

図3. 血清ACE活性 (健常者との比較)

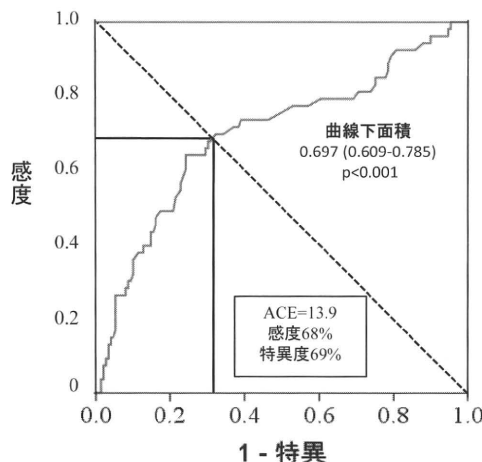


図4. サルコイドーシスと塵肺の血清ACE活性ROCカーブ

と肺抗酸菌症の鑑別に関して、AUCは0.795、CTSS濃度 74ng/mlにおける感度は76%、特異度は77%であった。

血清ACE活性は健常者と比較して今回新たに追加した疾患対照のうち、肝硬変症と甲状腺機能亢進症で上昇していた(図3)。しかし塵肺患者ではCTSS同様に変動が大きく、全体として有意な上昇は認めなかった。サルコイドーシスでは、肝硬変症を除く他の対照疾患群(喘息、COPD患者では未測定)より血清ACE活性は有意に高値であった(特発性間質性肺炎, $p<0.001$; 肺癌 $p<0.001$; 塵肺, $p<0.001$; 甲状腺機能亢進症, $p<0.01$; 肺抗酸菌症, $p<0.001$)。

CTSS同様に塵肺とサルコイドーシスとの鑑別に関して、ACE活性のROCカーブによる解析を行うと、曲線下面積は0.697($p<0.001$)で、ACE活性13.9

IU/l 37°Cにおける感度は68%、特異度は69%とやや低値であった(図4)。曲線下面積は、CTSS濃度より有意に低かった($p<0.05$)。同様にサルコイドーシスと肺抗酸菌症の鑑別に関して、AUCは0.799 (0.687-0.911)、ACE活性13.1 IU/l 37°Cにおける感度は74%、特異度は77%でCTSSとほぼ同じであった。

血清CTSS濃度と血清ACE活性は、健常者と全患者を含めると全体として有意な相関を示した($p=0.371$, $p<0.0001$, 図5)。しかしその相関係数はそれほど高値ではなく、両者が高い領域では分布が拡散する様相を示した。

考 案

CTSSはシステイン蛋白分解酵素の一つで、他の

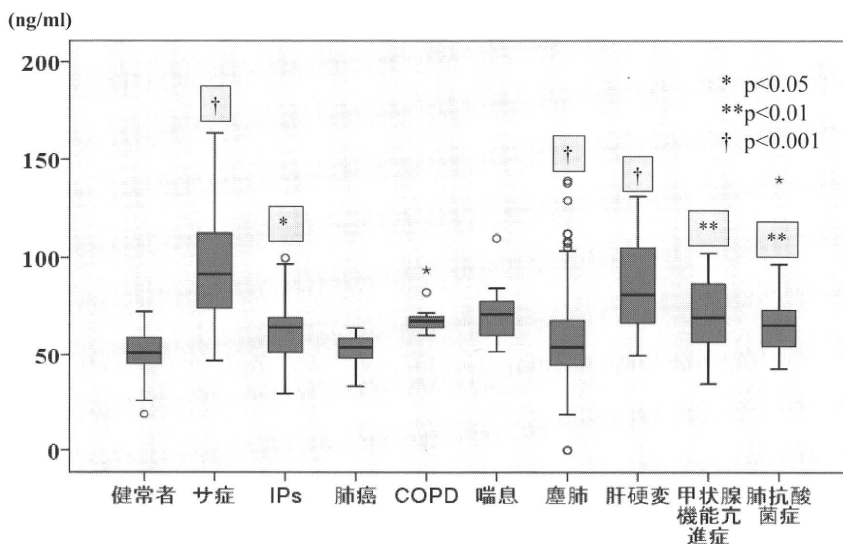


図1. 血清CTSS濃度（健常者との比較）

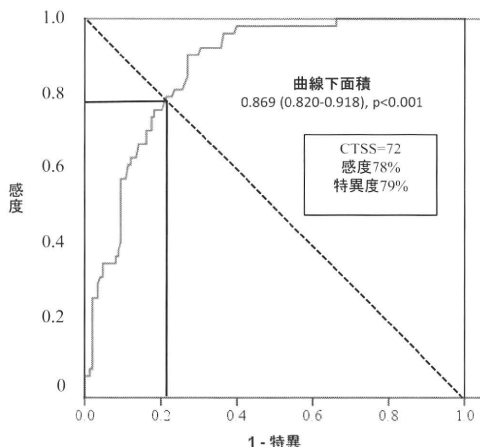


図2. サルコイドーシスと塵肺の血清CTSS濃度ROCカーブ

結 果

健常群を含めた全10群の血清CTSS濃度は(Figure 1), 全体として高度な有意差を認めた($p<0.0001$). 健常群では中央値が52 ng/mlであるのに対して, サルコイドーシスでは92 ng/mlであり, 両群間に高度な有意差を認め, また両群の値の重なりは少なかった(図1). 一方今回追加した4群いずれも健常者より上昇していた. 特に肝硬変症はサルコイドーシス群を除くと最も高い中央値82 ng/mlを示し, 肺抗酸菌症($p<0.05$), 塵肺($p<0.0001$), 肺癌($p<0.0001$), 特発性間質性肺炎($p<0.01$)より有意に高値であった. 多数試料を収集することができた塵肺について, 管理区分とCTSS濃度との関連を検討したが, 各区分間で有意な変動は確認されなかった(結果非提示). サルコイドーシスでは, 肝硬変症を除く他の対照

疾患群より血清CTSS値は有意に高値であった(特発性間質性肺炎, $p<0.05$; 肺癌 $p<0.01$; COPD, $p<0.01$; 喘息, $p<0.001$; 塵肺, $p<0.001$; 甲状腺機能亢進症, $p<0.01$; 肺抗酸菌症, $p<0.01$). サルコイドーシスと各疾患対照群の値の重なりは, 塵肺患者の一部と肝硬変症患者の間でみられた(図1).

サルコイドーシスの鑑別診断の対象として, 塵肺は時に重要である. 今回の検討で塵肺患者ではCTSS濃度は全体として健常対照より有意な上昇を示さなかった. しかし一部にサルコイドーシスと同レベルの高値を示す患者が存在したことから, 二つの疾患を対象としてROCカーブによる解析を行った. その結果, サルコイドーシスの診断に関して曲線下面積(AUC)は0.869 ($p<0.001$)と十分に高値であり, CTSS濃度72ng/mlにおける感度は78%, 特異度は79%であった(図2). 同様にサルコイドーシス

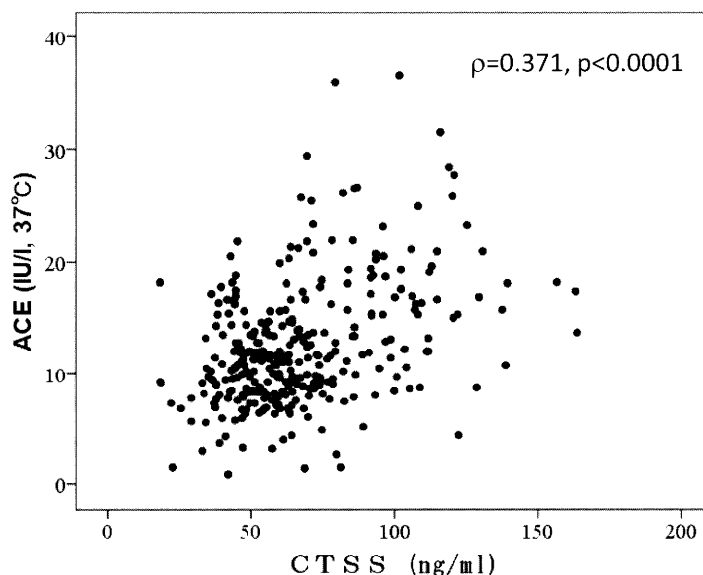


図5. 血清ACE活性とCTSS濃度の相関

カテプシンと同じ基質特異性を持つ。主としてマクロファージ系細胞で当初前駆体として産生され、早期活性化が防止されると共にその立体構造が保持される。小胞体からゴルジ体を経てエンドゾームに移行してからN端の一部が酵素的に切断されて活性化し、クラスII分子と結合している不変鎖(Ii)を分解し、CLIP (class-II-associated invariant chain peptide)を残す¹⁾。その後CLIPも分解されクラスII分子は抗原ペプチドと結合することができるようになり、抗原はT細胞に提示される。CTSSはIFN- γ によりその発現が誘導される²⁾。サルコイドーシスにおいてIFN- γ の産生亢進は強固な事実であり、その結果としてサルコイドーシス肺胞マクロファージでのCTSS遺伝子発現亢進が確認されたのは、矛盾のない現象であった。

一般に多くの血清マーカーは、時を経て検討が進めば種々の疾患で上昇することが明らかとなり、当初報告された高い特異性は低下することが通例である。ACEも同様であり、サルコイドーシスでその活性上昇が見出されて10年後に、甲状腺機能亢進症での上昇が報告された³⁾。その後動物実験にて、人為的に甲状腺ホルモン濃度を変動させることにより、ヒトと同様に血清ACE活性が変動すること⁴⁾、別の動物実験では甲状腺ホルモン濃度の上昇は、腎組織のACE活性の上昇と関連していること⁵⁾などが示されている。また珪肺や粟粒結核で血清ACE活性と蛋白濃度は上昇するが、空洞性肺結核やCOPD

では変化を認めないことの報告もなされた⁶⁾。さらに慢性肝炎や肝硬変症でも血清ACE活性が上昇し、診断におけるウェイトが大きいことが報告されたのは早くも1991年であった⁷⁾。

本年度の研究では、血清ACE活性が上昇する上記の疾患を含む4疾患を対象に、血清CTSS濃度を測定した。その結果すべての新規対照疾患で、健常者と比較して上昇していた。したがって血清CTSSの疾患特異性はACE同様さほど高くはないことが判明した。しかしサルコイドーシスは肝硬変症を除く他の3疾患より高いCTSS濃度を示し、一定のカットオフ値を設定することにより鑑別に役立つことが示唆された。実際にROCカーブ解析によって、塵肺との鑑別に際してCTSSはACEより勝っていた。

肝硬変症ではサルコイドーシスと有意差がない程度に血清CTSS濃度が上昇していた。しかし臨床肝硬変症がサルコイドーシスの鑑別対象となる訳ではない。甲状腺機能亢進症も同様である。したがってこの現象の臨床的意義は、サルコイドーシスにこれらの疾患が合併している際に注意が必要となるということである。

CTSS濃度とACE活性は全体として有意に相関していた。しかしその程度は弱く、両者が別の機序でその発現が制御されていることを示唆している。今後それを明らかにすることが、さらに特異性の高いサルコイドーシスの疾患マーカーの発見につながる可能性がある。

謝 辞

本研究の実施に際して、塵肺患者試料の収集には北海道中央労災病院木村清延院長と大塚義紀内科部長の、肝硬変患者試料の収集には愛知医科大学消化器内科米田政志教授と中尾春壽准教授の、甲状腺機能亢進症患者試料の収集には愛知医科大学内分泌糖尿病内科高木潤子准教授の多大なるご協力をいただいたことに深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) Hsing L, Rudensky A. The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation. *Immunol Rev* 207: 229-241, 2005.
- 2) Cao H, Wolff RG, Meltzer MS, Crawford RM. Differential regulation of class II MHC determinants on macrophages by IFN- γ and IL-4. *J Immunol* 143: 3524-3531, 1989.
- 3) Yotsumoto H, Imai Y, Kuzuya N, Uchimura H, Matsuzaki F. Increased levels of serum angiotensin-converting enzyme activity in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 96:326-8, 1982.
- 4) Carneiro-Ramos MS, Silva VB, Santos RA, Barreto-Chaves ML. Tissue-specific modulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) in hyperthyroidism. *Peptides* 27:2942-9, 2006.
- 5) Serum angiotensin-converting enzyme and plasma atrial natriuretic peptide levels in hyperthyroid and hypothyroid rabbits. Yeğin E, Yigitoglu R, Ari Z, Celik I, Akçay F, Süzek H. *Jpn Heart J* 38:273-9, 1997.
- 6) Brice EA, Friedlander W, Bateman ED, Kirsch RE. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD. *Chest* 107:706-10, 1995.
- 7) Sakata T, Takenaga N, Endoh T, Wada O, Matsuki K. Diagnostic significance of serum angiotensin-converting enzyme activity in biochemical tests with special reference of chronic liver diseases. *Jpn J Med* 30:402-7, 1991.

【平成21年度】

サルコイドーシスの抗菌薬治療

山口 陽子¹ 山口 哲生^{1*} 山田 嘉仁¹ 河野千代子¹
在間 未佳¹ 徳田 均² 稲瀬 直彦^{3**} 江石 義信^{1**}

2007年以降にサルコイドーシス患者47名(延べ77症例)に対し抗菌薬治療を行った。ST合剤, クリンダマイシン(CLDM), ミノマイシン(MINO), ドキシサイクリン(DOXY)単剤投与群, またST+アジスロマイシン(AZM), CLDM+MINO, MINO+AZM, DOXY+AZMの複数投与群の計8群に分け, 有効性と安全性を検討した。DOXY単剤群23例中著効を示したのは7例(30.0%)であり, 全例が皮膚病変合併例であった。ST合剤単剤群, MINO単剤群では, 著効例はそれぞれ14例中1例(7.1%), 15例中1例(6.7%)にとどまり, 他の群では著効例は見られなかった。また副作用発現率は, 単剤投与群で比べると, ST合剤, CLDM, MINOで60-80%出現したのに対し, DOXY単剤群では23例中6例(26%)と低値であった。今後サルコイドーシスの抗菌薬治療の確立にあたり更なる検証が必要となる。今後治験を組んでいくにあたっては, 効果があり副作用の少ないDOXYの使用がよいと考える。

Antimicrobial therapy of Sarcoidosis

Yoko Yamaguchi¹, Tetsuo Yamaguchi¹, Yoshihito Yamada¹, Chiyoko Kono¹,
Mika Zaima¹, Hitoshi Tokuda², Naohiko Inase³, Yoshinobu Eishi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

²Department of Respiratory Medicine, Social Insurance Chuo General Hospital

³Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University Hospital Faculty of Medicine

⁴Department of Surgical Pathology, Tokyo Medical and Dental University Hospital Faculty of Medicine

Since 2007, 47 sarcoidosis patients (77 cases in total) have been treated with several antimicrobial drugs and divided into 8 groups treated with sulfamethoxazole-trimethoprim(ST), ST+azithromycin(AZM), clindamycin(CLDM), CLDM+minocycline(MINO), MINO, MINO+AZM, doxycycline(DOXY), or DOXY+AZM. As many as 7 of 23 cases treated with DOXY monotherapy had obvious effects and especially cutaneous lesions of all of them got better. The other groups showed a few obvious effects. The rate of adverse effects was 60-80% with a single agent such as ST, CLDM, or MINO. Treatment with DOXY monotherapy had fewer adverse effects and the risk was 26%.

Further study is expected about the antimicrobial treatment of sarcoidosis for more cases. Taking this results into account, we recommend the use of DOXY for treatment because of its effectiveness and lower likelihood of adverse effects.

【目 的】

サルコイドーシスの発生要因には, *Propionibacterium acnes* が関与していると考えられているが, この証明のために過去に様々な研究が行われている。アクネ菌は, 1970年代に本邦においてサルコイドーシス患者のリンパ節から培養可能な菌として唯一検出された病原微生物であり, その後PCR法を用いて定量解析もされ, サルコイドーシス患者のリンパ節にはアクネ菌由来のDNAが多量に存在し, 対照疾患ではほとんど検出されないことが示された。

2001年Bacheletzらは, テトラサイクリン系抗菌薬がサルコイドーシス皮膚病変に極めて有効(12例中10例有効)であると報告した。2008年山口らもミノサイクリンまたはドキシサイクリンで治療を行い, 20症例中6例有効と報告している。今回, 2007年以降に受診したサルコイドーシス患者に対して行った抗菌薬の治療成績をまとめた。

【方 法】

サルコイドーシス患者47名(延べ77症例)に対し, 2007年以降抗菌薬治療を行った。後ろ向き研究でその使用薬剤, 治療期間, 効果発現率, 副作用出現率をまとめた。対象47名の平均年齢は49.7歳(20歳

～74歳), 男性9名, 女性38名である。47名中41名は組織診でサルコイドーシスの確定診断が得られており, 残り6名は臨床的にサルコイドーシスと診断されている。47名のサルコイドーシス患者の病変部位は, 眼病変23名(49%), BHL(57%), 肺野19名(40%), 皮膚28名(60%), 筋肉9名(19%), 関節4例(8.5%), 神経6例(13%), 全身症状13例(28%)であった。治療使用薬剤は以下の8群, ①ST合剤単剤群14例, ②クリンダマイシン(CLDM)単剤群5例, ③ミノマイシン(MINO)単剤群13例, ④ドキシサイクリン(DOXY)単剤群23例, ⑤ST+アジスロマイシン(AZM)投与群7例, ⑥CLDM+MINO投与群5例, ⑦MINO+AZM投与群5例, ⑧DOXY+AZM投与群5例に分けた。有効性は著効, 有効, やや有効, 不変の4段階で評価し, 安全性は副作用の内容, 内服継続できた期間で調査した。

【結 果】

結果を表1, 表2にまとめた。

それぞれの群について結果をまとめると,

①ST合剤単剤群14例(男性4例, 女性11例)は平均年齢: 49.1歳(30～74歳), 平均内服期間: 7.2ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変: 9例, BHL: 9例, 肺病変: 5例, 皮膚病変: 8例, 筋肉病

表1

	症例数	男性/女性	平均年齢(歳)	著効例	%	有効例	%
①ST	14	4/11	49.1	1	7%	2	14%
②ST+AZM	7	2/5	43.3	0	0%	1	14%
③CLDM	5	1/4	46.6	0	0%	0	0%
④CLDM+MINO	5	1/4	40.4	0	0%	1	20%
⑤MINO	13	1/12	55.6	1	8%	2	15%
⑥MINO+AZM	5	3/2	35.4	0	0%	0	0%
⑦DOXY	23	2/21	53.1	7	30%	0	0%
⑧DOXY+AZM	5	2/3	42.0	0	0%	0	0%

¹ JR東京総合病院呼吸器内科

² 社会保険中央病院呼吸器内科

³ 東京医科歯科大学呼吸器内科

⁴ 東京医科歯科大学病理

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表2

	症例数	副作用出現例	%	内服継続期間(月)
①ST	14	9	64%	7.2
②ST+AZM	7	3	43%	3.2
③CLDM	5	4	80%	3.3
④CLDM+MINO	5	3	60%	5.4
⑤MINO	13	9	69%	10.3
⑥MINO+AZM	5	1	20%	5.4
⑦DOXY	23	6	26%	7.4
⑧DOXY+AZM	5	1	20%	5.0

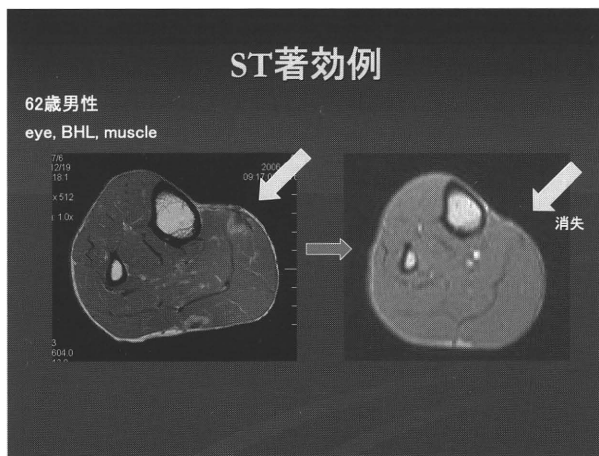


図1

変:2例, 関節病変:1例, 神経病変:2例, 全身症状:3例であった。著効1例, 有効2例/14例で, 著効症例では筋肉病変が著明に改善した(図1参照)。副作用は9例(9/14: 64%)発生し, 内訳は皮疹5例, 胃部不快感3例, 肝機能障害1例であった。

②CLDM単剤群5例(男性1例, 女性4例)は平均年齢:46.6歳(38~63歳), 平均内服期間:3.3ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:4例, BHL:3例, 肺病変:2例, 皮膚病変:4例, 筋肉病変:1例, 関節病変:0例, 神経病変:0例, 全身症状:1例であった。著効例・有効例はなかった。副作用は4例(4/5: 80%)発生し, 内訳は皮疹2例, 下痢1例, 胃痛1例であった。

③MINO単剤群13例(男性1例, 女性12例)は平均年齢:55.6歳(35~68歳), 平均内服期間:10.3ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:9例, BHL:6例, 肺病変:4例, 皮膚病変:8例, 筋肉病変:4例, 関節病変:0例, 神経病変:3例, 全身症状:3例であった。:著効1例, 有効2例であり,

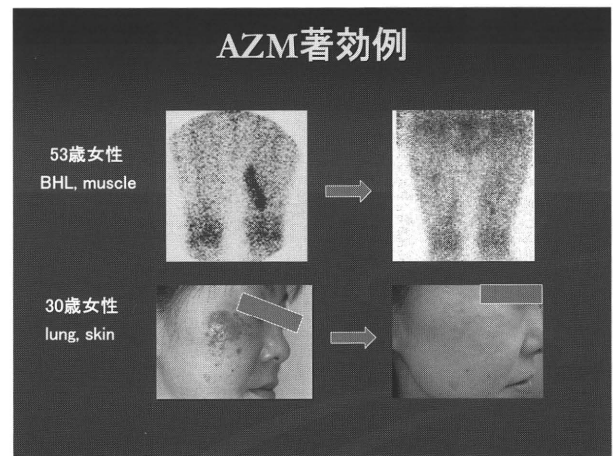


図2

それら3例とも皮膚病変であった。副作用は9例(9/13: 69%)発生し, 内訳は胃部不快感・嘔気4例, めまい・ふらつき3例, 下痢2例であった。

④DOXY単剤群23例(男性2例, 女性21例)は平均年齢:53.1歳(30~68歳), 平均内服期間:7.4ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:10例, BHL:14例, 肺病変:8例, 皮膚病変:14例, 筋肉病変:5例, 関節病変:1例, 神経病変:3例, 全身症状:11例であった。著効は7例で, 全例皮膚病変例である。また, そのうち2例で全身症状改善, 2例で肺野陰影改善, 1例でBHL改善が認められた。副作用は6例(6/23: 26%)発生し, 内訳は胃部不快感・嘔気3例, めまい・ふらつき2例, 下痢1例でMINO内服時より少ない傾向にあった。

図3, 4, 5, 6がDOXYで著効した例である。

図3上段は, サルコイドーシス皮膚病変, 筋肉病変, BHLがある67歳女性で, C型肝炎・2型糖尿病・骨粗鬆症の合併症がある。2005年2月額・頬・鼻の横・手に皮膚病変が出現, その直後に両側下腿腫瘍・

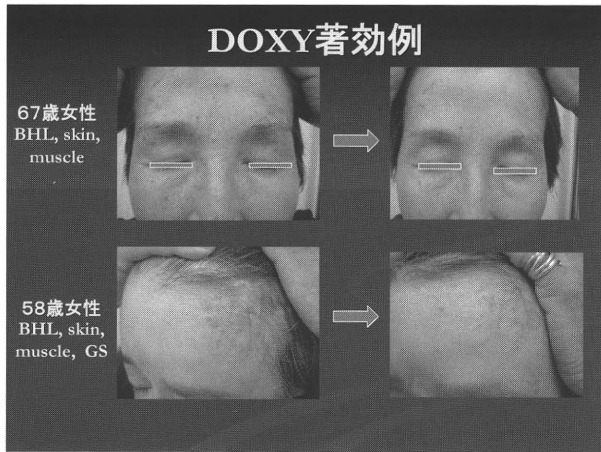


図3

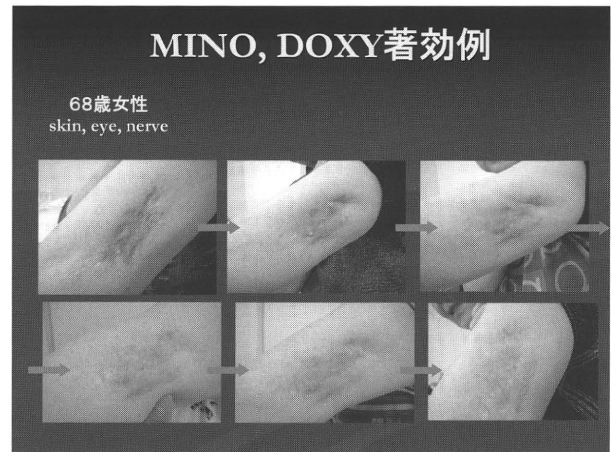


図5

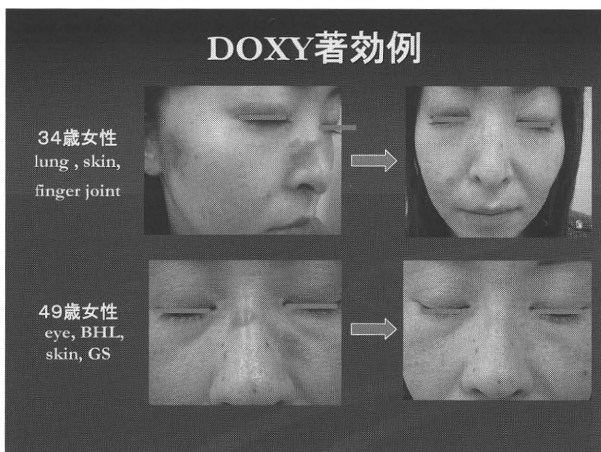


図4

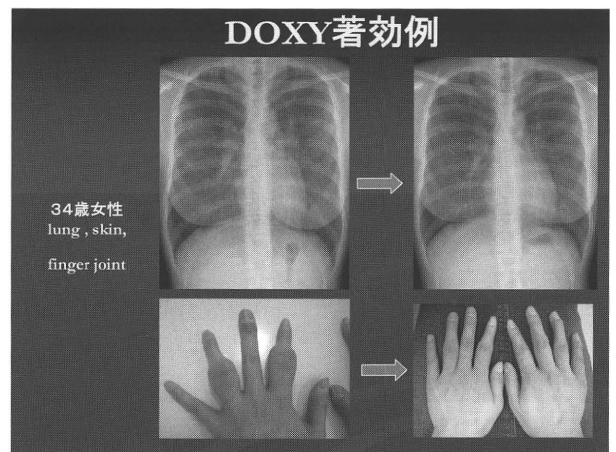


図6

BHLも出現し、皮膚・下腿を生検して確定診断となった。2008年3月から皮膚症状が悪化したため、2008年4月～2009年5月DOXY(ジブライマイシン®)200mg/dayを14ヶ月内服したところ、図3上段に示すように皮膚病変が軽快した。めまい・手の冷感の副作用が出たため内服は中止している。

また図3下段は、サルコイドーシス皮膚病変、筋肉病変、BHL、全身症状がある58歳女性で、橋本病・尿路結石の既往歴がある。2005年から額に皮疹出現、2008年8月額の皮疹を生検し確定診断がついた。またこの頃からBHLもあり、下肢痛や足がつるような全身症状も出現。Gaシンチ施行したところ、上肢・下腿筋肉にも集積あるが、実際に触知は不可能である。2008年12月から現在に至るまでDOXY100mgを12ヶ月内服中である。額の皮疹は明らかに軽快している。

図4上段、図6は、サルコイドーシス皮膚病変、関節病変(手指)、肺病変がある34歳女性で、小児

喘息、扁桃摘除術施行の既往歴がある。2003年12月検診で胸部異常陰影を指摘され、その後膝に皮疹が出現、顔や指にも出現した。2004年3月膝の皮疹を生検し確定診断がつき、2008年5月～2009年10月DOXY200mg18ヶ月内服した。図4上段のように皮膚病変は軽快、関節病変も著効を示した。肺野病変も改善を認めた。(肺野病変の改善例は極めて少ない。)挙児希望のため現在は中止している。

図4下段は、サルコイドーシス皮膚病変、眼病変、BHL、全身症状がある49歳女性で、既往歴は特にない。2004年に左突発性難聴、2007年10月から顔面・肘・膝に皮疹出現し、2008年1月に顔面の皮膚生検で確定診断に至った。2007年12月飛蚊症となり、ブドウ膜炎の存在が認められた。2008年7月から乾性咳嗽、全身倦怠感も出現。2008年8月から現在までDOXY200mg/dayを15ヶ月内服している。皮膚病変は軽快、特に副作用も出現せず、内服継続可能である。

図5は、サルコイドーシス皮膚病変、眼病変、神経病変がある68歳女性で、既往歴は緑内障がある。2001年7月左顔面神経麻痺・右顔面神経麻痺が出現、ブドウ膜炎も発症した。両側上腕外側には皮膚病変も出現、この部分を生検し確定診断に至った。2006年5月～2008年3月関節痛に対しPSL2mg使用。2007年1月～MINO(商品名：ミノマイシン)100mg内服開始したところ、腕のサルコイドーシス皮膚病変に対して効果あり。MINOによる眩暈・胃腸障害があったため、2008年2月～10月DOXY100mgを9ヶ月内服。DOXYによる副作用は出現していない。

⑤ST + AZM投与群7例(男性2例, 女性5例)は平均年齢:43.3歳(20～58歳), 平均内服期間:3.2ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:3例, BHL:3例, 肺病変:5例, 皮膚病変:4例, 筋肉病変:0例, 関節病変:1例, 神経病変:0例, 全身症状:0例であった。著効例はなく, 有効例が1例あり皮疹が軽快した。副作用は3例(3/7: 43%)発生し, 内訳は皮疹1例, 下痢1例, 白血球減少1例であった。

⑥CLDM + MINO投与群5例(男性1例, 女性4例)は平均年齢:40.4歳(20～55歳), 平均内服期間:5.4ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:2例, BHL:4例, 肺病変:2例, 皮膚病変:4例, 筋肉病変:0例, 関節病変:1例, 神経病変:0例, 全身症状:0例であった。著効例はなく, 有効例が1例あり皮疹が軽快した。副作用は3例(3/5: 60%)で発生し, 内訳は胃痛2例, 頭痛1例であった。

⑦MINO + AZM投与群5例(男性3例, 女性2例)は平均年齢:35.4歳(20～55歳), 平均内服期間:5.4ヶ月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:2例, BHL:3例, 肺病変:2例, 皮膚病変:2例, 筋肉病変:0例, 関節病変:1例, 神経病変:0例, 全身症状:0例であった。著効・有効例はなく, 副作用は1例(1/5: 20%)で発生, 内容は倦怠感であった。

⑧DOXY + AZM投与群5例(男性2例, 女性3例)は平均年齢:42歳(20～63歳), 平均内服期間:5.0ヶ月,

月, 評価対象症例の病変存在部位は眼病変:3例, BHL:4例, 肺病変:2例, 皮膚病変:5例, 筋肉病変:1例, 関節病変:0例, 神経病変:0例, 全身症状:0例であった。著効例・有効例はなく, 副作用は1例(1/5: 20%)で発生, 内容は嘔気・嘔吐であった。

【結 論】

著効を示したのは、DOXY単剤投与群23例中7例(30.0%)であり、全例でサルコイドーシス皮膚病変が軽快した。ST合剤単剤投与群・MINO単剤投与群ではそれぞれ有効例は14例中1例(7.1%), 15例中1例(6.7%)にとどまり、他の群では著効例は見られなかった。また副作用発現率を単剤投与群で比べると、ST合剤・CLDM・MINOで皮疹・嘔気・胃部不快感・めまい・ふらつきが60-80%出現したのに対し、DOXY単剤群では23例中6例(26%)と低値であった。

【考 察】

DOXY単剤投与群は有効率が高かったと言える。特に皮膚病変に対して著効を示した印象である。胃腸障害やめまいの副作用出現率もMINOに比べ少なく、内服継続が可能である。今後治験を組んでいくにあたっては、効果が期待でき副作用の少ないDOXY単剤治療がよいと考える。

【参考文献】

- 1) Bacheletz et al., The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. Arch Dermatol 2001; 137:69-73
- 2) 山口哲生 他; テトラサイクリンによるサルコイドーシスの治療. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 2008; 28: 41-47

【平成22年度】

札幌市3病院におけるサルコイドーシス(サ症)の喫煙率及び喫煙がサ症の臨床像に与える影響

四十坊典晴^{1*} 今野 哲²

欧米では、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらく可能性を示す疫学調査があるが、本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではない。2000～2008年に北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であり、一般populationと比較し、必ずしも低い結果ではなかった。また、喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった。

The prevalence of smokers, association between smoking status and clinical manifestations, in subjects with sarcoidosis diagnosed at Sapporo City, Japan.

Noriharu Shijubo¹, Satoshi Konno²

Department of Respiratory Medicine, JR Sapporo Hospital, Sapporo, Japan

²First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido

Background: Several studies have shown that individuals with sarcoidosis are less likely to smoke in the Western population. Epidemiological characteristics of sarcoidosis were different between the Japanese population and Western population. However, it is unclear the prevalence of smokers among subjects with sarcoidosis in the Japanese population.

Objectives: To evaluate the prevalence of smokers and the association between smoking status and clinical manifestations of sarcoidosis in the Japanese.

Methods: We evaluated the prevalence of smokers in 605 subjects newly diagnosed with sarcoidosis between 2000 and 2008 at the three hospitals in Sapporo City. Clinical manifestations of sarcoidosis were compared between a current-smoking group and a non-smoking group (never smokers and former smokers).

Results: The prevalence of current smokers in our cohort subjects with sarcoidosis was 59.8% in male and 24.8% in female. The current-smoking group was younger and less female than the non-smoking group ($P<0.001$, $P<0.001$). In the current-smoking group, the prevalence of lung parenchymal involvements was higher ($P<0.001$). This results remained significant even after adjusting for sex and age ($P=0.009$).

Conclusions: Unlike in Western populations, smoking may not have an inhibitory effect on the development of sarcoidosis in Japanese population. Smoking may be a risk factor for the development of lung parenchymal involvement of sarcoidosis.

A. 研究目的

欧米の報告では、サルコイドーシス(サ症)患者の喫煙率は一般人口の喫煙率よりも低く、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらくと考えられている。サ症は、人種によるその臨床像が大きく異なり、遺伝的要因と環境要因の違いが、臨床像に大きく寄与していると考えられる。本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではなく、また喫煙がサ症の臨床所見に与える影響も十分検討されていない。本研究では、日本人サ症患者における喫煙率を把握し、喫煙がサ症の臨床所見に与える影響を検討する。

B. 研究方法

2000年1月から2008年12月までの間に、北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

北海道大学病院「自主臨床研究審査委員会」に「サルコイドーシスにおける各種臨床パラメータ及び喫煙が病態に与える影響についての検討」として審査を申請し、平成21年7月28日付けで承認されている。

C. 研究結果

サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であった。2004年のJTによるsurveyと比較しても、サ症患者の喫煙率は必ずしも低い結果とは言えなかった。また、男女共に若年層での喫煙率の高さが顕著であった(図1)。喫煙経験者(喫煙群)では喫煙非経験者(非喫煙群)と比べ、若年で男性が多く、気管支肺泡洗浄液中のマクロファージ比率は増加し、リンパ球比率、CD4/CD8比は低下していた。喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった(図2)。

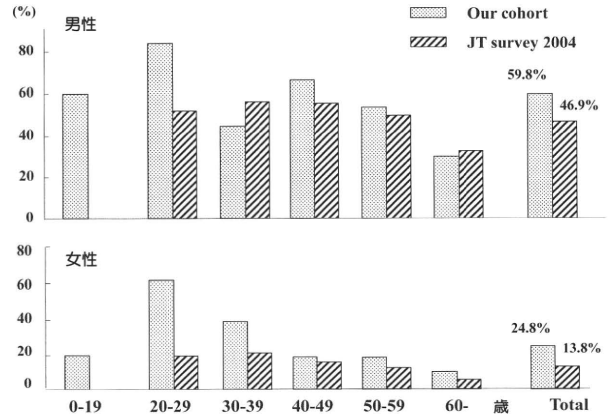


図1 2000-2008年における札幌市3病院にて新規診断されたサ症患者の現喫煙率(JT survey との比較)

	Never/Former (n=377)	Current (n=224)	P value
男性, n (%) [*]	86 (22.8)	128 (57.1)	<0.001
年齢(中央値, 範囲) [†]	56, 14-81	31, 19-81	<0.001
病期(0/ I / II / III / IV)	110/189/57/21/0	39/107/71/7/0	0.001
Cxp所見あり(Stage I - III)	267 (70.8)	185 (82.6)	0.001
肺野病変あり(Stage II - III)	78 (20.7)	78 (34.8)	<0.001
肺外病変	317 (84.1)	171 (76.3)	0.019
眼病変	266 (70.6)	148 (66.1)	0.251
皮膚病変	75 (19.9)	30 (13.4)	0.042
心臓	26 (6.9)	10 (4.5)	0.224
Cxp所見消失	33 (16.2)	17 (13.5)	0.509

^{*} χ^2 test: $P < 0.05$ [†] Mann Whitney U test: $P < 0.05$

図2 喫煙がサ症の臨床像に与える影響

D. 考 察

日本人サ症患者の喫煙率は必ずしも低くはなく、発症への明らかな影響を認めなかった。喫煙群では肺野病変の出現頻度が高く、喫煙が肺病変の出現を促進する可能性がある。

E. 結 論

日本人においては、喫煙とサ症発症との関連は低い可能性がある。いっぽう、喫煙は、肺野病変の発症に影響する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

¹ JR札幌病院呼吸科内科 副院長
² 北海道大学病院第一内科 助教
^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Hattori T, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. : “Levels of Transferrin in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Sarcoidosis”, *Lung*, 188(2) : 151-157(2010)
- 2 Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. : “The role of atopy in the clinical course of pulmonary sarcoidosis in the Japanese population”, *Allergy Asthma Proc*, 31(3) : 238-243(2010)
- 3 Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. : “Genetic variants in mannose receptor gene(MRC1) confer susceptibility to increased risk of sarcoidosis”, *BMC Med Genetics*, 11 : 151-156(2010)
- 4 四十坊典晴 サルコイドーシスにおける診断, 免疫反応の解析, 転帰, 臨床病型の解析 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 30 : 5-8 (2010)
- 5 四十坊典晴, 平賀洋明. サルコイドーシスにおける肺病変の悪化(肺の線維化)の評価をどうするか? 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 30 : 95-8(2010)

2. 学会発表

- 1 Genetic variants in the mannose receptor gene (*MRC1*) are associated with sarcoidosis in Japanese. Hattori T, Konno S, Isada A, Takahashi A, Shimizu K, Shimizu K¹, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang S-K, Nishimura M. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010 May New Orleans.
- 2 サルコイドーシスにおけるマンノース受容体遺伝子(*MRC1*)多型の検討 服部健史, 今野 哲, 伊佐田朗, 高橋 歩, 檜澤伸之, 山口悦郎, 西村正治 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 東京
- 3 札幌市3病院におけるサルコイドーシス患者の喫煙率, 及び喫煙がサルコイドーシスの臨床所見に与える影響 服部健史, 今野 哲, 四十坊典晴, 大道光秀, 西村正治 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2010年10月 浜松
- 4 シンポジウム: サルコイドーシスのステロイド治療 四十坊典晴 第30回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 2010年10月 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【平成22年度】

サルコイドーシスに対するメソトレキサートと アザチオプリンの有用性

一色 琢磨 山口 哲生* 山口 陽子 若林 義賢 細木 敬祐
鈴木 智史 在間 未佳 河野千代子 山田 嘉仁

2000年から2009年の間に当科を初診となったサルコイドーシス症例のうち、経過中にメソトレキサート(MTX)を使用した55例及びアザチオプリン(AZP)を使用した15例を対象とし安全性および有効性について検討した。有効性に関しては3ヶ月以上内服できた症例で評価した。両薬剤はステロイド治療に上乗せしたか、あるいは単剤で投与した。MTXで20/55例(36.3%)、AZPでは3/15例(20%)において何らかの副作用の発現を認めた。MTXでは肝機能障害が最も多かったが全て減量あるいは中止で軽快し、重篤な副作用を認めた症例はなかった。AZPを使用した1例において骨髄抑制による発熱性好中球減少症を来したが200mg/日という高用量に起因したものと考えられた。有効性に関してはMTXで10/52例(19.2%)、AZPで3/9例(33.3%)において何れかの臓器病変の改善を認めた。両薬剤ともにサ症に対して一定の有効性を示し、用量に留意して使用すれば比較的安全に使用できる。

Efficacy of methotrexate and azathioprine in patients with sarcoidosis

Takuma Isshiki, Tetsuo Yamaguchi, Yoko Yamaguchi, Yoshitake Wakabayasi, Keisuke Hosoki,
Satoshi Suzuki, Mika Zaima, Chiyoko Kono, Yoshihito Yamada

Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of methotrexate(MTX) and azathioprine(AZP) in patients with sarcoidosis. Between January 2000 and December 2009, 55 sarcoidosis patients were treated with MTX and 15 were treated with AZP. Patients were administered each of them only or with corticosteroid. Effectiveness was assessed in 52 MTX cases and 9 AZP cases who were treated for more than 3 months, and 10 MTX cases (19.2%) and 3 AZP cases(33.3%) showed improvement in some lesions. Adverse effects were observed in 20 out of 55 MTX cases (36.3%) and in 3 out of 15 AZP cases (20%). The most frequent adverse effect of MTX was liver dysfunction, but none of the patients were severe. Afebrile neutropenia was occurred in one patient treated with AZP probably because of high dose usage (200mg/day). MTX and AZP were effective in some sarcoidosis patients and safe with appropriate dosage.

【背景】

サルコイドーシスに対する治療薬の中心は副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)¹⁾であるが、中にはステロイド難治例や合併症によりステロイドの投与が困難な症例があり、ステロイド忌避例も多い。免疫抑制剤であるメソトレキサート(MTX)及びアザチオプリン(AZP)はステロイド代替療法の一つとして欧米ではサルコイドーシス症例に対して使用されているが、本邦では保険診療の問題もあり適応や投与量などに関して明確な指針はない。

【目的】

MTX及びAZPの有効性および安全性について検討することを目的とした。

【方法】

2000年1月1日から2009年12月31日までに当院を初診となったサルコイドーシス症例のうちMTXを投与された55例及びAZPを投与された15例を対象とし、有効性および安全性について検討した。心臓病変のみ有している症例に関しては心臓病変の有効性の評価が難しいことより今回は除外した。また、有効性については3ヶ月以上内服できた症例で評価し、副作用の出現など何らかの理由で3ヶ月以上内服できなかった症例に関しては安全性のみを評価した。

MTXおよびAZPの両薬剤は単剤であるいはステロイドを使用している症例に上乗せして使用した。MTXの投与量は原則5～7.5mg/週とし、AZPの投与量は原則50～100mg/日としたが200mg/日が投与された症例もあった。有効性については臨床症状あるいは画像所見が明らかに改善した症例を有効例とし、不変例などそれ以外の症例は全て無効とした。

【患者背景】

① MTX患者背景

JR 東京総合病院 呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

男性26例、女性29例で治療開始年齢は27～75歳(中央値47歳)であった。MTXを単剤で投与された症例は28例、ステロイドに上乗せして投与した症例は27例であった。

② AZP患者背景

男性7例、女性8例で治療開始年齢は20～64歳(中央値40歳)であった。AZPを単剤で投与された症例は1例、ステロイドに上乗せして投与した症例は14例であった。また、15例の内14例は過去にMTXを投与された既往を有していた。

【結果】

① MTX

55例中何らかの副作用の発現を認めた症例は20例(36.3%)で男性7例、女性13例であった。副作用の内訳としては肝機能障害13例(23.6%)、消化器症状3例(5.5%)、脱毛3例(5.5%)、白血球減少1例(1.8%)、浮腫1例(1.8%)であった。消化器症状の発現は比較的早く数日から2ヶ月程度で出現しており、肝機能障害の出現には平均して約2年の経過が認められた。肝機能障害の程度、白血球減少の程度はともに軽微でありいずれもMTXの減量あるいは中止ですみやかに改善を認めた。肝生検を必要とする症例はなく施行していない。臨床的に問題となるような重篤な副作用を認めた症例は1例もなかった。

有効性に関しては副作用あるいは自己中断により3ヶ月以内に内服が中止された3例を除いた52例で評価した。10例(19.2%)でいずれかの臓器病変に改善を認めた(表1)。臓器別にみると肺(BHLも含

表1 MTX有効例一覧

年齢	性別	MTX投与法	MTX用量	罹患臓器	有効臓器
39	女	単剤	7.5mg	眼、BHL、表在リンパ節	BHL、表在リンパ節
79	女	単剤	7.5mg	眼、肺、皮膚	肺、皮膚
75	男	単剤	7.5mg	BHL、心、腎、皮膚	腎
37	女	単剤	7.5mg	眼、BHL、皮膚	皮膚
59	女	単剤	7.5mg	眼、BHL、肺、皮膚、筋肉	皮膚、筋肉
66	女	単剤	7.5mg	眼、BHL、心、皮膚	眼、皮膚
51	男	単剤	7.5mg	眼、肺、皮膚	肺
64	男	ステロイドに上乗せ	7.5mg	眼、BHL、筋肉	筋肉
63	女	ステロイドに上乗せ	7.5mg	眼、BHL、肺、皮膚	眼、BHL
37	女	ステロイドに上乗せ	7.5mg	喉頭蓋	喉頭蓋

む)4/46例(8.7%), 眼 2/28例(7.1%), 皮膚 4/22例(18.2%), 関節 0/12例(0%), 表在リンパ節 1/8例(12.5%), 筋肉 2/6例(33.3%), 腎 1/1(100%), 喉頭蓋 1/1(100%)で有効性を確認した(複数臓器の場合は重複して算定). MTXが有効であった症例のうちMTXを単剤で投与した症例が7例, ステロイドに上乗せして使用した症例は3例であった. また有効性を確認するまでの期間は内服開始後2ヶ月から12ヶ月程度で有効例におけるMTXの全使用期間は16ヶ月から80ヶ月(継続中)であった.

② AZP

15例中何らかの副作用の発現を認めた症例は3例(20%)で男性1例, 女性2例であった. 副作用の内訳としては骨髄抑制1例, 消化器症状 1例, 頭痛1例であった. 骨髄抑制は唯一 200mg/日の高用量を投与された症例であったが, 投与開始後3週間後に発熱性好中球減少症を来し, G-CSF及び広域スペクトラムの抗菌薬治療を要した. 他の症例はAZPの減量あるいは中止ですみやかに副作用の改善を認めた.

有効性に関しては副作用あるいは自己中断により3ヶ月以内に内服が中止された6例を除いた9例で評価した. 何れかの臓器病変に改善を示した症例は3例(33.3%)で有効臓器は眼, 肺, 皮膚であった(表2). AZP投与開始から有効性を確認するまでの期間は平均して2ヶ月程度であった.

【症例提示】

① MTX有効例

《症例1》

39歳の女性. 6年前に眼病変で発症しその際に既にBHLを指摘されていた. その後頸部リンパ節の生検で類上皮細胞肉芽腫が検出されサルコイドーシスの診断に至ったがその後も改善なく当院紹介となった. ステロイド忌避のためMTX単剤 7.5mg/週

で治療を開始したところ3ヶ月後から表在リンパ節の縮小及びBHLの縮小(図1)を認めた. 12ヶ月で一旦MTXを中止して経過をみているが現在のところ落ち着いている⁵⁾.

《症例2》

59歳女性. 5年前にBHL指摘され紹介. 皮下結節の生検で類上皮細胞肉芽腫が検出されサルコイドーシスの診断に至った. 抗菌薬治療など試されたが改善なく糖尿病を合併しているためステロイドの使用が困難であった. そのためMTX単剤 7.5mg/週を開始したところ4ヶ月経過ころから指の結節の縮小及び顔面の局面形成性の皮疹は改善を示してきた. 図2はMTX投与前と投与開始9ヶ月後の手背及び顔面の写真である. 23ヶ月で一旦MTXを中止して経過をみている.

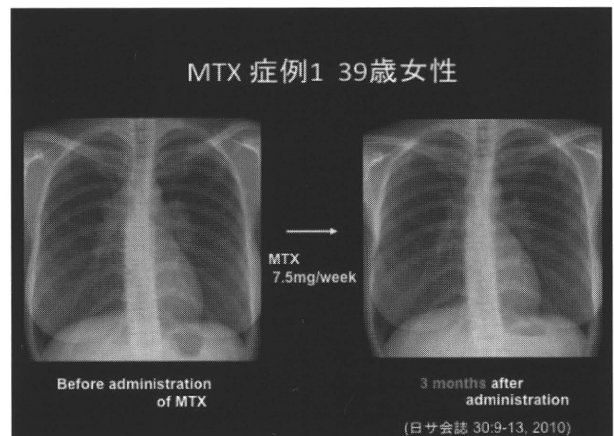


図1



図2

表2 AZP有効例一覧

年齢	性別	AZP投与法	AZP用量	罹患臓器	有効臓器
46	女	ステロイドに上乗せ	50mg	眼, 肺, 皮膚	皮膚
37	男	ステロイドに上乗せ	50mg	眼, 肺, 皮膚, 腎	眼, 皮膚
32	女	ステロイドに上乗せ	50mg	肺	肺

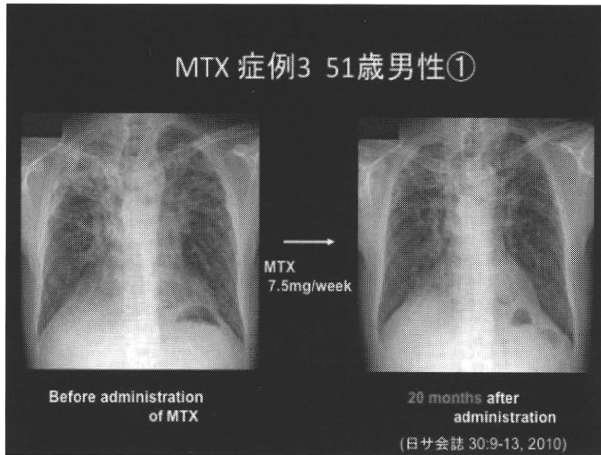


図3

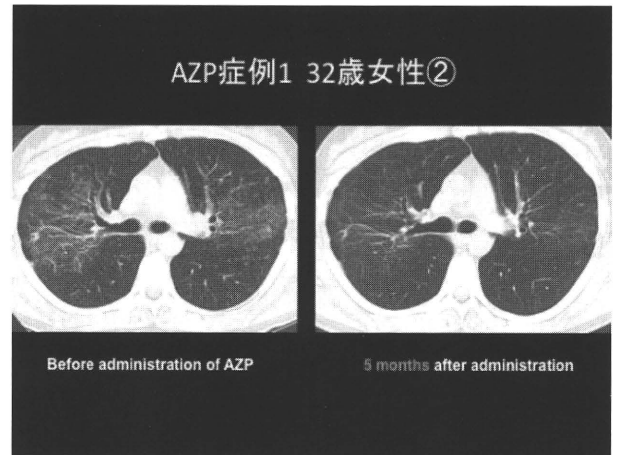


図4

《症例3》

51歳男性。20年前に飛蚊症で発症し肘の皮下結節の生検でサルコイドーシスの確定診断が得られた。眼病変に対して10数年前に半年ほどステロイドの内服をしていた期間がある。その後肺野の病変の増悪を認め当科紹介となった。画像上アスペルギルス感染が疑われたためMTX単剤 7.5mg/週を開始したところ4ヶ月経過より咳などの自覚症状の改善、レントゲン上も肺野の陰影の改善を認めた。図3は投与前と投与20ヶ月経過時点でのレントゲンである。MTXは33ヶ月内服して一旦中止して経過をみている⁵⁾。

③ AZP有効例

《症例1》

32歳女性。3年前に健診で肺野の陰影を指摘され他院で経過を診られていたが増悪傾向にあったため2年前に当院紹介となった。少量ステロイドを開始して肺野の陰影は改善を認めたが、ステロイド減量中に再度増悪を認めたためステロイドの用量は変更せずAZP 50mg/日をステロイドに上乘せした。1ヶ月後のレントゲンでは既に肺野の陰影は改善傾向を認めた。図4はAZP投与開始5ヶ月後のCTで両側肺野の小粒状影は改善を認めている。現在もAZPは継続しており、安定しているためステロイドを減量している。

《症例2》

46歳女性。20年前に眼病変で発症しTBLBでサルコイドーシスと診断された。その後5年前に一度ステロイド内服を開始したが、発汗、不眠、満月様

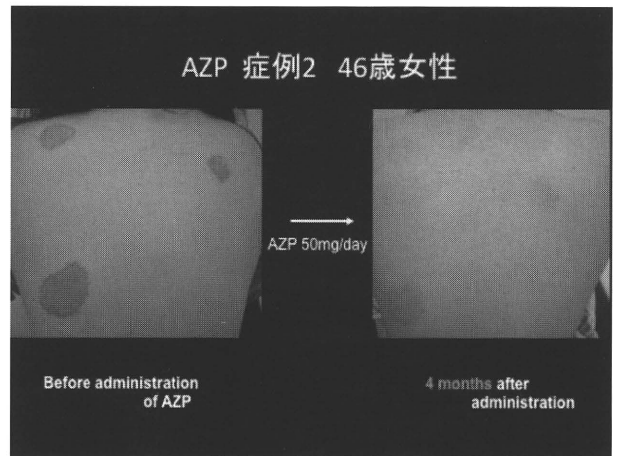


図5

顔貌などの副作用が強く内服を中止した。以後は肺野病変に対して1年に数回ステロイドミニパルス療法(125mg/day)を施行している。AZP50mg/dayを開始したところ肺野病変には変わらないものの内服開始後より皮膚の赤色隆起性の皮疹が改善。図5はAZP投与前と投与4ヶ月後の写真で背部の皮疹の改善がわかる。現在もAZPの内服は継続しており皮疹はほぼ消退している。

《症例3》

34歳男性。6年前に健診でBHLを指摘された。その後肺野病変や皮疹の増悪ありステロイド治療を2年前に開始された。ステロイド減量中に顔面や背中の皮疹の増悪あり、MTXを一時ステロイドに上乘せしたが肝機能障害が出現したため中止した。AZP 50mg/dayに免疫抑制剤を変更したところ2ヶ月後には皮疹の改善を認め始めた。図6はAZP投与前と投

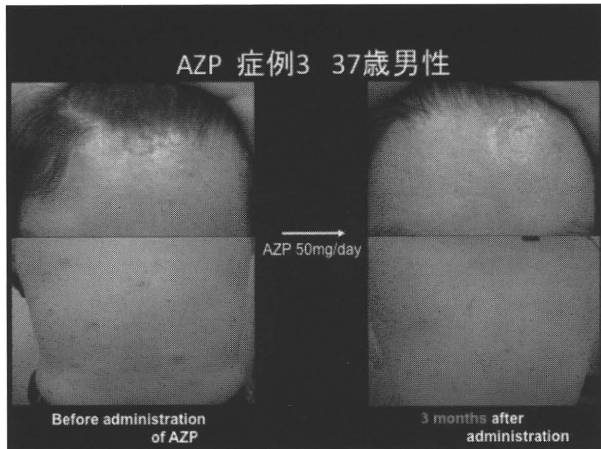


図6

与3ヶ月後の前額部および背部の写真でいずれも皮疹が改善している。現在もAZPは継続中でステロイドの減量を試みている。

【考 察】

安全性に関しては両薬剤ともに高いと言える。特にMTXは使用した55例において臨床的に重篤な副作用を認めた症例はなかった。肝機能障害が頻度として多かったが全て減量、中止で軽快しており定期的に血液検査で経過をみていけば安全に使用できると考えられた。AZPに関しては唯一200mg/日の高用量を投与した症例において骨髄抑制による発熱性好中球減少症をきたしG-CSF及び抗菌薬治療を要した。それ以外の症例は50mg/日あるいは100mg/日を投与されており頭痛や消化器症状を認めた症例はあったが、減量あるいは中止で軽快している。有効例は50mg/日で有効性を確認できており、低用量から開始し効果をみながら漸増して用量に留意しながら使用すれば比較的 safely 使用できるものと思われる。

サルコイドーシスに対するMTXの有効性についてはR P Baughmanらから報告されており全体で66%の有効性を示し、臓器別にみても肺病変で47%、皮膚病変で97%など高い有効性を示したとされている²⁾。AZPに関しては慢性のサルコイドーシス症例11例に対してステロイドにAZPを併用したところ全例に臨床症状、胸部レントゲン、呼吸機能検査、血液生化学所見に改善を認めステロイド減量

に有効だったとの報告³⁾や、高用量ステロイドが奏効しなかったサルコイドーシス10例に対して少量ステロイドにAZPを併用したところ2例に胸部レントゲン所見及び呼吸機能に著明な改善を認め2例に短期的な改善とステロイド減量効果を認めたとの報告⁴⁾がある。

今回我々の研究ではMTXで19.2%、AZPで33.3%の症例に有効性がありサルコイドーシスに両薬剤が奏効する症例があることを示された。今回どのような症例において有効性が高いのかは不明であり、今後もその点に関しては検討が必要であろう。MTXにおいては従来報告ほどの有効性は示されなかったがこれは有効性の評価が困難なことも一因かもしれない。サルコイドーシスという疾患の性質上自然寛解がありうるということが有効性の評価を難しくしている。今回我々は各臓器病変に対して両薬剤を開始して明らかに改善した症例のみを有効例としたが、例えば各臓器病変が改善しないまでも安定しステロイドを減量できた症例を有効例とすれば有効率はもっと上がったであろう。またMTXでは有効例10例のうちMTXを単剤で投与した症例が7例であり、症例によってはステロイド併用でない単剤での使用が選択肢として考えられた。AZPに関しては有効例3例全てが50mg/日の比較的低用量での使用であり、低用量から開始して改善がなければ漸増していく投与方法が副作用の面からみても適していると思われる。また、AZP有効例3例のうち2例は過去にMTX投与歴がありMTXが奏効しない症例においてもAZPが奏効する可能性がある。

【結 論】

サルコイドーシスに対する免疫抑制剤の投与でMTXは10/52例、AZPは3/9例で有効性を示し両薬剤がサルコイドーシスに対して奏効する症例があることを示した。両薬剤は用量に留意しながら使用すれば日常臨床において比較的 safely 使用できると思われる。どのような症例に有用性が高いのかは今後検討が必要であろう。

【参考文献】

- 1) 山口哲生：サルコイドーシスの診療ガイドラ

- イン呼吸 27:459-471,2008
- 2) R P Baughman, Lower EE: A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. Thorax 54:742-746,1999
 - 3) J Muller-Querhnhelm, et al Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen Eur Respir J 14:1117-1122,1999
 - 4) Stephen J Lewis, et al Efficacy of Azathioprine as Second-line Treatment in Pulmonary Sarcoidosis SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASE 16:87-92,1999
 - 5) 田中健介, 山口哲生: メソトレキサート単剤治療が有効であったサルコイドーシスの2症例. 日サ会誌 30:9-13,2010

【平成22年度】

サルコイドーシス病変部における *Propionibacterium acnes* の検出と局在の検討

根木真理子¹ 内田 佳介¹ 古川あすか¹ 鈴木 好美¹ 峰岸 佳菜¹
萬 巴里子¹ 田村 友樹¹ 中村 輝子¹ 中野 翼¹ 飯田 忠恒¹
天野 与稔¹ 武村 民子² 江石 義信^{1*}

【目的】サルコイドーシス(サ症)は原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。一方、*Propionibacterium acnes* はこれまで、培養や定量的PCR、ISHなどでサ症病変部から菌体成分が確認できた唯一の細菌である。我々は*P. acnes* 特異的モノクローナル抗体(PAB抗体)を用い、肺を主体としたサルコイドーシス罹患臓器における本菌の検出頻度と局在について検討し、PAB抗体免疫染色法の病因的・診断的価値に関して評価を行った。

【方法】サ症と診断された肺(23例)、縦隔リンパ節(40例)など胸郭内病変に加え、胸郭外サ症として表在リンパ節(33例)・皮膚(23例)・脾(6例)・神経(6例)・心(6例)・筋(7例)の計144検体を用い、対照検体(計188例)と共に、ホルマリン固定パラフィン切片において免疫染色法で解析した。

【結果】サ症肉芽腫内にPAB抗体陽性像が認められた症例は、肺17例(74%)、縦隔リンパ節35例(88%)、表在リンパ節29例(88%)、皮膚19例(83%)、脾5例(83%)、神経6例(100%)、心5例(83%)、筋7例(100%)であった。また肉芽腫以外に、肺では、サ症検体の肺胞内マクロファージに陽性像が12例(52%)、対照検体では散在性に12例(24%)に認められた。気道上皮内にもサ症検体の7例(30%)、対照検体では5例(16%)で陽性が認められた。リンパ節では、サ症検体の傍皮質領域に18例(25%)、対照疾患では4例(5%)に陽性を認めた。リンパ洞内のHW小体にサ症検体の39例(53%)に、対照検体の5例(7%)の陽性を認めた。しかしながら肺やリンパ節以外の臓器では、対照検体における陽性像はまったく認められなかった。

【考察】PAB抗体はサ症肉芽腫内に高い陽性率を示し診断的価値が高いと考える。外界から直接*P. acnes* に暴露される肺およびリンパ節で対照においても低率ながら陽性となることから、同部位での*P. acnes* の潜伏感染が示唆された。

¹ 東京医科歯科大学人体病理学分野

² 日赤医療センター病理部放射線科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

Frequency and localization of *Propionibacterium acnes* in sarcoid granulomas

Mariko Negi¹, Keisuke Uchida¹, Asuka Furukawa¹, Yoshimi Suzuki¹, Kana Minegishi¹,
Pariko Yorozu¹, Tomoki Tamura¹, Teruko Nakamura¹, Tsubasa Nakano¹, Tadatsune Iida¹,
Tomonari Amano¹, Tamiko Takemura², and Yoshinobu Eishi¹

¹Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

²Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

[Background] The causes of sarcoidosis are not known. *Propionibacterium acnes* is so far the only microorganism found in sarcoid lesions by bacterial culture, quantitative PCR, and *in situ* hybridization studies. To estimate pathogenic roles of this indigenous bacterium, histologic examination was done for sarcoid lesions with novel *P. acnes*-specific antibody (PAB antibody) that react with cell-membrane-bound lipoteichoic acid, respectively.

[Material and methods] We examined formalin-fixed and paraffin-embedded biopsy and surgical samples from affected organs (23 samples of lung, 73 of lymph node, 24 of skin, 6 of spleen, 7 of central nervous tissue, 6 of heart, and 7 of skeletal muscle) of 144 patients with sarcoidosis, together with corresponding control samples from 188 patients with diseases other than sarcoidosis.

[Results] By immunohistochemistry, small round bodies were found in sarcoid granulomas by PAB antibody in 17(74%) samples from lung, 64(88%) from lymph nodes, 19(83%) from skin, 5(83%) from spleen, 6(100%) from central nervous tissue, 5(83%) from heart, and 7(100%) from skeletal muscle. Alveolar macrophage with many PAB-positive small-round bodies was abundant in 12 (53%) of sarcoid lung samples and scattered in 12 (24%) of control lung samples. Respiratory epithelium with a few large round bodies detected by PAB antibody was scattered in 7 (30%) of sarcoid lung samples and in 5 (16%) of control lung samples. In 18 (25%) of sarcoid lymph nodes, macrophages with many PAB-positive small-round bodies were clustered in lymphatic parenchyma coexisting with sarcoid granulomas although such macrophages were also detected in 4 (5%) of control lymph nodes. Macrophages with variable-sized bodies detected by both PAB antibody were found in 39 (53%) of sarcoid lymph nodes and 5 (7%) of control lymph nodes. None of reactivity was found by PAB antibody in all control samples from skin, spleen, central nervous tissue, heart, and skeletal muscle.

[Discussion] These results suggest that sarcoid granulomas may be formed by immune response against this indigenous bacterium. Detection of *P. acnes* in some control samples may suggest latent infection in the lungs and lymph nodes.