心臓サルコイドーシスの発症機構 ーアクネ菌病因説を基盤とした考察ー

江石義信

【要旨】

2008年度から行われている森本班研究において、心臓サルコイドーシス病変部組織におけるアクネ菌成分のPAB抗体による検出とその組織内局在に関して、解剖症例・切除生検材料・心内膜生検材料を用いた免疫染色法による解析を行った。これまでの森本班研究でわかったことは、1. 心内膜生検組織内に異常所見（炎症・線維化）がない場合、PAB抗体免疫染色を行っても診断には役立たない。2. 肉芽腫がなくても、なんらかの炎症病変がある場合には、免疫染色は有用である（感度77%、特異度100%）。3. 炎症巣以外での陽性像は疾患特異性に乏しく、特に心筋細胞内の陽性像は潜伏感染の可能性がある。結論としては、心臓サルコイドーシスを疑う心内膜生検で、明らかな肉芽腫を確認できないときでも、なんらかの炎症病変が含まれている場合にはPAB抗体免疫染色法で本症診断を確定できる可能性がでてきた。

[日サ会誌 2010; 30: 86-88]

キーワード：サルコイドーシス，アクネ菌，心臓，肉芽腫，免疫組織化学

Pathogenesis of Cardiac Sarcoidosis According to an Etiologic Hypothesis as Caused by *Propionibacterium Acnes*

Yoshinobu Eishi

Keywords: sarcoidosis, *Propionibacterium acnes*, heart, granuloma, immunohistochemistry

サルコイドーシスにおける多臓器病変の成立機構についてはいまだ不明な点が多い。本講演ではアクネ菌病因説を基盤としてサルコイドーシス心臓病変の発生機構に関し考察する。肺および肺所属リンパ節の細胞内に不顕性感染したアクネ菌は、細胞壁を欠失した冬眠状態で潜伏感染している。主に環境要因を契機として冬眠状態のアクネ菌が内因性に活性化され細胞内増殖する。この小型で円形のL型アクネ菌はいわゆる感染型と呼ばれるもので、肉芽腫形成による封じ込めが不完全な場合には、リンパ・血液を介して全身に拡散し新たな細胞内潜伏感染を引き起こす¹⁾。アクネ菌分離株の中でも血清型I株ではその70%に上皮細胞や筋細胞への細胞侵入能が観察されるが、血清型II株にこ

のような侵入能は認められない²⁾。

心臓における感染型アクネ菌の潜伏感染部位は現時点でリンパ管や血管内皮細胞を想定しているが、筋サルコイドーシス病変では横紋筋細胞内にも本菌の細胞内感染が観察されることから、心臓では心筋細胞への細胞内感染もありうる。内因性活性化を契機に肉芽腫性炎症が惹起されるが、炎症治癒後の線維芽細胞などに潜伏感染が遺残する場合には、瘢痕組織であっても再度の内因性再燃の下地となりうる。抗菌剤の投与は潜伏感染するアクネ菌の除去には効果を期待しえないが、再燃の契機となる細胞内菌増殖は防止しうることから、病勢が落ち着いた心臓サルコイドーシスで予防的に投与される副腎皮質ステロイドホルモン薬（ステ

東京医科歯科大学人体病理学

Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

著者連絡先：江石義信（えいし よしのぶ）
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学人体病理学
E-mail: eishi.path@tmd.ac.jp

ロイド)のかわりに抗生剤が有用である可能性もある。

2008年度から始まった心臓サルコイドーシス研究班(森本班長)では、心臓サルコイドーシスにおけるアクネ菌の病因的関与を前提に抗菌剤の応用も視野にしている。本研究班においては、心臓サルコイドーシス病変部組織におけるアクネ菌(*Propionibacterium acnes*)菌体成分の検出とその組織内局在に関して、解剖症例・切除生検材料・心内膜政権材料を用いた免疫染色法による解析を行った。解剖症例では肉芽腫性炎症部に約75%(16例中12例)の頻度で明瞭な陽性所見が得られたが、背景にリポフスチンによる非特異反応が高頻度に認められ解決すべき課題となった。心筋切除生検材料ではバチスタ手術によって切除された心サ症6例と拡張型心筋症10例が解析され、炎症部または線維化巣内にいずれも感度83%、特異度100%でPAB抗体陽性像が得られた(Figure 1)。

心内膜生検材料ではサルコイドーシスの生検診断法を確立する目的で多施設共同研究を遂行した。協力施設から対照疾患を含めて心内膜生検組織を森本班事務局に送付し、診断名・検体番号を暗号化したあと、未染色標本が東京医科歯科大学に送付された。ブラインドで作成された染色結果報告書を受けて、森本班事務局にて検体番号と診断名との照合作業を行い、最終的にその感度と特異度の分析を行った(Table 1)。これまで解析が可能であった心内膜生検症例は99例で

あり、内訳は心臓サルコイドーシスが42例、他疾患が57例であった。そのうち、炎症巣が認められた症例は、サルコイドーシスで13例(31%)、他疾患で12例(21%)、線維化巣が認められた症例は、サルコイドーシスで25例(60%)、他疾患で29例(51%)であった。炎症巣にPAB抗体陽性像を認めた場合の診断精度は、感度77%、特異度100%であり統計学的に有意であった($p=0.0001$)。線維化巣にPAB抗体陽性像を認めた場合の診断精度は、感度24%、特異度90%であった($p=0.27$)。

これまでの森本班研究でわかったことは、1. 心内膜生検組織内に異常所見(炎症・線維化)がない場合、PAB抗体免疫染色を行っても診断には役立たない。2. 肉芽腫がなくても、なんらかの炎症病変がある場合には、免疫染色は有用である(感度77%、特異度100%)。3. 炎症巣以外での陽性像は疾患特異性に乏しく、特に心筋細胞内の陽性像は潜伏感染の可能性はある。結論としては、心臓サルコイドーシスを疑う心内膜生検で、明らかな肉芽腫を確認できないときでも、なんらかの炎症病変が含まれている場合にはPAB抗体免疫染色法で本症診断を確定できる可能性がでてきた。心筋生検の非特異的炎症を鑑別診断する手段として、PAB抗体免疫染色法が有用であると考えられることから、今後prospective studyを計画してその有用性につき検討する予定である。

Figure 1. 心臓サルコイドーシス切除生検材料におけるPAB染色所見
肉芽腫内の巨細胞と類上皮細胞内にサイズの異なる円形小体を多数認める

Table 1. 心内膜生検症例のPAB抗体による免疫染色結果

		炎症巣	線維化巣	心筋細胞内
検体数	心臓サルコイドーシス	13	25	39
	他疾患	12	29	57
陽性検体数	心臓サルコイドーシス	10	6	8
	他疾患		3	10
感度		77 %	24 %	21 %
特異度		100 %	90 %	82 %
p値 (Fisher's test)		0.0001	0.27	0.79

サルコイドーシス42例, 他疾患57例

引用文献

- 1) Eishi Y: Cardiac sarcoidosis. In: Baughman R, editor. *Propionibacterium acnes* as a cause of sarcoidosis. Lung biology in health and disease (Sarcoidosis), vol 210. New York, NY: Taylor & Francis Group; 2006: 277-296.
- 2) Furukawa A, Uchida K, Ishige Y, et al: Characterization of *Propionibacterium acnes* isolates from sarcoid and non-sarcoid tissues with special reference to cell invasiveness, serotype, and trigger factor gene polymorphism. *Microb Pathog* 2009; 46(2): 80-87.