

総 説

サルコイドーシス

泉 孝 英

京都大学結核胸部疾患研究所

受付 昭和 53 年 5 月 9 日

SARCOIDOSIS

—Critical Review on Immunology in Sarcoidosis and
Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis—

Takateru IZUMI*

(Received for publication May 9, 1978)

はじめに

結核症の周辺疾患の一つとして“サルコイドーシス”が第44回日本結核病学会総会シンポジウムの課題として採択され、討議が行なわれたのは昭和44年4月の京都においてであった¹⁾。当時、呼吸器疾患領域における rare diseases の一つであった本症も、10年後の今日では、呼吸器疾患外来において時には遭遇する疾患となり、もはや rare disease ではなくなつてきている²⁾。

症例数の増加とともに、わが国における本症に対する研究の飛躍的な進展がもたらされている。これには、本症が昭和47年以来厚生省特定疾患調査研究事業の対象疾患いわゆる難病の一つに選定されたり、文部省特定研究の課題に採択されて本症の研究に公的援助が行なわれてきたことが与つて大きいものであつたことは特記されねばならない事実である³⁾。

臨床的に、本症は単に“集団検診によつて発見される胸部X線写真上 BHL を呈する疾患”というだけでなく、眼病変、心臓病変、神経病変といつた多彩な病像を呈する症例が少なくないこと、また肺病変は自然寛解例が多いとはいえ線維化病変に進展しプラ形成を主徴とする肺機能障害例が増加しつつあることなど本症の実態が明確に把握されてきたことは、わが国において行なわれた多くの報告からも明らかである⁴⁾。一方、病因面での研究の進歩となつると、研究が進めば進むほど、混迷に陥つてきた、混迷に多彩度が加わつてきたというのが率直な印

象であることも事実である。

総説“サルコイドーシス”として記述すべき事項は多いが、臨床面に関しては、すでに多くの報告が行なわれているのでこれらに譲ることとし、本稿においては、サルコイドーシスにおける最近の基礎的研究面での進展の中心課題として、“Immunology in sarcoidosis” “Angiotensin converting enzyme” の二つの課題を採り上げ New York における国際サルコイドーシス会議 (1975年10月)⁵⁾ 以後の内外の業績を中心として、その紹介を試みることにしたい。

サルコイドーシスにおける免疫学的諸問題
(Immunology in sarcoidosis)

ツベルクリン反応の陰性化、血清γグロブリン高値所見は、旧くより知られたサルコイドーシスにおける主要な臨床所見であつた。そして、このような免疫学的変調“細胞性免疫機能低下+体液性免疫機能亢進”の機序を、サルコイドーシス症の発生機序と併せてどう説明していくかが、サルコイドーシスにおける免疫学“Immunology in sarcoidosis”の課題であつたといえる⁶⁾。

ツベルクリン反応陰性化の機序を説明する手段として、旧くより血清中にツベルクリン反応の阻害物質が出現するのではないかという考え方が、Pickert, Löwenstein (1908)⁷⁾, Jadassohn (1929)⁸⁾, Stirling (1950)⁹⁾, Rosenberg, Brebis (1954)¹⁰⁾, Magnusson (1956)¹¹⁾ らによつて提唱され “Anticutin” “Procutin” “Tuberculin-

* From the Chest Diseases Research Institute, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606 Japan.

neutralizing serum”の存在が主張されたが、再現性に富む所見は得られずに終始していた。

1960年代に、リンパ球が免疫相当細胞であることが明らかにされ、続いて1970年代に入りT, Bリンパ球の考え方が臨床免疫学領域に導入されるに及んで“細胞性免疫機能低下+体液性免疫機能亢進”といった言葉は“T cell 機能低下+B cell 機能亢進”という言葉に置き換えられ、T cell 機能の低下を来す機序の解析が、サルコイドーシスにおける免疫学的研究の中心課題として展開されてきた(泉 1972¹²⁾, 1974¹³⁾, James et al. 1975¹⁴⁾, Hedfors 1975¹⁵⁾。

しかし、70年代の後半に至つて、サルコイドーシスの免疫学を含めて臨床免疫学の飛躍の基盤となる三つの新しい事実が出現してきた。

第1には、T cell subpopulationに関する研究の進歩により、T cell には細胞性免疫機能の発現に関与する effect or cell あるいは B cell の抗体産生を help する helper cell のみでなく、これらの cell 機能を抑制する suppressor cell および effector, helper, suppressor cell に対する amplifier cell の存在することが明らかにされたことである(Shortman et al. 1975)¹⁶⁾。

第2には、Macrophage の機能に関する研究の進展である。Activated macrophage は、リンパ球の機能亢進への方向へ働くのみでなく suppressor cell としての機能も果たす cell であることも明らかにされたことである(Nelson 1976)¹⁷⁾。

第3には、血清中に種々の免疫調節作用物質(immune regulator)が存在することが、確認されてきたことである(Cooperband 1975¹⁸⁾, Nelson, Gatti 1976¹⁹⁾)。サルコイドーシスにおいても Pickert 以来の anticutin なるの考え方が、免疫学的手技の進展によつて存在として明確に把握されるようになってきている。

このような、ごく最近の臨床免疫学の進展をふまえて、サルコイドーシスにおける免疫学的問題について、反応の各レベルにおいて以下若干の考察を述べることにしたい。

1. サルコイドーシスにおける末梢血リンパ球

サルコイドーシス症例における末梢血リンパ球の数的質的異常の有無については、旧くより検討が加えられてきたが、現在までに得られた諸成績を勘案した限りでは、著明な数的、質的低下が起こっているとは考えられない。

(1) リンパ球数, T, Bリンパ球数

Hoffbrand(1968)²⁰⁾の報告の他、サルコイドーシスにおいては末梢血リンパ球数は減少しているとの記載は多い。

これを T, B cell に分けて検討した成績としては Papamichail et al. (1972)²¹⁾ 以来多くの報告がある(Ramachandar et al. 1975²²⁾, Tannenbaum et al.

1976²³⁾, Fernandez et al. 1976²⁴⁾, Topilsky et al. 1976²⁵⁾, Veien et al. 1976²⁶⁾)。T, B cell 数の比較的小および絶対的増減についての一致した見解が得られているわけではないが、T cell 数の若干の減少, null cell 数の増加は一応共通して認められている事実である。

この T cell 数減少の機序としては、第1には Bullock et al. (1976)²⁷⁾ の記載しているように、リンパ節において類上皮細胞肉芽腫形成のために circulating lymphocyte 特に T cell が trapping されるためという説明がある。第2には、血清中の免疫抑制作用物質のために検出の段階で T cell 数の減少が示されているのではないかと説明である。Daniele et al. (1976)²⁸⁾ は、血清中の阻害物質によつて T cell の SRBC に対する receptor が block されるため T cell 数の減少, null cell 数の増加を来していると報告している。同様の事実を、志摩ら(1977)²⁹⁾、私どもも確認している。

したがつて、サルコイドーシス症例の末梢血における T cell 数の減少の因としては、若干の真の減少現象にもよるであろうが、多くは blocking factor による detection のレベルでの減少であろうと考えられる。

(2) リンパ球の抗原, mitogen に対する反応性

サルコイドーシス患者末梢血リンパ球の抗原あるいは各種の mitogen 特に PHA, Con A など T mitogen に対する反応性については、低下しているとする報告が多いが、低下を認めないとする報告も少なくない(Hirschhorn et al. 1964³⁰⁾, Buckley et al. 1966³¹⁾, Topilsky et al. 1972³²⁾, Horsmanheimo et al. 1974³³⁾, Girard et al. 1975³⁴⁾, Fernandez et al. 1976²⁴⁾)。また低下しているとする報告にしても、その反応性の低下は免疫不全症候群にみられるような著明な低下ではない。

サルコイドーシス症例の末梢血では、若干の T cell の比較的減少はあるであろうから、リンパ球全体として T mitogen response を検討した場合には低下所見の得られることは当然であろう。事実、T, B cell に分けて T mitogen response を検討した Fernandez et al. (1976)²⁴⁾の報告では T cell の mitogen に対する反応性の低下は認めていない。

また, Belcher et al. (1974)³⁵⁾, Mangi et al. (1974)³⁶⁾, 森瀬ら (1977)³⁷⁾ によつて報告されているように、サルコイドーシス患者血清中にリンパ球の transformation 反応に対する阻害物質が存在していることを考えると、サルコイドーシス患者末梢血リンパ球の antigen, mitogen に対する反応性は低下していない、リンパ球の“intrinsic defect”は存在しないと理解すべきであろう。

(3) リンパ球の lymphokine 産生能

サルコイドーシス患者の末梢血 T リンパ球の lymphokine “mediator of delayed hypersensitivity reaction”

産生能に関しても多くの報告があり(Horsmanheimo et al.1977)³⁸⁾, Macrophage migration inhibition factor, macrophage activating factor, leukocyte inhibitory factor, leukocyte mitogenic factor, lymphocyte transforming factor, transfer factor, skin reactive factor などの産生についての検討報告が行なわれている。報告によつて若干の差異はあるが、大勢としては産生能の低下を認めている報告は少ない。

(4) リンパ球の spontaneous transformation と異型リンパ球

Hirschhorn et al. (1964)³⁹⁾, Kataria et al. (1972)³⁹⁾ の報告など、サルコイドーシス患者末梢血リンパ球の spontaneous transformation 亢進を認める成績は多い。また Biberfeld et al. (1974)⁴⁰⁾, Daniele et al. (1976)²⁸⁾ は、末梢血中に異型リンパ球が高頻度に出現することを報告している。Biberfeld et al. (1974)⁴⁰⁾ は、この異型リンパ球について検討し、貪食能のないところから monocyte ではないこと、電顕、細胞化学、receptor レベルでの検索所見から T, B の両 cell を origin とする細胞であろうと記載している。

Spontaneous transformed cell, 異型リンパ球が、いわゆる activated lymphocyte に相当するものであるか否かは一つの問題点である。このリンパ球が類上皮細胞に直接移行する細胞であるのか、あるいは macrophage の類上皮細胞への移行に関与する細胞であるのかなど、サルコイドーシスの発生機序を考えるうえでの多くの問題点を含んでいる細胞である。

2. サルコイドーシスにおける monocyte, macrophage の機能

サルコイドーシス症例の末梢血 monocyte, macrophage 機能について、いろいろの立場から検討が加えられているが、サルコイドーシスにおいて monocyte, macrophage 機能は亢進こそすれ低下はしていないというのが、一応の、一致した見解である(志摩ら 1977)⁴²⁾。

(1) 形態学的に活性化された所見を呈している(Kurti et al. 1972)⁴²⁾。

(2) ガラス面への付着能が亢進している(Rechardt et al. 1965)⁴³⁾, Mlczoch et al. 1970)⁴⁴⁾。

(3) Macrophage の lysozyme の産生する酵素 β -galactosidase (志摩ら 1975)⁴⁵⁾, lysozyme (Pascual et al. 1973)⁴⁶⁾, 森下 1976)⁴⁷⁾ が血清中に増加している。

(4) 膜表面の IgG, 補体に対する receptor の活性亢進が認められる(Douglas et al. 1974)⁴⁸⁾。

(5) 遊走能が亢進している(志摩ら 1975)⁴⁵⁾。

このようなサルコイドーシス症例における monocyte, macrophage 機能亢進の因としては、(1) Sarcoid agents(?)による直接刺激、(2) Monocyte, Macrophage

が担っている agent に対する細胞親和性抗体による反応、(3) T cell によつて産生された lymphokine による activation、(4) Immune complex による activation などの route が示唆されているが、すべて今後に残されている検討課題である。

3. サルコイドーシスにおける類上皮細胞

サルコイド肉芽腫と結核結節の形成過程を比較検討した成績では、結核結節では、結核菌に対する大単核細胞、リンパ球の浸潤→結核菌の貪食、肉芽腫形成→中心壊死と類上皮細胞肉芽腫形成という過程を迎えるのに対して、サルコイド肉芽腫では、リンパ球を主とし一部大単核細胞を交える細胞浸潤があり、次いでリンパ球中に出現する1コの類上皮細胞が分裂増殖を反復して類上皮細胞肉芽腫を形成するという過程の差があることが報告されている(岩井 1977)⁴⁹⁾。サルコイドーシスにおける類上皮細胞は、貪食型ではなく分泌型細胞であることは、その微細構造の検討成績から James (1974)⁵⁰⁾, Jones Williams (1977)⁵¹⁾によつて主張されている。

サルコイドーシスにおける類上皮細胞についても、その precursor cell は骨髄由来の monocyte, macrophage であろうとする考え方が普遍的である(Van Furth 1970)⁵²⁾。しかし、(1)サルコイドーシス症例の活動期に若干ではあるが、末梢リンパ球数は減少し治癒とともに回復してくること(泉 1973)⁵³⁾、(2)ウサギ、モルモットを用いた肺サルコイド形成実験で、末梢血リンパ球の減少、類上皮細胞の出現、更に類上皮細胞肉芽腫の消失、末梢血リンパ球数の回復がみられたこと(泉 1975)⁵⁴⁾、(3)上述のサルコイド肉芽腫における類上皮細胞の出現状況(岩井 1977)⁴⁹⁾、(4)サルコイドーシス患者の末梢血中には、活性化傾向のあるリンパ球が認められること(Hirschhorn et al. 1964)³⁹⁾, Cowling et al. 1964)⁵⁵⁾, Mankiewicz 1971)⁵⁶⁾、(5)活性化リンパ球は、形態学的には normal lymphocyte と epithelioid cell の中間に位置する所見を呈していること(Jones Williams et al. 1974)⁵⁷⁾、(6) Chromosome marker の技法を用いて、マウスでリンパ節あるいは胸管リンパ球が腹腔および肺胞マクロファージに移行することが認められていること(Howard et al. 1969)⁵⁸⁾、などを考えると、リンパ球、おそらくは T cell が activated~atypical lymphocyte の過程、更に monocyte, macrophage の過程を経てかもしれないが、epithelioid cell に transform する可能性も考えておかねばならないであろう。Loehnen et al. (1976)⁵⁹⁾ がサルコイド肉芽腫の histiocyte は Fc γ receptor を有していると報告していることは、このような意味では興味ある知見であるといえよう。

サルコイド肉芽腫を構成する細胞に関する研究は、実験方法の困難さもあつてあまり進展していないが、

Tannenbaum et al. (1976)^{23,60)}は、T, B cell がまじりあつてサルコイドーシスの病原因子を閉じ込めるような配列を示していると記載している。

4. サルコイドーシス患者血清中の免疫抑制作用物質 (Serum immunosuppressive factors)

In vitro で mitogen あるいは各種の antigen に対する lymphocyte transformation を阻止する物質が、サルコイドーシス患者血清中に存在すること、また T cell に対する抗体、T cell の SRBC への吸着阻止物質が存在することについては、リンパ球の項で述べた通りである。

私どもは、マウスの SRBC に対する反応を免疫反応の指標として、サルコイドーシス患者血清は、遅延型反応、抗体産生反応ともに抑制作用を有することを認めている。またこれら serum suppressive factor の作用機序に関する検討成績から foot pad 反応、PFC 反応ともに suppressor cell の activation を介して抑制的に作用しているのではないかとこの成績を得ている⁶¹⁾。

5. サルコイド肉芽腫の形成機序

サルコイドーシスにおいては、precursor cell の DNA に何らかの変化を来すことによつて precursor cell が epithelioid cell に transform したと考えられる。この epithelioid cell が一定回数分裂した後、何らかの feed back mechanism が働いて分裂が停止し、分化の方向に進み、その後は退行変性、萎縮消失の過程を辿ることは形態学的に容易に想像されることである(岩井 1977)⁴⁹⁾。

この precursor cell の DNA を変化させる因子として virus も当然考えられるわけであるが、慢性ベリリウム肺、外因性アレルギー性肺炎など免疫学的機序による肉芽腫形成の事実、あるいはサルコイドーシスにおいては、いろいろな免疫学的変化が病変形成に併せ起こっていることを考えると、何らかの sarcoidosis agent(?) に対する免疫学的反応を基盤とした病変形成が考えられるだろう。

Sarcoid agent と T lymphocyte が反応し、種々の lymphokine を産生する。この lymphokine が mononuclear cell を activate し epithelioid cell に進展せしめるというのが最も考えやすいプロセスである。しかし agent が直接 mononuclear cell に作用する可能性も否定はできない。

6. 免疫学的変化 impaired cell-mediated immunity and hyper γ -globulinemia の発生機序

サルコイドーシス症例においては、リンパ球、マクローファージ、類上皮細胞のいずれのレベルにおいても activate されている可能性はあつても intrinsic defect の可能性は少ないとすると、サルコイドーシスにおける免疫学的動態の変動はすべて (+) の方向から説明され

ねばならないことになる。すなわち、サルコイドーシスにおける細胞性免疫機能低下を、immunosuppressive factor の産生と suppressor cell の機能亢進という二つを併せて説明しようとする考え方である。

Immunosuppressive factor の産生細胞としては activated されたすべての細胞が考えられる。

(1) T cell が sarcoid agents の刺激によつて lymphokine の一種として suppressive factor を産生している可能性は大きい。Loehnen et al. (1976)⁵⁹⁾は、サルコイドーシス症例のリンパ球培養上清中に、*in vitro* で正常リンパ球の免疫グロブリン産生、mitogen または同種抗原に対する T cell の反応を増強する低分子の物質が存在することを報告している。

(2) Activated macrophage による産生の可能性もあるが、この activated macrophage 自身が suppressor cell として作用している可能性もあると考えねばならない。

(3) Jones Williams et al. (1977)⁵¹⁾の強く指摘しているように epithelioid cell 自身が分泌型細胞として suppressive substance を産生している可能性も大きい。

このような Immunosuppressive factor の作用機序としては、

(1) Factor が直接に、

(2) Suppressor T cell を介して、

(3) Suppressor, macrophage を介して、

細胞性免疫反応のいずれかのレベルに抑制的に作用していると考えられるが、詳細は suppressor cell の作用機序に関する基礎的免疫学の進展に待たねばならないところが多い。更に、これらの Immunosuppressor は、単に遅延型反応に抑制的に作用するのみでなく、sarcoid granuloma 形成のあらゆる step に作用して spontaneous regression の過程をすすめる feed back mechanism の一翼を担っていることも容易に想像されることである。

Sarcoid agent とリンパ球の反応によつて産生される lymphokine の一種、activated macrophage の作用によつて、polyclonal B cell stimulation \rightarrow hyper γ -globulinemia がもたらされるのであろうが、この hyper γ -globulinemia の要因としては、B cell activation だけでなく helper 機能、suppressor 機能変調の立場からも検討が加えられなければならないであろう。また、私どもが報告しているサルコイドーシス患者血清のマウスの抗体産生抑制作用は、本症における高 γ -グロブリン血症に対して self control 機能が出現することを示す所見ではないかとも考えられる⁶²⁾。

サルコイド肉芽腫の形成と免疫反応の変調過程に関する想定図は、Fig. 1 に示したようである。→, ……の

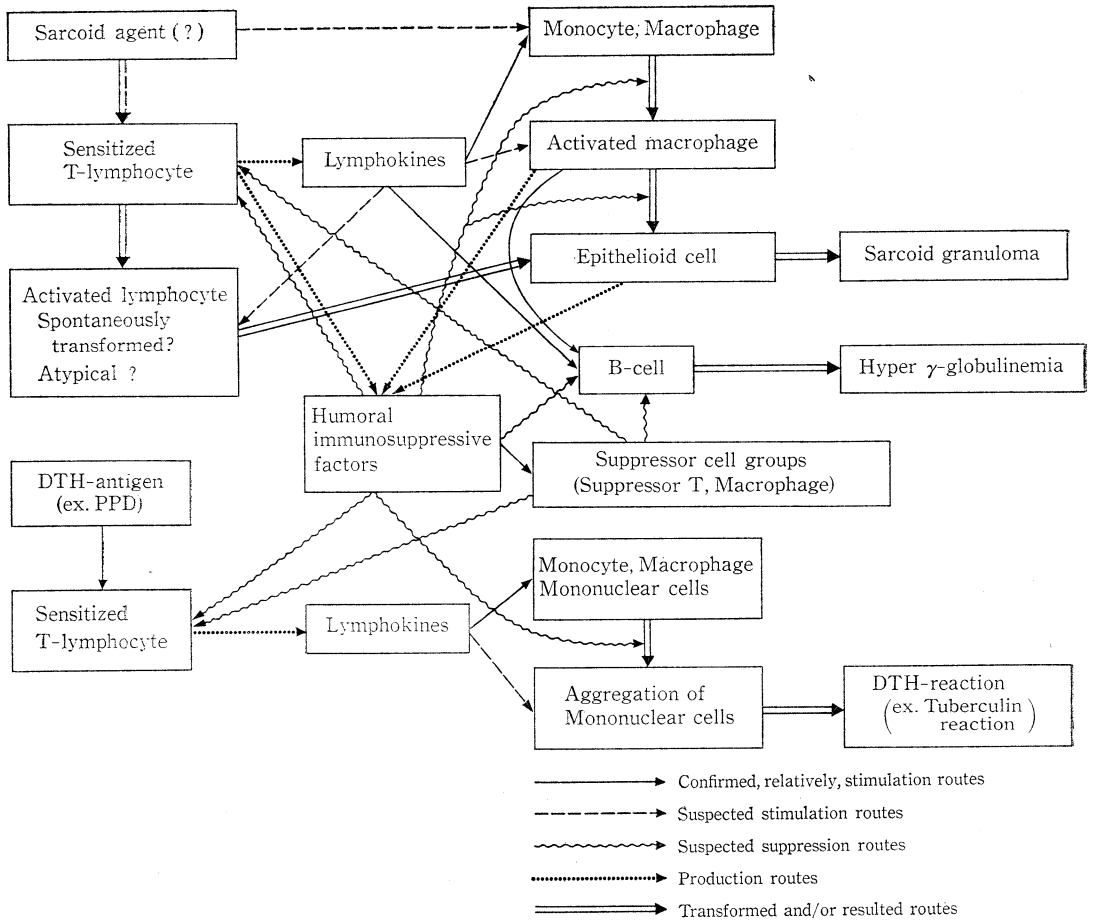


Fig.1. Schema for suspected granuloma formation and immune reactions in sarcoidosis.

一つ一つの line についての検討から、サルコイドーシスの発症機序と免疫不全の機序の解明がなされていくであろう。しかし、最大の問題点である sarcoid agent の検索方法となると、現況では全く手がかりも得られていないということは強調しておかねばならないだろう。

血清 Angiotensin converting enzyme(ACE)

ACEは、肺の血管内皮細胞に存在し、angiotensin I に作用して活性型の angiotensin II に変換したり、bradykinin 不活性化作用のある酵素であるが、生体内では主として肺で作用していると考えられているものの、その生理学的意義、病態時における役割はわかっていない⁶³⁾。

City of Hope Medical Center(Duarte, California) の Jack Lieberman は、慢性閉塞性肺疾患における低血圧症の病態生理の解明を目的としての血清 ACE 測定中に、サルコイドーシス患者では血清 ACE 値が上昇していることを見出した。1974年5月 Cincinnati (Ohio) で開催された American Thoracic Society の第62回総

会で“A New Confirmation Test for Sarcoidosis”と題して13例のサルコイドーシス患者血清が高値所見を呈したことを報告した⁶⁴⁾。次いで、75年10月 New York で開催された第7回サルコイドーシス国際会議において活動性サルコイドーシス64例中53例(83%)が血清 ACE 高値を示したと報告した⁶⁵⁾。

以来、血清 ACE 値の測定はサルコイドーシスの新しい診断法として内外で広く追試検討が行なわれるようになり、USA では、Downstate Medical Center (New York) の Emanuel Silverstein らによつて広範な追試検討と、ACE の産生機序に関する検討が行なわれた^{66)~68)}。わが国では、第16回日本胸部疾患学会総会(76年6月)における上田、立花らの報告が最初である⁶⁹⁾が、その後、新津、長山(東北大抗研)⁷⁰⁾、森川、伊藤(新潟大内科)⁷¹⁾、四元(東大内科)⁷²⁾、岩井(結核予防会結研)、山本、森下(名市大内科)⁷³⁾、立花、上田(大阪府立病院、愛媛大内科)⁶⁹⁾らの各グループによつて血清 ACE 値のサルコイドーシスにおける診断学的意義についての検討がすすめられている。

Table 1. Serum ACE Levels in Sarcoidosis

Authors	Healthy control	Sarcoidosis
Lieberman et al. (1976)	7.60 ± 2.0 (172)	Active 15.76 ± 7.4 (64) Resolved 6.87 ± 2.4 (17)
Fanburg et al. (1976)	28.2 ± 11.3 (84)	52.7 ± 25.4 (56)
Silverstein et al. (1977)	32.2 ± 1.3 (58)	Total 55.2 ± 3.6 (116) New 67.6 ± 6.1 (27)
Niitsu, Nagayama et al.	Child 16.6 ± 4.1 (27) Adult 11.5 ± 3.4 (17)	25.1 ± 5.0 (17) 23.8 ± 4.9 (14)
Morikawa, Ito et al.	Male 20.14 ± 7.84 (17) Female 19.7 ± 10.34 (30)	44.12 ± 13.27 (18) 20.04 ± 6.92 (17)
Yotsumoto, Kitamura et al.	18.9 ± 4.8 (20)	33.0 ± 9.8 (38)
Iwai et al.	14.0 (5.7~21.5) (10)	27.5 (6.0~38.3) (18)
Yamamoto, Morishita et al.	11.9 ± 2.17 (14)	28.68 ± 12.04 (28)
Tachibana, Ueda et al.	15.0 ± 0.9	38.2 ± 2.3

(): No. of cases

1. 血清 ACE 値の診断的意義 (Table 1, 2)

報告者によつて若干の差異はあるが、活動性サルコイドーシス症例の平均 ACE 値は対照健常人値の2倍前後の数値を示している⁶⁵⁾⁶⁷⁾⁷⁴⁾。高値症例の決め方に問題はあつたが、一応サルコイドーシスでは50%以上の症例が高値を示していた。従来報告では、サルコイドーシス以外の疾患では、肺結核症例に若干の高値症例がある他、Lieberman の報告している Gaucher 氏病⁶⁵⁾以外には高値所見を示す症例は報告されていない。臨床上、サルコイドーシスと鑑別を要するリンパ腫、肺癌症例で高値を示す症例は、極めてまれである。

したがつて、血清 ACE 値が高値である場合、サルコイドーシスである疑いは濃い、低値としてサルコイドーシスを否定することはできない。また、BHL のない眼病変のみのサルコイドーシスの診断に血清 ACE 値の測定が有用であるか否かは臨床上きわめて重要な課題である。しかし、Stage II のサルコイドーシス症例の血清 ACE 値が Stage I 症例より高値を示す⁶⁵⁾⁶⁶⁾ところからも考えられるように、血清 ACE 値が高値を示すためにはある程度の病変の拡がりが必要なようであり、眼病変のみのサルコイドーシス症例の診断に血清 ACE 値の測定を用いることは困難なようである。事実、新津、長山は、サルコイドーシスの疑われる眼病変症例の血清 ACE 値を測定したが高値所見は得られなかつたと報告している。

血清 ACE 高値の特異性については、今後、各種の疾患について検討が行なわれていくであろうが、一部の胸

膜炎、粟粒結核、PIE、びまん性間質性肺炎症例に高値症例があることが知られてきている。また自験例では、サルコイドーシスと同様な類上皮細胞肉芽腫形成疾患である慢性ペリリウム肺では、サルコイドーシスとほぼ同様の頻度で高値症例が存在することを経験している。

2. 治療効果判定方法としての血清 ACE 値の測定

Silversteinら(1976⁶⁵⁾, 1977⁶⁸⁾)は、血清 ACE 値の臨床的意義についての詳細な検討を試みた。

(1) 血清 ACE 値は病期の経過とともに、漸次減少していく傾向のあること。

(2) ステロイド療法を必要とした重篤な症例では、血清 ACE 値は高値を示した。

(3) 血清 ACE 値は、サルコイド肉芽腫の量によつて決められる定量的なものであること。

(4) ステロイド療法によつて、血清 ACE 値は低下を示すが、病変の再燃を来した場合には血清 ACE 値は上昇すること。

以上を指摘し、血清 ACE 値の測定は、サルコイドーシスにおける活動度の判定、ステロイド治療の必要性、予後の判定にとつて、極めて有用であることを強調している。

国内において行なわれた多くの報告も、ほぼ Silverstein らの成績と同様の見解であり、血清 ACE 値の測定は、サルコイドーシスの臨床経過の判定のための有力な資料として、今後多に用いられる臨床検査の一項目となるであろう。

Table 2. Prevalence of Elevated Serum ACE in Patients with Various Lung Diseases and Miscellaneous Diseases States

Authors	Lieberman et al. (1976)	Silverstein et al. (1977)
Sarcoidosis	Active 53/64 (83%)	Total 45/116 (38.8%) New cases 27/46 (58.7%)
Tuberculosis	Atypical 2/62 (3.2%) 0/4	Active 3/40 (7.5%) 13/128 (10.2%)
Lung cancer	1/60 (1.7%)	0/15
COPD	1/167 (0.6%)	0/23
Asthma		3/85 (3.5%)
Other lung diseases	Cystic fibrosis (0/32) Pulmonary fibrosis (0/7) Pulmonary emboli (0/8) Coccidioidomycosis (0/3) Histoplasmosis (0/3) Cryptococcosis (0/1) Bronchiectasis (0/19) Eosinophilic granuloma (0/2) Lymphangioliomyomatosis (1/1) Wegener's granuloma (0/1)	4/38 (10.5%)
Miscellaneous diseases	Cirrhosis of liver (1/9) Hodgkin's disease (1/24) Lymphatic leukemia (0/11) Regional enteritis (Crohn's disease) (0/4) Ulcerative colitis (0/9) Granulomatous hepatitis (0/3) Granulomatous uveitis (0/1) Scleroderma (0/2) Cat scratch disease (0/1) Degenerative arthritis (2/2) Hepatoma (0/1) Hashimoto's thyroiditis (0/1) Gaucher's disease (6/6)	
Normal		3/58 (5.2%)

3. ACE の産生部位

Silverstein et al. (1966)⁶⁶⁾は、ACE 活性がサルコイドーシスのリンパ節には認められるが、結核性リンパ節炎のリンパ節には認められないこと、またヒトの末梢白血球にも認められないことを報告した。更に類上皮細胞の precursor cell である macrophage では、unactivated macrophage のみでなく oil を用いた activated macrophage にも ACE 活性の増加は認められない。また Freund's complete adjuvant を用いた実験的 granuloma では ACE 活性は低値であることをラットのレベルで検索している。

結論的には、ACE は precursor cell が、epithelioid cell に transform した以後、その cell によつて産生される enzyme であるという極めて興味深い見解を示している。

また Silverstein et al. (1966)⁶⁶⁾、上田ら(1978)⁷⁵⁾⁷⁶⁾は、サルコイド患者血清の ACE、健常人の ACE、組織の ACE について比較検討を試み、分子量、至適 pH、hippuryl-L-histidyl-L-leucine に対する反応速度、angiotensin-I や bradykinin を基質にしたときの水解作用、本酵素の阻害剤に対する態度などについては全く同じ性質を持つことを明らかにしている。上田ら(1978)⁷⁶⁾

は、ACE の細胞内局在について検討し、正常ヒト肺では ACE の75%が膜分画に存在するのに、サルコイド・リンパ節では73%が可溶性画分にあり、サルコイド・リンパ節の ACE は細胞外に遊出しやすい状態であることを明らかにしている。

このように、ACE は単に臨床面での興味ある課題というだけでなく、precursor cell から epithelioid cell への transformation という基本的な課題に関連する病的にみても、極めて重要な研究課題であるといえよう。

おわりに

免疫相当細胞の細分化、多様化の現状を踏まえてのサルコイドーシスに関する免疫学的諸問題の再検討と angiotensin converting enzyme の二つの課題に限定して、サルコイドーシス研究の最近の進歩についての解説を試みた。

サルコイドーシスが、臨床面で、極めて多彩な疾患であることが明らかにされるとともに、病因検討の面では、その approach への route が、ますます多岐多彩化されてきたとしか言いようのない現状である。“サルコイドーシスは原因不明の……”で始まる本症の Description が訂正される日を近い将来の日に期待することは容易ではなさそうである。

本年9月 Wales の Cardiff で第8回国際サルコイドーシス会議が開催される予定になっている。問題点の再整理と今後の検討課題が明らかにされるであろう。

サルコイドーシス研究は、また新しい一つの時代へと移り変わろうとしているといえよう。

付記：結核誌における総説“サルコイドーシス”である以上、結核とサルコイドーシスの関連性について記述すべきであると考えたが、紙面の制約上割愛した。

本総説の作成は、厚生省特定疾患調査研究班サルコイドーシス班（班長 三上理一郎）補助金によつた。

文 献

- 1) 辻周介・小高稔・三方淳男・泉孝英・立花暉夫・三上理一郎：結核，44：333，1969.
- 2) 三上理一郎・細田裕・小高稔：日本臨床，32：276，1974.
- 3) 三上理一郎：内科，38：423，1976.
- 4) 立花暉夫：内科，40：947，1977.
- 5) Siltzbach, L. E. ed.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 278, 1976.
- 6) Chrétien, J. and Saltiel, J.C.: Mémente immunologique de la sarcoïdose, Masson & C^{ie}, Paris, 1971.
- 7) Pickert, M. and Löwenstein, E.: Dtsch. Med. Wochenschr., 34: 2262, 1908.
- 8) Jadassohn, J.: Brit. J. Dermatol., 41: 451, 1929.
- 9) Stiring, K.: Amer. Rev. Tuberc., 62: 112, 1950.
- 10) Rostenberg, A. Jr. and Brebis, G.: J. Invest. Dermat., 23: 3, 1954.
- 11) Magnusson, B.: Acta Derm. Venereol. (Stockh.), 36: Suppl. 35, 1956.
- 12) 泉孝英：最新医学，27：1317，1972.
- 13) 泉孝英：臨床免疫，6：49，1974.
- 14) James, D.G., Neville, E. and Walker, A.: Amer. J. Med., 59: 388, 1975.
- 15) Hedfors, E.: Scand. J. Resp. Dis., 56: 1, 1975.
- 16) Shortman, K., Von Boehmer, H., Lipp, J. and Hopper, K.: Transplant. Rev., 25: 163, 1975.
- 17) Nelson, D. S. ed.: Immunobiology of the Macrophage. Academic Press, New York, 1976.
- 18) Cooperband, S. R.: Immune Depression and Cancer p.135, Grune and Stratton, New York, 1975.
- 19) Nelson, D.S. and Gatti, R.A.: Progr. Allergy, 21: 261, 1976.
- 20) Hoffbrand, B.I.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 107, 1968.
- 21) Papamichail, M., Holboren, E.J., Keith, H.Z. and Carry, H.L.F.: Lancet, 2: 64, 1972.
- 22) Ramachandar, K., Douglas, S.D., Siltzbach, L. E. and Taub, R.N.: Cell. Immunol., 16: 422, 1975.
- 23) Tannenbaum, H., Pinkus, G.S. and Schur, P.H.: Clin. Immunol. Immunopathol., 5: 133, 1976.
- 24) Fernandez, B., Press, P. and Girard, J.P.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278: 80, 1976.
- 25) Topilsky, M., Shohat, B., Spitzer, S. and Joshua, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278: 108, 1976.
- 26) Veien, N.K., Hardt, F., Bendixen, G., Ringsted, J., Brodthagen, H., Faber, V., Genner, J., Heckscher, T., Svejgaard, A., Sørensen, S.F., Wanstrup, J. and Wilk, A.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 278: 47, 1976.
- 27) Bullock, W.E., Evans, P.E., Wyatt, C. and Vergamini, S.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 278: 19, 1976.
- 28) Daniele, R. P. and Rowlands, D.T. Jr.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 278: 88, 1976.
- 29) 志摩清・田宮二郎・安藤正幸・藤瀬隆司・成松秀人・徳臣晴比古：日胸疾会誌，15：増刊123，1977.
- 30) Hirschhorn, K., Schreiber, R.R. and Siltzbach, L.E.: Lancet, 2: 842, 1964.
- 31) Buckley, C.E., Nagaya, H. and Sieker, H.O.: Ann. Intern. Med., 64: 508, 1966.
- 32) Topilsky, M. M., William, L.E., Siltzbach, L.E. and Glade, P.R.: Lancet, 1: 117, 1972.
- 33) Horsmanheimo, M. and Virolainen, M.: Acta Path. Microbiol. Scand. (Sect. B), 82: 122, 1974.
- 34) Girard, J.P., Poupon, M.F. and Press, P.: Int. Arch. Allergy, 41: 604, 1975.
- 35) Belcher, R.W., Carney, J.F. and Nankervis, G.A.: Int. Arch. Allergy, 46: 183, 1974.

- 36) Mangi, R. J., Dwyer, J. M. and Kantor, F.S.: *Clin. Exp. Immunol.*, 18 : 519, 1974.
- 37) 森瀬雅典・竹浦茂樹・大岩茂則・酒井秀造・西脇敬祐・大宜見辰雄・高納修・下方薫・吉井歳司・伊藤和彦: *日胸疾会誌*, 15 : 増刊 124, 1977.
- 38) Horsmanheimo, M. and Fudenberg, H. H.: *Mount Sinai J. Med.*, 44 : 752, 1977.
- 39) Kataria, Y.P., Bromberg, P.A. and Lo Buglio, A.F.: *Clin. Res.*, 20 : 807, 1972.
- 40) Biberfeld, P. and Hedfors, E.: *Scand. J. Immunol.*, 3 : 615, 1974.
- 41) 志摩清・津田富康・安藤正幸・田宮二郎・池田俊・徳臣晴比古: *内科*, 40 : 931, 1977.
- 42) Kurti, V. and Mankiewicz, E.: *Canad. Med. Asso. J.*, 107 : 509, 1972.
- 43) Rechartd, L. and Mustakallio, K. K.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. [Sect. A]*, 65 : 521, 1965.
- 44) Mlczoch, F. and Kohout, J.: *Wien Klin. Wochenschr.*, 82 : 229, 1970.
- 45) 志摩清・立石徳隆・樋口定信・安藤正幸・福田安嗣・尾崎輝文・津田富康・徳臣晴比古: *日胸疾会誌*, 13 : 263, 1975.
- 46) Pascual, R.S. and Gee, J.B.L.: *New Engl. J. Med.*, 15 : 1074, 1973.
- 47) 森下宗彦: *最新医学*, 31 : 1473, 1976.
- 48) Douglas, S.D., Schmidt, M.E. and Siltzbach, L.E.: *Proc. 6th Int. Conf. Sar.*, p. 186, University of Tokyo Press, Tokyo, 1974.
- 49) 岩井和郎: *内科*, 40 : 911, 1977.
- 50) James, E.M.V. and Jones Williams, W.: *Thorax*, 29 : 115, 1974.
- 51) Jones Williams, W.: *Z. Erkrank. Atm-Org.*, 149 : 75, 1977.
- 52) Van Furth, R.: *Seminars in Hematology*, 7 : 125, 1970.
- 53) 泉孝英: *日胸疾会誌*, 11 : 559, 1973.
- 54) 泉孝英: *サルコイドーシスの臨床—その周辺と鑑別*, p. 292, 金芳堂, 京都, 1975.
- 55) Cowling, D.C., Quaglino, D. and Barrett, P.K. M.: *Br. Med. J.*, 1 : 1481, 1964.
- 56) Mankiewicz, E., Kurti, V. and Belard, J.: *Canad. Med. Assoc. J.*, 104 : 684, 1971.
- 57) Jones Williams, W., Fry, E. and James, E.M.V.: *Proc. 6th Int. Conf. Sar.*, p. 280, University of Tokyo Press, Tokyo, 1974.
- 58) Howard, J.G., Christie, G.H., Boak, J.L. and Kinsky, R.G.: *Br. J. Exp. Pathol.*, 50 : 448, 1969.
- 59) Loehnen, C.P., DeRemee, R.A., Tomasi, T.B. and Stobo, J.D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 278 : 117, 1976.
- 60) Tannenbaum, H., Rocklin, R.E., Schur, P.H. and Sheffer, A.L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 278 : 136, 1976.
- 61) 泉孝英: *結核*, 53 : 172, 1978.
- 62) 泉孝英: *日胸疾会誌*, 15 : 増刊29, 1977.
- 63) Erdős, E.G.: *Circ. Res.*, 36 : 247, 1975.
- 64) Lieberman, J.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 109 : 743, 1974.
- 65) Lieberman, J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 278 : 488, 1976.
- 66) Silverstein, E., Friedland, J., Lyons, H.A. and Gourin, A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 278 : 498, 1976.
- 67) Silverstein, E., Friedland, J., Kitt, M. and Lyons, H.A.: *Israel J. Med. Sci.*, 13 : 995, 1977.
- 68) Silverstein, E., Friedland, J. and Lyons, H.A.: *Israel J. Med. Sci.*, 13 : 1001, 1977.
- 69) 上田英之助・西村一孝・日和田邦男・国府達郎・立花暉夫: *日胸疾会誌*, 14 : 増刊152, 1976.
- 70) 新津泰孝・長山英男・堀川雅浩・小松茂夫・長谷川純男・末武富子・柏原精一・州崎健: *日胸疾会誌*, 15 : 増刊160, 1977.
- 71) 森川聡・平野徹・平沢喜久雄・浅野良三・山本修一・伊藤慶夫・木下康民: *日胸疾会誌*, 16 : 増刊219, 1978.
- 72) 四元秀毅・石原陽子・北村諭・三上理一郎・小坂樹徳・平賀洋明: *日胸疾会誌*, 15 : 増刊159, 1977.
- 73) 鳥井義夫・森下宗彦・山本正彦・鈴木隆元: *日胸疾会誌*, 16 : 増刊190, 1978.
- 74) Fanburg, B.L., Schoenberger, M.D., Bachus, B. and Snider, G.L.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 114 : 525, 1976.
- 75) 上田英之助・西村一孝・加藤市次郎・林雄司・国府達郎・吉田紀子・立花暉夫: *日胸疾会誌*, 16 : 90, 1978.
- 76) 上田英之助・西村一孝・加藤市次郎・林雄司・国府達郎・吉田紀子・立花暉夫: *日胸疾会誌*, 16 : 94, 1978.