サルコイドーシスの病因論 - 感染症との関連 - 結核菌について

森下宗彦

[日サ会誌 2011; 31: 84-87]

キーワード: L型菌, catalase-peroxidase (mKatG), クオンティフェロン, 抗TBGL抗体, 非結核性抗酸菌

Etiology of Sarcoidosis - in Relation to Infection, Especially Mycobacterium Tuberculosis -

Munehiko Morishita

Keywords: L form bacteria, catalase-peroxidase (mKatG), QuantiFERON-TB, anti-TBGL antibody, non-tuberculous mycobacterium

はじめに

サルコイドーシスの病因は疾患の認識当初より様々な角度から議論されてきているが、未だに確定されていない。サルコイドーシスの病因としては、Table 1のように様々なものが考えられてきた。Yersiniaについては、昨年のサルコイドーシス誌（伊藤慶夫先生の巻頭言）を参照されたい。その中ではMitchellのTransmissible agentについても言及されている。

松の花粉説は南西部アメリカではサルコイドーシ

スと松の分布とが一致し、松の花粉が抗酸性を有しており、結核菌とよく似たWAXを含有するために、モルモットに類上皮細胞肉芽腫を作ることが報告されたことから着想されたものである。しかし、スイスや日本では松とサルコイドーシスの分布は一致せず、Richertは自身を被験者として毎日松の花粉を2ヵ月間内服したが、サルコイドーシスは発症しなかったと報告した。後に提唱者であるCummings自身が誤りを認めて取り下げた。

ここでは歴史的な経緯を含めて、結核菌病因説の状況について述べる。

Table 1. サルコイドーシスの病因として提唱されたもの

- ・ 結核菌
- ・ 結核菌+ウイルス
- ・ 非結核性抗酸菌
- ・ *Propionibacterium acnes*
- ・ Yersinia
- ・ Transmissible agent
- ・ 松の花粉
- ・ ヒストプラスマ
- ・ らい
- ・ その他の種々の感染菌

結核菌説

サルコイドーシスが認識され始めた19世紀後半から20世紀にかけては結核が蔓延していた時期でもあり、BoeckやBesnierらが結核菌による病変と考えて、症状に応じた様々な病名を提唱した。類上皮細胞肉芽腫という特徴的病理所見や、結核が多彩な描像を示し、互いに類似した病変もみられることから、結核の一病型であると考えられたのも無理はないことである。Kyrie (1921)は壊死がないことは良性、すなわち、毒力が比較的弱い結核病変の表れと考え、また、

愛知医科大学メディカルクリニック 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Aichi Medical University, Medical Clinic

著者連絡先: 森下宗彦 (もりした むねひこ)
〒461-0005 愛知県名古屋市東区東桜2-12-1
愛知医科大学メディカルクリニック 呼吸器内科
E-mail: mmoris@aichi-med-u.ac.jp

結核菌が証明されないのは発病後時間が経過しているからであり、初期には菌が証明されるはずであると考えていた。

1960年にScaddingは、乾酪性結核が先行するサルコイドーシス症例がある一方で、サルコイドーシスの肺病変で結核菌が認められる症例があること、結核とサルコイドーシスの鑑別がつかない症例があること、肺サルコイドーシスで肺野、肺門に石灰沈着の認められる症例があること、結核患者との接触歴がサルコイドーシスでは12%で対照の2%より高いこと、などから、結核が病因と考えた。

結核菌病因説にも結核菌単独とする考え、ウイルスとの混合感染とする考え、非結核性抗酸菌とする考え、などがある。

BCG病因説

スウェーデンのサルコイドーシス発病は、人種も生活環境も似通っているノルウェーの2倍以上あることに着目し、スウェーデンではBCG接種を新生児期に行うが、ノルウェーでは学齢期に行うことがこの発病の違いであると考えられたこともある。しかし、BCG接種後には肺門腫脹がみられることがあるが、自然に消退し、ツベルクリン反応は強く陽転する点でサルコイドーシスとは異なること、英国のBCG接種後10年間の追跡調査では52例のサルコイドーシス患者が発見されたが、BCG接種とは関連がなかったことなど、否定する結果が多く報告されている。

結核菌に対する異なる反応説

サルコイドーシスは結核菌に対して結核とは異なった反応をした疾患であるとする考えである。1955年にMullerは結核とサルコイドーシスの関係は、結核腫らい (tuberculous lepra) と、らい腫らい (lepromatous lepra) の関係と同様のもので、ひとつの病原体に対して異なった病像として発現したものであるとの考えを発表した。

わが国では高松が1957年に同様のことを考えた。結核病巣には滲出型、増殖型、繁殖型の3型があり、繁殖型は滲出型が吸収されるのに続いて生ずる場合と、はじめから繁殖型結節が出来る場合とがある。宿主動物の栄養が良いほど繁殖傾向が著明で、血中Caが高いと繁殖型に傾くことが多いとし、繁殖型組織反応に対応したヒトの病巣がサルコイドーシスと考えた。

結核菌体の遺残物説

Moscovicは1996年に免疫組織化学的にサルコイドーシス肉芽腫に結核菌体の遺残物が認められると報告したが、その後の追試は成功していない。

Hanngrenは1987年に結核菌細胞壁の成分であるtuberculostearic acidがサルコイドーシスのリンパ節に存在すると報告したが、その後は再現性は報告されていない。

溶原性抗酸菌説

Mankiewiczは1962年に、結核では抗酸菌ファージ中和抗体が増加しているが、サルコイドーシスではファージ中和抗体が少ないと発表し、サルコイドーシスはファージ中和抗体の低下症例における抗酸菌とファージとの混合感染による疾患と考えた。

サルコイドーシスでは抗酸菌ファージの増殖が起こり、抗酸菌が溶菌するので、肉芽腫内に抗酸菌が証明されない。したがって、サルコイドーシス組織内に乾酪化が起こらず、溶菌物質による脱感作のためにツベルクリン反応も陰性化するのであろうと考えた。実験では、モルモットに結核菌とファージを量の比を変えて投与するとサルコイドーシス様の病変が出来ることを報告した。また、結核菌接種後にコーチゾン投与するとサルコイドーシス様の病変が出来ることも観察した。しかし、Bowmanは1971年にサルコイドーシスでのファージ中和抗体の低下は認められないと報告した。その後の追試成績はこれらをすべて否定している。

結核のL型菌説

L型菌とは細胞壁形成能を失った、細胞質だけの菌のことである。Burnetは1959年に、結核菌にもL型菌があり、この毒力は弱く、細胞内で持続的に増殖する形式をとるものがサルコイドーシスと考えた。

Almenoffは1996年に、サルコイドーシスの血液から抗酸菌のL型菌が20例中19例(95%)と高率に培養されたが、対照では培養されなかったと報告した。しかし、培養時間は48時間であり、結核菌にしても、非結核性抗酸菌にしても培養時間は、短すぎる様に思われる。

2003年に米国のACCESS研究の一部として、197例のサルコイドーシスが検討されたが、150例のマッチさせた対照との間でL型結核菌の培養成功率に差はないと否定的な結論が出された。

分子生物学的手法による結核菌の検出

1993年にFidlerはサルコイドーシス病巣の47%に結核菌DNAを認めたと報告した。2002年には、Drakeがサルコイドーシス肉芽腫にnested PCRで60%に抗酸菌rRNAを認めたと報告し、GazouliはPCRで71%に抗酸菌を認めたと報告したが、2005年にMarcovalは抗酸菌DNAは認めなかったと報告した。2006年にFiteは抗酸菌DNAを39%に認めたと報告した。

これらの研究のメタ分析では26%以上のサルコイド病変で抗酸菌DNAが証明され、非サルコイドーシスの9~19倍の高頻度で認められるとされ、サルコイドーシスと結核感染とは関係が強いことが示唆されている。

Mollerの結核菌成分病因説

サルコイドーシスの病因としての必要な条件は、まず第一に組織学的特徴を満たすこと、すなわち、類上皮細胞肉芽腫を作ることである。類上皮細胞肉芽腫は、不溶性または難溶性の抗原がこれを惹起すると考えられている。第二には、疾患の免疫学的特徴を満たすこと、すなわち、Th1反応が活性化することである。第3には臨床的な病像が一致すること、すなわち、肺、眼、皮膚などに病変を作ることである。肉芽腫は排除が困難な抗原を封じ込めるための装置であり、肉芽腫の中に抗原（病因）があることは免疫学の教えるところである。Mollerは、分子生物学的手法を駆使して研究を行った。すなわち、Kveim抗原に物理化学的性格の似たサルコイド肉芽腫の蛋白質（不溶性または難溶性）についてプロテオームを絞り込み、サルコイドーシスの血清と反応する抗原を特定し、質量分析器で同定した結果、この抗原は結核菌（*M.tuberculosis*）の catalase-peroxidase (mKatG) であるとした。mKatG刺激によるELISPOT法でのIFN- γ 産生細胞はサルコイドーシスの約50%で陽性であり、さらに、このIFN- γ 産生細胞数は、末梢血よりも病変局所からのBALで増加しており、compartmentalisationが見られた。治療によりこのIFN- γ 産生細胞数は減少し、経過年数が長くなるにつれて減少していることを報告した。さらに、米国とスウェーデンでの地域差は認められず、普遍性があると報告した。そして、mKatGが宿主の蛋白と結合し、不溶性の凝集物を作り、肉芽腫反応を引き起こす結果、サルコイドーシスが発病するとの仮説を提唱している。

ここで説明が困難なことは、サルコイドーシスの約半数にしか肉芽腫中にmKatGが証明されないことで、サルコイドーシス全部の病因としては不十分なことである。また、発病時の結核菌抗原のみで、追加の結核菌抗原の供給がなくて病変の拡大や増悪を説明できるかという抗原量の問題もある。

クオンティフェロン (QuantiFERON-TB)

クオンティフェロン (QFT) は結核感染を検出するための特異性の高い検査法として広く用いられるようになったが、もし、Mollerの仮説が正しいなら、結核菌が体内に侵入し、結核菌に対する宿主の殺菌の反応を起こすこと（感染）が前提と考えられるので、QFTが陽性になるはずである。乾らはQFTの陽性率はサルコイドーシスで3.3%であり、一般人口の陽性率と差がないと報告した。我々の経験でもサルコイドーシスのQFT陽性率は高々10%以下であり、結核感染が高率であるという結果ではなかった (Table 2)。

発病前は陽性であったツベルクリン反応がサルコイドーシスの発病により陰性化する現象は、千葉によって発見されたが、これは感作リンパ球が末梢血から病巣へ集積することにより起こると説明され、compartmentalizationといわれている。この点を考慮すれば、末梢血でのQFTが陰性のことはcompartmentalizationの結果であり、サルコイドーシスの結核菌病因説と矛盾しないかもしれない。

Table 2. サルコイドーシスの結核菌抗原に対する反応

	乾ら ⁶⁾	自験例
サルコイドーシス	90例	95例
QFT陽性	3例 (3.3%)	4例 (4.2%)
QFT疑陽性	0例	3例
QFT陽性+疑陽性	3例 (3.3%)	7例 (7.4%)
TBGL抗体陽性	—	12例 (12.6%)

抗結核菌抗体

しかし、compartmentalizationがあっても、液性免疫に関わる抗体はサルコイドーシス病巣から血流に乗って全身に分布するはずである。そこで、我々は結核の血清診断として使われている抗結核菌抗体である抗TBGL抗体について検討した。抗TBGL抗体の陽性率はQFTの約2倍であり、compartmentalizationが起こっていることを示唆しているかもしれないが、結

核菌をサルコイドーシスの病因とするには十分に高い陽性率とは言い難いと考えられる。

我々は抗PPD抗体についても末梢血血清中とBAL液中でELISAにより検討したが、サルコイドーシスでは血清およびBAL中ともに抗PPD抗体は健常人より有意に上昇していた。しかし、ELISPOTによる抗体産生細胞数は末梢血液中では増加していなかった。

非結核性抗酸菌説

Chapmanは1961年に、サルコイドーシス280例中80%に非結核性抗酸菌に対する沈降抗体を証明したと報告し、非結核性抗酸菌がサルコイドーシスの病因と考えた。しかし、1967年にNorlin, Kataoka, Izumiはそれぞれ独立して沈降抗体は陰性であったと反論している。山本は1968年に、結核性抗酸菌と関係があるとしても、Chapmanの挙げたI群菌 (*M. kansasii*など)ではなく、III群菌 (*M. avium* complexなど)であろうと報告した。

*Mycobacterium avium*より作製したPPDをPPD-Bというが、我々はPPD-Bに対する抗体をELISAで測定した。抗PPD-B抗体と抗PPDs抗体との比をとると、肺MAC症では1以上に増加し、肺結核では1以下に低下する例が多いが、サルコイドーシスでは1以上に増加する例が半数に見られた。

1996年にEl-Zaatariは、サルコイド組織からPCRで *M. avium* complexか *M. paratuberculosis*のDNAを検出したと報告した。

おわりに

抗酸菌、なかでも結核菌は古くからサルコイドーシスの病因として考えられてきており、サルコイドーシスとの関係は深いとする報告は多いが、病因と断定できるまでには至っていない状況である。欧米では結核菌説は根強く、現在も新しい技術が開発されると、それを駆使して、結核菌病因説を支持する論文が出され続けている。

引用文献

- 1) 泉 孝英: サルコイドーシスの臨床. 金芳堂, 京都, 1975.
- 2) Chen ES, Moller DR: Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008; 29: 365-377.
- 3) Moller DR: Potential etiologic agents in sarcoidosis. Proc Am Thorac Soc
- 4) Chen ES et al: T cell responses to mycobacterial catalase-

peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. J Immunol 2008; 181: 8784-8796.

- 5) Brown ST, Brett I, Almenoff PL, et al: Recovery of cell wall-deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. Chest 2003;123:413-17.
- 6) Inui N, Suda T, Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. Respir Med 2008; 102: 313-315.