

サルコイドーシス肺の肉芽腫ならびに非肉芽腫病変の特性と 転帰に関する病理学的研究

武村民子

【要旨】

サルコイドーシス（以下サ症）肺においては類上皮細胞肉芽腫は主にリンパ管に沿って分布するが、ときに融合性肉芽腫は肺胞腔内に形成される。またリンパ球性胞隔炎は肉芽腫近傍に巣状に存在する。肉芽腫の血管侵襲は高頻度にみられ、剖検肺ではほとんどのレベルの血管、リンパ管に肉芽腫とその治癒瘢痕像がみられた。剖検肺の検討から気管支・血管束を中心として肉芽腫の分布に一致する線維化が進行し、肺胞虚脱を伴い上葉収縮に至ること、長期例では上葉に空洞や嚢胞形成がみられ、蜂巢肺は細気管支から肺末梢領域の肉芽腫の線維化、肺胞弾性線維の消失や肺胞虚脱によって生じることが明らかになった。サ症におけるマイクロアンジオパチーは微小血管内皮細胞の腫大、変性、基底膜の多層化を特徴とし、肺では気管支粘膜、肺胞壁毛細血管において観察される。*P.acnes*の注入実験から、菌体成分による血管内皮細胞の傷害と局所へのリンパ球、単球浸潤が肉芽腫の初期病変となる可能性が示唆された。

[日サ会誌 2006;26:3-12]

キーワード：類上皮細胞肉芽腫，肉芽腫性血管炎，マイクロアンジオパチー，線維化，肺構築改変

Pathological Study on Characteristic and Outcome of Granulomas and Non-granulomatous Lesions of the Lung with Sarcoidosis

Tamiko Takemura

【ABSTRACT】

Epithelioid cell granulomas in the lung are distributed along the lymphatic vessels, i.e. bronchovascular bundle, pleura, interlobular septa, and some alveolar walls. However, conglomerated granulomas occasionally involved alveolar lumina resulting from destruction of alveolar epithelial basement membrane. Lymphocyte alveolitis was observed mainly near granulomas. Granulomatous angiitis is one of the predominant histologic features of a lung with sarcoidosis. Almost all the blood vessels were involved by granuloma and its scarring in the autopsied lungs.

In long-lasting pulmonary sarcoidosis, remodeling of the lung architecture due to fibrosis from granuloma occurred, i.e. upper lobe contraction, bronchovascular bundle fibrosis, scattered stellate and band-like fibrosis, honeycombing, cystic and cavitary lesions. Microangiopathy in sarcoidosis was defined as endothelial degeneration and multilamination of basement membrane, and observed in the microvessels of bronchial mucosa and the alveolar walls. We examined experimentally induced granuloma formation in the lung by intravenous injection of *P.acnes* in mice. Electron microscopical examination revealed lymphocytes and monocytes attached to the endothelium of alveolar capillary and osmiophilic material in the phagosomes of the endothelium. These findings suggest that *P.acnes* in the lung may induce granulomas due to activation of lymphocytes and macrophages and may induce endothelial injury.

[JJSOG 2006;26:3-12]

keywords ; Epithelioid cell granuloma, Granulomatous angiitis, Microangiopathy, Fibrosis, Pulmonary remodeling

日本赤十字社医療センター病理部

Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

著者連絡先：武村民子

〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

日本赤十字社医療センター病理部

TEL : 03-3400-1311 EXT 2852

FAX : 03-3409-1604

E-mail : byori@med.jrc.or.jp

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は肺、リンパ節、眼、心臓や皮膚など全身諸臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（以下肉芽腫）を生じる原因不明の多臓器疾患である。

近年、江石らによって常在菌である*Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) の肉芽腫形成への関連が明らかになり¹⁻³⁾、それに対する個体の反応性の解明が遺伝学的観点から進められている現状である。サ症の約80%から100%において肺に病変を生じるという剖検例の報告からも^{4,5)}、肺における肉芽腫の分布とその転帰、とくに肉芽腫に由来する線維化過程を明らかにすることはサ症治療の観点からも重要なことである。

同時にサ症肺では非肉芽腫性病変として、リンパ球を主体とする胞隔炎がみられ⁶⁾、サ症の病態を把握する上で重要である。

1. 肺における肉芽腫の分布

肉芽腫は類上皮細胞を主体としてランゲハンス巨細胞、リンパ球からなり、孤立性のものは直径約100～

300 μm （平均210 μm 前後）であるが、融合性肉芽腫として数mmに達するものが認められる。

肺の肉芽腫の分布はリンパ管周囲（perilymphatics）といわれるようにリンパ管の分布する細気管支・血管周囲（Figure 1a）、小葉間隔壁リンパ管（Figure 1b）、胸膜、肺胞壁の一部などにみられ、またリンパ管内皮のマーカーであるD2-40の免疫染色によって肉芽腫とリンパ管の密接な関連性を把握することができる。すなわち、肉芽腫周囲にD2-40陽性の内皮細胞をもつリンパ管が存在し（矢印）、また肉芽腫をとり囲む陽性所見が認められる（Figure 1c）。通常サ症の生検では肉芽腫は肺胞腔内に単独で出現する像は多くはない。このことは亜急性の過敏性肺炎でみられる肉芽腫の分布との差である。しかしながら、融合性肉芽腫が肺胞腔内に形成されることはまれではない⁷⁾。このような肺胞腔内肉芽腫では肺胞壁は不明瞭となり、肺胞壁から連続して肺胞腔に肉芽腫が形成され（Figure 1d）、電子顕微鏡による検討では肺胞壁基底膜の破綻、上皮の剥離がみられる。中枢気管支ではリンパ節の肉芽腫侵襲が気管支内腔を圧排して狭窄をきたす（Figure 2）ほか、

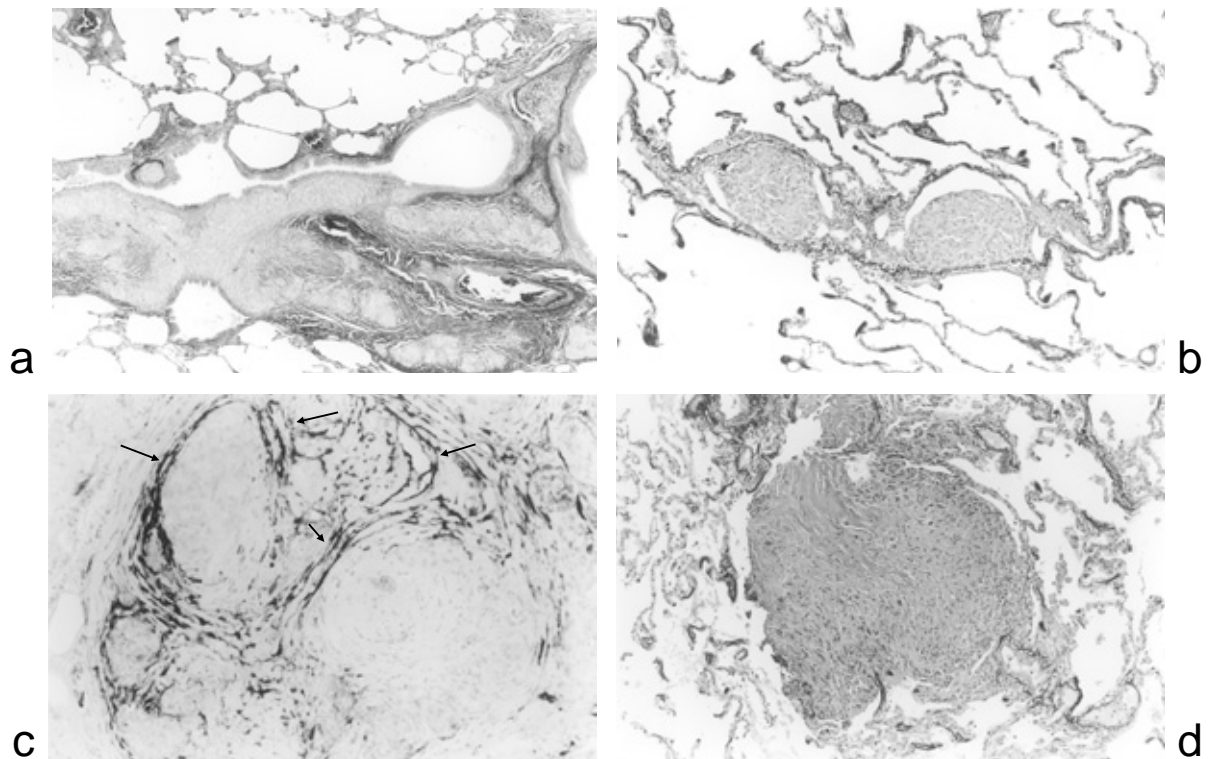


Figure. 1 Distribution of granulomas in a lung with sarcoidosis.
a. Granulomas along the bronchovascular bundle (EVG, original magnification, x 10).
b. Granulomas in the interlobular lymphatic vessels (Elastica-Masson, original magnification, x 33).
c. D2-40 positive lymphatic vessels (arrows) around granulomas (Immunohistochemistry of D2-40, x 50)
d. Confluent granuloma within the alveolar lumina (EVG, x 33).

気管支・細気管支粘膜の肉芽腫もまた、これらの内腔を圧排・狭窄し、肺構築改変の一要因となる。

サ症の確定診断のために経気管支肺生検 (TBLB) が施行されることが多いが、採取個数が多いほど診断率は高く、また肉芽腫は上葉に多く分布することが明らかになっている^{8,9)}。我々の732検体の分析からは上葉、中葉と下葉での肉芽腫の出現頻度には有意差がみられた (Table 1)。また213例、795検体について胸部X線による病期分類と肉芽腫の出現頻度を検討した結果、0期においても肉芽腫は33%の検体に認められ、最も頻度の高いのはII期で、検体数の70%に肉芽腫がみられた (Table 2)。なお、リンパ球を主体とする胞隔炎は

Table 1. The incidence of granuloma in the lung lobes in TBLB

Lobe	No. of specimens	No. of specimens with granuloma (%)	No. of specimens with granulomatous angiitis (%)
Upper	295	164(56)	69(23)
Middle	88	58(66)	21(24)
Lower	349	164(47)	54(15)
	732	386	144

* p<0.05

Table 2. Frequency of granuloma in TBLB from patients with sarcoidosis

Radiographic Stage	No. of cases	No. of cases with granuloma (%)	No. of TBLB specimens	No. of TBLB specimens with granuloma (%)
0	39	25(64)	172	57(33)
I	104	83(80)	393	217(55)
II	57	51(89)	191	133(70)
III	13	10(77)	39	18(46)
Total	213	169 (79)	795	425 (53)

F=10, M=10, Average age=35 ± 2years

*p<0.05

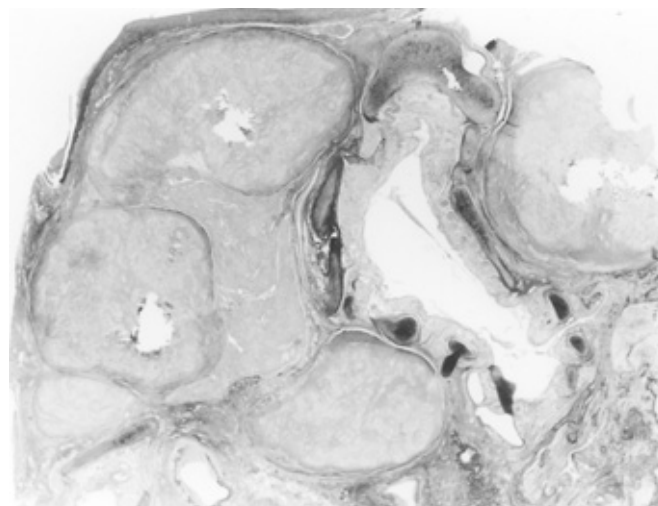


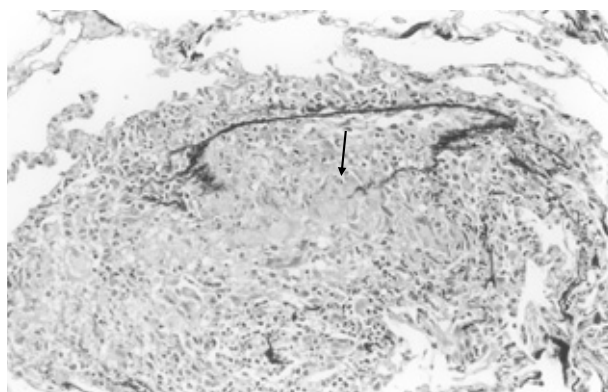
Figure 2. Granulomatous involvement of hilar lymph nodes compressing a segmental bronchus (EVG, x 1.7).

肉芽腫近傍に巣状に分布し、サ症TBLB例の40%に胞隔炎が確認される⁸⁾。

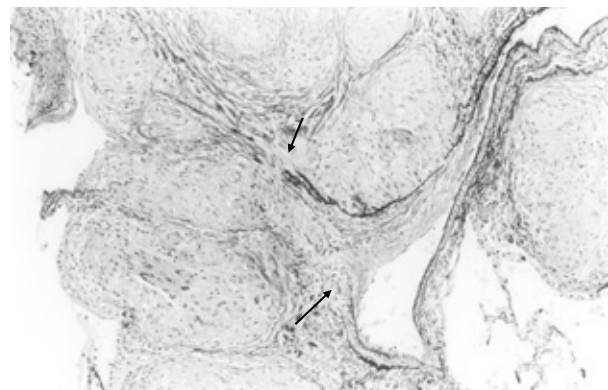
2. 肉芽腫性血管炎の頻度と転帰

サ症にみられる肉芽腫性血管炎は肉芽腫が血管壁に存在し、血管壁成分の破壊を伴うものと定義される^{9,10,11)}。TBLB材料では肉芽腫性血管炎は0期においても32%の症例において認められ、I期では59%、II期では61%にみられた (Table 3)。静脈侵襲 (Figure 3a) は肉芽腫性血管炎のある症例の60%を占めるいっぽう、動脈侵襲 (Figure 3b) は11%、動脈と静脈侵襲は29%であった。なお、肉芽腫は血管の分岐部に多く認められる傾向がある。

さらに1980年から1995年のあいだに全国から収集されたサ症剖検例66例の検討では肉芽腫性血管炎は弾性型肺動脈から小葉間静脈にいたる、ほとんどすべての血管ならびにリンパ管において観察されたが、とくに500 μm以下の筋性肺動脈や小葉間静脈でその頻度が高い¹¹⁾。弾性型肺動脈では外膜から中膜にかけて肉芽腫



a



b

Figure 3. Granulomatous angiitis seen in transbronchial lung biopsy.

- a. Small vein involved by granulomas with disruption of elastic fiber (arrow) (EVG, x 66).
- b. Conglomerated granulomas around a muscular type pulmonary artery with destruction of elastic lamina and media (arrows) (EVG, x 33).

がみられ、中膜弾性線維の破壊をきたし (Figure 4a), 筋性肺動脈においては外弾性板を破壊して肉芽腫がみられる (Figure 4b). 小葉間静脈でも血管壁の弾性線維の破壊を伴って肉芽腫がみられ (Figure 4c), 気管支動脈においても肉芽腫侵襲によって血管壁の弾性線維の断裂が認められる (Figure 4d).

またこのような血管炎の治癒癒痕像は弾性線維の断裂と外膜を主とする膠原線維の著明な沈着として認め

られる (Figure 5)¹¹⁾. 剖検肺における肉芽腫性血管炎リンパ管侵襲ならびにその治癒癒痕像の出現頻度を Table 4にまとめた. サ症における肉芽腫性血管炎の発症機序に関しては、太い血管では外膜のリンパ管周囲の肉芽腫の血管壁への直接進展が考えられ、またより小さい血管では内膜から単球、マクロファージ、リンパ球の浸潤が生じ、血管壁を反応の場として、そこに肉芽腫を形成する過程が考えられる.

Table 3. Incidence of granulomatous angiitis in TBLB from sarcoidosis patients

Radiographic Stage	No. of cases with granuloma	Granulomatous angiitis				
		No. of cases (%)		V	V+A	A
0	25	8 (32)] *] *	5	0	3
I	83	49 (59)		30	16	3
II	51	31 (61)		18	10	3
III	10	4 (40)		2	1	1
Total	169	92 (54)		55 (60)	27(29)	10(11)

V : venous involvement;
 V+A : venous and arterial involvement
 A : arterial involvement
 * p<0.05

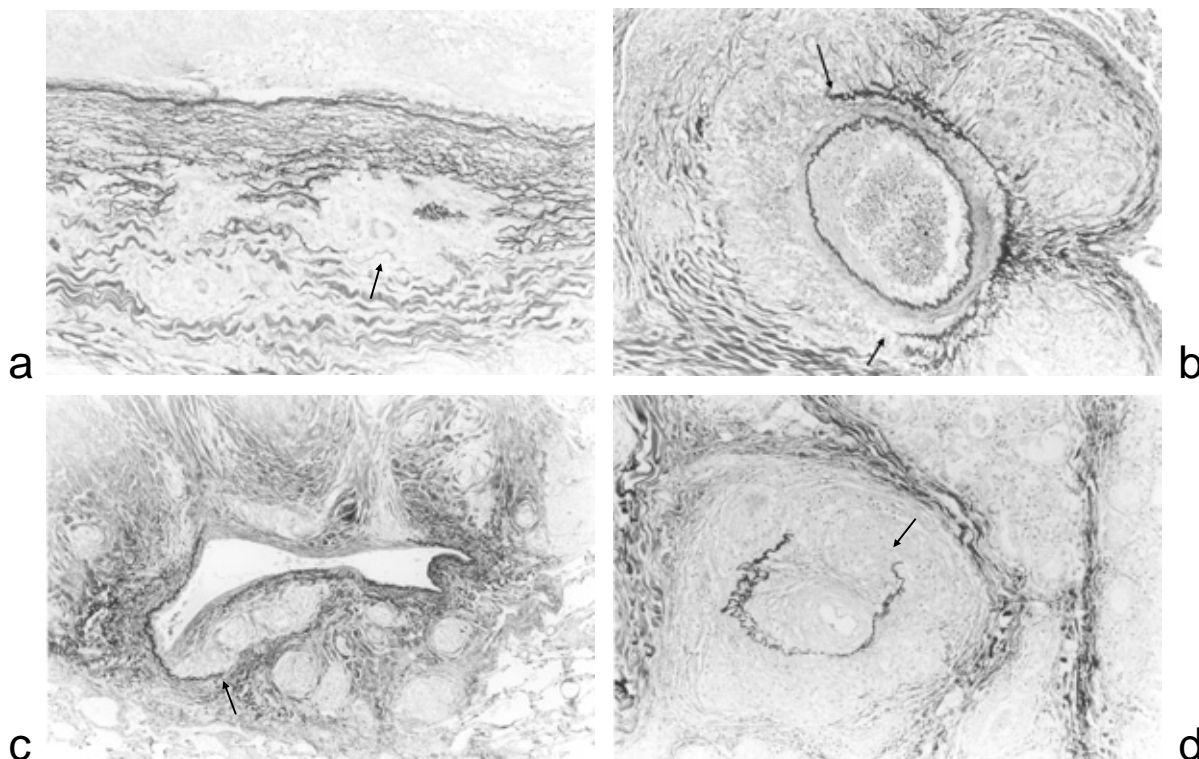


Figure 4. Granulomatous angiitis in autopsied lung.
 a. Granulomas with giant cells in the media and adventitia with destruction of medial elastic fibers (arrow) of an elastic type pulmonary artery (EVG, x 33).
 b. Granulomatous angiitis involving a muscular type pulmonary artery with destruction of lamina externa (arrows) (EVG, x 33).
 c. Granulomatous angiitis of an interlobular vein with destruction of elastic fiber (arrow) (EVG, x 13).
 d. Granulomatous angiitis of a bronchial artery with destruction of elastic fiber (arrow)(EVG, x 33).

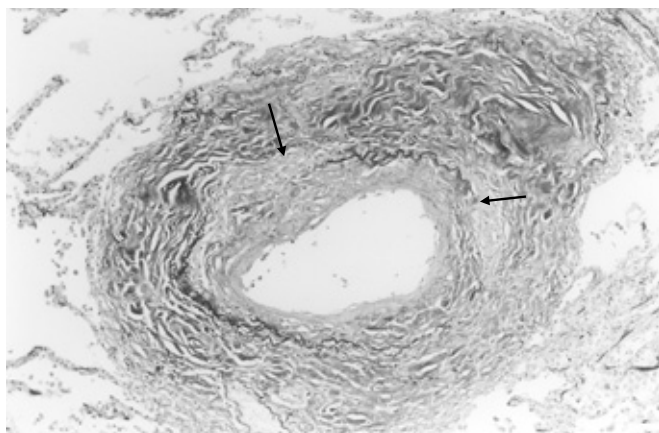


Figure 5. Healing stage of granulomatous angiitis. Destruction of elastic fiber (arrows) of an interlobular vein with prominent perivascular fibrosis (EVG, x 25).

3. サ症肺の線維化と構築改変

サ症肺では肉芽腫は大部分消失あるいは退縮するが、なかには肉芽腫から線維化へ進展し、肺構築の改変をきたす例が10～30%にみられる¹²⁾。Figure 6は我々が経験した27年の経過をとった肺サ症の剖検例であるが、左右上葉の著しい収縮がみられる (Figure 6a)。蜂巢肺は下葉のみならず上葉にも形成され (Figure 6b)、肺胞構築の改変と膠原線維の沈着が細気管支から肺胞壁に認められる (Figure 6c)。

我々はサ症肺の構築改変の過程を明らかにするため

に、サ症全国剖検例66例の肺病変の検討を行った。肉芽腫に由来する線維化として細気管支・血管周囲の星芒状線維化が最も多く、肺サ症の95%にみられ、ついで帯状線維化は気管支・血管束や小葉間隔壁に沿ってみられた (Table 5)。気管支・血管束に沿った線維化では周囲の肺胞の虚脱を伴う場合が多く、とくに慢性肺サ症の上葉収縮例では全例に気管支・血管束の線維化が認められた⁵⁾。このように肺構築改変の主たる要因として気管支・血管束に存在する肉芽腫がリンパ管や血管を巻き込み、あるいは気管支周囲肺胞の虚脱をきたし、その結果としての線維化が最も重要であることが明らかになった。また慢性肺サ症の上葉にはときに巨大嚢胞や空洞形成がみられるが、その形成には中枢側気管支を圧排する肉芽腫とその線維化の関与が考えられる。慢性肺サ症にみられる蜂巢肺は下葉のみならず、上葉においても形成されるが、リンパ球、マクロファージを主体とする胞隔炎や、肺胞末梢での肉芽腫形成とともに、肺胞壁弾性線維の消失、肺胞の虚脱が蜂巢肺形成に関与すると考えられる⁵⁾。

4. ミクロアンギオパチー microangiopathy

サ症にみられるミクロアンギオパチーは臨床的には眼底血管病変¹³⁾や気管支粘膜の蛍光色素の漏出¹⁴⁾や手指のRaynaud現象として認められた。電子顕微鏡的観察から明らかになってきたことは微小血管内皮細胞の腫大や核濃縮、bleb形成や基底膜の疎開、多層化がみら

	Elastic PA		Musc PA (>500 μm)		Musc PA (<500 μm)		Interlob V		Lymphatic	
	Gr	Scar	Gr	Scar	Gr	Scar	Gr	Scar	Gr	Scar
Pulm Sar (n=20)	4	4	7	10	6	11	6	14	7	4
Cardiac Sar (n=31)	7	3	14	12	20	10	18	15	25	8
Neuro Sar (n=3)	3	1	3	1	3	1	3	2	3	1
Others (n=12)	3	0	4	2	9	1	10	4	9	0
Total (n=66)	17	8	28	25	38	23	37	35	44	13
(%)	(26)	(12)	(42)	(38)	(58)	(35)	(56)	(53)	(67)	(20)

Gr: granuloma

Sar: sarcoidosis

Musc PA: muscular type pulmonary artery

Interlob V: interlobular vein

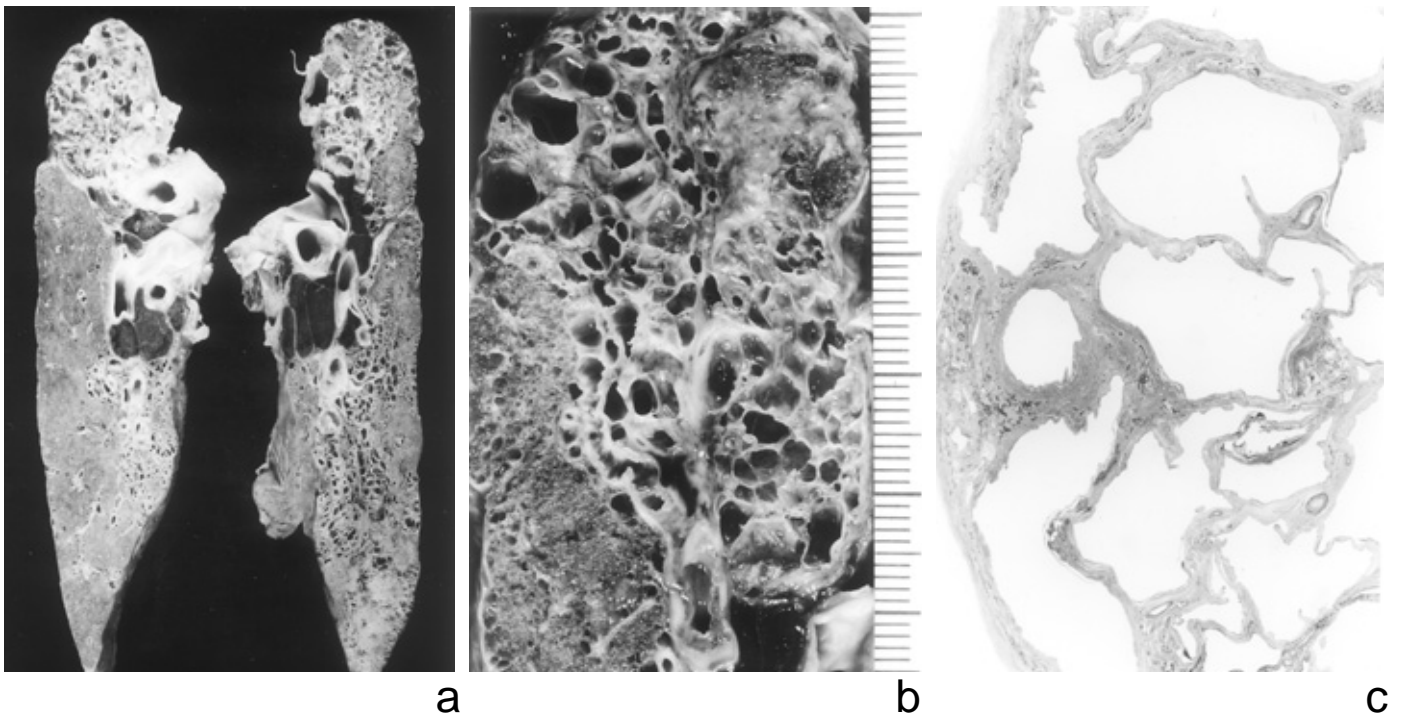


Figure 6. Autopsied lung with sarcoidosis from a 48-year-old female with 27 year duration of illness.
a. Upper lobe contraction with honeycomb lesions both in the upper and lower lobes.
b. Honeycomb lesions of the right upper lobe.
c. Remodeling of alveoli with collagen deposition in the interstitium (EVG, x 2).

れることである¹⁵⁾。すでにこれまで心筋、横紋筋、気管支粘膜などで観察されている。今回の検討でも肉芽腫を認める気管支粘膜の毛細血管において内皮細胞の腫大、内腔の狭窄と基底膜の多層化が認められた (Figure 7a)。我々は肺胞毛細血管の変化をみるためにサ症と過敏性肺炎のTBLB検体を用いて電子顕微鏡的に比較を行い、肺胞毛細血管においてもミクロアンギオパチーの所見がみられることを明らかにした¹⁶⁾ (Table 6)。肺胞毛細血管内皮細胞の腫大 (Figure 7b) はしばしば血管内腔を閉塞し、毛細血管基底膜の多層化も認め (Figure 7b)、さらに内皮細胞胞体内にファゴゾーム内に多数の高電子密度のミエリン様物質が取り込まれている像がある (Figure 7c)。また毛細血管内にはリンパ球や単球と内皮細胞の接着像もみられる。毛細血管の変化はその他、皮膚¹⁷⁾や網膜血管においても観察された。

ところで、サ症におけるミクロアンギオパチーの成因は何であろうか？ 肉芽腫構成細胞から血管内皮細胞の増殖因子が分泌されることや¹⁸⁾、気管支肺泡洗浄液中の細胞成分からの血管新生物質が報告されている¹⁹⁾。またサ症肉芽腫を構成する類上皮細胞やマクロファージが血管内皮増殖因子やそのレセプターを発現していることも報告されている²⁰⁾。このように肉芽腫に

由来する様々のサイトカインが微小循環系に変化をきたし、サ症の病態を多彩なものにしていると考えられる。

5. 肉芽腫形成における *P.acnes* の関与

これまでに江石らの研究によって免疫組織化学や *in situ* hybridization などの手法を用いて直接、サ症病変部の肉芽腫あるいはマクロファージ内に *P.acnes* の菌体成分の存在が報告されている^{3, 21)}。肺生検材料においても肉芽腫内に微細な陽性顆粒がみられ、肉芽腫周囲のマクロファージ内にはより多くの陽性顆粒がみられる (Figure 8)。また、ときに血管内皮細胞内にも陽性所見がみられる。

我々は肺における肉芽腫形成に *P.acnes* の関与を明らかにするために、マウスを用いて *P.acnes* を実験的に静脈内に注入し、肺の肉芽腫形成の過程を検討した。電子顕微鏡的には肺胞毛細血管内皮にリンパ球、単球の接着 (Figure 9a)、血管内皮細胞のファゴゾーム内にミエリン様後電子密度物質の取り込み (Figure 9b)、血管基底膜の疎開部からのリンパ球の滲出像 (Figure 9c) がみられ、肺胞壁に肉芽腫形成がみられた。人体例の検討と *P.acnes* を用いた実験から肺の肉芽腫形成とその転帰についてシエマを示す (Figure 10)。

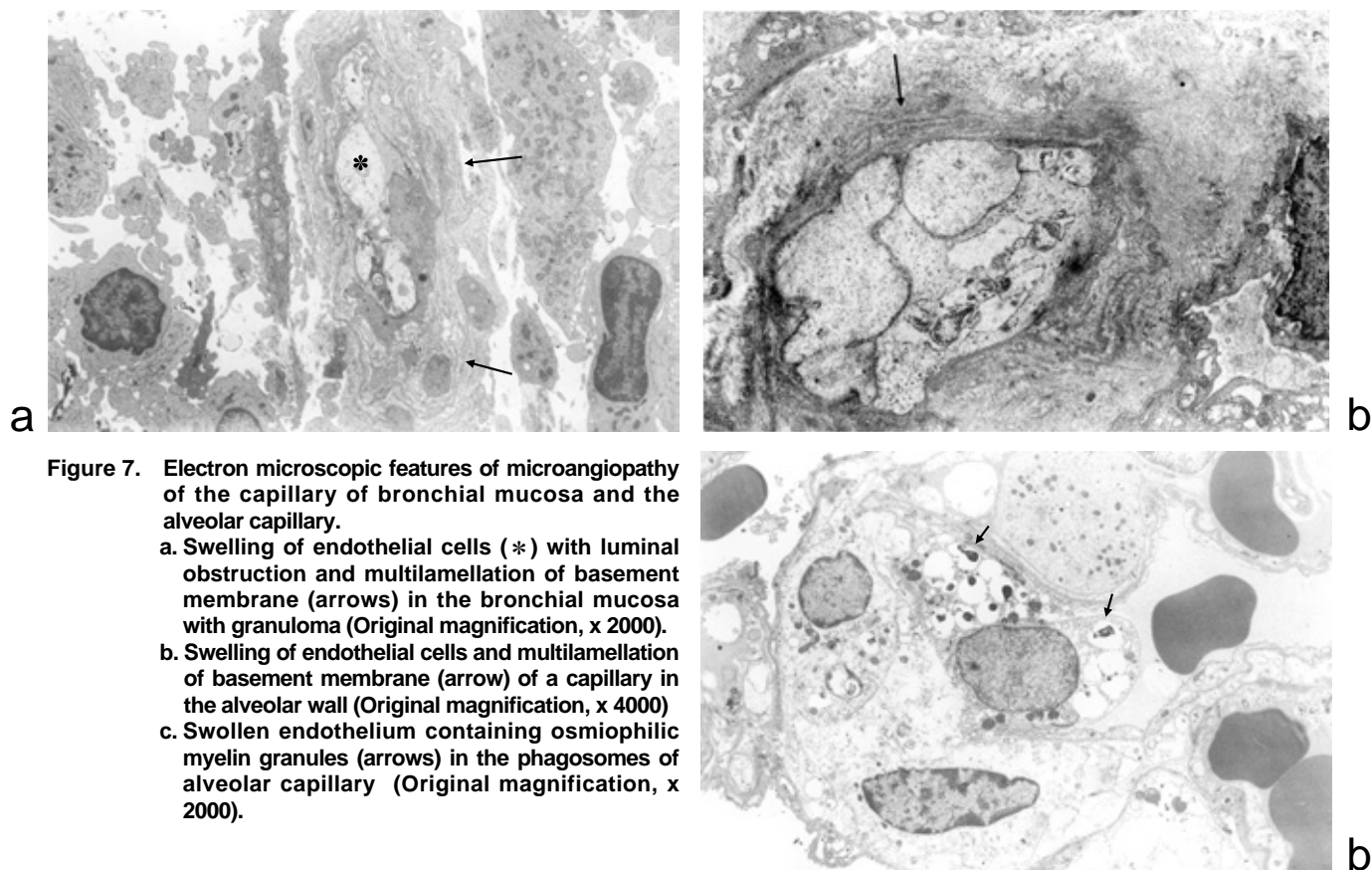


Figure 7. Electron microscopic features of microangiopathy of the capillary of bronchial mucosa and the alveolar capillary.

- a. Swelling of endothelial cells (*) with luminal obstruction and multilamellation of basement membrane (arrows) in the bronchial mucosa with granuloma (Original magnification, x 2000).**
- b. Swelling of endothelial cells and multilamellation of basement membrane (arrow) of a capillary in the alveolar wall (Original magnification, x 4000)**
- c. Swollen endothelium containing osmiophilic myelin granules (arrows) in the phagosomes of alveolar capillary (Original magnification, x 2000).**

	Stellate fibrosis	Band-like fibrosis	BVB fibrosis	Atelectasis along BVB	Upper lobe contraction	Cavity	Bulla	HNCB
Pul Sar (n=20)	19 (95)	17 (85)	16 (80)	14 (70)	13 (65)	9 (45)	11(55)	10 (50)
Card Sar (n=31)	21 (68)	8 (26)	13 (42)	5 (16)	10 (32)	1 (3)	5 (16)	1 (3)
NeuroSar (n=3)	3 (100)	0	3 (100)	2 (67)	2 (67)	0	0	1 (33)
Others (n=12)	8 (67)	3 (25)	6 (50)	4 (33)	1 (8)	0	0	1 (8)
Total (n=66) No. of cases (%)	51 (77)	28 (42)	38 (58)	25 (38)	26 (39)	10 (15)	16 (24)	13 (20)
						Asper 8 (12)		

Pul Sar : pulmonary sarcoidosis, Card Sar: cardiac sarcoidosis
 BVB : bronchovascular bundle
 Asper : aspergillosis
 HNCB : honeycombing

Alveolitis	Swelling	Endothelium (%)			Basement Membrane (%)		
		Bleb	Lipid	Narrowing	Rarefaction	BLL (+)	BLL (++)
Sar (+) n=37	36]*	32]*	22]*	30]*	21	20	4
(-) n=42	24]	14]	13]	6]	17	17	2
	(57)	(33)	(31)	(14)	(40)	(40)	(5)
HP (+) n=16	15	6]	4]	10	11	10	0
		(94) †	(37.5) ††	(25)	(62.5)	(69)	(62.5)
Control (-) n=22	5	0	8	0	2	3	0
	(23)		(36)		(9)	(14)	

Sar: sarcoidosis; HP: hypersensitivity pneumonia BLL: basal lamina layering;
 (+)= 3-5 layers of basement membrane; (++)=6-8 layers of basement membrane
 * p<0.005 alveolitis vs non-alveolitis in sarcoidosis
 † p<0.01 sarcoidosis with alveolitis vs HP
 †† p<0.05 sarcoidosis with alveolitis vs HP

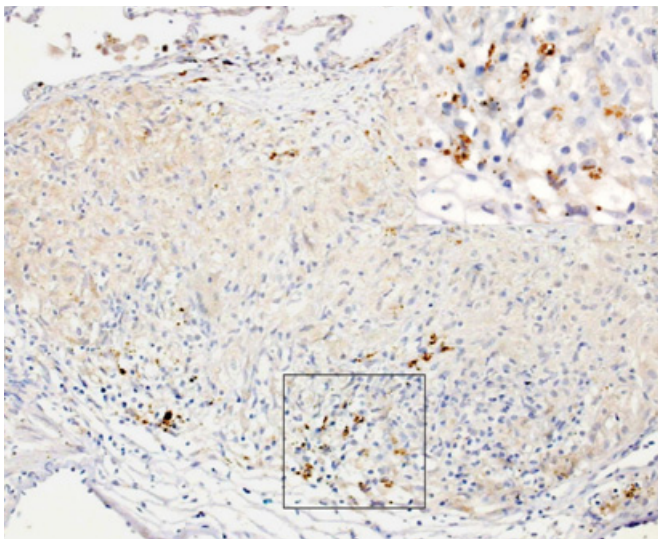


Figure 8. Fine granules stained with anti-*P.acnes* antibody in and around the granuloma in TBLB specimen. (Immunohistochemistry, x 50, Inset, x100).

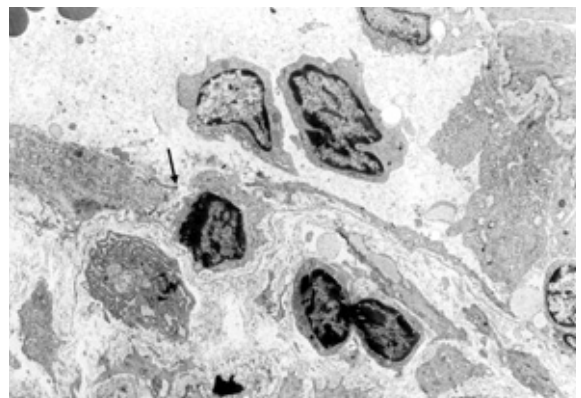
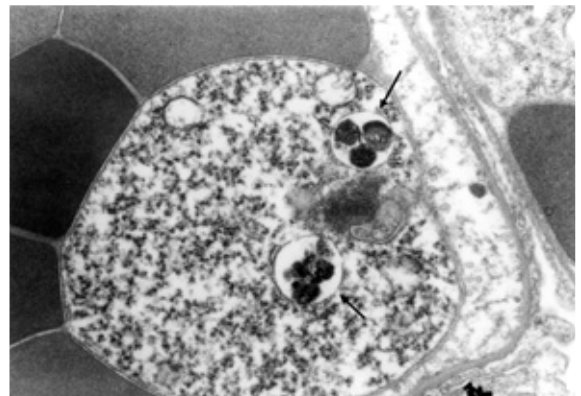
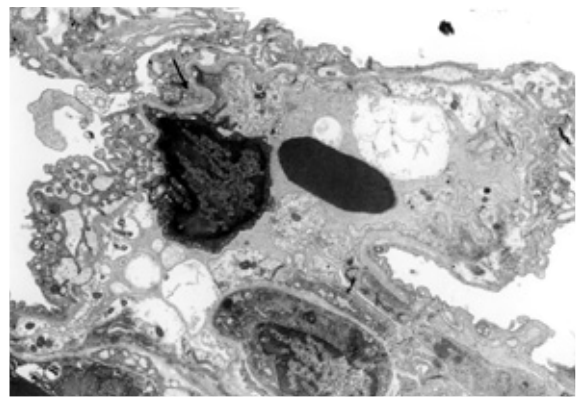


Figure 9. Electron microscopic features of alveolar capillaries in mice experimentally injected with *P.acnes*.
 a. Lymphocyte attached to the endothelium (arrow) in the alveolar capillary (x 4000).
 b. Osmiophilic granules (arrows) in the phagosome of endothelium of alveolar capillary (x 10000).
 c. A lymphocyte emigrating from a small blood vessel through the loose basement membrane (arrow) (x 2000).

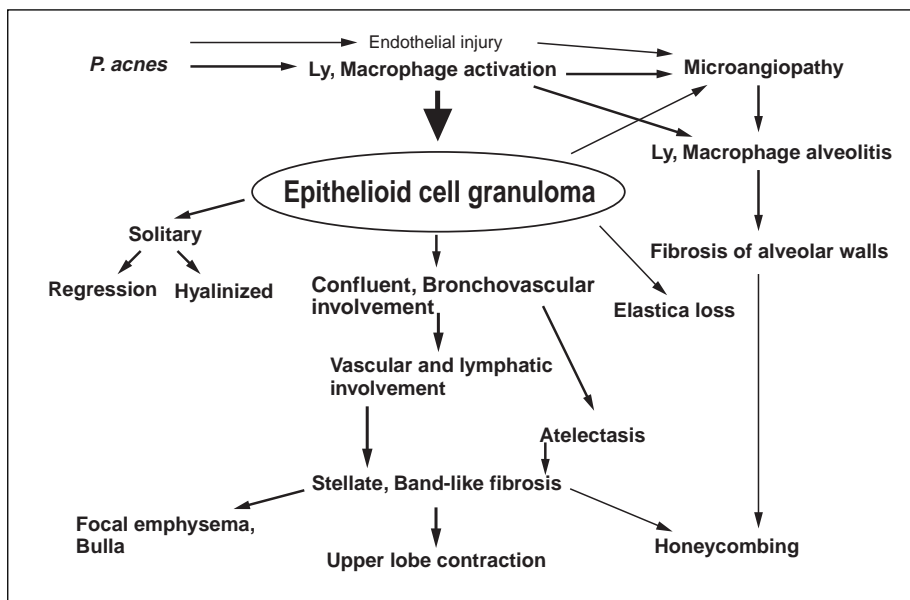


Figure 10. Scheme of granuloma formation and evolution in a lung with sarcoidosis

おわりに

肺をはじめとして、サルコイドーシスにみられる臓器病変の多彩さは、肉芽腫の部位、その融合性、血管・リンパ管侵襲の程度、肉芽腫に由来する線維化、非肉芽腫病変としての胞隔炎、マイクロアンギオパチーによってもたらされることが考えられる。

さらに、サ症では諸臓器に新旧の肉芽腫が存在しており、肉芽腫は自然退縮するいっぽうで、個体の免疫状態を背景として、持続して肉芽腫を生じさせる要因（たとえば常在菌としての*P.acnes*など）が潜在的に働いている可能性が考えられる。

今後、サ症の重症化の解明とマイクロアンギオパチーをはじめとする非肉芽腫病変の機序に関してさらなる解明が必要である。

本稿は第25回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会における『千葉保之・本間日臣記念賞』受賞講演の内容をまとめたものである。

引用文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 江石義信: サルコイドーシスの病因をめぐって 病理と臨床 2006; 24: 18-27.
- 4) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II, Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pahtol Jpn* 1993; 43: 377-385.
- 5) 武村民子, 生島壮一郎, 安藤常浩, 他: サルコイドーシス肺における構築改変—66剖検肺の病理学的検討— 日サ会誌 2003; 23: 43-52.
- 6) Rosen Y, Athanassiades TJ, Moon S, et al: Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis. Relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest* 1978; 74: 122-125.
- 7) 武村民子, 江石義信: サルコイドーシス肺における結節性病変に関する病理学的検討 呼吸 1996; 15: 1027-1032.
- 8) 山口隆子, 横山 武, 小池盛雄: 経気管支肺生検 (TBLB) によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究 日胸疾会誌 1986; 24: 264-271.
- 9) Rosen Y, Moon S, Huang CT et al: Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 170-174.
- 10) Takemura T, Matsui Y, Oritsu M, et al: Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: granulomatous angiitis and microangiopathy in transbronchial lung biopsies. *Virchows Archiv A . Pathol Anat* 1991; 418: 361-368.
- 11) Takemura T, Matsui Y, Saiki S, et al: Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: A report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 1216-1223.
- 12) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- 13) Kobayashi F: On microangiopathy of sarcoid retinopathy. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1992; 36: 452-457.
- 14) Hiraga Y, Kikuchi K, Yamamoto A: Fluorescence bronchial angiography in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 731-737.
- 15) Mikami R, Sekiguchi M, Ryujin Y, et al: Changes in peripheral vasculature of various organs in patients with sarcoidosis. -possible role of mircoangiopathy. *Heart Vessels* 1986; 2: 129-139.
- 16) Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M, et al: Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 360-366.
- 17) Takemura T, Shishiba T, Akiyama O, et al: Vascular involvement in cutaneous sarcoidosis. *Pathol Int* 1997; 47: 84-89.
- 18) Okabe T, Takaku F: A macrophage factor that stimulates the proliferation of vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 134: 344-350.
- 19) Myers KC, Kaminski MJ, Calhoun WJ, et al: Studies of bronchoalveolar lavage cells and fluids in pulmonary sarcoidosis. I. Enhanced capacity of bronchoalveolar lavage cells from patients with pulmonary sarcoidosis to induce angiogenesis *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1446-1449.
- 20) Tolnay E, Kuhnen C, Voss B, et al: Expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptor *flt* in pulmonary sarcoidosis. *Virchows Arch* 1998; 432: 61-65.
- 21) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, et al: *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalyzed reporter deposition. *J Pathol* 2002; 198: 541-547.