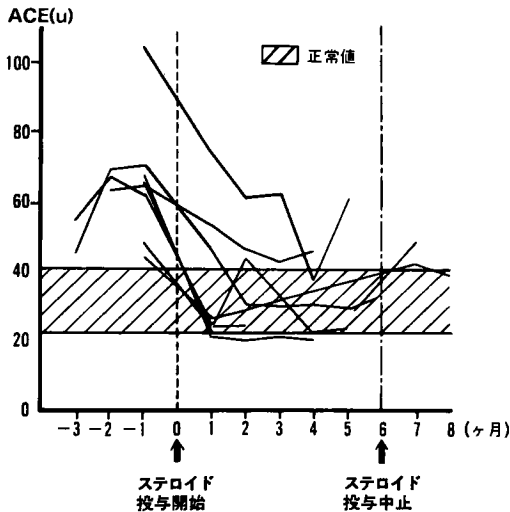


図4 サルコイドーシス患者の血清 Angiotensin Converting Enzyme 活性
—ステロイド投与による影響—



両群間に有意の差は認めなかった。

3) 胸部X線像との関係 (図3)

肺門型6例の平均42.7u, 肺門肺野型7例の平均65.7u, 肺野型2例で43u, 肺線維症型1例25uであり, 肺門肺野型において, ACE活性が肺

門型に比較して有意 ($P < 0.05$) に上昇していた。

4) ステロイド投与の影響

ステロイド非投与群16例では $52.9 \pm 17.3u$ で, ステロイド投与群12例では $36.0 \pm 16.1u$ であり, ステロイド投与症例では, 非投与群に比べて有意に ACE活性の低下が認められた ($P < 0.05$). ステロイド投与による ACE活性の変動を経時的に検討できた8症例についてみると (図4) ステロイド投与開始により全例とも ACE活性の低下をきたし, このうち5例は投与開始後1ヶ月以内に正常値に復している。また, ステロイドを中止した後の2例において ACE活性の上昇傾向が認められた。しかし, 血清 ACE活性の低下と胸部X線像の病変の縮少とは必ずしも一致しなかった。

考 案

サルコイドーシスは病因不明の多臓器肉芽腫性疾患であり, 通常青年層を侵し, 20才台に大きな peak があり, 40~50才台にも小さな peak があると言われているが, 著者の成績では20~40才台にかけて平坦な peak が認められ, 比較的高令者が多かった。これは著者の病院では自覚症状を有し他医を受診した後紹介される症例が74%と全国集計³⁾に比して多く, こうした自覚症状を有する症例は高令者に多いことから高令者症例が多くなったものと思われる。40才以上の症例においては, 女性の比率が高くなるのは, 諸家の報告と一致しているが, これは女性のほうが若い時に集団検診を受ける機会が少ないため, 発見が遅れる事も一因となっているものと思われる。発見動機では, 細田ら³⁾らの我国における全国集計において集検発見が49.7%を占めるのに対し, 著者の症例では26%しかなかったことも前述したように大学病院という特殊性によるものであろう。また, 自覚症状を有する群において女性が多く, 特に眼症状が目立つのは諸家の報告と一致するところであるが, その理由については不明である。Kveim 反応は10例に施行されたが, 陽性率が20%と低いのにに対し, 前斜角筋リンパ節の生検は32例に施行され, その陽性率は75%と高率であり, 本法は検査手技の簡便さ, あるいは Kveim 抗

原の供給の不安定さを考えると有用な検査である。今日、サ症の確定診断に組織診が不可欠であることから著者らは、皮膚、眼に症状の認められない症例には、本法を第1次選択としている。罹患臓器では肺門リンパ節が88%と最も多く以下肺、眼、末梢リンパ節、皮膚と続くが、肺、皮膚がおかされる頻度が多く細田ら³⁾の我国の全国集計とは少し異なり James, Siltzbach⁴⁾の報告と同じ傾向がみられた。この事も前述した如く、大学病院という特殊性のため、重症患者が多く集ったためと考えられる。サ症患者においてツベルクリン反応が陰性を呈するのは、よく知られた事実であるが、著者の成績においてもツベルクリン反応陰性が65%と高率を示している。Nitter⁵⁾がサ症患者において発病とともにツベルクリン反応が陰性化し、治癒とともに回復すると初めて報告し、Sutherland⁶⁾もサ症発病前のツベルクリン反応の陰性陽性とサ症発生率との間に差がない事を指摘しサ症発生後にツベルクリン反応が陰性化するものであることを統計的に明らかにした。著者の症例でも発病前ツベルクリン反応陽性例の62%において発病後に陰性化が認められ、これらの報告を支持するものであった。血清Caの高値をHarrel⁷⁾ Longcope⁸⁾らが発表して以来、これがサ症の特徴のひとつとされて診断基準にもとり入れられた時期があったが、最近では否定されつつある^{9,10)}。Goldstein¹⁰⁾はこの理由として重症例に広くステロイドが使われたからではないかと推測している。著者の例でも骨病変を合併した2例も含めて血清Caが高値を呈した例は1例も認めなかった。しかし尿中Ca排泄亢進を35%に認めたが、特に重症例に認められるということではなかった。白血球数減少は36%に認められたが、これはほとんどリンパ球減少によるものであり、リンパ球のうちT細胞は百分率、実数とも減少しており、B細胞は百分率、実数とも増加していた。これは Fernandez¹¹⁾の成績を始めとする諸家の報告とも一致した。単球数も増加傾向にあったが、対照健常人に比較して有意の差は認められなかった。肺機能検査において、閉塞性肺機能障害を示した4例のうち3例が肺門型であり、肺野型がすべて拘束性

障害を示したのは、それぞれ肺門リンパ節腫大による気管支の圧迫、肺実質罹患による肺コンプライアンスの低下を反映しているものと推測される。肺野陰影が長期間遷延する症例は全例40才以上の女性であった。この事は、予後不良の因子として従来より報告にみられる高令、女性という条件を支持するものであった。既往症では、岡野ら¹²⁾も報告しているように、虫垂炎が目立って多く、その他扁桃腺炎、副鼻腔炎等も含めて局所感染染をもった既往が多いのは病因論からも注目に価するものと思われる。

アンギオテンシン変換酵素(ACE)は主に肺でアンギオテンシンIに働いて昇圧活性の強いアンギオテンシンIIに変換する酵素である。1974年、Lieberman¹⁾が慢性肺疾患の血清ACE活性を検討した際、偶然に活動性サ症において血清ACE活性が著明に上昇している事実を発見し、サ症研究に新しい局面を切り開いた。著者の成績では、サ症特に活動期症例において著明なACE活性の上昇を認め、サ症の活動性とACE活性は相関を示した。また、ステロイド投与群では非投与群に比べてACE活性は有意に低下しており、ステロイド投与後全例においてACE活性は低下し、その多くの症例では1ヶ月以内に正常値に復した。一方ステロイドを中止するとACE活性の上昇が認められた。病型分類によるACE活性の差異では、肺門肺野型において有意に上昇していたが、この事は Lieberman¹³⁾や Rohrbach¹⁴⁾も肺門型より肺門肺野型又は肺野型のACE活性が有意に高かったと報告しており血清ACE活性値と肺野におけるサルコイド結節の量とが相関する可能性を示唆している。サ症患者のリンパ節のACE活性は健常人リンパ節の12倍も高いが、非常に線維化したサ症リンパ節では正常であった¹⁵⁾。そして肉芽腫構成細胞特に類上皮細胞は電顕にて蛋白合成が活発であり、酵素(ACE)の合成が活発なことを窺わせ¹⁶⁾、さらにサ症リンパ節のACE活性と血清中のACEとは正の相関関係があり¹⁷⁾、正常ヒト肺ではACEが膜分面に75%存在するのに対して、サ症リンパ節では逆に73%が可溶性分面に認められ、この事からサルコイドリンパ節中のACEがとくに細胞外に遊出し

易い状態にあることが判明している。以上の事実よりサ症血中の ACE は、サ症患者の肉芽腫を構成する類上皮細胞より特異的に産生されているのは確実であろう。ステロイドの投与、非投与にかかわらず病期が長くなれば ACE 活性が低下すると Silverstein¹⁵⁾ が報告しているが、これは病期が長くなるとリンパ節が線維化をきたし肉芽腫量が減少するためと思われる。またステロイド使用により、ACE 活性が低下するのもステロイド治療により肉芽腫量が減少するのを反映しているのであろう。サ症患者血清中の ACE 活性の上昇はサ症に特異的であり、とくに本症の活動期に特異的所見である。さらにステロイド投与による病状の改善も、かなりよく反映することから、本症の診察及び治療経過を追跡するマーカーとして非常に有用なる手段である。ステロイド投与期間あるいは投与量の決定において、今日までに確定された指標は無かったが、肉芽腫の量を血清 ACE 活性が反映するとすれば血清 ACE 活性の正常化を1つの指標として、ステロイドの投与量、投与期間の決定を行なえばよいと考えられる。

ま と め

サルコイドーシス患者42例における臨床的集計と19例における血清 ACE 活性を検討し以下の成績を得た。

- 1) 発病時年齢は12才から79才、中央値39才、男性では20~30才台、女性では40~50才台にそれぞれ peak がみられた。
- 2) 自覚症状を有していたものが74%と高率

を占め、自覚症状としては呼吸器、眼症状が高率であり、特に眼症状は女性に多く認められた。

- 3) 前斜角筋リンパ節生検の陽性率は75%と高率であり、Kveim 反応の陽性率は20%と低かった。
- 4) 受診時ツベルクリン反応陰性例は65%、発病前に陽性で、発病後に陰性化した症例が62%であった。
- 5) 末梢血リンパ球減少が31%にみられ、T細胞の減少が52%にB細胞の増加が24%に認められた。
- 6) 肺陰影消失までの期間は1ヶ月から36ヶ月間で、中央値は10ヶ月間であり遷延例は全て女性であった。
- 7) 血清 ACE 活性は健常人に比べて有意に高く、臨床的に活動性病変を有する症例は、病変を有さない症例に比べて有意に高かった ($P < 0.005$)。
- 8) 肺門肺野型において血清 ACE 活性は肺門型に比較して有意に上昇していた ($P < 0.05$)。
- 9) ステロイド投与群では血清 ACE 活性が非投与群に比べて有意に低下していた ($P < 0.05$)。
- 10) ステロイド投与により経時的に ACE 活性の低下を認めた。

擧筆に臨み御指導、御校閲をいただいた恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、始終懇切な御指導と助言をいただいた中田安成講師に感謝の意を表す。

参 考 文 献

1. Lieberman, J.: A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin converting enzyme: Effect of steroid and chronic lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* **109**, 743, 1974.
2. Lieberman, J.: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am. J. Med.* **59**, 365-372, 1975.
3. Hosoda, Y., Hiraga, Y., Okada, M., Yanagawa, H., Ito, Y., Shigematsu, I. and Chiba, Y.: A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa, Analytic epidemiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **278**, 355-367, 1976.
4. Jamus, D.G., Siltzbach, L.E., Sharma, O.P., Carstairs, L.S.: A tale of two cities. A comparison of sarcoidosis in London and New York. *Arch. Intern. Med.* **123**, 187-191, 1969.

5. Nitter, L.: Changes in the chest roentgenogram in Boeck's sarcoid of the lungs; a study of the course of the disease in 90 cases. *Acta Radiol. Suppl.* 105, 1—202, 1953.
6. Sutherland, I., Mitchell, D.N., Hart, P.D.: Incidence of intrathoratic sarcoidosis among young adults participating in a trial of tuberculosis vaccines. *Br. Med. J.* 2, 497—503, 1965.
7. Harrel, G.T., Fisher, S.: Blood chemical studies in Boeck's sarcoid, with particular reference to protein, calcium and phosphatase values. *J. Clin. Invest.* 18, 687—693, 1939.
8. Longcope, W.T., Freiman, D.G.: A study of saroidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the John Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 31, 1—132, 1952.
9. Putkonen, T., Hannuksela, M., Halme, H.: Calcium and phosphorus metabolism in sarcoidosis. *Acta Med. Scand.* 177, 327—335, 1965.
10. Goldstein, R.A., Israel, H.L., Becker, K.L.: The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 51, 21—30, 1971.
11. Fernandez, B., Press, P., Girard, J.P.: Distribution and function of T-and B-cell subpopulation in sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 278, 80—87, 1976.
12. 岡野 弘, 中田絃一郎, 蒲田英明, 谷本 普一: 虫垂切除の既往歴をもつサルコイドーシス患者について、昭和53年度厚生省特定疾患, サルコイドーシス調査研究班研究業績, 61—70, 昭和54年.
13. Lieberman, J.: The specificity and nature of serum angiotensin converting enzyme (serumACE) elevations in sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 278, 488—497, 1976.
14. Rohrbach, M.S. and Dereme, R.A.: Serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis as measured by a simple radiochemical assay. *Am. Rev. Resp. Dis.* 119, 761—767, 1979.
15. Silverstein, E., Friedland, J., Lyons, H.A. and Gourin, A.: Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis; clinical and possible pathogenic significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 278, 498—513, 1976.
16. Silverstein, E., Friedland, J., Lyon, H.A. and Gourin, A.: Markedly elevated angiotensin converting enzyme in lymph nodes containing nonnecrotizing granulomas in sarcoidosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 73, 2137—2141, 1976.
17. 上田英之助, 西村一孝, 加藤市次郎, 林 雄司, 国府達郎, 吉田紀子, 立花暉夫.: サルコイドーシス患者血清中のアンギオテンシン I-変換酵素活性上昇機序に関する 1 考察. 日胸疾会誌, 16, 94—97. 1978.

Studies on Patients with Sarcoidosis

Part I. Investigation of Clinical Features and Serum Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Activity in Sarcoidosis.

Akira KONDO

The Second Department of Internal Medicine Okayama University

Medical School, Okayama 700, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

Clinical features and serum ACE activity of 42 patients with sarcoidosis were analyzed and the following results were obtained.

The patients ages ranged from 12 to 73 years old, with a median age of 39. Peaks in the age distribution were from 20 to 30 in males and 40 to 50 in females.

1) A scalene node biopsy in 24 out of 32 cases (75%) yielded a diagnosis of sarcoidosis, whereas the Kveim test was positive in only 2 out of 10 patients (20%). A negative PPD skin test was observed in 65% of the patients at their initial visit. Sixty-two percentage of patients who were sensitive to tuberculin before the onset of sarcoidosis became insensitive after acquisition of this illness.

2) A decreased number of peripheral lymphocytes and T-lymphocytes was found in 31% and 52% of the patients respectively, and an increased number of B-lymphocytes in 24% of the patients was observed.

3) The period for abnormal chest shadows to disappear ranged from 1 to 36 months, with a median of 10 months. Three cases whose abnormal chest shadow continued for more than 5 years were all female.

4) Serum ACE activity was significantly elevated in 19 patients with sarcoidosis compared with 15 normal subjects. Active sarcoidosis patients had significantly higher ACE activity than inactive patients ($p < 0.005$). Serum ACE activity in patients with both bilateral hilar adenopathy and lung parenchymal involvement was significantly higher than in patients with bilateral hilar adenopathy alone ($p < 0.05$).

5) The patients receiving steroids had significantly lower ACE activity than patients receiving no steroids ($p < 0.05$). These findings indicate that measurement of serum ACE activity in patients with sarcoidosis is one of the most useful indicators for the therapy of this illness.