

心サルコイドーシスの難治性とHLA-DRおよび外因との相関についての検討

岸田 猛¹⁾, 重松信昭²⁾, 竹下 彰³⁾, 山本 健⁴⁾, 上川路信博⁴⁾, 笹月健彦⁴⁾, 岩里正生⁵⁾

【要旨】

サ症例の約半数にみられる難治性の要因とその病因的治療を, 心サ症9例を中心として検討した。既報 (Chest, 1992) に続いて, 今回は内因につき, 心サ症症例とサ症例全般との比較において, 各例一対のHLA-DR型の組み合わせとして検討し, 心サ症ではSCW高応答性のDR型組み合わせが極めて高いことを認めた。さらにDNA typingより検討し, 心サ症を重・軽症2群 (WASOG statement 1999に準ずる) に分けると, 重症群ではSCW高応答性のアリルの組み合わせの高い傾向が考えられ, 軽症群では1例を除き, SCW高・低応答性アリル (Table 4) の組み合わせであった。さらに, IDDMについての検討に準ずる検索により, サ症ではSCW免疫応答性の高低がDR 鎖57番目のアミノ酸残基の異なりによる可能性が示唆された。

外因の積極的除去ないし減少努力は, 重症心サ症例でも転帰改善に向わせ得ることを認めた。

[日サ会誌 2000;20:35-38]

キーワード: 心サルコイドーシス, 心病変の経過 (2大別), HLA-DR types, 連鎖球菌壁 (SCW) 抗原

Investigation of Chronicity of Cardiac Sarcoidosis in Relation to HLA-DR and an Extrinsic Antigen

Takeshi Kishida¹⁾, Nobuaki Shigematsu²⁾, Akira Takeshita³⁾, Ken Yamamoto⁴⁾, Nobuhiro Kamikawaji⁴⁾, Takehiko Sasazuki⁴⁾, Masao Iwasato⁵⁾

【ABSTRACT】

Chronicity of the clinical course in sarcoidosis is seen in about a half cases of total in general, and studies on its causes and its causal treatment are essential. Nine cardiac sarcoid cases were examined on these subjects. Following to our previous report (Chest, 1992), intrinsic cause (HLA) was studied on the combination of HLA-DR types in 8 cardiac sarcoid cases, compared to 60 sarcoid cases. DR types of high response (HR) to SCW were much higher in cardiac sarcoid cases. Furthermore, as the results of DNA typing of the cardiac sarcoid cases, DRB1 alleles of HR to SCW seem to be detected in high-degree heart block groups, but in groups of benign arrhythmias the combination of DRB1 alleles of high and low responsiveness to SCW were seen except one case. Even in high-degree heart block cases, tonsillectomy or long-term oral hygiene proved to be efficient.

[JJSOG 2000;20:35-38]

keywords ; Cardiac sarcoidosis, The course of the disease (two categories), HLA-DR types, Streptococcal cell wall (SCW) antigen

1) 岸田内科
2) 福岡栄光病院
3) 九大循環器内科
4) 九大生医研 遺伝部門
5) 聖陵岩里病院

著者連絡先: 重松信昭

福岡栄光病院
福岡県粕屋郡志免町大字別府58
TEL 092-935-0147
FAX 092-936-3370

1) Kishida Clinic

2) Fukuoka Eiko Hospital

3) Cardiovascular Institute, Kyushu University

4) Dept of Genetics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

5) Seiryō Iwasato Hospital

(Present address of DR Kamikawaji N: National Minami-Fukuoka Hospital)

はじめに

心サルコイドーシス(心サ症)は、神経及び腎罹患と並んで予後不良であり¹⁾、それらを対象として、難治性サ症の病因と難治性についての病因的対策を明確にすることは、サ症研究の中心課題と思われる。

そのような心サ症の難治性²⁾(米国でもサルコイドーシス剖検例の死因の最高25%¹⁾)の要因について、a) 遺伝的背景³⁾とb) 推定上気道増殖の抗原⁴⁾(外因)とa)との関連性及びc) 外因の除去ないし減少による転帰改善の証明が重要と考えられる。私たちは既に自験サ症247例中56例について、a) b) c) の検討を行なった^{4, 5)}が、今回同じ目的を心サ症について実施した。その際、a) については、心サ症と従来の全サ症例との比較に関して、single antigen (HLA分子)でなく、各個体の一对のDR分子型の比較にした方が、relative riskが高くなるとI型糖尿病(IDDM)で証されている⁶⁾ので、今回の検討では基本的に同様の方法で試みた。

対象・方法

まず心サ症8例、自験サ症60例、健康対象群274例と悪性腫瘍例21例につき、一对のHLA-DR分子型の組み合わせを検索し、それらをSCWに対する免疫応答の高・低の差異⁵⁾により区分し、高・高、低・高、低・低の組み合わせとして対比検索した。

ついで、心サ症はATS / ERS / WASOG statement (1999)³⁾から、その病状経過をみてbenign arrhythmiasとhigh-degree heart blockの2 categoriesに分けることが考えられる。私たちは9例を以上の2categoriesに準じて(軽・重症として)分け、各例のHLA-DRを遺伝子型判定(RFLP法)によって行い、各例につき一对の対立遺伝子(アリル)の組み合わせを検討した。

さらに、アレル別のSCWに対する反応差をI型糖尿病(IDDM)におけるHLA-DQ遺伝子の検討⁷⁾、すなわちDQ鎖57位のアミノ酸残基の特異性に準じ、DR鎖57位のアミノ酸残基の特徴と、心サ症の軽・重症別との関連を調べた。心サ症例の経過観察期間は5年以上である。

結果

心サ症の遺伝的背景をHLA-DR分子の一对の組み合わせとしてみると、SCW低応答性のDR1, DR2, DR5, DR6⁵⁾の組み合わせは見られず、高応答性のDR4, DR8, DR9⁵⁾の組み合わせが75パーセントとなり、サ症例全体に比し有意にSCW高応答性DR型の組み合わせが多く見られた(Table 1)。

今回、さらにHLA-DRのDNA typingを行って、そのDRB1アリルの組み合わせを心サ症重症度別(2 categories¹⁾)にみると、重症群4例では検索中の1例を除き、検索が少数ではあるがDRB1*08, *09の同一か両者かの組み合わせに限定され、それらはDR鎖57番目のアミノ酸残基がVal, Ser, Ala, が主(Table 2, 4)。他方、軽症5例では、SCW低応答アリル(DRB1*15などで、上記アミノ酸はAsp)と、上記の2つのSCW高応答性のアリルとの組み合わせであった(Table 3, 4)。Marshの文献⁸⁾に基づくTable 4では、SCW低応答性のDR5(血清学的)にもDNA typingでみると、DRB1*1401のように少数ではあるが高応答性アリルがある。

そして、DRB1*04は上記アミノ酸がSCW高・低応答に関し、ほぼ半々であるので、DRB1の0405と0901の組み合わせはSCW高応答の組み合わせとなり、軽症群における唯一の例外的遺伝子背景となっていた。

外因(推定の上気道増殖菌抗原: SCW)の除去による転帰の改善については、既報している^{4, 5)}が、既報⁵⁾のTable 5に見られるように、DR2, DR5, DR6の例は扁桃摘前でも転帰良好の傾向であり、DR8, DR9の例は扁桃摘後6ヶ月以上経過後でも転帰改善は尚乏しいという結果であった⁵⁾。しかし、今回の心サ症9例の観察では、軽症例では1例もpace makerの必要に到らず(Table 3)、重症4例では扁桃摘ないし長期にわたる濃厚Povidone Iodine含嗽による上気道増殖菌の減少・除去を行なわなかった場合に、pace makerとステロイド併用中に突然死がみられている(Table 2)。そして、重症例でも前記の長期含嗽や扁桃摘によってFigure 1, 2の各例のようにVPC, 血清ACEの改善及びステロイドの漸減に成功している。

Table 1 Differences of HLA-DR Alleles Associated with High and Low Response to Strepto. Cell Wall (SCW) among Sarcoid cases, Cardiac Sarcoid cases and Normal Subjects

HLA-DR alleles	Sarcoid Cases (N=60)	Cardiac Sarcoid (N=8)	Malignant cases (N=21)	Normal Subjects (N=274)
High · High	17(28.3)	6 (75.0)	3(14.3)	84(30.7)
Low · High	37(61.7)	2 (25.0)	11(54.3)	101(36.9)
Low · Low	6 (10.0)	0 (0.0)	7(33.4)	89(32.4)

High: Immune response to SCW; HLA-DR: 4, 9, 8
Low: Immune response to SCW; HLA-DR: 1, 2, 5, 6
(): Per cent

Table 2 Extrinsic and Intrinsic Causes of Cardiac Sarcoid Cases and Their Treatment (High-degree heart block)

Cases	Age	Sex	CTL	TLT	HLA-DR	Pace Maker	SACE (IU/L)	Predonine (Doses at present)
S.K.	67	F	+	PI	8/8 (0802/08032)	+	24.2 → 18.8	5mg
N.S.	71	F	+	+	8/9 (08032/0901)		23.6 → 16.6	8.75mg
F.K.	41	M	+	(-)		+	19.0 → 8.4	2.5mg
W.Y.*	60	F	+	(-)	8/9	+	16.2 → 15.1	+

CTL : Chronic tonsillitis ; TLT : Tonsillectomy ;
PI : Povidone iodine gargling
* : Sudden death

Table 3 Extrinsic and Intrinsic Causes of Cardiac Sarcoid Cases and Their Treatment (Benign arrhythmias)

Cases	Age	Sex	CTL	TLT	HLA-DR	Pace Maker	SACE (IU/L)	Predonine (現在量)
M.H.	58	M	+	+	2/5 (1502/1201)	(-)	15.3 → 11.1	(-)
A.T.	49	F	+	+	4/9 (0405/0901)	(-)	14.7 → 11.5	3.33mg
K.T.	31	M	+	+	2/8 (1501/08032)	(-)	35.5 → 22.9	10.0mg
M.M.	50	M	+	+	4/9	(-)	24.0 → 10.8	7.5mg
K.S.	66	F	?	-	2/8 (1501/08032)	(-)	18.4 → 8.6	2.5mg

CTL : Chronic Tonsillitis ; TLT : Tonsillectomy

Table 4 Polymorphisms of amino acid residue at position 57,70,71,74 and 86 of DR β chains

A comparison of the polymorphic residues of the DR β alleles in relation to immune response to SCW, DR types, DRB1 alleles and their frequencies in high and low responders to SCW seem to be highly dependent on amino acid 57 of β-chain, DR4 is exceptional (high and low responder alleles are about half distributed).

	DRB1*	Antigen Frequency (%)	Amino Acid Residues			
			57	70, 71, 74	86	
High Responder Alleles	DR4	0401	3.2	D(Asp)	Q, K, A	G
		0403	3.8	D(Asp)	Q, R, E	V
		0405	26.7	S	Q, R, A	G
		0406	6.7	D(Asp)	Q, R, E	V
	DR8	0802	7.2	D(Asp)	D, R, L	G
		08032	17.9	S	D, R, L	G
Low Responder Alleles	DR9	0901	29.9	V	R, R, E	G
		DR1	0101	12.6	D(Asp)	Q, R, A
	DR2	1501	12.4	D(Asp)	Q, A, A	V
		1502	24.4	D(Asp)	Q, A, A	G
	DR5	1101	4.4	D(Asp)	D, R, A	G
		1201	6.9	V	D, R, A	V
	DR6	1302	12.4	D(Asp)	D, E, A	G
		1401	3.8	A	R, R, E	V
		1403	2.9	D(Asp)	D, R, L	G
		1405	3.4	D(Asp)	R, R, E	V
	1406	2.1	D(Asp)	R, R, E	V	

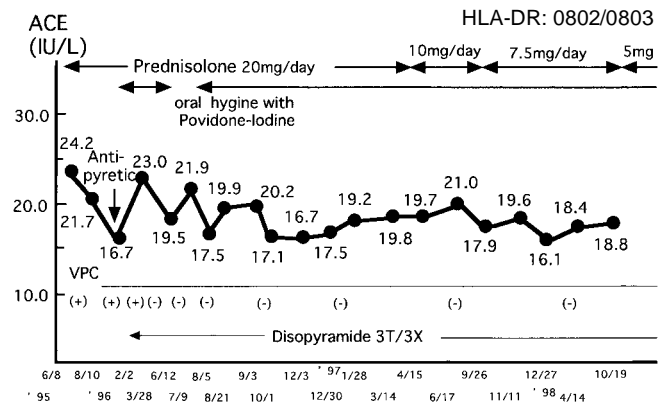


Figure 1 In a case of 67 year-old female, with outstanding cardiomegaly and bradycardia, a cardiac biopsied specimen revealed sarcoid granulomas, and favorable outcome was obtained after long-term oral hygiene.

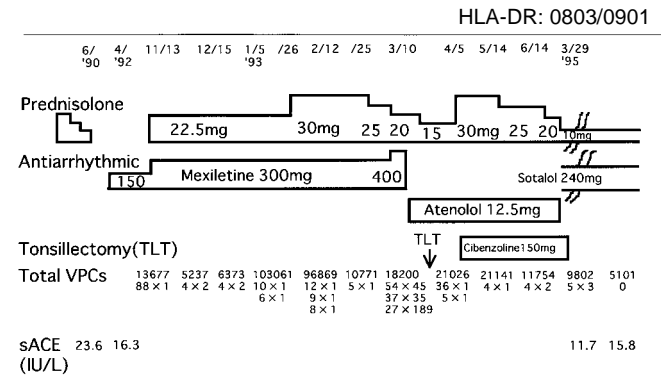


Figure 2 A case of 71 year-old female, with high degree heart block became much improved after tonsillectomy.

考察

最近十数年のサ症の病因検討において、外因を中心とするもの⁹⁾と、内因(遺伝背景)³⁾を中心とするものが世界各国で報告されており、特に内因については、予後との関連の重要性を認めるものが多い³⁾。私たちも前述のとおり、その点を認めており⁵⁾、その結果は高田らの成績¹⁰⁾と共通点が多く、しかもHLA-DRの組み合わせの結果が示されている点でも私たちの今回報告と共通の内容で、東洋人としてのサ症のHLA-DRと予後との関連における一致点を明らかにしていると思われる。そして、緒言の項で述べたIDDMについての検討⁶⁾と同様に、DR型の組合せ検討は、心サ症の難治性に関連する遺伝子多型の特定がより可能になるとと思われる。

そして、これら外因と内因との相関を基礎的・臨床的に検討したものは乏しいが、特に内因の解析においては、HLAのDNA解析が行われるようになったこと、HLA分子の三次元構造研究より、HLA分子とペプチドの相互作用の

検索が可能になったことより、私達は今回DQ 鎖のアミノ酸残基の特徴に依存の可能性を示す、型糖尿病 (IDDM) の研究⁷⁾に準じて検討した。すなわち、DR 鎖57番目のアミノ酸残基とSCW免疫応答との関連を検索した。

上記IDDMの研究⁷⁾では、DQ 鎖の解析で、DQ 鎖の57番目のアミノ酸残基のみがIDDMの感受性・抵抗性と関連しており、感受性のあるのはそのアミノ酸残基がAla, Val, Serである場合で、逆に抵抗性であるのは、そのアミノ酸残基がAspである場合となっている。私達の今回の結果は、DR 鎖の57番目のアミノ酸残基についてまったく同様の傾向を、SCWに対する免疫応答の高低と一致して認めることが出来ている。

なお、重症群 (Table 2) の1例については、DRB1 -0802はSCW低応答性のAsp (Table 4)、-08032は高応答性のSがアミノ酸残基となっているが、本例は一对のDR8というホモ接合体の型のため、疾患感受性の高い可能性が考えられた¹¹⁾。

そして、外因 (上気道の細菌増殖) の除去ないし減少の努力は、SCWへの高応答性DR型の組み合わせ例、あるいはDR 鎖のアミノ酸残基のうち、SCW高応答性のものに対応のアリルの組み合わせ例でも明らかな改善へ向かわせることを認めた。

これらの心サ症の検索は、なお少数の為、今後の追加検討を必要としている。また、Table 1には悪性腫瘍21例の、一对のHLA-DR分子型の組み合わせも参考としてリストしたが、それはHLA分子型の組み合わせでは、健常対象者と同じ比率であり、従って、連鎖球菌を免疫療法的手段として用いる場合には、患者のDRB1の解析を必要とし、療法の効果としては、サ症例にみられるIL-12のupregulationを認めることが有用と思われる¹²⁾。

結論

心サ症9例のうち、検索中の1例を除き、HLA-DR型は一对のDR分子としてみると、SCW低応答性のDR2, DR5, DR6の、組み合わせはみられず高応答性の、DR4, DR8, DR9の組み合わせが75%であった。

今回さらに、各例のDNA Typingを試み、心サ症9例 (検索中の1例も参考に入れて) では、重症群4例はSCW高応答のDRB1*08,*09の同一か両者かの組み合わせに限定され、それらはDR 鎖57番目のアミノ酸残基がVal, Serが主。他方、軽症群5例では、SCW低応答アリル (DR 1*15などで、DR 鎖57番目アミノ酸残基はAsp) と上記高応答性アリルとの組み合わせか、あるいはDR 1*04と上記高応答性2アリルとの組み合わせであった。

DRB1*04は上記アミノ酸残基が高・低応答、約半々である (Table 4)。

症例の上気道の外因除去ないし減少によるSCWの持続的下気道吸引削除の努力は、重症群例でも、転帰改善 (内服ステロイド量減量を含む) を得ている。

引用文献

- 1) Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS et al: Defining organ Involvement In sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999; 16: 75-86.
- 2) Matsui Y, Iwai K, Tachibana T et al: Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 455-469.
- 3) Hunnighake GW, Costabel U; Ando M et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- 4) Ikeda T, Daimaru N, Inutsuka S et al: Adverse effect of chronic tonsillitis on clinical course of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991; 8: 120-124.
- 5) Ikeda T, Hayashi S, Kamikawaji N et al: Adverse effect of chronic tonsillitis on clinical course of sarcoidosis in relation to HLA distribution. *Chest*. 1992; 101: 758-62.
- 6) Barbosa J, Chern MM, Anderson VE et al: Linkage analysis between the major histocompatibility system and insulin dependent diabetes in families with patients in tow consecutive generations. *J Clin Invest* 1980; 65: 592-601.
- 7) Todd JA, Bell JI, Mcdevitt HO: HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329: 599-604.
- 8) Marsh SGE: HLA class II region sequences, *Tissue Antigen* 1998; 51: 467-507.
- 9) 安藤正幸: サルコイドーシスの病因をめぐって: 序論. *サルコイドーシス/肉芽種性疾患* 1995; 14: 5-6.
- 10) 高田勝利, 伊那康孝, 野田正治 他: サルコイドーシスの経過・予後治療. *日胸疾会誌* 1990; 28: 92-99.
- 11) 森 正敬: 生化学遺伝学/医科遺伝学(2版, 南江堂) 1999; p103.
- 12) Moller DR, Forman JD, Liu MC et al: Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-4960.