

ATS/ERS/WASOGによる サルコイドーシスに関するステートメント

Gary W Hunninghake* (Iowa City), Ulrich Costabel* (Essen), Masayuki Ando (Kumamoto), Robert Baughman (Cincinnati), Jean François Cordier (Lyon), Ronald du Bois (London), Anders Eklund (Stockholm), Masanori Kitaichi (Kyoto), Joseph Lynch (Ann Arbor), Gianfranco Rizzato (Milan), Cecil Rose (Denver), Olof Selroos (Lund), Gianpietro Semenzato (Padua), Om P Sharma (Los Angeles) *Co-Chairman

はじめに

サルコイドーシスは主として肺およびリンパ系を侵す全身性肉芽腫性疾患である。本症の診断には、通常、二臓器以上に典型的な病変を証明するとともに、肉芽腫を来すことが知られているほかの疾患を除外する必要がある。1877年に最初に記載されて以来、サルコイドーシスは臨床医と研究者の両者を魅惑し続けてきた。本症の多彩な臨床像と特異な免疫学的ならびに病理学的特徴の理解に関しては、多くの進歩がみられた。しかし、疫学と本症の発症および病像に寄与する遺伝的要因については、わずかな知見しか得られていない。また、本症のすべての患者に適切な治療法も十分には解明されていない。最も重要なことは、本症の原因がまだ分かっていないことである。

目的：アメリカ胸部疾患学会（ATS）、ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）、国際サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会（WASOG）によるこのコンセンサス・ステートメントの当初の動機は、臨床家と研究者にサルコイドーシスに関する新しい進歩の最新情報を提供することであった。この資料がサルコイドーシス患者の診療レベルを向上させ、本疾患の原因

と発症機序を解明する新たな研究のきっかけになることを期待する。

エビデンス：パネルメンバーはサルコイドーシス患者の診療の専門家であり、ステートメントの特定の章の記述に責任を負うグループに分けられた。このステートメントで作成された勧告のエビデンスレベルは、おおむね委員の合意で生まれた専門家の意見のレベルである。この勧告のエビデンスについては、十分に管理された無作為対照試験により支持されたものはほとんどない。

サルコイドーシスの発症機序、診断、治療の理解に関する最近の動向の合意である。

わかっていること

- ・臨床像と症候群。
- ・診断方法
- ・コルチコステロイドが有効な短期治療法であること。
- ・本症の発生率と有病率
- ・いくつかの遺伝的要因が本症の病像を変えること
- ・本症初期の免疫学的特徴

知りたいこと

- ・本症の進行を予知する早期の検査があるか
- ・コルチコステロイドは本症の自然経過を変えるか
- ・コルチコステロイドや細胞毒性薬より毒性の少ない治療法があるか
- ・遺伝的要因は本症の病像をどのように変えるか
- ・遺伝的要因は疾患感受性に影響を及ぼすか
- ・肺障害と線維化の機序。
- ・遷延化に至る機序
- ・サルコイドーシスの原因。

定 義

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患である¹⁾。若年および中年に好発し、しばしば両側肺門リンパ節腫大、肺浸潤および、眼、皮膚病変で発症する。また、肝臓、脾臓、耳下腺、心臓、神経系、筋肉、骨やほかの臓器が侵されることもある。

診断は臨床的、放射線学的所見に加えて、壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明されて確立する。既知の原因による肉芽腫と局所性サルコイド反応は除外されなければならない。

しばしばみられる免疫学的特徴は、皮膚の遅延型過敏反応の減弱と、病変部位におけるTH-1型免疫反応の亢進である。また、B細胞活性化の徴候に伴って血中免疫複合体を認めることもある。

経過と予後は、発病の様式と病変の広がりに関連する。結節性紅斑を伴う急性発症例や無症状の両側肺門リンパ節腫脹例は、通常、自然に寛解するが、一方、潜行性の発病の場合、ことに肺外多臓器の病変を伴うときは、肺や他臓器の激しい進行性の線維化へと進展することがある。

歴 史*

以下に示すのはサルコイドーシスを理解するための重要な発見と進歩の年代記である（詳細な記述は他に発表されている）^{2) 3)}。サルコイドーシスの最初の記載はイギリスの内科医Jonathan Hutchinsonによるものとされており、彼は1877年に2年以上にわたって進展した手と足の多発性の膨隆し紫がかった皮疹の症例について記載している⁴⁾。彼はこれらの病変を痛風の症状と考えたが、次の報告で追加症例を記述し⁵⁾、この現象が「これまで特に気づかれていなかった皮膚病変のタイプ」を表していることを示唆した。これに続くサルコイドーシスの病理組織および臨床像の特徴についての報告では主として皮膚病変や限局した部位（例えば、眼、耳下腺、骨）の病変が記述されており、本症の全身性疾患としての性質は認識されていなかった。ノルウェーの皮膚科医Carl Boeckは、ノルウェー人船員の手の皮膚病変の図を示した。彼の図はHutchinsonの目にもとまったが、論文としては発表されなかった³⁾。彼のおいであるCaesar Boeckは1899年、Hutchinsonの

報告と類似する皮膚病変の症例を記載し、これを「皮膚の多発性の良性肉腫様病変 (sarkoid)」と呼んだ。そこには組織学的に類上皮細胞と巨細胞が認められた^{6) 7)}。彼は、病変が肉腫に似ていたが良性と感じたのでsarkoid (sarcoid→sarcoidosis) という用語を使った。サルコイドーシスという用語はこの論文から始まった。Caesar Boeckはその後、肺、骨、リンパ節、脾臓、鼻粘膜、結膜の病変を伴った“miliary lupoid”の24例を発表し、この疾患が全身性のものであることを強調した²⁾。フランスのBesnierが1889年に最初にlupus pernioを記述したが⁸⁾、その組織学的特徴が正確に描写されたのは3年後のことである⁹⁾。

1904年、プラハの皮膚科学教授Kreibichは、lupus pernioの患者のサルコイド骨嚢胞を記述した¹⁰⁾。サルコイドーシス骨病変は、しばしば結核や他の特定の疾患によるものとされた¹¹⁾。1909年にデンマークの眼科医Heerfordtは3人の患者のブドウ膜・耳下腺熱 (uveo-parotid fever) を記述した（慢性で有熱性の経過、耳下腺腫大とブドウ膜炎を特徴とし、2例は片側の顔面神経麻痺を伴っていた）¹²⁾。当時、この症候群は、流行性耳下腺炎によるものと考えられていた。

内臓病変はKuznitsky とBittorfによって正しく認識された。彼らは組織学的にBoeckのサルコイドと確認された多発性の皮膚および皮下の小結節と胸部エックス線写真で肺門リンパ節腫大および肺野病変のある27歳の軍人について述べた¹³⁾。スウェーデンの皮膚科医Jorgen Schaumannは肺、骨、扁桃、歯肉、脾臓および肝臓の多臓器病変の患者について言及した¹⁴⁾。1919年に投稿された論文で（最終的に出版されたのは1934年）Schaumannは、以前は別々の病気によるとされた病像が、おそらく全身性疾患のあらわれであることを示唆し、これを「良性のリンパ肉芽腫症 lymphogranulomatosis benign」と呼んだ¹⁵⁾。彼も多くの他の研究者達も、サルコイドーシスはおそらく結核の亜型を示すものであろうと考えた³⁾。

サルコイドーシスと高カルシウム血症ないし高カルシウム尿症との相関は1939年に最初に気が付かれた¹⁶⁾。1941年に、ノルウェーの皮膚科医Ansgar Kveimはサルコイドーシスリンパ節組織を皮内に接種し、13人中12人のサルコイドーシス患者に丘疹

が生じることを観察した¹⁷⁾。彼は丘疹が結核とは異なる未知の物質によって起こされたものと結論した。類似の反応はすでにアメリカの研究者によってそれ以前に気付かれていたが、その大部分は無視されていた¹⁸⁾。Louis Siltzbachは脾臓懸濁液を用いる改良法を開発してその特異性を確認し、国際的研究を組織した¹⁹⁾。この検査はこれらの研究者の貢献を認識してKveim-Siltzbach(クベーム・シルツバッハ)テストと命名された。Sven Löfgrenはサルコイドーシスの臨床像に重要で新しい洞察を加え、白人サルコイドーシスの発症時にしばしば結節性紅斑、両側肺門リンパ節腫大、発熱と多発性関節炎で特徴づけられる症状がみられることを明らかにした²⁰⁾ ²¹⁾。この臨床像はそれ以来Löfgren症候群と呼ばれている。そして剖検例²²⁾と大規模臨床例検討^{23~31)}により、サルコイドーシスの臨床像のスペクトラムと自然経過がさらに明確になった。

1951年にコルチコステロイドがサルコイドーシスの治療にはじめて用いられ、驚くべき著効を示した³²⁾ ³³⁾。対照をおかない多数の臨床研究から、一部の症例で良好な反応があることが確かめられた²⁴⁾ ²⁶⁾ ^{33~38)}。しかしながら、とりわけ初期病変、Löfgren症候群、あるいは胸部エックス線写真で両側肺門リンパ節腫大を示す患者でみられる高率の自然寛解のために、コルチコステロイドの有効性の解釈は明瞭になりにくかった²³⁾ ²⁴⁾ ^{26~28)}。1958年、Wurmらは画像的な病期分類システム³⁹⁾を提案した。これは臨床研究者によって予後の指標²⁴⁾ ²⁶⁾ ²⁹⁾ ³⁰⁾として採用され、現在も臨床の場で広く利用されている。その後30年にわたって、肺のサルコイドーシスに対するコルチコステロイドの役割を評価するために、画像所見のシェーマで症例を分類する方法を用いたいくつかの前向きは無作為試験が行われた^{40~47)}。これらのさまざまな研究はサルコイドーシスの経過を修飾するコルチコステロイドの役割と影響を解明することはできなかったが、本症の多様な臨床経過と病像を明らかにした。1970年代半ばには気管支ファイバースコープが用いられるようになって、サルコイドーシスの診断がさしたる合併症なしに高い感度で確認できるようになった^{48~50)}。さらに、気管支鏡時の気管支肺胞洗浄(BAL)による免疫担当細胞の回収はサルコイドーシスと他の炎症性肺疾患の発病機序の理解に大きな貢献をもたらした^{51~54)}。

1960年代末までは、サルコイドーシス研究努力とサルコイドーシス研究の国際的展望は限られたものであった。最初のサルコイドーシス国際会議は1958年にロンドンでGeraint Jamesによって召集されたが、出席は22人の参加者のみ(招待者のみ)であった²⁾。この最初の交流に続いて、国際会議が3年ごとに開催された²⁾。1963年、サルコイドーシスの研究と疫学調査のためのより広範な基礎を発展させるために国際委員会(International Committee on Sarcoidosis)が結成され³⁾、研究と出版物は飛躍的に増大した。1975年のニューヨークでの第7回国際会議において、サルコイドーシスに関連する免疫学的異常が明らかにされ⁵³⁾、また、血清アンジオテンシン変換酵素(serum angiotensin converting enzyme; SACE)が初めて活動性サルコイドーシスの生化学的マーカーとしての可能性を認知された⁵⁴⁾。1970年代後期から1980年代初期までに、多くの研究がサルコイドーシスで働く免疫学的、生化学的、病因論的機序を詳細に検討した⁵⁵⁾ ⁵⁶⁾。免疫応答の区画化と、活動性病変の場におけるヘルパーTリンパ球と活性化免疫担当細胞の関与が理解された⁵¹⁾ ⁵²⁾ ⁵⁵⁾ ⁵⁶⁾。疾患活動性を「明らかにする」ための補助的研究が展開された(例えばガリウムスキャン⁵⁵⁾ ⁵⁷⁾、気管支肺胞洗浄⁵¹⁾ ⁵²⁾)。これらの手法の臨床的意義については依然として議論のわかれるところである。過去30年以上にわたり、多くの研究がサルコイドーシスの免疫学的、病因論的、疫学的な面を評価した。英文のMEDLINE検索は1965年以来のサルコイドーシスに関係のある6,500以上の論文を引用している。サルコイドーシスに関する研究的フォーラムの数も増えた。1984年にGianfranco Rizzatoにより*Sarcoidosis*誌がミラノで創刊された²⁾。1987年、ミラノ国際サルコイドーシス会議において国際サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会 the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)が以前の国際委員会に代わって設立された²⁾。これらの展開は、謎めいてしかし魅力的なこの疾患についての共同研究促進のためのひとつの基盤になった。

* 訳者注：日本での症例発見期は第二次大戦後の1951年までに皮膚サルコイドに関する報告が45例ある。この中には肺症状を認めた報告(戸

塚岩太郎：治療中に結節性紅斑を併発せる Boeck 類狼瘡の1例，皮膚と泌尿器 8,3：218,1940) もあるが，当時は結核症による病変と考えていたようである．皮膚症状は全身性疾患の部分症状との解釈はされておらず，局所症状はそれぞれ独立疾患とみなされており，ヨーロッパでいえば1930年以前の状態にあった．第二次大戦後海外の情報が入るようになると本症は全身疾患として内科領域で注目されるようになり，1960年のワシントンでの国際会議の野辺地慶三宛の出席要請が岡治道を班長とする臨時疫学調査班によるわが国での第1回疫学調査実施の直接動機となった．文部省科学研究費により1960年から1961年にかけて第2回全国調査が行われ，1964年には日本サルコイドーシス研究協議会が誕生し，以後わが国の本症研究の推進母体となり今日に至っている．この間多くの研究班が組織され，1972年には厚生省難病としての大型プロジェクトチームが，1973年には文部省の原因探求の大型研究班がそれぞれ発足した．その後，基礎，疫学，臨床の各方面に大きな研究成果をあげている．

疫学*

サルコイドーシスは世界中でみられ，両性，全人種，全年齢層に起こる．サルコイドーシスの疫学は以下のような理由により問題を残している．①正確で一貫した症例定義の欠如②診断確認の方法の多様性③発症様式の多様性④高感度で特異的な診断法の欠如とそれによる疾患の過小認識と誤診⑤原因追求のための系統的疫学的研究の不足⁵⁸⁾．

本症は常に，年齢40歳の以下の成人に好発し，20～29歳にピークがある⁵⁹⁾．スカンジナビアの諸国と日本では，50歳以上の女性に発生率の第2のピークがある^{60～62)}．多くの研究は女性で罹患率が少し高いことを示している．アメリカで行われたサルコイドーシスの唯一の人口ベースでの発症率の研究では，対10万人/年の発症率は男性では5.9，女性では6.3であった⁶³⁾．累積発症率推測に基づくサルコイドーシスの生涯危険率はアメリカの白人では0.85%，アメリカの黒人では2.4%である⁶⁴⁾．サルコイドーシスの推定罹患率は10万人対で1以下から40であり，

アメリカでの年齢補正年間発症率は黒人では10万人対35.5，白人では10.9である^{63～65)}．スウェーデン，デンマークとアメリカの黒人では世界中で最も罹患率が高いようである⁶⁶⁾．スペイン，ポルトガル，インド，サウジアラビア，あるいは南アメリカからのサルコイドーシスの報告はまれであるが^{66) 67)}，これは一部には集団健診制度がないこと，また，ほかのより多くみられる肉芽腫性疾患（結核症，レブラ，真菌感染症性）のためにサルコイドーシスの発見が難しくなっていることによるものであろう．

異なる民族や人種間で，発症や重症度は明らかな不均一性がある．いくつかの研究は，黒人ではサルコイドーシスがより重症であるのに対して白人では無症状のことが多いことを示唆している^{23) 26) 64) 68～71)}．胸郭外病変の発現はある特定の集団で多い．例えば慢性ブドウ膜炎はアメリカの黒人に，lupus pernioはプエルトリコ人に，結節性紅斑（EN）はヨーロッパ人により多くみられる．サルコイドーシスに関連する結節性紅斑は黒人と日本人では少ない⁷²⁾．日本では心臓と眼サルコイドーシス患者がより多く，サルコイドーシス患者の最多死因は心筋病変によるものである^{61) 73) 74)}．ほかの地域では，死亡は呼吸不全によるものが最も一般的である^{68) 75)}．サルコイドーシスによる総死亡率は1～5%である．

興味深い本症の地域集積性は，本症が人から人へ伝染したり，あるいは環境物質への暴露を共有することによって起こることを示唆した．1987年のマン島住民を対象とする症例対照研究では，サルコイドーシス症例の40%が事前にサルコイドーシスに罹患していることが判明していた人物と接触があったことを報告しており，一方，対照ではその率は1～2%であった^{76) 77)}．これらの接触については，14組は同じ家庭で，そのうち血縁関係があったのは9組だけであった．9組は仕事でお互いが接触しており，2組は隣人で，そして14組は同居していない友人であった．夫婦のサルコイドーシスについてのほかの症例報告は，環境ないし感染性物質への共通の曝露を想像させる．いくつかの研究で，冬と初春にサルコイドーシス症例の季節性集積があることが観察されている^{78) 79)}．疾患の誤分類や研究デザインの問題のために解釈が難しくなっている面もあるが，疾患の地理的・地域集積性についても記述されている．初期の研究でアメリカの南東部田園地域，中部

大西洋地域で疾患罹患率が高いことが認められたことから、病因論的要因の可能性のあるものとして、気象、土壌、植物、松、花粉、森林への近接、水源、薪の使用、製材業への近接、木の粉碎、農場動物やペットとの接触などが検討された^{80~88}。動物実験、臨床研究のいずれもまだこれらの仮説を証明していない。

いくつかの研究がサルコイドーシスの職業性リスク要因を調査している。1940年代に、マサチューセッツ州セイラムの蛍光灯工場での女性たちの「サルコイドーシス」症例の検討から、ベリリウム曝露が「セイラム・サルコイド」の原因としてを認識された。その他の金属粉塵、蒸気、有機坑原への曝露はサルコイドーシスと臨床的に鑑別困難な肉芽腫性肺疾患を起こしうるので、職業歴や環境曝露歴を注意深く聴取することの重要性を強調された^{89~91}。マン島の研究⁹²では、対照の4.2%と比較して、サルコイドーシス症例の18.8%がヘルスケア労働者（主に看護師）であった。このことは他のいくつかの研究でも観察されている⁹³⁹⁴。この調査結果は、この集団での胸部エックス線写真のより頻繁な利用を反映するものかもしれない。一緒に訓練を受けた57人の消防士中3人のサルコイドーシス症例集積の報告も同じ環境曝露共有を示唆している⁹⁵。サルコイドーシス罹患リスクの増加と過去のアメリカ海軍の航空母艦勤務歴との間に統計学的に有意の相関が確認されているが、これもまたこの場合に定期胸部エックス線写真の撮影がより頻繁なために発見率が増加することを反映しているものであろう⁹⁶。サルコイドーシスは喫煙者より非喫煙者により多いようである^{97~99}。環境と職業性曝露がサルコイドーシス罹患のリスクの増加にどの程度関わっているかについては、今後の検討が必要である。

サルコイドーシスの家族内集積については多数の報告がある。アメリカでは、家族内集積は一般に白人（罹患家族の5%）より黒人に（19%）多く起こる¹⁰⁰。アイルランド共和国では、サルコイドーシスは全国的に罹患率が高く、そして同胞間でも同じく罹患率（2.4%）も高い¹⁰¹。北日本の富良野地区でのサルコイドーシスの高罹患率が、いくつかの家族内集積の証拠とともに報告されている¹⁰²。罹患家族のHLA分析はサルコイドーシス易罹患性の遺伝形式が多元的であることを示唆する、最も共通の遺

伝子型頻度はクラスI HLA-A1とB8、クラスII HLA-DR3である^{103~105}。おそらく、遺伝的に素因のある宿主が過剰な細胞性免疫反応を引き起こすような抗原にさらされ、肉芽腫形成が起こるものであろう。

*訳者注：感染性、非感染性因子、職業、環境因子などの関与について、米国多施設共同研究ACCESSが進行中で、2005年Denver国際会議でも報告された。

家族内集積の内訳では、英国胸部学会集計、日本の全国集計でも、兄弟姉妹が最多で、姉妹、兄弟姉妹、母子など女性を含む組合せが多い。

サルコイドーシスの病因と発病機序

サルコイドーシスの原因は不明のままであるが、サルコイドーシスが遺伝的に感受性のある宿主が特定の環境因子に曝露されて起こるという考えを支持する3つの異なった方向性の証拠がある。その1は前述した疫学的研究^{76~94}¹⁰⁶、その2は多数の活性化されたマクロファージとCD4陽性ヘルパーT細胞によって特徴づけられ⁵¹¹⁰⁷、抗原誘起型のTH1型免疫反応に最も一致する肺内サイトカイン産生パターン^{108~112}を伴うサルコイドーシスの炎症反応、その3はサルコイドーシス患者におけるT細胞受容体に関する研究の意味するところである^{113~119}。

遺伝的要因の役割*

人種差がサルコイドーシスの重要な易罹患性要因であるとの認識は、本症の発症に遺伝的素因が関与していることを明確に示唆している⁶⁴。そしてこの発症素因が遺伝的機序で獲得されるとのきわめて断定的な論拠は、サルコイドーシスでときにみられる家族集積性である⁸⁶。一般に、サルコイドーシス易罹患性候補遺伝子は、T細胞機能、抗原認識と処理課程の調節、あるいは肉芽腫形成と進行性の線維化に有利な細胞外基質沈着の調節に影響を及ぼす遺伝子座に存するであろう¹²⁰。しかし、遺伝的要因は疾患の全体的な予後はもちろん、病型や進展の規定にも重要なようにみえる。このことは、ヨーロッパ

の2つの異なった国、チェコ共和国とイタリアにおけるサルコイドーシスとHLA表現型との相関に関する研究で例示されている¹²¹⁾。両国に共通した所見はサルコイドーシスのある種の臨床像とHLA-A1, B8, DR3との相関であり、一方、HLA-B12とDR4については相関はみられなかった。一国にのみみられた所見としては、イタリア人では全身性病変とHLA-B22の相関が、非イタリア人ではある特有の臨床像とHLA-B13との相関があった。人種的に均一なスカンジナビア人の遺伝子タイピングを用いた研究では、良好な予後はDR17¹²⁰⁾ハプロタイプと相関するのに対し、DR15¹¹³⁾と16¹²¹⁾は遷延性の経過を示唆した¹²²⁾。DR17¹²⁰⁾は、スカンジナビアのサルコイドーシス患者では特に高頻度であるが、良好な予後と相関することがほかの報告者によっても示されている¹⁰⁴⁾¹²¹⁾。人種的にまったく異なる日本人では、制限酵素切断片長で判定された遺伝子多型の検討でDRw52陽性症例においてのみいくつかのDRβ遺伝子多型があり¹²³⁾、これらの症例では眼病変はなく、一定の限られた病期の経過を示すように思われた。対照的にDR5J陽性の日本人症例では、病変はしばしば消退しにくい¹²⁴⁾。HLA特異性の解析で人種間の比較ができ、HLA表現型と予後との関連についての研究が可能になる。

*訳者注：HLADR17はスエーデンサルコイドーシス患者では高頻度であるが、日本人患者では高頻度でない。さらに、各国で実施されたHLA-ClassII DNAタイピング成績から、HLA-ClassII表現型と疾患感受性、抵抗性、臨床像、予後との相関について、欧米人と日本人サルコイドーシス患者で、あるいは欧米人患者間でも、相関を示すHLA-ClassIIの表現型は、人種差が明らかになっている。例えばHLA-DQB1*0501は日本人サルコイドーシス心病変症例で高頻度であるが、欧米人では高頻度ではない。HLA-DQB1*0201は英国、オランダ人経過良好例で高頻度、HLA-DQB1*0602は経過不良例で高頻度である。

環境因子の役割*

サルコイドーシスの原因はいまなお不明なので、松の花粉説が提案されて以来、原因物質として可能

性のあるもののリストは拡大が続いている。提唱されている物質のいくつかを表9-2-1に示す。すでに1969年に、Mitchellらはサルコイドーシスの病因について伝達可能な物質を提唱した¹²⁵⁾。サルコイドーシス患者から移植を受けた後にレシピエントにみられたサルコイドーシスの所見などの報告を含めて、このような概念を支持する報告はそれ以後ずっと続いている¹⁰⁶⁾。

いくつかの感染性微生物、例えば、ウイルス、*Borrelia burgdorferi*, *Propioniaacterium acnes*, がサルコイドーシスを起こす可能性のある原因としてあげられている(表9-2-1参照)。また、非感染性の環境物質、例えば、ベリリウム、アルミニウム、ジルコニウム⁹⁰⁾⁹¹⁾¹²⁶⁾はサルコイドーシスに類似する多くの特徴を持つ肉芽腫反応を惹起しうる。したがって、サルコイドーシスの正確な診断は、有機ならびに無機抗原への曝露の可能性について厳重にたずねるかどうにかかっている。最後に、宿主自体が肉芽腫を引き起こす抗原の発生源である可能性も考えられてきた。しかし、現在ではサルコイドーシスが自己免疫疾患である可能性は低いものと思われる。

肉芽腫性炎症がサルコイドーシスの組織学的特徴

表9-2-1 サルコイドーシスの病因に関与することが示唆される物質の例示

物体のタイプ	
感染性病原体	
	ウイルス (ヘルペス, Epstein-Barr, レトロウイルス, コクサッキーBウイルス, サイトメガロウイルス)
	ボレリア・ブルグドルフェリ
	プロピオニバクテリウム・アクネ
	結核菌 その他のマイコバクテリア
	マイコプラズマ
非有機物質	
	アルミニウム
	ジルコニウム
	タルク
有機物質	
	松の花粉
	粘土

*この表はベリリウムを含まない。この物質はベリリウム症の原因となるが、サルコイドーシスは起こさない。

なので、研究者は宿主に肉芽腫反応を引き起こすことが知られているマイコバクテリアのような感染性病原体を探すための近代的な診断手技を改善して適用する試みを続けてきている¹²⁷⁾。手技はますます精巧になったが、この原理は何十年にもわたって行われ、種々の技術を用いて、異なったグループが患者血清中にマイコバクテリアに対する抗体を50～80%に検出しており^{128) 129)}、一方、対照群ではより少数で陽性であった。特有のパターンを欠くのでこの種のデータは解釈困難である。というのは、サルコイドーシス患者は一般に多クローン性免疫グロブリン産生を行うので、種々の一般的抗原に対して正常者よりも高い抗体値を示すことになるからである。抗マイコバクテリア抗体の検出やマイコバクテリアの培養に成功しなくても、これらをサルコイドーシスの病因から除外することはできず、罹患組織にこれらの抗原を検索することの重要性が浮かび上がる。サルコイド結節内ときにマイコバクテリアの細胞壁成分であるステアリン酸¹³⁰⁾とムラミール・ダイペプチド¹³¹⁾を検出することは、マイコバクテリアの存在に関する間接的証拠として用いられてきた、また、抗酸菌Lフォーム（結核菌細胞壁欠損）がサルコイドーシス患者の血液から培養されている¹³²⁾。今日までのところ、サルコイドーシスが感染性病原体により起こるとの証拠はない。

感染性病因についての証拠、とくにマイコバクテリアについては、ますます興味をそそるようになってきている。残念ながら、高感度のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）などの分子生物学的手段の出現によっても、議論の解決をみていない。これらの手技の利点と落とし穴についてはMangiapanとHanceによって詳細に論評されている¹²⁷⁾。彼らの総説は陰性所見と同様に陽性所見の解釈をする際にも注意が必要なることを明らかにしている。マイコバクテリアを証明できないときは方法が低感度であるためかもしれないし、陽性の場合には汚染によるものかもしれない。後者の場合、偽陽性の結果が起こる頻度を評価するのにたたるほどの対照標本が必要であることを示している。サルコイドーシス患者の組織材料や気管支肺胞洗浄液細胞中のマイコバクテリアDNAやリボソームRNAに関する最近の知見は、このような観点で解釈されなければならない^{133) 134)}。全体的にみて、これらの成績はもしマイコバクテリア

DNAがほとんどのサルコイドーシス組織に存在するとするならば、その量は比較的少ないことを示唆している。あるいはまた、サルコイドーシスと診断された患者の一部は結核感染によって病気が引き起こされ¹²⁷⁾、一方、他の患者では別の抗原が発病の引き金になっているのかもしれない。

* 訳者注：日本の結核患者におけるサルコイドーシス合併の集計成績ではサルコイドーシスは高頻度ではなかった。

T細胞受容体（TCR）

MHC分子との関連においてT細胞の大半は抗原ペプチドの認識に α/β TXPを用いており、TCRの可変領域は離れた場所に存在する染色体遺伝子断片の再構成により形成される。TCRの解析によって特定のTCRを使用するT細胞の存在が明らかになり、それによってサルコイドーシス発症の引き金となる特定抗原が判明するかもしれないという説が提唱されてきた^{106) 114～119)}。さらに、動物モデルにおいて、高度に限定されたTCR可変領域遺伝子を使用するT細胞は自己免疫疾患の実験モデルをもたらし、さらにこれら細胞の調節が疾患に影響を及ぼしていることが示されている。

サルコイドーシスで抗原を同定するためのこの戦略の潜在的な問題点は、罹病期間がTCR使用に影響を及ぼし、疾病の経過の後期にはより不均一なT細胞反応を惹起するかもしれないという点である。さらに、サルコイドーシスは比較的潜在性に始まる疾患なので、罹病期間がT細胞反応の不均一性に及ぼすならぬかの影響の有無を評価するのは困難である。くわえるに、異なったグループから報告されているTCR可変領域遺伝子使用頻度の違いは研究対象の人種差に影響されているかもしれない。この研究分野における知見の多くは興味深くはあるが、これらがサルコイドーシスの病因を引き出すのにどの程度有用かはいまだ明らかではない。

免疫*

初期のサルコイドーシス反応の特徴は、炎症の進行の場、とくに肺における活性化T細胞とマクロファージの集積である^{51) 107)}（表9-2-2）。サルコイドーシス病変局所における患者Tリンパ球の研究は、

表9-2-2 サルコイドーシス患者にみられる免疫異常

- ・ヘルパー・インデューサー活性を示しIL-2を放出するCD4陽性細胞の肺胞内および間質への集積.
- ・拘束性T細胞受容体レパトアをもったT細胞の病巣内での増殖, このパターンはT細胞受容体の少数クローン性と一致する. 一部の患者における肺 γ/β T細胞受容体発現細胞プールの増大.
- ・肉芽腫形成期におけるTh1細胞由来サイトカイン (IL-2,IFN-T) の局所産生の増加.
- ・サルコイドーシスT細胞によるTNFリガンド, TNF受容体スーパーファミリーの増加.
- ・B細胞機能亢進と免疫グロブリン局所産生.
- ・肺免疫適格細胞の自然増殖率の増加.
- ・抗原提示細胞能を有し, 活性化マーカー (HLA-DR, HLA-DQ, CD 17) ならびに接着分子 (CD49a, CD54, CD102) の増加を示す単球-マクロファージの集積.
- ・マクロファージ由来のサイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF-a, IFN-T, GM-CSF) とケモカイン (IP-10,RANTES,MIP-) a, IL-16) の遊離亢進. これらサイトカインの多くは肉芽腫形成と肺障害をもたらす.
- ・線維化への進展をもたらすマクロファージ由来の纏維形成誘導性サイトカイン (TGF- β と関連サイトカイン, PDGF, IGF-I) の産生亢進.

*この表はベリリウムを含まない. この物質はベリリウム症の原因となるが, サルコイドーシスは起こさない.

多くの患者でこの細胞がヘルパーCD4表現型を有しているが, まれに集積細胞はCD8陽性リンパ球優位であることを示す¹³⁵⁾. これらの細胞はIFN- γ , IL-2, その他のサイトカインを自然に放出する^{108) 109)}. さらに, サルコイドーシスの肺胞マクロファージはTNF-a, IL-12, IL-15などの各種サイトカインや成長因子などを放出する多能な分泌細胞としてはたっている^{110~112, 136)} (表9-2-2).

免疫応答細胞の集積は肉芽腫形成に至る一連の現象のごく初期の課程を示しているようであるが, その際の中心的な細胞は活性化CD45R0陽性Th1型Tリンパ球である. 病因論的観点からは, サルコイドーシスの炎症過程にさらされた組織に起こる細胞数の増加は2つの機序によって説明できる. 一つは末梢血から肺への細胞の再分布であり, いま一つは病変局所での細胞増殖である^{137~139)}. 第1の機序では, 遊走性サイトカイン (IL-8, IL-15, IL-16, IP-10, およびRANTESを含む) が協同して炎症局所でのCD4メモリー細胞の肺胞内集積を拡大する^{112, 140~142)}. 肉芽腫形成部位でCD4ヘルパーT細胞が集積する第2の機序は局所でのIL-2を介した増殖である. サルコイドーシス患者のBALリンパ球の大半はIL-2を自然に放出, 機能性IL-2受容体系を発現している

CD4陽性/HLA-DR陽性T細胞である^{112) 143) 144)}. 種々の研究は, IL-2が肺実質およびほかのサルコイドーシス病変に浸潤するTリンパ球に対する局所性の増殖因子として働いていることを示している^{145) 146)}. 活動性サルコイドーシス患者から得られたT細胞はIFN- γ のmRNAと蛋白レベルの増加, 活性化T細胞の増殖も示しており, Th0からTh1への分化にも関与している¹¹¹⁾. このようにTh1型T細胞の反応が(IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- β を分泌して), 活動性病変局所で肉芽腫ができる方向に働いているようである.

肺病変が, なぜある患者で遷延しほかの患者では持続しないのかを明らかにした報告はない. さらに, どうして病気が持続すると肺障害や線維化を来すのかもわかっていない. しかしながら, サルコイドーシス病変浸潤細胞の免疫学的パターンは以下のことを示唆している. ①サルコイドーシス肉芽腫は持続性でおそらく分解されにくい抗原刺激に対して形成され, これが局所性のオリゴクローン型Th1型T細胞による免疫反応を惹起する. 事実, これらの細胞はT細胞受容体の α , β 鎖可変領域に対する遺伝子発現において偏りがある^{114~117)}. ②これらによる慢性刺激の結果としてマクロファージは炎症性メデ

インターを放出し、炎症が持続している部位に Th1 細胞を集積させ、肉芽腫構造の形成に寄与する。 Manson 住血吸虫モデルにおける実験データは疾病が持続するとどのようにして線維化が起こるかについての一つの機序を示唆している。すなわち、Th1 から IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 の分泌を伴う Th2 発現型へのサイトカインパターンのシフトである。このモデルでは、その結果、細胞外マトリックスの蓄積を伴う線維増殖反応が起こり、その後の肺線維症への進展へとつながっている¹⁴⁷⁾。一方、サルコイドーシスでは持続性の TH-1 反応が線維化をもたらすことがあると思われる。本症におけるマトリックスの形態変化を決定する免疫調節機構を明らかにするためには、サルコイド炎症過程の種々の位相における Th1/Th2 分泌パターンの研究が必要である。

サルコイドーシスの発病機序を理解することにくわえて、免疫学的研究のいま一つの目標は、予後の見地からのみならず、疾病のさまざまな病期を明らかにして患者管理の助けとなる個々のマーカー（表面抗原、サイトカイン産生など）を明らかにすることを含んでいる。

* 訳者注：表 9-2-2 に B 細胞機能亢進と記載があるが、B 細胞機能亢進によって血清 EB ウイルス抗体価上昇が国際会議で日本を含む各国から報告され、血清 HHV6 抗体価上昇も日本、外国から報告されている。
また、サイトカイン分泌では IL-18 関与も日本から報告されている。

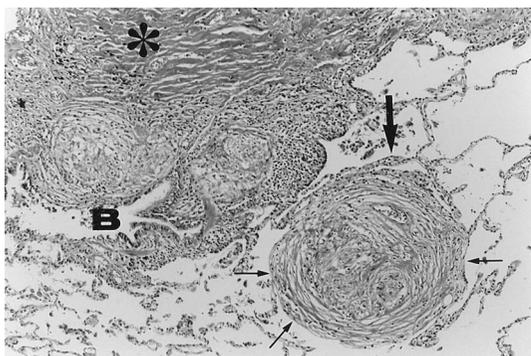


図 9-2-1

病 理

サルコイド肉芽腫

形態学と構成要素：サルコイドーシスの特徴的な病変は、辺縁が明瞭で、密な、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫である。この類上皮細胞肉芽腫は高度に分化した単核球系貪食細胞（類上皮細胞と巨細胞）およびリンパ球で構成される。巨細胞は星状体（asteroid body）やシャウマン小体（Schaumann bodies）などの細胞質封入体を有することがある^{22) 148~151)}。肉芽腫の中心部は主に CD4 陽性のリンパ球で構成され、一方、CD8 陽性細胞は肉芽腫の辺縁部に存在する^{149) 151)}。サルコイド肉芽腫は線維化病変を来すことがあるが、これは、通常、肉芽腫の周辺に始まり、肉芽腫中心部に進展して、完全な線維化病変ないし硝子様化病変となる（図 9-2-1）。ときには肉芽腫が凝固壊死を示すことがある¹⁴⁹⁾（図 9-2-2）。壊死性サルコイド肉芽腫症（necrotizing sarcoid granulomatosis, NSG）はサルコイドーシスの一亜型であろう^{151) 152)}。電子顕微鏡ではよく発達した類上皮細胞がしばしば相互陥入を伴う多数の細胞質突起を示す。この所見は細胞の分泌機能を示唆している^{149) 150)}。

部位と分布：リンパ節（とくに胸郭内）、肺、肝臓、脾臓および皮膚はサルコイド肉芽腫が形成される頻度の高い部位で、サルコイド肉芽腫はどの臓器でも同様な性状を示す^{22) 73) 149~151, 153)}。肺では、約 75% の肉芽腫は細気管支の結合組織鞘、胸膜下あるいは小葉辺縁部ないしはこれらの構造に近接して形成される（リンパ管炎様分布）^{148) 151) 154)}。肉芽腫の血管壁への進展は開胸肺生検あるいは剖

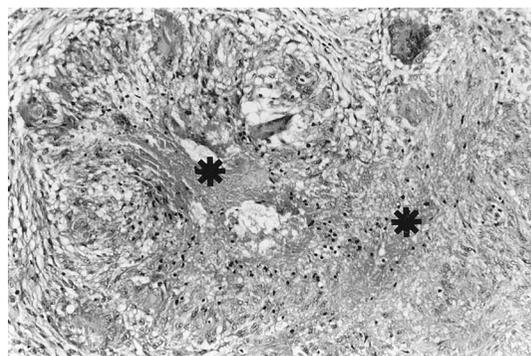


図 9-2-2

検症例の検討では半数以上の症例で観察される^{148) 149) 151) 155)}。

肉芽腫の経過：サルコイド肉芽腫は寛解するか、あるいはあとに線維化病変を残す。サルコイドーシスの終末期は肺実質の線維化および蜂巣形成を起こす。このような線維化病変の進展に影響する因子はよくわかっていない^{149) 151)}。

サルコイドーシスの組織学的診断

サルコイドーシスの病因に関する知識が十分でないため、診断は臨床・画像所見が肉芽腫病変の組織学的証拠で裏づけられて初めて確定する。重要な鑑別診断は感染症なので、微生物学的検査と培養検査はいまなお必要であり、とくに、発熱のある症例や生検標本内に壊死病変が認められた時にそうである。抗酸菌および真菌を対象とした特殊染色は壊死病変や肉芽腫が気腔内に優勢であるなどの非典型的な所見の場合に特に必要である^{148~151)} (表9-2-3)。

肺サルコイドーシスの診断：肺サルコイドーシスの形態学的診断は3つの主要な所見に基づく。①密で十分に発達した肉芽腫の存在とその外縁のリンパ球および線維芽細胞の縁取り。②肉芽腫のリンパ管周囲の間質の分布（このため経気管支肺生検が高感度の診断方法として用いられる）。③他の原因の除外^{148) 156) 157)}。

肺外サルコイドーシスの診断：サルコイド肉芽腫の鑑別診断はリンパ節、皮膚、肝臓、骨髄、脾臓など生検部位によって異なる^{158~167)}。

腫瘍随伴性サルコイド反応＊：癌の所属リンパ節には平均4.4%の頻度で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（サルコイド反応）がみられる^{168) 169)}。ホジキン病および非ホジキン型リンパ腫の病期決定のために行われた開腹術で得られた肝臓、脾臓の生検標本には平均して各々13.8%、7.3%の頻度で類上皮細胞肉芽腫が見られている^{168) 169)}。3~7%の癌患者では原発巣に肉芽腫がみられ¹⁶⁸⁾、精巣上皮腫（seminoma）や未分化胚細胞腫（dysgerminoma）の場合と同様である^{170) 171)}。

* 訳者注：日本全国集計では癌では肺癌、胃癌の所属リンパ節に多くみられ、外国症例ほど高頻度ではないが悪性リンパ腫でも報告例がある。またリンパ節に、転移とともにサルコイド反応

が認められる症例、転移なくサルコイド反応だけが認められる症例がある。また日本全国集計でも原発巣にサルコイド反応が認められる症例が報告されている。

意義不明の肉芽腫性病変（GLUS症候群）：肉芽腫性病変が認められる生検標本の15~20%においてその病因を決定することができない。これらの患者はGLUS症候群とよばれる疾病過程を示す¹⁷²⁾。免疫組織学的に、GLUS症候群の肉芽腫は、腫瘍随伴サルコイド反応やトキシプラズマ症の場合と同様にB細胞陽性である。一方、サルコイドーシスとマイコバクテリウム感染症の肉芽腫ではB細胞陰性である¹⁷³⁾。

臨床像と臓器病変

サルコイドーシスは多臓器性疾患である。多彩な症状のゆえに、サルコイドーシス患者は種々の専門分野の臨床医を受診する。本症の臨床像は人種、罹病期間、臓器罹患の部位・程度と肉芽腫性病変の活動性によって異なる^{61) 174~176)}。

非特異的身体症状＊

発熱、疲労感、倦怠感、体重減少などの非特異的な身体症状はサルコイドーシス患者の1/3でみられる。発熱は一般に軽度であるが、39℃から40℃の高熱がみられることもある。体重減少は、通常、受診前10から12週間に2~6kgである。倦怠感がみられる場合は、日常活動が全く不自由となる事もある。時に寝汗も出現する。身体症状はアフリカ系アメリカ人、アジア系インド人では白人、モンゴル系患者に比してより高頻度である。サルコイドーシスは重要でしかも、しばしば見逃される不明熱（FUO）の原因である¹⁷⁷⁾。いわゆる「意義不明の肉芽腫性病変症候群（Granulomatous Lesions of Unknown Significance: GLUS）は発熱、肝脾腫を含む一部のサルコイドーシスの症状を呈する¹⁷²⁾。

* 訳者注：非特異的な身体症状は、日本でもみられるが、より低率である。日本でも、高熱を伴う呼吸不全症例報告がある。オランダ Drent 他はサルコイドーシス患者で倦怠感が高頻度に

表9-2-3 生検および外科病理検体におけるサルコイドーシスの主な病理学的鑑別診断

<p>肺：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺結核症 ・クリプトコッカス症 ・非結核性抗酸菌症 ・クリプトコッカス症 ・アスペルギルス症 ・ヒストプラズマ症 ・コクシジオイデス症 ・プラストミセス症 ・ニューモシスチス・カリニ肺炎 ・マイコプラズマなど ・過敏性肺臓炎 ・塵肺症 <ul style="list-style-type: none"> ベリリウム(慢性ベリリウム肺), チタニウム, アルミニウム ・薬剤への反応 ・異物の吸引 ・ウエゲナー肉芽腫症(サルコイド類似の肉芽腫はまれ) ・慢性間質性肺炎:通常型間質性肺炎, リンパ球性間質性肺炎など. ・壊死性サルコイド肉芽腫症(NSG) <p>リンパ節：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核症 ・非結核性抗酸菌症 ・プルセラ症 ・トキソプラズマ症 ・肉芽腫性組織球性壊死性リンパ節炎(Kikuchi病) ・猫ひっかき病 ・癌に対する所属リンパ節におけるサルコイド反応 ・ホジキン病 ・非ホジキン型リンパ腫 ・意義不明の肉芽腫性病変(GLUS症候群) 	<p>皮膚：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核症 ・非結核性抗酸菌症 ・真菌感染症 ・異物に対する反応： <ul style="list-style-type: none"> ベリリウム, ジルコニウム, 入れ墨, パラフィンなど ・リウマチ結節肝臓： ・結核症 ・プルセラ症 ・住血吸虫症 ・原発性胆汁性肝硬変 ・クローン病 ・ホジキン病・非ホジキン型リンパ腫 ・GLUS症候群 <p>骨髄：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核症 ・ヒストプラズマ症 ・伝染性単核球症 ・サイトメガロウイルス ・ホジキン病 ・非ホジキン型リンパ腫 ・薬剤 ・GLUS症候群 ・ <p>その他の生検部位：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核症 ・プルセラ症 ・その他の感染症 ・クローン病 ・巨細胞性心筋炎 ・GLUS症候群
---	---

*この表はベリリウムを含まない。この物質はベリリウム症の原因となるが、サルコイドーシスは起こさない。

見られることを報告し、日本からも報告がある。

液腺などの病変で、サルコイドーシスの予後不良因子として重要視されている。

各種臓器病変に関連する所見 *

* 訳者注：下記の各臓器病変に追加して、欧米ではSURT (Sarcoidosis of Upper Respiratory Tract) の記載を多く見る。鼻腔粘膜、扁桃、咽頭、喉頭などの上気道病変、耳下腺、唾

肺 *

肺は90%以上のサルコイドーシス患者で侵される。呼吸困難、乾性咳嗽および胸痛は全患者の1/3から1/2でみられる。胸痛は部位的には胸骨下であり、通常、胸郭の漠然としたしめつけ感程度である

が、ときに激烈で心臓痛と区別できないこともある¹⁷⁸⁾。咯血はまれである。ばち状指はまれに起こり、肺の水泡音は20%以下の患者で聴取される。

胸郭内病変について胸部エックス線所見上5つの病期 (stage) がある (表9-2-4)。Stage 0は明らかな胸郭内病変が認めないことを意味する。Stage Iは両側肺門リンパ節腫大を示すもので傍気管リンパ節腫大を伴う事もある。肺野には浸潤影は認めないが、肺生検ではしばしば肺実質に肉芽腫を認める。Stage IIは両側肺門リンパ節腫大に肺野浸潤影を伴う、Stage IIIは肺門リンパ節腫大を伴わない肺野浸潤影である。Stage IVは進行性線維化からなり、蜂巢肺、肺門部の牽引像、ブラ、嚢胞、および気腫を伴う。

肺実質病変の方が頻度は高いが、喉頭、気管、気管支などの気道病変が侵されることもあり、気道閉塞や気管支拡張を来す。他のまれな病像には胸水、乳糜胸、気胸、胸膜肥厚および石灰化、リンパ節石灰化および空洞形成がある¹⁸⁰⁾。気道過敏性は20%もの症例にみられると報告されている¹⁷⁹⁾。

* 訳者注：上記呼吸器症状は日本では、より低率である。日本では、肺アスペルギルス症合併例で血痰、咯血の症例報告がある。

欧米、日本で気管支閉塞によって主に中葉無気肺、上葉、下葉無気肺、時に多発性無気肺を示す症例報告がある。気道過敏性は日本でも報告がある。日本でもそれぞれの病像の症例報告があり、胸水は若年者、石灰化は長期病変経過例に目立つ。

表9-2-4 胸部X線像上の病期分類

胸部X線像病期*	胸部X線像
病期 (Stage) 0	正常な胸部X線像
病期 (Stage) I	両側肺門リンパ節腫大
病期 (Stage) II	両側肺門リンパ節腫大十肺陰影
病期 (Stage) III	肺陰影のみ (両側肺門リンパ節腫大なし)
病期 (Stage) IV	肺線維化

* 分類は胸部単純写真のみに基づいている。ときにCTやガリウムスキャンが胸部X線像上の病期分類と異なる病期を示唆する情報を与える。現在これらの患者の病期分類が問題になっている。しかし、現在、CT、ガリウムスキャンは限られた数の患者のみしか実施されていないので、それで病期分類を変える必要はない。

リンパ系*

サルコイドーシス患者の約1/3で末梢リンパ節を触知する。最も侵されることの多いのは頸部、腋窩部、上踝部および鼠径部リンパ節である。頸部では、前頸三角部より後頸三角部のリンパ節病変の方が多し。腫大リンパ節はそれぞれ孤立的で、可動性があり、圧痛はない。リンパ節は潰瘍化せず、灌注腔も形成しない。脾腫は、通常、軽度で無症状であるが、圧迫症状、貧血、白血球減少および血小板減少を来すこともある¹⁸¹⁾。

* 訳者注：日本、米国で腹部超音波検査、腹部CTで潜在性の腹腔内リンパ節腫大が発見され、生検陽性確認例、まれに多数の腹腔内リンパ節腫大で胆管圧迫、手術確認例もある。日本でも巨脾、脾機能亢進を示した脾摘例があり、日本、米国で腹部超音波検査、腹部CTで脾腫、脾腫瘍を疑う空間占拠性脾病変が報告されている。

心臓*

サルコイドーシス患者の約5%で心筋病変の臨床的な証拠がみられる⁶¹⁾。しかし、剖検例の頻度はより高いであろう。心筋病変の経過は多彩で、良性不整脈、高度の心ブロックから突然死まで多彩である。心電図は異常なしでも、24時間Holter心電図は心室性頻拍、心ブロックあるいは心室性期外収縮を示す。ドップラー超音波検査は拡張期障害を検出しようが、タリウム201心筋シンチグラムは区域性収縮異常の検出により優れている¹⁸²⁾。タリウム心筋シンチグラムもまた肉芽腫性病変ないしは線維性瘢痕に対応する区域性欠損を検出することがある。無症状のサルコイドーシス症例におけるタリウム心筋シンチグラムの異常の臨床的意義は明らかでないが、長期間追跡の検討はこれら症例で心機能異常の出現や突然死の危険度は低いことを示唆している¹⁸³⁾。タリウム心筋シンチグラムがサルコイドーシス心病變を示唆するときは、冠動脈疾患を除外するために冠動脈造影が必要である。心筋内膜生検で肉芽腫がみられればサルコイドーシス心病變の診断が確定するが、肉芽腫性病變の分布は不均等なので、その陽性率は低い。したがって、心機能異常、心電図異常あるいはタリウム心筋シンチグラムで欠損があるサルコイドーシス症例では、心筋内膜生検で肉芽腫を認

めなくとも心臓サルコイドーシスを考えるべきである。

* 訳者注：日本のサルコイドーシス剖検例ではサルコイドーシスによる死亡は心筋病変による死亡が高頻度である。日本では心筋生検未実施ないし陰性例の心病変診断には、心電図で完全房室ブロック、心室性頻拍、高頻度の心室性期外収縮、完全右脚ブロック、心超音波所見で心室中隔基部ヒク化、肥厚、左室運動障害、LVEF低下、タリウム心筋シンチグラム欠損の他にガリウム、最近はFDG-PETシンチグラムで心損取著明が重要視されている。

肝 臓 *

サルコイドーシス患者では肝生検標本の50～80%にも肉芽腫を認めるが、肝が触知できるのは20%以下である²³⁾ 184～186)。肝病変が門脈圧亢進、肝不全や、肝機能異常に関連する死亡の増加を来すことはまれである。肝機能検査の異常はよくみられる¹⁷⁶⁾ 187) が、肝に病変があり軽度の肝機能異常のみで無症状のサルコイドーシス症例では、治療は必要ない。コルチコステロイドは著明な肝機能異常を改善する¹⁸⁴⁾ 188) 189)。

* 訳者注：日本で多数例に腹腔鏡、肝生検を実施して約80%の高頻度に陽性との報告があり、肝機能正常でも高頻度陽性で肝機能異常症例では融合した著明な肉芽腫を認める。

外国、日本で、高頻度ではないが、肝内胆管胆汁うっ滞組織像、肝機能異常を示す症例報告が注目されている。

日本、米国で、1990年代以後、腹部CTで肝腫瘍を疑う空間占拠性肝病変、肝生検陽性確認例が報告され、日本報告では肝生検陽性、血清ACE高値が高頻度である。

皮 膚 *

皮膚病変は全患者の約25%に出現する¹⁹⁰⁾。臨床的に重要で容易に認識できる皮膚病変は、結節性紅斑とびまん浸潤型皮疹 (lupus pernio) のふたつである。結節性紅斑は急性サルコイドーシスの象徴であり、ヨーロッパ、プエルトリコおよびメキシコの

症例、ことに妊娠可能年令の女性によくみられる。日本人、アフリカ系アメリカ人の患者ではまれである。病変は下肢前面のもりあがった、紅い、痛みを伴う隆起ないし小結節である。これらの生検標本では肉芽腫は特有ではない。隣接した関節は、通常、腫脹しており、痛みを伴う。結節性紅斑は、通常、6～8週間で自然消失する。結節性紅斑の再発はまれである¹⁹¹⁾。Löfgren症候群は発熱、両側肺門リンパ節腫脹、結節性紅斑および関節痛よりなる²⁰⁾。びまん浸潤型皮疹は慢性のサルコイドーシスを代表する病変で、鼻、頬、唇、耳の脱色を伴う硬い丘疹からなる。この病変はアフリカ系アメリカ人女性患者により多くみられ、しばしば鼻粘膜を侵し、しばしば骨嚢胞と肺線維症を合併する。びまん浸潤型皮疹を示すサルコイドーシスでは経過は遷延し、自然寛解はまれである。ほかの皮膚病変は局面型、斑状皮疹、皮下結節、陳旧性癬痕の光沢化、脱毛症、色素脱失・沈着などがある。一般に慢性皮膚サルコイドーシス病変は痛みも痒みも伴わず、潰瘍化することもない。

* 訳者注：上記特徴を示すびまん浸潤型皮疹は日本でも報告がある。欧米では結節性紅斑、Löfgren症候群を示すサルコイドーシス患者の予後は一般に良好であるが、日本症例の検討では必ずしも良好でなく、人種差が考えられる。

眼

眼病変はサルコイドーシス患者の11～83%に出現する¹⁷⁶⁾。眼球あるいは眼窩のどの部分も侵され得るが、すべての眼サルコイド病変のなかで最も多いのはぶどう膜炎である。急性前眼部ぶどう膜炎は自然経過ないしステロイド局所療法 (点眼) で消失するが、慢性ぶどう膜炎は虹彩・水晶体間の癒着を来して緑内障を起こしたり、白内障や失明を惹起したりする。蛍光血管造影は微小血管病変の鋭敏な検査法であり、後眼部ぶどう膜炎が疑われた時に考慮すべき検査である¹⁹²⁾。他の眼病変には、結膜濾胞、涙腺腫大、乾性角結膜炎、涙嚢炎および網膜血管炎などがある。

神経系 *

臨床的にわかる神経系病変はサルコイドーシス患

者の10%以下に起こる¹⁹³⁾ 194)。病変は脳底部に好発する傾向があり、脳神経病変ことに顔面神経麻痺と視床下部および脳下垂体病変が多い。これらの病変は、早期に出現し、治療に良好に反応する傾向がある¹⁹⁵⁾。空間占拠性の腫瘍、末梢性神経障害や神経筋肉病変は後期に出現し、慢性経過の前兆となる。血清のアンジオテンシン変換酵素活性(ACE)の値は限られたものでしかない。コンピュータ断層(CT)と磁気共鳴画像(MRI)はともに神経系病変の診断を補助するものとして用いられてきた。ガドリニウム増強MRIは脳実質、髄膜および脊髄病変の評価のために優先すべき検査であるが、MRIの所見は非特異的である¹⁹⁶⁾。神経病変の診断には、可能な限り組織学的確認を得るよう努力すべきである。脳脊髄液検で80%の患者でリンパ球増多と蛋白値上昇を認める。神経系病変における脳脊髄液像のその他の特徴としてはACE高値(約1/2の患者で)、リゾチーム、 β 2マクログロブリン高値およびCD4/CD8比の増加がある¹⁷⁶⁾。脳脊髄液検査は結核、真菌症を除外するためにも重要である。

* 訳者注：神経系病変は、その他、日本、外国で脊髄病変、小径線維ニューロパチー症例報告がある。

筋肉骨格系 *

関節病変はサルコイドーシス患者の25～39%でみられるが、変形性関節炎はまれである¹⁸⁰⁾。最も侵される頻度の高い関節は膝、足首、肘、手首および手や足の小関節である。関節病変は急性で一過性のこともあり、慢性で持続性のこともある。症状のある筋肉病変はまれである。慢性筋肉病変は女性により多くみられ、サルコイドーシスの唯一の症状のこともある。コルチコステロイド治療により出現する筋肉病変は除外されねばない。よくみられる臨床症状である近位筋の脱力感はステロイド治療により誘発される筋肉症状と鑑別されなければならない。適切に生検された滑膜あるいは筋肉生検標本で非乾酪性肉芽腫が明らかになることがある¹⁹⁷⁾。骨嚢胞は慢性皮膚病変に伴ってのみ出現する¹⁹⁰⁾

* 訳者注：筋肉病変は無症状筋生検陽性例や筋腫瘍形成型筋肉病変、ミオパチー型筋肉病変が

あり、日本では、後2者が多く報告されている。骨嚢胞は、主にびまん浸潤型皮疹に伴って出現するが、その際慢性肺病変も伴う。

胃腸管 *

胃腸病変の発現頻度は1.0%以下であり、消化管では胃病変が最も頻度が高い。食道、虫垂、直腸および膵臓病変の頻度はより低い。サルコイドーシスはCrohn病、結核、真菌感染症あるいは膵臓腫瘍に似た病像を呈することがある¹⁹⁸⁾ 199)。

* 訳者注：日本でも消化管では胃病変が多く、他の病変は日本でも、手術例、剖検例でまれな症例報告があり、まれな開腹時、胆嚢、胆道病変確認症例もある。

血液学的異常 *

血液学的異常、ことに赤血球・白血球系の異常はしばしばみられるが、診断に寄与する所見ではない。ヘモグロビン11g/dl以下の貧血の頻度はサルコイドーシス患者の4～20%である。溶血性貧血はまれである。白血球減少は40%にもみられるが、高度のことはまれである¹⁸⁷⁾。脾腫がない場合、白血球減少は骨髄病変の反映の場合もあろうが、多くは血液T細胞の病変局所への再分布の機序によるものであろう²³⁾ 52) 200)。類白血病反応、好酸球増多、および血小板減少はまれである。

* 訳者注：日本でも生検陽性の骨髄病変症例や合併症として著明な血小板減少を伴う症例報告がある。

耳下腺 *

発熱、耳下腺腫大、顔面神経麻痺および前眼部ぶどう膜炎の組合せはHeerford症候群と呼ばれる。有痛性腫大を伴う一側性あるいは両側性耳下腺炎は患者の6%以下でみられる。これらの症例の約40%で耳下腺腫大は限定的なものである。

* 訳者注：この組み合わせのすべてを満足する症例は完全型、一部症状を欠く症例は不完全型で日本でも2つの型の症例報告がある。日本、外国で、全身性病変を伴い耳下腺生検陽性の症

例報告がある

内分泌症状 *

高カルシウム血症はサルコイドーシス患者の約2～10%でみられ、高カルシウム尿症は約3倍の高頻度である^{201) 202)}。これらの異常は活性化マクロファージおよび肉芽腫による1,25-(OH)₂-D₃ (Calcitriol)の異常産生によるものである^{201) 202)}。潜在性・持続性の高カルシウム血症、高カルシウム尿症は腎石灰化、腎臓結石および腎不全を惹起し得る²⁰³⁾。下垂体ないし視床下部病変で尿崩症をみることもある。甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、低体温、副腎機能低下、下垂体前葉病変はまれである²⁰⁴⁾

* 訳者注：日本では高カルシウム血症症例報告は少なく、高カルシウム尿症症例報告は比較的まれである。PTHrP Protein 高値報告例もある。また比較的まれであるが、高カルシウム血症を伴う腎障害を示す症例、さらに腎生検陽性確認症例、腎尿路結石で発症し腎生検陽性症例報告がある。

尿崩症は、日本でも症例報告があり、脳CTで下垂体部異常を示しステロイド治療後消失症例報告もある。

日本でも甲状腺、下垂体前葉病変は報告例があり、甲状腺生検陽性症例報告もある。

生殖器 *

乳腺を含む女性生殖器のどの部分においても無症状で肉芽腫が出現することがある。子宮が最も高頻度に侵される臓器である。男性生殖器はまれにしか侵されないが、このタイプの病変の症例の1/3は精巣癌の可能性を心配して不必要な精巣摘出術を受けている²⁰⁵⁾。

* 訳者注：日本でもまれに子宮、乳腺、精巣、精巣小体、精索病変などのまれな生検陽性報告例がある。

腎臓 *

まれに、肉芽腫性病変が間質性腎炎を惹起することがある。より一般的なのは、高カルシウム血症、高カルシウム尿症に関連する腎不全である。腎サル

コイドーシスは腎腫瘍に類似する病像を呈することがある^{206) 207)}

* 訳者注：高カルシウム血症、高カルシウム尿症に関連する腎不全は、日本でも報告例があるが高頻度ではない。また、腎腫瘍に類似の腹部CT所見を示し、腎生検陽性症例報告がある。

特殊病態

小児のサルコイドーシス *

Kendigは15才以下の小児サルコイドーシス104例を検討し、小児症例の罹患臓器の分布は成人症例と類似していることを見出した²⁰⁸⁾。サルコイドーシスの診断は、皮疹、ぶどう膜炎、リンパ節腫大および肺病変を呈するどの年齢の小児においても考慮されるべきである。小児サルコイドーシスの予後は成人の場合より良好である²⁰⁹⁾。

* 訳者注：日本でも病像、予後は同様であるが無自覚集検発見例が多く、血清ACE高値は成人と同様で、肺外病変では眼病変は認めるが皮膚病変はまれであり、最近では小児発見報告例が少ない。

妊娠とサルコイドーシス *

サルコイドーシスは妊娠に悪影響を与えることはないが、分娩後に病変が悪化することがあり、したがって胸部エックス線写真は分娩6カ月以内に撮影する必要がある。サルコイドーシス症例の自然流産、早期流産、先天的胎児異常の頻度はサルコイドーシスに罹患していない母親と同じである^{185) 210)}。

* 訳者注：むしろ、妊娠中にサルコイドーシス病変が改善することがある。一方、日本全国症例集計成績でも分娩後悪化は高頻度である

高齢者のサルコイドーシス *

多くのサルコイドーシス患者は本症とともに晩年を過ごす、ごく少数の患者は65才以後に発症する。高齢者サルコイドーシスを管理する際には、肺、胃、腸あるいは子宮の悪性腫瘍さえも、局所リンパ

節にサルコイド反応を来しうることを理解しておくことが重要である。この局所サルコイド反応は全身性病変のサルコイドーシスとは鑑別されなければならない^{211) 212)}。

* 訳者注：日本で80才以上の高齢者で心病変およびほかの全身性病変を示す臨床例、剖検例も報告され、悪性腫瘍、脳血管障害などの合併症で死亡、剖検時に潜在性サルコイドーシス全身性病変が発見される症例報告もある。

診断的アプローチ

サルコイドーシスの診断には、本症に合致する臨床像と組織学的に非乾酸性肉芽腫を示すこと、および同様の組織ないし臨床像を呈しうるほか疾患を除外することが必要である。例えば皮膚のように一臓器のみに非乾酸性肉芽腫があるときには、サルコイドーシスの診断は確定しない。サルコイドーシス患者で診断的精査をする際には、以下の4つの目標の達成を目指す必要がある。すなわち、①本症の組織学的確認をすること、②臓器病変の広がりとその程度を評価すること、③病態が安定しているか進行性かを評価すること、④治療が患者に益するか否かを決定すること、である。

生 検 *

本症に合致する臨床像があるとき、行うべき最初のステップは適切な生検部位を選ぶことである。ほとんどの症例で経気管支肺生検 (TLB) が推奨される。その診断率は術者の経験によるところが大きい。4ないし5個の肺生検を行えばその率は40～90%である²¹³⁾。この手技に伴うリスクは経験ある者が行うときには極めて小さい。ときに、TLBに気管支肺胞洗浄 (BAL) とリンパ球分画の検討を組み合わせることがある。Costabelによると、CD4/CD8比が3.5を超えるとときその診断感度は53%、特異性は94%、陽性予測値76%、陰性予測値85%である²¹⁴⁾。換言すると、CD4/CD8比が3.5を超えるとときにはTLBで診断がつかなくても94%の特異度でサルコイドーシスと診断できることになる。同様の結果はWinterbauerらによっても得られている²¹⁵⁾。この

手技の際に気管支粘膜生検を行うことがあり、サルコイドーシス症例の41%～57%で非乾酸性肉芽腫を認める^{216～218)}。

患者を注意深く診察すると、皮膚、口唇、あるいは表在リンパ節などのほかの生検可能な病変部位がみつかることがある。肉芽腫性癬痕 (古い癬痕部位の新鮮な肉芽腫反応) は生検部位として極めて有効である。結節性紅斑の病変部では肉芽腫病変がみつかることはないので、この部位の生検は有用でない。生化学検査や臨床所見で肝臓が侵されている証拠があっても、肝が生検の適応になることはまれである。同様に斜角筋リンパ節生検も現在では勧められない。ときにガリウムスキャンで生検部位を決めることもある。^{219) 220)}。

* 訳者注：日本では、サルコイドーシスの胸部X線所見を示す症例の80%は肝機能正常でも腹腔鏡肝生検陽性との報告があり、最近も斜角筋リンパ節生検生検実施、陽性の症例報告がある。上記に追加して、1950年代以後、Crickらの多数の眼病変症例で結膜生検陽性との報告、外国での追討報告、日本でも実施、陽性症例の報告がある。

気管支あるいは経気管支・肺生検で診断がつかず、ほかに生検できる部位がみつからないときには、もし胸部X線写真や肺のCTスキャンで容易に指摘できる異常があれば、肺の外科的肺生検が適応になる。通常法のCTスキャンで縦隔リンパ節腫大があれば、ビデオ補助の胸腔鏡下肺生検 (VTLB) や開胸下肺生検を行う前に、縦隔鏡下生検を行うべきである。これらすべての手技の診断率は90%を超えるとされる。縦隔鏡を受ける患者の合併症の頻度および入院期間は外科的生検に比べて有意に低い。VTLBには、肺とリンパ節の両者を生検できる利点がある。

* 訳者注：日本では1980年代以後、経気管支肺生検が主流で最近VTLB実施が増加し、縦隔鏡下生検はまれに、診断困難例には開胸下肺生検が実施されている。

表9-2-5 サルコイドーシス患者の初期評価に勧められる事項

1. 症歴(職業, 環境曝露, 症状について)
2. 身体所見
3. 後→前方向の胸部X線写真
4. 肺機能検査: スパイロメトリー, DLco, KCO
5. 末梢血検査: 白血球, 赤血球, 血小板
6. 血清生化学: Ca; 肝酵素(AST, ALT, Al p); クレアチニン, BUN
7. 尿検査
8. 心電図検査
9. ルチーン的眼科検査
10. ツベルクリン反応化

組織所見の得られない症例 *

生検を拒否する患者もいるし、肺障害が高度なために生検できない患者もある。Stage I (信頼度98%) およびstage IIの患者 (89%) では臨床および/あるいは画像所見だけでもサルコイドーシスの診断確定的であるが、Stage III (52%) やStage 0 (23%) の症例ではその確度はより低い²²³⁾。発熱、結節性紅斑、関節痛および両側肺門リンパ節腫大の古典的なLöfgren症候群を呈する患者では、病変が急速に自然軽快すれば生検による証明は必ずしも必要でない。全身のガリウムスキャンのラムダパターンを伴うパンダ様所見はサルコイドーシスの診断を支持し、侵襲的な診断的検査は不要となる²²⁴⁾。しかし、このような所見がみられるのはごく一部の症例のみである²¹⁹⁾。一部のセンター病院ではKveim-Siltzbachテストを施行でき、診断に役立つことがある²²⁵⁾。現在でもこの検査は原因不明のぶどう膜炎、高カルシウム尿症、肝の肉芽腫性疾患、神経サルコイドーシス疑い症例や反復性の結節性紅斑の症例で胸部X線写真やCTが正常の場合には実施される²²⁶⁾。しかしながら、もし抗原の準備や管理が不十分に行われると、この手技は感染性物質を伝染させる危険性がある。アンジオテンシン変換酵素活性の上昇はほかの多くの疾患でもみられるので、その軽度上昇は決して診断確定的ではない²²⁷⁾。ほかの疾患では本酵素活性が正常上限の2倍以上に上昇することは極めて少ないが、困ったことに結核症やゴージェ病のようなほかの肉芽腫性疾患や甲状腺機能亢

進症でも、ときにこのような高値をみることがある。

*訳者注: ガリウムスキャンのラムダパターンはギリシャ文字ラムダに似た両肺門部ガリウム集積をいい、パンダパターンは一見パンダ顔貌に似た耳下腺、顎下腺、涙腺部ガリウム集積をいう。

さらなる検査 *

病歴、臨床像、画像所見からいったん診断が確立すれば、すべての症例で追加の精密検査を行うことが勧められる(表9-2-5)。肺機能検査は、初期の肺障害を評価し、肺病変の改善・悪化を評価する際の基準値を準備しておくのに重要である。したがって、病歴、身体診察所見および胸部X線検査と同様に、これらの検査はすべての症例で必要である。肺機能異常は第II、IIIないしIV期の症例で40~70%に認められるのに対して、第I病期の症例では20%の症例にしかみられない。肺機能障害を示す頻度が最も多い検査項目は拡散能と肺活量である^{228~230)}。拘束性および閉塞性換気障害の両者がみられることもある。すべての症例でルチーンに行うべきほかの検査を表9-2-5に示す。

一部の症例では、胸部CTが必要となる。通常、CTが必要になるのは以下の場合である。①非典型的な臨床像および/または胸部エックス線像、②気管支拡張症、アスペルギローマ、肺線維症、牽引性肺気腫、あるいは肺病変に合併する感染や悪性腫瘍

表9-2-6 活動性指標

臨床	生化学ないし機器検査	画像
発熱	血清ACE	胸部X線写真や CTの進行性変化
ぶどう膜炎 結節性紅斑 ループスペルニオ 廠痕の変化	高カルシウム血症 肺機能所見の悪化 BAL液： リンパ球性胞隔炎 CD4/CD8比の上昇	HRCTでのスリガラス病変 67Gaのとりこみ 眼底の蛍光血管造影 脳のMRIまたはCT
多発性関節炎 脾腫 リンパ節腫大	心電図，超音波検査 タリウムスキヤンの異常 肝機能異常	骨嚢胞
唾液腺，涙腺の腫大 心筋病変		
顔面神経麻痺		
または他の神経症状/徴候 進行性呼吸器症状 (呼吸困難，咳)		

を発見するため，および③胸部平面写真は正常だが臨床的に病変が疑われるとき，である．サルコイドーシスの多くの症例でみられる胸部CTスキヤンの古典的な所見は以下のとおりである²³¹⁾．①気管支血管周囲と胸膜下に広範に分布する小結節，②小葉間間質の肥厚，③構造的ねじれ，および④塊状病変，である．より頻度の低い所見として，①蜂巢肺，②嚢胞形成と気管支拡張，および③肺胞性濃厚影，がある．

肺外サルコイドーシスについては，必要に応じて表9-2-6にあげる提言に従って適切に検査する．例えば，心筋病変を検出するためのホルター心電図モニター，心臓超音波検査，タリウムスキヤンや中枢神経系病変を検出するためのMRIおよび頭部CTなどである．

* 訳者注：日本，外国で，腹部超音波検査で，潜在性肝，脾，腹腔内リンパ節病変検出，生検陽性確認症例報告がある．

臨床的活動性は，サルコイドーシスに直接関係する症状や徴候の出現・悪化・持続をもとに評価する．診断の助けになりうるもの，あるいは活動性の指標として，数多くの活動性マーカーが提案されている^{232) 233)}．これらの指標のうちのいくつかは，ある臓器病変の進行性とは合致するが，一方，しばしば他臓器病変の進展を検出しない．表9-2-6に，よく用いられるマーカーのいくつかを示す．

自然経過*，**

サルコイドーシスの臨床所見，自然経過，および予後は極めて多様であり，自然経過・治療に対する反応のいずれにおいても増悪したり改善したりする傾向がある^{23) 180) 234)}．自然寛解は2/3近い症例で見られるが，一方，10%～30%の症例で慢性ないし進行性の経過をとる^{24) 26) 29～31) 63) 180) 235)}．心臓，中枢神経系，肝臓などの重篤な肺外病変は初発時にサルコイドーシス症例の4～7%に起こるが，この率は疾患が進展するとともにより高くなる^{23) 24) 26) 29)}

176) 230) 236). コルチコステロイド治療は、通常、顕著なあるいは進行性の肺症状や肺外病変を呈する症例に対して行われ^{230) 234) 237)}、この治療による影響で、本症の自然経過の解明は不明瞭になる。多数例検討報告の大多数において、サルコイドーシス患者の1/3ないし1/2がコルチコステロイド治療を受けている^{23) 24) 26) 29) 46) 230) 236)}。症例のほとんどは治療により安定化したり改善したりしているが、16～74%の症例で薬剤投与量の漸減や治療の中止の後に再燃をみている。^{23) 24) 26) 29) 37) 75) 230) 236) 238)} 注1)。サルコイドーシスの罹患や死亡の評価は困難であるが、少なくとも症例の10～20%では生涯にわたって肺や肺外に病変が残る。

症例の1～5%は本症の病変で死亡し、死因は、典型的には進行性の呼吸不全、中枢神経系や心臓病変によるものである^{30) 31) 37) 43) 75) 153) 234) 236) 239～242)}。死亡率が報告により異なるのは、疾患の重症度、患者紹介によるバラツキ、および遺伝的・疫学的因子の多様性を反映している。アメリカおよびスカンジナビアの紹介病院でない施設での検討（主として白人を対象としたものであるが）によると、その多くは無症状であった。^{30) 31) 63) 235)}。このような場合には死亡率は1%以下であり、重篤例はまれである。これに対して紹介患者を受ける専門病院からの報告では不釣り合いなほど多数の重篤ないし進行性病変の症例があり、その結果、有病率と死亡率が高くなっている^{23) 24) 26) 29) 37) 238) 243)}。臨床所見と死亡の原因は異なった地域ではさまざまである（これは遺伝的ないし環境的違いを反映する）。日本では、サルコイドーシスによる死亡の77%は心病変によるものであった⁶¹⁾ 注2)。アメリカでは死亡の多くは肺病変によるもので、死亡の13～50%が心筋病変によるものであった^{75) 153) 242)}。

* 訳者注1：日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会他編、サルコイドーシス治療に関する見解-2003でもコルチコステロイド漸減、中止後の悪化を考慮してprednisolone15mg/日投与から減量は慎重にすべしと記載がある。

** 訳者注2：日本では、サルコイドーシスによる死亡の一部は重症肺病変、中枢神経系病変による死亡であった。

民族および遺伝的因子の予後に対する影響

サルコイドーシスの臨床経過と予後は民族的および遺伝的因子による影響を受ける^{238) 243) 244)}。アフリカ系アメリカ人患者では肺外病変、慢性ぶどう膜炎、lupus pernio、のう胞性骨病変、慢性進行性病変、長期予後不良例の頻度が高く、また、再燃も高頻度のようにみえる。^{29) 37) 238) 243) 245)}。いくつかの報告は、ヒト白血球抗原（HLA）マーカーが予後と罹患臓器の部位を反映するとしている^{103) 105) 121) 122) 124) 244) 246～249)}。これらの成績は決定的なものではなく、サルコイドーシスの予後と臨床像に対するHLAマーカーの役割を明らかにするためには、さらなる検討が必要である。

予後のうえで重要な臨床因子*

結節性紅斑と急性の炎症症状（例えば発熱、多発性関節炎）は特定の人種群やHLAタイプでより多くみられ、きわめて良好な予後を予告する^{26) 121) 122) 191) 238) 245) 246)}。この場合、自然寛解率は80%以上と高い^{20) 27) 79) 122) 197) 250～252)}。Löfgren症候群は白人サルコイドーシスの20%～30%に^{26) 79) 122) 251)}、一方、アジアのサルコイドーシス症例では4%に起こる²⁶⁾。結節性紅斑と発熱は、通常、6週間で自然寛解し、腫大リンパ節の消退は1年ないしそれ以上遅れる^{180) 191)}。Löfgren症候群の患者ではコルチコステロイド治療が必要になることはまれである。

* 訳者注：Löfgren症候群は、日本でも症例数は多くないが報告例がある。

いくつかの臨床像は慢性ないし進行性の経過をたどる。予後不良因子には、以下のものがある：lupus pernio^{29) 191)}、慢性ぶどう膜炎^{29) 191) 203)}、40歳以降での発症³⁰⁾、慢性高カルシウム血症^{29) 30) 253)}、腎石灰化症^{29) 203) 254)}、黒色人種^{26) 29) 238) 243)}、進行性肺サルコイドーシス^{27) 79) 185) 197) 250) 255)}、鼻粘膜病変²⁹⁾、嚢胞性骨病変^{29) 258) 259)}、神経サルコイドーシス^{194) 258) 259)}、心筋病変¹⁷⁶⁾、および慢性呼吸不全²⁴²⁾、である。

胸部X線病期の影響

胸部X線所見の「病期」が予後の指針として有用であることは多くの研究で確認されている^{24) 26) 29)}

～31) 63) 234) 235)．第I病期の場合、胸部X線写真所見は、通常、自然に改善ないし安定化する．肺門リンパ節腫大の持続は、活動性病変が続いていることを意味するわけではないし、治療が必要であることを意味するわけでもない．また、第I病期の患者では重篤な病変や後に遺残病変をみることはまれである．一方、第II、第IIIおよび第IV病期の慢性の実質浸潤のある症例では、病変の進展度と死亡率はかなりのものである．自然寛解は第I病期の症例では55～90%で起こり、第II病期では40～70%、第III病期では10～20%、第IV病期の患者では0%である^{24) 26) 29～31) 43) 234) 235)}．

自然寛解が起こるかどうかなを見極めるのに、患者はどの程度の期間追跡されるべきであろうか．前向き研究では、自然寛解は16%～39%の症例で発症後6～12カ月の間に認められている^{46) 230) 237)}．自然寛解の85%以上は発症後2年以内で起こっている³⁰⁾．自然に寛解したもの、ないし安定したもののなかで、後に再燃が起こったのはわずかに2～8%の症例であった^{30) 46) 230) 238)}．24カ月以内に自然消退しないのは慢性ないし持続性の経過をとることを予告する³⁰⁾．種々の研究^{24) 26) 29～31) 46) 63) 230) 234) 235) 238)}において、(初めの病期とは関係なく)画像所見が正常化した症例やBHLが安定している第I病期の症例では後に続発症状や病気の進行をみることはまれであった．第II、第III病期の予後はさまざまであった．安定した浸潤病変を有する症例では、明らかな肺機能障害を伴う有症状例がある一方、無症状例もあった．胸部X線像は活動性病変と線維化病変を確実に識別することはできない．「安定化」の臨床的意義は病初期の症状と機能障害に依存する．

前向きの臨床研究

サルコイドーシスの自然経過に対する洞察は、コルチコステロイド治療群、無治療群の無作為前向き試験から得ることができる^{40) 45)}．しかしながら、重症例や進行性病変の症例はこれらの検討から除外されている．典型的な登録症例は無症状か軽微な症状、予後良好と相関する臨床像を示していた．このような著しい制限のもとで、これらの研究は治療法による差違を検出できなかった^{40) 45)}．最近の非無作為前向き試験では、治療歴のない91名のサルコイドーシス症例を追跡している²³⁰⁾．コルチコステロ

イドは、当初、36人(40%)の症例に進行性の肺機能低下や重症の肺外病変のために投与された²³⁰⁾．残りの55症例(60%)は無治療で観察され、そのうちの8症例(16%)のみが最終的にコルチコステロイド治療が必要になった．長期経過観察では、61%の症例(治療群、無治療群の両者)が安定化し；31%が改善、8%のみが病初期の状態から悪化した．後者の群の患者はすべてその後の治療に反応した．全般に結果が良好だったのは、部分的には85%以上の症例が白人であったことを反映するものであろう²³⁰⁾．英国胸部学会は第II期、あるいは第III病期のサルコイドーシス149症例を前向きに追跡した⁴⁶⁾．コルチコステロイドは33症例で病初期に本症の症状に対して投与された．残りの116例は6カ月間無治療で観察された．この期間で、58例で胸部X線の異常所見が自然消失し、58症例で病変が持続した．重要なことに、自然寛解したもののうち1例のみが後に再燃のためにコルチコステロイドを必要とした．

患者の追跡

予後の評価と(いかなるものであれ)治療の必要性を決定するために、サルコイドーシスの長期経過観察は発症後最初の2年間に最も集中的に行われるべきである．第I病期の患者では、通常、当初は6カ月ごとの追跡が適切である．第II、IIIあるいはIV病期のサルコイドーシスでは、より頻繁な評価(3～6カ月ごと)が勧められる．重症、活動性ないし進行性病態の症例では、治療を考慮しなければならない．すべての患者は、画像所見の病期に関係なく、治療終了後最低3年間は追跡されなければならない．新しい症状の出現、症状の悪化や肺外病変の出現がなければ、その後の追跡は必要でない．持続性の安定で無症状の第I病期症例では治療は必要ないが、(毎年)継続的に追跡する必要がある．治療の有無にかかわらず、持続性の第II、III、IV期症例は、少なくとも年ごとに、無期限に追跡するべきである．すでに指摘したとおり、コルチコステロイド治療で寛解に至った患者では再燃率が高いので、一層の注意深い観察が必要である^{46) 238)}．一方、自然寛解の症例においては、疾患の進行や臨床的再燃は少ない^{46) 230) 238)}．重症の肺外病変がある症例では、胸部X線病期に関係なく長期に追跡する必要がある．

観察期間中は、すべての患者は定期的に症状についてのチェックを受け、身体所見、胸部エックス線写真、肺機能検査を繰り返し受ける必要がある。より詳しい検査を受けるかどうかは、病初期の臓器罹患や新しい症状・所見の出現の有無によって決まる。例えば、息切れや肺機能障害のある患者では、運動負荷試験や肺のCTスキャンなどのより広範な検査が必要になる。

サルコイドーシスの治療 *

どのような症状、所見があればコルチコステロイド治療の適応になるかに関しては、なお議論がわかれている。皮膚病変、前眼部ぶどう膜炎や咳嗽などの軽症例では、局所的ステロイド治療で十分であろう。一方、全身性病変や症状のある症例では、しばしば経口コルチコステロイド治療がおこなわれる。全身投与の明らかな適応となるのは、心臓病変、神経病変、局所治療抵抗性の眼病変および高カルシウム血症である。肺病変やほかの肺外病変における全身投与の適応はそれほど明快ではないが、多くの内科医は進行性で有症状の症例は治療されるべきであると感じている^{230) 234) 260)}。また、肺野病変が持続する例や肺機能低下が進行する症例では、症状がなくても治療が必要である⁴⁶⁾。コルチコステロイドの継続投与が必要な症例では、抗マラリア剤や細胞毒性薬の使用も考慮されるべきである²⁶¹⁾。また一部の難治例では臓器不全のために移植が実施されている。

* 訳者注：日本では、サルコイドーシスの治療について、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本心臓病学会、日本眼科学会、厚生省科学研究—特定疾患対策事業—びまん性肺疾患研究班編集他編サルコイドーシス治療に関する見解—2003があり、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会誌2003；23：105-114に記載されている。また、欧米に比し比較的軽症例が多いため、治療薬としての細胞毒性薬使用におけるまとまった報告に乏しい。さらに、サルコイドーシスの病因論において *Propionibacterium acnes* を有力視する視点から、日本で、サルコイドーシスにおける抗菌薬

療法が注目されており、今後検討すべき重要な課題である。

コルチコステロイド

初期の研究は、ACTHやコルチゾンの短期療法が肺の浸潤影の改善に有用であることを示し、また、組織生検を繰り返して行ってコルチゾンの長期療法で肉芽腫がしたことを確認している³³⁾。経口のコルチコステロイド治療によって、通常、呼吸器症状、胸部エックス線所見、肺機能所見が改善する^{35) 36) 41) 42) 44) 46) 230) 262~264)}。しかし、治療の中止後に症状とエックス線陰影はともにしばしば再出現する。治療中止後2年以内に1/3以上の症例で再燃したとする報告もいくつかある^{36) 262)}。

コルチコステロイドの至適投与量と投与期間に関する前向きは無作為試験は未だ施行されていない。しばしば投与量と投与期間は個々の症例ごとに決められる。肺サルコイドーシスの初期投与量の多くはプレドニン換算で20~40mg/日あるいはそれに対応する量の隔日投与である²⁶⁰⁾。心臓や神経サルコイドーシスではより高用量が必要となろう。治療開始1~3カ月後には治療効果を判定しなければならない。3カ月間の治療に反応しない症例では、それ以上に治療を延長しても効果が出てくるとは考え難い。また、この時点で治療に反応しないほかの理由についても検討すべきである。例えば、すでに病変が非可逆性の線維化などの変化を起こしている場合、患者の服薬不遵守、不適切な薬剤投与量、あるいは内因性のコルチコステロイド抵抗性などである。コルチコステロイド治療の反応例では、1日量5~10mg、あるいは隔日で10~20mg投与までゆっくりと漸減する。治療は最低12カ月は継続すべきである。発症早期の軽症例では3~6カ月間の治療が有効なこともある。Sjögren症候群合併例では、非ステロイド薬が無効でないかぎりコルチコステロイド治療を必要としない。コルチコステロイドの減量あるいは中止後は、再燃に注意して経過を追跡する必要がある。なかには再燃を繰り返すために長期少量投与が必要になる症例もある^{36) 262)}。

皮膚病変、虹彩炎/ブドウ膜炎、鼻腔ポリープ病変あるいは気道病変をもつ症例では、時に局所コルチコステロイド治療が施行される^{265~270)}。強力なfluorinated steroidsは顔面に使用してはならない。

無作為試験ではいまだ検討されていないが、クリーム薬、点眼薬、スプレー、注射薬の形式で行われる局所療法が治療を簡単にしているのは明らかである。吸入ステロイド剤は肺野型サルコイドーシス症例に対して使用されている。いくつかの研究ではこの治療法の若干の有効性が報告されている^{265～269)}²⁷¹⁾²⁷²⁾が、すべての報告が臨床の有効性を示しているわけではない²⁷⁰⁾。

細胞毒性薬

何種類かの細胞毒性薬がサルコイドーシスの治療に用いられている。安全性と有効性の観点から、ほとんどの症例でメソトレキサートとアザチオプリンが選ばれる²⁶¹⁾。シクロホスファミドは難治例のために残しておくべきである。

メソトレキサート [MTX]

メソトレキサートに関する最初の報告は、本薬が難治症例に有効であったことを述べた症例報告である^{273～276)}。ある施設は慢性サルコイドーシスに対するメソトレキサートの使用経験を報告しているが、それによると50例中33例がメソトレキサート単剤に反応しており、更に9例が少量ステロイドとの併用に反応した²⁷⁷⁾²⁷⁸⁾。また、皮膚サルコイドーシスにおいてほぼ同等の奏効率を認めたというほかの2編の報告もある²⁷⁹⁾²⁸⁰⁾。メソトレキサート中止後の再燃はしばしばみられるが、27症例中26例において再投与で良好な反応がえられている²⁷⁸⁾。このことは、メソトレキサートが本症を抑制はするが治癒させるのではないことを示している。

*訳者注：日本でも、ステロイド治療不応例に使用して有効の症例報告がある。

アザチオプリン

アザチオプリンも限定された数の症例で有効な治療法であったことが報告されている²⁵⁹⁾²⁸¹⁾²⁸²⁾。二つの検討は、一部の症例で、アザチオプリン治療がコルチコステロイド併用のあり/なし両群で有用であったことを示している²⁸³⁾²⁸⁴⁾。これらの研究では、アザチオプリンは慢性のサルコイドーシスに対して用いられている。その有効性はメソトレキサートと同等のようである。臓器移植症例や関節リウマチ患者での経験から、本薬剤は比較的安全で有効な免疫抑制剤であることが認められている。

他の細胞毒性薬

クロラムブチルの低用量のステロイド薬との併用が限られた数の症例において行われており、その奏効率はメソトレキサート、アザチオプリンとほぼ同等のようである²⁸⁵⁾²⁸⁶⁾。しかし両薬に比べてクロラムブチルの発癌の危険性は明らかに高く、そのためほとんどの臨床家は本薬を使用していない。シクロホスファミドも限られた数の症例で用いられている²⁵⁹⁾^{287～289)}。毒性が強いため、その使用は他の治療剤で改善しない重症症例に限られる。それまでの総ての治療に反応しなかった小規模の神経サルコイドーシス症例の検討において、一部の症例がシクロホスファミドに反応している²⁹⁰⁾。

表9-2-7 サルコイドーシスに対するステロイド代替療法

薬 剤	メソトレキサート	アザチオプリン	シクロホスファミド	ヒドロキシクロロキン
投薬量	10～25mg/週	10～25mg/週	50～150mg/日 または 50～200mg/週	200～400mg/日
吐 気	1	2	3	1
粘膜障害	2	1	1	0
血液毒性	1	2	3	0
催奇形性	2	1	3	0
発癌性	0	1	3	0
その他	肝臓、肺	膀胱	網膜	

0-なし、1-軽度、2-ときに問題になる、3-明らかに問題になり投薬量の変更あるいは他剤使用必要

毒性

表9-2-7にサルコイドーシス治療に用いられる細胞毒性薬の毒性をまとめた。すべての薬剤において、血液毒性と消化管毒性、催奇型性と発癌性など、いくつかの共通点がある。骨髄毒性の出現は定期的な検査で監視しなければならない。嘔気や嘔吐はどの細胞毒性薬でも起こりえるが、通常、用量依存性である^{291~293}。すべての細胞毒性薬には催奇型性があり、男性・女性患者ともに服薬中は産児制限をする必要がある^{294) 295)}。アザチオプリンはそのなかでは催奇型性作用が比較的少ないようである。シクロホスファミドは早期閉経や無精子症を伴うとされているが、これはすべての細胞毒性薬にも起こる得る。メソトレキサートでは妊娠を最終服用の少なくとも6カ月後に延ばせば、通常、催奇型性の影響を十分に回避できる。多くの患者が細胞毒性薬使用後も正常児を得たとしているが、胎児奇形の危険性は増加しているのである。

細胞毒性薬の使用でリンパ増殖性疾患や癌の発生の危険性が高くなる。メソトレキサートの発癌性は、ないか、あってもごくわずかのようである^{296~298)}。この薬剤はまた、過敏性肺臓炎や肝機能障害を来すことがある。アザチオプリンは臓器移植患者では発癌の危険が高まるとされているが^{302~304)}、関節リウマチの患者では発癌性リスクの明らかな増加はない。クロラムブチルはリンパ増殖性疾患の危険性を高めることが知られている。シクロホスファミドにおける、リンパ増殖性腫瘍と癌などの発癌性の全体的なリスクは重要である。さらに膀胱癌や血尿の危険性もある^{306~308)}。血尿をみたら、必ずシクロホスファミド治療を中止しなければならない。

メソトレキサートの毒性は葉酸やフォリン酸の併用により最小限に抑え込める³⁰⁹⁾。ある研究者は肝毒性を監視するために、メソトレキサートの総使用量が1~1.5g増えるごとに肝生検を勧めている。メソトレキサートは腎臓から排出されるので、明らかな腎不全のある患者には推奨できない。アザチオプリンの活性代謝物質は、methyl transferaseにより代謝される。ごく少数の人達はこの酵素の活性表現型が欠如しており、その場合、6-mercaptopurineの値が過度に上昇し本薬剤の効果が遷延する^{310) 311)}。シクロホスファミドによる出血性膀胱炎は水分を多量に摂取することでその発現を最小限に抑制するこ

とができる。しかしながら、出血性膀胱炎と膀胱癌の合併を監視するために、定期的な尿検査が必要である³⁰⁷⁾。

その他の薬剤*

サルコイドーシスの治療に最も多く使用される抗マラリア剤はクロロキンとヒドロキシクロロキンである。SiltzbachとTeirsteinは胸郭内病変あるいは皮膚病変を有するサルコイドーシス43症例をクロロキンで治療し、半数以上で改善がみられたと報告している。胸部X線写真で高度進行している症例では効果は乏しかったようである³¹²⁾。クロロキンはとくにlupus pernioと高カルシウム血症に有用とされている³¹³⁾。クロロキンかプラセボを4カ月用いた無作為二重盲験比較試験において、クロロキン使用群で胸部X線写真の改善が認められた。しかしながら、治療中止後8カ月では両群間で差が認められなかった³¹⁴⁾。残念なことに長期間にわたるクロロキン治療は非可逆的な網膜症と失明を引き起こすので、眼科検査を3~6カ月ごとに頻繁にかつ注意深く行う必要がある。網膜症の危険性があるので、クロロキンの治療は6カ月に限定した方が良い³¹⁵⁾。ヒドロキシクロロキンは網膜障害を起こすことなく長期間使用されている³¹⁵⁾。ヒドロキシクロロキンは肝臓においてインスリンの分解を来し、糖の新生を抑制して末梢組織での糖の利用を増加させる³¹⁶⁾。これは軽症から中等症のサルコイドーシス合併の糖尿病患者には有益である。ヒドロキシクロロキンは眼毒性のリスクが低いのでクロロキンよりも好まれる。

非ステロイド性抗炎症剤はとくに筋骨格系症状や結節性紅斑の治療に有効であることが示されている⁴⁷⁾。抗真菌薬であるケトコナゾールは、チトクロームP450 steroid oxidaseの拮抗薬として知られているが、サルコイドーシスによる高カルシウム血症を示す患者の血中1,25-hydroxy vitamin D3と血清カルシウム値を下げるとされている^{317) 318)}。

他にもいくつかの薬剤が難治性サルコイドーシス症例の治療に提案された。シクロスポリンは肺サルコイドーシスに対して、限定された効果を示す程度か³¹⁹⁾、無効である³²⁰⁾ことが示されている。強い毒性はシクロスポリンの使用を制限している。コルチコステロイドやほかの免疫抑制剤が無効であった一部の難治性の神経サルコイドーシス症例におい

て、シクロスポリン併用が補助的に役立ったことも報告されている^{259) 321)}。放射線療法は限られた症例で施行され、ある程度の効果が得られている³²²⁾。メラトニン、サリドマイド、ペントキシフィリンも限られた症例で有効であったことが報告されている^{323～325)}。

* 訳者注：最近米国で注目され多数例での治療試験研究が進められている薬剤として、サルコイドーシス肉芽腫形成に重要なサイトカインの1つであるTNF α 産生を抑制する抗TNF α 製剤がある。実際に米国で使用可能な薬剤はInfliximab, Etanercept, Adalimumabの3種類で、ことにInfliximabが多施設で多数例に試用されて、ある程度の効果が認められている。

併発症状および合併症に対する治療*

肺の線維化病変の症例では、しばしば気管支拡張症が合併する。このような場合、抗菌薬療法が必要となることが多い。サルコイドーシスの気管支拡張症の特殊な合併症は、アスペルギローマである。致死的な咯血が多くグループにより認められている。抗真菌薬のイトラコナゾールが使用されているが、有効性を実証した臨床試験はない。限られた症例において外科的切除や気管支動脈塞栓術の有効性が報告されている。

骨粗鬆症の問題はさらに複雑である。コルチコステロイド治療は骨粗鬆症の危険性を増加させる。しかしコルチコステロイド治療中止後は、少なくとも50歳以下の患者では骨粗鬆症は治りうる³²⁶⁾。骨への影響の少ない新ステロイド薬のdeflazacortで治療したサルコイドーシスでは、治療効果もよく、骨粗鬆症も軽微であった^{327) 327a)}。骨粗鬆症の予防に推奨される薬剤としてビタミンDとカルシウム補充剤、経鼻カルシトニン、ビホスホネートがある。サルコイドーシス患者にビタミンDやカルシウムを補充する場合には、サルコイドーシス自体でも内因性ビタミンDの増加によって高カルシウム尿症や高カ

ルシウム血症を引き起こすことがあるので、特別な注意が必要である。高カルシウム尿症や高カルシウム血症は治療により改善しうるが、カルシウム補充療法中にはカルシウム値を監視する必要がある。カルシトニンとビホスホネートがサルコイドーシスに対するステロイド治療で生じた骨粗鬆症を改善したということも報告されている³²⁸⁾。

サルコイドーシス患者は筋肉痛や倦怠感といった全身症状も評価される必要がある。このような症状を持つ患者やかなりの程度の肺機能障害のある患者では、呼吸リハビリテーションが有効なことがある。安静時あるいは運動時の低酸素血症に対しては酸素補充療法が必要な場合もある。

末期サルコイドーシス症例に肺や他の臓器の移植が実施され成功している³²⁹⁾。不幸なことに、移植臓器にサルコイドーシスの再燃がみられたことが報告されている³³⁰⁾。しかしながら、移植後の免疫抑制療法はサルコイドーシスをコントロールしているようである³³¹⁾。

* 訳者注：欧米、日本の心病変症例でpacing, ICD装着症例報告がある。日本では多数のpacing症例の予後調査も実施され、ICD使用症例はpacing症例に比較して少数である。欧米、ことに米国で、肺、心、肝、腎などの臓器移植が実施されているが、日本では移植実施例はない。

本論文は日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会が国際サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会(会長Om P Sharma)の許可を得て、Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 1999; 16: 149-173掲載のATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosisをサルコイドーシス学会編集委員会が中心となり、下記のメンバーで翻訳したものである。

安藤正幸, 折津 愈, 北市正則, 立花暉夫, 山口哲生, 四元秀毅, 鷺崎 誠

【参考文献】

- 1) Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y: Special Report: The 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: 33-4.
- 2) James DG Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 663-79.
- 3) Hosoda Y, Odaka M: History of sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13: 359-67.
- 4) Hutchinson J: Case of livid papillary psoriasis. Illustrations of Clinical Surgery. vol. 1. J & A Churchill, Londres. 1877; pp 42-3.
- 5) Hutchinson J: On eruptions which occur in connection with gout. Case of Mortimer's malady. *Arch Surg* 1898; 9: 307-14.
- 6) Boeck C: Multiple benign hud-sarkoid. *Norsk Laegevidensk* 1899; 60: 1321.
- 7) Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. *J Cutan Genitourinary Dis.* 1899; 17: 543-50.
- 8) Besnier M: Lupus pernio de la face: synovites fungueuses (scrofulo-tuberculoses) symétriques des extrémités supérieures *Ann Dermatol Syphiligr* 1899; 10: 33-6
- 9) Tenneson M: Lupus pernio (Lupus pernio). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1892; 3: 417-9.
- 10) Kreibich K: Ueber lupus pernio. *Arch Derm Syph (Wien)* 1904, 71: 13-6.
- 11) Jüngling O: Ostitis tuberculosa multiplex cystica. *Fortschr Geb Roentgenstr* 1920; 27: 375-83.
- 12) Heerfordt C: Uber eine Febris uveo-parotideae subchronica. Von Graefe's *Archiv für Ophthalmologie* 1909; 70: 254-73.
- 13) Kuznitsky E, Bittorf A: Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. *Münch Med Wochensh* 1915; 1349-53.
- 14) Schaumann J: Etude sur le lupus pemio et ses rapports avec les sarcoïdes et la tuberculose. *Ann Dermatol Syphiligr* 1916-1917; 357-63.
- 15) Schaumann J: Etude anatomo pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1934; 1167-322.
- 16) Harrell G, Fisher S: Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium, and phosphatase values. *J Clin Invest* 1939; 18: 687-93
- 17) Kveim A: En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid. *Nord Med* 1941; 9: 169-72.
- 18) Williams R, Nickerson D: Skin reactions in sarcoid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935; 33: 403-5.
- 19) Siltzbach LE: The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. *JAMA* 1961; 178: 476-82.
- 20) Löfgren S: Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand* 1946; 124: 1-197.
- 21) Löfgren S: Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1946; 145: 424-55.
- 22) Longscope W, Freiman D: A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 1952; 31: 1-142.
- 23) Maycock RI, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH: Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35: 67-89.
- 24) Scadding J: Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after 5 years' observations. *Br Med J* 1961; 2: 1165-72.
- 25) Siltzbach LE: Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin North Am* 1967; 51: 483-502.
- 26) Siltzbach LE, James DG, Neville E et al: Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-52.
- 27) James DG Neville E, Siltzbach LE: A worldwide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 321-34.
- 28) Israel HL, Sones M: Sarcoidosis. Clinical observation on 161 cases. *Ann Intern Med* 1958; 102; 766-75.
- 29) Neville E, Walker AN, James DG: Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52: 525-33.
- 30) Romer FK: Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes *Dan Bull Med* 1982; 29: 27-32.
- 31) Hillerdal G, Nou E, Ostermam K, Schmekel B: Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32.
- 32) Sones M, Israel HL, Dratman MB, Frank JH: Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244: 209-13.
- 33) Siltzbach LE: Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of 13 patients. *Am J Med* 1952; 12: 139-60.
- 34) Smellie H, Aphthorp GH, Marshal R: The effect of corticosteroid treatment on pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 1961; 16: 37-90.
- 35) Sharma OP, Colp C, Williams MH jr: Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. *Am J Med* 1966; 41: 541-51.
- 36) Johns CJ, Zachary JB, Ball WC jr: A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med J* 1974; 134: 271-83
- 37) Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, MacGregor MI: Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann NY Acad Sci* 1996; 465: 702-12.
- 38) Emergil C, Sobol BJ, Williams MH: Long-term study

of pulmonary sarcoidosis: the effects of steroid therapy as evaluated by pulmonary function studies. *J Chronic Dis* 1969; 22: 69–86.

39) Wurm K, Reindell H, Heilmeyer L: *Der Lungenboeck im Rontgenbild*. Georg Thieme, Stuttgart. 1958.

40) Eule H, Weinecke A, Roth I, Wuthe H: The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Late results of a continuing clinical study. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 695–701.

41) Israel HL, Fouis DW, Beggs RA: A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609–14.

42) Selroos O, Sellergren TL: Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 215–21.

43) Yamamoto M, Saito N, Tachibana T: Effects of an 18 month corticosteroid therapy to stage I and stage II sarcoidosis patients (control trial). In Chrétien J, Marsac J, Salties J Eds. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Pergamon Press, Paris. 1980; pp 470–4

44) Young RL, Harkleroad LE, Lordon RE, Weg JG: Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73: 207–12.

45) Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, Huang CT: Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study. *N Y State J Med* 1987; 87: 496–9.

46) Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG et al: British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–47.

47) James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP: Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–8.

48) Koemer SK, Sakowitz AJ, Appelman RI, Becker NH, Schoenbaum SW: Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1975; 293: 268–70.

49) Kooncz CH, Lee RJ, Nelson RA: Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 64–6.

50) Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR: Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 1980; 77: 400–2.

51) Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429–34.

52) Thomas PD, Hunninghake GW: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 747–60.

53) James DG, Neville E, Walker A: Immunology of sar-

coidosis. *Am J Med* 1975; 59: 388–94.

54) Lieberman J: Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; 59: 365–72.

55) Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer JD, Line BR: Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 1981; 94: 73–94.

56) Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD: Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 406–16.

57) Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, Jones AE, Johnston GS, Crystal RG: Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies. Pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 440–6.

58) Hennessy TW, Ballard DJ, DeRemee RA, Chu CP, Melton LJ: The influence of diagnostic access bias on the epidemiology of sarcoidosis: a population-based study in Rochester Minnesota, 1935-1984. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 565–70.

59) Gordis L: Sarcoidosis. Epidemiology of chronic lung diseases in children. The Johns Hopkins University Press, Baltimore. 1973, pp 53–78.

60) Alsbirk PH: Epidemiologic studies on sarcoidosis in Denmark based on a nation-wide central register: A preliminary report. *Acta Med Scand* 1964; 176: 106–9.

61) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y et al: Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26–31.

62) Milman N, Selroos O: Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990; 7: 50–7.

63) Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT: The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840–5.

64) Rybicki BA, Major M, Popovich Y, Jr, Malariak MJ, Iannuzzi MC: Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–41.

65) Bresnitz EA, Strom BL: Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983; 5: 124–56.

66) James DG: *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, Inc, New York 1994.

67) Maná J, Badrinas F, Morera J, Fité E, Manresa F, Fernandez-Nogues F: Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992; 9: 118–22.

68) Keller AZ: Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am J Epidemiol* 1971; 94:

222-30.

- 69) Mitchell DN, Scadding IG: Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 774-802.
- 70) McNicol MW, Luce PJ: Sarcoidosis in a racially mixed community. *J R Coll Physicians Lond* 1985; 19: 179-83.
- 71) Edmondstone WM, Wilson AG: Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 27-36.
- 72) Pietinalho A, Ohmichi M, Hiraga Y, Löfroos AB, Selroos O: The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis Vasc Dif-fuse Lung Dis* 1996; 13: 159-66.
- 73) 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* 1993; 43: 372-6.
- 74) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, Kawabata Y, Matsui Y: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 377-85.
- 75) Gideon NM, Mannino DM: Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 1996; 100: 423-7.
- 76) Parkes SA, Balter SB, Bourdillon RE, Murrav CR, Rakshit M: Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man-1: A case controlled study. *Thorax* 1987; 42: 420-6.
- 77) Hills SE, Parkes SA, Baker SB: Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man-2: Evidence for space-time clustering. *Thorax* 1987; 42: 427-30.
- 78) Bardinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A: Seasonal clustering of sarcoidosis [letter]. *Lancet* 1989; 2: 455-6.
- 79) Glennas A, Kvien TK, Melby K, Refvem OK, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE: Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 45-50.
- 80) Gentry JT, Nitowsky HM, Michael M: Studies on the epidemiology of sarcoidosis in the United States: The relationship to soil areas and to urban-rural residence. *J Clin Invest* 1955; 34: 1839-56.
- 81) Cummings MM, Dunner E, William JH: Epidemiologic and clinical observations in sarcoidosis *Ann Intern Med* 1959; 50: 879-90.
- 82) Comstock GW, Keliz H, Spencer DJ: Clay eating and sarcoidosis: A controlled study in the state of Georgia *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: S130-S134.
- 83) Buck AA: Epidemiologic investigations of sarcoidosis: I. Introduction : material and methods. *Am J Hyg* 1961; 74: 137-51.
- 84) Buck AA, Sartwell PE: Epidemiologic investigations of sarcoidosis: II. Skin sensitivity and environmental factors. *Am J Hyg* 1961; 74: 152-73.
- 85) Buck AA, McKusick VA: Epidemiologic investigations of sarcoidosis: III. Serum proteins : syphilis : association with tuberculosis; : familial aggregation. *Am J Hyg* 1961; 74: 174-88.
- 86) Buck AA: Epidemiologic investigations of sarcoidosis: IV. Discussion and summary. *Am J Hyg* 1961; 74: 189-202.
- 87) Horwitz O: Geographic epidemiology of sarcoidosis in Denmark. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: S135-S142.
- 88) Douglas AC: Sarcoidosis in Scotland. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: S143-S147.
- 89) Redline S, Barna BP, Tomashefski JF, Jr, Abrabam JL: Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *Br J Ind Med* 1986; 43: 652-6.
- 90) De Vuyst P, Dumortier P, Schandene L, Estenne M, Verhest A, Yemault JC: Sarcoid like lung granulomatosis induced by aluminum dusts. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 493-7.
- 91) Skelton HGd, Smith KJ, Johnson FB, Cooper CR, Tyler WF, Lupton GP: Zirconium granuloma resulting from an aluminum zirconium complex: a previously unrecognized agent in the development of hypersensitivity granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 874-6.
- 92) Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE et al: Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax* 1985 40: 284-7.
- 93) Bresnitz EA, Stolley PD, Israel HL, Soper K: Possible risk factors for sarcoidosis A casecontrol study. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 632-42
- 94) Edmondstone WM: Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax* 1988; 43: 342-3.
- 95) Kem DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC: Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in fire-fighters. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 974-80.
- 96) Sarcoidosis among U.S. Navy enlisted men 1965-93. *MMWR* 1997 46: 539-43.
- 97) Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J et al: Sarcoidosis: a disorder commoner in nonsmokers? *Thorax* 1986; 41: 787-91.
- 98) Revsbech P: Is sarcoidosis related to exposure to pets or the housing conditions? A case referent study. *Sarcoidosis* 1992; 9: 101-3.
- 99) Valeyre D, Soler P, Clerici C et al: Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988; 43: 516-24.
- 100) Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J, Maliarik M, Iannuzzi MC: Familial sarcoidosis: Analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 1994; 11(Suppl 1): 240-3.
- 101) Brennan NJ, Crean P, Long JP, Fitzgerald MX: High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population *Thorax* 1984; 39: 14-8.

- 102) Hiraga Y, Hosoda Y, Zenda I: A local outbreak of sarcoidosis in Northern Japan. *Z Erkr Atmungsorgane* 1977; 149: 3843.
- 103) Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M, Cipriani A, Semenzato G, Luisetti M: HLA class I,II, and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. The Pavia-Padova Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1993, 104: 1170-5.
- 104) Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A Jones E: HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39: 19-22.
- 105) Lenhart K, Kolek V, Banova A: HLA antigens associated with sarcoidosis. *Dis Markers* 1990; 8: 23-9.
- 106) Heyll A, Meckenstock G, Aul C et al: Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 161-4.
- 107) Semenzato G, Pezzutto A, Chilosi M, Pizzolo G: Redistribution of T lymphocytes in the lymph nodes of patients with sarcoidosis [letter]. *N Engl J Med* 1982; 306: 48-9.
- 108) Konishi K, Moller DR, Saltini C, Kirby M, Crystal RG: Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988; 82: 775-81.
- 109) Robinson RBW, McLemore TL, Crystal RG: Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988; 75: 1488-505.
- 110) Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE: Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42.
- 111) Moller DR, Forman JD, Liu MC et al: Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-60.
- 112) Agostini C, Trentin L, Facco M et al: Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 157: 910
- 113) Moller DR, Konishi K, Kirby M, Balbi B, Crystal RG: Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988; 82: 1183-91
- 114) Grunewald J, Olerup O, Persson U, Ohrn MB, Wigzell H, Eklund A: T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4965-9.
- 115) Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR: Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1994; 94: 1533-42
- 116) Trentin L, Zambello R, Facco M et al: Selection of T lymphocytes bearing limited TCR V beta regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 587-96.
- 117) Grunewald J, Hultman T, Bucht A, Eklund A, Wigzell H: Restricted usage of T cell receptor V alpha J alpha gene segments with different nucleotide but identical amino acid sequences in HLA-DR3+ sarcoidosis patients. *Mol Med* 1995; 1: 287-96
- 118) DuBois RM, Kirby M, Balbi B, Saltini C, Crystal RG: T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of T-cell antigen receptor. *Am Rev Respir Dis* 1983; 145: 1205-1211.
- 119) Semenzato G: Bias toward use of T cell receptor variable regions in the lung: research tool or clinically useful technique? *Eur Respir J* 1997; 10: 767-9.
- 120) Perez RL, Roman J, Staton GW, Jr, Hunter RL: Extravascular coagulation and fibrinolysis in murine lung inflammation induced by the mycobacterial cord factor trehalose-6,6' dimycolate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 510-18.
- 121) Martinetti M, Tinelli C, Kolek V et al: "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 557-64.
- 122) Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J: HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1601-5.
- 123) Kunikane H, Abe S, Yamaguchi E et al: Analysis of restriction fragment length polymorphism for the HLA-DR gene in Japanese patients with sarcoidosis. *Thorax* 1994; 49: 573-6.
- 124) Abe S, Yamaguchi E, Makimura S, Okazaki N, Kunikane H, Kawakami Y: Association of HLA-DR with sarcoidosis. Correlation with clinical course. *Chest* 1987; 92: 488-90.
- 125) Mitchell DN, Rees RJ: A transmissible agent from sarcoid tissue. *Lancet* 1969; 2: 81-4
- 126) Newman LS: Beryllium disease and sarcoidosis: clinical and laboratory links. *Sarcoidosis* 1995; 12: 7-19.
- 127) Mangiapan G, Hance AJ: Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 1995. 12: 20-37.
- 128) Milman N, Andersen AB: Detection of antibodies in serum against *M. tuberculosis* using western blot technique. Comparison between sarcoidosis patients and healthy subjects. *Sarcoidosis* 1993; 10: 29-31.
- 129) Chapman JS, Speight M: Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. *Acta Med Scand Suppl* 1964; 425: 61-7.

- 130) Hanngren A, Odham G, Eklund A, Hoffner S, Stjernberg N, Wester Dahl G: Tuberculostearic acid in lymph nodes from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987; 4: 101–4
- 131) Eishi Y, Ando N, Takemura T, Matui Y: Pathogenesis of granuloma formation in lymph nodes with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (Supplement 1): 669.
- 132) Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Mattman LH: Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 530–3.
- 133) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339: 1012–5.
- 134) Mitchell IC, TmkJL, Mitchell DN: Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase. *Lancet* 1992; 339: 1015–7.
- 135) Agostini C, Trentin L, Zambello R et al: CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics and clinical features. *Am J Med* 1993; 95: 466–72.
- 136) Kreipe H, Radzun HJ, Heidorn K et al: Proliferation, macrophage colony-stimulating factor, and macrophage colony-stimulating factor-receptor expression of alveolar macrophages in active sarcoidosis. *Lab Inves* 1990; 62: 697–703.
- 137) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984; 310: 235–44.
- 138) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts). *N Engl J Med* 1984; 310: 154–66.
- 139) Semenzato G, Agostini C: Immunologic development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. In Schwarz MI and King TE, Jr Eds. *Interstitial Lung Disease* 3rd ed. Marcel Dekker, Inc., Ontario, Canada.
- 140) Agostini C, Zambello R, Sancetta R et al: Expression of tumor necrosis factor-receptor superfamily members by lung T lymphocytes in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1359–67.
- 141) Devergne O, Marfaing-Koka A, Schall TJ et al: Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelial cells. *J Exp Med* 1994; 179: 1689–94.
- 142) Taub DD, Anver M, Oppenheim JJ, Longo DL, Murphy WJ: T lymphocyte recruitment by interleukin-8 (IL-8). IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemoattractants for human T lymphocytes both in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996; 97: 1931–41.
- 143) Saltini C, Spurzem JR, Lee JJ, Pinkston P, Crystal RG: Spontaneous release of interleukin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3+DR+ T cell subset. *J Clin Invest* 1986; 77: 1962–70.
- 144) Semenzato G, Agostini C, Trentin L et al: Evidence of cells bearing interleukin-2 receptor at sites of disease activity in sarcoid patients. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 331–7
- 145) Pinkston P, Bitterman PB, Crystal RG: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Eng M Med* 1983 308: 793–800.
- 146) Hunninghake GW, Bedell GN, Zavala DC, Monick M, Brady M: Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 634–8.
- 147) Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW: Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 120–8.
- 148) Kitaichi M: Pathology of pulmonary sarcoidosis. *Clin Dermatol* 1986; 4: 108–15.
- 149) Rosen Y: Sarcoidosis. In Dail DH, and Hammer SP Eds. *Pulmonary Pathology*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York. 1994; pp 13–645.
- 150) Sheffield EA, Williams W: Pathology. In James DG Ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, Inc., New York. 1994; pp 45–67.
- 151) Colby TV: Interstitial lung diseases. In Thuribeck W, and Churg A Eds. *Pathology of the Lung*, 2nd ed. Thieme Med Publishers, New York. 1995 pp 589–737.
- 152) Churg A, Carrington CB, Gupta R: Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest* 1979; 76: 406–13.
- 153) Perry A, Vuitch F: Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167–72.
- 154) Lacronique IC, Bernaudin J, Loler P et al: Alveolitis and granulomas: sequential course in pulmonary sarcoidosis. In Chretien J, Marsac J, and Saltiel J Eds. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Pergamon Press, Paris. 1983; pp 36–42.
- 155) Takemura T, Matsui Y, Saiki S, Mikami R: Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 1216–23.
- 156) Tuder RM: A pathologist's approach to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 357–63.
- 157) Freiman DG, Hardy HL: Beryllium disease. The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol* 1970; 1: 25–44
- 158) Woodard BH, Rosenberg SI, Farnham R, Adams DO: Incidence and nature of primary granulomatous inflammation in surgically removed material. *Am J Surg Pathol*

- 1982, 6: 119–29.
- 159) Miettinen M: Histological differential diagnosis between lymph node toxoplasmosis and other benign lymph node hyperplasias. *Histopathology* 1981; 5: 205–16
- 160) Benjamin DR: Granulomatous lymphadenitis in children. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 750–3.
- 161) Symmans PJ, Brady K, Keen CE: Calcium oxalate crystal deposition in epithelioid histiocytes of granulomatous lymphadenitis: analysis by light and electronmicroscopy. *Histopathology* 1995; 27: 423–9.
- 162) Schnitzer B: Reactive lymphoid hyperplasias. In Jaffe E Ed. *Surgical pathology of lymph nodes and related organs*, 2nd ed. WB Saunders Co., Philadelphia 1995 pp 98–132.
- 163) Mehregan A, Hashimoto K, Mehregan D: Granulomatous inflammation and proliferation. *Pinkus' Guide to Dermatohistopathology*, 6th ed. Prentice-Hall International Inc., London. 1995; pp 295–371.
- 164) Harrington PT, Gutierrez JJ, Ramirez-Ronda CH, Quinones-Soto R, Bermudez RH, Chaffey J: Granulomatous hepatitis. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 638–85.
- 165) Satti MB, al-Freih H, Ibrahim EM et al: Hepatic granuloma in Saudi Arabia: a clinicopathological study of 59 cases *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 669–74.
- 166) Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, Kleopfer L: Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine* 1983; 62: 372–83.
- 167) Neiman RS: Incidence and importance of splenic sarcoid-like granulomas. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 518–21.
- 168) Brincker H: Sarcoid reactions in malignant tumors. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147–56
- 169) Romer F: Sarcoidosis and Cancer. In James DG Ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, Inc, New York 1994; pp 401–15.
- 170) Pickard WR, Clark AH, Abel BJ: Florid granulomatous reaction in a seminoma. *Postgrad Med J* 1983; 59: 334–5.
- 171) Dietl J, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E: Dysgerminoma of the ovary. An immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphoreticular cells and tumor cells. *Cancer* 1993; 71: 2562–8.
- 172) Brincker H: Granulomatous lesions of unknown significance: the GLUS syndrome. In James DG Ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, Inc New York 1994; pp 69–86.
- 173) Brincker H, Pedersen NT: Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1991; 99: 282–90.
- 174) Teirstein AS, Padilla ML, De Palo LR, Schilero GJ: Sarcoidosis mythology. *Mt Sinai J Med* 1996; 63: 335–41.
- 175) Nagai S, Izumi T: Pulmonary sarcoidosis: population differences and pathophysiology. *South Med J* 1995; 88: 1001–10.
- 176) Lynch JP 3rd, Sharma OP, Baughman RP: Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 229–54.
- 177) Telenti A, Hermans PE: Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 44–50.
- 178) Hendrick DJ, Blackwood RA, Black JM: Chest pain in the presentation of sarcoidosis. *Br J Dis Chest* 1976; 70: 206–10.
- 179) Bechtel JJ, Starr TD, Dantzker DR, Bower JS: Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 759–61.
- 180) Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE: Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755–85.
- 181) Salazar A, Maná J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R: Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis* 1995 12: 131–4.
- 182) Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ, Quigley PJ, Maurer BJ: Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 62–6.
- 183) Kinney EL, Caldwell JW: Do thallium myocardial perfusion scan abnormalities predict survival in sarcoid patients without cardiac symptoms? *Angiology* 1990; 41: 573–6.
- 184) Maddrey WC, Johns CJ, Boitnott JK, Iber FL: Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine* 1970; 49: 375–95.
- 185) Siltzbach LE: In Rovinsky JJ, and Guttmacher AFC Eds. *Medical, Surgical and Gynecologic Complications of Pregnancy*. William & Wilkins, Baltimore 1965; p 150.
- 186) Devaney K, Goodmam ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG: Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1272–80.
- 187) Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP: The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 51–5.
- 188) Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, Lebrech D, Rueff B, Benhamou JP: Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med* 1987; 63: 531–44.
- 189) Vatti R, Sharma OP: Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 73–6.
- 190) Sharma OP: Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest* 1972; 61: 320–5.
- 191) James DG: Sarcoidosis of the skin. *Semin Respir Med*

- 1992; 13: 422–41.
- 192) Kara A: Ophthalmic changes in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Suppl* 1979; 141: 1–94.
- 193) Oksamen VE: Neurosarcoidosis. In James DG Ed *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker Inc., New York. 1994; pp 285–309.
- 194) Chapelon C, Ziza JM, Piette JC et al: Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990; 69: 261–76.
- 195) Sharma OP: Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997; 112: 220–8.
- 196) Williams DW, Elster AD, Kramer SI: Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 704–7.
- 197) Gran JT, Bohmer E: Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 70–3.
- 198) Garcia C, Kumar V, Sharma OP: Pancreatic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 28–32.
- 199) Sharma OP, Kadakia J, Sharma O: Gastrointestinal sarcoidosis. *Semin Resp Med* 1992; 13: 442–9.
- 200) Browne PM, Sharma OP, Salkin D: Bone marrow sarcoidosis. *JAMA* 1978; 240: 2654–5.
- 201) Goldstein RA, Israel HL, Becker KL, Moore CF: The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. *Am J Med* 1971; 51: 21–30.
- 202) Sharma OP: Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535–9.
- 203) Rizzato G, Colombo P: Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 167–72.
- 204) Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljebadh H, Hallengren B: High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 331–6.
- 205) Carmody JP, Sharma OP: Intrascrotal sarcoidosis: case reports and review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 129–34.
- 206) Sato A: Renal dysfunction in patients with sarcoidosis. *Intem Med* 1996; 35: 523–4.
- 207) Cruzado JM, Poveda R, Maná J et al: Interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 947–51.
- 208) Kendig EL Jr: The clinical picture of sarcoidosis in children. *Pediatrics* 1974; 54: 289–92.
- 209) James DG, Kendig EL Jr: Childhood sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 57–9.
- 210) Given FR, DiBenedetto RL: Sarcoidosis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1963; 22: 355.
- 211) Stadnyk AN, Rubinstein I, Grossman RF et al: Clinical features of sarcoidosis in elderly patients. *Sarcoidosis* 1988; 5: 121–3.
- 212) Conant EF, Glickstein MF, Mahar P, Miller WT: Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features. *Radiology* 1988; 169: 315–9.
- 213) Gilman MJ, Wang KP: Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721–4.
- 214) Costabel U: Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (Suppl. 1): 211–4.
- 215) Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC: Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–61.
- 216) Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Stjernberg N: Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991; 85: 229–34.
- 217) Stjernberg N, Bjornstad-Pettersen H, Truedsson H: Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1980; 208: 397–9.
- 218) Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, Eichenhorn MS, Popovich J, Jr.: Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 339–43.
- 219) Israel HL, Albertine KH, Park CH, Patrick H: Whole-body gallium 67 scans. Role in diagnosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1182–6.
- 220) Rizzato G, Blasi A: A European survey on the usefulness of 67Ga lung scans in assessing sarcoidosis. Experience in 14 research centers in seven different countries. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 463–78.
- 221) Raghu G: Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909–14.
- 222) Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M: Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest* 1996; 110: 1328–31.
- 223) Hiraga Y, Hosoda Y: Acceptability of epidemiological diagnostic criteria for sarcoidosis without histological confirmation. In Mikami R, Hosoda Y, Eds. *Sarcoidosis University of Tokyo Press*. Tokyo. 1981; pp 373–7.
- 224) Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, Shapiro HR, Shiue ST, Castriotta RJ: Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990; 31: 1909–14.
- 225) Siltzbach LE, Ehrlich J: The Nickerson-Kveim reaction in sarcoidosis. *Am J Med* 1954; 16: 790–803.
- 226) James DG: Sarcoidosis today. *Sarcoidosis* 1991; 8:

163-5.

227) Allen RK: A review of angiotensin converting enzyme in health and disease. *Sarcoidosis* 1991; 8: 95-100

228) Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG: The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. Evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 256-65.

229) Costabel U, Bross KJ, Guzman J, Nilles A, Rühle KH, Matthys H: Predictive value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 418-26.

230) Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R et al: Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-8.

231) Wells A: High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 140-6.

232) Costabel U, du Bois R, Eklund A: Consensus conference: Activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 27-33.

233) Semenzato G: Assessment of disease activity in sarcoidosis: deeds and misdeeds. *Sarcoidosis* 1993; 10: 100-3.

234) Sharma OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am J Rev Respir Dis* 1993; 147: 1598-1600.

235) Reich JM, Johnson RE: Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 1985; 78: 61-7.

236) Takada K, Ina H, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M: The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 359-66.

237) Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Muller-Quernheim J: Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1586-92.

238) Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H: Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31.

239) Viskum K, Vestbo J: Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6: 349-53.

240) Vestbo J, Viskum K: Respiratory symptoms at presentation and long-term vital prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 123-5.

241) Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, Lyons HA: Mortality in sarcoidosis. A changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 231-8.

242) Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE: Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 154-8.

243) Israel HL, Karlin P, Menduke H, DeLisser OG: Factors

affecting outcome of sarcoidosis: influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 609-18.

244) Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.

245) Honeybourne D: Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in South-East London. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 63-9.

246) Ina Y, Takada K, Yamamoto M, Morishita M, Senda Y, Torii Y: HLA and sarcoidosis in the Japanese. *Chest* 1989; 95: 1257-61

247) Smith MJ, Turton CW, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD: Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981; 36: 296-8.

248) Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y et al: Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 688-91.

249) Raphael SA, Blau EB, Zhang WH, Hsu SH: Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity, and sarcoidosis. *Am J Dis Child* 1993; 147: 842-8.

250) Rizzato G, Montemurro L: The locomotor system. In James DG Ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York. 1994; pp 349-73.

251) Ward K, O'Connor C, Odlum C, Fitzgerald MX: Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the clinical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.

252) Löfgren S: The concept of erythema nodosum revised. *Scand J Respir Dis* 1967; 48: 465-74.

253) Adams J: Hypercalcemia and hypercalciuria. *Semin Resp Med* 1992; 13: 402-10.

254) Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L: Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-9.

255) Johnson D, Yamakido M, Sharma OP: Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13: 415-9.

256) Rohatgi P: Osseous sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13: 468-88.

257) Sartoris DJ, Resnick D, Resnick C, Yaghami I: Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20: 376-86.

258) Scott TF: Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 1993; 43: 8-12.

259) Agbogu BN, Stem BJ, Sewell C, Yang G: Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52: 875-9.

260) Baughman RP, Lower EE, Lynch JP III: Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin Pulm Med* 1994; 1: 223-31.

261) Lynch JP III, McCune WJ: Immunosuppressive and

- cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395–420.
- 262) Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE: Predictive value of gallium scan, angiotensin converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung* 1987; 165: 371–7.
- 263) Hosoda Y, Mikami R: International controlled clinical trial of prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 692–4.
- 264) Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ, Jenkins DW, Lordon RE: Pulmonary sarcoidosis. Long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest* 1982; 82: 84–7.
- 265) Erkkila S, Froseth B, Hellstrom PE et al: Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 106–10.
- 266) Pietinalho A, Lindholm A, Haahela T, Tukiainen P, Selroos O: Inhaled budesonide for treatment of pulmonary sarcoidosis. Results of a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Eur Respir J* 1996; 9: 406s.
- 267) Selroos O: Inhaled corticosteroids and pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 104–5.
- 268) Spiteri MA, Newman SP, Clarke SW, Poulter LW: Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989; 2: 218–24.
- 269) Zych D, Pawlicka L, Zielinski L. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1993; 10: 56–61.
- 270) Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E: No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994; 236: 285–90.
- 271) Selroos OB: Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 713–721.
- 272) Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM: Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 682–8.
- 273) Henderson CA, Ilchysyn A, Curry AR: Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *J R Soc Med* 1994; 87: 632–3.
- 274) Israel HL. The treatment of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1970; 46: 537–40.
- 275) Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG: Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 642–4.
- 276) Lacher MJ: Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1247–8.
- 277) Lower EE, Baughman RP: The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299: 153–7.
- 278) Lower EE, Baughman RP: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–51.
- 279) Rajendran R, Theertham M, Salgia R, Muthuswamy P: Methotrexate in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: S335–S338.
- 280) Webster GF, Razzi LK, Sanchez M, Shupack JL: Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 451–4.
- 281) Gelwan MJ, Kellen RI, Burde RM, Kupersmith MJ: Sarcoidosis of the anterior visual pathway: successes and failures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1473–80.
- 282) Sharma O, Hughes D, James DG, Naish P: Immunosuppressive therapy with azathioprine in sarcoidosis. In Levinsky L, Macholda F, Eds. *Fifth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Universita Karlova, Praha. 1971; pp 635–7.
- 283) Hof D, Hof P, Godfrey W. Long-term use of azathioprine as a steroid-sparing treatment for chronic sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A870.
- 284) Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, Biot N, Perrin Fayolle M: Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985; 2: 107–13.
- 285) Hughes GS, Jr, Kataria YP, O'Brien TF, Jr: Sarcoidosis presenting as biliary cirrhosis: treatment with chlorambucil. *South Med J* 1983; 76: 1440–2.
- 286) Kataria YP: Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 36–43.
- 287) Demeter SL: Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988; 94: 202–3.
- 288) Kwong T, Valderrama E, Paley C, Ilowite N: Systemic necrotizing vasculitis associated with childhood sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 388–95.
- 289) Zuber M, Defer G, Cesaro P, Degos JD: Efficacy of cyclophosphamide in sarcoid radiculomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 166–7.
- 290) Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1864–8.
- 291) Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA: The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 297–306.
- 292) Singh G, Fries JF, Williams CA, Zatarain E, Spitz P, Bloch DA: Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 188–94.
- 293) Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM et al: Compar-

- ison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 849–56.
- 294) Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB: Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat Res* 1995; 330: 115–81.
- 295) Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger TA, Jr.: Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993; 20: 1152–7.
- 296) Bailin PL, Tindall JP, Roenigk HH Jr, Hogan MD: Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A modified retrospective-prospective analysis. *JAMA* 1975; 232: 359–62.
- 297) Nyfors A, Jensen H: Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983; 167: 260–1.
- 298) Rustin G, Rustin F, Dent J, Booth M, Salt S: No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N Engl J Med* 1982; 308: 473–6.
- 299) Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL: Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997; 52: 377–9.
- 300) Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJ: Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine* 1976; 55: 371–88.
- 301) Tolman KG, Clegg DO, Lee RG, Ward JR: Methotrexate and the liver. *J Rheumatol* 1985; 12 Suppl 12: 29–34.
- 302) Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD et al: Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1994; 81: 985–6.
- 303) Ritters B, Grabensee B, Heering P: Malignancy under immunosuppressive therapy including cyclosporine. *Transplant Proc* 1994; 26: 2656–7.
- 304) Taylor AE, Shuster S: Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 115–9.
- 305) Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB: Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. *Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. J Rheumatol* 1991; 18: 809–14.
- 306) Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA, Jr: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case control follow-up study. *Am J Med* 1987; 83: 1–9.
- 307) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477–84.
- 308) Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–30.
- 309) Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 833–41.
- 310) Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK: Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 351–4.
- 311) Escousse A, Mousson C, Santona L, et al: Azathioprine-induced pancytopenia in homozygous thiopurine methyltransferase-deficient renal transplant recipients: a family study. *Transplant Proc* 1995; 27: 1739–42.
- 312) Siltzbach LE, Teirstein AS: Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964; Suppl 425: 302–8.
- 313) Adams JS, Diz MM, Sharma OP: Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 437–8.
- 314) British Tuberculosis Association: Chloroquine in the treatment of sarcoidosis *Tubercle* 1967; 47: 252–72.
- 315) Zic JA, Horowitz DH, Arzubigi C, King TE, Jr.: Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1034–40.
- 316) Quatraro A, Consoli G, Magno M et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990; 112: 678–81.
- 317) Adams JS, Sharma OP, Diz MM, Endres DB: Ketoconazole decreases the serum 1,25dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1090–5.
- 318) Ejaz AA, Zabaneh RI, Tiwari P, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS: Ketoconazole in the treatment of recurrent nephrolithiasis associated with sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1492–4.
- 319) Pia G, Pascalis L, Aresu G, Rossetti L, Ledda MA: Evaluation of the efficacy and toxicity of the cyclosporine A-flucortolone-methotrexate combination in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 146–52.
- 320) Martinet Y, Pinkston P, Saltini C, Spurzem J, Muller-Quemheim J, Crystal RG: Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*

- 1988; 138: 1242-8.
- 321) Stern BJ, Schonfeld SA, Sewell C, Krumholz A, Scott P, Belendiuk G: The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch Neurol* 1992; 49: 1065-72.
- 322) Ahmad K, Kim YH, Spitzer AR et al: Total nodal radiation in progressive sarcoidosis. Case report. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 311-3.
- 323) Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MC, Dedola GL, Pignone A: Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995; 346: 1229-30.
- 324) Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S: Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 866-9.
- 325) Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M: Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-9.
- 326) Rizzato G, Montemurro L: Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J* 1993 6: 11-9.
- 327) Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L: Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis. *Chest* 1991; 99: 301-9.
- 327a) Rizzato G, Riboldi A, Imbimbo B, Torresin A, Milani S: The long-term efficacy and safety of two different corticosteroids in chronic sarcoidosis. *Resp Med* 1997; 91: 449-60.
- 328) Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizzato G: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 71-6.
- 329) Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS: Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 16-22.
- 330) Martinez FJ, Orens JB, Deeb M, Brunsting LA, Flint A, Lynch JP, 3rd: Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. *Chest* 1994; 106: 1597-9.
- 331) Casavilla FA, Gordon R, Wright HI, Gavalier JS, Starzl TE, Van Thiel DH: Clinical course after liver transplantation in patients with sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 865-6.

(翻訳と解説：安藤正幸，折津 愈，北市正則，
立花暉夫，山口哲生，四元秀毅，鷺崎 誠)