

サルコイドーシスの病因研究におけるエピソード（1）

九州大学医学部名誉教授, 岸田内科 重松信昭
岸田内科 岸田 猛

20余年前に、サルコイド肉芽腫形成を志していた京大胸部研の病理学教授が、数年間にわたる類上皮細胞肉芽腫（ECG）に好酸球浸潤がみられ、患者の標本に見られる肉芽腫と異なると失望を語っていた。その後、今日まで発表された他の人の論文にも、ECG形成実験に起因体の外にアジュバントが用いられている。

私の共同研究者3人も同じ実験方法を行ったが、その内の1人が重症の喘息病状を呈するようになり中止した。ただ1人、アジュバントを用いずに肉芽腫形成に成功した人がいた¹⁾。彼女は米国NIHで研究をしており¹⁾、私はこの研究をfollow upして、ラットの抗原注入部位の所属リンパ節に患者リンパ節のECGと同じ所見を見た²⁾。

以上が、従来の病因としての起因体に関する報告の中で、より正しい研究と思われるものを検討し、先見性のあるものを見極めようと努力した結果である。それにより、実験的ECG形成を病理学的に決定し得たと思われる。そして、連鎖球菌の細胞壁を分離して、PBS solutionにsuspendとして、雌ラットの足蹠に注入、所属リンパ節にECG形成を認めた²⁾。

病原起因体の人体内侵入経路については、Gantz's manual of Clinical Problems infectious disease (Sixth Edition) には、サルコイドーシスはSystemic of unknown causeとされ、通常bilateral hilar adenopathy, skin lesion, pulmonary infiltrates, ocular symptomsが見られる²⁾。これらの初期病状は、初感染結核と続く続発性血行性粟粒結核の像に類似して、これがsarcoidosisの発症経路を示唆していると思われる。

気道へ起因体が吸引され、まず肺から隣接のリンパ節に達すると思われる。起因体の増殖部位としては、口腔が考えられ、そこに存在する菌増殖部位として、慢性扁桃炎と虫歯がある。前者の菌は*a*連鎖球菌、後者はmutans連鎖球菌であり、両者は緑色連鎖球菌として同じものである³⁾。

これらの検討は、米国のACCESSで関連ありとされるmicrobial-richの環境における細菌叢の部位として可能と思われる²⁾。慢性扁桃炎は扁桃陰窩に白色や黄色の栓窩として認められる。これらの研究は1990年台に私達を中心として行い、そのまとめは文献²⁾にみられ、その除去により臨床経過の改善を約半数に認めたが、改善しない例もあり、その差は個々のcaseの、HLA-DRの違い（DR8, DR9,

はほとんど改善しない）であった²⁾。

虫歯では抜歯によって、5例心sarcoidosisが治癒する治験が報告されている⁴⁾。

発症機序として、肺には定着性Macrophageとして分布するが、貪食細菌に加え、抗原の処理機能が強く、抗原提示細胞として適応免疫の誘導や種々の免疫細胞の活性化に働き、MHC多型による免疫応答の個体差の仕組みが検討された。そして、sarcoidosisの個体のsubgroupのT細胞レセプターβ chainのvariable regionのBiasを述べている⁵⁾。

その後、今日に至るまで、これら遺伝子の立体構造の研究により詳細が明らかに成りつつある。

以上のことから、病因は口腔内常在細菌叢の増加により、起因体が増加してHLA-DRのTypeの差¹⁾により、起因体のペプチド化したものが生体のマクロファージリンパ球の免疫応答反応連続性の差により除かれ難い為、難治となると考えられる。

この様な病因論から、ステロイド以外の抗生剤投与が有効となるが、その詳細は次号に書きたい。

尚、上記の起因体の除去については、文献を参照されたい。

(代記 徳野 俊治 April 30, 2017)

引用文献

- 1) Allen JB, Wilder RL. Variable severity and Ia antigen expression in streptococcal-cell-wall-induced hepatic granulomas in rats. *Infect Immun*. 1987; 55: 674-9.
- 2) 重松信昭, 藤田昌樹. 感染とサルコイドーシス. 安藤正幸, 四元秀毅, 監修. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 東京: 克誠堂出版; 2006. 190-202.
- 3) 笹川千尋, 林哲也, 編集. 医科細菌学. 第4版. 東京: 南江堂; 2008.
- 4) Yoshimura Y, Nariai Y, Yoshimura H. Dental extractions in patients with cardiac sarcoidosis. *Quintessence Int*. 2007; 38: e477-83.
- 5) Moller DR, Konishi K, Kirby M, et al. 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.