

サルコイドーシスの病因としての *P. acnes* & *P. granulosum*

日本医科大学第4内科 工藤翔二

サルコイドーシス（以下、サ症）は、わが国の呼吸器系疾患のうちで最初に厚生省研究班（1972年、班長：本間日臣）が組織され、特定疾患（難病）に指定された疾患である。当時から、サ症が生体に侵入した何らかの起因体に対する宿主の特異な免疫反応によって生じるとは、ほぼ一致した考え方であった。古くからの抗酸菌説（L型結核菌、非定型抗酸菌、溶原性抗酸菌等）から真菌、マイコプラズマ、さらに松の花粉説に至るまで、多くの起因体の可能性が主張され、そして消えていった。

わが国では、1974-77年に行われた文部省研究班¹⁾と1980年に行われた厚生省研究班²⁾の研究において、サ症患者のリンパ節組織から嫌気性常在菌である *Propionibacterium acnes* のみが高頻度かつ高濃度に分離され、わが国における今日の起因体研究の端緒となった。

90年代に入って、厚生省研究班の推進のもとに再び *P. acnes* に関わる研究が強力に推進され、大きな成果を上げてきた。江石らは、*P. acnes* リポテイコ酸を認識する単クローン抗体を用いて、肉芽腫および Hamazaki-Wesenberg 体が陽性になることを明らかにした。さらに、定量的PCR法によって病変部リンパ節に *P. acnes* DNA を検出した³⁾。すなわち、15リンパ節検体のうち12検体から *P. acnes* DNA が高濃度に、3検体からは *P. granulosum* DNA が高濃度に証明され、結核リンパ節からはいずれも検出されなかった。さらに、国内他地域（熊本）および欧米地域（独、伊、英、米）の検体についても同様の結果を得た⁴⁾。そして、*P. acnes* 感作家兔におけるサ症類似病変の形成などの実験モデルの作成や⁵⁾、*P. acnes* による実験的肉芽腫形成過程における樹状細胞とケモカインの役割など^{6,7)}、*P. acnes* をめぐる研究はわが国において急速な展開をみせつつある。

現時点において、*P. acnes* ならびに *P. granulosum* がサ症の起因体としてほぼ間違いなしとする段階に入ったと考えられる。すでに厚生労働省研究班では、江石らによって皮脂腺からの *P. acnes* の男女別・年齢別検出頻度および正常肺組織における検出頻度の検討、さらに糞便からの検出を目的とした *P. acnes* 選択培地の作成など、サ症を *P. acnes* ならびに *P. granulosum* という常在菌による内

因性感染症とみなす立場から、以下のような問題意識を持って今後の研究を進めようとしている。

第1に、常在菌であるなら、なぜ発症する人とならない人がいるのか。菌のstrainの差異や疾患感受性遺伝子、精神的ストレスなどの可能性ある発症要因を明らかにする必要がある。第2に、*P. acnes* ならびに *P. granulosum* が、どこから侵入して全身性疾患としてのサ症を引き起こすのか。侵入門戸と播種の経路を明らかにする必要がある。病変部位に証明されただけでは状況証拠の域を出なかったヘリコバクター・ピロリが、難治性胃潰瘍の原因として明確になって久しい。その決定打は、サル（現在は砂ネズミ）を用いた実験モデル作成の成功と、除菌を主眼とした治療試験による証明であった。その経験に照らせば、第3に必要なことは現在の *P. acnes* による急性肉芽腫形成モデルを脱して、慢性持続性のモデル作成に成功することである。これは、発症要因や侵入・播種経路の解明など多くの事項に通じている。そして第4に、治療試験の実施である。対象をどのように設定するか、単に除菌という立場だけでよいのだろうか。胃潰瘍の治療ではプロトンポンプ阻害薬が併用される。プロトコールの企画にすべてが懸かっている。

文献

- 1) Homma JY, Abe C, Chosa H, et al: Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis., Jpn J Exp Med, 1978; 48: 251-5.
- 2) Abe C: Abe C, Iwai K, et al: Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes., Zbl Bakt Mikrob Hyg, A 256: 541-547, 1984
- 3) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet. 1999; 10; 354: 120-3.
- 4) Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al: Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis, J Clin Microbiol 2002; 40: 198-204
- 5) Ichiyasu H, Suga M, Matsukawa A, Lyonaga K, Mizobe T, Takahashi T, Ando M.: Functional roles of MCP-1 in Pro-

pionibacterium acnes-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukoc Biol*, 1999; 65: 482-91.

- 6) Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y, et al: Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease, *J Exp Med*, 2001; 193: 35-49.
- 7) Itakura M, Tokuda A, Kimura H, et al: Blockade of secondary lymphoid tissue chemokine exacerbates *Propionibacterium acnes*-induced acute lung inflammation, *J Immunol.*, 2001; 166: 2071-9.