

1-5) 病因

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性炎症性肉芽腫疾患であり、その病理診断においても、壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を基本的に3ヶ所以上で認めたとうえで、既知の原因物質や原因微生物が検出されないことが前提条件とされている。歴史的には、結核菌、らい菌、ウイルス、カビ、また金属ベリリウムなどの無機物も、原因抗原あるいは関連物質として検討されてきた経緯があるが、電子顕微鏡の検索で無機物はみつかっておらず、形成される肉芽腫が類上皮細胞肉芽腫であることから、さかんな免疫反応に種々の調節をおこす物質が原因であり、何らかの感染性物質 (Infectious agent) がその原因物質のひとつであろうとされている⁶⁾。最近, serum amyloid Aなども病因論の中でとりあげられるようになったが^{13,14)}, 抗原性の低下した肉芽腫を維持存続させる働きをしているのであって、いわゆる原因物質というものではない。

肉芽腫性疾患の原因物質は、必ず肉芽腫の中に存在するはずである。これまでに肉芽腫内に免疫染色で原因物質として示されているものは、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) とアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) がある。前者の抗原は mKatG であり⁷⁾, 後者のそれは細胞膜のリポテイコ酸である⁵⁾。Key Question として、結核菌が原因であるとする、なぜ結核菌が一部の人では結核を発症させ、他の人ではサ症を発症させるのか、また、人体の常在菌であるアクネ菌が原因であるとする、なぜ一部の人ではサ症が発症して他の人では発症しないのか、という問題がある⁸⁾。

このように、原因物質についてはいまだ確定的な結論が出されていない現状であるが、アクネ菌病因説はわが国から発信された病因論であり、ここではこの論について解説する。

a) 微生物を原因とする病因論の考え方

サルコイドーシスの病因に関してはすでに国際的に合意の得られた基本的な考え方が提唱されている。すなわち本症は疾患感受性を有する患者が何らかの環境要因を契機に特定の原因物質に暴露されて発症するものと考えられている。このような考え方からすれば、サルコイドーシス病因においては、病原体としての未知の起因物質、疾患感受性としての宿主要因、発症をトリガーするなんらかの環境要因、これら3つの要因を想定する必要がある。かりに微生物が関与していたとしても単純な感染症ではない¹⁾。

b) アクネ菌病因論

サルコイドーシス病変部から分離培養可能な唯一の微生物がアクネ菌であることは1970年代から知られている。阿部らの報告では分離頻度は78%、その後の培地改良により92%と上昇し、活動性患者病巣材料からはほぼ全例に分離されている。定量系 PCR 法を用いた

定量解析でも、本症リンパ節からアクネ菌 (*P. acnes*) あるいは *P. granulosum* 由来の DNA が例外なく検出され、その検出量は結核症における結核菌 DNA 量に匹敵するほど多量であった²⁾。先の培養結果と同様に、対照群リンパ節でも一部にアクネ菌が検出されたがその検出量は微量であった。国際共同研究では結核菌原因説が主流である欧米諸国の患者においてもアクネ菌が原因となっている可能性が示唆された³⁾。その後、アクネ菌 DNA が肉芽腫内部に集積して存在することも明らかとなった⁴⁾。また、アクネ菌に特異的なリポペプチド酸を認識する PAB 抗体を用いた免疫染色にて、サルコイドーシス肉芽腫ではその7割以上の症例に PAB 抗体で陽性となる円形小体が観察される⁵⁾。肉芽腫の成熟に伴いリゾチーム活性や細胞内消化能は亢進することから、成熟肉芽腫よりもリンパ球浸潤のめだつ未熟な肉芽腫において陽性所見を認めることが多い。多くは類上皮細胞内や巨細胞内にサイズの異なる小型円形小体として同定される。PAB 抗体による肉芽腫内陽性所見は本症に特異的であり、本来無菌とされている眼^{9,10)}、心臓¹¹⁾、神経¹²⁾の肉芽腫内にも PAB 抗体陽性の像がえられている。

文献

- 1) Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int* 2013; ID935289: 1-18.
- 2) 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; 354: 120-3.
- 3) Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes from Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198-204.
- 4) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al. In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541-7.
- 5) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284-97.
- 6) Celeda LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 561-8.
- 7) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase- peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201(05): 755-767.

- 8) Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Aug; 38(4): 404-416.
- 9) Nagata K, Eishi Y, Uchida K, et al. Immunohistochemical Detection of *Propionibacterium acnes* in the Retinal Granulomas in Patients with Ocular Sarcoidosis. *Sci Rep*. 2017. 9; 7: 15226.
- 10) Goto H, Usui Y, Umazume A, Uchida K, Eishi Y. *Propionibacterium acnes* as a possible pathogen of granuloma in patients with ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2017 Nov; 101(11): 1510-1513.
- 11) Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, et al. Immunohistochemical identification of *Propionibacterium acnes* in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. *PLoS One*. 2017. 7; 12: e0179980.
- 12) Yang G, Eishi Y, Raza A, et al. *Propionibacterium acnes*-associated neurosarcoidosis: A case report with review of the literature. *Neuropathology*. 2018; 38: 159-164.
- 13) Bargagli E, Magi B, Olivieri C, et al. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 2011;105:775-80.
- 14) Chen ES, Song Z, Willett MH, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010.15; 181: 360-73.