

シンポジウム「サルコイドーシス」

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第二

泉 孝 英

昭和47年度、京都大学結核胸部疾患研究所講演会のシンポジウム課題として、世話人の寺松孝教授により、サルコイドーシスが、採用された最大の理由は、一つの研究所として出来るだけ共通した研究課題を持ちこれを発展させる方向に進めたいという趣旨であった。サルコイドーシスは、現在の時点では、胸部疾患の内、研究所の各部門から最も関心を持たれている疾患の一つであり、加えて最近は、厚生省の特定疾患対策の一つにとりあげられ、社会医学的にも、重要な疾患となって来ている。従来、本研究所の各部門において行われてきたサルコイドーシスの研究状況を持ち寄り、忌憚のない討論を行うことをこのシンポジウムの目的とした。

京大胸部研におけるサルコイドーシス研究

本研究所とサルコイドーシスの因縁は、古く昭和9年迄、さか上る事ができる。本研究所の発足と共に、臨床部門担当教授に就任した岩井正義教授（当時、医学部附属病院理学的診療室助教授）は、「ブック氏多発性良性類狼瘡？の肺所見」（第92回京都皮膚科泌尿器科集談会）として、胸部サルコイドーシスの本邦第一例を報告している。

昭和30年に、本研究所の第一例と申すべき13才の集団検診によって発見された症例が、桃陽学園の杉山茂園長の紹介で、京大小児科を経て、当時の小児特異性部門に入院、精査が行われ、リンパ節、膝部丘疹の皮膚生検によってサルコイドーシスと確定している。第二例は、某紡績

工場の集団検診で、結核予防会京都府支部上田千里博士によって、両側肺門部リンパ節腫脹が指摘された19才の女子工員症例が、当時、免疫学的研究からサルコイドーシス症に関心を持っていた泉によって、サルコイドーシスであるとの疑いをもたれ入院、scalene lymph node biopsy によって、サルコイドーシスと診断された。この頃より、本症が、時折、見出されるようになり、昭和39年3月、小原幸信講師、泉孝英等によって、「Biopsy によって診断の確定したサルコイドーシスの5例」として、京大結核研紀要12巻2号に公表された。その後、泉は、本症の収集研究を、精力的に行ってきたが、昭和42年6月、京都大学結核研究所より、京都大学結核胸部疾患研究所への名称変更、附属病院の新築完成時に当時の長石忠三所長の御理解を得て、ぜんそく外来、せきたん外来、気管支拡張外来と共にサルコイドーシス外来が、開設され、以来、泉が担当し、途中、泉の外国出張中は、森岡茂治、木野稔也（昭42.9～43.8）及び辻周介教授、森岡茂治、佐藤篤彦（昭46.9～47.8）によって担当され、現在（昭48.7）迄に、230例の本症症例が、登録されるに至っている。

今日迄に公表された主な成果を要約すると

1. 結核とサルコイドーシスの免疫学的比較研究；サルコイドーシスが、結核の減少して来た国にのみ多くみられることは、単に、medical attention の問題として片付けられることではなく、サルコイドーシスの結核説は、

世界の趨勢としては、否定され勝ちとは言え、尚、結核とサルコイドーシスの病因論的関連性の検討の必要性として残されている。泉は、主として、免疫血清学的立場から、結核と、サルコイドーシスの比較研究を行い、両者は血清学的に検討した限りでは（血中抗体、免疫グロブリン量等の検討からは）関連性を見出し難いことを、昭和44年7月第44回日本結核病学会シンポジウム「サルコイドーシス」（座長 辻周介教授）において発表した。

2. Kveim 反応に関する国際的協同研究

昭和41年秋、来日した、ロンドン Royal Northern Hospital, D. Geraint James 博士の紹介で、Australia, Melbourne Royal Hospital の T.H. Hurley 博士より、C.S.L. 抗原(Hurley 抗原)の大量の供給を受け、単に、サルコイドーシスの診断のみならず、Kveim 反応の特異性を検討するために、結核を含む各種の呼吸器疾患患者について臨床面では、泉、森岡、木野、佐藤が協力し、病理組織面では、小原が担当して行った。みるべき成果としては、同一患者の脾臓を材料とするにも拘らず、C.S.L. 抗原が、前期抗原(1965年6月製造)、後期抗原(1968年6月製造)によって、特異性が、著しく異なることを立証したことであり、1972年の初め頃より欧米において、C.S.L. 抗原の確実性に対して持たれていた Rumor, 又、1972年9月 Geneva で開かれたヨーロッパ・サルコイドーシス会議における疑問に対して、正確な解答即ち、C.S.L. 抗原は、前期抗原は非常に、特異性の高いものであるが、後期抗原は、何らかの理由で、特異性を失っているということを明示したことである。

72年12月ロンドン Royal Northern Hospital で開かれたサルコイドーシスに関する Symposium に、泉は Stockholm より参加し、この所見を報告した。その前後の消息は、Lancet i: 188, 1972 に詳しい。この後、Dr. Hurley も、本抗原の特異性に関する疑を認め、C.S.L. 抗原の使用は、1972年夏に中止され、72年9月の第6回国際サルコイドーシス会議におい

て、泉が、これらの所見を発表、欧米の研究者の所見と併せて、本問題への終止符がうたれた。

サルコイドーシスの臨床診断面での大きな進歩は、昭和42年より、縦隔洞鏡の技術の導入である。主として、滞独中の体験より得た本法が、人見滋樹助教授、船津武志らによって、本研究所に導入され、サルコイドーシスは、本法による生検では、100% 確実に、診断し得るに至った事は、特記されるべきであろう。サルコイドーシスにおける胸部X線所見と、縦隔洞鏡所見の、対比研究の成果から現在では、特殊例を除き、胸部X線所見から、容易に、サルコイドーシスの診断が、可能となり、特殊例以外は、mediastinoscopy は、行なわれない状況になって来ている。

一方、本研究所におけるサルコイドーシスの基礎的研究に触れると、昭和37年4月、第37回日本結核病学会総会特別講演として、高松英雄教授によって行われた「サルコイドーシス及び結核症の病理」の研究を、挙げる事が出来る。本報告は、U.S.A. の56症例を含む110症例を、研究資料とした成績で、昭和18年、岡治道博士の指導の下、第7陸軍技術研究所における研究開始以来の動物実験の所見をふまえて、サルコイドーシスは、結核の繁殖型だとする報告であった。高松の要旨は、第6回国際サルコイドーシス会議京都シンポジウムにおいても重ねて報告された。一方、安平公夫教授は、古くより結核菌体成分、特に Wax D による組織反応に関する研究を、小原講師と共にやってきたが、昭和44年に、上坂一郎教授らと共同して行った、ノカルディアの病原体に関する研究からノカルディアも、サルコイド結節を形成し得るという報告、サルコイドーシスの病原菌としてのノカルディアの可能性について“Nocardia の病原性”と題して真菌と真菌学10巻4号に公表している。

シンポジウム「サルコイドーシス」

本シンポジウムでは、小原、日置辰一郎（市立京都病院）、宇山昌延（京大医学部眼科）、高松、安平、内藤丈夫（阪大微研）、上坂、大島の順に、討議が、行われたが、主なる課題を追って記すると、

1. サルコイドーシスとは

小原は胸部研におけるサルコイドーシスの増加は、単に、medical attention の問題ではなく、真の患者数の増加であろうと述べたあと現在用いられているサルコイドーシスの定義「原因不明の全身性肉芽腫形成性疾患である。…」とする第2回国際サルコイドーシス会議の報告を、特に、組織所見を中心にして詳述した。サルコイドーシスの大部分の症例は、予後良好であるが、予後不良例で、多いのは眼病変の悪化であることが、宇山によって、詳述され、又、肺門リンパ節腫脹より始まって、その後、肺病変の極度の悪化と、失明を同時に来した症例が、日置によって呈示された。元来、サルコイドーシスは、欧州で、皮膚科の疾患として、見出されたものであるが、本邦症例では皮膚病変は、極めて少ない経験を、地理病理学的な一つの特徴であるとして、山本俊平名誉教授（京都大学皮膚科）によって述べられた。

泉は、これらの臨床所見を総括して、サルコイドーシスは、①特有の組織所見 ②全身性疾患である ③加えてTリンパ球領域における免疫不全があることが、臨床上の特徴であり、動物実験においても、これがサルコイドーシスだと申すには、この三条件を満たさねばならないことを強調した。

2. 動物実験におけるサルコイドーシス

高松は、年来の研究である結核性病巣の組織発生論の概略を述べ、結核性病巣には、浸出性、増殖性、繁殖性の三種類があること、この内の繁殖性病変が、ヒトのサルコイド病変に一致するものであることを強調した。安平は、先述の様に、結核菌体成分を用いた実験病理学的研究、Wax D に肉芽腫形成能があり、多糖体

成分に所謂結核性病変特有の壊死形成能があること、結核菌と *Nocardia* の間には交差反応性があり、結核菌で感作された個体に *Nocardia* が感染した場合、サルコイド病変が形成され得る可能性もあることを報告した。

両者の報告ともに、形態学的に、光学顕微鏡のレベルで、動物の肺に、サルコイド病変を形成した事は、明らかであるが、今後の検討課題としては、電子顕微鏡レベルにおいても、ヒトのサルコイド病変と同じものであるか否かの解明が、期待されようし、加えて、前述の三条件の検討が要請されよう。

サルコイドーシスの病因論に関連して、最近注目を浴びた EB ウイルスに関連して、サルコイドーシスを、バーキットリンパ腫、上咽頭がん、伝染性単核症と並ぶ、第四の EB ウイルス病と理解しうるか否かについて内藤は、サルコイドーシス患者の血清抗体価を、立花暉夫（大阪府立病院）と共同して調査した所見から、関連性を疑うことは、適當ではないとの意見を述べられた。

3. サルコイド組織よりの細菌培養所見

昭和44年の所謂大学紛争で、講座の壁を、打破することが唱和された当時、本研究は、内科第二の泉と細菌血清学の上坂によって協同研究として開始された。上坂は現在迄に、36例のサルコイド病変部を、15ないし20の異った培地で 37°C, 30°C の条件下で、3ヶ月培養を試みたところ、3例から *Nocardia* 様 organism を分離することに成功したと報告した。唯、この *Nocardia* を、直ちにサルコイドーシスと関連づけて考える前に、考慮すべき若干の問題点がある。この内、最も大きな問題は *Nocardia* の検出された症例は全て、ステロイド使用症例であるという事実である。従って、*Nocardia* が本来、サルコイドーシスの病原菌であるが、何らかの原因で、普通は培養では検出され得ないものであるが、ステロイドを使用した為、可能となったものか、ステロイド使用の為、生体に抵抗力の変化を来したため、*Nocardia* が生体に感染したものかを、まず検討すべきだと考

えたい。

また、大島は、この培養された菌のモルモット接種実験を試みた所見を報告した。即ち *Nocardia* 様 organism の、主として静脈内接種で比較的壊死傾向の少ない、肉芽腫病変を得ている。但し、この組織所見は、没出性病変で、サルコイド病変とは全く異なるものであるとする高松の意見もあり、前述の、臨床所見と併せて、*Nocardia* と sarcoidosis を直ちに関連づけることは、現在の時点では、あまりにも問題点が多い。

おわりに

以上が、本シンポジウムの要旨であるが、このように私共の研究所におけるサルコイドーシス研究は、臨床的にも実験的にも、緒についたばかりの状況であり、今後に期待するところばかりであると申さねばならない。

(附記) 本研究所におけるサルコイドーシス研究は、臨床的、或いは実験的研究に加えて疫学的研究が、一つ大きな課題として追加しう

るようになった。サルコイドーシスは、発生率のみならず、臨床症状においても地域差、人種差、民族差の著明な疾患であり、疫学的、地理病理学的研究課題の一つであり、既に、泉によって、USA、北欧、中欧のサルコイドーシスの調査がなされていたが、このたび文部省より海外学術調査として「東南アジア地域におけるサルコイドーシスの疫学的調査」が認められ、昭和48年度は、韓国、マレーシア、シンガポールの三地域について、実施することになった。東南アジア地域は、今、やうやく結核の減少傾向を示しはじめた地域であり、デンマーク、日本等で、指摘されたような結核の減少、サルコイドーシスの増加の事実が、適用されるか否かの調査は、サルコイドーシスの病因論に関連して興味あるところである、前川、寺松、大島、小原、泉のメンバーが7月15日ソウルに到着し、延世大学校医科大学胸部内科、金起鎬教授をチーフとする韓国側との共同調査を開始したことを附記したい。

(48.7.23 ソウルにて)