

サルコイドーシス患者肺胞リンパ球の*Propionibacterium acnes*との反応

片岡幹男, 中田安成

【要旨】

サルコイドーシス(サ症)の病因追究はこれまで種々試みられたが, 未だ確定していない。この様な歴史の中で文部省特定研究「難病」班(本間日臣班長)はサ症罹患リンパ節から皮膚常在の嫌気性菌である*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) が高頻度かつ高濃度に分離されることを明らかにした。また江石らは免疫病理学的・分子生物学的手法によりサ症リンパ節病巣内に*P. acnes*が存在することを報告している。そこで我々は気管支肺胞洗浄(BAL)により得た肺胞リンパ球と*P. acnes*の反応について検討した。

サ症病巣局所の肺胞リンパ球に*P. acnes*を添加培養すると, その幼若化率は未治療, 活動期のサ症症例では対照健康人に比し有意の亢進が認められたが, *N. rubra*や*St. pyogenes*で刺激しても, また他の肺疾患患者では亢進は認められなかった。また肺胞リンパ球を*P. acnes*にて刺激するとIL-2産生の亢進と, IL-2R発現の亢進が認められた。さらに*P. acnes*刺激時のサ症肺胞リンパ球の幼若化率とIL-2産生は正の相関が認められた。サ症肺胞リンパ球のIL-2Rの発現をRT-PCR法により測定すると, IL-2R mRNAの発現は無刺激の場合も認められ, *P. acnes*刺激すると, 発現増強が認められた。一方サ症肺胞マクロファージを*P. acnes*を添加培養して, IL-1 β , IL-6, TNF- α の産生を見ると, 無刺激ではサ症, 健康人の間に差は認められなかったが, *P. acnes*で刺激すると, これらのサイトカインは健康人に比し著明な産生亢進が認められた。

サ症肺胞リンパ球は*P. acnes*に対して特異的に反応して種々のサイトカインを産生し, マクロファージ由来のサイトカインと協同して, T cellの増殖, 更にT cell alveolitisが惹起され, 肉芽腫形成へと進むものと考えられた。

[日社会誌 2003;23:23-31]

キーワード: サルコイドーシス, *Propionibacterium acnes*, 肺胞リンパ球

Responsiveness of Alveolar Lymphocytes Induced by *Propionibacterium acnes* in Patients with Sarcoidosis

Mikio Kataoka, Yasunari Nakata

【ABSTRACT】

Despite the extensive investigations into the pathogenesis of sarcoidosis, its etiology is still unknown. Recently, *Propionibacterium acnes* DNA was isolated by PCR from human sarcoidosis tissues and BAL cells. In this study, we investigated the response of bronchoalveolar lavage (BAL) cells to *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). The mean stimulation index of alveolar lymphocytes induced by *P. acnes* was significantly higher in patients with sarcoidosis compared both to non-sarcoid lung disease and normal subjects. The stimulation indices of sarcoidosis patients closely correlated with the number of lymphocytes and the number of CD4-positive lymphocytes in BAL fluid.

IL-2 production from alveolar lymphocytes induced by *P. acnes* was significantly increased in patients with sarcoidosis compared to normal subjects or patients with other lung diseases. The responsiveness of alveolar lymphocytes to rIL-2 was elevated in sarcoidosis patients compared to normal subjects. Moreover the expression of IL-2R mRNA both in non-stimulated and *P. acnes*-stimulated alveolar lymphocytes was increased in sarcoidosis patients. The production of IL-1, TNF-alpha, IL-6 by alveolar macrophages stimulated by *P. acnes* was higher in patients with sarcoidosis than in normal subjects when those were stimulated both by *P. acnes* and by LPS.

We demonstrated that *P. acnes* caused a cellular immune response of BAL cells in patients with sarcoidosis. These data suggest that alveolar lymphocytes from patients with sarcoidosis are sensitized by *P. acnes*, which might initiate the formation of alveolitis and granulomas at the site of disease.

[JJSOG 2003;23:23-31]

keywords ; Sarcoidosis, *Propionibacterium acnes*, Alveolar lymphocyte

岡山大学医学部保健学科

著者連絡先: 片岡幹男

〒700-8558 岡山市鹿田町2丁目5-1

岡山大学医学部保健学科

TEL: 086-235-6902

FAX: 086-235-6902

Faculty of Health Sciences, Okayama University Medical School

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は肺、リンパ節、眼などの全身の諸臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する全身性肉芽腫性疾患である。類上皮細胞肉芽腫は細菌や真菌のみならず化学物質などの刺激により形成される。この意味するところは炎症反応によって処理不可能な起炎物質を局所に封じ込めようとする生体側の隔絶反応と考えられる。

1877年にHutchinsonにより皮膚病変として最初に記載されて以来125年が経とうとしているが¹⁾、今日に至っても未だその原因は不明とされている。過去には数多くの病因の仮説と、これに対するアプローチが試みられているが、未だ確定的証明には至っていない。しかし、これまでの多くの研究から「サ症は遺伝的に感受性のある宿主が特定の環境因子に曝露されて発症する」という点では大方の研究者の意見は一致している。1973年、文部省特定研究「難病の発症機構」班の中で、本間日臣教授を班長とする「サルコイドーシス発症機構に関する研究班」は感染論的立場からサ症の原因を追究し、サ症リンパ節から *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) が高率かつ高濃度に分離されることを報告した^{2,3)}。その後、江石らのグループは免疫組織学的あるいは分子生物学的手法によりサ症リンパ節病巣内に *P. acnes* が高頻度かつ高濃度に存在することを報告し、現在、サ症の起因物質として注目を集めるに至った⁴⁻⁶⁾。この間1980年代になり気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage; BAL) が行われるようになり、Crystal R. Gらはサ症肺病巣内でのT細胞の活性化を強調したが^{7,8)}、我々は1986年よりBALにより得られた肺病巣内免疫担当細胞と *P. acnes* の反応を検討してきた。本論文では *P. acnes* とサ症病巣より採取した細胞との反応について述べるとともに、サ症病巣形成に対する本菌の関与について報告する。

1. サ症患者の気管支肺胞洗浄液中細胞

サ症患者に行ったBALにより得られた細胞を見ると、総細胞数、リンパ球数、肺胞マクロファージ数とも健常人に比し有意の増加している。特にリンパ球の増加が顕著であり、これらのリンパ球はCD3陽性のT細胞であり、かつCD4陽性T細胞が増加し、CD4/CD8比の上昇がみられる。CD4陽性T細胞の中で、サ症ではCD45RO陽性のメモリーT細胞の増加が見られ (Figure 1B)、CD45RA陽性のナイーブT細胞はサ症、健常人とも差はなく、たかだか1%くらいである⁹⁾ (Figure 1A)。これらの結果から、サ症の肺局所リンパ球は何らかの外來因子により感作されていることがわかる。

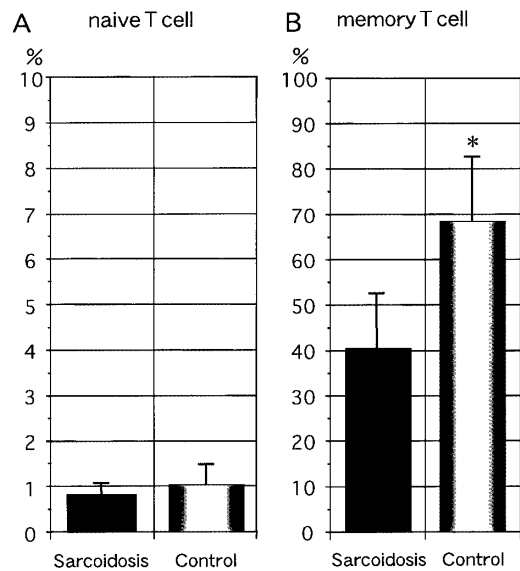


Figure 1. Proportion of naive (A) and memory (B) T cells in BAL fluid in patients with sarcoidosis (Sar) and normal controls. Student's t test: * $p < 0.01$. The error bars represent SD.

2. サ症肺胞リンパ球の *P. acnes* に対する幼弱化反応

サ症患者にBALを施行し、得られた気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の有核細胞を分類するとともに、フローサイトメーターでリンパ球サブセットを検査した後、リンパ球 $1 \times 10^6/\text{ml}$ になるように調整浮遊した。リンパ球浮遊液 0.1 ml に *P. acnes* pyridine extract residue (strain 4182, RIBI Immunochem Research Inc; PER) を 0.5 から 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で 6 日間添加培養した後、³H-thymidine を加えてさらに 7 時間培養後、液体シンチレーションカウンターで取り込みを測定した。リンパ球の幼若化率は *P. acnes* 添加時と無添加時の取り込みの dpm の比を求め、stimulation index (S.I.) とした。また末梢静脈血より分離したリンパ球についても同様の *P. acnes* 刺激時の幼若化率を測定した^{10,11)}。サ症未治療症例 9 例の肺胞リンパ球の幼若化率は添加濃度が 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で S.I. が 2.23 ± 0.86 ($M \pm SD$) にピークを示す濃度依存曲線が得られた (Figure 2A)。しかしサ症ステロイド投与症例 7 例の添加濃度 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ での幼若化率は 0.85 ± 0.17 、健常人 11 例では 0.78 ± 0.29 といずれの群も有意の反応は認められなかった。また同一症例の肺胞リンパ球の幼若化反応を *Nocardia rubra*, *Streptococcus pyogenes* の菌体成分を用いて行ったが¹²⁾、これらの菌体成分の刺激では有意な反応は認められなかった (Figure 3)。一方、末梢血リンパ球の *P. acnes* 刺激幼弱化反応はサ症未治療例 8 例、サ症ステロイド投与症例 12 例、健常人 19 例において、いずれの添加濃度においても有意の反応は見られなかった (Figure 2B)。未治療サ症症例 44 例の肺胞リンパ球の幼若化率は 1.7 ± 0.82 と、健常人 14

例の 0.85 ± 0.33 に比し有意の亢進が認められた ($p < 0.01$). しかしサ症治療例11例では 1.17 ± 0.55 と健常人と比較して有意の差は認められなかった. 更に過敏性肺臓炎では 1.28 ± 0.31 , 特発性間質性肺炎 (IIP) では 1.08 ± 0.32 , 塵肺では 1.24 , 肺結核では 0.87 と, いずれの肺疾患においても亢進は見られなかった (Figure 4). サ症未治療例の*P. acnes*刺激

時の肺胞リンパ球幼弱化反応は BALF 中リンパ球数 ($r=0.499$, $p < 0.05$) 及びBALF 中CD4 陽性 T 細胞数 ($r=0.599$, $p < 0.01$) と有意な正の相関が認められた (Figure 5). また血清ACE, BALF中リンパ球数, ^{67}Ga シンチグラムの肺野への集積の3項目の内, 異常項目数が多いほどS.I.が高値を示していた.

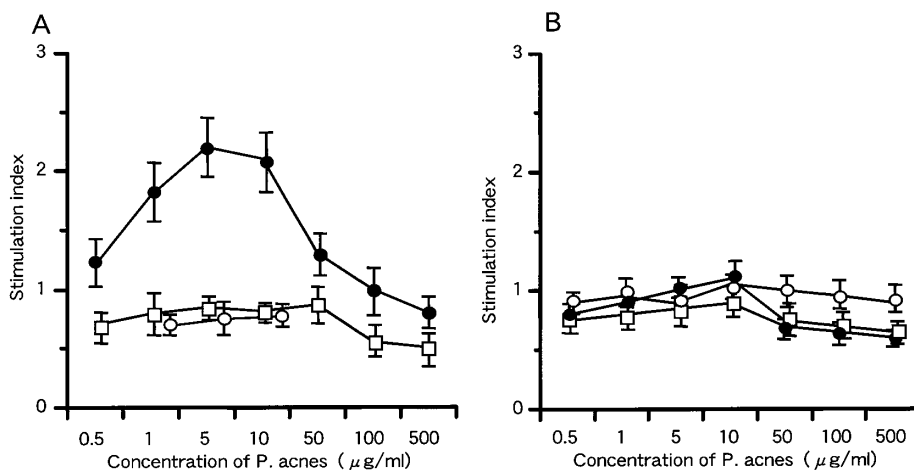


Figure 2. Dose response curve of lymphocyte proliferation induced by *P. acnes* in untreated (closed circle) and treated (open square) patients with sarcoidosis and normal controls (open circle). (A) alveolar lymphocytes. (B) peripheral lymphocytes. The error bars indicate SD.

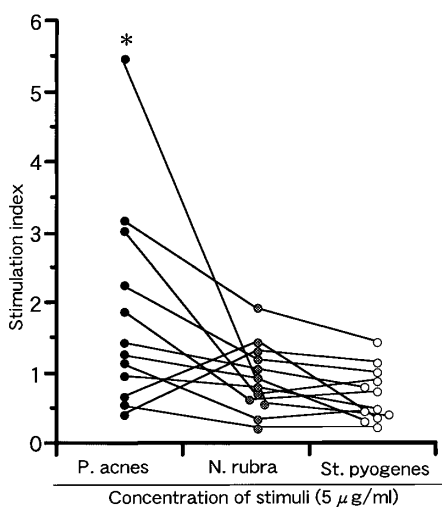


Figure 3. Alveolar lymphocytes proliferation induced by various bacterial cell wall in patients with sarcoidosis. Student's t test: * $p < 0.05$. *P. acnes* versus *N. rubra* or *St. pyogenes*.

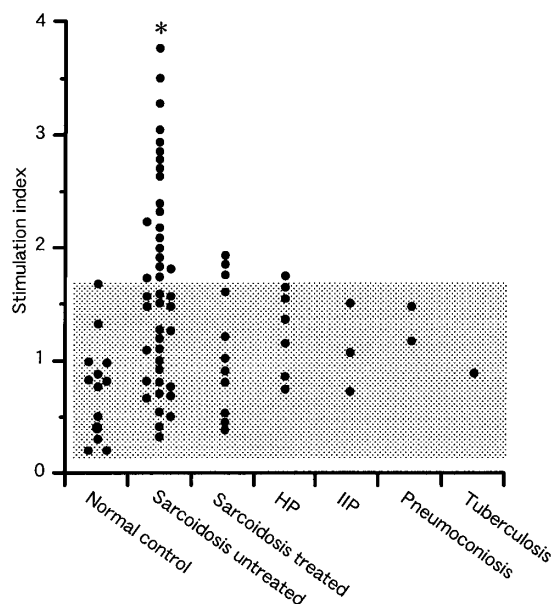


Figure 4. Alveolar lymphocyte proliferation induced by *P. acnes* in patients with sarcoidosis and non-sarcoid lung diseases. Student's t test: * $p < 0.01$. Dotted area shows mean \pm 2SD. HP; hypersensitivity pneumonitis, IIP; Idiopathic interstitial pneumonia.

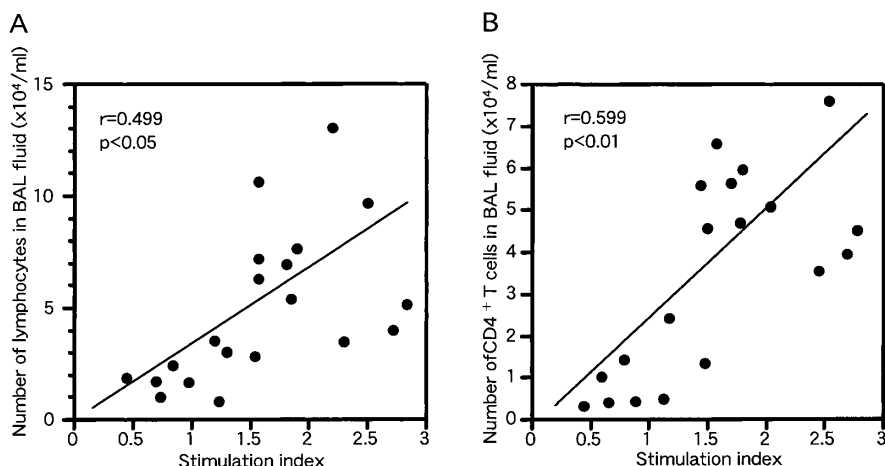


Figure 5. Correlation between alveolar lymphocyte proliferation induced by *P. acnes* and lymphocyte count (A) and CD4-positive lymphocyte count (B) in BAL fluid in patients with sarcoidosis.

3. サ症肺胞リンパ球のIL-2産生

肺胞リンパ球浮遊液0.1 mlに*P. acnes* PERを5 μ g/ml添加し、48時間培養後、上清を採取した。培養上清中のIL-2活性はCTLL-2細胞を用いて³H-thymidineの取り込みを測定し、recombinant IL-2添加時のCTLL-2細胞の³H-thymidineの取り込みをもとにprobit analysis法により算出した¹³⁾。*P. acnes*刺激にてIL-2産生はサ症未治療で 8.6 ± 14.4 U/ml、サ症治療例で 82.1 ± 4.3 U/ml、健常対照では 0.2 ± 0.8 U/ml

と未治療サ症例で健常人およびサ症治療例に比し有意に高い産生が認められた ($p < 0.02$) (Figure 6A)。またIL-2産生が認められたのは未治療サ症21例中13例 (62%)、サ症治療例7例中2例 (33%)、健常人では13例中1例 (8%)、対照肺疾患として測定した塵肺、IIP、過敏性肺臓炎の13例では僅かに1例 (8%)に認められたのみで、サ症未治療例で有意に高率であった ($p < 0.01$)。末梢血リンパ球を同様に*P. acnes* PERを添加培養し、その上清中のIL-2活性を測定し

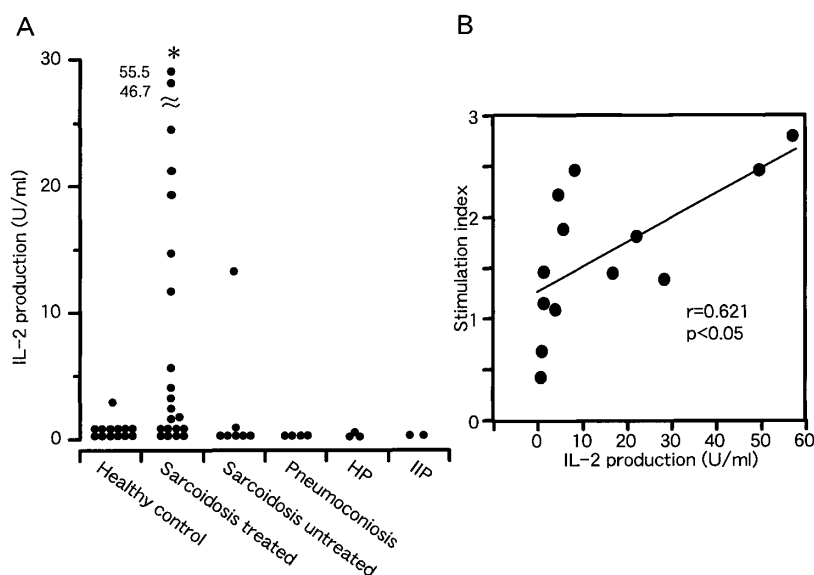


Figure 6. (A) IL-2 production by alveolar lymphocyte stimulated by *P. acnes* in patients with sarcoidosis and non-sarcoid lung diseases. Student's t test: * $p < 0.02$. Untreated sarcoidosis versus normal controls and treated sarcoidosis. HP: hypersensitivity pneumonitis, IIP: Idiopathic interstitial pneumonia. (B) Correlation between IL-2 production and alveolar lymphocyte proliferation stimulated by *P. acnes*.

たが、サ症患者、健常人とも有意の産生は認められなかった。サ症患者の*P. acnes*刺激時の肺胞リンパ球の幼若化率とIL-2産生の間には有意の正の相関が認められた ($r=0.621$, $p < 0.05$) (Figure 6B)。未治療サ症症例でIL-2産生の認められた13例と産生が認められなかった8例の血清ACE、血清リゾチーム、BALF中リンパ球数及びCD4/CD8比を比較すると、IL-2産生例で血清ACE ($p < 0.01$)、血清リゾチーム ($p < 0.05$)、BALF中リンパ球CD4/CD8比 ($p < 0.01$) がIL-2産生例で有意に高値であった。

4. *P. acnes*刺激による肺胞リンパ球のIL-2 receptorの発現

*P. acnes*刺激を行った場合の肺胞リンパ球のIL-2 receptor (IL-2R) の発現を検討した。肺胞リンパ球のIL-2Rの発現はrecombinant IL-2に対する反応能を調べることにより測定した¹³⁾。肺胞リンパ球浮遊液に*P. acnes* PERを加えて48時間培養後、細胞を回収し、更に肺胞リンパ球が $1 \times 10^6/\text{ml}$ となるように調整再浮遊した。この浮遊液 100 μl に recombinant IL-2 (0.5 u/ml) を100 μl 添加し、24時間培養後の³H-thymidineの取り込みを測定した。またrecombinant IL-2添加時に抗Tac抗体 (抗CD25抗体) を加えて同様に測定した。サ症患者では*P. acnes*で刺激した後、recombinant IL-2を加えて培養すると、無刺激に比しthymidineの取込が有意に上昇していた ($p < 0.02$)。この上昇は抗Tac抗体 (抗CD25) により有意に抑制された ($p < 0.01$)。しかし対照健常人では*P. acnes*刺激後、recombinant IL-2を添加培養しても、thymidineの取り込みの上昇は認められなかった。このことはサ症では*P. acnes*刺激により肺胞リンパ球表面のIL-2Rの発現が亢進すると考えられた (Figure 7)。

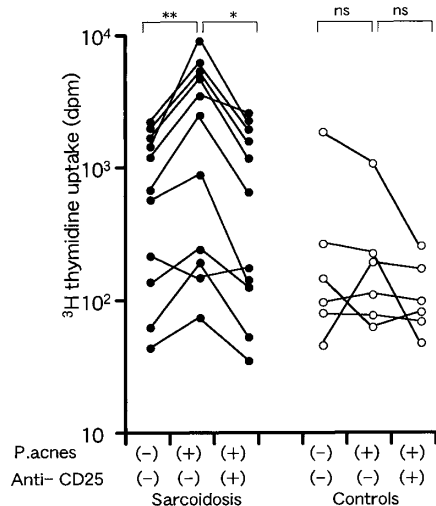


Figure 7. IL-2 receptor expression of alveolar lymphocyte in patients with sarcoidosis. Student's t test: * $p < 0.01$, ** $p < 0.02$.

5. 肺胞リンパ球のIL-2R α mRNAの発現

サ症では肺胞リンパ球のIL-2Rの発現の亢進が認められたが、次にIL-2RのmRNAの発現を検討した¹⁴⁾。BAL細胞浮遊液から付着細胞を除去して、肺胞リンパ球分画を得た。リンパ球分画よりcytoplasmic RNAを抽出し、逆転写反応を行い、続いてPCR反応を行った。PCRにはIL-2R α (p55) mRNAの777bと398bを増幅する2種類のプライマーと内部対照として β actin (319b) を用いた。得られたPCR産物はアガロースゲル中で電気泳動後、エチジウムブロマイドで発色した。さらに³²P標識したIL-2R α exon4 (320b) をプローブとしてsouthern blot hybridizationを行い、オートラジオグラフィーにより得られたシグナルはデンシトメーターで相対的な発現量を測定した。サ症症例におけるIL-2R α mRNAの発現はアガロースゲル中でそれぞれ777bと398bに相当する部位に認められ、内部対照として用いた β actinは319bの位置に認められた。サ症8例の肺胞リンパ球のIL-2R α mRNAの発現は無刺激時にも8例全例に認められたが、対照健常人5例では認められなかった (Table 1)。即ちサ症肺胞リンパ球には無刺激ですでにIL-2R α mRNA発現が亢進していると考えられた。次に肺胞リンパ球を無刺激、*P. acnes* 刺激、PHA 刺激後培養し、IL-2R α mRNAの相対的な発現量を測定した。無刺激時の発現量を1とした場合、*P. acnes* 刺激後では 2.23 ± 1.46 、PHA刺激後では 2.14 ± 0.61 と、両者とも無刺激時に比し有意の発現の亢進が認められ ($p < 0.05$)、*P. acnes*で刺激した場合はPHAで刺激した場合と同程度の発現の増強が認められた (Figure 8)。これは肺胞リンパ球がmRNAのレベルでも*P. acnes*により活性化されると考えられた。

Table 1. IL-2 R mRNA expression of alveolar lymphocytes in patients with sarcoidosis

		Primer	
		777b	398b
Sarcoidosis	case1	+	+
	case2	+	+
	case3	+	+
	case4	+	+
	case5	ND	+
	case6	ND	+
	case7	ND	+
	case8	ND	+
Controls	case1	ND	-
	case2	ND	-
	case3	-	ND
	case4	-	ND
	case5	-	ND

ND: not done

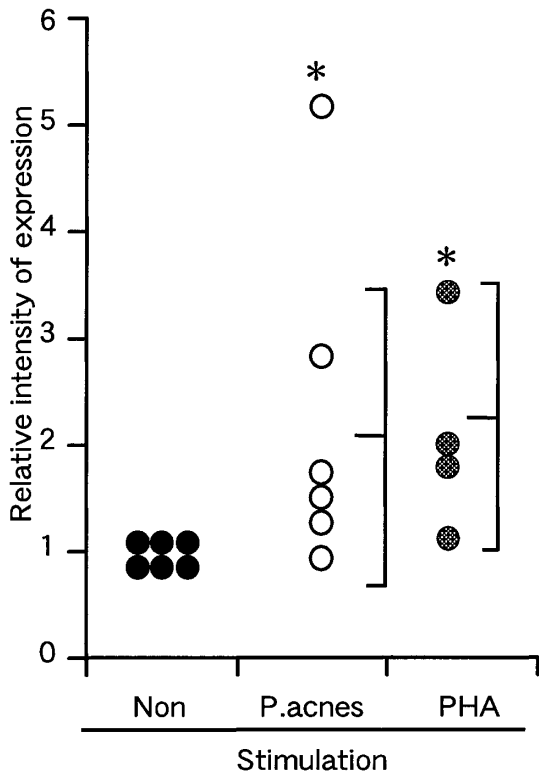


Figure 8. Relative intensity of IL-2R mRNA expression of alveolar lymphocytes in patients with sarcoidosis. Student's t test: * $p < 0.05$. Non-stimulation versus *P. acnes* stimulation or PHA stimulation.

6. 肺泡マクロファージの

*P. acnes*刺激によるサイトカイン産生

BALにて採取した肺泡マクロファージを 5×10^6 /mlに調整浮遊し、*P. acnes* PERを $5 \mu\text{g/ml}$ の濃度に添加し、24時間培養後の上清を回収した。対照として、LPSを同じ濃度に添加した場合と、無添加で同様に培養し、上清を採取した。上清中のIL-1 β はRIA法にて¹⁵⁾、TNF- α 、IL-6はELISA法にて測定した¹⁶⁾。肺泡マクロファージのIL-1 β 産生は、無刺激に比し、*P. acnes*刺激では、サ症、健常人とも有意に増加しており、LPSで刺激すると、健常人、サ症とも産生は亢進していた。しかし、*P. acnes*刺激時のみ、健常人に比し、サ症で有意の産生亢進が認められた ($p < 0.01$, Figure 9A)。TNF- α 産生もIL-1 β の場合と同じように、健常人、サ症とも無刺激に比し、*P. acnes*刺激、LPS刺激の順に産生は増加しており、*P. acnes*刺激時のみ、健常人に比しサ症で有意の産生の亢進が認められた ($p < 0.01$, Figure 9C)。IL-6産生はIL-1 β 、TNF- α と同様に無刺激に比し、*P. acnes*刺激、LPS刺激で順に産生の亢進が見られた。健常人とサ症を比較すると、無刺激、*P. acnes*刺激、LPS刺激のいずれの場合にも、サ症で有意の産生亢進が認められた ($p < 0.01$, Figure 9B)。サ症におけるIL-6産生はBALF中リンパ球比率と ($r=0.585$, $p < 0.05$)、またTNF- α 産生もBALF中リンパ球比率と ($r=0.611$, $p < 0.05$) 有意の相関が認められた (Figure 10A, B)。

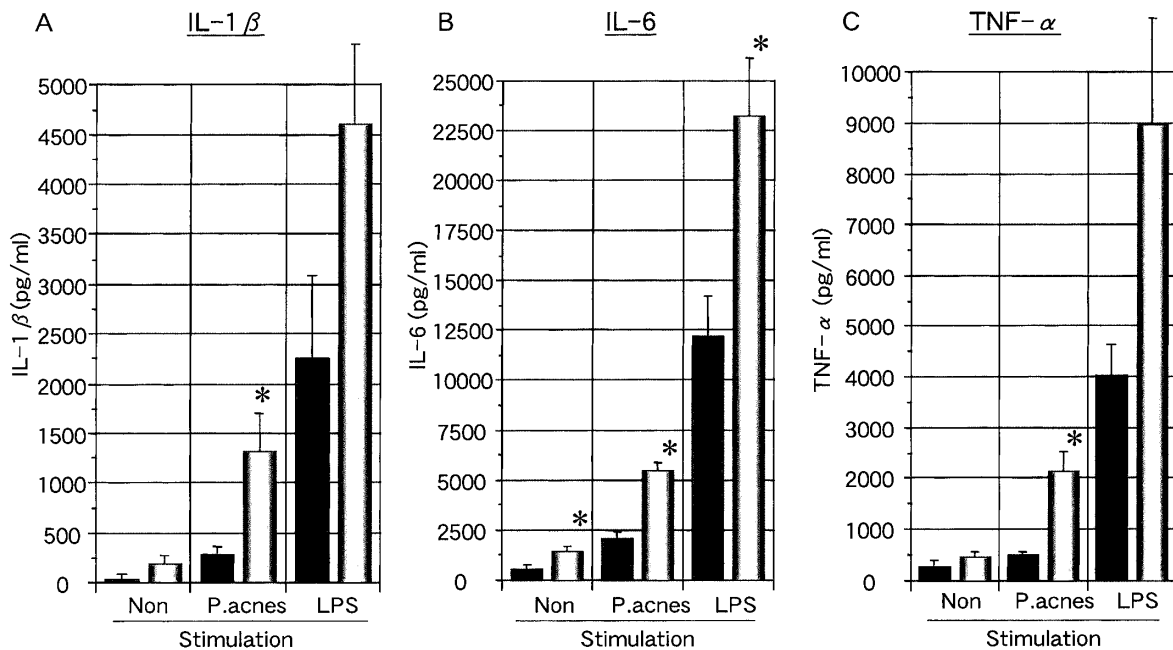


Figure 9. IL-1 β (A), IL-6 (B) and TNF- α (C) production by alveolar macrophages in patients with sarcoidosis. Student's t test: * $p < 0.01$. Thirteen controls (closed column) versus 24 patients with sarcoidosis (open column). The error bars represent SD.

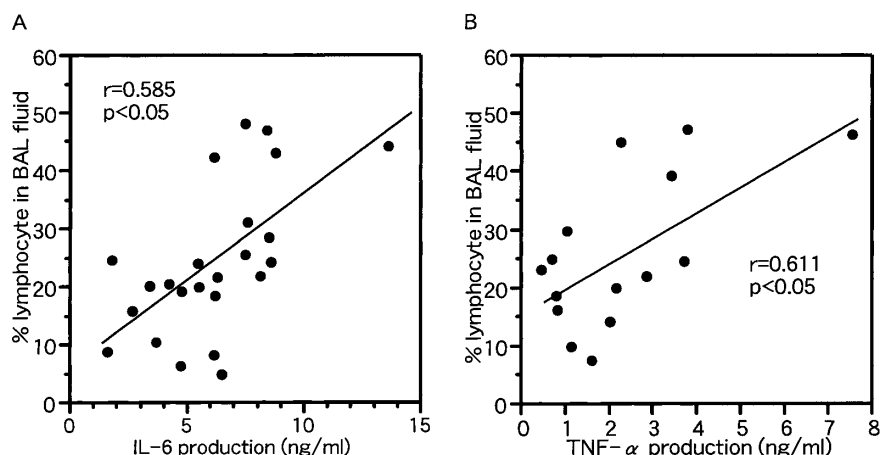


Figure 10. Correlation between percent of lymphocyte in BAL fluid and production of IL-6 (A) and TNF- α (B) stimulated by *P. acnes* from alveolar macrophages in patients with sarcoidosis

まとめ

サルコイドーシスの肉芽腫は類上皮細胞が密に集簇し、多核巨細胞が散在する中心部と、それを取り囲むリンパ球や単球、マクロファージなどの単核球からなる被殻部より構成されている。この様な類上皮細胞肉芽腫が形成されるまでには、種々の炎症反応の段階を経ることが明らかにされている。特に肺における初期炎症反応は活性化T細胞とマクロファージの集積が特徴である^{17,18)}。サ症病巣に集積したT細胞はCD4陽性T細胞であり、この中で中心的な役割を担っているのがCD45RO陽性Th1型T細胞である。我々の成績からもCD45RO陽性メモリーT細胞がサ症で増加していることを示しており、何らかの抗原刺激により、ナイーブT細胞からメモリーT細胞に分化したものと考えられる。病巣局所におけるCD4陽性T細胞の増加は、1つは末梢血から炎症局所への遊走であり、これに続く肺局所での増殖が考えられる。炎症局所への遊走にはIL-8, IL-15, IL-16, IP-10, RANTESなどの遊走性サイトカインの関与が明らかにされている¹⁹⁻²¹⁾。BALF中のT細胞は特定のT細胞抗原受容体タイプのT細胞が単一クローン性に、あるいは複数の少数クローン性に増加していることが認められており²²⁾、このことは何らかの抗原刺激に対して肺局所でT細胞が増殖していることを示している。ここで我々はサ症の原因抗原が*P. acnes*ではないかとの仮説のもと、サ症肺胞リンパ球に対する*P. acnes*の種々の反応を検討した。サ症肺胞リンパ球は*P. acnes*刺激にて増殖亢進するが、*N. rubra*や*S. pyogenes*などの刺激では反応せず、またIIPや過敏性肺臓炎などの他の肺炎患者の肺胞リンパ球とは反応せず、サ症肺胞リンパ球は*P. acnes*に特異的に感作されていることが窺われた。

*P. acnes*により感作された肺胞リンパ球は、更なる*P. acnes*刺激によりIL-2の産生とリンパ球表面へのIL-2Rの発現を亢進させ、*P. acnes*特異的活性化T細胞クローンが増殖すると思われた。サ症肺胞リンパ球のIL-2産生の亢進も*P. acnes*特異的であり、IL-2RもmRNAレベルでの発現亢進が認められた。これらの*P. acnes*に対するサ症肺胞リンパ球の反応性は活動期サ症において亢進しており、寛解期症例やステロイド投与症例ではこの反応性の亢進は見られず、さらにBALF中Tリンパ球数と相関が認められたことより、肺病変の活動性、特にT cell alveolitisの程度を反映していると考えられた。この様なリンパ球の*P. acnes*に対する反応性の亢進も末梢血では認められず、サ症病巣での特異的反応と考えられた。一方、サ症患者において、活性化されたマクロファージは、一つは抗原呈示細胞として、もう一つは炎症性サイトカインの産生細胞としての役割を担っていると考えられる。*P. acnes*を食したマクロファージは、CD4陽性ナイーブT細胞に抗原呈示を行い、これをメモリーT細胞に分化させる。メモリーT細胞は再度抗原に曝露されると、IL-2の産生、IL-2Rの発現し、病巣局所で増殖、拡大する。TNF- α , IL-1 β , IL-6などのマクロファージ由来の炎症性サイトカインはサ症で産生の亢進が見られ、*P. acnes*刺激した場合、有意の産生亢進が見られたが、これらのサイトカインはTh1細胞の炎症局所への集積や増殖に関与し、肉芽腫形成に寄与していると考えられた (Figure 11)。

サ症肺病巣における免疫担当細胞である肺胞リンパ球と*P. acnes*の反応について検討し、サ症の起因体としての*P. acnes*の可能性について概説した。

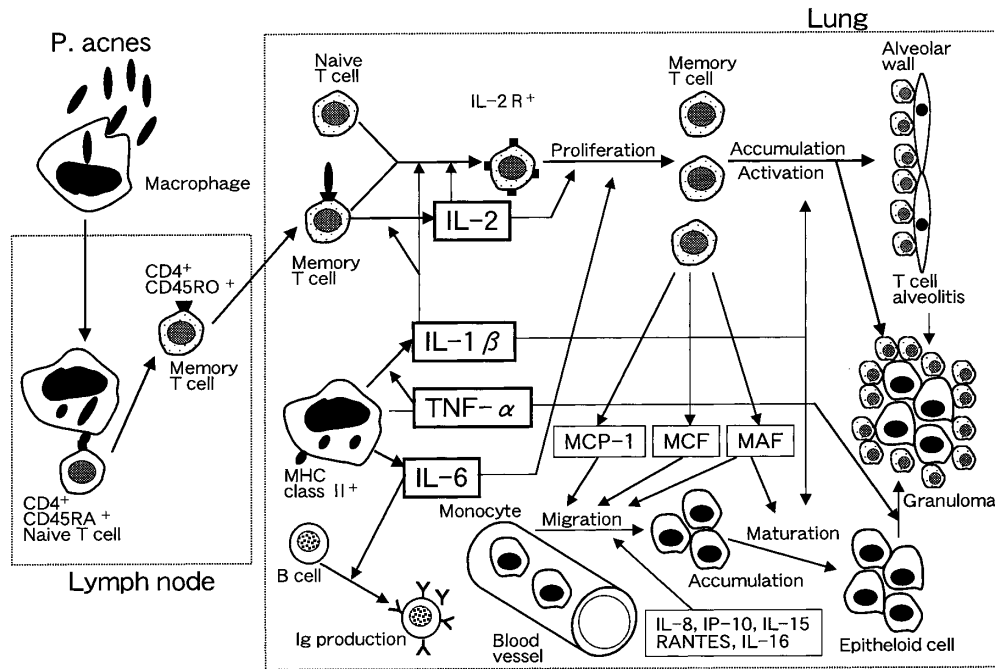


Figure 11. Pathogenesis of sarcoidosis

引用文献

- 1) Hutchinson J: On eruptions which occur in connection with gout. Case of Mortimers malady. Arch Surg 1898; 9: 307-314.
- 2) 本間日臣:サルコイドーシスの発生機構に関する研究 — 感染論的立場からの基礎的研究. 豊倉康夫編 難病の発生機構. 東京大学出版会, 東京, 1981: 245-303.
- 3) Abe C, Iwai K, Mikami R et al: Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1984; 256: 541-547.
- 4) 江石義信:サルコイドーシスの病因:歴史的考察と現在の動向. 病理と臨床1995; 13: 813-821.
- 5) Ishige I, Usui Y, Takemura T et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-123.
- 6) Eishi Y, Suga M, Ishige I et al: Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 198-204.
- 7) Hunninghake GW, Gadek JE, Young RC et al: Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T lymphocytes within the lung. N Engl J Med 1980; 302: 594-598.
- 8) Hunninghake GW, Garrett KC, Richerson HB et al: Pathogenesis of the granulomatous lung diseases. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 476-496.
- 9) 木村郁郎, 片岡幹男, 平松順一 他:サルコイドーシス患者肺泡リンパ球のCD45アイソフォームの検討. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成5年度研究報告書. 1994: 184-186.
- 10) 江尻東伍:サルコイドーシス病態への *Propionibacterium acnes*の関与に関する研究 第1編 サルコイドーシス肺泡リンパ球の活性化について. 岡山医学会雑誌 1988; 100: 803-810.
- 11) Nakata Y, Ejiri T, Kishi T, et al: Alveolar lymphocyte proliferation induced by *Propionibacterium acnes* in sarcoidosis patients. Acta Med Okayama 1986; 40: 257-64.
- 12) 前田 剛:サルコイドーシス肺リンパ球の *Propionibacterium acnes*に対する反応性に関する研究 第1編 *P. acnes*に対する反応の特異性に対する検討. 岡山医学会雑誌 1993; 105: 657-663.
- 13) 森 由弘, 中田安成, 片岡幹男 他:サルコイドーシス肺泡リンパ球の*Propionibacterium acnes*刺激によるInterleukin-2産生及びInterleukin-2 receptor 発現の検討. 日胸疾会誌 1989; 27: 42-50.
- 14) 西崎 浩:サルコイドーシス患者肺泡リンパ球のInterleukin-2 receptor α (IL-2R α) mRNAの発現に関する研究. 岡山医学会雑誌 1994; 106: 61-70.
- 15) 飛岡 徹:サルコイドーシスにおける肺泡マクロファージのInterleukin-1産生に関する研究. 岡山医学会雑誌 1993; 105: 465-473.
- 16) 塩見勝彦. サルコイドーシス患者肺泡マクロファージのサイトカイン産生に関する研究. 岡山医学会雑誌 1994; 106: 349-357.
- 17) Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. N Engl J Med 1981; 305: 429-434.
- 18) Semenzato G, Pezzutto A, Chilosi M et al: Redistribution of T lymphocytes in the lymph nodes of patients with sarcoidosis. N Engl J Med 1982; 306: 48-49.