

氏名	澤 幡 美千瑠
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 477 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	サルコイドーシスの病態研究：日本人サルコイドーシスの臨床像とその時代的変遷
論文審査委員	(委員長) 教授 石川 鎮 清 (委員) 教授 杉本 英 治 准教授 江口 和 男

論文内容の要旨

1 研究目的

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に異時性に多彩な病変を生じる、原因不明の肉芽腫性疾患である。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、病態は未だ解明されていない。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。欧米では抗酸菌を、日本では環境に常在する *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) を原因抗原とみなす異なる病因論を展開している。

サルコイドーシス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。環境要因は個体を取り囲む外的なものと同内在する内的なものに分類できるが、確定的なものは得られていない。疫学的に農村居住や農業従事や微生物曝露と疾患の発生の関連が指摘されている。

サルコイドーシスの病態の本質や環境リスク要因を明らかにするためには、疫学研究がきわめて重要である。臨床像は人種間で異なることが知られており、その共通性や相違性を把握することで、これ等を明らかにし得ると期待される。しかし近年の日本における大規模疫学研究としては、厚生労働省難病克服事業の一環として 2004 年に行われた第 9 回全国疫学調査以外にはない。そこで本研究では、2 つの研究(研究 1: 日本人サルコイドーシスの臨床像、研究 2: 日本人サルコイドーシス臨床像の時代的変遷)を行い、病態解明への一助とすることとした。

2 研究方法

1974 年から 2012 年に自治医科大学付属病院呼吸器内科で新規診断されたサルコイドーシスの連続症例 588 例(組織診断群 431 例、臨床診断群 157 例)の臨床記録を後方視的に検討した。研究 1 では、胸部 X 線病期、臓器病変分布、発見動機を中心とした臨床像について、性別による比較とともに、若年診断群(45 歳未満)と高齢診断群(45 歳以上)の 2 群に分類し年齢による比較を行った。また研究 2 では、診断時期により 10 年毎の 4 群に分類し、臨床像を比較した。

本研究内容は本学倫理委員会の承認を得ている(臨 A12-54 2013 年 1 月 8 日)。

3 研究成果

研究 1

1. 臓器病変分布

- ・呼吸器系は性別・年齢によらずほぼ全ての患者で侵されていた。
- ・男性では胃十二指腸病変、唾液腺病変、腎病変が女性より有意に多く、高 Ca 血症も多い傾向があった。女性では眼病変が有意に多かった。
- ・若年群では胸郭外リンパ節病変、唾液腺病変、肝病変が高齢群より有意に多くみられた。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臓器の病変がみられた。

2. 胸部 X 線写真病期

- ・男性では肺門部リンパ節腫脹(BHL : bilateral hilar lymphadenopathy)、肺野病変が女性より多い傾向にあり、I 期 + II 期が有意に多かった。
- ・若年群では BHL のある I 期と II 期が高齢群に比べ有意に多く、高齢群では 0 期と III/IV 期が多かった。高齢になるほど I 期と II 期の占める割合は一貫して減少した。

研究 2

1. 診断時年齢の時代的変遷

人口動態における高齢者割合の増加による影響を除去して検討したところ、この 40 年間で以下の変遷が示された。

- ・男女とも診断時年齢は高齢化し続けていた。
- ・男女とも若年成人の発症を示す第一ピークの明らかな低下傾向が認められた。
- ・女性のみでみられる 45 歳以降の第二ピークは、一貫して保たれていた。

2. 臨床像の時代的変遷

・増加傾向にあるのは 0 期と III/IV 期とともに高 Ca 血症、胃十二指腸病変、皮膚病変、神経病変、筋病変、腎病変であり、いずれも高齢診断群に多く見られる傾向がある病期/病変であり、診断時年齢の高齢化との関連が考えられた。

4 考察

日本人サルコイドーシスの臓器病変分布は年齢に関連する

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おり、特に若年群では大部分が BHL を呈していた。また若年群では胸郭外リンパ節病変、唾液腺病変、肝病変も比較的高頻度に侵されていた。同様の傾向が、以前の他人種における研究結果でも示されている。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、胸郭外リンパ節や肝臓や脾臓を侵すという病態仮説を肯定する結果であると考えられた。

日本人サルコイドーシスの胸部 X 線写真病期は年齢に強く関連する

本研究は、胸部 X 線写真病期は年齢に関連することを明確に示した初めての報告である。20 歳代では男女ともにほとんどの症例で BHL がみられたのに対し、この頻度は加齢に伴い一貫して減少した。原因抗原が循環經由す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。

診断時年齢の高齢化は外的環境要因の変化と関連する可能性がある

この40年間に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症を示す第一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。診断時年齢の高齢化は米国やデンマークでも観察されているが、特に遺伝的均一性が高い日本人における結果は、本症の発病年齢が遺伝的素因のみでなく環境リスク要因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、この40年間で変化してきている可能性がある。

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微生物曝露と本症発生との関連が示され、抗酸菌や *P. acnes* といった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。一方で農村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し、本症の発病に寄与している可能性も否定できない(衛生仮説)。

診断時年齢分布の女性特有の第二ピークは内的環境要因の変化と関連する

日本人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歳以降に第二ピークをもつ二峰性を呈することが知られてきた。この40年間で女性のみでみられる45歳以降の第二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る。

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。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生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。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による良好な効果が報告されている。閉経に伴う卵巣ホルモンの欠乏状態が、本症の発病に寄与している可能性がある。

5 結論

自治医科大学附属病院呼吸器内科における約40年間の蓄積症例を検討し、日本人サルコイドーシスの臨床像とその時代的変遷を明らかにした。

- (1) 診断時の臨床像、特に胸部 X 線写真病期は年齢に関連していた。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管系や血管系をめぐる経路とともに、加齢に伴い増強する免疫制御機構を反映している可能性が考えられた。
- (2) この約40年間に、診断時年齢は男女とも高齢化し続けており、若年成人の発症を示す第一ピークの明らかな低下傾向が認められた。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。
- (3) 女性のみでみられる診断時年齢の45歳以降の第二ピークは、一貫して保たれていた。閉経に伴う卵巣機能不全が、本症の発病に寄与している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

日本人のサルコイドーシスの臨床像とその時代変化を検討するために本学附属病院での約 40 年にもわたる診療データを用いた後ろ向き疫学研究である。サルコイドーシスは原因不明な希少疾患であり日本でも詳細な疫学データが不足している。過去には厚生労働省難病克服事業での全国疫学調査以外にはなく、本論文では、全国調査では検討しきれていない詳細な臨床像を検討し、サルコイドーシスの臓器病変分布、胸部 X 写真による病期についての性別、年代別の特徴や診断時年齢や臨床像の時代的変遷、について詳細に検討していたおり、学術的にも意義が深いと判断する。長期間のデータを丁寧に分析しているのみならず、考察では、諸外国の疫学データとの比較、原因不明ながらわかっている範囲内での病態生理についての考察もしっかりできていることから、学位論文としてふさわしいものであると判断する。

最終試験の結果の要旨

申請者は課題とした研究内容について、背景、目的、方法、結果およびその解釈について説明した。研究成果の提示においては、新規性についてこれまでの研究との違いを踏まえ解析していた。また、得られた知見を元に原因不明ながら病態生理について現時点での基礎的、疫学的な文献的考察がなされていた。審査委員の質問にも的確に回答していた。以上より、申請者は学位を授与するにふさわしいと全員一致で判断した。