

サルコイドーシスの病因を求めて

中新潟クリニック 伊藤慶夫

サルコイドーシス（サ症）は、昔から存在したが、症例も少なく、今日遭遇するような重症例も少なかったと思われる。この動向は病因をからめて極めて興味あることと思われる。日本人の現在の死因をみてもガンが第1位で、そのうち胃ガンが多かったものが、大腸ガン、肺ガンが増加して来ている。社会環境の変化、殊に食事によることが多い。社会環境についても、その内容は多様である。サ症の病像の変遷も社会環境によることが多いと思われる。私の本症との出会いは1959～1960年の医学生生の頃、皮膚科外来のポリクリで、下肢にみられたサ症病変を経験したことである。教授が皮膚のサ症だと示された時、すかさず内科のサ症との関連について質問がとんだが、明確な解答は示されなかった。同じ頃、アメリカ留学から帰られた内科講師が「今、アメリカでサ症が話題になっているが、日本にも必ずある筈だから、私は探す。」と言われた。このような時代背景があり、本邦でもサ症に関する注目が集まっていたものと思われる。

1960年に臨時疫学調査班が結成された。これを機に本邦での研究が始まった。手弁当で集まる在京小研究班が発足し、研究の第一歩が踏み出された。以後、文部省、厚生省のバックアップにより研究班が作られ、1972年には第8回サルコイドーシス国際会議が東京で開かれるに至った。同年、厚生省特定疾患に指定され調査研究班が発足し、現在も続いている。1974年には奈良国際シンポジウム（奈良、三上）が開かれた。1981年に第1回サルコイドーシス研究会（札幌、平賀）が開催され、これが後に学会と改称され、今回第30回目の学会が浜松で開催される。1991年、第2回WASOG学会（京都、大島、泉）、1994年ワークショップ（京都、長井）、1999年、第6回WASOG（熊本、安藤）と研究会、国際学会が矢つぎ早に行われた。

私達の教室でのサ症の第1例は1962年、49歳の女性で、サ症は落ち着き、高血圧、パーキンソン病で通院していたが、通院困難となり介護施設に入居後、数年前に死亡した。以来、患者を診察する度に病因は何かを求めて診療に励んだ。

症例を重ねるにつれ、病因を物語る事例を経験するようになった。家族発生病例、発生例の多い地区、年次による発見数の差異、NBT試験では感染を疑わせる知見も得られた。ウイルスの関与の研究は私達の能力外であり、細菌の関与のあるか、なしか、の結論を出

したいと考えた。

1970年から経気管支肺生検と同時に縦隔リンパ節生検を全例に行い、両検体からの細菌培養も試みた。また、BHL所見からサ症と診断していた例が珪肺と判明した症例を経験したことから、栃木の珪肺労災病院にこのような症例があるのか調査におもむいた。珪肺症にはegg-shell calcificationがあるので、早期にはBHLのみのこともあるのではないかと考えたわけである。しかし、珪肺症例にはサ症を疑わせる胸部レ線像は得られなかった。

このようなことからBHLの病因に無機物質の可能性も考えるようになった。ベリリウムはまさにこれに匹敵する。そこで、パラフィン包埋のサ症組織を分析電顕で元素分析を行った。どの症例にもシリカが検出された。考えてみれば肺は外界に通じているし、シリカは土壌に存在するので、その意義付けは困難である。無機物質が極く少量でも反応すれば、BHLは形成されよう。

2, 3の外国人研究者にサ症の病因を何と考えているか質問したことがある。Jamesは「なんと難しい質問を気安くしてくれるな」といったげで、病因追求の熱意は感じられなかったし、退職間近なMichellは、transmissible agentはほぼ否定されている時点でも、自説を信じているようであった。

学会の懇親会の席上、日本の長老の方々に「先生の若い頃、今にして思えばサ症ではなかったかと思われた症例はありましたか？」と質問すると、「今にしてはね。」という肯定的な考えが多かった。新潟大学第2内科の先々代の教授であった桂先生は、「私の時代は胸に陰があれば結核以外考えなかった。過去の医学は考え直さなければいけない。」といわれた。

1970～1971年にかけて生検組織（縦隔リンパ節、経気管支肺生検）で研究を行った。縦隔リンパ節生検でプロピオニバクテリウム（P菌）4例、*Staphylococcus aureus* 1例が検出されたが、真菌、結核菌、L型菌は検出されなかった。P菌の意義について検討する必要があった。細菌学者は常在菌であり、特別な意義付けは難しいとの判断であった。サ症では免疫機能低下があり、当時、教室では*Staphylococcus epidermidis*、霊菌など通常病原性のない細菌による菌血症、肺炎例も経験していたので、P菌の動物実験を行った。生菌を経気管支的に家兎に注入すると肺胞

肉芽腫を認めた。ただし、全身反応を起こさせる事はできなかった。モルモットで肺門リンパ節腫脹をみたが、肉芽腫形成はみられなかった。この間の実験の詳細はサ症調査研究班研究業績 昭和50年～53年度を参照されたい。P菌のサ症でのかわりについて、文部省研究班、本間らの研究がある。東京と新潟で全く別々に研究されたものである。京都で医学会総会が行われ、北本はエルシニア、本間はP菌、新津はマイコプラズマとサ症の病因について報告があった。私も拝聴したが、翌年の胸部疾患学会にすでに動物実験の発表を予定していた。会場で金沢博士と同席していたが、彼は以前からサ症の病因としてエルシニア菌を考えており、共同研究を依頼された。彼は45種の菌型を揃えており、これである程度の結論が出ると考えていた。

サ症の病因に関し、P菌とエルシニア菌について1975年、第8回サルコイドーシス国際会議に応募し、採択された。要約と邦文はサルコイドーシス ニュースNo.36に掲載されている。動物実験でP菌とのかかわり合いを証明できなかったため、サ症患者にクベイム反応と同時にP菌を接種して皮内反応を検討した。両反応の一致率は低く、肉芽腫構成細胞にも差異がみられた。

エルシニア菌の血清型45型について検討し、サ症で15～35%に抗体上昇をみている。糞便中のエルシニア菌もみられている。なお、急性型サ症の生検肺から本菌が純培養で検出されたが、血清抗体価の上昇はなかった。本菌の動物実験でも肉芽腫は容易に作る事が出来る。

1972年サルコイドーシス国際会議が東京で開催された折、Wurm教授から私信をいただいた。先生は病因として結核との関連を考えておられ、日本の家族発症例でこの点に質問され、自説についての意見を述べられていたことも、つい最近のことのように思い出される。研究室の中にも結核との関連を無視できないと考える人もおり、サルコイドーシス ニュースNo.50に森下も触れている。

結核華やかなりし頃の最後の世代として、結核から教えられることも多い。一時、結核の入院患者を200例も担当していたことがある。中にも多剤耐性の重症例、巨大空洞からの喀血例などが予後は暗かったが、社会復帰し、私の目前に姿を見せてくれている。

社会環境の変化、個体の体質の改良などがこのような現象をもたらしてくれている。

サ症がクローズアップされる頃、結核は衰微してき

ているのも奇妙な関係である。岡目八目というが、少し離れてみると色々の考えが浮かんでくる。

【参考文献】

Ito Y, Toyama J, Morikawa S, Hirano T, Hirasawa Y: The production of granulomas in animals and men by a Propionibacterium suspension and Yersinia. In Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease. William WJ and Davies BH eds, Alpha Omega Publishing Limited. New York (1978) pp142-149

Table 1. Histological findings in Kveim test and Propioni Bacterium skin test (whole bacillus)

No	Patients	Sex	Age	Test	Kveim antigen				Kveim lot	Test	Prop. skin test			Remark
					Epith cell gran.	Histiocyte gran.	Lymph infiltr	Test			Epith cell gran.	Histiocyte gran.	Lymph infiltr	
1	SY	F	63	-	±	+		Swiss	-	-	-	±	WB: whole	
2	SY	F	57	-	-	-	+	Swiss	-	-	-	±	Bacillus	
3	SR	F	31	-	-	-	±	Swiss	-	-	-	±		
4	MR	F	21	+	+			Swiss	-	-	-	+		
5	MM	F	57	-	-	-	-	Swiss	-	-	-	+		
6	IS	F	31	+	++			Swiss	+	-	+			
7	TT	F	64	-				Swiss	+	-	+			
8	YT	F	56	-	-	-		Swiss	+	-	+			
9	TT	M	28	-	±	+		Swiss	-	-	-	+		
10	OY	F	28	+	+			40 a	-	-	-	-		
11	TI	F	54	+	+			40 ab	-	-	-	-		
12	SM	M	26	+	+			40 ab	+		+			
13	YH	F	39	-	-	-	-	Swiss	-	-	-	-		
14	YN	F	43	-	-	-	+	Swiss 42	-	-	-	+		
15	TH	F	46	-			+	41 a	+		(+)		P. test after 6W	
16	WY	M	22	-			+	41 a	-			+		
					5/16 (31.25%)				5/16 (31.25%)					

Table 2. Histological findings in Kveim test and Propioni Bacterium skin test control patients

No	Patients	Sex	Age	Test	Kveim antigen				Kveim lot	Test	Prop. skin test				Remark
					Epith cell gran.	Histiocyte gran.	Lymph infiltr	Test			Epith cell gran.	Histiocyte gran.	Lymph infiltr	Prop. Test	
1	YR	M	24	-	-	-		41 a	+	-	+		FS	Gran.	
									+	+			NFS	pneumonitis	
2	IF	F	32	-	-			41 a	-	-	-	-	FS	Eye dis.	
										-	-	-	-	NFS	
3	TY	F	46	-	-	-	+	41 a	-	-	-	+	FS	Cheilitis gran.	
									-	-	-	-	NFS		
4	SS	M	24	-				41 a	-	-	-	+	FS	Lupus miliaris	
									+	+	±		NFS	diss. Faciei.	
5	TS	F	42	-			±	41 a	-	-	-	-	FS	Eye dis.	
										+		+	FS	NFS	
6	UT	M	69	-				41 a	-			+	FS	Lung fibrosis	
									-			++	NFS		
7	KT	M	38	-	-	-	+	Swiss	+	-	+		WB	Gran. Colitis?	
					0/7				FS 1/6 NFS 4/7						

FS: Fatty substance, NFS: Nonfatty substance, WB: Whole bacillus