

サルコイドーシスの家族発生 —本邦家族発症例の文献的考察と遺伝的素因の検討—

片岡幹男¹⁾, 中田安成¹⁾, 平松順一¹⁾, 鎌尾高行¹⁾, 谷本 安¹⁾, 木村五郎¹⁾, 多田慎也¹⁾, 原田実根¹⁾, 立花暉夫²⁾, 平賀洋明³⁾

【要旨】

日本において文献的に報告されたサルコイドーシス(サ症)家族発生例について解析を行った。90家系, 186症例からなる97組の家族発症例が集積できた。その内訳は同胞発生が60組で, 兄弟14組, 兄妹12組, 姉妹24組, 姉弟10組であり, 3組の一卵性双生児が含まれていた。親子発生は母息子10組, 母娘14組, 父娘1組, 父息子1組の計26組であった。更に叔母と甥又は姪5組, いとこ4組が認められた。また夫婦は2組であった。発見動機は発端者, 2次患者とも集検発見と眼症状発見によるものが3分の2を占めていた。発症年齢は発端者の平均が34.4歳, 2次患者では33.8歳と両者に有意の差は認められなかった。発見間隔は同時発生が8組あり, 最長は23年で, 平均5.0年であった。親子の組合せは有意に少なく, 同胞間の発生は有意に多かった。また男女比は全体及び2次患者で有意に女性が多かった。二項分布による検討では家族集積性が認められ, 遺伝的素因の関与が考えられ, 多因子遺伝であることが推察された。

サ症発症の原因を追究する場合, 環境要因としての外来因子の解明ばかりでなく, 遺伝要因としての多因子遺伝を構成する疾患遺伝子, 疾患関連遺伝子の解明が必要であると考えられた。

[日サ会誌 2000;20:21-26]

キーワード: サルコイドーシス, 家族発生, 遺伝的素因, HLA

Familial Occurrence of Sarcoidosis in Japan and Analysis of Genetic Influence

Mikio Kataoka¹⁾, Yasunari Nakata¹⁾, Jun-ichi Hiramatsu¹⁾, Takayuki Kamao¹⁾, Yasushi Tanimoto¹⁾, Goro Kimura¹⁾, Shinya Tada¹⁾, Mine Harada¹⁾, Teruo Tachibana²⁾, Yomei Hiraga³⁾

【ABSTRACT】

We studied 90 familial occurrences of sarcoidosis reported in Japan and investigated the hereditary influence of sarcoidosis. There were 97 relationships in 90 families. They were consisted of 60 sibling pairs (22 sister-brother, 24 sister-sister and 14 brother-brother relations, including 3 monozygotic twins), 26 parent-offspring, 5 aunt-niece/nephew, 4 cousin pairs. Only 2 index cases had an affected spouse. The prevalence rate of familial sarcoidosis (90 families) in Japan appears to be significantly greater than the expected value in the general population estimated using binomial distribution. Furthermore we assessed the genetic mode of sarcoidosis in sarcoidosis patients from Okayama University Hospital. Among 133 patients with sarcoidosis for whom pedigrees could be constructed, 7 patients had a pathological or clinical diagnosis of sarcoidosis in related family members. Mendelian autosomal mode of inheritance were reasonably excluded by inspection of pedigree patterns and by poor fit of corrected ratios within sibships to the expected ratio for all sibships. Heritability estimated by Falconer's method was 68% in all first-relatives and 69% in sibships, respectively. These data suggest that the observed familial distributions conform to multi-genic traits.

A larger sample size for epidemiological study and further investigations of genes concerned with sarcoidosis would permit additional multigenic properties.

[JJSOG 2000;20:21-26]

keywords ; Sarcoidosis, Familial occurrence, Genetic influence, HLA

1) 岡山大学医学部第二内科

2) 大阪府立病院

3) JR札幌鉄道病院

著者連絡先: 片岡幹男

岡山大学医学部第二内科

〒700-8558 岡山市鹿田町2丁目5-1

TEL 086-235-6902

FAX 086-235-6902

1) Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

2) Osaka Prefectural Hospital

3) Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

はじめに

サルコイドーシス(サ症)の家族発症はかなり古くより報告され、1923年Martensteinの報告¹⁾に始まり、日本においても1962年山田らが最初の家族発症例を報告して以来²⁾、多数の症例が集積されてきた。サ症は未だ原因不明の疾患であり、その病因を解明するにはサ症患者本人ばかりでなく、患者の置かれている環境や家族にも注目する必要がある。家族間では接触が濃厚であるという様な空間的關係ばかりでなく、遺伝的素因や社会経済的環境や生活習慣などが共通であるという点で、家族という一つの集団の特性が疾病の発生要因とかなり密接な相互関係を持っているものと考えられる。今回著者等は岡山大学第二内科自験例7家系を含め、本邦で報告されている家族発症サ症90家系を集積した。これまでいくつかの文献報告の集積³⁻⁸⁾や、調査がなされているが⁹⁻¹²⁾、1991年、1992年のびまん性肺疾患調査研究班の報告以来¹⁰⁻¹²⁾、まとまった報告がなされていない。そこで、家族発症サ症90家系をもとにして、家族発症サ症の特徴、日本における家族集積性および遺伝性について検討した。

研究対象と方法

対象はこれまで文献に記載された報告例と厚生省びまん性肺疾患調査研究班において平賀、立花等が調査した家族例に岡山大学第二内科自験例7家系を加えて、計90家系を解析した。全90家系をTable 1に示す。遺伝的素因の検討は岡山大学第二内科でサ症と診断した250例の内、家系図が明らかな133例について解析した。

結果

1. 家族発症サ症90家系の特徴

これまで本邦においては、90家系、97組の家族関係、186症例の家族発症サ症が調査、報告されている(Table 1)。このうち5家系においては3名以上の発症が認められた。その内訳は1家系3名の発症が4家系、4名の発症が1家系であり、残りの85家系では2名の発症が認められた。第1度血縁者間での発生をみると、同胞発症が60組で、兄弟14組、兄妹12組、姉妹24組、姉弟10組であり、兄弟に2組、姉妹に1組の一卵性双生児が含まれていた。親子発生は母息子10組、母娘14組、父娘1組、父息子1組の計26組であった。第2度血縁者である叔母と甥又は姪に5組、いとこ4組が認められた。また非血縁者である夫婦には2組の発症が認められた(Table 2)。3名以上発症した5家系の内、家系No.12は兄妹とその母に、家系No.21は母と娘と孫息子の3代に発症していた。家系No.34は4姉妹に、家系No.40は叔母と甥の兄弟

に、家系No.60は姉妹と妹の息子に発症が認められた。家族発症例186例の男女比を見ると、発端者は女性51名、男性39名(F/M比1.31)、2次患者は女性63名、男性27名(F/M比2.33)、第3例目は女性2名、男性3名、第4例目は女性1名で、全体では女性117名、男性69名(F/M比1.70)であった。これまでの全国調査の結果からF/M比を求めると1.16となる。これを元に今回の症例と比較すると、発端者はオッズ比1.13(95%信頼区間0.96 - 1.30)、2次患者ではオッズ比2.01(95%信頼区間1.44 - 2.59)、全体ではオッズ比1.46(95%信頼区間1.24 - 1.68)であった。性別では女性が多く、全体と2次患者では有意に($p < 0.01$)女性の占める割合が高率であった。発端者の発見動機は集検発見50%、眼症状発見24%と、これら2つで4分の3を占めるのに対し、2次患者でもやはり集検発見、眼症状が多く、3分の2を占めていた(Table 3)。発症年齢は発端者の平均が34.4歳、2次患者では33.8歳と両者に有意の差は認められなかった。発見間隔は同時発生が8組に認められ、最長は23年で、平均5.0年であった。

家族メンバーを家系図によって、夫・妻、親子(母・娘、母・息子、父・娘、父・息子)、同胞・同胞のそれぞれの組み合わせ数を求め、実際に発生した症例数と比較した。90家系のうち家系図の明らかになった72家系で、それぞれの家族関係における組み合わせ数は夫婦72組、親子518組、同胞483組の計1073組であった(Table 4)。1073組の家族関係で家族発症が認められたのは76組(7.1%)で、これを基にそれぞれの組み合わせにおける期待値を求めた。期待値に対する実発生数を比較すると、親子の組み合わせは有意に少なく($p < 0.05$)、特に父娘、父息子の組み合わせは有意に少なかった($p < 0.01$)。逆に同胞間の発生は有意に高頻度であった($p < 0.02$)。夫婦間では実発生は期待値より低いものの、有意の差はなかった。

今回対象とした90家系の内、HLAタイピングが実施しており、患者間での比較が可能な家系は20組で、Table 5に共通するHLA抗原型を示す。この中で2組の一卵性双生児と家系No.64とNo.74の2家系ではHLAが完全に一致していた。これらの中で、特にDR領域に注目すると、日本人サ症患者ではDR52抗原、DR52関連抗原(DR3, 5, 6, 8)が健康人対照に比して高頻度であることが確認されているが¹⁰⁻¹⁵⁾、HLA-DRが検索された16家系中12家系(75%)がHLA-DR52か、DR52関連抗原を有していた。

Table 1 Familial sarcoidosis reported in Japan

Family No.	Authors	Relationship	Family No.	Authors	Relationship
No. 1	Sugiyama	S-S	No.46	Hiraga	M-D
No. 2	Sugiyama	S-B	No.47	Hiraga	A-Ni
No. 3	Hirasawa	B-S	No.48	Hiraga	A-Ni
No. 4	Arai	B-S	No.49	Hiraga	Cousin
No. 5	Arai	S-S	No.50	Hiraga	B-S
No. 6	Gomi	B-S	No.51	Isobe	B-B (Twin)
No. 7	Yamamoto	S-S	No.52	Yoshikawa	S-S (Twin)
No. 8	Ito	B-S	No.53	Oritsu	S-S
No. 9	Niitsu	S-S	No.54	Shimizu	S-S
No.10	Tsuchiya	B-B	No.55	Makino	M-D
No.11	Hiraga	B-S	No.56	Nakano	B-B
No.12	Kinosita	M-So&D	No.57	Morise	B-B
No.13	Kawabe	M-D	No.58	Sato**	S-B
No.14	Ito	H-W	No.59	Sato**	S-S
No.15	Ito	M-D	No.60	Sato**	S-S-So
No.16	Hiraga	S-B	No.61	Aoyama	S-B
No.17	Hiraga	B-B	No.62	Ikedo	B-B
No.18	Hiraga	M-D	No.63	Kato	B-S
No.19	Hiraga	M-D	No.64	Kinoshita	S-S
No.20	Hiraga	H-W	No.65	Ueda	B-B
No.21	Hiraga	M-D-So	No.66	Takeyama	M-D
No.22	Okubo	M-So	No.67	Hirota	S-S
No.23	Ohasi	M-D	No.68	Tachibana	B-B
No.24	Mima	S-S	No.69	Tachibana	M-So
No.25	Ishiguro	S-S	No.70	Tachibana	M-So
No.26	Hamaguchi	S-B	No.71	Tachibana	Cousin
No.27	Kubota	M-So	No.72	Yamada	B-B
No.28	Tachibana	B-S	No.73	Kataoka*	B-B
No.29	Tachibana	S-S	No.74	Nishizaki*	M-So
No.30	Tachibana	S-S	No.75	Nishizaki*	S-B
No.31	Sakata	B-S	No.76	Kataoka*	S-B
No.32	Horikawa	F-D	No.77	Kataoka*	M-D
No.33	Horikawa	B-B	No.78	Kataoka*	S-S
No.34	Shima	S-S (4)	No.79	Chiba	F-So
No.35	Kobayashi*	S-S	No.80	Miura	B-B (Twin)
No.36	Onaka	M-D	No.81	Yoshimatsu	M-D
No.37	Onaka	B-B	No.82	Mochiduki	S-S
No.38	Onaka	Cousin	No.83	Kosuge	M-D
No.39	Hiraga	Cousin	No.84	Hashimoto	S-B
No.40	Hiraga	A-Ne (B-B)	No.85	Hatakeyama	S-S
No.41	Hiraga	S-B	No.86	Hatakeyama	S-S
No.42	Hiraga	S-B	No.87	Hatakeyama	M-So
No.43	Hiraga	S-S	No.88	Todani	S-S
No.44	Hiraga	B-S	No.89	Iwai	S-S
No.45	Hiraga	M-So	No.90	Kono	B-S

H: Husband, W: Wife, M: Mother, F: Father, D: Daughter, So: Son, B: Brother, S: Sister
 A: Aunt, Ne: Nephew, Ni: Niece The number in parenthesis shows number of patients.
 *: Okayama U, 2nd Dept of Int Med **: Nagoya City U, 2nd Dept of Int Med

Table 2 Familial occurrence of sarcoidosis in Japan

Type of association	instances
Sibling - Pairs	60
Sister - Brother	22
Sister - Sister, including one twin	24
Brother - Brother, including two twins	14
Parent - Offspring	26
Mother - Son	10
Mother - Daughter	14
Father - Son	1
Father - Daughter	1
Second degree relatives	9
Cousin	4
Aunt - Niece	2
Aunt - Nephew	3
Husband - Wife	2
Total	97

There are 97 relationships in 90 families. Five families have 3 or more patients in a family.

Table 3 Symptoms and age at onset of probands and affected persons

Probands		Affected persons	
Mode of onset			
Mass survey	50%	Eye	33%
Eye	24%	Mass survey	31%
Skin	5%	Skin	11%
Cough	5%	Cough	6%
Lymphadenopathy	3%	Dyspnea	4%
Others	13%	Others	15%
Mean age at onset (years old)			
34.4 (7-66)		33.8 (10-80)	
Mean interval of onset between proband and affected person			
5.0 years (0~23years)			
Eight relationships have simultaneous onset			

Table 4 Frequency of familial sarcoidosis according to relationship in first degree relatives

	H-W	P-C	M-D	M-So	F-D	F-So	Sibs	Total
Probability of combination	72	518	141	118	141	118	483	1073
Frequency(%)	2.8	4.1	7.1	7.6	0.7	0.8	10.9	7.1
Observed	2	21	10	9	1	1	53	76
Expected	5.4	38.6	10.5	8.8	10.5	8.8	36.0	
Observed/expected	0.4	0.5	1.0	1.0	0.1	0.1	1.5	
	NS	P<0.05	NS	NS	P<0.01	P<0.01	P<0.02	

H: Husband, W: Wife, P: Parent, C: Child, M: Mother, F: Father, D: Daughter, So: Son
 P value is calculated using Chi-Square test between each relationship and total number.

2. 家族集積性の検討

日本ではサ症の疾病登録がないため、正確な有病率の把握は困難であるが、山口は1991年の全国実態調査をもとに有病率を10万対12.5,有病者数を15,000人と推定している¹⁶⁾。日本の人口を1億2千万人とした場合、家系図の判明した72家系の発端者を除く平均家族メンバー数は5人であった (Table 5)。これをもとに総家族メンバー数を求めると75,000人 (15,000 x 5) となり、この中から76人の2次患者が出現しており、10万対では101人となる。患者の期待値は10万対12.5で、オッズ比は8.1 (95%信頼区間6.3-9.9) となり、概数による計算ではあるが、統計学上有意に家族発生例が多いことがわかった。また二項分布を用いて¹⁷⁾、1家族に2名の患者が現れる家族数の期待値を求めてみた。家族メンバー数が3人の場合の期待値は1.9家族、5人の場合は3.8家族、10人の場合は8.4家族であり、実際は90家系に認められたので、実発生が有意に高く、同様に家族集積性が認められた。ここに示すようにサ症では家族集積性があることが判明した。

Table 5 HLA of familial sarcoidosis in Japan

Family No.	A locus	B locus	C locus	DR locus	DQ locus
25	A9	B12			
32	A11	B48			
33	A2	B15			
51*	A2	B51		DR52	DQ1,DQ3
52*	A24(9)	B51(5),B48	CW3	DR13(6)	
53				DR52(14)	
54	A2	B61		DR8	
56				DR5	
61	A9, A24(9)	BW6	CW3		DQ1
64	A2	B55(2), B46	CW1	DR4, DR8	
68	A31	B51, B54	CW1	DR12, DR52	DQ3
69	A11, A26	B61	CW3	DR8, DR52	DQ3
73	A11, A24(9)	B35, B56	CW1, CW3	DR8, DR12(5)	
74	A11	B56	CW1	DR12	
81	A31	B52		DR2	
85	A2, A24	B39, B61	CW7	DR4	DQ1, DQ3
86	A2	B46	CW1	DR8, DR9	
87	A2	B46	CW1	DR8, DR9	
88				DR4	
90	A2	B38	CW7	DR12, DR52	DQ7

* : twin

Table 6 Estimation of recurrence rate in sibships of familial sarcoidosis attending Okayama University Hospital

Weinberg Proband Method				
No. of sibships (s)	No. of affected person(r)	No. of proband (a)	(r-1)	a(s-1)
547	136	133	7	423

$$p = \frac{\sum a(r-1)}{\sum a(s-1)} = 7/423 = 0.017 \quad p:\text{recurrence rate in sibships}$$

Five families with two cases of sarcoidosis in sibships are identified in 131 families attending Okayama University Hospital.

3. 遺伝的素因の検討

ヒトの形質の表現型は遺伝力と環境の効果の総和として求められる。そこでサ症における同胞間の分離比と遺伝的素因について解析した。対象は岡大第二内科でサ症と診断し、家系図が明らか133例である。これらの中で家族発生は7家系に認められ、その内訳は母息子、母娘、兄弟がそれぞれ1組、姉妹、姉弟が2組であった (Figure 1)。同胞再発率を求めるため親子発生2組を除外し、131家系について解析した。総同胞数は547人、罹患者数は136人、発端者2人が2家系含まれるため、発端者数は133人、ワインバーグの発端者法により補正して¹⁸⁾、分離比すなわち同胞再発率を求めた所、0.017であった (Table 6)。Falconerの公式により¹⁹⁾、当科133家系の第1度近親者における遺伝寄与率を求めると、第1度血縁者では68%、同胞のみでは69%であった (Table 7)。

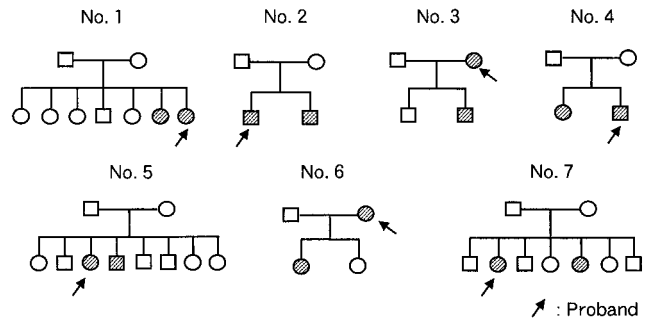


Figure 1 Pedigree for familial occurrence of sarcoidosis attending Okayama University Hospital. Seven families containing 14 members with sarcoidosis were observed in 133 families.

Table 7 Estimation of heritability among first-degree relatives of familial sarcoidosis presenting at Okayama University Hospital according to Falconer's model

	A	N	q (%)	x	a	r	Vb	h ² ± S.E (%)
General population			0.01	3.719	3.960			
First-degree relatives	7	817	0.86	2.382	2.716	0.338	4.4	68 ± 4
Sibs only	5	547	0.91	2.361	2.697	0.343	5.1	69 ± 4

A:observed numbers of affected individuals in the sample of relatives
 N:total number of individuals in the sample of relatives
 q:incidence of sarcoidosis in percentage (A/N) x:normal deviation corresponding to q
 a:mean deviation of affected individuals r:coefficient of relationship (r = xg-xr/ag)
 Vb:sampling variance h²:heritability (= 2r)

考察

サルコイドーシスは未だ原因不明とされているが、江石らはサ症リンパ節の *Propionibacterium* の高頻度の存在を分子生物学的に証明し、その発症に内因性感染説を唱えている²⁰⁾。一方、疾患の発症には環境因子と遺伝的因子の2つの因子の総和として関与すると考えられている。最近では多くの研究者が疾患関連遺伝子の追究に多大の努力を重ねているが、サ症発症に関しては未だ関連する遺伝子が確定されていない。これまで多くの疾患に対して行われてきた家系分析は、その疾患の遺伝様式を明らかにする上で非常に重要と考えられている。特に家族集積が認められた家系の分析は多くの情報を得ることができる。これまで、日本における家族発症例は文献による報告や立花、平賀らによる全国調査により報告されている。これらの症例や最近の文献や学会報告等が成されている症例を集積してみた。日本では疾患登録制が無いので、すべてを網羅できないが、今回我々は90家系の家族発生サ症を集積できた。この90家系の家族発症サ症を見ると、同胞発生が親子発生の約2倍認められた。家系図が明らかにできた72家系の検討でも、同胞発生が有意に多く、逆に親子発生が有意に少ないという結果であった。これは英国の報告²¹⁾や米国のHarringtonらの報告²²⁾とも一致している。血縁関係にない夫婦間の発症はこれまで2組しかなかった。発症年齢は発端者も2次患者も30歳代で、これら2群の間に差は認められなかった。しかし、日本のサ症患者の発症年齢よりかなり若年での発症であることがわかる²³⁾。性別では英国の報告と同様に女性が多く²¹⁾、特に2次患者では女性が有意に多く認められた。Harringtonらは非家族発症サ症に比べて、家族発症サ症は女性の占める割合が少ないと報告している²²⁾。米国症例では人種差も考慮せねばならず、日本と異なる点であると考えられる。また英国の報告では同性間発症が異性間発症より多いと報告しているが²¹⁾、日本の家族例では同性間発症が多いものの、有意の差は認められなかった。親子間発症は母娘発症が圧倒的に多く、父子発症が有意に少なかった。これは英国や米国の報告と一致している^{21, 22)}。双生児症例はすべて一卵性双生児であり、英国の報告と²¹⁾同様であった。今回集積した家族例は本邦初例より約40年間に認められた症例である。今回の調査に漏れた症例もあると考えられるが、以前の伊藤^{3, 4, 6)}、細田らの報告⁵⁾にその後の症例を加えた今回の検討でも、サ症は家族集積性が高いことが判明した。疾患の表現型は遺伝力と環境の効果の総和として求められる。そこで岡大第二内科でサ症と診断し、家系図が明らかな133例サ症を対象として同胞間の分離比を求めた。分離比分析に際して家計資料が如何にして集められたかにより、処理の方法が異なる¹⁸⁾。

今回の家計調査は特定の形質を持つ者、即ち当科を受診したサ症患者を発端者として、資料を収集したことより不完全確認となり、1家系に2人の発端者がいる家系があることより、またフィッシャーの式より確認の確率を求めると $\chi^2 = 0.571$ であったことから、複合確認 ($0 < \chi^2 < 1$) であった¹⁴⁾。同胞再発率(分離比)を求めた所、0.017であった。この結果から James らが報告したような常染色体性劣性遺伝形式²¹⁾は否定的であり、また観察結果より優性遺伝も考えられず、従ってメンデル遺伝は考えられない。疾患の発病は不連続変異を示す質的形質であると考えられているが、その基礎には易罹病性という連続的な性質が存在し、これは正規分布を示し、ある一定の限界すなわち「しきい」を越えた個体のみが発病すると考えられている。Falconer は疾病の発生頻度から易罹病性の近親相関を求め、その疾患の遺伝寄与率を求めている¹⁹⁾。Falconer の公式により求めた、岡山大学第二内科133家系の第1度近親者における遺伝寄与率は68%、同胞のみでは69%となり、Headingsにより報告された米国ワシントンのHoward University Hospitalでの80家系の遺伝寄与率とほぼ同じであった²⁵⁾。集団の罹患率に対する同胞再発率の比と集団中の罹患率は遺伝様式によりそれぞれ直線上にあり、各種疾患がどこに位置するかが報告されており、Headingsの報告はほぼ多因子遺伝の直線上にあり、また岡山大学第二内科の症例も同様の結果であったことより、サ症は多因子遺伝であることが最も考えられる²³⁾。更にEdwardsの方法に基づいて²⁷⁾、日本の有病率より求めた多因子遺伝形式を取る場合の近親再現率(同胞)は0.007から0.011となり、Falconerの公式より求めた第二内科133家系の同胞中の頻度は0.009となり、この事からもサ症が多因子遺伝であることを支持している。しかし現在まで、どの様な遺伝学的因子がサ症発症に関与するかは確定していない。今回の検討では免疫応答機構に重要な役割を果たしているHLAクラス・抗原の中で、DR52及びこれに関連した表現型が75%を占めており、サ症発症に機序に関連する遺伝的背景の関与が示唆された¹¹⁻¹⁵⁾。

結論

本邦でこれまで報告された家族発症サ症90家系の解析を行った。サ症は多因子遺伝であることが示唆された。サ症の発症は環境要因と遺伝要因の2つの要因の総和として成り立つと考えられる。サ症発症の原因を追究する場合、環境要因としての外来因子の解明ばかりでなく、遺伝要因としての多因子遺伝を構成する疾患遺伝子、疾患関連遺伝子の解明が必要である。今回の検討は過去の症例の集積であるが、将来は前向き研究による家族例の集積やこれらの家系における詳しい遺伝子解析が望まれる。

引用文献

- 1) Martenstein H: Knochenveränderungen bei lupus pernio. Zentablatt für Haut und Geschlechtskrankheiten sowie deren Grenzgebiete 1923; 7: 308-314.
- 2) 山田酉之, 佐々木徹郎, 桑島治三郎 他: 眼サルコイドーシス患者に対するKveim反応について. 臨床眼科 1962; 16: 1119-1125.
- 3) 伊藤慶夫, 荻間 勇, 木下康民: サルコイドーシスの同胞発生例及び本邦報告例について. 日本胸部臨床 1971; 30: 590-595.
- 4) Ito Y, Ogima I, Kinoshita Y: Familial sarcoidosis in Japan. In : Iwai K, Hosoda Y, eds. Proceeding of the VI International Conference on Sarcoidosis. University of Tokyo Press, Tokyo, 1974; 30-33.
- 5) 細田 裕, 柳川 洋, 小高 稔 他: サルコイドーシスの家族発生の疫学的検討. 日本胸部臨床 1979; 38: 872-878.
- 6) 伊藤慶夫: サルコイドーシスの家族内発生. 臨床医 1981; 7: 83-85.
- 7) 尾仲彰男, 斎藤茂治, 加茂 隆 他.: サルコイドーシスの家族発生病例. 日本サルコイドーシス学会誌 1983; 1: 61-63.
- 8) 加藤茂樹, 山下 豊, 千住玲子 他: サルコイドーシスに関する臨床的研究 第2報 サルコイドーシスの兄妹発生病例. 長崎医学会雑誌 1987; 62: 23-27.
- 9) 平賀洋明, 大道光秀, 横川和夫: サルコイドーシスの家族発生病21組について. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成元年度研究報告書1990; 176-178.
- 10) 立花暉夫, 平賀洋明, 山口悦郎 他: サルコイドーシス家族発生病症例の臨床的研究. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度調査報告書1992; 223-225.
- 11) Tachibana T, Hiraga Y, Kunikane H et al : HLA and familial sarcoidosis in Japan. Sarcoidosis 1992; 9 (Suppl. 1) : 83-86.
- 12) Tachibana T, Hiraga Y, Oritsu M et al: Clinical study of familial sarcoidosis in Japan. Sarcoidosis 1994; 11(Supplement) :244-245.
- 13) Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y et al: Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 688-691.
- 14) Ina Y, Takada K, Yamamoto M et al : HLA and sarcoidosis in the Japanese. Chest 1989; 95 : 1257-1261.
- 15) Ishihara M, Ishida T, Inoko H et al: HLA serological and class II genotyping in sarcoidosis patients in Japan. Jpn J Ophthalmol 1996; 40: 86-94.
- 16) 山口百子: 日本におけるサルコイドーシスの疫学. 病理と臨床 1995; 13: 762-766.
- 17) Hosoda Y, Iwai K, Odaka M et al: Recent epidemiological features of sarcoidosis. In: Jones Williams W, Davis BH, eds. Proc Eighth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. : Alfa Omega Publishing, Cardiff, 1980; 519-521.
- 18) 藤木慶子: 分離比の分析と遺伝様式の関係. 古庄敏行, 清水信義, 北川照男, 武部 啓 編. 臨床遺伝医学, vol V. 診断と治療社, 東京, 1993; 49-56.
- 19) Falconer DS: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. Ann. Hum. Genet. 1965; 29: 51-76.
- 20) Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-3.
- 21) Scadding JG, Chappell AG, Sutherland I: Familial associations in sarcoidosis. Tubercle 1973; 54: 87-98.
- 22) Harrington DW, Major M, Rybicki B et al: Familial sarcoidosis: Analysis of 91 families. Sarcoidosis 1994; 11: 240-243.
- 23) 平賀洋明: 日本におけるサルコイドーシスの疫学. 医学のあゆみ 1996; 178: 4-8.
- 24) James DG, Neville E, Piyasena KHG et al: Possible genetic influences in familial sarcoidosis. Postgrad Med J 1974; 50: 664-670.
- 25) Headings VE, Weston D, Young RC et al: Familial sarcoidosis with multiple occurrences in eleven families: A possible mechanism of inheritance. Ann N. Y. Acad Sci 1976; 278: 377-385.
- 26) 古庄敏行, 大木秀一: 多因子遺伝. 古庄敏行, 清水信義, 北川照男, 武部 啓 編. 臨床遺伝医学, vol V. 診断と治療社, 東京, 1993; 66-103.
- 27) Edwards JH: The simulation of Menderism. Acta. Genet. et Stat. Med. 1960; 10: 63.