

原 著

感染と自己免疫疾患

—トキソプラズマ筋炎と実験的アレルギー性筋炎の比較—

松原四郎¹⁾ 田邊 等²⁾

1) 東京都立神経病院神経内科

2) 東京都立神経病院

Infection and Autoimmune Disease

Comparison of toxoplasma myositis and experimental allergic myositis

Shiro Matsubara¹⁾ Hitoshi Tanabe²⁾

1) Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

2) Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

要約

自己免疫疾患の発生に遺伝的な素因が重要な役割を果たすことが知られているが、後天的な要素、すなわち気候や衛生状態も関与する可能性が指摘されてきた。衛生状態の中でも特に感染が注目されるが、その関与の具体的な機序については不明な点が多い。炎症性筋症を代表する疾患である多発性筋炎と皮膚筋炎でも、発症に感染が関与する自己免疫現象が病因として推定されてはいるものの、その過程は不明である。我々は最近急性トキソプラズマ筋炎の一例を経験し、骨格筋を組織学的に調べた結果、筋内に炎症は見られたもののトキソプラズマの虫体は検出されなかった。このことより、感染によって惹起された免疫反応がこの筋炎の病態に関与する可能性が考えられた。さらに同筋の免疫組織学的な所見と、骨格筋から分離された粗蛋白分画であるミオシンB分画を抗原として惹起した実験的アレルギー性筋炎 (EAM) の所見を比較した。その結果、両者で共通の所見として、筋内浸潤細胞のなかにマクロファージとCD4+細胞が多数を占め、また主要組織適合抗原 Class II を発現している浸潤細胞が多く、IFN- γ 陽性細胞が観察された。この所見を筋炎の発症機序の仮設に当てはめると、初期にはマクロファージとCD4+細胞が主に浸潤し、自己免疫の成立にはIFN- γ をはじめとするサイトカインと、その影響で発現する主要組織適合抗原などが重要な役割を果たす可能性が考えられた。

(臨床環境 5 : 23~26, 1996)

Abstract

Since long ago, possible roles played by environmental factors, along with those of genetic factors, in the evolution of auto immune state have been discussed. Though infection is likely to be the most important among possible environmental factors, its actual effect has not been elucidated. In this paper, a case of acute toxoplasma myositis was described. The toxoplasma gondii were not detected despite of immunohistochemical investigation of the muscle. Therefore, post-infectious immunological mechanism was estimated to be contribution to cause the myositis.

Furthermore, immunohistochemical analyses of the muscle showed marked similarity to the experimental allergic myositis (EAM) which was produced by immunizing mice with rabbit myosin B fraction, a crude muscle protein fraction. In both the toxoplasma myositis and EAM, macrophages and CD4+ cell predominated among the infiltrating cells. The interferon gamma (IFN- γ) positive cells were observed occasionally while the major histocompatibility (MHC) antigen class II was expressed in many of the infiltration cells and on the endothelial cells of the blood vessels.

All these data suggested that macrophages and CD4+ cells play major roles in the process of induction of autoimmunity. INF- γ and other cytokines as well as MHC antigens, and cell adhesion molecules are also likely to be contribution in that process.

(Jpn J Clin Ecol 5:23~26,1996)

別刷請求宛先：松原四郎

〒183 府中市武蔵台2-6-1 東京都立神経病院神経内科

Reprint Requests to Shiro Matsubara, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, 2-6-1, Musashidai, Fuchu, Tokyo 183 Japan

はじめに

感染症は重要な環境要素の1つである。感染症をめぐる問題の1つに、感染が引き金になって発生する疾患、いわゆる傍感染病態がある。この病態の症状は感染症自体よりもむしろ多彩である。傍感染病態による症状が別の疾患に類似している場合、問題はその疾患の病因にまで及ぶことがある。

多発性筋炎は膠原病の1つで、筋力低下をきたし、その原因として自己免疫が推定されている。一方、従来から一部に感染と関連する例のあることが指摘されてきた。特に米国では原虫であるトキソプラズマに対する抗体が多発性筋炎患者の一部で高いことが注目された¹⁾。我々は最近筋炎を伴ったトキソプラズマ感染症の一例を経験し、免疫組織学的な所見を報告した²⁾。その分析の過程で特に注目されたのは、多発性筋炎の実験モデルである実験的アレルギー性筋炎 (EAM)³⁾における変化と共通の所見が多く見られたことであった。感染症と自己免疫の接点が明らかにされれば、トキソプラズマ筋炎のみならず、多発性筋炎の病因解明につながる可能性がある。以上の点を念頭に置きながら、トキソプラズマ筋炎と実験筋炎を免疫組織学的に比較し考察した。

トキソプラズマ筋炎の1例²⁾

1) 症例の概要

男性、36歳、調理師。家族歴、既往歴に特記事項なし、焼肉店で肉の仕入れと調理を担当していたが、顔面と軀幹に発赤を伴う斑状丘疹が出現した2週後から発熱、数日後に40℃の体温と意識障害のために入院した。入院時、全身にリンパ筋腫脹を認め、四肢筋に圧痛と筋力低下があり、このため四肢をわずかにベットから浮かすことが可能な程度であった。意識は傾眠状態で項部硬直が認められた。

検査のうち一般生化学的には血清CKは1404IU/L。髄液はやや混濁し細胞数は84/mm³、蛋白39mg/dl、糖49mg/dl。血清抗トキソプラズマ抗体価 (passive hemoagglutination法、正常値15倍以下) は入院後1日目、5日目、26日目にそれぞれ320倍、

1280倍、2560倍と増加を示した。筋電図は神経筋単位放電数の減少が見られた。筋生検は入院後17日目に腓腹筋で行った。その結果、筋線維の多くで壊死や空胞変性など高度の変性の所見が見られ、加えて間質には単核細胞を主とする多数の細胞浸潤が認められた。

患者はミノマイシンなどの抗生剤と、サルファ剤、トリメトプリムの投与により約6日で解熱、意識清明となり、その後筋力は2ヶ月間の内に徐々に回復し、正常化した。

2) 筋生検の免疫組織学的所見

浸潤細胞のリンパ球サブセットを見ると血管周囲ではマクロファージ、CD4+細胞、CD8+細胞が見られた一方、筋線維束内には主にマクロファージが認められた (表)。血管周囲にIFN- γ 陽性細胞が散見された。間質にはMHC Class II抗原の発現が浸潤細胞の多くに見られ、血管内皮細胞にもその発現の見られる部位があった。抗トキソプラズマ抗体で免疫組織学的に検索したが、生検筋の切片上ではトキソプラズマの虫体や嚢子は見られなかった。電顕的には光顕で見られた変性所見に対応する多用な変性の形態が見られたが、トキソプラズマの虫体は見られなかった。

SJL/J系マウスにおける実験的アレルギー性筋炎 (EAM)³⁾

骨格筋蛋白の粗分画であるミオシンB分画を家兔骨格筋から調製し、フロイント完全アジュバントとともに雌幼弱マウス (SJL/J系) に4回にわたり反復免疫して実験的アレルギー性筋炎を作成した。大腿四頭筋を切除しその病理学的な変化と、

表 浸潤細胞の比較 (%で表示)

	Toxoplasma myositis	EAM (21days)	EAM (56days)
Macrophages	50.2	45.5	42.1
T cells	38.2	n. e.	34.6
CD4+	26.3	30.1	16.7
CD8+	9.8	7.5	8.6
B cells	9.9	n. e.	14.4
IFN- γ +	少数	20	少数
Class II	47.2	42.2	23.8

n.e.: 未検査

浸潤細胞の表面マーカーを定量的に評価した。その結果、本モデルでは骨格筋内の浸潤細胞の主体はマクロファージとCD4+細胞で、多くはMHC Class II 抗原陽性であった(表)。また別に行った一回免疫後の経時的検討の結果では、免疫後2週間血管周囲にINF- γ 陽性細胞が出現し、4週以降は減少した。

考察

1) トキソプラズマ筋炎とその免疫組織学的所見

本例では患者が職業として日常生肉を直接扱っていたことがトキソプラズマへの暴露の機会を多くしたと思われる。トキソプラズマ筋炎の発生機序は未だ明かではない。我々が国内外からの文献例を集め、そのうち十分な筋病理所見の記載のある20例に限ってみても²⁾、筋内に虫体の認められた例と、本例のように詳細に調べても虫体の発見されない例がある。従って、感染自体による炎症とともに、少なくとも一部で免疫反応に由来する炎症反応が関与する可能性がある。

2) トキソプラズマ筋炎、実験的アレルギー性筋炎、およびヒト多発性筋炎・皮膚筋炎の比較

トキソプラズマ筋炎と実験的アレルギー性筋炎のいずれにおいても浸潤細胞の主体はCD4+細胞とマクロファージで、その多くはMHC Class II 抗原陽性であった。血管周囲にはINF- γ 陽性細胞が出現した。一方、ヒト多発性筋炎では筋線維に浸潤するのは主にCD8+細胞で、皮膚筋炎では血管周囲にCD4+細胞が認められる。我々の観察およびこれまでの報告ではヒト多発性筋炎・皮膚筋炎でINF- γ 陽性細胞はごくまれにしか認められない⁴⁾。

3) 環境、感染、自己免疫現象の関連について

中枢神経系における自己免疫現象である多発性硬化症に関しては、人種差、HLA typeによる差から遺伝的要素の関与が考えられている一方、同じ人口構成でも緯度が高く寒冷な地方ほど発生率が高いことが知られている。気候に関しては気温そのものとともに、感染に関する環境の差が関与する可能性が指摘されてきた。

従来述べられてきた感染と自己免疫疾患の関係は多岐にわたる⁵⁾。主なものには1)ポリクローナル

なリンパ球の活性化、2)自己抗原が感染と炎症により変化し、新たに抗原性を獲得する、3)感染した病原体と自己組織に共通の抗原が存在する、4)正常では解剖学的に免疫系から隔絶されていた組織が感染により免疫反応に暴露されるようになる、などの可能性が論じられてきた。本稿では、トキソプラズマ筋炎で得られた所見に基づき、1)の非特異的な免疫反応を介して自己免疫現象が惹起される可能性の延長線上で以下考察する。

4) サイトカインの役割と自己免疫の発生機序に関する仮説

INF- γ にはMHC Class I と II の誘導作用があり、自己免疫反応を引き起こす重要な要素になりうる。MHC抗原が発現して初めて、抗原提示や細胞障害、抗体産生につながる。INF- γ 以外にも関与が考えられるサイトカインにはIL-1、IL-2、IL-6、TNF- α などがある。またCD4+細胞の炎症部位への遊走にはRANTES(regulated upon activation, normal T expressed, and presumably secreted)、MIP (macrophage inflammatory protein)1- α 、MIP- β などのケモカインが作用している可能性が考えられる⁶⁾。

トキソプラズマにたいして最初に非特異的な感染防御機構として反応するのはマクロファージで、INF- γ ⁷⁾ は早期からこの過程を賦活する。このあと、マクロファージによる抗原提示を経て、特異的な感染免疫が始まる。

IL-2 によって分化するT細胞(Th1)はINF- γ を産生してキラーT細胞を誘導し、マクロファージを一層活性化する。この段階でIL-2 などの働きを受けて、本来はby-stander であるはずの少数の自己反応性T細胞の一部が活性化し、その結果アナジーが障害され自己の細胞障害や自己抗体の産生が引き起こされる可能性が考えられる。むしろ、大多数患者の場合は、上記のサイトカインの反応は単なる感染後の二次的な免疫反応の域を出ず、終息すると思われるが、ごく一部の免疫遺伝的背景の伴う例では、自己免疫が成立する可能性がある。

多くの多発性筋炎は慢性進行性の経過をたどっており、トキソプラズマ筋炎として報告された例の一部にも慢性多発性筋炎の病像を示した例が報

告されている¹⁾。慢性化の機序を知る手がかりとなるのはT細胞表面抗原のうち後期活性マーカーと位置づけられている組織適合抗原 Class II、や細胞接着因子VLA-1、LFA-1 などであろう。T細胞のみならず組織適合抗原や細胞接着因子は血管内皮や組織細部表面にも発現し、比較的長期にわたり免疫的に活性化された状態を保つことが知られており、慢性化あるいは進行に関与する可能性が考えられる。

おわりに

我々はまれなトキソプラズマ筋炎の一例を経験し報告したが、本例は自己免疫疾患と環境の関係を考察する上で示唆に富む点が多いと思われた。また免疫組織学的には実験的アレルギー性筋炎との共通点を指摘することができた。筋炎と感染の関連を考える議論は、トキソプラズマに限らず、インフルエンザやHTLV-1 などによるウイルス性筋炎でも既に行われてきた。さらに本命題は筋炎に限らず、広く自己免疫疾患一般に、程度の差こそあれ当てはまる面がある。正常なヒトの末梢血中にも自己抗原と反応するリンパ球が少数検出されるが、免疫的自己寛容は通常破られないで保たれている。これが何らかの原因で破られるのが自己免疫疾患の成立につながると考えられる。本稿では、この状態を乱し自己免疫現象を惹起する要素の一つが感染である可能性について考察した。

文献

- 1) Samuels BS, Rietchel RL: Polymyositis and toxoplasmosis. *J Am Med Assoc* 235: 0-61, 1976
- 2) Matsubara S, Takamori M et al: Acute toxoplasma myositis. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 81: 223-227, 1990
- 3) Matsubara S, Shima T et al: Experimental allergic myositis in SJL/J mice immunized with rabbit myosin B fraction: immunohistochemical analysis and transfer. *Acta Neuropathol* 85: 138-144, 1993
- 4) Emslie-Smith AM, Arahata K, Engle AG: Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum pathol* 20: 224-231, 1989
- 5) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Mechanisms of autoimmunity. In: *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders, Philadelphia: pp369-376, 1991
- 6) Tanaka Y, Adams DH et al: T cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 β . *Nature* 361:79-82, 1993
- 7) Suzuki Y, Conley FK et al: Importance of endogenous IFN- γ for prevention toxoplasmic encephalitis in mice. *J Immunol* 143:2045-2050, 1989