

疫学的視点からみたサルコイドーシスの病態と病因

澤幡美千瑠, 杉山幸比古

【要旨】

サルコイドーシスは、未知の抗原に対する増幅され持続するTh1型肉芽腫反応と理解されているが、適切な動物モデルはなく、未だ病態・病因・発病要因は十分に解明されていない。

当科で経験した連続症例588例の臨床像とその時代的変遷を検討したところ、若年群では胸郭内外のリンパ節病変がより多くみられる一方で、高齢群では、高Ca血症とともに多様な非リンパ系の胸郭外病変がみられた。胸部X線写真病期では、20歳代では男女ともに肺門部リンパ節腫脹がほぼ必発であったのに対し、この頻度は加齢に伴い一貫して減少した。診断時年齢分布は高齢化し、若年成人における発病を示す第一ピークが低下する一方で、閉経後女性にみられる第二ピークは一貫して保たれていた。

臨床像の年齢による相違は、経気道的に侵入した原因抗原が胸郭内の所属リンパ節を介してリンパ脈管系をめぐる経路とともに、加齢に伴い変化する免疫制御機構を反映している可能性がある。多様な微生物への曝露、卵巣機能不全、ビタミンD欠乏等の中から発病に寄与する環境要因を明らかにし、予防・治療戦略を構築していく必要がある。

〔日サ会誌 2015; 35: 17-25〕

キーワード：サルコイドーシス, 疫学, 年齢, 病態, 病因

Pathophysiology and Etiology of Sarcoidosis from the Point of View of Epidemiology

Michiru Sawahata, Yukihiko Sugiyama

Keywords: sarcoidosis, epidemiology, age, pathophysiology, etiology

1. はじめに

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な病変を生じる、原因不明の肉芽腫性疾患である。臨床経過では自然軽快もみられるが、しばしば遷延や再燃が問題となる。また中枢神経病変に加え潜在性に進行する心病変や肺線維化のため予後不良な転帰をとることも稀ではなく、ステロイドや免疫抑制薬の使用を含めた治療方針決定に難渋することも多い。

本症は未知の抗原に対する増幅され持続するTh (T-helper cell) 1型肉芽腫反応と理解されているが、適切な動物モデルはなく、未だ病態・病因は十分に解明されていない。分子生物学的、病理学的、疫学的研究から、初期病態では原因抗原が肺から侵入し、胸郭内の所属リンパ節を侵すことが推定されている¹⁾。肉芽腫形成をきたす抗原の性質としては、マクロファージ内で分解されにくく存続しやすいことが考えられ、経気道感染する細胞内寄生菌が原因抗原の第一候補として挙げられている。す

なわち欧米では抗酸菌を、日本では環境に常在する *Propionibacterium acnes* を原因抗原とみなす異なる病因論が展開されている^{2,3)}。

本症は遺伝的素因を持つ個体において何らかの環境要因の変化を契機に発病すると考えられているものの、その詳細は明らかになっていない。遺伝的素因として、抗原提示細胞 (APC: antigen presenting cell) 表面に発現し抗原提示に関わる分子をコードする遺伝子群が含まれている第6染色体短腕上の6p21.3領域が注目されている。本症発病との関連が指摘されているHLA (human leukocyte antigen) class II 領域の遺伝子変異は増殖した抗原特異的Th1細胞の抗原処理能に影響するのに対し、BTNL2 (butyrophilin-like protein 2) 遺伝子の変異は制御性T細胞 (Treg) の免疫制御能に影響することが推定される^{4,5)}。すなわち、原因抗原は本来は肺に潜在するとされるが⁶⁾、遺伝的素因から抗原に対し過剰なTh1型免疫反応や免疫制御不全をきたす場合、肉芽腫反応が増幅され持続する

自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

著者連絡先：澤幡美千瑠 (さわはた みちる)
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
自治医科大学 呼吸器内科
E-mail: sawahata@jichi.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

ことで発病に寄与する可能性がある^{4,5,7-11)}。一方で、環境要因は個体を取り囲む外的なものとして精神的ストレスが挙げられているほか¹²⁾、確定的なものは得られていない。

サルコイドーシスの臨床像は人種によって異なることが知られており、上記した課題を解決するためには、人種間の共通性や相違性を明らかにする疫学研究がきわめて重要である。しかし稀少疾患であり症例数の確保が難しい点、また臨床像が多様で一貫した検出方法による定義づけが難しく、診断困難例や誤診例が少なくない点等から、まとまった症例数の報告は散見されるのみである。今回我々は、当科で約40年間に経験した連続症例588例の検討から、日本人サルコイドーシスの臨床像の年齢による相違や診断時年齢分布の時代的変遷を解析する機会を得た¹³⁾。日本人は比較的遺伝的均一性が高いため、臨床像の詳細を明瞭に示し、その時代的変遷を環境要因の推移として捉え得ると期待できる。我々の解析結果とともに、これまでの疫学研究をレビューし、本症の病態・病因について理解を深めることとした。

2. 疫学的視点からみたサルコイドーシスの病態・病因

2-1. 臓器病変分布の年齢による相違

2001年の米国ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) 研究では、サルコイドーシスの臓器病変分布は人種・性別とともに年齢により異なるが、呼吸器系は人種・性別・年齢によらずほぼ全ての患者で侵されると結論

された¹⁴⁾。日本における我々の検討でも、呼吸器系は男女とも年齢によらずほぼ全ての患者で侵されており、特に20歳代では大部分が肺門部リンパ節腫脹 (BHL: bilateral hilar lymphadenopathy) を呈していた^{13,15)}。

若年患者で特徴的な臓器病変として、胸郭外リンパ節病変が指摘されている。日本における我々の検討では、45歳未満の若年群では胸郭外リンパ節病変とともに唾液腺病変、肝病変が比較的高頻度にみられた (Figure 1)¹³⁾。同様の傾向が、欧米でも示されている。米国ACCESS研究では、40歳未満で胸郭外リンパ節病変を呈する患者が多かった¹⁴⁾。英国の研究では、唾液腺病変は20歳から40歳の患者の大部分に認められている¹⁶⁾。肝病変については、肝腫大の正確な頻度を把握することは難しいが、肝生検を行えば全体の50-80%の症例で肉芽腫を検出できると報告されており¹⁷⁾、比較的早期から形成される病変であると考えられる。

高齢患者では多様な非リンパ系の胸郭外病変が観察され、また高Ca血症も観察されやすい。米国ACCESS研究では、40歳以上でCa代謝異常を呈する患者が多いことが指摘された¹⁴⁾。我々の日本人における検討では、45歳以上の高齢群では眼病変、心病変、筋病変、腎病変等のリンパ系臓器以外の多様な胸郭外病変がみられ、高Ca血症も多い傾向があった¹³⁾。近年日本において観察される臨床像の変化は、後述する診断時年齢の高齢化を反映している可能性がある。9回の全国疫学調査の比較では眼病変と皮膚病変に加え心異常所見が増加してきており¹⁸⁾、また我々の単一施設における検討では、皮膚病変、神経病

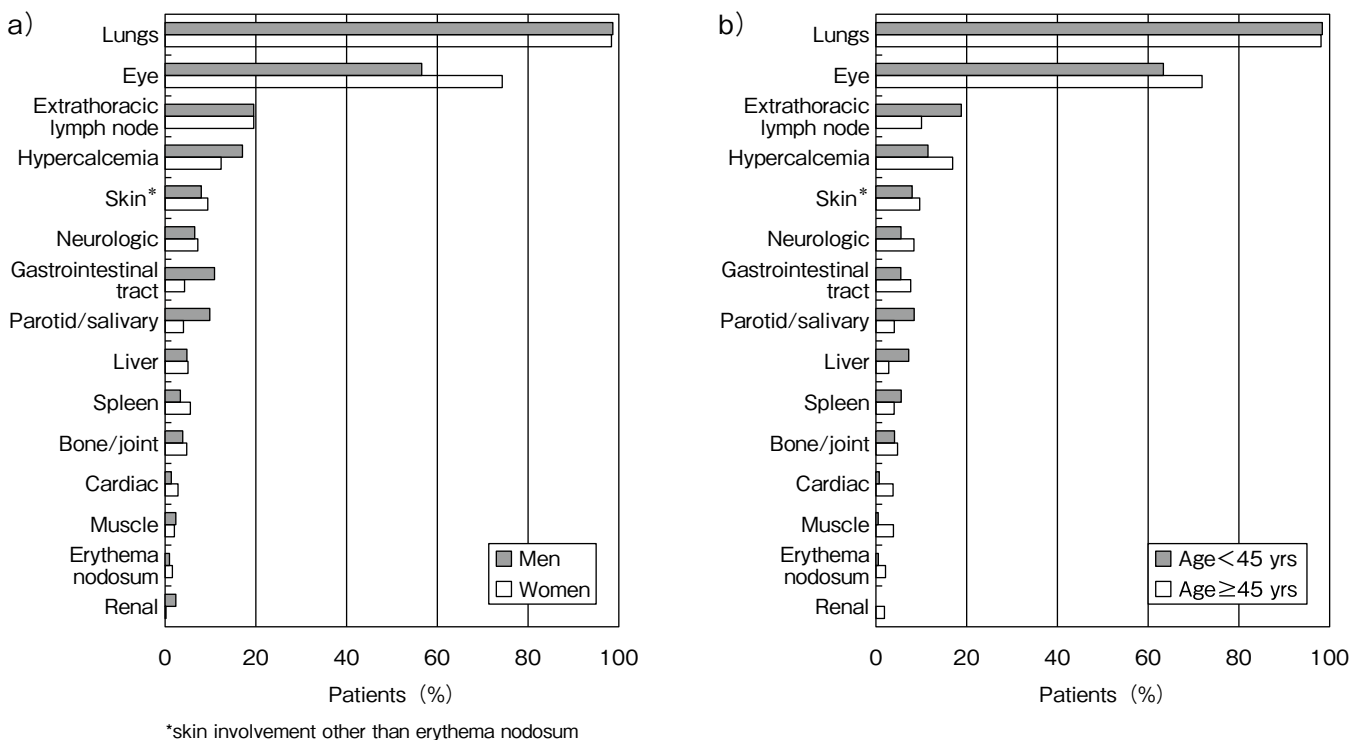


Figure 1. 臓器病変の頻度比較 (文献13より引用)
 a) 性別による比較
 b) 年齢による比較

変, 胃十二指腸病変, 筋病変, 腎病変といった多様な胸郭外病変とともに高Ca血症が増加してきていた¹³⁾. フランスでは胸郭外病変, とりわけ眼病変が増加してきていることが指摘されている²⁾.

ここで提唱する臓器病変分布の年齢による相違は, 初期病態で原因抗原が経気道的に侵入し, 胸郭内の所属リンパ節を介してリンパ管系や血管系をめぐり, 次に胸郭外リンパ節や肝臓や脾臓を侵していくという病態仮説¹⁾と矛盾しないものである.

2-2. 胸部X線写真病期の年齢による相違と抗原提示細胞

我々は日本人サルコイドーシスにおいて, 胸部X線写真病期は年齢に強く関連することを示した¹⁵⁾. すなわち20歳代では男女ともに診断時のBHLがほぼ必発であったのに対し, この頻度は加齢に伴い一貫して減少した (Figure 2)¹⁵⁾. 1961年に提唱されたScaddingの胸部X線写真病期¹⁹⁾は, 呼吸器病変の局在を示す指標として臨床上広く用いられているが, 性別や年齢による相違はほとんど論じられてきていない. 1984年ヨーロッパ諸国の検討で高齢者ではI期が少ない可能性が指摘された²⁰⁾ほか, 予後とある程度関連することが指摘されているものの, 胸部X線写真病期を分類する意義は依然として不明であった. 我々の示した胸部X線写真病期の年齢による相違は, 原因抗原が循環経路による胸郭内リンパ節で抗原特異的Th1細胞の増殖が起こること, また加齢に伴い増強する免疫制御機構の影響を受けることを反映している可能性がある.

サルコイドーシスでは, 抗原特異的Th1細胞は原因抗原を貪食したAPCの抗原提示を受けて増殖し, 炎症局所に遊走し過剰なTh1型免疫反応を引き起こすことが知られている²¹⁾. 従来からAPCとして主にマクロファージの役割が注目され, 抗原遭遇後にTNF- α をオートクライン分泌して抗原特異的Th1細胞を炎症局所へと遊走させ, また肉芽腫の構成要素となることが知られている. しかし時間的・空間的解析を可能とする適切な動物モデルがないため, これまでにAPCの抗原提示につづくTh1細胞の増殖がどの部位でどのような時間関係をもって生じるのか, ほとんど明らかになっていない²¹⁾.

近年, 免疫組織学的技術の進歩からマクロファージと樹状細胞の明確な区別が可能となり, 肺で抗原を貪食し胸郭内リンパ節に遊走した樹状細胞が抗原提示を担っている, との病態仮説が提唱されている^{4, 22)}. 樹状細胞はマクロファージと同様に単核食細胞系の細胞であり, 抗原を貪食し抗原提示することで抗原特異的Th細胞の増殖を誘導することができる. しかしMHC (major histocompatibility complex) class IIを強発現し優れた抗原提示能をもつ点, ナイーブT細胞から抗原特異的Th1細胞のクローン増殖を強力に誘導できる点, 局所リンパ節へ移動し抗原提示の場とする点等でマクロファージとは異なっている. 以下に, 胸郭内リンパ節における樹状細胞による抗原提示が重要であることを示す根拠となる4つの事項

を列挙する^{2, 4, 22)}:

- ①抗酸菌関連抗原を用いた肉芽腫性疾患モデルでは, 肉芽腫形成において樹状細胞が密接に関与することが示されてきた²³⁾.
- ②抗原固着ビーズを肺血管内に固定した肉芽腫性疾患モデルでは, 肉芽腫形成において, 樹状細胞が誘導する胸郭内リンパ節でのT細胞増殖が必須であることが示されている²⁴⁾.
- ③サルコイドーシス患者のリンパ節に形成された肉芽腫では, T細胞の層内に成熟した樹状細胞がしばしば観察され, 両細胞が相互に作用していることが示唆される²⁵⁾.
- ④抗原は肺から侵入するとされているが, 患者における肉芽腫形成は胸郭内リンパ節が肺野に先行し, 抗原が胸郭内リンパ節を経由することの必要性が示されている²⁶⁾.

前述のように樹状細胞は移動能をもつが, 肺野から胸郭内リンパ節へのリンパ路内を受動的に移動し, 抗原と遭遇する可能性も否定できない⁴⁾. さらに, 樹状細胞はマクロファージとの間で互いに变化し得る可能性も指摘されている⁴⁾.

また一般に胸郭内リンパ節における抗原特異的Th1細胞の増殖機構は, 加齢により増強する免疫制御機構の影響を受けることが知られている. 高齢者では免疫力が低下し感染症に罹患しやすくなるが, これは加齢によるT細胞の構成比率の変化, すなわちなイーブT細胞やエフェクターT細胞が減少する一方でTregが増加しリンパ節に蓄積されやすいことを反映している. Tregによる免疫制御機構はまだ十分に解明されていないが, Treg存在下のリンパ節では, T細胞の停留時間が著明に短縮することで樹状細胞から抗原提示を受ける機会が減少し, 抗原特異的Th1細胞の増殖が抑制されると報告されている. このような加齢によるTreg作用の増強から, サルコイドーシスの高齢患者ではBHLを呈しにくくなるのかも知れない. 実際, 患者の肉芽腫形成部位のみならずリンパ節に蓄積されているTregは, 効率よくナイーブT細胞の増殖を抑制すると報告されている²⁷⁾. しかしTregに機能不全があるためTNF- α 分泌を完全に抑えることはできず, 局所の肉芽腫形成を制御することまではできないと考えられる²⁷⁾.

1999年のサルコイドーシスに関するステートメント¹⁷⁾では, 「BHLを伴う急性発症では通常自然軽快が得られるが, 潜在発症, とくに呼吸器病変を持たずに発症した場合には, 肺線維化が進む可能性がある」と記載されており, 免疫制御機構のバランスが診断時の臓器病変分布や発症形式のみならず臨床経過にまで影響する可能性があり, 今後の検討が必要である.

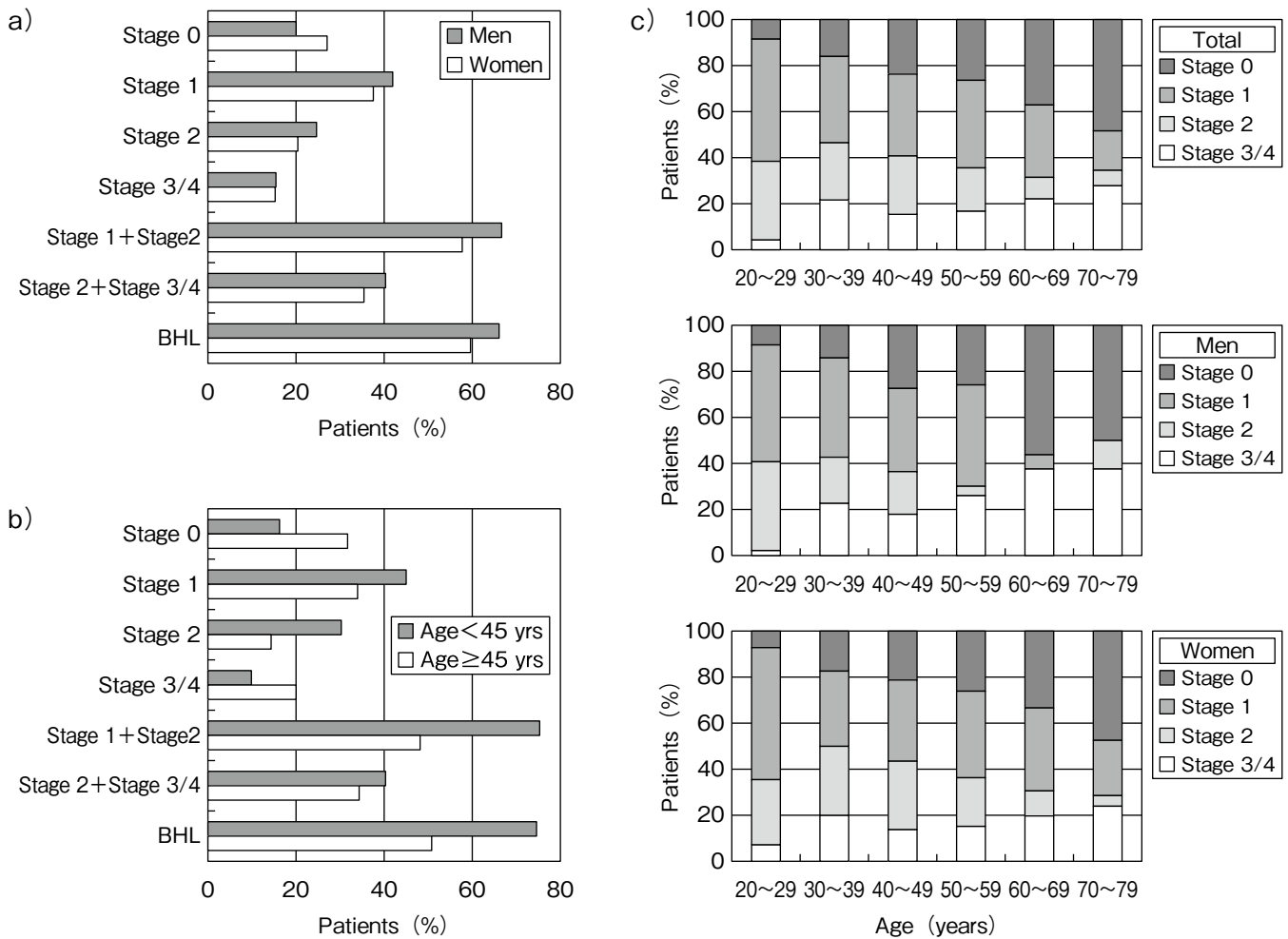


Figure 2. 胸部X線写真病期の頻度比較 (文献15より引用)

- a) 性別による比較
- b) 年齢による比較
- c) 年代別比較—全体, 男性, 女性

2-3. 治療戦略への提言 - Th1型免疫反応と免疫制御機構の恒常性に注目して-

臨床像の年齢による相違に関する疫学研究のレビューを通して、抗原を貧食した樹状細胞が胸郭内リンパ節に移動し抗原特異的Th1細胞の増殖を引き起こす可能性、また加齢に伴って増強しTh1細胞の増殖を抑える免疫制御機構の存在について考察した。

サルコイドーシスの病態制御の難しさは、Th1細胞増殖が病勢に果たす役割の二面性にあるのではないだろうか。すなわち抗原特異的Th1細胞の増殖は、炎症局所のTh1サイトカイン環境とともに過剰なTh1型免疫反応を生じる主因となり疾患活動性に関わる一方で、抗原処理により病態を収束させる。これまでの治療では抗サイトカイン治療によりTh1型免疫反応を抑制することを目指してきたが、同時に抗原処理に必要なTh1細胞の増殖をも抑制する結果、肉芽腫反応を持続させてしまう可能性が指摘されている。APCが成熟してT細胞への抗原提示能を獲得し、またT細胞のTh1への分化の方向性を獲得する過程では、周囲のTh1サイトカイン環境を必要とす

る^{4,22)}。実際、急性発症例で免疫抑制治療を行うことで、自然軽快を妨げたと報告されている²⁸⁾。また若年でBHLのみを呈する症例では、ステロイド治療は、BHL陰影消失率を低下させる²⁹⁾。さらにimmune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)の一部で高い治療効果がみられている抗IL (interleukin)-12/23 p40モノクローナル抗体は、Th1細胞とTh17細胞に共通する増殖経路を遮断することが期待できるが、サルコイドーシスでは十分な治療効果が得られていない^{4,30)}。

今後の治療では、初期の過剰なTh1型免疫反応をある程度許容することで抗原特異的Th1細胞による抗原処理を促し、肉芽腫反応のすみやかな消退を目指していく必要があるかも知れない。早期の病態収束に必要な要素は、有効な抗原特異的Th1細胞の増殖に加え、抗原除去後において過剰なTh1型免疫反応を抑える免疫制御機構であると考えられる^{2,4,7)}。遺伝的素因としてHLA class IIとBTNL2の遺伝子変異が指摘されているように、患者ではTh1細胞やTregの機能異常のため抗原処理能や免疫制御能を十分に発揮できない⁷⁾。これ等の機能異常を是正し、

本来備わったTh1型免疫反応と免疫制御機構の恒常性を保つこと自体が、病態の制御を可能にするのであろう。Th1細胞、Tregに加えてTh17細胞³⁰⁾を含めたT細胞全体の機能回復を目指し、T細胞の分化過程の上流で治療標的を探索することが提唱されている⁷⁾。また、TNF阻害薬の有効性はTreg誘導と関連するとの見解があり⁴⁾、またTregの機能回復をもたらすvasoactive intestinal peptide (VIP)の臨床応用も期待されている³¹⁾。

3. 疫学的視点からみたサルコイドーシスの発病要因

3-1. 診断時年齢分布の時代的変遷

a) 診断時年齢の高齢化

サルコイドーシスは20歳から29歳に発病ピークをもち40歳未満の成人に多く生じると理解されてきた¹⁷⁾。しかし近年、米国とデンマークにおいて診断時年齢の高齢化が指摘されている^{14, 32, 33)}。同様な高齢化は、遺伝的均一性が高い日本でも観察されており¹⁸⁾、本症の発病年齢が、遺伝的素因のみでなく時代毎の環境リスク要因の変化に

よって修飾される可能性を示している。日本における環境リスク要因が、変化してきている可能性がある。我々が検討した一施設における1974年から約40年間の経験症例でも、日本の人口集団における高齢者割合の増加による影響を除去してもなお、男女とも診断時年齢は高齢化し続けていること、また少なくとも若年成人の発病を示す第一のピークの明らかな低下傾向を反映していることが把握できた (Figure 3)¹³⁾。

若年成人における発生頻度の低下は、農村環境の都市化に伴い多様な微生物に曝露される機会が減少してきていることによって説明できるかも知れない。これまでに疫学的に農村居住や農業従事、微生物曝露^{11, 21, 34, 35)}とサルコイドーシス発病との関連が示され、特定の微生物を原因抗原とみなす病因論が展開されてきた。特に欧米では抗酸菌、日本では環境に常在する*Propionibacterium acnes*が注目されている^{2, 3)}。しかし一部の研究者は抗原を特定せず、農村環境に広く分布する多数の微生物や有機・無機粒子などに対して肉芽腫反応を生じた結果、最終形態として本症を発病すると捉えている^{11, 21, 35)}。さらに農村

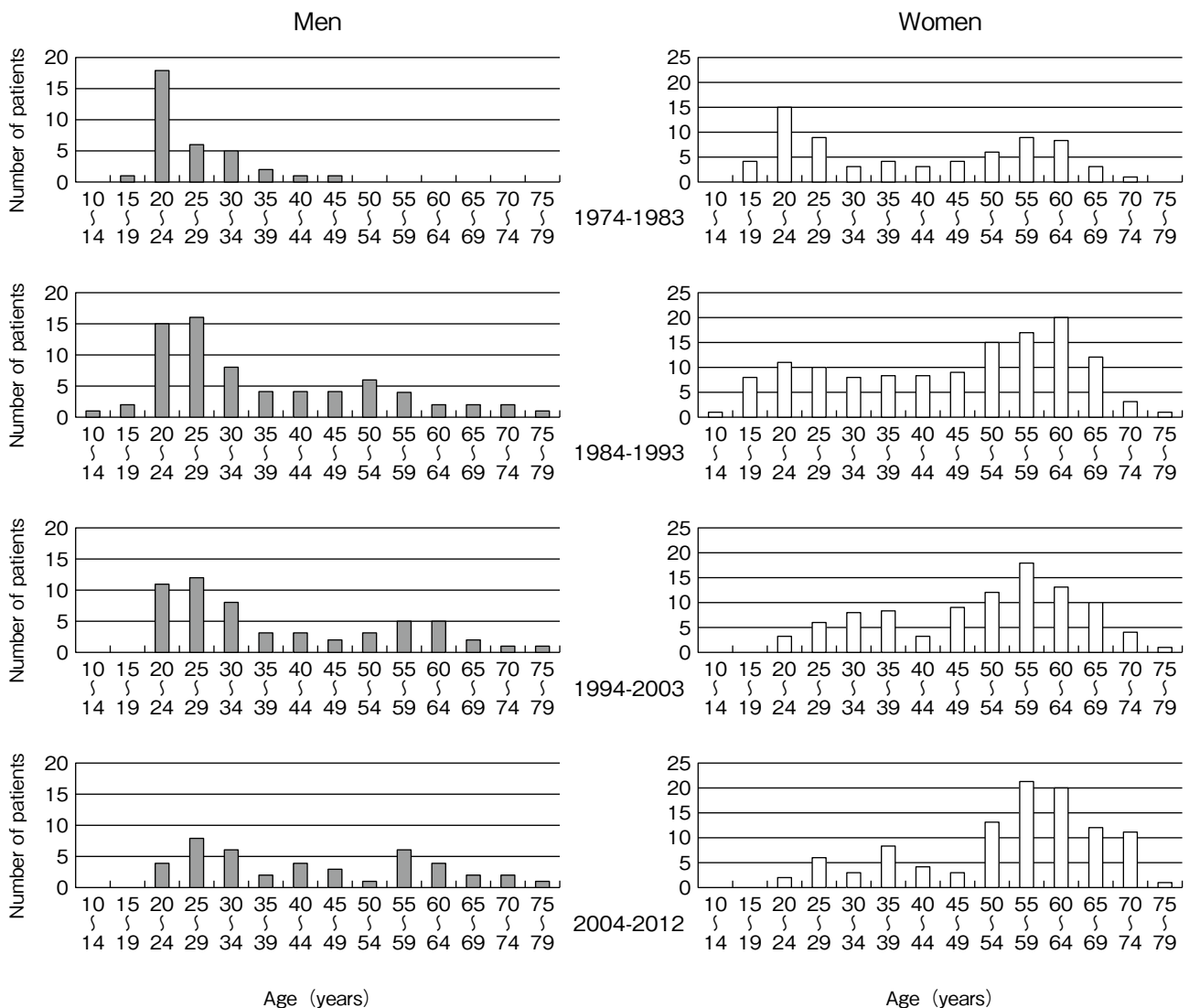


Figure 3. 診断時年齢分布の時代的変遷 (文献13より引用)

環境における多様な微生物曝露は、原因抗原の肺への侵入機会を増やすばかりでなく、過剰なTh1型免疫反応を生じやすい疾患感受性をもたらす、本症の発病に寄与している可能性も否定できない。

近年、微生物曝露が免疫機構の構築に及ぼす影響について精力的な解析が進められている。1960年代以降、先進国の若年者において気管支喘息をはじめとしたTh2型免疫反応を主病態とするアレルギー疾患が著増してきており、これを農村環境の都市化や衛生環境の改善によって説明する「衛生仮説」の科学的検証が進められている。これによって、免疫形成期である幼小児期の微生物への経口的・経気道的曝露の多様性と強度が個体の自然免疫系に影響し、成長後にTh1型免疫反応やTregによる免疫制御反応の亢進を招くことが明らかになってきている^{36, 37)}。特に抗酸菌や*Propionibacterium acnes*³⁸⁾はTh1アジュバント活性が高く、自然免疫機構に大きく影響する。その他、経口摂取された特定の腸内細菌が消化管粘膜でTh17やTregの分化を誘導することも明らかになってきている。これ等の自然免疫系や免疫制御機構への影響や、時代的変遷が明らかになっていくことで、サルコイドーシスの発病に寄与する微生物の役割が明らかになっていくであろう。

b) 女性特有の第二ピークの保持

日本人のサルコイドーシスの診断時年齢分布は、ヨーロッパ諸国と同様、男性では若年成人期にピークをもつ一峰性であるのに対し、女性では45歳以降に第二のピークをもつ二峰性を呈することが知られてきた。前項で、我々の約40年間の経験症例から診断時年齢分布の推移を把握し、近年の男女における第一のピークの低下傾向から、この40年間で外的環境要因が変化し若年者の疾患感受性が変化してきている可能性について考察した。しかし同時に女性のみでみられる45歳以降の第二のピークは一貫して保たれており、高齢女性の発病に寄与する内的環境要因の存在も示唆された。さらに連続症例663例の検討では、関節リウマチに対するエタネルセプト使用中に発病した3例が含まれており、いずれも20年以上前に両側卵巣摘出/切除の既往を有する女性であった³⁹⁾。

2012年に女性特有の内的環境リスク要因に注目した初めての疫学研究が報告されている⁴⁰⁾。米国黒人女性を対象とした検討であり、妊娠年齢や閉経年齢が高齢になり女性ホルモンへの曝露期間が長くなるほど発症頻度が低下する傾向から、女性ホルモンが本症の発病に対し防御的に働く可能性を指摘している⁴⁰⁾。これまで日常臨床において本症の妊娠女性における病状の軽快とともに出産後の増悪や発病が経験され、また肝サルコイドーシスで卵巣ホルモン補充の効果が報告されている⁴¹⁾。閉経に伴う卵巣ホルモンの欠乏状態が、本症の発病のリスク要因となっている可能性がある。

一般に肉芽腫性疾患では、血中卵巣ホルモン濃度が低下した際に局所でTh1サイトカイン環境を形成する傾向

があり、これがT細胞の遊走を促し肉芽腫反応を増幅すると理解されている。BCG (Bacille Calmette-Guérin) 死菌ワクチンやアジュバントを用いて肺に肉芽腫形成したマウスでは、両側卵巣を摘出した直後に、全身の免疫系に影響することなく肺局所のTh1サイトカイン濃度が上昇し、肉芽腫形成が促進されることが示されている^{42, 43)}。局所のTh1サイトカイン環境をもたらす要因のひとつとして、卵巣ホルモンの免疫調節作用が失われることによる転写因子T-betの発現亢進が指摘されている⁴³⁾。閉経後女性で発病頻度が高い非結核性抗酸菌症とサルコイドーシス⁴⁴⁾の両者でT-bet発現亢進はTh1型肉芽腫反応の感受性を高めるが、特に非結核性抗酸菌症では、ナイーブT細胞におけるT-bet発現がTh1細胞への分化を方向づけ、IFN (interferon)- γ とともにTNF- α の産生を促進することが示されている。またエストロゲンによる誘導型NO合成酵素 (iNOS) の活性化作用が失われれば、マクロファージの殺菌力が低下し、肺局所で菌体の制御が困難となり、肉芽腫反応が増幅される可能性が指摘されている⁴⁵⁾。

さらに卵巣ホルモン欠乏状態が持続すれば、全身性にTh1型免疫反応と免疫制御反応のバランス異常をきたし、肉芽腫反応の増幅に寄与する可能性がある。閉経後女性ではTh1細胞への分化が促進され、閉経10-30年後をピークとしてINF- γ 、IL-2等のTh1サイトカインの血中濃度が上昇する⁴⁶⁾。マクロファージにおけるTNF- α 、IL-1、IL-6等のプロ炎症性サイトカインの分泌が高まり血中濃度が上昇するが、これによりTh1細胞はTregへの抵抗性を増す。さらに閉経後女性では著明なTreg分画の減少をきたすが、エストロゲン欠乏のもとでTregの量的かつ質的な低下をきたすことが示されている。

3-2. 発病頻度の緯度による相違

サルコイドーシスは、地球規模で緯度別に比較したとき、紫外線曝露しにくい高緯度地域で冬季に高い発病頻度が観察される⁴⁷⁾。また同じ地域の居住者の中でも、皮膚の色素沈着のため7-dehydrocholesterolからprevitamin D₃への変換が抑制される黒色人種で発病頻度が高い^{47, 48)}。これ等の疫学的特徴は、活性型ビタミンDである1,25(OH)₂D₃の欠乏が本症の発病に寄与する可能性を示唆している。

1,25(OH)₂D₃が十分に存在する状態は、マクロファージの抗菌活性を高めることでサルコイドーシスの発病を抑制する可能性がある^{47, 48)}。古くから紫外線曝露や栄養補給が推奨されている結核では、1,25(OH)₂D₃欠乏がマクロファージにおけるcathelicidin、すなわち抗菌ペプチドの産生を低下させ、発病に寄与することが指摘されている⁴⁸⁾。その他の感染性肉芽腫性疾患でも、黒色人種で発病頻度が高い傾向があり、1,25(OH)₂D₃欠乏が発病に寄与する間接的根拠と捉えられている⁴⁸⁾。一般に肉芽腫形成をきたす抗原の性質としては、マクロファージ内で分解されにくく存続しやすいことが挙げられ、サルコイドーシスでは抗酸菌や*Propionibacterium acnes*といった細胞

内寄生菌を原因抗原とみなす病因論が展開されている。サルコイドーシス患者の気管支洗浄液分析では、cathelicidin産生が健康人に比べ低いことが示されており⁴⁹⁾、1,25(OH)₂D₃欠乏からマクロファージの抗菌活性が低下し発病のリスク要因となる可能性を示唆している。

さらに、1,25(OH)₂D₃の十分な存在はTh1型免疫反応を抑えるとともに免疫制御能を高め、サルコイドーシスの発病を抑制する可能性がある。1,25(OH)₂D₃はAPCの抗原提示を抑制してTh1細胞の増殖とサイトカイン産生を抑制するとともに、Tregを増加させ⁵⁰⁾、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)をはじめとしたIMIDsの発病を予防することが指摘されている。これ等の1,25(OH)₂D₃の作用は、初期段階で肉芽腫形成を抑制し、サルコイドーシスの発病に対し予防的に働く可能性がある^{50,51)}。

一見矛盾するようであるが、サルコイドーシスでは、疾患活動性の高さを反映して1,25(OH)₂D₃濃度が上昇し⁵²⁾、しばしば高Ca血症を呈する。すなわち肉芽腫形成部位では、T細胞が分泌するINF- γ によりマクロファージで1 α -hydroxylase発現が促され、これにより経口摂取や紫外線曝露で体内に蓄積した25-hydroxyvitamin D₃が1,25(OH)₂D₃に変化する。この1,25(OH)₂D₃は、マクロファージの分化増殖を促すのみならず、表面の受容体に作用することで融合を促し、さらに肉芽腫反応を増幅させる。このようにして過剰産生された1,25(OH)₂D₃は主として腸からのCa吸収を高めることで高Ca血症をもたらす。実際、サルコイドーシス患者の高Ca血症は病巣局所で活性化されたビタミンDを反映し、血清中の活性型ビタミンD濃度はむしろ低値であったとの症例報告がある⁵³⁾。現段階では、活性型ビタミンD欠乏が本症のリスク要因であることを直接的に裏付ける報告は十分得られておらず、発病後の疾患活動性を反映し活性型ビタミンD高値となることとの関連も含めて、今後更なる検討が必要である。

3-3. 予防・治療戦略への提言 - 多発性硬化症との疫学的共通性に注目して -

診断時年齢分布の時代的変遷、発病頻度の緯度による相違に関する疫学研究のレビューを通して、多様な微生物への曝露、卵巣機能不全、紫外線曝露不足による活性型ビタミンD欠乏等がサルコイドーシス発病の外的・内的環境リスク要因となる可能性について考察した。肉芽腫反応を促進する因子として、原因抗原に対する処理能低下、Th1型免疫反応の生じやすさとともに免疫制御不全が挙げられ、これ等によって発病に寄与する過程が説明できるかも知れない。

サルコイドーシスと同様に遺伝的素因として第6染色体短腕上の6p21.3領域が注目されている疾患群としてIMIDsがあり、Th1型免疫反応と免疫制御反応のバランス異常が指摘されている。特に多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)では、閉経後の女性で発病の第二のピークをもち、地球規模でみた場合に高緯度地域で発病頻度が高まるといったサルコイドーシスと酷似する疫学像を

呈する。MSは「自己の中枢神経抗原に対する免疫寛容機構の破綻」を本態とし、卵巣機能不全や紫外線曝露不足による活性型ビタミンD欠乏がTregの免疫制御能低下をもたらす。発病に寄与することが明らかになってきている。このため、Tregの量的質的回復を目指したエストロゲン・ビタミンD投与や経口免疫療法などの予防面や治療面での有用性が期待されている。サルコイドーシスの病態も「経気道的に侵入した外来抗原に対する免疫寛容機構の破綻」と捉えられる一面があり、エストロゲンやビタミンDにMSの場合と同様の有用性が期待できるかも知れない。

4. おわりに

疫学研究のレビューを通して、原因抗原の移動経路、マクロファージや抗原特異的Th1細胞による抗原処理能低下、Th1型免疫反応と免疫制御機構の恒常性破綻などの観点からサルコイドーシスの病因・病態と発病要因について考察した。

本症は稀少疾患であり、多様な臨床像や臨床経過をとるため診断困難例も多く、これまでまとまった症例数の確保が困難であった。近年、MRIやPET-CT等の画像診断技術が著しく発展し、診断基準の改良が進み⁵⁴⁾、非典型症例の診断が可能となってきている。今後は症例蓄積が進み、疫学研究がより盛んに行われることが期待される。多様な微生物への曝露、卵巣機能不全、活性型ビタミンD欠乏を含めた候補の中から発病に寄与する要因を明らかにするとともに、予防・治療戦略を構築していく必要がある。

(本総説の一部は第33回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(2013年, 東京)で発表した。)

引用文献

- 1) Corrin B, Nicholson AG, Dewar A. Pathology. In: Mitchell D, Wells A, Spiro S, et al. ed. Sarcoidosis. Hodder Arnold, London, 2012; 41-7.
- 2) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet 2014; 383: 1155-67.
- 3) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol 2012; 25: 1284-97.
- 4) Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, et al. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. Front Immunol 2013; 437: 4.
- 5) Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. J Med Genet 2013; 50: 290-7.
- 6) Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, et al. Indigenous pulmonary *Propionibacterium acnes* primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. Am J Pathol 2004; 165: 631-9.
- 7) Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA, et al. Reversal

- of global CD4+ subset dysfunction is associated with spontaneous clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 2013; 190: 5446-53.
- 8) Taffin C, Miyara M, Nochy D, et al. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol* 2009; 174: 497-508.
 - 9) Wikén M, Grunewald J, Eklund A, et al. Multiparameter phenotyping of T-cell subsets in distinct subgroups of patients with pulmonary sarcoidosis. *J Intern Med* 2012; 271: 90-103.
 - 10) Culver DA, Newman LS, Kavuru MS. Gene-environment interactions in sarcoidosis: challenge and opportunity. *Clin Dermatol* 2007; 25:267-75.
 - 11) du Bois RM, Goh N, McGrath D, et al. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253: 4-17.
 - 12) Yamada Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, et al. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. *Respirology* 2003; 8: 186-91.
 - 13) Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, et al. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Resp Med* 2015; 109: 272-8.
 - 14) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
 - 15) Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, et al. Age-related differences in chest radiographic staging of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2014; 43: 1810-2.
 - 16) James DG, Sarma OP. Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 27-32.
 - 17) Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
 - 18) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
 - 19) Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165-72.
 - 20) Hillerdal G, Nõu E, Osterman K, et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32.
 - 21) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
 - 22) Zaba LC, Smith GP, Sanchez M, et al. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 32-9.
 - 23) Iyonaga K, McCarthy KM, Schneeberger EE. Dendritic cells and the regulation of a granulomatous immune response in the lung. *Am J Respir Cell Molecul Biol* 2002; 26: 671-9.
 - 24) Willart MA, Jan de Heer H, Hammad H, et al. The lung vascular filter as a site of immune induction for T cell responses to large embolic antigen. *J Exp Med* 2009; 206: 2823-35.
 - 25) Ota M, Amakawa R, Uehira K, et al. Involvement of dendritic cells in sarcoidosis. *Thorax* 2004; 59: 408-13.
 - 26) von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2457-64.
 - 27) Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006; 203: 359-70.
 - 28) Grunewald, J. HLA associations and Lofgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 55-62.
 - 29) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al. Clinical courses and prognosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 293-8.
 - 30) Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustelimumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* 2011; 3:535-45.
 - 31) Prasse A, Zissel G, Lützen N, et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 540-48.
 - 32) Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 46-52.
 - 33) Cullinan P. Epidemiology. In: Mitchell D, Wells A, Spiro S, Moller D, ed. *Sarcoidosis*. Hodder Arnold, London, 2012; 15-23.
 - 34) Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324-30.
 - 35) Kajdasz DK, Lackland DT, Mohr LC, et al. A current assessment of rurally linked exposures as potential risk factors for sarcoidosis. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 111-7.
 - 36) Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 701-9.
 - 37) von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 861-8.
 - 38) Michalak-Stoma A, Tabarkiewicz J, Olender A, et al. The effect of *Propionibacterium acnes* on maturation of dendritic cells derived from acne patients' peripheral blood mononuclear cells. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 535-9.
 - 39) Sawahata M, Sugiyama Y, Yamasawa H, et al. Sarcoidosis during etanercept treatment for rheumatoid arthritis in women with a history of bilateral oophorectomy. (in submission)
 - 40) Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, et al. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black woman. The Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 635-41.

- 41) Chida K, Shirai M, Sato M, et al. Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman. *Respirology* 1999; 4: 259-61.
- 42) Shirai M, Sato A, Chida K. The influence of ovarian hormones on the granulomatous inflammatory process in the rat lung. *Eur Respir J* 1995; 8: 272-7.
- 43) Tajima K, Miura K, Ishiwata T, et al. Sex hormones alter Th1 responses and enhance granuloma formation in the lung. *Respiration* 2011; 81: 491-8.
- 44) Kriegova E, Fillerova R, Tomankova T, et al. T-helper cell type-1 transcription factor T-bet is upregulated in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1136-44.
- 45) Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H, et al. Effect of oestrogen on *Mycobacterium avium* complex pulmonary infection in mice. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 428-34.
- 46) Kamada M, Irahara M, Maegawa M, et al. Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 82-8.
- 47) Vucinic V, Skodric-Trifunovic V, Ignjatović S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 297-302.
- 48) Richmond BW, Drake WP. Vitamin D, innate immunity, and sarcoidosis granulomatous inflammation: insights from mycobacterial research. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 461-4.
- 49) Kanchwala AA, et al. Deficiencies of cathelicidin and vitamin D accompany disease severity in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 179: A3997.
- 50) Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-79.
- 51) Taflin C, Miyara M, Nochy D, et al. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol* 2009; 174: 497-508.
- 52) Inui N, Murayama A, Sasaki S, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am J Med* 2001; 110: 687-93.
- 53) Berlin JL, Shantha GP, Yeager H, et al. Serum vitamin D levels may not reflect tissue-level vitamin D in sarcoidosis. *BMJ Case Reports* 2014.
- 54) Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 19-27.

