

気管支喘息を合併したサルコイドーシス症例の臨床的検討

大道光秀¹⁾, 平賀洋明²⁾, 四十坊典晴²⁾

【要旨】

32例の気管支喘息を合併したサ症患者について臨床的に検討した。当院でのサ症患者301例（男性108例，女性193例，平均観察年数 7.5 ± 4.2 年）中32例（10.6%）で気管支喘息の合併がみられた。気管支喘息合併例は男性7例（6.5%），女性25例（13.0%）と，女性において合併率が高かった。気管支喘息合併サ症例の初診時病期，性，年齢分布は非合併例と同様であった。気管支喘息発症時期は，サ症発症前6例，サ症診断後2年以内7例，3～5年後が8例，6～9年後が8例，10年以上の後が3例であった。サ症病変改善例189例中，喘息発症が7例（3.7%），サ症病変の持続，悪化例106例中喘息発症が19例（17.9%）と，有意にサ症病変の持続，悪化例において喘息の発症が多かった。サ症はTh1優位の病態であり，気管支喘息はTh2の病態であることから，両疾患は鏡面的な経過を示すと考えられたが，我々の成績ではサ症病変持続中またはサ症病変悪化に伴い気管支喘息が発症する場合が多かった。

[日サ会誌 2005;25:21-25]

キーワード：サルコイドーシス，気管支喘息，Th1細胞，Th2細胞

A Clinical Study on Sarcoidosis with Bronchial Asthma

Mitsuhide Omichi¹⁾, Yohmei Hiraga²⁾, Noriharu Sijyubo²⁾

【ABSTRACT】

We evaluated the clinical features of 32 sarcoidosis cases associated with asthma. In our clinic, 32 (10.6%) of the 301 sarcoidosis patients (108 male, 193 female, average observation period 7.5 ± 4.2 years) had asthma. The association was found more frequently in females (25 cases - 13.0%) than in males (7 cases - 6.5%). The stage of chest X-ray and age-sex distribution were the same between those with and without asthma. Asthma appeared in 6 cases before sarcoidosis and in 26 cases after sarcoidosis: 7 cases in 2 years, 8 cases after 3~5 years, 8 cases after 6~9 years and 3 cases after 10 years or more. Asthma was diagnosed in 19 cases (17.9%) of the 106 cases whose sarcoidosis deteriorated or remained unchanged, and in 7 cases (3.7%) of the 189 cases whose sarcoidosis improved. From the present molecular-biological view, sarcoidosis is a Th1 disease, while asthma is a Th2 disease and we expected the two diseases might show a reversed trend. However, our experiences revealed that asthma occurred during the periods of either improvement or deterioration of sarcoidosis.

[JJSOG 2005;25:21-25]

keywords ; Sarcoidosis, Bronchial asthma, Th1 cell, Th2cell

1) 大道内科・呼吸器科クリニック

2) 札幌鉄道病院

著者連絡先：大道光秀

〒060-0002 札幌市中央区北2条西1丁目

マルイトビル2階

大道内科・呼吸器科クリニック

TEL : 011-233-8111

FAX : 011-233-8141

E-mail : ohmichi@muf.biglobe.ne.jp

1) Ohmichi Clinic of Internal and Respiratory Medicine

2) Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

はじめに

サルコイドーシスはIL-2, INF- γ などを産生するTh1優位の病態であり, 気管支喘息はIL-4, IL-5を産生するTh2優位の病態であると考えられている。従って, 理論的には両者の病態が合併することは比較的稀と考えられてきた。実際に, この両者の合併に関する報告は少ない。しかし, 最近, 気管支喘息を含むアレルギー疾患の増加があること, またサ症の病態が最近では眼症状を含む多臓器病変を有し, 病変が長期化していることなどから, 両者の合併が散見されるようになってきた。当院では比較的多数のサ症患者を長期に観察できる機会に恵まれていたため, 両者の合併が見られる例が最近多くみられたのでここに報告する。

対象と方法

1987年から2004年までの18年間で札幌鉄道病院または当院でサ症と診断した646例中, その後当院で経過観察中(平均観察年数 7.5 ± 4.2 年)の301例(男性108例, 女性193例, 初診時平均年齢 40.9 ± 18.2 歳)について検討した。301例中, 気管支喘息を合併した症例の性・年齢・喘息発症時期, 初診時検査所見について検討した。気管支喘息の診断, 病型, 重症度は2003年の厚生省免疫・アレルギー研究班の喘息予防・管理ガイドライン¹⁾に基づいて行った。サ症の診断は1989年の厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査

研究班, サルコイドーシス分科会によるサ症診断基準²⁾に基づいて行った。

サ症の改善, 不変, 悪化については, 胸部写真, 胸部CT, 検査所見, 他臓器病変の新出現などにより評価した。

結果

気管支喘息を合併したのは32例(10.6%)であった。気管支喘息を合併したサ症例と非合併例の性別症例数, サ症発症時の病期, 気管支喘息の病型, 重症度についてTable 1に示した。性別では, 気管支喘息非合併例で男性108例, 女性193例と女性が多く, 気管支喘息合併例は男性7例(6.5%), 女性25例(13.0%)と女性が多く, 女性において気管支喘息合併の比率が高かった。気管支喘息を合併したサ症の初診時病期は0期10例(31.2%), I期20例(62.5%), II期2(6.3%)例とI期が多く, 非合併例と変わりなかった。気管支喘息の病型はアトピー型16例, 感染型16例と差はなかった。気管支喘息の重症度は軽症間歇型5例, 軽症持続型6例, 中等症持続型18例, 重症3例と中等症持続型が多かった。性, 年齢別で(Table 2), 気管支喘息合併サ症の発症時期は男性では20代が多く, 女性では20代と60代以上で多く, 最近のサ症発症年齢層と一致していた。また気管支喘息発症年齢は男性では若年者, 女性では30代と60歳以上で多く見られた。

Table 1. Characteristics of sarcoidosis with and without asthma

	Sarcoidosis with asthma (n=32)	Sarcoidosis without asthma (n=269)
Sex (male : female)	7:25	101 : 168
Stage		
O	10	86
I	20	143
II	2	33
III	0	7
Asthma type (atopic : nonatopic)	16:16	
Asthma severity		
Step 1	5	
Step 2	6	
Step 3	18	
Step 4	3	

気管支喘息発症時期に関しては (Table3), 気管支喘息経過中にサ症を発症したのが6例, サ症診断後2年以内に気管支喘息を発症したのが7例, 3~5年後が8例, 6~9年後が8例, 10年以上の後, 発症が3例であった。

サ症経過観察中に気管支喘息を発症した26例での, 気管支喘息発症時のサ症病変活動度については, 悪化9例, 不変10例, 改善7例だった。サ症発症前に喘息を発症していた6例を除く295例において, サ症病変改善例189例中, 喘息発症が7例 (3.7%), サ症病変の持続, 悪化例106例中喘息発症が19例 (17.9%) で, サ症病変の持続, 悪化例において有意に喘息発症が多かった ($P < 0.01$) (Table4)。またサ症悪化時に気管支喘息を発症した9例中, 6例において,

気管支喘息は吸入ステロイドでコントロール良好であったが, その後もサ症病変持続があり, サ症悪化時の気管支喘息の合併は予後不良因子の1つである可能性も考えられた。

気管支喘息合併例と非合併例でのサ症発症時の検査所見のうち, 血清アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 値, 気管支肺胞洗浄液 (BALF) のリンパ球比率, 好酸球比率, CD4/CD8比を比較したところ, 血清ACE値, BALFリンパ球比率, CD4/CD8比では3群に有意差はなく, 気管支喘息合併アトピー型のBALF好酸球比率 ($1.0 \pm 1.8\%$) が気管支喘息非合併例のBALF好酸球比率 ($0.3 \pm 0.7\%$) に比べて有意に高値であった (Table5)。

Table 2. Sex and age distribution on appearance of sarcoidosis with asthma

	Sex and age on appearance of sarcoidosis		Sex and age on appearance of asthma	
	male	female	male	female
~19year	1	0	3	0
20~29year	5	10	1	5
30~39year	0	2	2	8
40~49year	0	2	0	1
50~59year	0	1	0	2
60year~	1	10	1	9
Total	7	25	7	25

Table 3. The time of asthma appearance after diagnosis of sarcoidosis

	male	female
asthma before sarcoidosis appeared	3	3
~2years	0	7
3~5years	2	6
6~9years	2	6
10years~	0	3
Total	7	25

Table 4. Comparison of sarcoidosis state when asthma appeared

	with asthma	without asthma	Total
deteriorated or not changed	19	87	106
improved	7	182	189
Total	26	269	295

$P < 0.01$

Table 5. Laboratory data of sarcoidosis relating to asthma

1) Serum ACE level (U/l)			
Sarcoidosis with asthma, atopic (n=16)	24.8±9.3] N.S.] N.S.
Sarcoidosis with asthma, nonatopic (n=16)	27.3±9.6		
Sarcoidosis without asthma (n=268)	24.3±8.6] N.S.	
2) Lymphocyte ratio of BALF (%)			
Sarcoidosis with asthma, atopic (n=14)	30.8±17.9] N.S.] N.S.
Sarcoidosis with asthma, nonatopic (n=16)	37.7±23.7		
Sarcoidosis without asthma (n=252)	30.0±19.3] N.S.	
3) Eosinophil ratio of BALF (%)			
Sarcoidosis with asthma, atopic (n=14)	1.0±1.8] N.S.] P<0.001
Sarcoidosis with asthma, nonatopic (n=16)	0.2±0.4		
Sarcoidosis without asthma (n=252)	0.3±0.7] N.S.	
4) CD4 / CD8 ratio of BALF			
Sarcoidosis with asthma, atopic (n=13)	4.6±3.20] N.S.] N.S.
Sarcoidosis with asthma, nonatopic (n=14)	5.5±3.01		
Sarcoidosis without asthma (n=249)	6.2±6.68] N.S.	

考案

1989年にT. Mosmannら³⁾が分泌サイトカインの種類によってCD4+T細胞クローンがTh1, Th2の2つに分類されることを報告して以来, 防御免疫反応の成立がこれら重集団のうち, どちらが活性化されるかによって決まると考えられるようになってきた. サ症においてはIL-2, IFN- γ の過剰産生を特徴とするTh1優位の疾患, 気管支喘息ではIL-4, IL-5産生を主体とするTh2優位の疾患と考えられており, 理論的には両者の病態は相反するものと考えられるが, ヒトにおいてはかならずしも明確に区別できるものではない. 今回, Th1優位の疾患であるサ症において, Th2優位の疾患である気管支喘息の合併について検討した. 理論的には両疾患は相反する病態であり, 合併する可能性は少ないと思われ, 実際には, 今までは気管支喘息とサ症の合併に関する報告は少なかった. しかし豊嶋ら⁴⁾はサ症134例中, 6例(4.6%)で気管支喘息の合併を認め, 佐伯らは5)サ症134例中8例(6.0%)の気管支喘息合併例を報告している. 佐伯らの報告では, 気管支喘息の経過中でサ症を発

症した例が8例中7例と多く, 我々の検討では気管支喘息の経過中でサ症を発症した例は32例中6例で, サ症経過中に気管支喘息を発症した例が32例中26例と多く, 対象症例に違いがあると思われた.

気管支喘息とサ症の合併の報告では, その経過について相反する報告が見られる. すなわち, ①サ症の病状と気管支喘息が共に悪化, 軽快する場合, ②一方の改善に伴い他方が悪化する場合の2つである. ①についてはサ症の増悪に伴って喘息症状の悪化を生じた報告⁶⁾があり, 原因としてサ症による気道病変により, 気道過敏性亢進を惹起し, 喘息発症を促した可能性がある. Bechetelら⁷⁾はサ症において気道過敏性が亢進することを報告しており, 中俣ら⁸⁾はサ症における肺機能障害は, 拘束性障害や拡散能低下より末梢気道障害が多く認められることを報告している. 一方, ②については, 前田ら⁹⁾は, 気管支喘息の改善に伴いサ症症状の増悪を認めたサ症例を報告している. その機序として, TH1/Th2バランスが一方へシフトし, サ症病変と喘息症状が鏡面像的反応を示した可能性が考えられた.

我々の症例では、気管支喘息発症時期に関しては、サ症発症後3年以上が19例と多かったが、気管支喘息持続中にサ症が発症したのが6例、サ症発症2年以内で、サ症病変もまだ活動性があると考えられた7例でも気管支喘息が発症している。

また気管支喘息発症時のサ症の活動度も、悪化時が8例、不変時が12例、改善時が7例であり、またサ症病変改善189例中で喘息発症が7例(3.7%)、サ症病変の持続、悪化106例中で喘息発症が19例(17.9%)と、有意にサ症病変の持続、悪化例において喘息の発症が多く、必ずしもサ症病変と喘息症状が鏡面像的の反応を示す訳ではなく、サ症病変持続またはサ症病変悪化に伴い気管支喘息が発症する可能性も考えられた。

前述したように、サ症と気管支喘息が合併する場合、①サ症気道病変による気管支喘息症状の増悪と、②TH1/TH2バランスから見たサ症病変改善後における喘息症状の増悪という2つの機序が考えられるが、サ症発症後早期や病変悪化時の気管支喘息合併例は前者の機序により、サ症病変が改善した後に気管支喘息を発症したのは後者の機序によるものかまたは、サ症に全く関係なく新たに気管支喘息が発現したものと考えられる。今回、我々の成績でサ症と気管支喘息の合併が10.6%と高い合併率をみたのは、両者の機序による合併例を含んでいるためと考えられた。

気管支喘息を合併したサ症患者のサ症発症時の性、年齢分布が非合併例のサ症例と同じ分布で特殊な分布をしなかったのは、上記の理由によるものと思われた。

気管支喘息の病型ではアトピー型と感染型がそれぞれ16例であった。文献的にはアトピー型が多い傾向であったが、我々の成績では差が認められなかった。

初診時検査所見で、喘息合併例と非合併例で血清ACE値、BALFリンパ球比率、CD4/CD8比に有意差はなく、初診時のサ症活動度には差がみられなかった。アトピー型の喘息合併例の初診時BALF好酸球比率が喘息非合併例に比べて高値であり、アトピー素因によるものと考えられた。サ症初診時のBALFで好酸球比率が高い場合、気管支喘息の発症を念頭に経過観察する必要もある。

気管支喘息の加療においてTh1へのシフトによる治療の可能性が考えられており、サ症はTh1モデルとして興味を持たれた。両者の疾患が理論どおりに鏡面像的の反応を示す事を期待して、今回臨床的に検討を加えたが、理論どおりにはならず、サ症病変持続中またはサ症病変悪化に伴い気管支喘息が発症する場合が多かった。サ症では自然寛解する例と予後不良例とで初診時に差はないが、合併する状態により、サ症病変が遷延する場合がある。著者らは以前、サ症病変持続中の妊娠、出産がサ症病変遷延化につながる

ことを報告している¹⁰⁾。サ症病変持続中および悪化時の気管支喘息の合併もサ症病変遷延化因子の1つの可能性が考えられた。

結論

Th1優位であるサ症患者301例において、32例(10.6%)においてTh2優位である気管支喘息の合併がみられ、一般の喘息発症に比べても高い喘息合併が認められた。

気管支喘息発症時期はサ症発症2年以内で、サ症病変もまだ活動性があると考えられた7例でも気管支喘息が発症した。

気管支喘息発症時のサ症の活動度も、悪化時が9例、不変時が10例、改善時が7例であり、またサ症病変の持続、悪化例において有意に喘息の発症が多く、必ずしもサ症病変と喘息症状が鏡面像的の反応を示す訳ではなく、サ症病変持続中またはサ症病変悪化に伴い気管支喘息が発症する可能性も考えられた。

引用文献

- 1) 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, 他: 喘息予防・管理ガイドライン2003改訂版. 協和企画. 東京, 2000; 3-9.
- 2) 平賀洋明: サルコイドーシス分科会報告. 厚生省特定疾患調査研究班昭和63年度研究報告書 1989; 13-16.
- 3) Mossmann TR, Coffman RL: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion leads to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
- 4) 豊嶋幹生, 佐藤篤彦, 土屋智義, 他: 気管支喘息を合併したサルコイドーシスの臨床的検討. *日サ会誌* 1997; 16: 103-104.
- 5) 佐伯幸子, 松瀬厚人, 迎 寛, 他: 気管支喘息とサルコイドーシスを合併した症例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2003; 41: 777-780.
- 6) 白峰克彦, 山本宏司, 牧村士郎, 他: 寛解していた気管支喘息が増悪した肺サルコイドーシスの1例. *日胸疾会誌* 1990; 28: 350-355.
- 7) Bechtel JJ, Starr T, Dantzker DR, et al: Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 759-761.
- 8) 中俣正美, 伊藤慶夫, 保坂公徳, 他: サルコイドーシスにおける末梢気道障害について. *日胸疾会誌* 1982; 20: 84-88.
- 9) 前田晃男, 佐竹真一, 加藤暢彦, 他: 気管支喘息の改善に伴い症状の増悪を認めたサルコイドーシスの1例. *アレルギー* 2001; 50: 394-398.
- 10) 平賀洋明, 大道光秀, 横川和夫: サルコイドーシス患者の出産後の影響について. 厚生省特定疾患調査研究班平成元年度研究報告書 1990; 179-181.

