

●症 例

肉芽腫内に *P. acnes* 菌体成分を認め、肝臓・脾臓病変を伴った
肺野型サルコイドーシス

太田 香織¹⁾ 横山 智央¹⁾ 阿部 哲也¹⁾ 庫川 恵理¹⁾ 朴 辰浩²⁾
泉 美貴³⁾ 江石 義信⁴⁾ 大屋敷一馬¹⁾ 瀬戸口靖弘¹⁾

要旨：症例は35歳，女性。胸部X線上，両肺野に粒状影および腹部CT上，肝臓・脾臓に多発結節影，また血中ACEの上昇を認め，確定診断目的に施行した肺および肝臓の生検病理所見にて，肝臓・脾臓病変を伴った肺野型サルコイドーシスと診断した。近年，サルコイドーシスの病因として議論されている *P. acnes* 菌感染或いは，菌体成分に対するアレルギー反応に注目し，*P. acnes* 特異的な単クローン抗体（PAB抗体）による免疫染色を実施した結果，巨細胞内や類上皮細胞内に陽性所見を認めた。以上の結果より，サルコイドーシスの病因論を考える上で興味ある症例と考え報告した。

キーワード：肺サルコイドーシス，アクネ菌，肝病変，脾病変，PAB抗体

Pulmonary sarcoidosis, *Propionibacterium acnes*, Liver lesion, Splenic lesion,
PAB antibody

緒 言

サルコイドーシス（以下：サ症）はマクロファージ・Tリンパ球の活性化・増殖が引き起こす非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形成を特徴とする原因不明の全身性疾患である¹⁾。サ症リンパ節の過形成リンパ洞に高率多量に出現するHamazaki-Wesenberg (HW)小体に関して，1978年MoscovicはこれがマイコバクテリアのL型菌でありサ症の病因と密接に関係した細胞内封入体であると指摘したが，米国サ症病因追求研究グループの報告では，対照群でも4割程度出現することからその仮説は否定されている²⁾。一方，サ症病変部から培養される微生物が *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) であることや，病変部に多量の *P. acnes* DNAが検出されることから，HW小体が *P. acnes* 由来である可能性が指摘されている^{3)~5)}。

今回我々は肺野の粒状影精査中に肝臓・脾臓に多発結節を認め，経気管支肺生検(Transbronchial lung biopsy: TBLB)および肝生検にて診断した肝臓・脾臓病変を伴った肺野型サ症を経験した。さらに，本症例の病理標本にて，*P. acnes* 特異的な単クローン抗体（PAB抗体）

による陽性所見を確認したため報告する。

症 例

患者：35歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴・家族歴：特記すべき事なし。

喫煙歴：なし。

職業歴：教員。

現病歴：1997年頃より咳嗽が出現したが放置。2002年7月，血痰が出現したため近医受診。胸部X線CT上，右中葉・左舌区を中心に多発する粒状影を認め，当科紹介受診。咳嗽と胸部異常陰影の因果関係は明らかではなかったが，無治療にて症状の改善を認め，自己判断にて経過観察となる。2004年7月就職に伴い，再度当院を受診し胸部異常陰影精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長154cm，体重44kg，体温36.7℃，脈拍68/分(整)，血圧102/58mmHg，呼吸15回/分(整)，結膜に黄染・貧血は認めず，呼吸音・心音ともに正常，肝脾腫は認めず，表在リンパ節は触知せず，皮下結節・皮疹（ざ瘡を含む）は認めず，神経学的にも異常所見は認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：末梢血・生化学的検査では異常所見を認めず。血清学的検査においてACEは23.3IU/Lと軽度上昇を認めたが，リゾチームは6.7μg/ml，KL-6は255U/ml，可溶性IL-2レセプターは485U/mlと正常範囲内であった。ツベルクリン反応（ツ反）は

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

¹⁾東京医科大学内科学第1講座

²⁾同 放射線科

³⁾同 病理診断学講座

⁴⁾東京医科歯科大学大学院病因・病理学分野

(受付日平成17年9月28日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral Blood		P	4.0 mg/dl
RBC	4.16 × 10 ⁶ /μl	Fe	112 μg/dl
Hb	12.7 g/dl	TIBC	462 μg/dl
Ht	37.1%	Ferritin	49 ng/ml
MCV	89.2 fl	Serological data	
MCH	30.5 pg	ACE	23.3 U/L
MCHC	34.2%	KL-6	255 U/ml
WBC	6,200/μl	CRP	< 0.3 mg/dl
stab	1.0%	IgG	1,482 mg/dl
seg	70.0%	IgA	317 mg/dl
eosin	7.0%	IgM	144 mg/dl
baso	0.0%	IgE	35 IU/ml
mono	3.0%	Lysozyme	6.7 μg/ml
lymph	19.0%	sIL-2R	485 U/ml
Platelets	1.73 × 10 ⁵ /μl	ANA	(-)
ESR	32 mm/hr	RF	(-)
Biochemistry		RAPA	≤ 10.0
TP	8.3 g/dl	Urine	
Alb	64.1%	Color	yellow
α1	2.4%	pH	5.5
α2	7.6%	Protein	(-)
β	9.7%	Glucose	(-)
γ	16.2%	Occult blood	(-)
T-Bil	0.40 mg/dl	Pulmonary function testing	
GOT	17 U/L	VC	3.21 L
GPT	15 U/L	%VC	114.2%
γ-GTP	71 U/L	FEV1.0	2.68 L
LDH	369 U/L	FEV1.0%	83.75%
LDH1	23.7%	DLco	14.8 ml/min/mmHg
LDH2	27.9%	%DLco	84.5%
LDH3	23.8%	BALF	
LDH4	12.2%	Recovery rate	100/150 ml
LDH5	12.4%	Total cell concentration	1.20 × 10 ⁵ cells/ml
ALP	208 U/L	macrophages	91.8%
T-cho	171 mg/dl	lymphocytes	8.0%
HDL-cho	57 mg/dl	neutrophils	0.0%
TG	65 mg/dl	eosinophils	0.2%
BUN	11.2 mg/dl	lymphocytes subsets	
Cr	0.40 mg/dl	CD4	43.8%
UA	4.6 mg/dl	CD8	20.3%
Glu	106 mg/dl	CD4/CD8	2.1
Na	144 mEq/L		
K	4.1 mEq/L		
Cl	106 mEq/L		
Ca	9.7 mg/dl		

陰性であり、呼吸機能検査では%VC 114.2%、FEV_{1.0}% 83.75%、%DL_{co} 84.5%と異常所見を認めなかった。また、心電図及び心臓超音波検査で明らかな異常所見を認めなかった。

入院時胸部X線CT所見 (Fig. 1, 2) : 右中葉・左舌区を中心に葉間を越えた粒状影が散在していた。軽度腫大した縦隔リンパ節が複数認められるものの、肺門リンパ節など有意な腫大は認めなかった。2002年に施行し

た胸部画像検査と比べ、明らかな変化を認めなかった。

入院後経過 : 入院後、胸部画像所見およびACEが軽度上昇しツ反陰性であったことより、サ症を疑い、眼病変について精査したが明らかな異常を認めなかった。気管支鏡検査では、内腔は軽度毛細血管怒張を認め、右B4より気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage : BAL) を施行。総細胞数は1.2 × 10⁵ cells/ml、またリンパ球は8%とリンパ球の増加は乏しかったが、CD4⁺/CD8⁺比は2.1



Fig. 1 Chest X-ray

Chest X-ray on admission showing multiple small nodules in both lung fields.

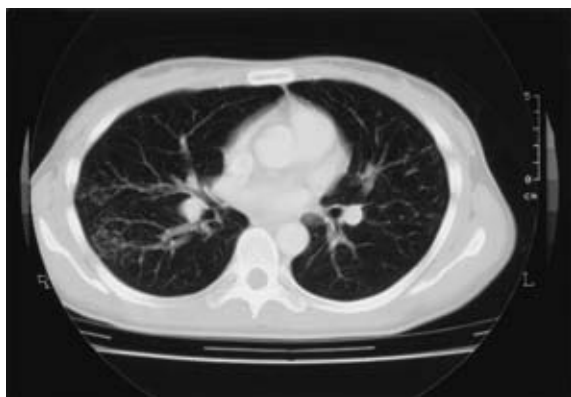


Fig. 2 Chest CT

Chest CT scans on admission showing nodular opacities in the right middle and lower lung fields. Bilateral hilar lymphadenopathy was not observed.

と軽度上昇していた (Table 1). 一般菌・抗酸菌培養ともに陰性であり, 細胞診でも悪性所見を示唆する所見は認めなかった. 同部位より施行した TBLB では多核巨細胞の目立つ非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫を認め, さらに多核巨細胞の細胞質内にアステロイド小体 (asteroid body) が確認された (Fig. 3). また腹部エコー・CT 所見上, 肝臓・脾臓に大小不同の多発結節を認め, 一部地図上を呈していた (Fig. 4A・B). 結核・悪性リンパ腫を否定する目的にて肝生検を施行し, 境界明瞭な類上皮細胞と多核巨細胞からなる非乾酪性肉芽腫の形成が認められた (Fig. 5). Ga シンチでは, 左右肺門部に明らかな集積はなく, 右中下肺野に淡い集積がびまん性に認められた. 腫大した肝臓には軽度集積の上昇があったが,

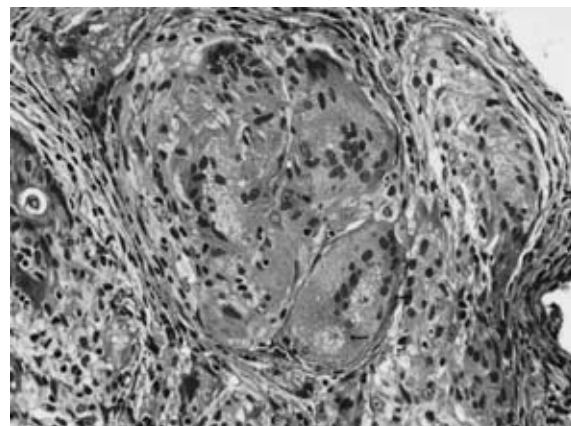


Fig. 3 Histopathological findings of transbronchial lung biopsy.

Noncaseating epithelioid cell granulomas with giant cells and an asteroid body (arrow) were observed in bronchial lamina propria mucosae (H-E stain $\times 400$).

脾臓には異常集積は認めなかった.

以上より, 肺及び肝臓・脾臓に病変を伴ったサ症と診断 (サ症の病期分類 III 期). サ症治療ガイドライン策定委員会のサ症治療に関する見解より, 本症例においては治療適応がなく, 外来にて経過観察となった⁶⁾.

さらに本症例の *P. acnes* 菌との関連性を調べるために, TBLB および肝生検の病理標本を用いて免疫組織学的に *P. acnes* の存在を検討した. PAB 抗体を用いて, DAB 発色による酵素抗体法を行ったところ, TBLB では巨細胞内と肺胞上皮に, また肝臓では類上皮細胞内に点状の陽性所見を得た (Fig. 6A・B).

考 察

本症例における胸部 CT 所見は気管支血管束に沿った粒状影を呈してサ症と合致しており, 腹部 CT 所見においても, 肝臓・脾臓内に多発結節を認め, 脾臓の結節が肝臓と比べ大きく, サ症として矛盾しない所見であったが, 悪性リンパ腫や結核においても肝脾腫を伴った多発結節性病変を呈することもあるため, 肝生検による鑑別を要した. サ症の腹腔内病変は 5~15% の症例で見られ, 腹部 CT 所見は, 腹部リンパ節の腫大が 41%, 脾腫が 33%, 肝腫大が 4%, 低吸収域の局所性病変は 14% (10% 単発性病変 4% 多発性病変) である⁷⁻⁹⁾. 腹部画像診断によりサ症の局所性病変が肝臓のみに見られるものは 20%, 脾臓のみのものは 35% であり, 肝臓・脾臓の両方に見られるものは 45% である¹⁰⁾.

サ症による肝病変と胸部 X 線の病期分類との比較では, 0 期が 6.85%, I 期が 52.1%, II 期が 31.1%, III 期が 10% であり, III 期病変と肝病変の合併は比較的少な

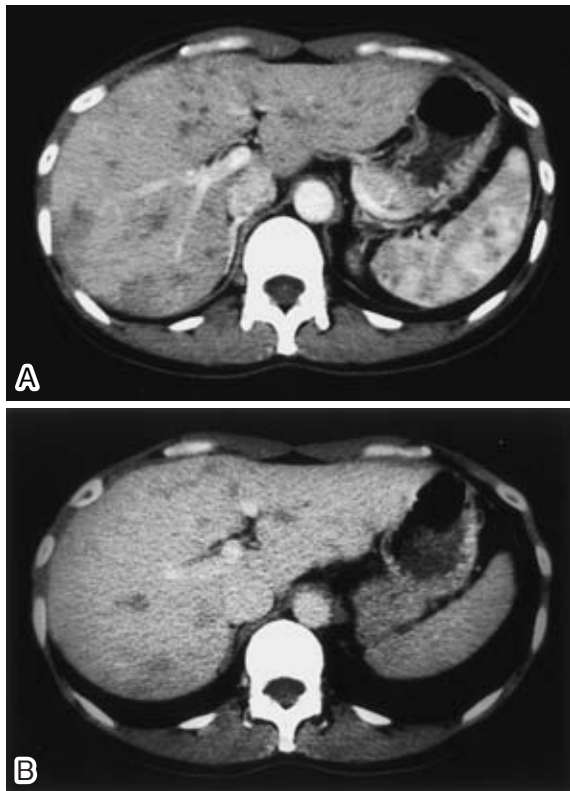


Fig. 4 Abdominal CT revealing some nodules on the liver and the spleen representing map-like appearance with hepatosplenomegaly. (A) Early arterial phase image of abdominal enhanced CT scan on admission. (B) Delayed phase image of abdominal enhanced CT scan on admission.

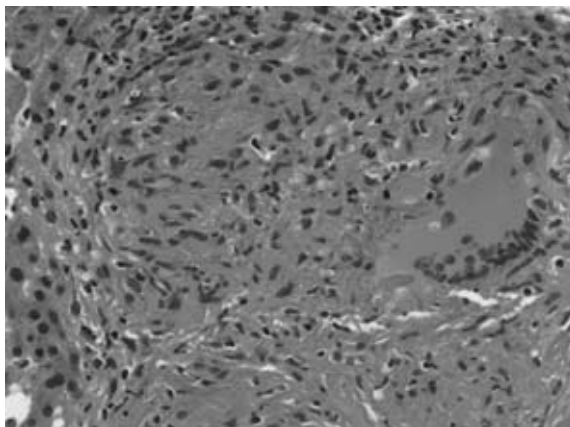


Fig. 5 Histopathological findings of liver biopsy. Noncaseating epithelioid cell granulomas with giant cells were observed in the liver tissue (H-E stain $\times 400$).

く、これらの間には相関を認めなかった¹¹⁾。また本症例のGaシンチで、脾臓に明らかな異常集積を認めなかったが、脾臓が正常集積の部分に覆われたため、判別が困

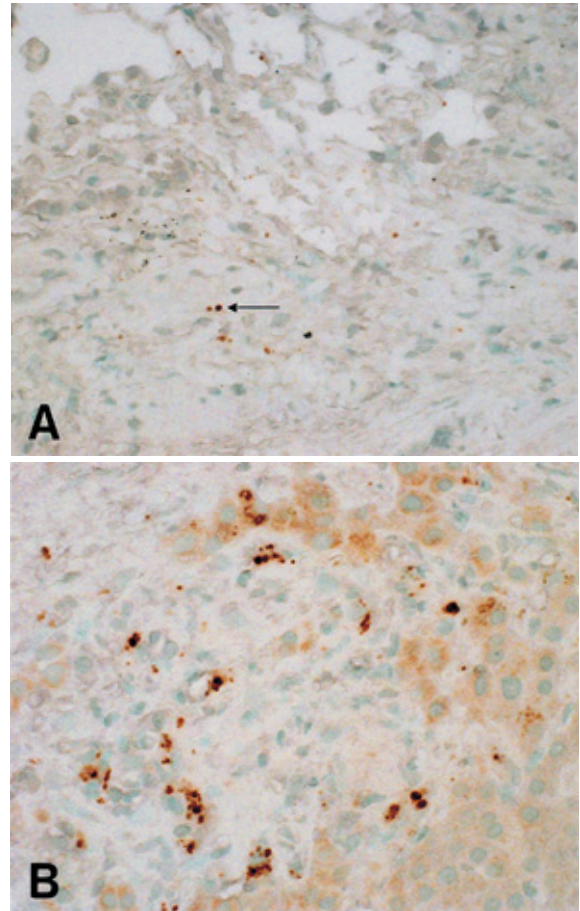


Fig. 6 Immunohistochemical analysis on TBLB and liver biopsy tissue stained with PAB antibody. (A) TBLB specimen. PAB antibody positive cells (indicated by arrow) detected in giant cells ($\times 400$). (B) Liver biopsy specimen. PAB antibody positive cells detected in noncaseating epithelioid cell granulomas and giant cells ($\times 400$).

難になった為と考えられた。

サ症の病因として、当初欧州諸国では結核菌感染が疑われてきたが、1978年に本間らによってサ症と *P. acnes* 菌の関係が報告されて以降、これらを示唆する報告がなされてきた¹²⁾。日本と欧州による4カ国5施設の国際共同研究では、サ症症例の生検リンパ節を用いて定量系PCR法で組織内細菌ゲノム数を解析したところ、4カ国のいずれの施設においても検出率に有意差は無く、*P. acnes* 菌が81~100%で検出されている⁴⁾。これら *P. acnes* 菌は肉芽腫性炎症局所で集積して観察され、肉芽腫の形成に関与していることが示唆されている⁵⁾。さらに *in vivo* の実験においても、*P. acnes* 菌トリガーファクター蛋白 (RP35) 抗原をアジュバンドとともにマウスに感作免疫したところ、肺にサ症類似の肉芽腫性病変が誘導されることが報告されている¹³⁾。これまでサ症症例にお

ける *P. acnes* 菌 DNA の組織内分布を *In Situ Hybridization* (ISH) 法を用いた報告はあるが, PAB 抗体を用いた免疫染色の報告は少ない. PAB 抗体は *P. acnes* 菌体浮遊液を超音波粉碎したものをマウスに免疫して作成されたもので, *P. acnes* 菌体のリポペプチドと特異的に反応し, 結核菌および他の菌では反応せず特異性が高いことが明らかになっている¹⁴⁾. PAB 抗体の陽性率はサ症では 80% であるのに対し, 結核性・反応性・壊死性リンパ節炎および肺癌・大腸癌リンパ節では陽性所見を認めていない¹⁴⁾.

サ症の発症機序として, 細胞内に不顕性感染した *P. acnes* 菌は, 細胞壁を欠失した L 型菌として細胞内に潜在感染することで宿主との共生関係を維持しているが, *P. acnes* 菌との共生関係が成立しにくい患者では, 細胞内で増菌した L 型菌に対して激しい Th1 免疫反応が起こり慢性的な肉芽腫性炎症反応が誘導されると考えられている¹⁴⁾. 本症例における TBLB の病理所見では, 巨細胞内のみならず, 正常組織である肺胞上皮にも PAB 抗体の陽性所見を認めた. これらは, *P. acnes* 菌の潜在感染と肉芽腫形成に至っていない L 型菌の可能性も考えられる.

サ症における *P. acnes* 菌に対する除菌療法はまだ確立されていないが, 病変が遷延化したり, 肉芽腫病変の広がりをとどめる病態に対しては何らかの治療効果が期待されている. Minocycline や Doxycycline などの免疫調整作用によってサ症が改善した報告もあり, 今後, 抗菌作用の観点からもこれら抗生剤を用いた治療の検討が必要である¹⁵⁾¹⁶⁾.

今回我々は, サ症症例の TBLB および肝生検の病理標本を用いて類上皮細胞内や巨細胞内に PAB 抗体陽性所見を認め, *P. acnes* 菌の存在を示唆する所見を見出した. 今後, 従来議論されてきたサ症の病因に対する *P. acnes* 菌の関連性を明確にする意味で PAB 抗体を用いたサ症の症例の蓄積が望まれる.

文 献

- 1) Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *New Engl J Med* 1997; 336: 1224—1234.
- 2) Moscovic EA. Sarcoidosis and Mycobacterial L-form, A critical reappraisal of pleomorphic chromogenic bodies (Hamazaki corpuscles) in lymph nodes. *Pathology Annuals* 1978; 2: 69—164.
- 3) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120—123.
- 4) Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198—204.
- 5) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al. In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541—547.
- 6) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 厚生省科学研究—特定疾患対策事業—びまん性肺疾患研究班. サルコイドーシス治療に関する見解-2003.
- 7) Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, et al. Abdominal CT findings in sarcoidosis. Radiologic and clinical correlation. *Radiology* 1994; 192: 93—98.
- 8) Britt AR, Francis IR, Glazer GM, et al. Sarcoidosis: abdominal manifestations at CT. *Radiology* 1991; 178: 91—94.
- 9) Foltz SJ, Johnson CD, Swensen SJ. Abdominal manifestations of sarcoidosis in CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 573—579.
- 10) Scott GC, Berman JM, Higgins JL Jr. CT patterns of nodular hepatic and splenic sarcoidosis: a review of the literature. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 369—372.
- 11) 立花暉夫. サルコイドーシスの肺外病変, 最近の動向—消化器, 腎, 筋肉, 骨病変—. *医学のあゆみ* 1991; 156: 47—50.
- 12) Homma JY, Abe C, Chosa H, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med* 1978; 48: 251—255.
- 13) Minami J, Eishi Y, Ishige Y, et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of *Propionibacterium acnes*. *J Med Dent Sci* 2003; 50: 265—274.
- 14) 江石義信, 武村民子. サルコイドーシス病変部における抗酸性で細胞壁欠損型の *P. acnes* 菌体の同定とその内因性活性化現象に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患調査研究班 平成 16 年度研究報告書. 主任研究者 貫和敏博. 2005; 189—197.
- 15) Bachelez H, Senet P, Cadranel J, et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 69—73.
- 16) Marshall TG, Marshall FE. Sarcoidosis succumbs to antibiotics—implications for autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 295—300.

Abstract**Identification of propionibacterium acnes in a case with stage III pulmonary sarcoidosis involving hepatosplenic disease**

Kaori Ohta¹, Tomohisa Yokoyama¹, Tetuya Abe¹, Eri Kurakawa¹, Jinho Park², Miki Izumi³,
Yoshinobu Eishi⁴, Kazuma Ohyashiki¹ and Yasuhiro Setoguchi¹

¹First Department of Internal Medicine,

²Department of Radiology,

³Department of Pathology, Tokyo Medical University

⁴Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

A 35-year-old woman was admitted to our hospital because of an abnormal chest radiograph. Chest X-ray on admission showed multiple small nodular shadows in both lung fields but no bilateral hilar lymphadenopathy (BHL). Moreover, abdominal CT showed some nodules in the liver and spleen, and serum ACE was slightly increased to 23.3U/L (normal range : 8.3-21.4U/L). Transbronchial lung biopsy and liver biopsy resulted in a diagnosis of stage III pulmonary sarcoidosis with hepatosplenic disease. Histopathological findings demonstrated non-caseating epithelioid cell granulomas with giant cells in both specimens. Interestingly, propionibacterium acnes (*P. acnes*), the possible pathogen of sarcoidosis, was detected in giant cells in the lung and epithelioid cell granuloma of liver tissue. This case was of interest considering *P. acnes* might have been the causative pathogen.