

サルコイドーシス

(新)サルコイドーシスの治療に関する見解

—素案の概要について—

津田 富康^{1*} 山口 哲生² 長井 苑子³ 森本紳一郎⁴
大道 光秀⁵ 岳中 耐夫⁶ 石原 麻美⁷ 立花 暉夫⁸
杉崎 勝教¹

平成 11 年度に行ったサルコイドーシスの治療についてのアンケート調査を基に、(新)サルコイドーシスの治療に関する見解の素案を作成した。治療に関する見解は総論と各論に分かれ、各論はさらに肺サルコイドーシスの治療、心サルコイドーシスの治療、眼サルコイドーシスの治療、その他の臓器のサルコイドーシスの治療にわかれており、特に肺、心臓、眼については各臓器ごとの治療のフローチャートを添付した。またサルコイドーシスは多臓器に及ぶ疾患でありその重症度の判定には各臓器病変を総合した重症度の判定基準が必要であるとの考えから、各臓器病変を総合したサルコイドーシスの重症度分類を添付した。

Treatment of Sarcoidosis in Japan

- The outline of new standard for the treatment of Sarcoidosis -

Tomiyasu Tsuda¹, Tetsuo Yamaguti², Sonoko Nagai³, Sin'ichiro Morimoto⁴,
Mitsuhide Ohmiti⁵, Shinobu Takenaka⁶, Mami Ishihara⁷, Teruo Tachibana⁸,
Katsunori Sugisaki¹

1. Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University
2. Department of Chest Medicine, Japan Railway Tokyo Central Hospital
3. Department of Respiratory Medicine, Kyoto University
4. Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, School of Medicine
5. Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Sapporo Hospital
6. Department of Pulmonary Division, Kumamoto City Hospital
7. Department of Ophthalmology, Yokohama City University, School of Medicine
8. Osaka Kampo Medical Center

New standard for the treatment of sarcoidosis in Japan has been made, based on the results of questionnaires about the treatment of sarcoidosis which was already done in 1999. This standard includes two parts, introduction and details, and the details were divided into 4 parts which are the treatment of pulmonary sarcoidosis, the treatment of cardiac sarcoidosis, the treatment of ocular sarcoidosis, and the treatment of sarcoidosis in other organs. In addition, schema for the management of pulmonary, cardiac, and ocular sarcoidosis were attached. Because multi-organ failure frequently develops in sarcoidosis, the criteria of disease severity uniting multi-organ involvement are necessary to judge the severity of each case. So, we attached the criteria of disease severity for multi-organ involvement of sarcoidosis.

はじめに

すでに我が国では 1982 年に厚生省特定疾患肉芽腫性肺疾患調査研究班により策定された治療指針¹⁾が示されているが、策定から 20 年余りほとんど改訂されずに経過している。一方 1999 年 ATS/ERS/WASOG より新たなサルコイドーシスに関する見解²⁾が示され、治療についても従来からのステロイド剤に加え種々の免疫抑制剤の単独使用またはステロイド剤との併用が考慮されるようになった。本邦においても最近の知見をふまえた新たな治療指針が必要であると考え、サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会を設けて検討してきたが今回その素案がほぼ完成したので概要を報告する

素案の概要

(1) 目次

(総論)

- 1) はじめに
- 2) サルコイドーシスの臨床経過と治療
- 3) 重症サ症
- 4) 難治性サ症
- 5) ステロイド治療の適応
- 6) ステロイドの一般的な投与方法
- 7) 治療中止の判定
- 8) 難治化・治療抵抗性要因

(各論)

- 1) 肺サルコイドーシスの治療
- 2) 心臓サルコイドーシスの治療
- 3) 眼サルコイドーシスの治療
- 4) その他臓器のサルコイドーシスの治療
 - a. 基本的な考え方
 - b. ス剤投与の適応
 - c. 一般的な投与方法
 - d. 効果判定
 - e. 治療終了の判定
 - f. 有害事象
 - g. その他の薬剤

1. 大分医科大学第三内科
2. JR 東京総合病院呼吸器内科
3. 京都大学医学部呼吸器内科
4. 藤田保健衛生大学循環器内科
5. 札幌鉄道病院呼吸器科
6. 熊本市市民病院呼吸器科
7. 横浜市立大学医学部眼科
8. 大阪簡易保健総合検診センター
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

(添付資料)

- 1) サルコイドーシス重症度策定方針
- 2) 肺サルコイドーシスの治療 (フローチャート)
- 3) 心臓サルコイドーシスの治療 (フローチャート)
- 4) 眼サルコイドーシスの治療 (フローチャート)

(2) 総論の概要

まずサルコイドーシス(以下サ症)の治療を行う上で重要な症例として急性サ症、重症サ症、難治性サ症を区別しそれぞれについての概念を明確にした。また特に重症サ症と判断する場合に必要な各罹患臓器別の重症度分類基準を設け、さらに複数臓器が障害された場合も総合的に判断できる指標を作成し、別表として添付した。

ステロイド治療の適応としては 1) 自覚症状・他覚所見が増悪・再燃する場合、2) 臓器機能障害があり、ステロイド使用がなければ不可逆性または致死的结果を招く場合、3) その他の臓器障害が著しい症例(腎、肝・脾、骨など)、4) 美容上治療が必要な皮膚病変、5) NSAID でコントロールできない急性サ症の 5 つの場合とした。

ステロイドの一般的な使用法として初回投与量がプレドニン換算で 30-40mg/日または相当量の隔日投与、初回投与期間 1-2 ヶ月、その後 1 ヶ月に 5mg/日づつ減量して 5-10mg/日で半年から一年維持する。自覚症状、他覚所見が安定し維持量に移行して 3-6 ヶ月経過した時点で再燃が無いとき治療の中止を検討する。再燃した場合は投与開始時にもどして再開する。

難治化や治療抵抗性の要因については種々報告されているが高齢発症、中年女性発症、多臓器病変などが重要と考えられている。

(3) 各論の概要

各臓器別サ症を 1) 肺サ症、2) 心サ症、3) 眼サ症、4) その他の臓器のサ症の 4 つにわけ、それぞれ基本的な考え方、ス剤投与の適応、一般的な投与方法、効果判定、治療終了の判定、有害事象、その他の薬剤について記載した。また肺サ症、心サ症、眼サ症については治療のフローチャートを作成し付図として添付した。

肺サ症

肺サ症については自覚症状、呼吸機能障害、画像所見を総合的に判断する。これらの異常がないか軽度の場合にはステロイド剤を投与しない。血清 ACE、Ga シンチグラフィ、気管支肺胞洗浄液所見はステロイド剤投与の指標とはならない。一般に stage 2, 3 で自覚症状の強い場合、また呼吸機能障害の強い場合(%VC < 80%, 一秒率 < 70%, PaO₂ < 70torr) ステロイド剤投与を考慮する。画像所見では太い気管支周囲の肥厚や無気肺の悪化などでステロイド剤投与が必要になることが多い。一般的

使用法では特に総論で述べた投与方法と異なることはない。経口ステロイド剤が有効でない場合他の免疫抑制剤の単独またはステロイド剤との併用を考慮する。

心サ症

心臓サルコイドーシスにおいては確定診断例または臨床診断例は原則として治療を行い、維持量は中止しない。心サ症と診断され、次のような所見が認められればステロイド治療の適応となる。即ち、高度房室ブロック、高度心室不整脈、心室頻拍、局所壁運動異常あるいは心機能低下(左室駆出率50%以下)である。こうした症例には同時にペースメーカーの植え込みや抗不整脈薬の併用、カテーテルアブレーションあるいは体内除細動器の植え込みといった治療が必要な場合がある。また β 遮断剤等心不全を増悪させる薬剤の使用は制限する。一般的な投与方法は総論で述べた使用法と大きな違いはないが、他臓器と異なり中止が難しい場合が多い。ステロイドが使用できない症例ではメソトリキセート5-7.5mg/週が使用されることがある。ステロイドの使用により房室ブロックが正常化することがある。また心機能低下の進行を防ぐことができる。但し症例によりステロイド投与後心室頻拍の出現や悪化を認める場合や、心室瘤を形成する場合がある。

眼サ症

基本的にはグルココルチコイド(以下ステロイド)点眼薬と散瞳剤点眼薬で治療を行う。点眼治療に反応しない前部ぶどう膜炎の場合や、後部ぶどう膜に炎症が波及している場合には眼球周囲注射(後部テノン嚢下注射)を追加する。ステロイド剤の全身投与の適応としては視神経乳頭や脈絡膜の肉芽腫、網膜無血管領域を伴わない網膜あるいは視神経乳頭新生血管、広範な網脈絡膜炎及び網膜血管炎、黄斑浮腫、高度な硝子体混濁、虹彩または隅角結節が大きく多数で、特に虹彩上に新生血管を伴う場合、ステロイド局所投与に抵抗する激しいぶどう膜炎などがあげられる。ステロイド剤の投与方法は総論でのべた投与方法に準ずるが、初期投与期間が1-4週と少し短くなっている。視力の改善、眼内病変の改善・消失、蛍光眼底所見の改善等を認めたらうえで中止の判定を行う。

その他の臓器のサ症

ステロイド治療の対象として中枢神経病変、著明な自他覚症状を伴う末梢神経病変、高Ca血・尿症、尿崩症等の内分泌・電解質異常、Lupus perinoに代表される皮膚病変、耳下腺等の上気道病変、胸水貯留を伴う胸膜病変、著明な自他覚所見や画像所見を伴う腹部臓器の病変及び周辺臓器を圧排して増大する腹腔リンパ節、骨、関節、筋等で著明な自他覚所見や画像所見、機能障害を伴う場合が適応となる。ステロイド剤の使用法は総論に準じる。

考 案

今回の素案策定に際しては、全国約50施設より得られたアンケート調査の解析結果³⁾を基にして作成しさらにサルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会の委員による慎重な討議をへて完成された。さらに1999年度のATS/ERS/WASOGのサ症に関する見解を踏まえ、各臓器サ症における免疫抑制剤の使用について、現時点での我が国の見解を示した。この素案はさらに呼吸器学会、循環器学会、眼科学会内に設けられるワーキンググループでの討議をへて正式に公表される予定である。

参考文献

- 1) 厚生省特定疾患肉芽腫性疾患調査研究班：サルコイドーシスの治療に関する見解。昭和56年度厚生省特定疾患肉芽腫性疾患調査研究班研究報告書。p160-162, 1982.
- 2) ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis edited by Hunninghake G. W., Costabel U., et al. Am J Respir Crit Care Med 160: 736-755, 1999.
- 3) 津田富康, 山口哲生, 長井苑子, 森本紳一郎, 大道光秀, 岳中耐夫, 石原麻美, 立花暉夫, 杉崎勝教. 厚生省科学研究特定疾患対策研究事業 Δ びまん性肺疾患研究班. 平成11年度研究報告書. P141-145, 1999.

SF-36 を用いたサルコイドーシスの QOL 評価

杉山幸比古* 大野 彰二

当院外来に通院中の組織診が確定しているサルコイドーシス(サ症)患者 56 人に一般的 QOL 質問票である Medical Outcomes Study の Short Form (SF-36) を用いてアンケート方式で QOL の評価を行った。日本国民標準値と比べていずれのサブスケールにおいても低値を示したが、特に全般健康度とバイタリティー、精神的役割機能で低い傾向であった。肺機能検査との相関に関しては、肺活量と身体機能および精神的役割機能との間に弱い相関関係を認めた。臓器別の病変の程度との相関では、眼病変の程度と全般的健康度との間に相関関係を認めた。サ症重症度との相関関係では、今回の対象者がほとんど 5 級であったためか、有意な相関関係は認められなかった。

さらに 6 ヶ月後に 56 人にアンケートを行い縦断的検討を追加した。40 人より回答が得られ、そのうちの 10 人が臨床症状の改善を認めた。10 人の QOL では身体的および精神的役割機能と体の痛みにおいて改善傾向が認められた。

Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with sarcoidosis.

Yukihiko Sugiyama, Shoji Ohno

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School

We measured health-related quality of life (QOL) using the short-form 36-item (SF-36) questionnaire in fifty-six patients with histologically proven sarcoidosis. Patients scored worse than Japanese healthy controls with respect to all SF-36 domains, especially general health perceptions (GH), vitality and emotional role (RE). Vital capacity in pulmonary function test significantly correlated with two domains of physical functioning and RE. As for organ involvement, the degree of ocular lesions significantly correlated with GH. But significant correlation were not found between classification of the degree in sarcoidosis and any SF-36 domains.

Moreover, we longitudinally measured QOL in forty patients at intervals of six months. Ten patients clinically improved and scored better than previous scales, especially bodily pain and RE.

はじめに

昨年度はサルコイドーシス(サ症)の健康関連QOLの客観的評価法として、一般的QOL質問票であるSF-36が簡便であることを報告した。諸外国においてもSF-36を用いたサ症患者のSF-36研究の報告が散見されるようになっており^{1,2)}、また、COPDやIPFなどの慢性呼吸器疾患のQOL研究においてもSF-36が使用されてきている^{3,4)}。本年は実際にSF-36を用いてQOLを調査し、サ症の重症度や臓器病変、肺機能などとの相関を検討した。さらに経時的なQOLの推移も検討した。

対象と方法

対象はサ症と組織学的に確定診断された、当院通院中の84症例である。SF-36を郵送し回収した。また同時に疾患対照として、当院通院中の特発性間質性肺炎19症例と、慢性呼吸不全にて在宅酸素療法施行中の30症例にもSF-36を郵送回収した。SF-36によるQOL調査は当院の倫理委員会にて承認を受けている。

SF-36質問票を用いて評価する項目としては、サ症患者の臓器病変とQOLの関連性の検討、呼吸機能、臨床検査値とQOLの関連性の検討、重症度とQOLの関連性の検討、治療経過とQOLの関連性などである。SF-36の8つのサブスケール(身体機能;PF, 身体的役割機能;RP, 体の痛み;BP, 全般的健康度;GH, バイタリティー;VT, 社会的機能;SF, 精神的役割機能;RE, 精神状態;MH)とそれぞれの項目との相関係数を算出し関連性を検討する。

結 果

84症例中の56症例(68%)より解答が得られた。症例の内訳では、男性16例、女性40例で、平均年齢は50.8±15.9歳、X線分類では0期;6, I期;20, II期;28, III期;2例であった。眼病変の合併は40例(71%)、心病変の合併は5例(8.9%)、皮膚病変の合併は4例(7.1%)であった。重症度分類では⁵⁾1級;1, 2級;2, 3級;1, 4級;2, 5級;43, 該当しない;7例であった。

56例全体のQOLスコアでは、日本国民標準値と比べいずれのサブスケールにおいても低値を示したが、特にGHとVT, REで低い傾向であった。他疾患との比較では、特発性間質性肺炎症例と比べ、PFとRPで有意に高値を示し、在宅酸素療法施行中の慢性呼吸不全症例と比べ、VTを除く全てのサブスケールで有意に高値を示した

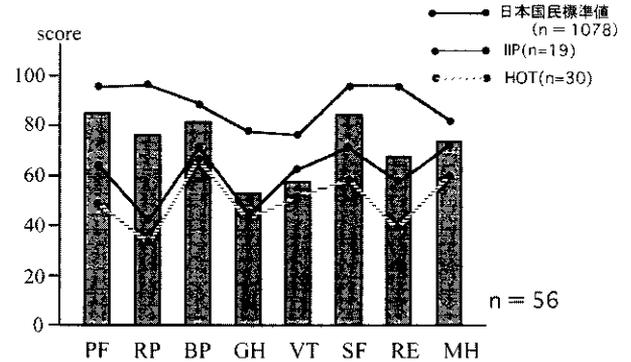


図1 サルコイドーシス患者の8サブスケールの平均値

(図1)。

臓器病変との関連では、X線分類の進行度とBP, VTで逆相関し、眼病変とGHで正の相関を示し、心病変とBPで逆相関を示した(表1)。肺機能との関連では、%肺活量とPFおよびREとの間に弱い相関関係を認められたが、他のパラメーターとの間には相関関係は認められなかった。検査所見との相関でも、気管支肺胞洗浄液所見のCD4/CD8比とVTとの間に弱い相関を認めるのみであった(表2)。重症度分類ではいずれのサブスケールにおい

表1 サルコイドーシス患者の罹患臓器重症度とSF-36との間のspearmanの順位相関係数

	Xp	EYE	HEART	
PF	0.554	0.871	0.309	注)順位は以下のように定義した。 Xp:X線分類の順位 0、1、2、3 EYE: 病変なし 0 病変あり 1 病変(重症度) 2 HEART: 病変なし 0 病変あり 1 病変(重症度) 2
PR	0.970	0.851	0.113	
BP	0.014*	0.517	0.042*	
GH	0.845	0.034*	0.539	
VT	0.047*	0.067	0.557	
SF	0.296	0.124	0.831	
RE	0.124	0.712	0.519	
MH	0.059	0.341	0.181	
PCS	0.710	0.301	0.581	
MCS	0.068	0.205	0.658	

ても相関関係は認められなかった。

回答があった56例に対して6ヵ月後に再度SF-36を送付・回収した。40例(71%)で回答が得られた。40例全体の6ヵ月間のQOLの変化は軽微であった(図2)。そのうち6ヵ月間で臨床症状・所見の改善を認めた10例(肺病変10例、眼病変2例)に限ってQOLの変化を検討したところ、RPおよびBP, REにおいて改善傾向を認めたが有意差はなかった。

考 察

今回はSF-36を用いてサ症患者のQOLを横断的および縦断的に検討した。サ症患者のQOLスコアは日本国民標準値に比していずれもサブスケールにおいても低値を示

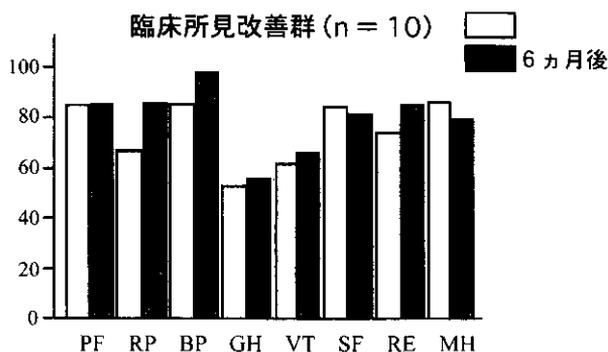


図2 サルコイドーシス患者の8サブスケールの平均値の6ヵ月後の推移

表2 サルコイドーシス患者の肺機能検査および血清 ACE 値、気管支肺胞洗浄液所見と SF-36 との間の *spearman* の相関係数

SF-36 components	PFT			S-ACE	BALF	
	%VC	FEV1.0%	%DLCO		%Lym	CD4/CD8
PF	0.382*	0.015	0.257	-0.078	-0.008	0.016
PR	0.225	-0.038	0.180	-0.105	-0.159	0.100
BP	-0.115	-0.181	-0.191	0.185	0.054	0.245
GH	0.291	-0.101	0.102	-0.126	0.003	0.103
VT	0.078	-0.286	-0.124	-0.044	-0.018	0.366*
SF	0.027	-0.066	0.023	0.070	-0.160	0.018
RE	0.317*	-0.217	-0.095	0.157	0.012	0.082
MH	0.189	-0.004	-0.120	0.062	-0.036	0.265
PCS	0.231	-0.087	0.092	-0.040	-0.039	0.142
MCS	0.287	-0.233	-0.120	0.135	-0.029	0.224

* p<0.05

していた。他呼吸器疾患との比較では、同じ間質性肺疾患を呈する特発性間質性肺炎に比して全般的に高値を示す傾向であり、在宅酸素療法施行中の慢性呼吸不全症例よりは全般的に有意に高値を示し、疾患の性質の違いを示している可能性が考えられた。

臓器病変と QOL の関係では、サ症において罹患臓器が多いほど QOL が低下する傾向はなく、サ症の重症度分類との相関についても有意なものはない。今回の症例の殆どは 5 級以下の軽症患者が多く含まれていたためと考えられた。しかし、個々の臓器病変では眼病変を 3 段階に分類して、病変なし・病変あり・眼病変重症度分類 5 級以上の病変ありとした場合に病変が進行するにつれて全般健康度が有意に低下することが認められた。サ症においては眼病変は生命予後を規定する臓器病変ではないが、QOL には大きく影響を及ぼすものと考えられた。肺病変ではこれまでの報告においても、SF-36 は閉塞性肺疾患では %FEV_{1.0} と各サブスケールが相関を示すようであるが³⁾、IPF などの拘束性肺疾患では %FVC や %FEV_{1.0} などとの相関はあまり認められていない⁴⁾。サ症の肺病変は拘束性肺障害を呈することと、やはり多臓器疾患で肺病変以外の要素が加わるためか、今回の検討でも肺機能と QOL の相関はあまり認められなかった。

また、臨床経過と SF-36 による QOL の相関については、今回は 6 ヶ月の間の臨床経過で検討した。臨床経過の改善を認めた 10 例のうち肺病変の改善が全てに認められたものの、発症時に呼吸器症状に乏しく、単に胸部 X 線写真の改善であったことが、QOL に反映されなかった可能性が考えられた。眼病変の改善は 2 例にしか認められず、眼病変の改善が QOL に影響するものと予想された。新規サ症症例に限定して、症例を積み重ね経過を追うことが必要と考えられ、今回の結果のみで、SF-36 のサ症における反応性が良くないとは結論づけられないと考えている。

結 論

SF-36 を用いたサ症患者の QOL を評価した。日本国民標準値と比べ全般に低値であった。サ症の重症度、臓器別病変、肺機能と SF-36 のサブスケールの相関に関しては、眼病変が進行するに連れて全般健康度が有意に低下し、眼病変が QOL に影響することが示唆された。

縦走的検討では、臨床症状が改善した 10 例で全般的に QOL も改善する傾向を認めたが、有意差はなく、新規症例に限定して QOL の検討を行うことが SF-36 の反応性評価には必要と考えられた。

参考文献

- 1) du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, *et al*: Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis. : a pilot study. *Eur respir J* 1999; 13: 1345 -1350.
- 2) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, *et al*: Assessment of health - related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175 -1182.
- 3) Mahler DA, Mackowiak JI: Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1995; 106: 1585-1589.
- 4) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, *et al*: Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627-1632.
- 5) 菅守隆, 平賀洋明, 山口哲生; サルコイドーシス重症度策定, 厚生省特定疾患呼吸器系調査班-びまん性肺疾患分科会, 平成 10 年度研究報告書 1999; 147-149.

諸外国サルコイドーシス患者からの生検リンパ節における 細菌 DNA の検出と定量解析

江石 義信^{1***} 菅 守隆^{2**} 石下 郁夫¹ 小林 大輔¹
山田 哲夫¹ 滝澤登一郎¹ 小池 盛雄¹ 武村 民子³
工藤 翔二^{4*} Ulrich Costabel⁵ Josune Guzman⁶ Gianfranco Rizzato⁷
Marcello Gambacorta⁸ Ronald du Bois⁹ Andrew G Nicholson¹⁰ Om P Sharma¹¹
安藤 正幸²

サルコイドーシス（以下サ症）の原因は不明である。日本では、*Propionibacterium acnes* がサ症リンパ節病変から分離培養され、定量系 PCR 法により、すべてのサ症リンパ節組織から多量の *P. acnes* あるいは *P. granulosum* DNA が検出された。今回は国際共同研究を行い、国外のサ症患者においても日本と同様な所見が認められるか否かを検討した。材料としては、診断用目的で生検されたリンパ節のホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を用いた。今回の共同研究のために、各施設から病理診断名の記載のない滅菌チューブに薄切切片を入れて送付してもらい、すべての解析が終了した時点で診断名が公開されデータの解析が行われた。サ症リンパ節は日本人 43 症例、イタリア人 17 症例、ドイツ人 33 症例、英国人 15 症例を解析した。検索対照として、結核性リンパ節炎検体を日本人 28 症例、イタリア人 17 症例、ドイツ人 5 症例、英国人 15 症例を用い、また、反応性リンパ節炎検体を日本人 40 症例、イタリア人 16 症例、ドイツ人 15 症例、英国人 15 症例を用いた。各菌種に特異的なプライマーとプローブを作成し、TaqMan PCR 法にて組織から抽出した DNA 総量 500 μ g あたりの菌ゲノム数を定量し、50 以上を検出陽性検体として解析を行った。その結果、4 カ国いずれの施設においても検出率に有意差はなく、*P. acnes* ゲノムはサ症患者検体の 80 ~ 100% から検出され、*P. granulosum* ゲノムは患者の 35 ~ 80% で検出された。2 例の例外を除いてサ症患者のほとんど (98%) でいずれかの種の propionibacteria が検出された。*P. acnes* のみが検出されたのはサ症患者の 20 ~ 60% で、*P. granulosum* のみが検出されたのは患者の 0 ~ 20% であった。*M. tuberculosis* ゲノムは結核患者では 65 ~ 80% で検出されたが、サ症患者で検出された症例は 0 ~ 10% で、その検出量も同一検体で検出される propionibacteria ゲノム量に比較してごく微量であった。常在菌の対照として大腸菌ゲノム数をすべての検体で同時に解析したが、多くの検体で検出されず検出されたものでもごく微量であった。結核症例の 0 ~ 33% で、また、反応性リンパ節炎症例の 20 ~ 60% で propionibacteria ゲノムが検出されたが、その検出量はサ症における検出量に比較してごく微量であった。propionibacteria が、日本人のサ症患者のみならず、結核菌原因説が長年のあいだ提唱されてきたヨーロッパ諸国のサ症患者においても、高率・多量に検出され、しかも同時に測定した *M. tuberculosis* DNA の検出率はヨーロッパ諸国の検体においても低率かつ微量であったことから、日本だけではなくヨーロッパ諸国においても propionibacteria がサ症の原因となっている可能性が高い。

Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis

Yoshinobu Eishi¹, Moritaka Suga², Ikuo Ishige¹, Daisuke Kobayashi¹,
Tetsuo Yamada¹, Touichiro Takizawa¹, Morio Koike¹, Tamiko Takemura³,
Shoji Kudoh⁴, Ulrich Costabel⁵, Josune Guzman⁶, Gianfranco Rizzato⁷,
Marcello Gambacorta⁸, Ronald du Bois⁹, Andrew G Nicholson¹⁰, Om P Sharma¹¹,
and Masayuki Ando²

1. Department of Human Pathology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University.
2. First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kumamoto University.
3. Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center.
4. Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.
5. Department of Pneumology and Allergology, Ruhrländklinik, Essen.
6. General and Experimental Pathology, Bochum University.
7. Sarcoidosis Clinic, Niguarda Hospital, Milan.
8. Institute of Pathology, Niguarda Hospital, Milan.
9. Interstitial Lung Disease Unit, Royal Brompton Hospital, London.
10. Department of Histopathology, Royal Brompton Hospital, London.
11. Department of Medicine, School of Medicine, University of Southern California.

The cause (s) of sarcoidosis is unknown. In Europe, *Mycobacterium tuberculosis* DNA has been detected in some sarcoid lesions. In Japan, *Propionibacterium acnes* has been isolated in culture from such lesions, which contained many genomes of *P.acnes* or *P.granulosum*. The aim of this study is to identify any link between these bacterial species and sarcoidosis in Japan and three European countries. We examined formalin-fixed and paraffin-embedded sections of biopsy samples of lymph nodes from 43 Japanese, 17 Italian, 33 German, and 15 English patients with sarcoidosis. Biopsy samples of lymph nodes from 28 Japanese, 17 Italian, 5 German, and 15 English patients with tuberculosis also were examined, as were samples of lymph nodes from 40 Japanese, 16 Italian, 15 German, and 15 English patients with lung cancer or nonspecific lymphadenitis as controls. TaqMan PCR was done to amplify segments of 16S ribosomal RNA of *P.acnes*, *P.granulosum*, and *Escherichia coli* and of insertion sequence 6110 of *Mycobacterium tuberculosis*. The numbers of bacterial genomes in samples were estimated from a standard curve obtained with serially diluted bacterial DNA. In sarcoidosis samples, genomes of *P.acnes* were found in 35 (81%) Japanese, 16 (94%) Italian, 27 (82%) German, and 15 (100%) English patients, and genomes of *P.granulosum* were found in 23 (53%) Japanese, 14 (82%) Italian, 12 (36%) German, and 10 (67%) English patients. Either *P.acnes* or *P.granulosum* was found in all but 2 of these patients. Genomes of *M.tuberculosis* were found in none to three patients in each of these groups. The total numbers of genomes of *P.acnes* or *P.granulosum* detected in sarcoid lymph nodes were far more than those of *M.tuberculosis* detected in the same samples. Genomes of *E.coli* were found in two patients. In tuberculosis samples, genomes of *P.acnes* were found in 2 (7%) Japanese, 5 (29%) Italian, 1 (20%) German, and 5 (33%) English patients; genomes of *P.granulosum* were found in 1 (4%) Japanese, 2 (12%) Italian, no German, and 5 (33%) English patients. In control samples, genomes of *P.acnes* was found in 8 (20%) Japanese, 3 (19%) Italian, 5 (33%) German, and 9 (60%) English patients; genomes of *P.granulosum* were found in no Japanese, 3 (19%) Italian, 3 (20%) German, and 4 (27%) English patients. The total numbers of genomes of *P.acnes* or *P.granulosum* detected in samples from patients with tuberculosis and control samples were far less than those detected in samples from patients with sarcoidosis. We concluded that propionibacteria are more likely to be involved than mycobacteria in the etiology of sarcoidosis, not only in Japanese but also in European patients with sarcoidosis.

はじめに

サルコイドーシス(以下サ症)が Jonathon Hutchinson によって初めて記載されてから既に 100 年以上が経過しているが、この全身性肉芽腫疾患の原因はいまだに不明のままである。サ症の病因に関しては、疾患感受性のある宿主が環境中のなんらかの抗原物質(サ症起因体)に暴露されて誘導される Th1 タイプの過敏性免疫反応に起因するらしいことはわかっている¹⁾。これまで数々の感染因子に関して検索がなされてきたが、サ症起因体がいったいどのようなものであるかは未だ確定されていない。サ症の臨床像や病理組織所見が結核症と類似することから、ヨーロッパ諸国ではサ症の原因として *Mycobacterium tuberculosis* が疑われてきたが、mycobacteria が病変から培養されたとする報告はこれまでのところ 1 症例のみであり²⁾、その他の研究では mycobacteria は培養不可能であったとする報告がほとんどである。PCR 法を用いた場合、mycobacterial DNA が病変部から検出されたとする報告^{3,4)}もでたが、その後の追試では検出されなかったとする報告^{5,6)}が多い。

これとは対照的に、*Propionibacterium acnes* は日本人サ症患者 40 症例中 31 症例(78%)の病変部リンパ節から分離培養される⁷⁾。PCR 法による解析では、15 症例中すべての病変部リンパ節に高濃度の *P. acnes* あるいは *P. granulosum* DNA を検出することが可能である⁸⁾。これらの所見からサ症における propionibacteria の病因的関与が疑われた。実際、*P. acnes* は強いアジュバンド活性を有しており、前感作したラット⁹⁾やウサギ¹⁰⁾に本菌を投与することでサ症類似の類上皮細胞肉芽腫を誘導することが

可能である。しかしながら、*P. acnes* は健常人の皮膚や腸内細菌叢に検出される常在性細菌であり、サ症以外のリンパ節 180 症例中 21 例(21%)からも分離培養が可能であり、また PCR 法においても、結核性リンパ節炎 15 症例中 2 例(13%)および対照群リンパ節 15 症例中 3 例(20%)においても微量の *P. acnes* DNA が検出されている。

今回の研究では、サ症、結核症、および対照群リンパ節を、東京・熊本・ドイツ・イギリス・イタリアの 4 개국 5 施設から収集し、定量系 PCR 法を用いて、*P. acnes* と *P. granulosum* および *M. tuberculosis* の組織内ゲノム数を解析するとともに、常在菌の対照として *Escherichia coli* の組織内ゲノム数も同時に解析した。

今回の国際共同研究の目的は、それぞれ異なった施設や国々における propionibacteria や mycobacteria DNA の検出頻度や検出量を相互に比較することにより、これらの細菌とサ症との病因的関連性につき検討することにある。

材料と方法

1. 材料

日本においては、地理的に 910km 離れている東京医科大学附属病院と熊本大学附属病院の 2 施設から検体を収集した。ヨーロッパにおいては、イタリア国ミラノのニグアルダ病院、ドイツ国エッセンのリュークランドクリニック、英国ロンドンのロイヤルブロンプトン病院の 3 施設から検体を収集した。ホルマリン固定パラフィン包埋されたリンパ節生検組織切片をマイクロチューブに入れて搬送してもらった。これらのチューブは診断名を記載しないままで熊本大学に集められたあと、東京医科大学にてすべての解析が行われた。それぞれの検体の組織学的診断は通常の診断基準にもとづき各施設の協同研究者によりなされ、その情報は解析がすべて終了するまで公開されなかった。

東京・熊本、およびイタリアからの材料はすべて切除生検による表在リンパ節であった。東京の材料は、サ症 24 例、結核 13 例、反応性リンパ節炎 25 例からなる。熊本の材料は、サ症 19 例、結核 15 例、反応性リンパ節炎 15 例からなる。イタリアの材料は、サ症 17 例、結核 17 例、反応性リンパ節炎 16 例からなる。ドイツおよび英国からの材料はすべて縦隔鏡下に生検された縦隔リンパ節であった。ドイツの材料は、サ症 33 例、結核 5 例、転移のない肺癌所属リンパ節 15 例からなる。英国の材料は、サ症 15 例、結核 15 例、転移のない肺癌所属リンパ節 15 例からなる。

2. 方法

それぞれのパラフィンブロックから 10 μ m 厚の組織切片を切り出してオートクレーブ済のエッペンチューブに

1. 東京医科歯科大学大学院 病因・病理学
 2. 熊本大学医学部 第一内科
 3. 日赤医療センター 病理部
 4. 日本医科大学 第四内科
 5. Department of Pneumology and Allergology, Ruhrlandklinik, Essen.
 6. General and Experimental Pathology, Bochum University.
 7. Sarcoidosis Clinic, Niguarda Hospital, Milan.
 8. Institute of Pathology, Niguarda Hospital, Milan.
 9. Interstitial Lung Disease Unit, Royal Brompton Hospital, London.
 10. Department of Histopathology, Royal Brompton Hospital, London.
 11. Department of Medicine, School of Medicine, University of Southern California.
- * びまん性肺疾患研究班 主任研究者
 ** 〃 分担研究者
 *** 〃 研究協力者

回収した。キシレンおよびエタノールにて脱バラ後、ATL緩衝液 (Qiagen, Valencia, CA, USA) に再浮遊させ、2 mg/ml の Proteinase K (Wako, Osaka, Japan) にて 37°C 一晚消化処理した。その後 Qiaamp Tissue kit (Qiagen) を用いて DNA を抽出した。吸光度計により DNA 濃度を測定した。抽出した DNA 500 ng を PCR 反応に用いた。

TaqMan PCR に用いたプライマーは、*P.acnes*, *P.granulosum*, および *E. coli* においては 16S ribosomal RNA から設計し、*M. tuberculosis* では insertion sequence 6110 から設計した。また、組織 DNA の定量のために human β -globin gene に対するプライマーを用いた。Primers PA-F (5'-GCGTGAGTGACGGTAATGGGT-3') と PA-R (5'-TTCCCACGCGATCAACCA-3') は *P. acnes* 16S rRNA の 131-bp 領域を増幅する。Primers PG-F (5'-ACATGGATCCGGGA GCTTC-3') と PG-R (5'-ACCCAACATCTCACGACACG-3') は *P.granulosum* 16S rRNA の 102-bp 領域を増幅する。Primers EC-F (5'-CATGCAAGTCGAACGGTAACAG-3') と EC-R (5'-GCGAC GTTATGCGGTATTAGC-3') は *E. coli* 16S rRNA の 135-bp 領域を増幅する。Primers MT-F (5'-TCCTATGACAATGCACTAGCCG-3') と MT-R (5'-GCCAACTCGACATCCTCGAT-3') は *M. tuberculosis* insertion sequence 6110 の 101-bp 領域を増幅する。Primers BG-F (TGCCTATCAG AAAGTGGTGGCT) と BG-R (GCTCAAGGCCCTTCATAATATCC) は human β -globin DNA の 150-bp 領域を増幅する。TaqMan プローブとしての PA-TAQ (5'-AGCGTTGTCCGGATTATT GGGCG-3'), PG-TAQ (5'-CGGTTACAGGTGGTGCATTGGC-3'), MT-TAQ (5'-TGATCAA CCCGGCAAGCCCTTG-3'), EC-TAQ (5'-TGCTTTGCTGACGAGTGGCGGA-3'), および BG-TAQ (TGGCTAATGCCCTGGCCACAA) はそれぞれ、*P.acnes*, *P.granulosum*, *M.tuberculosis*, *E.coli*, および human β -globin DNA の PCR 産物と特異的にハイブリッドするように設計した。それぞれのプローブは 5'-末端に 6-carboxyfluorescein を 3'-末端に 6-carboxytetramethylrhodamine (TAMRA) を標識して合成した。

PCR は 50 μ l の混合液中にそれぞれのプライマーを 5 pmol, 2 pmol の TaqMan プローブ, 10 nmol の deoxynucleotide 各種, 175 nmol の MgCl₂, 1.25 U の AmpliTaq Gold (PE Biosystems, Foster City, CA, USA), および 1 \times 濃度の TaqMan buffer A (PE Biosystems) で調整した。DNA 増幅と検出は、GeneAmp 5700 (PE Biosystems 社) を用いて、95°C 1 サイクル 5 分, 95°C で 15 秒後 60°C で 1 分を 50 サイクル施行した。TAMRA シグナルを測定結果の標準化に用いた。組織内の菌ゲノム数はそれぞれの菌種ごとに作製した標準曲線から客観的に算出した。標準曲線は菌 DNA 100 ng, 10 ng, 1 ng,

100 pg の 4 濃度にて作製した。測定結果としての菌 DNA 濃度は 1 菌体ゲノムあたり 2.5×10^6 daltons として換算し、最終的には組織 DNA 500 ng 中に含まれる菌ゲノム数として表現した。各検体につき 3 回の測定を行い、その平均値を検体の測定結果として解析した。

用いたプライマーおよびプローブの特異性に関しては、上記と同様な方法にて各種菌から抽出した DNA を用いて行った。*P.acnes*, *P.granulosum*, *M.tuberculosis*, *E.coli*, または human β -globin それぞれに対する TaqMan PCR を、*P.acnes*, *P.granulosum*, *M.tuberculosis*, *E.coli*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium varium*, *Helicobacter pylori* および正常ヒト脾臓から抽出した DNA 100ng を用いて解析した。

3. 統計解析

各施設からの検体の測定結果をそれぞれ比較するために Mann-Whitney U 検定を用いた。

結 果

TaqMan PCR は特異的に標的 DNA を増幅し、100 ng の菌 DNA あたり約 2×10^6 個のゲノム数が検出された。他菌種の DNA を用いたときの非特異的シグナル数はいずれも 50 ゲノム以下であった。また β -globin の TaqMan PCR でも、ヒト DNA に対する特異的な増幅が得られ、100 ng の DNA あたり 8×10^4 個のゲノム数が検出され、菌 DNA は検出されなかった。菌 DNA を含まない陰性コントロールにおける毎回の測定値も常に 50 ゲノム以下であったことから、測定値において PCR あたり 50 ゲノム以上を陽性検体として解析した。

各施設からの検体における β -globin ゲノム数は、組織 DNA 500 ng あたり 1,100 から 64,000 とばらついていたが、施設間においてその平均値に有意な差は認められなかった。平均値は東京で 12,000、熊本で 7,700、イタリアで 23,000、ドイツで 4,700、英国で 8,300 であった。

サ症検体において *P. acnes* ゲノムが検出されたのは、日本人 35 名 (81%)、イタリア人 16 名 (94%)、ドイツ人 27 名 (82%)、英国人 15 名 (100%) であり、*P.granulosum* ゲノムが検出されたのは、日本人 23 名 (53%)、イタリア人 14 名 (82%)、ドイツ人 12 名 (36%)、英国人 10 名 (67%) であった (Table 1)。108 名のサ症患者中 2 名を除いたほぼ全例において、*P.acnes* あるいは *P.granulosum* いずれかが検出された (Table 2)。*P.acnes* のみが陽性の検体は各施設サ症患者の約 20% ~ 60% で、*P.granulosum* のみが陽性の検体は各施設とも 0 ~ 20% 程度と低率であった。両者の DNA いずれも検出された検体の出現率は各施設において有意な差は認められなかった。*M.tuberculosis* DNA が検出された症例は各施設において皆無か検出されても 3

Table1 Numbers of patients in whom bacterial DNA was detected in biopsy samples of lymph nodes

	Numbers (%) of patients with:														
	Sarcoidosis with detected:					Tuberculosis with detected:					Controls with detected:				
	n	PA	PG	TB	EC	n	PA	PG	TB	EC	n	PA	PG	TB	EC
Tokyo	24	19 (79%)	11 (46%)	0 (0%)	0 (0%)	13	1 (8%)	0 (0%)	13 (100%)	0 (0%)	25	7 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kumamoto	19	16 (84%)	12 (63%)	0 (0%)	1 (5%)	15	1 (7%)	1 (7%)	10 (67%)	1 (7%)	15	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Italy	17	16 (94%)	14 (82%)	1 (6%)	0 (0%)	17	5 (29%)	2 (12%)	11 (65%)	0 (0%)	16	3 (19%)	3 (19%)	2 (13%)	0 (0%)
Germany	33	27 (82%)	12 (36%)	3 (9%)	1 (3%)	5	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	15	5 (33%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
UK	15	15 (100%)	10 (67%)	1 (7%)	0 (0%)	15	5 (33%)	5 (33%)	11 (73%)	0 (0%)	15	9 (60%)	4 (27%)	0 (0%)	0 (0%)

PA = *P. acnes*; PG = *P. granulosum*; TB = *M. tuberculosis*; EC = *E. coli*.

Table2 Patterns of detection of different propionibacterial DNA in lymph nodes from patients with sarcoidosis

	Total	Both detected				Neither detected
		PA dominant	PG dominant	PA only	PG only	
Tokyo	24	5 (20%)	1 (4%)	13 (54%)	5 (21%)	0 (0%)
Kumamoto	19	5 (26%)	5 (26%)	6 (32%)	2 (11%)	1 (5%)
Italy	17	1 (6%)	12 (71%)	3 (18%)	1 (6%)	0 (0%)
Germany	33	2 (6%)	4 (12%)	21 (64%)	5 (15%)	1 (3%)
UK	15	6 (40%)	4 (27%)	5 (33%)	0 (0%)	0 (0%)

'PA dominant' and 'PG dominant' means that both *P. acnes* and *P. granulosum* genomes were detected, but that the number of genomes of one of these species was much greater than that of the other species. 'PA only' and 'PG only' means that only *P. acnes* or *P. granulosum* genomes were detected. 'Neither detected' means that neither *P. acnes* nor *P. granulosum* genomes were detected.

例 (9%) 程度であった。サ症にて検出される *P.acnes* あるいは *P.granulosum* のゲノム数は、同一検体にて検出される *M.tuberculosis* ゲノム数に比べて圧倒的に低値であった (Figure)。 *E.coli* DNA は全施設のサ症検体 108 例の中でわずか 2 例にのみ認められた。

結核の症例にて、 *P.acnes* ゲノムが検出されたのは、日本人 2 名 (7%)、イタリア人 5 名 (29%)、ドイツ人 1 名 (20%)、英国人 5 名 (33%) であり、 *P.granulosum* ゲノムが検出されたのは、日本人 1 名 (4%)、イタリア人 2 名 (12%)、ドイツ人 0 名 (0%)、英国人 5 名 (33%) であった。 *M.tuberculosis* DNA は各施設結核症例の 65% ~ 80% で検出された。

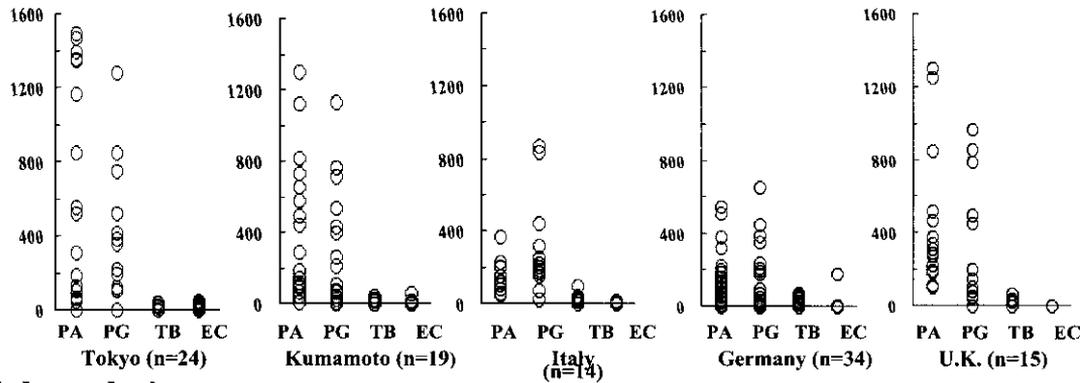
対照リンパ節においては *P.acnes* ゲノムが検出されたのは、日本人 8 名 (20%)、イタリア人 3 名 (19%)、ドイツ人 5 名 (33%)、英国人 9 名 (60%) であった。 *P.granulosum* DNA が検出されたのは、日本人 0 名 (0%)、イタリア人

3 名 (19%)、ドイツ人 3 名 (20%)、英国人 4 名 (27%) であった。結核症や対照リンパ節における *P.acnes* あるいは *P.granulosum* ゲノム数は、サ症リンパ節において検出されるこれらの菌ゲノム数に比較して圧倒的に少数であったが、英国人 1 症例においては高濃度の *P.acnes* DNA が検出された。

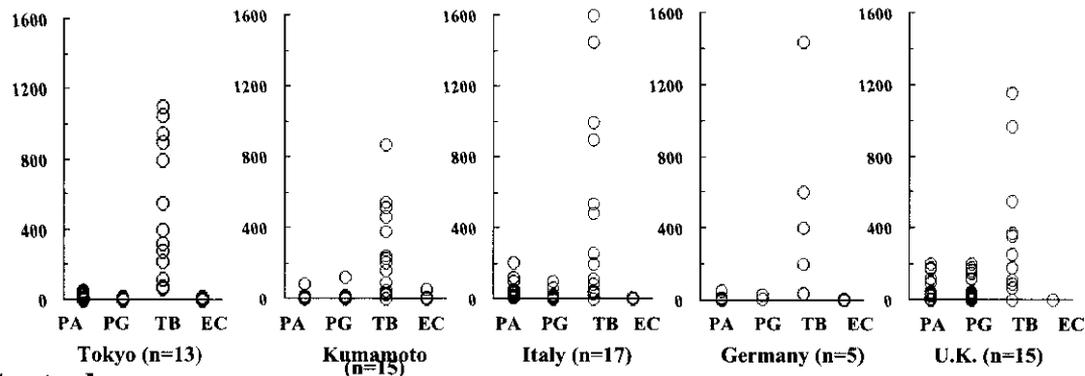
考 察

感染症においてサ症類似の肉芽腫が形成されることは既に知られている。 *mycobacteria*, *herpesviruses*, *Histoplasma capsulatum*, *Treponema pallidum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Schistosoma japonicum*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus* species, the agent of Whipple's disease などがこれまで報告されている。サ症は全世界で認められる病気であることから、その原因と想

Sarcoidosis



Tuberculosis



Controls

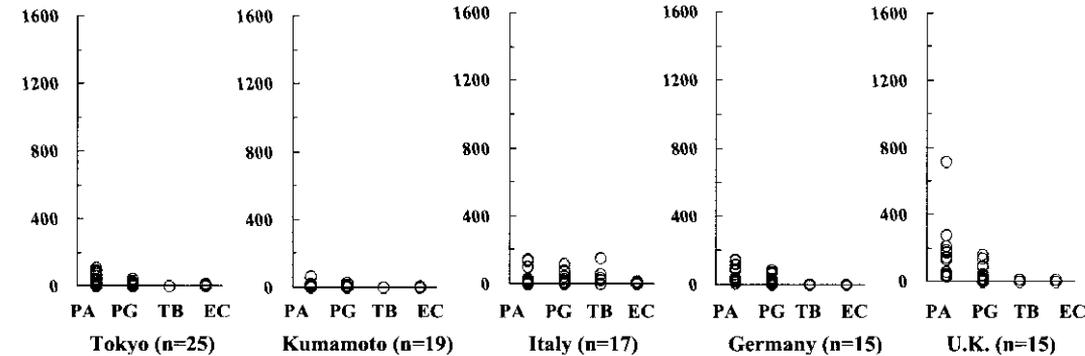


Figure TaqMan measurement of bacterial DNA in lymph nodes from patients with sarcoidosis or tuberculosis, and in control lymph nodes. Vertical axis shows numbers of bacterial genomes in 500ng of total tissue DNA extracted from samples collected at different institutes. Some datum points overlap. PA=*P.acnes*, PG=*P.granulosum*, TB=*M.tuberculosis*, EC=*E.coli*

定される起因体は特別な感染病原体というよりも、むしろ広く世界に流布しているものであろう。

サ症を引き起こしうる原因物質に関しては、これまで chemical constituents of pine pollen¹¹⁾, acid-fast bacilli¹²⁾, mycobacteriophages¹³⁾, some transmissible agent¹⁴⁾, *Borrelia burgdorferi*¹⁵⁾, *M.tuberculosis*^{3,4)}, human herpesvirus 8¹⁶⁾ などが報告されているが、これらのいずれにおいてもそれが病変部から分離あるいは培養されたとする報告はない。

これとは対照的に、*P.acnes* は日本人のサ症患者から生検されたリンパ節から分離培養しうる唯一の細菌であ

る⁷⁾。今回の研究では、*P.acnes* あるいは *P.granulosum* DNA が日本人サ症患者のみならずヨーロッパ諸国におけるサ症患者においても同様に検出された。108名のうち2例の例外は存在したが、これらの検体では β -globin gene の PCR においてもその増幅効率が低値を示していたことから、検体自体の DNA が組織固定や包埋の過程で極度に变性していた可能性が疑われる。問題となっている propionibacteria はアメリカ人サ症患者 5名から採取されたリンパ節 12検体においても、その全例に検出されている(データ未公開)。日本国内で地理的に離れた東京と熊本でその検出率に差はなく、また日本と比較してヨー

ロップ諸国においてもその検出率に有意差は認められていない。日本人症例を解析した範囲内では、propionibacteria の検出率および検出量ともに、患者の年齢や性別とは有意な相関は認められていない。

M.tuberculosis DNA は、日本人のサ症患者 43 名のうちいずれからも検出されなかったが、ヨーロッパ諸国のサ症患者では 65 名中 5 名 (8%) で検出された。*M.tuberculosis* DNA が検出されたサ症患者においては、結核菌が病因に関与している可能性を必ずしも否定はできないが、同一検体で検出される propionibacteria ゲノム数の方が圧倒的に多量であることから、propionibacteria の方が局所の炎症に関与している可能性が高い。結核症以外の検体にて検出される少量の mycobacteria DNA は、病変形成に関与しているというよりもむしろ、BCG 接種の既往や潜在感染に起因する可能性のほうが高い。PCR 法による検出限界閾値に近いような微量の DNA は、検体の測定感度や測定誤差に強く影響されてくる可能性もある。

今回の検討では、常在菌としての propionibacteria が非特異的に病変部に存在している可能性を否定するために、同様な常在菌として知られている *E.coli* に関しても同様な検索を行った。その結果、108 症例のサ症検体中に *E.coli* が検出されたのはわずか 2 症例のみであり、その検出量を微量であった。また、propionibacteria が多量に検出されたのはサ症検体のみであることから、リンパ節生検時に皮膚からコンタミした可能性も低い。少量の菌 DNA が検出されることは偶発的にも起こりうるが、本菌がリンパ節組織内に病原性なく存在しうることは先の厚生省研究班の培養結果からも既に指摘されている⁷⁾。

ドイツおよび英国の結核症および対照リンパ節では、他国の同様の検体に比べて高頻度かつ多量に propionibacteria ゲノムが検出された。この理由としては、これらの生検材料がすべて縦隔鏡にて採取された縦隔リンパ節であることに起因している可能性がある。そこでドイツ人の検体を提供して頂いた研究施設において、縦隔リンパ節ではなく、日本の材料と同様な表在リンパ節を収集して頂き追加解析を行った。すなわち、21 名のドイツ人乳癌患者の手術の際に切除された腋下单リンパ節（転移有りと無しをそれぞれ 1 個ずつ）計 42 検体を解析したところ、少量の *P.acnes* ゲノムが 2 名 (5%) で検出されたのみであり、*P.granulosum* ゲノムはまったく検出されなかった。この同一施設における縦隔リンパ節と表在リンパ節の比較からは、肺からのリンパ液が流れ込む縦隔リンパ節においては、サ症病変の有無に関係なく propionibacteria が常在している可能性が想定される。サ症における肉芽腫形成が肺と肺門部リンパ節に高率に認められる理由は、案外このような propionibacteria の常在様式と関係あるのかもしれない。

M.tuberculosis DNA は結核症検体の 65% ~ 80% に検出

され、その検出量もサ症における *P.acnes* あるいは *P.granulosum* DNA の検出量と大差は認めなかった。一部の結核症リンパ節において *M.tuberculosis* DNA が検出できなかった理由として、各施設からの結核症検体において乾酪壊死を伴う肉芽腫病変の量にかなりのバラツキがあることに関連しているらしい。*M.tuberculosis* DNA 陰性であった症例の多くが定型的な乾酪壊死病変の乏しい症例であったことや、我々自らが収集した東京の結核症検体では、乾酪壊死の明瞭な肉芽腫病変が全体の 50% 以上を占めているものが殆どであり、これらの検体では例外なく本菌 DNA が検出されているからである。

胃潰瘍における *H.pylori* の関与など、近年における感染症の概念には大きな変革が生じている。このような観点からすれば、我々がサ症の病因を考えると、mycobacteria に代表されるような病原性微生物のみにその原因を求めるだけではなく、propionibacteria のような常在性の弱毒性細菌にもその可能性を見いだす必要がある。細菌の関連した病気においては、外部から侵入してくる外来性の細菌だけでなく、我々の体内に常在する内因性の細菌によっても病気が引き起こされる可能性があることを認識する必要がある。外因性感染症に適用されてきたコッホの原則は内因性感染症には適用不可能であろう。内因性の細菌に由来するなんらかの抗原物質に対してクームス IV 型の過敏性免疫反応が生じうれば、サ症に見られるような類上皮細胞肉芽腫が形成される可能性は十分考えられる。

サ症における炎症反応は、活性化された T 細胞とマクロファージにより成り立っており¹⁷⁾、病変部肺におけるサイトカイン産生の解析からは、これが何らかの未知の抗原物質に対する Th1 タイプの免疫反応であることが知られている¹⁸⁾。もし propionibacterium がサ症の原因となっているとすれば、本菌に由来するなんらかの抗原物質に対してサ症患者特有の免疫反応が存在していなければならない。近年、江部ら¹⁹⁾は、*P.acnes* DNA expression library から作製したリコンビナント蛋白抗原に対してサ症患者に特異的な細胞性免疫反応が認められたと報告している。サ症の病因や疾病発生機構においては起因体側の要因よりも、このような宿主要因のほうがより重要であり、このことは、病変部組織の抽出物を患者の皮下に投与してその後の肉芽腫形成の有無を判定するクバウムテスト²⁰⁾の現象からも容易に推測できる。

従って、先天的あるいは後天的に獲得された免疫反応性の異常に起因して propionibacteria のひとつあるいは複数の抗原物質に対し、Th1 タイプのクームス IV 型過敏性免疫反応がおこることがサ症の病因の本態である可能性がある。

参考文献

- 1) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, *et al.* ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
- 2) Graham DY, Marcksich DC, Kalter DC. Isolation of cell wall-defective acid-fast bacteria from skin lesions in patients with sarcoidosis. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E eds. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1988; 161-4.
- 3) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339: 1012-5.
- 4) Popper HH, Winter E, Hoffer G. DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 738-41.
- 5) Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Battesti J-P, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1142-48.
- 6) Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, Wallaert B, Kambouchner M, Tazi A, *et al.* Absence of DNA from mycobacteria of the *M. tuberculosis* complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1000-03.
- 7) Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A)* 1984; 256: 541-7.
- 8) Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-3.
- 9) Yi ES, Lee H, Suh YK, Tang W, Qi M, Yin S, *et al.* Experimental extrinsic allergic alveolitis and pulmonary angiitis induced by intratracheal or intravenous challenge with *Corynebacterium parvum* in sensitized rats. *Am J Pathol* 1996; 149: 1303-12.
- 10) Ichiyasu H, Suga M, Matsukawa A, Iyonaga K, Mizobe T, Takahashi T, *et al.* Functional roles of MCP-1 in *Propionibacterium acnes*-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 482-91.
- 11) Cummings MN, Hudgins PC. Chemical constituents of pine pollen and their possible relationship to sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1958; 236: 311-7.
- 12) Vanek J, Schwarz J. Demonstration of acid-fast rods in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 395-400.
- 13) Manckiewicz E, Bland J. The role of mycobacteriophages and of cortisone in experimental tuberculosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 89: 707-20.
- 14) Mitchell DN, Rees RJW. A transmissible agent from sarcoid tissue. *Lancet* 1969; ii: 81-4.
- 15) Hua B, Li QD, Wang FM, Ai CX, Luo WC. *Borrelia burgdorferi* infection may be the cause of sarcoidosis. *Chin Med J* 1992; 105: 560-3.
- 16) Di Alberti L, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N, *et al.* Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997; 350: 1655-61.
- 17) Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-34.
- 18) Moller DR, Forman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, *et al.* Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-60.
- 19) Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Kohno K, Azuma A, Sato K, *et al.* Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 256-65.
- 20) Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis. *JAMA* 1961; 178: 476-82.

サ症患者におけるプロピオニバクテリアの細菌学的検討 ～ *Propionibacterium acnes* を分離するための選択培地作製の試み～

渡邊 邦友* 田中 香お里

サルコイドーシス患者の腸管における *Propionibacterium acnes* 検索のため、本来腸管には劣勢で現有の選択培地では検出が不可能に近いと考えられる本菌を、糞便から効果的に検出する培地の作成を検討した。予備的検討で試作したブレイン・ハート・インフュージョン寒天にメトロニダゾール、ゲンタマイシンおよび多くのグラム陽性菌に強い抗菌力を示す薬剤 (A) の 3 薬を種々の濃度で配合した培地では、*P. acnes* が発育でき、かつ腸管に優勢な通性嫌気性グラム陰性桿菌の発育を十分に阻止する配合は見つからなかった。そのため、ゲンタマイシンに代えてアジ化ナトリウムを配合し、基礎培地をブルセラ HK 血液寒天に変更した。分離株を用いた検討でこの培地は、嫌気培養 4 日目の時点で優勢な菌量の腸管常在菌種の発育を抑え、少ない菌量に設定した *P. acnes* を選択的に発育させることが出来た。この培地は、実際の糞便検体に於いても良好な選択性を示し、健康成人の糞便 70 検体を用いた検討では 29 検体 (41.4%) から平均 2×10^2 cfu/g の *Propionibacterium* spp. が検出された。うち *P. acnes* と確定されたものは 23 検体 (32.8%) にみられ、これらの菌数の平均は 1.4×10^2 cfu/g であった。今回の検討から、培地の有用性と成人の少なくとも約 3 割の腸管内に少ない菌量の *P. acnes* が存在することが示された。

Basic study on selective medium of intestinal *Propionibacteria* for the study on *Propionibacterium acnes* as a probable pathogen of sarcoidosis

Kunitomo Watanebe, Kaori Tanaka

Institute of anaerobic bacteriology, Gifu University, School of Medicine

Propionibacterium acnes is an anaerobe which was recently shown to be a probable pathogen of sarcoidosis. Process of infection for sarcoidosis, however, has not been studied, yet. It is well known that natural habitat of *P. acnes* is normal skin. Besides that the bacteria is also found in intestine but its population are thought to be quite small.

In order to investigate the possibility that intestinal *P. acnes* is the pathogen of sarcoidosis, we prepared a new selective medium for *P. acnes*, which is able to isolate *P. acnes* from enormous intestinal commensal bacteria. Prepared media were examined with nine strains of *P. acnes* and forty strains of eleven major intestinal species such as *Bacteroides* spp. and *Escherichia coli*. A combination of metronidazole, sodium azide, and an antimicrobial agent A added into Brucella HK blood agar showed excellent selective activity. This combination of selective medium was applied to human feces collected from seventy healthy adults. Selection of *Propionibacterium* spp. with this medium was successful. In this experiment, *P. acnes* was isolated from 32.8% (23 specimens) of 70 specimens. Average of their bacterial number was 1.4×10^2 cfu/g feces.

はじめに

サルコイドーシス(以下サ症)の病因については、細菌、化学物質など様々な要因が挙げられているが、未だ確定されていない。近年、石毛らによりサ症病巣に *Propionibacterium acnes* が高頻度かつ高濃度に存在することが示され¹⁾、この菌種のサ症への関与が強く疑われている。しかしながら病巣にみられるという *P.acnes* の由来については一切不明である。本菌種は主に皮膚に常在する嫌気性菌であるが、腸管内にも少ないながら常在すると言われている²⁾。サ症における本菌の由来については、肺病変が主であることから吸引や主要な常在部位である皮膚のほか、腸管からの由来も疑われている。

腸管からの由来の有無を明確にするためには、患者の腸管及び健康人の腸管における本菌種の分布の差異、患者の腸管由来菌株と病巣部由来菌株との同一性、患者分離株における健康人由来株と異なる何らかの特性の有無などを検討していく必要がある。しかしながら、本菌種は腸管においては劣勢な菌種と考えられ、現在使用されている選択培地を用いては糞便からの本菌種の分離は不可能に近い。そこで本研究では、糞便からの *P.acnes* の分離を容易にするための選択培地の処方を検討し、作成した培地を用いて健康成人の腸管における本菌種の分布を調べた。

対象と方法

1. 選択培地の作成

予備的検討に基づき、ブルセラ HK 寒天培地(極東製薬)に5%羊溶血血液を添加したものを基礎培地とし、これにメトロニダゾール(M:4, 8 mg/L)、アジ化ナトリウム(SA:125, 250 mg/L)、抗菌薬(A)(A:4, 8, 16 mg/L)の3剤をそれぞれの組み合わせで添加し選択培地とした。これらの培地に腸管常在菌11菌種(*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus spp.*)計40株を通常腸管に存在すると考えられる菌量で接種した。また、同時に *P.acnes* 9株を 10^5 cfu/mL で接種した。*P.acnes* の接種菌量については、腸管における菌量が不明のため実験操作上の測定可能な範囲で低い菌量とした。これらを嫌気培養し、培養3, 5, 7日目に各菌株の発育の有無を観察し、*P.acnes* を発育させ、その他の菌種の発育を抑制する条件を検討した。

岐阜大学医学部嫌気性菌施設

* びまん性肺疾患研究班 研究協力者

II. 健康成人の糞便における *P.acnes* の検索

20~60代の健康人70人の糞便を一白金耳(約65mg)採り、試作した培地(M:4 mg/L, SA:125 mg/L, A:16 mg/L)に直接塗布した後、嫌気培養した。培養3日目から選択培地地上に発育した菌を観察し、分離同定した。分離された菌の同定は、コロニーの外観、グラム染色所見、カタラーゼ試験、簡易同定キット、LBS培地・EF培地・BBE培地での発育、終末代謝産物分析などにより行った。

結 果

1. 選択培地の作成

各選択培地での各菌種の発育のまとめを表1に示した。培養3日目の時点で、すべての配合の培地に *P.acnes* 全9株の十分な発育が見られた。発育の度合いは、薬剤無添加の培地とほぼ同等であった。その他の11菌種40株については、*Lactobacillus spp.* 1株を除いた39株の発育が、すべての配合において阻止された。発育した1株については、Aを8mg/L添加した培地の一部と4mg/L添加した培地すべてで発育が見られた。この *Lactobacillus spp.* は培養5日目には、それまで発育を抑制されていた配合の培地でも極微弱ながら発育が見られるようになった。このほか培養5日目では、*Lactobacillus spp.* 1株と *Enterococcus faecalis* 2株の極微弱な発育が抗菌薬Aを4mg/L添加した培地で新たに確認された。これらの結果から、選択培地における薬剤の配合をM4mg/L, SA125mg/L, A16mg/Lとし、目的菌種の分離は培養4日目までを目安とすることとした。

表1 薬剤添加培地における各菌種の発育

培養 日数	A	4				8				16			
		SA		250		125		250		125		250	
		M	4	8	4	8	4	8	4	8	4	8	
3	腸内菌類, B.f group*	← 0/27 →											
	<i>Bifidobacterium spp.</i>	← 0/3 →											
	<i>P.acnes</i>	← 9/9 →											
	<i>E.faecalis</i>	← 0/3 →											
	<i>Lactobacillus spp.</i>	← 1/3 →				← 0/3 →							
	腸内菌類, B.f group	← 0/27 →											
5	<i>Bifidobacterium spp.</i>	← 0/3 →											
	<i>P.acnes</i>	← 9/9 →											
	<i>E.faecalis</i>	← 2/3* →				← 1/3* →				← 0/3 →			
	<i>Lactobacillus spp.</i>	← 2/3** →				← 1/3* →				← 1/3* →			
	腸内菌類, B.f group	← 0/27 →											
	7	<i>Bifidobacterium spp.</i>	← 1/3* →										
<i>P.acnes</i>		← 9/9 →											
<i>E.faecalis</i>		← 3/3** →				← 3/3* →				← 1/3* →			
<i>Lactobacillus spp.</i>		← 2/3 →				← 2/3** →				← 1/3 →			
腸内菌類, B.f group		← 0/27 →											
<i>Bifidobacterium spp.</i>		← 0/3 →											

*:ごくわずかな発育 ** :ごく僅か又は、明らかな発育 *: *B.fragilis*, *B.thetaiotaomicron*, *B.vulgatus*

II. 健康成人の糞便における *P.acnes* の検索

培養4日目の時点で、カタラーゼ陽性で主要代謝産物としてプロピオン酸を産生し、形態その他から *Propionibacterium spp.* と同定された株は、70検体中29検体(41.4%)から31株検出された。31株の内訳は、*P.acnes* 23株, *Propionibacterium granulosum* 4株,

Propionibacterium spp. 4株であった(図1)。菌量の検出
検体当たりの平均は、*Propionibacterium* spp. 全体では2.08

総検体数 70

Propionibacterium positive 29/70 (41.4%)

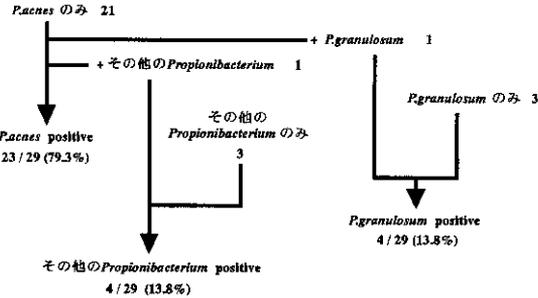


図1 *Propionibacterium* が検出された検体数

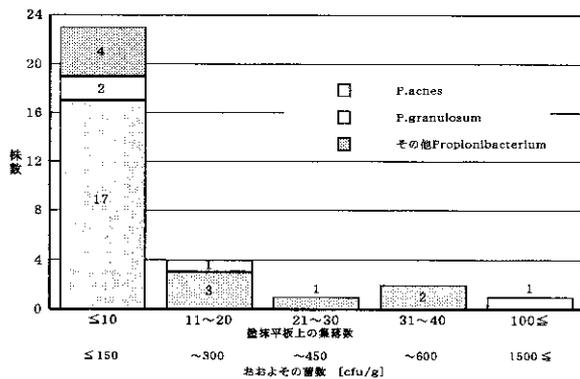


図2 糞便中の *Propionibacterium* の菌量

$\times 10^2$ cfu/g, *Paenes* のみでは 1.4×10^2 cfu/g であった。個々の検体での菌量は、 1.5×10^2 cfu/g (塗抹平板上の集落数が10個以下)以下から 1.5×10^3 cfu/g (集落数が100個)以上まで差が見られたが、全体の約7割にあたる23株の菌量は 1.5×10^2 cfu/g 以下であった(図2)。各年代での検出率は、20歳代(n=23)47.8%(11検体)、30歳代(n=15)20.0%(3検体)、40歳代(n=20)45.0%(9検体)、50歳代(n=10)60.0%(6検体)、60歳代(n=2)0%であった(表2)。

表2 *Propionibacterium* が検出された検体数(年齢別)

	<i>Paenes</i>	<i>Pgranulosum</i>	その他の <i>Propionibacterium</i>	計
20代 (n=23)	9 (39.1%)	2 (8.7%)	1* (4.4%)	11 (47.8%)
30代 (n=15)	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	3 (20%)
40代 (n=20)	8 (40.0%)	1* (5.0%)	1 (5.0%)	9 (45.0%)
50代 (n=10)	4 (40.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	6 (60%)
60代 (n=2)	0	0	0	0

* *Paenes* が検出された1検体と置換

図3に、同一検体を試作選択培地と非選択培地(ブルセラHK血液寒天培地)に接種し4日間嫌気培養したものを示した。試作培地の選択性については、図3にみられるように、培養4日目では良好であった。この時点で70

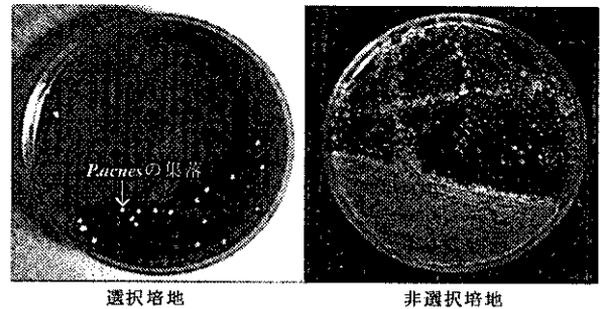


図3 *Paenes* 培養陽性糞便検体を塗布し4日間嫌気培養した選択培地と非選択培地の比較

検体中22検体に目的外の菌の発育がみられたが、うち15検体では集落の外観から容易に目的菌との判別が可能であった。これらの22検体にみられた目的外の菌種は、*Bacteroides* spp. (7株)、*Enterococcus* spp. (1株)、*Lactococcus* spp. (1株)、*Micrococcus* spp. (1株)、*Lactobacillus* spp. (5株)であった。集落の外観からの判別が困難あるいは判別者の熟練度によっては困難と考えられた7検体にみられたものは、*Lactobacillus* spp. (6株)と *Enterococcus* spp. (1株)で、これらは何れもグラム染色をすれば容易に *Propionibacterium* spp. と判別可能であった。培養7日目では、培地中の選択薬の効力低下から、55検体に目的外の菌の発育がみられるようになったが、5日目以降に新たに *Propionibacterium* spp. が検出された検体はなかった。

考案・結論

今回検討した選択培地は、分離株を用いた検討では優れた選択性を示した。これは、ゲンタマイシンに代えて添加したアジ化ナトリウムが菌量の多い腸内細菌科の抑制に十分な効果を示したことと、おそらく *Paenes* の菌量が少ないために予備的な検討で *Paenes* の発育を予想外に強く抑制したと考えられるゲンタマイシンが除かれた一方、ブレイン・ハート・インフュージョンに代えて *Paenes* の発育支持力がより強いと考えられるブルセラHK血液寒天を基礎培地としたことで、菌数の少ない目的菌の十分な発育が得られるようになったためと考えられた。しかしながら、先のメトロニダゾール/ゲンタマイシン/抗菌薬Aを配合した培地で完全に発育を阻止されていた *Lactobacillus* spp. の一部の菌種が、培養3日目の時点で抗菌薬Aの配合量の少ない培地で発育し、培養5日目以降は、最高濃度の抗菌薬Aを含む培地でも発育が

みられるようになった。これは、*Lactobacillus* spp. の一部の菌種に対して元来抗菌薬 A の抗菌力がやや劣っており、先の培地ではゲンタマイシンによって発育抑制されていたこれらの *Lactobacillus* spp. が、今回の培地では発育可能になったためと考えられる。従って低濃度のゲンタマイシンを培地に添加することも有効と考えられたが、糞便における *Propionibacterium* spp. の菌量が全く未知数であるため、目的菌への影響を考え糞便検体を用いた検討では、メトロニダゾール/アジ化ナトリウム/抗菌薬 A の 3 剤の配合にとどめるのが適当と考えられた。

糞便検体を用いた検討でも、試作培地は良好な選択性を示したが、予想通り一部の検体で *Lactobacillus* の発育がみられた。集落の外観だけでは目的菌との鑑別が困難な株もあったが、グラム染色で容易に鑑別可能であり、*Lactobacillus* spp. の選択培地である LBS 培地を併用することにより鑑別の確認も容易であった。従って、鑑別の点では問題ないと考えられたが、検体中に存在する *Lactobacillus* spp. の菌量によっては、目的菌の分離が困難になる可能性も考えられた。腸管におけるこの菌種の存在は個人差が大きく、*Lactobacillus* spp. を含む食品や製剤の摂取も菌量に影響していると考えられる。現状では培地選択性の向上は困難であるため、患者検体からの *Pacnes* の検索に際しては、この点に関して考慮する必要があると考えられた。

目的菌の分離に関しては、健康成人の糞便検体の 32.8% から *Pacnes* が検出され、これを含む 41.4% から何らかの *Propionibacterium* spp. が検出された。検出検体当たりの平均は、菌種全体では 2.08×10^2 cfu/g、*Pacnes*

のみでは 1.4×10^3 cfu/g (摂取量当たり 15 cfu 以下) と分離菌を用いた培地作成過程での設定菌量 (10^3 cfu/spot; 摂取量当たり 1000 cfu) より低い菌量であった。

今回試作した選択培地では、*Pacnes* 以外に *P.granulosum* と簡易同定キットでは菌種を確定できない *Propionibacterium* spp. が検出された。これは、抗菌薬 A が *Propionibacterium* spp. 全般に抗菌力を示さないため、分離後の *Propionibacterium* spp. から *Pacnes* のみを鑑別するには、簡易同定キットや PCR による菌種の同定が必要である。簡易同定キットについては、この菌種に関するデータベースが糞便由来の菌株の性状を考慮していないことから、菌種同定できなかった菌株についても、皮膚常在菌と生化学性状がことなる *Pacnes* である可能性が否定できない。したがって、簡便性の点からは同定キットは有用であるが、菌種の最終同定に関しては、PCR による確認が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 354: 120-123, 1999
- 2) Cummins CS, Johnson JE Genus : *Propionibacterium* : Irregular, nonsporeing, Gram-Positive Rods. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, eds, Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol.2, Williams&Wilkins, Baltimore, 1986; 1346-1353.

サルコイドーシスと肺抗酸菌症の合併例に関する研究

倉島 篤行

サルコイドーシスの病因として歴史的には抗酸菌感染が古くから国際的に研究されてきた。本邦ではサルコイドーシスと抗酸菌感染症について包括的な調査はなく、本研究は、抗酸菌症例を多く抱える全国の国立療養所へのアンケート調査から、サルコイドーシスと抗酸菌感染症の併存例の頻度、両疾患の相互の影響を臨床的に検討した。国立療養所 15 施設での 1989 年から 1998 年までの 10 年間の菌陽性結核症例数は、11171 例であり、サルコイドーシスは 218 例であった。このうち、サルコイドーシス結核症合併例数は、4 例であり、母集団は異なるがサルコイドーシス非定型抗酸菌症合併例数は 3 例であった。抗酸菌症合併サルコイドーシス例は女性 5 例、男性 2 例で、平均年齢は 58.9 歳であった。両疾患の関係は、サルコイドーシス先行が 2 例、結核症先行が 2 例であった。菌陽性結核患者には高い頻度でサルコイドーシスが認められた。

Mutual relations between sarcoidosis and mycobacteriosis in Japan

Atsuyuki Kurashima

National Tokyo hospital

Recently genus propionibacterium attracts attention as an etiology of sarcoidosis, historically, mycobacterium infection has been studied as an etiology of sarcoidosis internationally for a long time.

There were no comprehensive investigations about sarcoidosis and mycobacteriosis in Japan until now.

Questionnaire investigations of 15 National Sanatoria were done and mutual influence of frequency, affection of coexistence with sarcoidosis and mycobacteriosis were examined.

The number of bacterial positive tuberculosis for ten years since 1989 to 1998 was 11171 cases in these hospitals, and the sarcoidosis was 218 cases.

Of these, the number of coexistence with sarcoidosis and tuberculosis was 4 cases.

Sarcoidosis were recognized in high frequency from bacterial positive tuberculosis patients.

In addition, the number of coexistent cases with sarcoidosis and nontuberculous mycobacteriosis was 3 cases.

Coexistent cases with sarcoidosis and mycobacteriosis were 5 cases in female, 2 cases in male, and the mean age was 58.9 years old.

Preceding treatment of tuberculosis were in two cases, and preceding treatment of sarcoidosis were in two cases.

The precedence of tuberculosis chemo therapy did not give the any clear influence to the clinical course of sarcoidosis.