

連 載

宿主要因と環境要因 サルコイドーシスの病因研究の半世紀

青木 國雄

—サルコイドーシス（サ症）は原因不明で治療法がないいわゆる難病で、1972年厚生省特定疾患の一つとして治療研究が始まった病気ですね。ここで取り上げたのは、病因が究明され、治療や予防の可能性がでてきたのですか。

A：すべてが解明されたわけではありませんが、この病変を惹き起す細菌が突き止められ、病理発生機序の大部分が矛盾なく説明できるようになり、治療法や予防法の道も開かれたのです。私どもがこの病を研究していた1980年代には原因はまったく不明であり、治療や予防も手探りの状態でした。意外だったのはこの起炎菌は、1970年代から1980年代にかけ、すでにわが国で分離、培養され、動物実験もなされていたのに、証拠不十分で因果関係の判断が保留されていた細菌でした。国際的にも全く評価されていないものでした。それが新しい研究方法でサ症起炎菌と検証され、サ症研究が格段の発展をしていたのです。その上、この細菌は、サ症以外の多くの疾病の原因と分かり、問題が拡大していました。畏友、故細田裕博士は同僚とともに半世紀にわたりサ症病因追及を続けられ、この細菌も見つけられていたのに、この報告を見ずに他界されました。細田先生の研究を支えた私ども同門の故山口百子博士もこの結果を聞かれれば、さぞかし安堵されただろうと万感胸に迫りました。早くまとめて故人の思いに応えたいと思ったのです。

—そうだったのですか。それにしても30年近くもサ症研究から離れていたのに、なぜ最近、サ症研究を調べられたのですか。

A：偶然といってよいと思います。昨年、かなり高齢の知人がサ症で亡くなったのです。いろいろな思いが頭をよぎり、その後のサ症研究の状況を知りたく思ったのです。驚いたことに起炎菌がほぼ確定しており、その後、研究が急展開していたのです。

—原因ではなく、起炎菌といわれたのは、なぜですか。

A：サ症成立には多くの要因が絡んでおり、以前から起炎菌だけでは病態の説明ができにくく、いくつかの要因が絡んでいると推察されていました。初期の肉芽腫形成後の病態の変化は宿主の感受性で非常に異なります。異常な免疫反

応も経過も個体差が大きいからです。さて、サ症の病変成立、進展、予後など、その全貌を語るには膨大な紙面が必要であり、ここでは起炎菌発見とそれをめぐるエピソードを中心に取り上げたいと思います。

—その細菌は1980年代にすでにわが国で病因として検討されていたのですね。

A：1970年代に分離・培養され、研究し続けられていたのです。それはアクネ菌という細菌で、人の皮膚に無数に常在、つまり共生しており、皮膚のあかの剥離とともに常時外界に拡散され、人がいる場所にはどこにでも検出されます。また正常人の分泌物、臓器・組織からもかなりの率で検出されていました。したがってサ症病巣から分離・培養されても、直接の病因かどうかわからなかったのです。当時、動物実験も実施され、病原性も確かめられたのですが、かなり弱い毒性でした。この研究の中心にいたサ症調査研究班員である阿部、細田、岩井らは、種々検討の末、因果関係ありとは断定できないとして結論を保留したのです。別に Ito ら（新潟大学）も同じ時期にこの菌をサ症から分離・培養し、1980年にサ症国際学会で病因の疑いありと発表しましたが、国際的には問題にされませんでした。当時、アクネ菌自体の特性についての研究は未熟でした。若い人の顔面にできる悪性にきび（尋常性狼瘡）とアクネ菌の関係は記載されていましたが、その発症機序も十分解明されていませんでした。サ症病変から分離したアクネ菌も他の部位からのアクネ菌も特性はほとんど変わらないという当時の知見も、病因から外された一因でした。それで、その後のわが国のサ症研究は、特異的な病理像、異常な免疫反応、宿主要因としての体質・遺伝などの研究に目が向けられていました。

—人の皮膚の常在菌でしたか。共生菌が原因と考えるのは難しかったのですね。人から人への感染はあったのですか。

A：明確な報告はなかったと思います。ただ、患者の家族集積性はありました。低い頻度であり、母子間の集積は多いのですが、父子間の集積性は稀、夫婦患者はきわめてまれでした。

—さて、病原菌の論議に入る前、やはりサ症という病の概況、研究の歴史的経過などは手短かに紹介していただきたいと思います。

A：できるだけ簡単に述べます。サ症は比較的新しい病で、19世紀半ばに皮膚病（結節性紅斑）として欧州で散発し、1899年、Baeck はその組織像が肉芽腫に似ていることからサルコイドと呼びました。その後病変は皮膚だけでなく、眼、リンパ節、心臓、脳・脳膜、骨、筋肉、肺など多臓器に出現する全身病とわかり、1936年 Hunter がサルコイドーシスと命名しました。第二次大戦後、サ症の報告が欧米で増加し、有効な治療法がなく、早く病因を解明し対策を確立し

ようとして1948年に国際学会が組織されました。その後1960年頃までに非常に多くの研究成果があり、サ症の実態はかなり明らかになりましたが、病因は不明でした。1960年になると、頻度の低い日本にも国際学会への参加を求めてきました。その要請にこたえ、患者が少なく関心のなかった日本も研究を始めたのでした。

—わが国でも患者の報告はあったのですか。

A：日本サルコイドーシス研究協議会の報告を見ると、サ症らしい皮膚疾患は1920年代にすでに報告され、その後も散発しており、眼の疾患も報告されていました。ただ肺のリンパ節腫大、肺の浸潤巣という初発症状で発見される患者は、1960年頃でも非常に稀だったと思います。筆者は1955年頃から、胸部集団検診にも従事していましたが、約15年間にたった一例発見しただけでした。肺結核症蔓延時代であり、発見しても誤診された可能性も否定できませんが。欧米でも結核が減少してからサ症が増加していました。サ症国際学会からの要請を受け、結核専門医が臨時の疫学調研究班（班長岡治道）を組織して、全国の医系大学病院と131床以上の病院に診断基準をつけて患者実態調査を依頼して患者を探したのです。結果は263例の疑わしい症例が報告され、その内162例がサ症と認定され、その実態を翌年のワシントンの国祭学会で報告しています。—全国で162例の有病者が見つかったのですね。当時の結核患者は確か200万人を超えていましたので、ほとんどないに等しかったのですね。

A：極めて稀であり、数多く診療していた肺結核専門医もほとんど知らなかったのです。それで改めて全国共同研究組織が再編され、毎年のように全国調査が実施されました。1961年の調査での患者数は362例、1962-64年では599例、1968-69年1211例と増加、確かにサ症患者は存在し、臨床疫学像も欧米とあまり変わらないことが分かりました。発症は肺門リンパ節腫大や軽い肺浸潤増で結核症と似ていますが、症状、経過は明らかに異なっていました。

—全国で症例が1000例を超し、病像も異なるので、専門医はかなりの関心を示したのですね。

A：結核が減少し始めていましたし、新しい病にはかなりの関心が集まりました。熱心に全国的共同調査研究が続けられたのもそのあらわれです。わが国では学校、企業、あるいは地域で定期的に胸部 X 線検査を実施していたので、サ症初期病変である肺のリンパ節腫大や浸潤巣を効率的に見つけることができたのも幸運でした。全国的な共同研究が継続されたので、まれな疾患も多数検討でき、短期間に国際的にも評価される多くの成果を上げることができたのです。1972年からは、厚生省特定疾患に指定され、治療費が国庫負担となり治療継続

が容易となったので、臨床研究は大きく進展しました。1960年以来約15年間の成果は1979年、サ症研究協議会から741頁の大著となって発刊され、その後の基礎資料となりました、1972年以降は厚生省の難病研究班として毎年分厚い報告書が出ており、研究経過や業績を詳しく知ることができます。

—サ症はどんな臨床疫学像でしたか。

A：わが国の報告書でもかなり明確に記述されていますが、まず、1983年に米国の Bresnitz らがまとめた臨床疫学特性を紹介したいと思います。これは1948年以来の10回にわたる国際サルコイドーシス学会の成果の総括したものです。サ症の定義としては、この病の原因はまだ不明である。病変は多臓器に発生し、病理学的に肉芽種様の所見を示す。若年令で発生するものが多く、大部分は両側性の肺門リンパ節腫大と肺野の浸潤像を示すので、臨床 X 線検査で診断できる。病変の組織像は乾酪化のない上皮細胞性肉芽腫であり、一つ以上の臓器に病変が検出される。患者はサ症病変から精製した抗原、Kveim 皮膚反応に陽性を示し、結核菌のツ反応は陰性である。ツ反応陽性者は陰性化する。異常な免疫反応を示し、hypercalcemia がある。臨床経過は初発時の病態で決まるが、皮膚の結節性紅斑を伴う急性発症型は自然消褪してゆきその後の進展はない。一部の悪性型は漸次悪化し、病変は線維化する。眼や皮膚にも同じ肉芽腫病変が多く発見される。ステロイド薬は症状軽快に有効のようにみえたが、結果としては効果がないと判断された。つまり使用の必要はないということである。

—初発患者の症状はいかがですか。

A：大部分の発症患者にほとんど症状はなく、あっても軽い。臨床徴候は、90%の患者は胸部所見を持つが、その程度は1. 全く無症状のもの、2. 無自覚で集団検診で発見、3. 発熱、体重減少、疲労感。咳、痰、呼吸困難、喘鳴、せき込みなどの症状を持つもの、4. 胸部以外、肝臓、皮膚、心筋、中枢神経系、眼病変を持つ者の4型に分けると、大部分は0、1型である。サ症の確診は縦隔リンパ節、肺、肝などの生検によっている。経過については、初発患者の大部分は6から24か月の間に症候は消褪し、その後の再発はない。Kveim 反応の陽性率は20から100%である。この反応は Crohn 病でも38から74%陽性に出るので注意が必要である。肺病変の診断にはガリウム67のスキャン、血清アンジオテンシン交換酵素検査などがある。気管支洗浄液の細胞成分の検査は有用である。ツ反応の陰性化、T細胞の異常などの免疫異常所見も特徴である。致死率は低く、患者の5年生存率は90%以上で、一般人の97%と比較して差はない。慢性化した患者の肺病変は再発を繰り返し、進行する。同時に心筋や脳膜など

肺外臓器にもサ症病変が併発し、全身病となるとしています。

— 早期に病変が消褪しない患者だけが全身病になるのですね。

A：ごく一部の患者は慢性化し、全身に広がるのです。したがって断面調査で見つかった患者、いわゆる有病者は、初発、亜急性、慢性期などいろいろのステージの混合です。それで調査ごとに多少数値は変わります。初発患者の症状は軽く、数ヶ月から2年以内に自然消褪するので、継続受診しなくなるのです。患者を登録し、中断患者も時々来診させて、経過を調査する必要がありました。わが国では医療費が負担されるようになり、長期観察は極めて好都合でした。

— 経済面の保証を考慮した厚生省の治療研究はしばらしい企画でしたね。

A：高く評価できます。健康保険と2重支払いになるので、患者数の少ない特定の疾患に限っていますが、サ症は患者数が少ないと推定されたのが幸運でした。

— さて、病因と関連する疫学的特性はいかがでしたか。

A：初期の段階では発生頻度の人種差と地域差が目撃されました。欧米の白人ではおおむね10万対3から8ですが、緯度の高い寒冷地では27から69と有意に高くなっていました。米国では黒人が81.8と際立って高く、地域差はあっても緯度差はそれほどでもなく、大西洋側に高い地域が観察されました。田舎は都市に比べ高率なのも特徴でした。日本では10万対1以下で極めて低いのですが、緯度の高い地域ではやはり高率でした。アジア各国はおしなべて低率であり、一部のアフリカの国々は欧州と似た頻度で、オセアニアは白人並みの10-16でした。こうした結果は環境要因の大きな関与を示唆するので、予防に期待を抱かせました。もっとも定期的に胸部X線診断をしている大集団の調査は多くないので、頻度の比較は慎重でなければなりません。米国では軍隊や特殊な地域集団で胸部X線検診に基づいた結果がありますが、発生頻度は10万対10でありあまり変わりはなく、大西洋側に頻度は高かったのです。サ症患者群の死亡率は低すぎるのですが、それでも国別比較をしますと、欧米で10万対1以下、米国黒人では10万対4と高く、日本は低く0.1以下でした。患者の男女比は女子が多く、欧米で3対1であるが、わが国でも女子は多少多い傾向でした。

— 女性が多いのですね。発生年齢はいかがですか。

A：16歳以下の年少者は稀です。20歳代後半に発病者のピークがある国が多く、その後は減少します。大部分は治癒し、慢性化した患者も死亡率は低いのです。しかし高齢者では高い傾向があります。なお、近年、小児のサ症が稀に報告されていますが、遺伝病に分類されていることを指摘しておきます。

— さて、病因研究はどのように展開していたのですか。

A：サ症は初めから感染症が強く疑われ、欧州では結核菌感染説が長く主流でした。結核の減少とともに増加し、病態、経過が類似していたからです。しかし病巣から結核菌は一度も検出されず、ツ反応は陰性化しており、証拠は出ていません。結核菌マクロファージも検討され、非結核性抗酸菌も注目されましたが、因果関係は認められず、真菌、マイコプラズマ、ウイルスなども、すべて関係はなかったのです。なお、アクネ菌はBresnitzの総説にも引用されていますが、関連は乏しい区分に入れられています。

地域差関連要因としては、土壌、植物（松の木、花粉など）、森林、農業家畜、ペット、井水飲用、薪暖房などが検討されましたが、因果関係は確認されていません。米国での大西洋側の高率地域でも特別な要因は指摘されていません。職業との関連でベリリウム暴露によりサ症類似の病変ができるが、検討の結果、サ症との関連は否定されました。

一わが国での調査はいかがでしたか。

A：結果は欧米の調査とよく似ております。細田らは約20年間の研究をまとめ以下のように述べて居ます。結核菌感染については、わが国でも病巣から結核菌は全く分離できず、ツ反応は陰性化しており、原因とは考えにくい。長年にわたり細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルスなどの分離、培養を繰り返したが、何も分離できなかった。欧米で指摘された環境要因のうち、寒冷地の東北地方や北海道の患者発生は高率で地域差を認めたが、生活環境の植物、花粉、森林、農業・家畜、ペット飼育などとの関連はなく、職業歴、既往歴、現病歴、喫煙・飲酒を含む生活習慣などとの関連も認めなかったとしている。

一それまでに疑われた発生要因とは何の関連もなかったのですね。

A：そうした結果にもかかわらず、わが国の歴代のサ症研究班長は肉芽腫病変から感染症との関係を疑い続け、長年、各種病原体の分離、培養を続けていました。1970年代になり、嫌気性培養法を導入すると、アクネ菌だけが特異的に分離・培養できました。中心となった阿部らの発表を見ると、すでに1974年から77年にかけて、40例のサ症患者リンパ節から28例（70%）にアクネ菌だけを分離・培養をしており、一方、結核菌など他の病原体は何も検出できなかったのです。ただ対照（非サ症病変）からも28.5%にアクネ菌が分離培養されており、コンタミネーションが問題でした。その後、阿部らは全国の施設から集めたサ症リンパ節組織について検討すると、アクネ菌の分離・培養率は77.5%と高かったが、対照からも24.6%に検出されていた。別の対照である各種非サ症肺疾患の組織からもアクネ菌は約15%検出されている。検出率は常にサ症で統計的に有意に高率でした。血清学的に抗体価の比較をしても、サ症は非サ症に比べ有

意に高い値を示し、またサ症リンパ節病変の大きさとアクネ菌分離率は高い相関があった。分離したアクネ菌を動物に摂取すると感染は確認できたが、短期間で病巣は消褪しており、強い病原性は確認できなかった。宿主要因検討のため、無菌マウスで実験すると、接種菌の生存期間はやや長くなっており、また放射線照射を受け抵抗力の落ちたマウスでは、接種菌の生残率は22週でも菌を病変から回収できたという。宿主の条件次第で、感染がより長く継続する可能性を示唆している。このように、かなりの証拠が集積されていたが、証拠はまだ十分でないと判断されていました。

—コッホの3原則はほぼ満たしていたのですがね。新しい学説だけに慎重でしたね。

A：それで、特別な宿主要因が介在していると推定し、宿主要因の研究が多くの施設で研究され始めました。

—アクネ菌自体についての研究はどうでしたか。

A：当時はあまり研究されていなかったのです。にきびとの関係についても研究は未熟でした。アクネ菌は健康人の皮膚表面1平方センチあたり1万個存在しており、皮膚の垢とともに常時外部へ放出される。したがって生活環境では常に検出される。この菌は腸管内にも常在し、眼の粘膜、外耳道にも常在している。当時はアクネ菌の毒性は低く、どの場所から分離しても菌の毒性は同じという結果であったことは前に述べました。

—疫学者はどう考えていたのですか。また欧米ではどんな評価だったのですか。

A：筆者らも1972年から厚生省特定疾患調査研究班員として疫学研究を1990年前後まで取り組んでいましたが、環境要因研究はすべて因果関係に直接迫る結果は出ていませんでした、アクネ菌の検出は注目していましたが、この結論に反対するデータもありませんでした。また当時の状況から疫学的にアクネ菌との関連を研究する段階にはなっていませんでした。

—アクネ菌はどのようにして病因と確証されたのですか。

A：因果関係を保留されたアクネ菌について、厚生省難病研究研究者は引き続き強い関心を持ち、その検証法を考えていました。1999年、江石らは新しい定量系のPCR (polymerase chain reaction) 微量DNA検出法を用いて、サ症病巣のアクネ菌DNAを調べようとしていました。まずサ症リンパ節の懸濁液から2種類の単クローン抗体、PAB抗体とTIG抗体を作成しました。PAB抗体は菌体細胞膜から細胞壁を貫いて分布するリポタイコ酸(糖脂質抗原)を認識し、またTIG抗体は細胞質内に多量に存在するリボゾーム結合性シャペロンたんぱ

くトリガーファクターをとらえるものです。これら抗体は結核菌など他の細菌には全く反応しない特異性を確かめました。つまり、これらの抗体に反応すればアクネ菌、その関連物質ということになります。実施してみると、サ症リンパ節病変は見事なに染まりました（陽性反応）。肉芽腫に見られる抗酸性大型紡錘形小体は、小体外周を取り巻くように抗体陽性に染まり、小体内部の細胞内リボゾームは TIG 抗体により点状に染まりました。大型紡錘体とされてきたものはアクネ菌そのものでしたが、菌はその細胞壁構造を欠失し、いわゆる L 型細胞でした。これは電顕像からも確かめられました。病変部マクロファージ内に充満する小型円形小体は PAB 抗体陽性であり、大型紡錘形小体からは芽が出るように見える小さな肉芽腫が観察され、これは分裂増殖した L 型細菌でした。サ症病変部のリンパ節や血管の内皮細胞にも小型円形小体があり、リンパ行性、または血行性に拡散したサ症病変でした。PAB 抗体による免疫染色を利用すればアクネ菌は 74-100% 陽性に検出されます。なお未熟な肉芽腫では陽性率が高く、壊死巣を持つような肉芽腫では陽性率は低くなっています。PAB 抗体はいわゆるサルコイド反応部位では陽性にならなかった。皮膚サルコイドーシスでは PAB 抗体陽性率は 83% であった。脳血管やブドウ膜、心筋でみられる肉芽腫でも PAB 抗体で陽性に染まり、アクネ菌の存在が確認された。つまり 2 種の抗体によりアクネ菌による肉芽腫か否かを鑑別できたわけである。この方法により、サ症病変進展状況を判断する基礎になったのです。アクネ菌増殖と関連する特異的な免疫反応の実態解明にも役立つわけです。TIG 抗原を用いればアレルギーを実験的に誘導でき、高率に肉芽腫ができる。マウスの実験では、アクネ菌治療薬であるアジスロイシンを、またウサギではミノマイシンを事前投与すると肉芽腫形成を阻害できることも証明されていたのです。予防の道も開かれたのです。

一肉芽腫自身がアクネ菌体で一杯だったのですね。アクネ菌が L 型細胞になっていたことは、肉芽腫内ではアクネ菌はダメージを受けていたと考えられますね。また初期の定義ではなしとされた乾酪壊死も見つかっていますね。これは宿主の抵抗性を示唆すると思います。

A：肉芽腫内の劣悪に見える条件下でも、アクネ菌は機をみて生き返り、増殖してり、その生存力の強さを見せているのです。

さて、江石らはサ症感染発症機序を以下のように説明しています。アクネ菌は経気道的に外部から侵入、肺、リンパ節などで不顕性感染をおこす。引き続いて発症するのではなく潜伏感染の形で存在を続ける。そして宿主や環境に何かの変化、抵抗力の低下が起こると、それをきっかけに菌は活性化し、増殖

を始める。その大部分は肉芽腫が形成されると増殖は停止する。これを繰り返しながら、病変は進展し、周辺だけでなくリンパ行性、血行性に遠隔組織に広がる。アクネ菌増殖に伴い過度の Th 1 型免疫反応が起こり、病変はさらに拡大する。

—アクネ菌が増殖し始めると、その拡散を予防するために各種細胞が取り巻き、肉芽腫が形成され、肉芽種に包含されなかったアクネ菌はその部位で潜伏感染を続け、次の増殖時期を待つというわけですね

A：そうです。こうした進展様式は結核症に似ているが、相違点はアクネ菌の毒性は低く、組織破壊性はつよくない。ただ、菌活性化の誘因はアクネ菌に多く、活性化の閾値も低いので、再燃頻度は高いという特徴がある。人から人への伝染性はサ症には認めがたい。結核の初感染とは異なり、サ症の症状は軽いのです。そのうちに初感染巣の大部分は自然に消褪するのです。アクネ菌活性化と関連する要因は、疲労、ストレス、生活習慣など数が多いが、軽いストレスに反応して活性化するのです。それだけに活性化の閾値が低く。頻度は高くなります。ただ進展・悪化は結核症より宿主の感受性に依存するので、個人差がよい大きい。なお、アクネ菌の潜伏感染は一般人口の30-50%と推定されるので、リスクを持つ人はかなり多いのですが、発病率は極めて低い。結核菌の感染率は人口の約30%であり、初感染後に約10%が発病し、その約10%が慢性病に進展、予後も悪い。現在は抗結核薬の治療で脅威は激減していますが。

—さて、アクネ菌病因説はすぐ世界中に認められましたか。

A：江石らは Lancet など英文誌に発表しましたが、欧米での反応は鈍かったようです。まだ結核菌や非結核性抗酸菌原因説が否定されずに残っていました。それで、1980年の国際学会の機会に、日本から国際比較研究を提案したのです。国際比較の方法は、サ症、肺結核、非サ症患者のそれぞれのリンパ節生検材料を各国から一か所に集め、同一の方法で検査するのです。アクネ菌と同種の *P. granulorum* (肉芽腫菌) がサ症と関連しているので、2種の抗体で検査する。結核菌、非結核性抗酸菌などはそれぞれ菌抗体 (PAB、PIG 抗体) を作り、提供された各種病巣の DNA の分布を分析、比較するというのです。参加はイタリア、ドイツ、英国と日本の東京、熊本の5施設でした。

結果はサ症病変組織からは、アクネ菌ゲノムが80-100%に陽性として検出され、肉芽腫菌ゲノムは35-80%でした。結核菌や非結核性抗酸菌症の DNA はサ症ではほとんど検出されていない。アクネ菌と肉芽腫菌を合計した検出頻度は、施設差、国差はなかったのです。ただ、イタリア、ドイツでは肉芽腫菌の割合がやや高く、東京、英国ではアクネ菌が優位、熊本は同率であっ

た。なお、結核菌、非結核性抗酸菌の抗体陽性は日本のサ症では一例も検出されていないが、欧州のサ症では10%以下であるが陽性であった。しかし、その検出 DNA 量は少量であった。対照とした結核患者からの生検組織では、結核菌 DNA 検出率は65から100%に検出、その DNA 量は多かったが、サ症でのアクネ菌 DNA 量とほぼ同じであった。日本の結核患者組織では、アクネ菌 DNA 陽性は7-8%であったが、欧州の材料では20-33%と高かった。肉芽腫菌 DNA 陽性率は、英国では33%、イタリアは12%、熊本は7%、東京とドイツは0%であった。その他非サ症症例の生検組織では、結核菌 DNA 検出率は1%以下であった。非サ症でのアクネ菌陽性率は7から66%で、肉芽腫菌は0から27%であり、ばらつきがあった。別に行われた米国人サ症リンパ節生検材料では、アクネ菌類の DNA が全例に陽性であった、なお、新しいサ症病変では DNA 検出量が多く、壊死巣を持つ組織では DNA 量が少なく、検査資料により検出率に差が出ると判断された。欧米資料ではアクネ菌と結核菌の混合感染があったことも考えられている。

こうした発表をうけてアクネ菌類 (*Propionebacterium*) 原因説が世界中で注目されるようになり、多くの追試がなされ、同様の結果を観測されたので、アクネ菌説が重視されるようになったのです。

一さて、アクネ菌自体の研究はその後どうなっていますか。

A：前世紀末から新しい手法で急激に発展しました。アクネ菌の名称は、はじめは *Bacillus acnes* と呼ばれ、*Corynebacterium acnes* となり、*Propionebacterium acnes* と変わり、現在は *Cutibacterium* となっています。これは研究の進歩を示唆しています。従来この菌は Adjuvant 作用が強く、添えを利用してがん治療に用いられていましたが、その機能の背景も分かってきました。アクネ菌は血清学的な分析で I、II、III に分類されていましたが、系統発生的分析により IA1、IA2、IB、IC に分類され、最近では proteome 解析により20種類の proteins が検出され、それにより A、B、C、D の4型に分けられています。Proteins の分布は菌型で異なります。菌の機能は予想以上に多く、代謝や遺伝情報転写、抗酸化活性、ribosome としての遺伝情報、また methylmehonyl - CoA、epimerase は propionic acid などの短鎖脂肪酸を産生する機能がある。CAMP (Chriatie-Atkins - Munch-Peterson) factor をもち、溶血などに関連する、動物を致死される毒力がある。つまりかなりの生物機能、病原性をもっていたのです。病原性のうち、宿主の細胞表面に癒着する能力が病変成立や進展に大きく関係していたのです。

一アクネ菌の毒力は弱かったのですね。

A：弱毒であることは間違いないのですが、菌型により毒性が異なること、上記のように強毒菌とは異なる特徴を持っていたことです。最近、サ症以外にかなり多くの病の原因となっていたことが次々とわかり、アクネ菌をめぐる研究が進展しています。

—サ症以外にどんな疾病の原因になったのですか。

A：過去にも散発していたようですが、特に今世紀に入り、人工関節や心弁膜手術後に発生していた膿瘍の原因がアクネ菌とわかったのです。大きな外科手術と関係しているだけに臨床医により大きく取り上げられました。それ以外の疾病との関連も分かってきました。Perryらは2011年に「皮膚以外のアクネ菌感染」と題した総説で詳細に報告しています。まず、脳脊髄液シャントでの感染原因の9%はアクネ菌であり、ブドウ球菌に匹敵する頻度である。手術後かなりの期間を経て発生する脳膜炎、硬膜下、硬膜外の膿瘍の原因もアクネ菌であり、眼窩手術後の膿瘍、角膜炎、コンタクトレンズによる炎症、歯科での歯根手術、インレーの後の膿瘍もアクネ菌が検出され、そして、心臓弁膜、ペースメーカー術後の炎症、整形外科での術後脊椎椎間版炎、脊髄炎。とくに人工器具（補綴）挿入後の膿瘍、外傷後の致命的な肉芽腫などもアクネ菌原因とわかりました。SAPHO といって、滑膜炎（S）、皮膚狼瘡（A）、膿疱症（P）、骨化過剰症（H）、骨炎（O）症候群が注目されていますが、これもアクネ菌との密接な関連が明らかになったのです。さらに、特殊な例としては、動脈硬化症や原発性胆道硬化症からもアクネ菌による肉芽腫が見つかっています。前立腺炎の組織からかなり高率にアクネ菌が分離され、ここから分離されたアクネ菌の病原性は強く、この慢性炎症が続けば発癌につながるといっています。

—非常に多くの疾患の原因になっており驚きです。

A：アクネ菌お研究が進み、嫌気性培養が普及したので発見が増加したのです。2週間以上の長期培養がなされるようになり、アクネ菌の分離・培養が高率になったことが基礎にあります。そしてアクネ菌は、宿主の組織細胞や人工補填物の表面に取りつくと、粘着物質を分泌してバイオフィーム（微生物膜）を作り、それを足掛かりに菌が増殖することが分かってきました。発育はゆっくりで、宿主にはあまり気づかれぬうちに橋頭堡を作るのです。休み休み増殖するので宿主の認識が遅れるのです。菌は増殖しながら hydrogenases、lipases、esterases、proteases、CAMP factors、adhesion factors など20種類もの病原物質を適宜分泌し、宿主の抵抗力を弱めながら、増殖を続けるのです。アクネ菌は嫌気性下で8月以上生存できるほど生存力は強く、また肺胞マクロファージ内でも生存できるのです。そして、サ症のように、取りついた組織で休み休み

ゆっくり増殖し、機を見て隣接部位や遠隔部位へ転移、全身どこの臓器にも病巣ができるわけです。

—弱毒菌ですが、大きな潜在能力を持っていたのですね。

A：健康者の皮膚に常在する菌と悪性病変から分離された菌では、細胞機能、毒性が異なることも明らかになりました。顔の「悪性のにきび」から検出された菌は毒力が皮膚常在菌より強かったのです。昔は全く分かりませんでした。新し細菌分析法による研究をまとめた Dekio らの報告によれば、アクネ菌は多くの亜型を持ち、亜型ごとに機能、病原性が異なる。毒性が強い型は細胞に粘着、バイオフィームを作る能力が大きい。悪性の病巣からの菌はバイオフィームを作るが、正常の皮膚からの菌は極めて弱いというのです。つまり強い毒力を持った菌があり、それが病変と関係していたのです。

—バイオフィームを作ってそれを足掛かりに増殖するのは驚きですね。

A：このバイオフィームは抗菌薬にも抵抗性があるといます。一度粘着したら生存環境が悪くても、じっと潜在できる。また他の特性もそれぞれに菌が有利なるよう機能しますが、それを許す宿主要因があるのです。それを解明しないと問題の解決にはならないのです。アクネ菌の役割は分かりましたが、すべての臨床疫学的知見の説明はさらなる研究を要するのです。最近の文献ではサ症について遺伝子関連の研究や免疫異常についての研究が目につきます。そうした論文の一部を巻末の文献覧に載せましたが、多面的な研究を続けないと、疾病の全貌は把握できないのです。地域差の原因も分かっていませんし、人種差の理由もまだ明確ではありません。サ症以外のアクネ菌関連疾患も、同様にこうした広い領域の研究が進まなければ、適切な対応策はできないと思います。—弱毒菌感染でも、難しい課題が多いのですね。こうした弱毒菌感染は今後増えるでしょうか。

A：すでに散発的ですが、患者発生の報告がみられます。たとえば腸管出血性大腸菌感染症、レジオネラ症、侵襲性肺炎球菌感染症なども毒力が変化した菌になります。高齢人口の急増で、抵抗性が低下した宿主が増えていることも背景にあります。病弱な子供が生残する率も高く、それも考慮せねばなりません。慎重に臨床病態を観察して早く診断する必要もあります。

正常な人間は、100兆という無数に近い微生物集団と共生していることも忘れてはなりません。普段はお互いに助け合って生きていますが、宿主の抵抗性が低下すると、病原性を持つ微生物があらわれ、病を引き起こすのです。内部の問題だけに、発見が遅れ、難治となります。抗菌、抗ウイルス薬ができてても容易に耐性を獲得します。これも問題です。したがって今後は過去の感染症だ

けではなく、サ症の様な特殊な疾患の研究を教訓としながら対応を勧めねばなりません。ここに取り上げた頻度は低く、死亡率の低い、あまり社会的に問題のなかったサ症が、今後の医学・医療研究をかなり大きく転換させる機会になるかと思えます。そして、いつの時代も感染症は大きな問題であることを忘れてはならないと思えます。

謝辞

文献収集にご協力いただいた名古屋大学医学部予防医学きょうしつ渡辺優子氏に感謝申し上げます。

参考文献が非常に多いので代表的なもののみ挙げました。

サ症臨床・疫学・病理研究一般

日本サルコイドーシス研究協議会（三上理一郎ほか）編：サルコイドーシス 1979 東京大学出版会

上田 泰他編：難病必携 1977 第一出版

Hosoda Y, Hiraga Y, Furuiye M et al : Epidemiology of sarcoidosis in Japan In : Iwai K, Hosoda Y eds Proceedings of the Sixth International Conference on Sarcoidosis, Baltimore, University Park Press 1972 p. 297-302

Hiraga Y, Hosoda Y, Okada M : Epidemiology of sarcoidosis in a Japanese working group— a ten-year study ibid p. 303-306

Hosoda Y, Hiraga Y, Okada M et al : A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa : analytic epidemiology Ann NY Acad Sci 1976 : 278 : 355-367

Abe C, Iwai K, Mikamai R, Hosoda Y : Frequent isolation of Propionebacterium acnes from sarcoidosis lymphnodes Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 1984 256 : 541-547

Ito Y, Toyama J, Marikawa S et al : The production of granulomas in animals and men by a propionebacterium suspension and yersina In Williams WJ, Davies BH eds. Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases, Cardiff, Alpha Omega Publishing Ltd 1980 p. 121-132

細田裕、青木國雄編：サルコイドーシスの臨床疫学 病因へのアプローチ 疫学調査研究班ワークショップ 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班（班長青木國雄）1987

Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, Aoki K : Epidemiological study on

- sarcoidosis in Japan Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features *Sarcoidosis* 1989 6, 138-146
- Familial association in Sarcoidosis A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association *Tubercle* 1973 54 : 87-98
- Blau EB : Familial granulomatous arthritis, iritis and rash *J Pediatr* 1985 107 : 689-693
- 中野 倫代、神戸 直智 Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス研究の現況と展望 *日本臨床* 2013-4 71 : 737-741
- Breznitz EA, Strom BL : Epidemiology of sarcoidosis Nathanson N et al eds : *Epidemiologic Reviews* No. 5, 124-156, 1983 Johns Hopkins Univ., Baltimore USA
- Jonth AC, Silverira L, Fingerlin TE et al : TGF β 1 Variants in chronic Beryllium Disease and Sarcoidosis *J Immunol* 2007 179 : 4255-4262
- アクネ菌 起炎菌説
- Ishige I, Usui Y, Takemura T et al : Quantitative PCR of mycobacterial and propionebacterial DNA in lymphnodes of Japanese patients with sarcoidosis *Lancet* 1999 354 : 120-123
- Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T : Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody of recombinant protein from Propionebacterium acnes DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis *Vasc Diffuse Lung Dis* 2000, 17 : 256-265
- Eishi Y, Suga M, Ishige I et al : Quantitative analysis of mycobacterial and propionebacterial DNA in lymphnodes from Japanese and European patients with sarcoidosis *J Clin. Microbiol.* 2002, 40 198-204
- Minami J, Eishi Y, Ishige Y et al : Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of Propionebacterium acnes *J Med Dent Sci* 2003 ; 50 245-274
- Ishige T, Eishi, Takemura T et al : Propionebacterium acnes as the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 20005 ; 22 : 33
- Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y et al : Indigenous pulmonary Propionebacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 631

- Negi M, Takemura T, Guzman J et al : Localisation of Propionebacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium Modern Pathology 2012 ; 25, 1287
- Eishi Y : Propionebacterium acnes as a cause of sarcoidosis. In “Sarcoidosis” Ed. By Eishi Y. Croatia : INTECH ; 2013 p3-34, <http://dx.doi.org/10.5772/55073>
- 江石義信 アレルギー性内因性感染症としてのサルコイドーシスの病因論 呼吸器内科 2013 24 : 261-270
- Ying Zhou, Yang Hu, Huiping Li : Role of propionebacterium acnes in sarcoidosis ; A meta-analysis Sarcoidosis Vascul and Diffuse Lung Dis 2013 : 30, 00-00
- Perry A, Lambert P : Propionebacterium acnes : infection beyond the skin www.expert-reviews.com 10.1586/ErL.11.137 2011, 1149-1156
- Dekio I, Culak R, Fang M et al : Correlation between phylogroups and intracellular proteomes of propionebacterium acnes and differences in the protein expression profiles between anaerobically and aerobically grown cells BioMed Research International vol. 2013 Article ID 15179, 9 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/151797>
- 遺伝子関連研究、免疫異常関連研究
- Rybacki, B A : Genetic epidemiological approaches to the study of lung disease Seminars in Respiratory and Critical Care Med. 224 : 2002-137-149, 2003
- 片岡幹男、中田安成 平松純一 他 : サルコイドーシスの家族発生—本邦家族発生例の文献的考察と遺伝的素因の検討— 日サ会誌 20 : 21-26、2000
- 柳口悦郎 サルコイドーシスの遺伝疫学的研究 呼吸器内科 21 : 550-556、2012
- Bataille V, Lens, Spector TD : The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data J Europ Academy of dermatology and venereology 2012 26 : 1067-1073
- Hofmann S, Franke A, Fischer A et al : Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis Nature Genetics 2008 40 : 1103-1106
- Petursdottir D, Haraldsdottir SO, Bjarnadottir K e et al : Sarcoid arthropathy and the association with the human leukocyte antigen The Iceland

- Sarcoidosis Study Clin. Experim Rheumatology 2013 31 : 1-6
- Werner JL, Escolero SG, Hewlett JT et al : Induction of pulmonary granuloma formation by propionibacterium acnes is required by MyD88 and Nox2
Amer J Respir Cell and Molecular Biol 2017 56 : 121-130
- Schupp JC, Tchaptcher S, Lutzen N et al : Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis — in vivo and in vitro BMC Pulmonary Med. 2015, 15 : 75, p. 1~7
- Yorozu P, Furukawa A, Uchida K et al : Propionibacterium acnes catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients Respiratory Investigation 2015, 53 : 161-165
- Aubin GG, Da Silva GA, Eishi Y et al : Immune discrepancy during in vitro granuloma formation in response to Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes infection Anaerobe 2017, 48 : 172-176
- Werner JL, Escolero SG, Hewlett JT et al : Induction of pulmonary granuloma formation by Propionibacterium acnes is regulated by MyD88 and Nox2
Amer. J Respir Cell and Molecular Biology 2017, 56 : 121-130

(名古屋大学名誉教授、愛知がんセンター名誉総長)