

## サルコイドーシスと私—思い出すことなど

国立病院機構東京病院名誉院長 四元秀毅

### サルコイドーシスとの馴れ初め

内科研修を受けていた半世紀近く前のある日の昼下がりに、先輩の工藤翔二先生（後の日本医科大学教授）が病棟にぶらりと現れた。そのころ彼は見学生身分で東京大学第三内科の三上理一郎先生（後の奈良医科大学教授）の下に出向いて研鑽を積んでいた。三上先生は兄弟子の本間日臣先生（虎の門病院の初代呼吸器科部長で後の順天堂大学呼吸器内科初代教授）の薫陶を受けて臨床一筋に歩んでおり、試験管を振る人の多い第三内科では異色の存在であった。臨床家を目指していた工藤先生はこれに共感してその門を叩いたのであろう。医局は学生ストライキなどによる混乱からの回復期で、人手が求められていた時期でもあった。その後私は呼吸器グループ入りを勧められ、波長が合ったのか進路を変更してそれに従うことにした。

サルコイドーシスが旧厚生省のいわゆる“特定疾患”に指定され全国実態調査が始まった時期で、私は三上先生の仕事を手伝いながらこの道に入った。呼吸器外来のほかにサルコイドーシス外来を週1回担当したが、本症は全身疾患なので他科との連携が必要で、北郷修先生（後の東京都立駒込病院皮膚科部長）や望月學先生（後の東京医科歯科大学眼科教授）に皮膚科・眼科の所見を教わりながら診療に励んだ。診断が鎖骨上窩リンパ節生検（ダニエルス生検）やKveim反応に依っていた時代のことである。

呼吸器の臨床は間口が広くて奥行きは深く勉強の種は尽きないが、大学の医局で臨床の道だけを突き進むのは（三上先生ならいざ知らず）危険である。私は、大澤仲昭講師（後の大阪医科大学教授）などの指導のもとプレドニソロン内服中のサルコイドーシス症例でその血中濃度を調べるようになった。小坂樹徳教授から、「radioimmunoassayのような手技を学んでおくと後で役立つこともあるからしっかりおやりなさい」との励ましを受けたりもした。結果はすぐに得られ、症例により血中濃度がそれなりに異なることがわかった。それが治療効果に影響を及ぼす可能性があり、また、当時は受容体研究が一大潮流だったのでリンパ球のステロイド受容体研究も課題の1つと言われたりしたが、話が脇道に逸れそうなのでその辺りは遠慮した。本症の予後については、薬物の血中濃度もさることながら、むしろ個々の症例の病勢ないし病態の影響するところが大きいと思われたのである。ところで、この検討の際にプレドニソロン製剤に若干量のコルチゾールの混入があること（転換ミス）が判明して製薬会社が驚いたり慌てたりする一幕もあった。

### サルコイドーシスの血清ACE活性上昇

ちょうどそのころ、米国のJack Liebermanが活動性の本症症例の多くで、血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性の上昇がみられることを報告した<sup>1)</sup>。数年前に、Squibb研究所のCushmanらが降圧薬の開発に関連して同酵素活性の簡便な測定法を考案していた<sup>2)</sup>が、Liebermanはある種の呼吸器疾患でその活性が変動（低下）することを推測して臨床検討を行い、たまたまサルコイドーシスでの高値を見出したのである。当時、研究室の先輩の北村論先生（後の自治医科大学呼吸器内科教授）が米国留学から戻って肺の生化学的機能の解明に関する先駆的研究を展開していた。それは、筋標本にプロスタグランジンなどの生理活性物質を添加してその収縮をバイオアッセイする検討などであった。私はこれらの生理学的・薬理学的分析には馴染めなかったが、血清ACE活性値の把握は肉芽腫病変の状態を知る上で有用と考え、測定手技を教わり検討を始めた。なお、ACEにはbradykininの分解作用（キニナーゼ活性）もあり、本症での活性値上昇はこの作用を反映するものと考えられた。古家堯先生（東京通信病院）、松井泰夫先生（日本赤十字社医療センター）および細田裕先生（国鉄中央保健管理所）など東京都内諸施設の先生方や遠くは札幌鉄道病院の平賀洋明先生などの協力を得て多数の血液検体を収集し大規模検討を行うことができた。

上記知見をLiebermanは1975年の第7回国際サルコイドーシス学会（ニューヨーク；Louis Siltzbach会長）でも報告し、これはNYのEmanuel Silversteinらによる追試報告で裏づけられた。この学会に私は三上先生のお供をして出かけこれが初渡米だったが、航空機内で喫煙可能な時代であった。討議ではLiebermanの値がSilversteinのそれより低いことも話題になり、Silversteinはこれを計算法によるものとし、後にLiebermanの報告値が誤って1/3に計算されていたことが判明した。学会では細田先生などによる本邦の疫学調査報告があり、また、松井泰夫先生、岩井和郎先生（後の結核研究所所長）らによる本症の致死的心病変の剖検所見に基づく検討が注目を集めた。立花暉夫先生（大阪府立病院）がたびたび質問に立っていたのも印象に残った。会場のホテルで催されたパーティーで私は新津泰孝先生（東北大学小児科教授）とともに邦人グループから離れたところに陣取り、たまたま隣席したDr. Richard DeRemeeの知己を得た。“velcro-rale”の提唱者として知られていた彼がずいぶん若い（40歳台前半）のに驚いたものである。

このころ、私は実験的に作成した肉芽腫での本酵素の発現を調べようと考えて Freund の complete adjuvant を用いたウサギ実験を行い、有意な結果を得た。さらに、精製した本酵素の抗体を用いて各種臓器や肉芽腫病変におけるその局在を調べることを計画したが、それには生化学研究室への弟子入りが必要である。たまたま同級生の渋谷正史君（後の東京大学医科学研究所教授）が東京大学医科学研究所の化学部門（上代淑人教授）にいたのでその指導を受けることとし、医科研通いを始めた。研究所は目黒にあって品川の屠殺場に近く、そこで入手したブタ肺を材料に ACE の精製に励んだ。昼・夜二重の研究生活で、30歳台でないとできないことであった。首尾よく相当高純度の ACE が得られ、その抗体を作成して各種臓器における本酵素の局在を調べこれが肺の血管内皮細胞などに存在する所見を得た。その頃米国からこの事項についての報告があり、肝臓のクプファー細胞を含む各種臓器における本酵素の分布は我々がみたものと同様であった。後に既報に示されていない知見を報告したりした。

話が前後するが、その少し前に放射線科の蜂谷順一先生（後の杏林大学教授）がサルコイドーシスの胸部画像に興味を持って三上先生との共同研究が始まり、画像診断の点で大いに助けられた。さらにこのころコンピュータ断層写真〔CT；当初は computer-assisted tomography (CAT) と呼んだ〕が開発され、本症は恰好の題材ということで肺門・縦隔リンパ節や肺の病変に関する初期的検討を行った。血清 ACE および胸部 CT 所見の分析結果を 1978 年に英国、ウェールズのカーディフで行われた第 8 回国際会議 (Jones Williams 会長) などで発表することができた。

### 肉芽腫病変の組織培養実験

上述のウサギの実験的肉芽腫の病理像は布施祐輔先生（防衛医科大学校の初代病理教授）に分析してもらったが、私はその標本をみながらダニエルス生検で得られた肉芽腫を組織培養して病変解明の一助にできないかと考えた。当時、第三内科の腫瘍グループでは前述の大澤先生などが腫瘍細胞の培養に基づく研究を展開していたので同グループの岡部哲郎先生（後の東京大学特任教授）に相談を持ち掛け、彼も興味を示してこれが具体化した。古家・松井先生にお願いして 10 症例から検体を得ることができた。

内容的には、被膜から分離して得た組織検体を細切して細胞を浮遊させ、これを遠心して得られた細胞集塊を培養液に静置し各種細胞の特徴やその後の変化などについて検討するものであった<sup>3)</sup>。培養液にはまず多角形細胞と円形細胞が浮遊する像がみられ、後に多核巨細胞も出現した。多角形細胞はマクロファージないし単球細胞由来のものと思われ、これら細胞について電子顕微鏡所見を含む形態学的分析を行い、さらに培養液の ACE 活性とリゾチーム量の推移を調べた。両酵素は培養開始後 6 日間にわたって徐々に増加し、これらが本症の肉芽腫病変内で産生されていることが明確に示された。予想通りの結果だったが、培養液は 6 日ごとに交換する必要がある、ACE 活性は 2 週

目以降で徐々に低下し数回の培養液交換後に消失した。一方、リゾチーム濃度は 5 回目の培養液交換まで高値を保ち、その後、急激に低下した。これらの所見は多角形細胞数の減少と円形細胞の増加に対応しているように見え、酵素を産生する細胞を維持するには何らかの因子が必要と思われた。

これはユニークな仕事として評価され、その後の展開が期待されたが、当時、私は米国を見てみたいと考えていたので医局の先輩に相談し、ボストン留学の機会を得て日本を離れることになった。後事は岡部先生たちに委ねたが、本症の診断が経気管支肺生検によることが多くなってリンパ節生検材料の入手が難しくなったこともあり、残念ながらその後十分な展開は得られなかった。

ところで、1970 年代後期、本邦で ACE 活性の測定を行っていたのは上田英之助先生（当時愛媛医科大学で後に近畿中央病院院長）や前述の新津先生の研究室および我々のところと比較的限られていた。我々は多くの施設からの検査依頼を受け、その中には名古屋市立大学の山本正彦・森下宗彦先生からのものなどもあった。しかし、特殊検査は研究室で始まり検査センターに移行するのが常で、ACE の場合も例外ではなかった。1981 年に SRL 社の笠原靖氏が独自の簡便な測定法<sup>4)</sup>を考案し、学会の後援もあって同社での検査が可能になり測定は普遍化していった。

### ボストンでの留學生活のことなど

ここで留学中のことについてその一端を記しておきたい。お世話になったのはボストンのダウントウンにある New England Medical Center (Tufts 大学の基幹病院) の呼吸器科教室であった。ボスの Dr. Barry Fanburg (内科教授) は循環器科医から呼吸器科医に転身した人で、研究室にはそれまで東京大学第三内科の循環器科医師が多数留学していた。同グループの矢崎義雄先生（後の東京大学教授）と Tufts 大学内分泌研究室に関係の深かった教室先輩の松崎宸先生（後の埼玉医科大学教授）のお世話でそこに留学することになったものである。1981 年 9 月のことだったが、そのころ我々の肉芽腫病変組織培養の報告<sup>3)</sup>がブルージャーナルに掲載され、Dr. Fanburg がそれを見て感心していたことを伝え聞いた。当時、彼は Dekker 社から発行されていたシリーズ物の一部 “Sarcoidosis” の編集作業に忙しかったが、研究グループはヒト肺から ACE を精製しており、SDS-PAGE の図を見てその高い純度に感心したものである。そこでは広範な研究活動が展開されていたが、私が担当したのは Ph.D. 主導の ACE の酵素学的検討で、アイソザイムなどを報告し、また、本邦での臨床検討の結果を論文化することができた<sup>5)</sup>。

ところで、渡米前の臨床検討のころ、時に同一検体の活性値が測定日間でかなり異なることがあり悩まされた。Duplicate 検体間での活性値はほぼ同様でも他日の測定で値が相当に異なることがあるのだ。必ずしも後値が低いわけではなく、検体劣化による違いではない。厄介な問題だったが、酵素の立体構造の変化による変動を疑った。そ

の後の各種検討でACEの多様性などが明らかになり、当たらずとも遠からずと思った。さらに、肉芽腫で産生される本酵素は血管内皮細胞のそれと異なるアイソザイムである可能性も考えたが、病変部から十分量の検体を得ることは難しくこれは実証困難だった。

## 内外におけるACE研究のその後の展開

留学中に行った酵素構造に関する検討は、生化学者の研究範疇に属するもので内科医には領域外の仕事のように見えた。この先に進もうとするなら、X線解析が有効だろうとつぶやいたりしたものである。James Watsonの“The double helix”を読んで感銘を受けての感想だったが、これは限られた施設のみで可能な特殊分析法である。ところがあに諮らんや、後にこの手法を用いた検討結果がいくつか示され、ACEの構造に関する理解はいつそう進み、ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬などの降圧薬の開発が相次いだ。呼吸器科医からみると対岸の出来事だったが、需要の多いところで研究が進む実例をみる思いであった。

臨床検討を行っていたころ気づいたいま1点は、活動性の本症症例のACE活性値について、顕著な高値群が多い一方で、明らかな高値を示さない群があることだった。両群のいずれにおいてもステロイド薬治療の開始後に酵素活性は速やかに低下する。そこで、このような差異は、病勢の違いよりもむしろ元来の酵素活性値の個体差を反映するもののように思われ、論文にもそのように記載した。“高値群”と“低値群”があることを疑ったのだが、のちにACE遺伝子の解析でその多型性が活性値の差異をもたらしていることが示された。ACEの遺伝子タイプはゲノムにおけるある塩基配列の挿入/欠失(insertion/deletion: I/D)の組み合わせでDD型・ID型・II型の3型に分けられるが、活性値がこの順で高いことが判明したのである<sup>6)</sup>。表現型の検討から遺伝子の分析へと時代は進んでいった。

## サルコイドーシスの病因についての考察

その昔、三上先生からしばしば聞いた言葉に、国際サルコイドーシス学会(WASOG)初代理事長のDr. Geraint Jamesの口癖の“What is sarcoidosis?”という問いがあった。これは、文字通りには「サルコイドーシスとはどんな病気?」であるが、一方、「この疾患がなぜ・どのようにして起こるか?」という疑問につながるものでもある。ここで、本症の病因の基本的事項について若干の考察を試みたい。

“サルコイドーシスは「外因」と「内因」の合作で起こる疾患”という考えはほぼ常識化されているのでその線で考えてみる。外因を“a”、内因の生体側因子を“A”で表すと全体像は“a+A→肉芽腫形成”と模式化され、ではaとAの内容は? という問題になる。

外因については古くから多くの検討がある。内容は植物成分や病微生物などと多岐にわたり、わが国では本間日臣先生に始まり江石義信先生(東京医科歯科大学名誉教授)

グループによって深められた*Propionibacterium*に関する精力的な研究があり頼もしいことである。外因は複数の可能性もあるが、基本的にすべての活動性病変で何らかの方法によりこれらが検出される必要がある。

一方、内因については肉芽腫病変が形成されやすくなる免疫学的異常が想定され、その内容としてマクロファージなどの抗原提示細胞とTリンパ球系細胞の活性化および両者の協調が挙げられる。精力的な検討にもかかわらずその全貌はいまだ明らかになっていないのが実情である。病因論とは離れるが、本症の肉芽腫病変の病理像は半ば非特異的で、本症を決定づける特異的所見は示されていないという問題点もある。たとえば癌に伴う反応性肉芽腫との病理的識別は不可能で、これが臨床面での困難につながることもある。なお、液性因子については病変局所などでのINF $\gamma$ 、TNF $\alpha$ やIL-2などのサイトカイン・ケモカインの増加が知られるが、これらも二次的所見で診断に直接寄与するものではない。

内・外因を追求する際に合わせて検討すべき2つの付属事項を追記しておきたい。1つは病変偏在の問題である。本症の肉芽腫病変は肺や関連リンパ節に起こりやすいがそれはなぜか。その機序として、外因の局在性と内因の臓器特異性が挙げられる。前者については“外因が肺から侵入してそこに留まる性質を持つ”という機序が、後者については“本症が肺および所属リンパ節に親和性をもつ細胞系により起こる”という機序が考えられる。いずれについてもこれを具体的に実証する必要がある。

いま1つは、内・外因間の相互関係の問題である。肉芽腫が形成されやすい体質(内因)で本症が起こるのなら外因は“a”に限らず類似の“b”や“c”でもよいはず、ということになる。もし外因が“a”に限られるなら、内・外因間のいわば“相性のよさ”を示す必要がある。1つの可能性は内因“A”が外因“a”を特定する機序だが、その逆(a→A)もあり得るだろう。このような内・外因の関係の解明も必要である。

一方、本症が外因のみで起こる可能性もある。“a→肉芽腫形成”の図式だが、その場合、一定量の“a”が存在する部位では必ず病変がみられることと、“a”を動物に接種することで本症に特徴的な肉芽腫病変が出現しこれが持続すること、を示す必要がある。現場でしばしば目撃されるという理由のみで事件をその人物の“単独犯行”とするわけにはいかない。上記必要事項が実証されていない現状では本症を外因のみで起こる疾患とみるのは妥当と言えず、この点で私は岩井先生<sup>7)</sup>と同意見である。

本症が既存概念では説明できない機序に基づいてある種の外因により惹起される可能性は残るが、やはり内因が必要で、それについての解明が求められているようにみえる。近い将来、内・外因が十分に解明され本症の発症機序の全貌が明らかになることを期待したい。

## サルコイドーシス学会との関わり

話を私的面に戻すと、帰国後しばらく仲間とACEに関

する仕事を続けたが、旧国立療養所東京病院に移る頃には基礎研究から離れた。一方、東京のサルコイドーシス懇話会などで折津愈（元日本赤十字社医療センター副院長）、山口哲生（元JR東京総合病院副院長）、本間栄（東邦大学教授）、吾妻安良太（日本医科大学教授）などの諸先生や各科の方々と議論するのは大きな楽しみだった。“懇話会”は学会が「サルコイドーシス研究協議会」として活動していたころからのもので、本症に興味を持つ人たちのいわば仲良しクラブ的な集まりだったが、近年、このような会が少なくなったのは淋しいことである。

学会関係の仕事としては、安藤正幸先生（熊本大学名誉教授）の理事長時代に本誌の編集委員長職を仰せつかり、立花暉夫（本学会名誉会員）、須田隆文（浜松医科大学教授）、鷺崎誠（元伊勢丹診療所長）、武村民子（元日本赤十字社医療センター病理部長）、故・田村尚亮（元江東病院副院長）、三浦佳代（順天堂大学）の諸先生および折津・山口先生などと編集作業に取り組んだ。また、2006年には第26回総会を担当し、さらに同年には安藤先生との共同監修で多くの方々の協力を得ながら「サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患」（克誠堂出版）を刊行することができた。本症に関する広範な単行本として古くは泉孝英先生（京都大学名誉教授）の古典的単著があり、ついで東京大学出版会から出された“研究協議会”編の分厚い書籍があったが、我々が監修した本は約30年ぶりに出版された本症についての網羅的参考書として定評を得た。永年お世話になった学会に対してささやかな恩返しのできたものと喜んでいる。

雪まつりの頃、札幌で開かれた討論会に三上先生のお供をして出かけたのは半世紀近く前のことだった。その後、例年夏に裾野や軽井沢で開かれた合宿では、ここにお名前を挙げえなかった方々を含む多くの先生方と有意義かつ楽しい時間をもつことができた。これも先達の導きのおかげである。札幌で始まった総会も今年は第40回となる。本学会が各診療分野の医師と基礎部門の研究者の協力によって今後いっそう発展し、その成果がこの難病に苦しむ患者さんへの福音となることを祈りつつ筆を擱きたい。

## 引用文献

- 1) Lieberman J. Elevation of angiotensin converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; 59: 365-72.
- 2) Cushman DW, Cheung HS. Spectrophotometric assay and properties of angiotensin- I converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 1971; 20: 1637-48.
- 3) Okabe T, Suzuki A, Ishikawa H, et al. Cells originating from sarcoid granuloma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 608-12.
- 4) Kasahara Y, Ashihara Y. Colorimetry of angiotensin- I converting enzyme activity in serum. *Clin Chem* 1981; 27: 1922-5.
- 5) Yotsumoto H. Longitudinal observation of serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis with and without treatment. *Chest* 1982; 82: 556-9.
- 6) 古家 乾, 山口悦郎, 伊藤昭英, 他. 日本人におけるACE遺伝子多型性. *医学のあゆみ* 1994; 168: 1099-100.
- 7) 岩井和郎. 随想：サルコイドーシスと私. *日サ会誌* 2017; 37: 9-11.