

アクネ菌病因論で考えるサルコイドーシス学

山口哲生¹⁾, 江石義信²⁾

【要旨】

サルコイドーシスはいまなお原因不明とされている。しかし、細胞性免疫に対して強い免疫原性を有するなんらかの感染性物質が原因となり、素因のある宿主のみが発病して類上皮細胞肉芽腫が形成されることが世界のコンセンサスとなっている。現在までに結核菌 (mKatG) とアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) 以外の感染性物質が肉芽腫内に認められたとする報告はなく、このいずれかが本症の原因になっていると考えられている。Eishiらは定量的PCR法, in situ hybridization法, アクネ菌モノクローナル抗体の作成と免疫染色法, 本症リンパ節リンパ洞内のアクネ菌免疫複合体の証明など, 本症の原因をアクネ菌と考える蓋然性の高い報告を重ねてきた。また海外からは、本症の病巣内にアクネ菌のmRNAが有意に頻度高く見出されるという報告も出ている。本稿では、アクネ菌が本症の原因であるとの仮説をたてて、この菌がどのようにサルコイドーシスを発病せしめて、かの奇妙な病態を形成していくのかについて、私たちの考えを述べた。

[日サ会誌 2019; 39: 1-10]

キーワード：サルコイドーシス, 病因論, アクネ菌, 肉芽腫, 潜伏感染

Sarcoidology Based on *P. acnes* Etiology

Tetsuo Yamaguchi¹⁾, Yoshinobu Eishi²⁾

Keywords: sarcoidosis, etiology, *Propionibacterium acnes*, granuloma, latent infection

はじめに

1869年にJ. Hutchinsonがサルコイドーシス（以下サ症）の皮膚病変をはじめて観察してから今年でちょうど150年になる。あらゆる臓器に肉芽腫が形成され様々な臨床像を呈するこの奇妙な疾患の病因については、これまで世界中で懸命に追求され多数の報告が蓄積されてきた。そして現在、少なくとも原因となる物質は細胞性免疫に対して強い免疫原性を有する“infectious agents (感染性物質)”であろうと考えられている¹⁻³⁾。その中で今、なんらかのエビデンスをもってサ症原因物質としての候補に上がり複数の研究者たちによってその可能性が支持されているものは、結核菌とアクネ菌のみであるといえよう。

サ症の臨床像や病理像が結核症と類似していたことなどから、欧米では当初から結核菌病因説が綿々と語り継がれてきておりそれを支持する報告もある。一方、アクネ菌は1980年代以降、わが国の文部省、厚労省の研究班による研究の結果新たに出てきた候補物質であり、1990年代以降はEishiらの研究グループによってアクネ菌病因説を支持

する研究成果が次々と発表されてきた。これまでの研究成果から考えると、「サルコイドーシスの原因物質は結核菌かアクネ菌のいずれかである」と考えるのが合理的である。なお、サ症のpathogenesisに関与する他の物質として、Serum amyloid A (SAA)⁴⁾, mTORC1⁵⁾, Vimentin⁶⁾などがあげられているが、SAAはできあがった肉芽腫を維持する働きをする物質であり、後2者も肉芽腫形成維持に関わっているとは考えられるが、類上皮細胞肉芽腫を形成する根本の原因物質であるとは考え難い。

サ症の原因は結核菌かアクネ菌であろうとされながらも、不思議なことに欧米から世界に向けて発信されるサ症の総説論文⁷⁻⁹⁾においては、アクネ菌病因論を支持する最も重要な複数の論文¹⁰⁻¹³⁾についてまったく言及されていない。すなわち肉芽腫形成の原因となる物質を探すことの基本は、肉芽腫内に恒常的に証明される細菌抗原やそのDNA, RNAを検出することであろうが、アクネ菌に関するそれらの研究論文の解説が欠落しているのである。たとえば、アクネ菌細胞膜リポタイコ酸に特異的な抗体である

1) 新宿つるかめクリニック 呼吸器内科

2) 東京医科歯科大学 人体病理学

著者連絡先：山口哲生 (やまぐち てつお)
〒151-0053 東京都渋谷区代々木2丁目11-15
新宿東京海上日動ビル3F
新宿つるかめクリニック呼吸器内科
E-mail : yamatet@icloud.com

1) Department of Respiratory Medicine, Shinjyuku Tsurukame Clinic

2) Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

PAB抗体はすでに臨床的にも使用されサ症の診断に供されている事実があるが¹⁴⁻¹⁹⁾その研究報告に関する解説は記されていない。本稿では、それらの事実についての追加の解説をまずおこなっておきたい。

サ症の原因がアクネ菌であると考え、本症の成立機序に関してかなり合理的な仮説をたてるのが可能になる。本稿では、人体の常在菌であるアクネ菌がどのようにして本症を発病させてこの奇妙な病態を形成しているのかについて、私たちの考えるところを述べていきたい。

1. サ症の病因論

1-1) 肉芽腫性疾患の基本

外界から異物が人体内に侵入しようとする、人体はみずからの物理的あるいは免疫的システムによる防御機能を発動させその後の侵入・侵襲を阻止する。いったんマクロファージ（貪食細胞）がその異物を取り込みながらも十分に消化処理できない場合には、これを生体から隔絶し局所に封じ込めようとして肉芽腫が形成される。原因物質である異物が手術用縫合糸などのように免疫原性が低い場合には異物肉芽腫となるが、細菌など免疫原性が高い場合には免疫肉芽腫すなわち類上皮細胞肉芽腫が形成される。大切なことは、肉芽腫の原因となる物質は必ず肉芽腫の中に存在するかあるいは存在していたということである²⁰⁾。よって原因不明の肉芽腫性疾患の原因物質を特定するには肉芽腫内に存在する異物を探すことが肝要であり、もしある異物が肉芽腫内にみつかれば、それが原因であろうと考えるのが肉芽腫性疾患の基本である。

1-2) サルコイドーシス黎明期

1869年にJ. Hutchinsonが観察した多発性皮膚病変とぶどう膜炎を合併した58歳男性が世界で最初のサ症患者であった。その後1873年にはハンセン病の原因としてらい菌が発見され（A. Hansen）、1882年には結核の原因として結核菌が発見された（R. Koch）。サ症と結核とは、結節性紅斑や皮疹などの所見も似ていて、組織像では同じ類上皮細胞肉芽腫がみられ、抗酸染色で陽性に染まるものがあり（サ症で特徴的なHamazaki-Wesenberg（HW）小体は抗酸染色陽性になる）、当時とくに欧州では「サ症の原因は結核菌に違いない」と信じられ続けていた。1952年に“Primary pulmonary sarcoidosis（サ症は病初期には肺からおこる）”という論文²¹⁾を発表したLöfgrenは、その後国際サルコイドーシス会議の会長を務めた際に「サ症の原因は結核菌であるはずがない」と述べている。しかし、「サ症は全身性疾患である」と記載したSchaumann（皮膚科医、Löfgrenの師）はサ症の原因は結核菌であると主張していた。多くのサ症患者を診療して“Sarcoidosis”の著書があるScaddingも、サ症と結核症との合併がとても多いとの理由でサ症の結核菌病因説を支持した。その後長い間、サ症の結核菌病因説は欧米のサルコイドロジストの心の底辺に流れ続けていたように思える。

1-3) サ症の原因探求の歴史

サ症の原因を究明するために黎明期から多くの研究がなされてきたが、ここでは最近の結核菌とアクネ菌に関する研究成果に焦点をあててその結果を簡単に述べる。

なお、最近Propionibacteriaは、Cutibacteriaと名称が変わったが、本稿では従来の名称で記載している。

①培養

1970年代にわが国ではサ症と対照群のリンパ節で、培養可能なほほすべての微生物を分離する研究が開始された。サ症検体ではアクネ菌のみが高頻度かつ多量に培養され他菌は培養されなかったが、対照群でも少数ながらアクネ菌培養陽性のものがあつたため²²⁾、その結果については十分な議論の対象にはならなかった。しかし後述するように、非サルコイド例の肺や縦隔肺門リンパ節を培養すると少数ながらもアクネ菌が培養されることがその後明らかになっており²³⁾、サ症が発症する前段階でアクネ菌が肺やリンパ節に潜伏感染しているものと考えられる。病巣部からアクネ菌が培養されることは海外からの報告もある²⁴⁾。

②定性的PCRによる検討

1992年から定性的PCRでサ症リンパ節から結核菌DNAが検出されたとする報告が複数あつたが²⁵⁻²⁷⁾、すぐにそれを否定する論文が出され²⁸⁻³⁰⁾、はじめの結核菌PCR陽性所見はコンタミネーションあるいは潜伏感染をみているものと考えられた。定量的PCRによる検討がこの問題を解決できるはずなのであるが、欧米では結核菌DNAの定量的解析に関する報告はない。後述のように、中国では定量的解析を行っており、サ症の結核菌病因説には否定的である³¹⁾。

③定量的PCRによる検討

1990年代の終わりにPCR解析が定量的にできるようになるとEishiらはサ症と結核のリンパ節の定量的PCR解析を行った。サ症リンパ節15例中80%の検体でアクネ菌DNAが、残り20%の検体では同様の皮膚常在菌である*P. granulosum*のDNAが例外なく高濃度に検出され、その検出量は結核症における結核菌DNA量に匹敵するほど多量であった。先の培養結果と同様に対照群リンパ節（結核リンパ節15例と胃癌リンパ節15例）でも約17%にアクネ菌DNAが検出されたがその検出量はいずれも微量であった。20%のサ症検体からは同時に結核菌DNAも検出されたが、その検出量は対照検体のアクネ菌DNAと同様に微量であり、いずれもリンパ節における潜伏感染の存在が示唆された¹³⁾。このLancetの論文を受けて、日本・イタリア・英国・ドイツとの共同研究が行われた。共同研究では病名を伏せて各国から検体が収集され定量的PCR測定後に病名を明らかにするという手法が用いられたが、結果は日本人検体を用いた検討結果とほぼ同様であった¹⁰⁾。日本と同様に欧州各国においても、サ症リンパ節からはアクネ菌や*P. granulosum*のDNAが多量に検出され、結核菌DNAはほとんど検出されなかったのである。Chenらは、欧米ではサ症の原因として結核菌が支持され、日本ではアクネ菌が支持されていると記しているが³⁾、この日本から

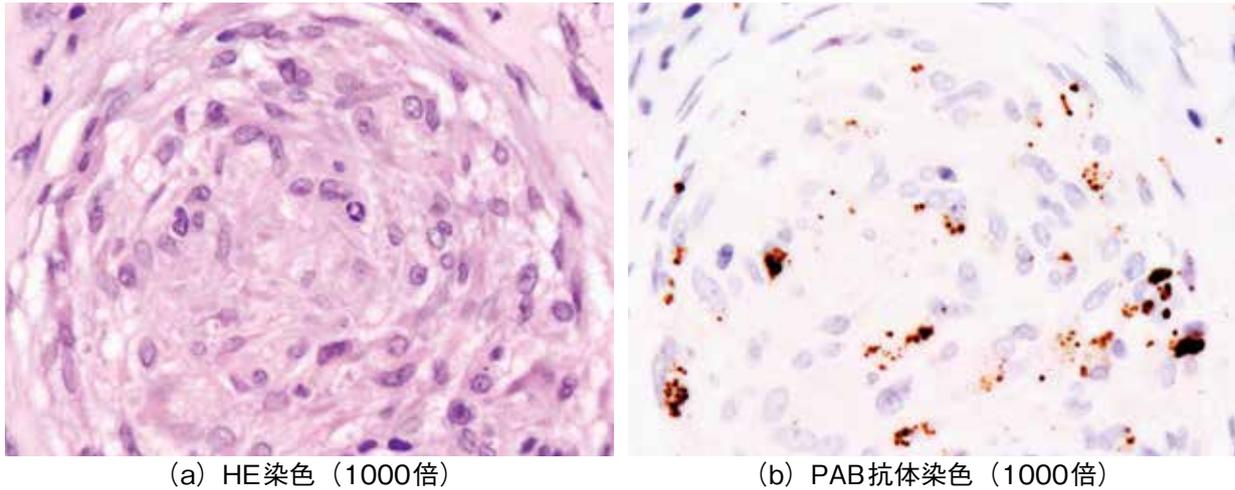


Figure 1. 肺サルコイドーシス肉芽腫内のアクネ菌
本肉芽腫内にはPAB抗体に強く反応する数個の大型紡錘形小体と多くの小型円形小体を認める。潜伏感染したアクネ菌の細胞内増殖と肉芽腫形成との関連性が示唆される。

の論文では欧州各国の検体も使われ、日本と同様に欧州のサ症検体からもプロピオニバクテリアのみが検出されているのである。また、同様の定量的PCRで結核菌DNAを解析した中国の論文³¹⁾では、結核症で100%、サ症で19%、対照疾患で13%に結核菌DNAが検出されたが、結核症以外で検出されるDNA量はいずれも微量であり、サ症と結核菌との病因的因果関係は否定されているといえる。

④in situ hybridization (ISH)

2002年には、高感度ISH法を用いた解析でアクネ菌DNAが肉芽腫内部に集積して存在していることが示された¹¹⁾。なお、Mollerらは結核菌の特異的抗原の1つであるmKatGがISH法でサ症患者18例の組織中（肉芽腫内ではない）7例（39%）に見出され、Wegener肉芽腫症などの肉芽腫を形成する対照群では18例中0例であったことなどを示し、サ症の原因は結核菌で原因抗原はmKatGであるとしている³²⁾。同じ結核菌でありながら、ある個体では結核症を、そしてある個体ではサ症を発病させるという理論である⁷⁾。

⑤原因抗原に対するモノクローナル抗体の作成と免疫染色による検討

Eishiらはサ症肉芽腫内の外来性抗原物質に対するモノクローナル抗体（SG5抗体）を作成し、これが結核菌ではなくアクネ菌の菌体成分に反応することを見出した。さらにアクネ菌の細胞膜リポタイコ酸に特異的に反応するPAB抗体と、アクネ菌細胞質内のリボゾーム結合性シャペロン蛋白トリガーファクターに特異的に反応するTIG抗体とが作成された¹²⁾。いずれの抗体も *P. granulorum* や結核菌を含め他の細菌類とは反応しない。PAB抗体を用いた免疫染色ではサ症の肉芽腫内に特異的な陽性像が認められる（Figure 1）。アクネ菌がサ症肉芽腫形成の原因である可能性を強く示唆する所見であり、前述のごとくすでに臨床的にも組織診断に使用されている。ちなみに

Negiらの論文では、日本人だけでなくドイツ人サ症患者のリンパ節検体も同様に解析されており、PAB抗体の肉芽腫内陽性率は38症例中34例（89%）と報告されている。

サ症のリンパ洞マクロファージ（Mφ）内に特異的に観察されるHW小体は、PAB抗体でその周囲（細胞膜に相当する部分）が染色され、TIG抗体で内部領域（細胞質リボゾームに相当する部分）が染色される³³⁾。この2種類の菌体抗原の分布様式が通常細菌と全く同様であることから、HW小体は潜伏感染状態にある細胞壁欠失型アクネ菌そのものではないかと考えられる。

リンパ節や肺組織以外の神経^{14,15)}、眼^{16,17)}、心臓¹⁸⁾など本来無菌とされている臓器のサ症肉芽腫内にもPAB抗体陽性像が高率にえられているため、アクネ菌がサ症肉芽腫形成の原因になっていると考えるのが最も理にかなっている。ではどうやってアクネ菌はこれらの人体内部の臓器に到達し肉芽腫を形成しているのだろうか。これについては後述する。

⑥病巣内アクネ菌mRNAの検出

Liらは、サルコイドリンパ節内にアクネ菌と *P. granulorum* のmRNAが、結核のリンパ節や対照群に比して有意に多数検出されることを示した^{34,35)}。すなわち、生きたプロピオニバクテリアがサ症病変部に存在しているということになる。

⑦実験動物による肉芽腫形成モデルの作成

サ症の病態を動物実験で再現するのが難しい理由は、サ症がアクネ菌の感染で全員に発病するわけではなく、原因菌に対する過敏性をもった宿主のみに発病するからであろう。特別な病原体のない（specific pathogen free: SPF）環境下で飼育されたSPFマウスをアクネ菌で感作免疫して本菌に対する過敏性を実験的に誘導すると、アクネ菌を経気道的に外部から感染させなくても一部（25~57%）のマウスでは肺に多発性の肉芽腫が形成される^{36,37)}。正常マウスの約1/3では肺からアクネ菌が培養可能であるため、

肺にアクネ菌が潜伏感染しているマウスにおいては、感作免疫で誘導された本菌に対する過敏性反応によって肺に多発性の肉芽腫が形成されている可能性がある。従ってこの実験方法³⁶⁾がサ症の発病過程をもっともよく反映しているものと考えている。

1-4) *P. granulorum*の関与

先述の定量的PCRの解析や培養検査にて、少数ながら *P. granulorum* も検出されていることは重要な事実である。これまでのところ病変部内のアクネ菌を検出できるPAB抗体は作成されているが本抗体はアクネ菌に特異的で *P. granulorum* には交差反応しない。病変部の *P. granulorum* を検出できるモノクローナル抗体は残念ながらまだ作成に成功していない。PAB抗体は概ね8割のサ症患者で肉芽腫内に陽性となるが、他の2割のPAB抗体陰性症例においては *P. granulorum* が原因となっている可能性は残されている。たとえばこれらのPAB抗体陰性症例では結核菌が原因となっている可能性も否定はできないが、Eishiらが作成した結核病変内の結核菌を検出できるLAM抗体³⁸⁾でサ症肉芽腫内に陽性像を認めた症例はこれまで1例も見出されていない。

2. 結核症とサルコイドーシスのアナロジー

それでは、アクネ菌はどのような機序でサ症を発病させ、あの奇妙な病態を形作っているのだろうか。おそらくこの発病機序は結核菌による結核症の発病と極めて似ている。アクネ菌によるサ症の発症機序を述べる前に、まず結核菌による結核症の発症機序を復習しておきたい。なお結核症についての記載は、主に岩崎龍郎³⁹⁾、岩井和郎⁴⁰⁾、倉島篤行⁴¹⁾の著述を参考にした。

2-1) 結核症発症のメカニズム

結核菌は1882年にKochによって発見された好気性の遅発育性グラム陽性桿菌である。ほとんどが飛沫核となって経気道的に感染する。Kuessは、結核症の最初の病巣は肺と肺門リンパ節に對をなして形成されることを観察した(1898年)。また、Rankeは初感染原発巣とそれと對をなして生じる所属リンパ節病変とをあわせて「結核の初期変化群」と名付けた(1916年)。

結核菌が経気道的に人体内に侵入した場合には、ほとんどは人体の粘液線毛システム(mucociliary clearance system)で外部に排出されるが、ごく少量でも肺胞領域に到達すれば、菌は生体との攻防の後に肺胞Mφに貪食される。Mφ内の結核菌は増殖して細胞外に放出されるが、再び他のMφによって貪食されるというふうに増殖を続けて限局性滲出性病巣(限局性小肺炎巣)が生じる。これが初感染原発巣である。そして一部の菌は原発巣からリンパ行性に運ばれて対応する肺門リンパ節に達し初期変化群が形成される。この間、結核特異的細胞性免疫が成立し、各病巣にはリンパ球や活性化Mφが集積して類上皮細胞肉芽腫が形成され、両病巣ともに被包化され乾酪化後に石

灰化していく(Ranke complex)。病巣内の結核菌数は石灰化の過程で著しく減少するが、生き残った菌は休眠(dormant)の状態で長い間潜伏感染する。ちなみにEishiらは上記LAM抗体を用いて、このような石灰化を伴う陳旧性結核病巣内に抗酸菌染色では陰性となる潜伏感染型の結核菌が存在していることを証明している³⁸⁾。LAM抗体は、アクネ菌を免疫して得られたPAB抗体と同様な手順で免疫染色用が開発された抗酸菌特異的なモノクローナル抗体であり、抗酸菌リポアラビノマンナンと特異的に反応する。

結核では初感染原発巣から所属細気管支に管内性転移をおこしたり、リンパ節病巣が所属気管支に穿破して病巣が広がったりする場合もある。また、わずかな菌がリンパ流を経て静脈角から血中に入り、主として肺あるいは他の臓器に転移して潜伏感染し、なんらかの機会に内因性活性化して2次結核として発病することもある。初感染結核でも2次結核でも菌が大量に血中に入って生体が対応できなくなれば粟粒結核が生じる。

ほとんどの肺外結核は初感染後の血行性播種がもとになってできたものと考えられるが、腸結核は例外で多くは喀痰内の多量の結核菌を直接のみこむことで発病する。

2-2) 結核菌とアクネ菌

結核菌はその祖先は350万年前まで遡れる非結核性抗酸菌であるらしい。数万年前に遺伝子分岐して結核菌となり、現在の結核菌は約1万年前に人体内に侵襲して発育しうる変異種として突然発生したと考えられている。人類の歴史を500万年前の猿人類から考えても、結核菌は人体への侵襲性を獲得してから「まだ1万年しか経っていない」新しい人類の敵である。一方、嫌気性菌でもあるアクネ菌はその発生起源は明らかにされていないが、40億年以上前に地球上に生まれた最初の生命が嫌気性細菌であったことを考えると、人類よりもかなり以前から存在していただろうと推測される。そして、もしかしたらアクネ菌はあとから発生してきた人類に対して外敵となっていたかもしれない。しかし現在皮膚に常在するアクネ菌は皮膚を弱アルカリ性に保って人体をブドウ球菌などの感染から守り、いわば人類との共生関係が生じていることも知られている⁴²⁾。

細菌の中で肉芽腫を形成する菌としない菌との違いが何であるのかははっきりしていないが、結核菌や非結核性抗酸菌と同様にアクネ菌も肉芽腫を形成しやすい菌であることは知られている^{43,44)}。結核菌とアクネ菌の最大の違いは人体に対する侵襲性であろう。結核菌は初感染後ごく早期に肺胞上皮細胞や基底膜を融解して血行散布をおこしていると推測されている。人体の免疫力の違いによって、自然治癒する結核例もあれば重篤な結核症で死亡する例もある。

アクネ菌が経気道的に肺胞領域に到達した場合にどのような反応がおこるのか、その詳細はわかっていない。ただ、非サルコイド例においてアクネ菌が肺胞Mφや気道上

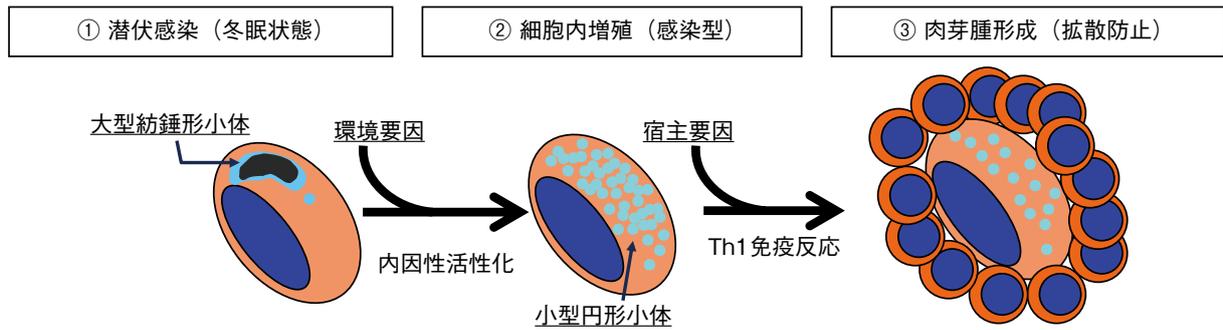


Figure 2. サルコイドーシスにおける肉芽腫形成機構
 ①アクネ菌はおもに大型紡錘形小体（HW小体）として細胞内に潜伏感染している。
 ②環境要因を契機に菌の内因性活性化が起こり小型円形アクネ菌が細胞内増殖する。
 ③素因をもった宿主においては過剰なTh1免疫反応を背景に肉芽腫が形成される。

皮細胞に潜伏している像は観察されている。おそらくアクネ菌は、結核菌と違って人類とはほぼ共生関係にあるので、異物として肺胞に侵入して肺胞Mφに貪食されても、その場で激しい炎症をおこすことなく肺胞Mφ内で潜伏感染できているのだろうし、またリンパ流で肺門縦隔リンパ節に運ばれリンパ洞Mφ内に潜伏感染ができているのだろうと推測している。

3. アクネ菌病因論で考えるサルコイドーシス学

サ症はこれまで「原因不明の肉芽腫が全身に形成される奇妙な病気」といわれ、さまざまな臨床像の成立機序も不明のままであった。しかし、この病気の原因をアクネ菌の感染と仮定してみると、全く新たなサルコイドーシス学が展開されてくる。

3-1) 細胞内増殖するアクネ菌に対する過敏症としてのサルコイドーシス

Eishiはこれまでに論文化した事柄とみずからの観察とをもとに、サ症をアクネ菌による“アレルギー性内因性感染症”として感染から発病までを3つの段階に分けて論じている^{33,45)} (Figure 2)。

- ①マクロファージ内でのアクネ菌の潜伏感染状態がある
- ②潜伏した菌が内因性に活性化して細胞内増殖をきたしMφが活性化する
- ③この状態に過敏性の素因をもつ個体では過剰なTh1免疫反応が誘導され肉芽腫が形成される

本来肉芽腫の形成はMφで消化されない菌に対する生体の防御反応であるが、実際にはこの肉芽腫によるさまざまな症状が人体に不利に働くという意味でアレルギー性と表現している。ここでいうアレルギーとはIV型アレルギーを指し過敏症の意味である。

まず①のアクネ菌の潜伏感染状態があることを認識することは重要である。Eishiらは非サ症患者の手術検体で肺門縦隔リンパ節、胸膜下肺組織、胃リンパ節、腸管リンパ節を汚染がおこらないように慎重に採取し、肺門縦隔リンパ節からは73%、肺組織からは64%の例でアクネ菌が培養されたことを報告している²³⁾。それ以外の菌 (*S. epi-*

*dermidis*など)も培養されているがきわめてわずかであった。また、胃リンパ節・腸管リンパ節からも多数の他菌種に混在してアクネ菌が培養されており、この菌がさまざまな臓器やリンパ節で潜伏感染していることが示されている。GuptaやDrakeはこの結果を、これだけアクネ菌が共生菌として検出されるのであれば、それをサ症の原因と考えることには問題があると述べている^{2,46)}。その判断はあたっていない。アクネ菌が健常人では潜伏感染して共生していることが重要なのであり、常在菌の潜伏感染こそがサ症発症の素地になっているのである。また、一部の非サ症例のPAB抗体免疫染色で肺胞Mφ内には本菌が認められている¹²⁾。非サ症例の組織にアクネ菌がこのように認められることは、この菌がサ症発症前に多くの人で潜伏感染していることを示している。

②についてはどのような環境要因で菌の細胞内増殖が惹起されるのか直接的証明は難しい。しかし、たとえば水痘ウイルスが長い潜伏感染のちに疲れやストレスなどを引き金に細胞内増殖をおこし帯状疱疹が発病することはすでに証明されている^{47,48)}。またサ症の発病にストレスが関与していることも示されており⁴⁹⁾、帯状疱疹と同様の機序で菌の細胞内増殖がおこり発病につながっていくことは十分に考えられる。

③についてなにご素因となりうるかを示すことは、すべての疾患でそうであるように難しい。サ症患者にBlau症候群や若年発症型サ症にみられるNOD2遺伝子異常はみられず、わが国のサ症患者ではNOD1遺伝子多型が知られている⁵⁰⁾。NOD1遺伝子多型はアクネ菌細胞内感染に伴うNFκB活性化能の低下をきたすことから、本菌の潜伏感染をより容易にしているのかもしれない。あるいはこれまでに報告された他の免疫関連遺伝子異常が、本菌に対する過剰なTh1免疫反応（肉芽腫形成）を惹起しやすくしている可能性もある。そのような多因子が重なってサ症患者の発病素因を形成していることは考えられることである。

あくまでも仮説ではあるが、この①、②、③の考え方によってサ症の臨床像はかなり説明可能なものとなってくる。この後の解説では、できるだけすでに論文化され証明された内容を基盤として、サ症に特徴的ないくつかの病態

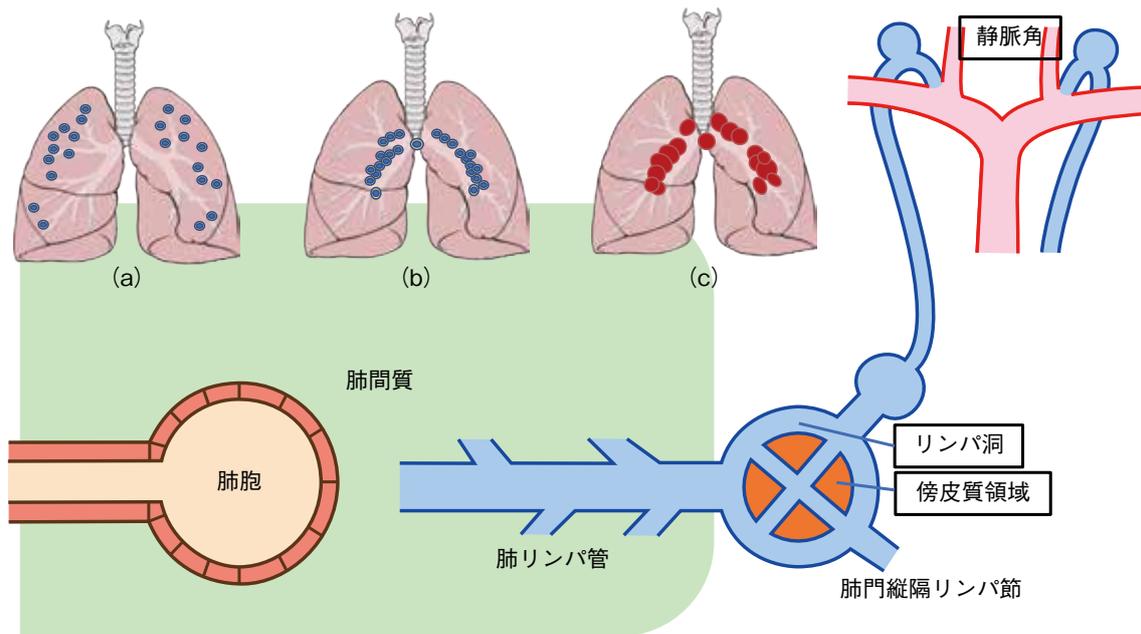


Figure 3. BHLの形成機序
 (a) アクネ菌は経気道的に感染して肺胞Mφに貪食され一部は潜伏感染を生じる。
 (b) 感染Mφはリンパ流を介して肺門縦隔リンパ節（リンパ洞）にも潜伏感染を起こす。
 (c) 潜伏感染するアクネ菌の細胞内増殖を契機に患者では肺間質やリンパ節傍皮質領域に肉芽腫が形成される。

について記載していく。

3-2) 両側肺門縦隔リンパ節腫脹（BHL）の成立機序

BHLは本症のもっとも病態特異的な兆候であるにもかかわらず、なぜ本症でBHLが形成されるのかという問いに答えた論文はこれまでに見当たらず、ここに私たちの考えを述べる（Figure 3）。

皮膚などに常在していたアクネ菌が経気道的に吸入された場合、一部は気道上皮細胞内に侵入して潜伏することもあるようだが、多くは肺胞に至りMφに貪食される（Figure 3a）。もしすでにアクネ菌に対する特異的免疫グロブリンが存在していれば、アクネ菌には免疫グロブリンが結合してオプソニン化される。貪食された菌の多くは消化殺菌されるが一部はMφ細胞内に潜伏感染を生じる。このプロセスは結核菌と違って激しい炎症はおこさず初感染巣も形成されない。潜伏感染したアクネ菌の一部は肺内に残存しうが、その多くはリンパ流によって肺門縦隔リンパ節に運ばれリンパ洞内で潜伏感染する（Figure 3b）。

潜伏感染している期間がどのくらいのものであるかは不明であるが、発病の適齢期にストレスなどの何らかの環境要因が加わると、潜伏したアクネ菌は感染局所で同時多発的に細胞内増殖をおこし、過敏性素因をもったヒトではリンパ節傍皮質領域を主体に肉芽腫形成が誘導されBHLが形成されると考えられる（Figure 3c）。

サ症の発症ではBHLは左右同時に形成される。これは、アクネ菌が無症候性にリンパ節に蓄積されて潜伏感染しており、あるとき内因性活性化を契機としてこれが細胞内増殖し、患者の過敏性素因を背景に、同時多発的に肉芽腫

が形成されてリンパ節の増大がおこると考えれば説明できる。もし菌が感染したのちに潜伏感染期間なしに病巣が形成されるとすると、結核症の初期変化群のように局所的な病変になるはずでBHLが形成されることを説明できない。

アクネ菌以外の物質をサ症の原因として候補にあげるのであれば、それがどのような機序でサ症の病像をかたち作するのか説明が必要になる。結核菌を候補とするならばそれがどのような機序でBHLを形成すると説明するのであるだろうか？

ちなみに従来BHLはbilateral hilar lymphadenopathyの略であったが、上述の機序によって縦隔リンパ節もほぼ必ず腫脹し、また縦隔リンパ節のみが腫大して肺門部の腫大が認められない場合もあることから、日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会では、BHLをbilateral hilar-mediastinal lymphadenopathyの略とすることにして縦隔リンパ節のみの腫大もBHLに含まれることとした⁵¹⁾。

3-3) 経リンパ行性肺病変の形成

サ症の肺野病変は経リンパ行性に形成されることが知られているが、これはどのようにして形成されるのだろうか？前述のようにアクネ菌は肺胞Mφ内に潜伏感染しているので、これが内因性に活性化して細胞内増殖し、肺胞間質あるいは太い肺内リンパ管などに肉芽腫が形成されると考えれば理解できよう。また気道上皮にアクネ菌が潜伏している像もみられているので同様に気管支病変が形成されることも理解できる。

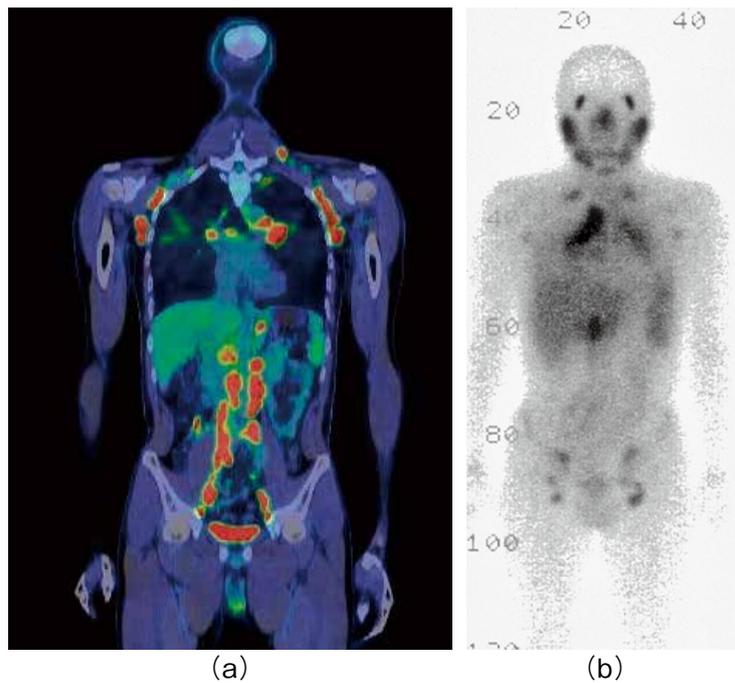


Figure 4. サルコイドーシスの¹⁸F FDG-PETとガリウムシンチグラフィ
 (a) ¹⁸F FDG-PET画像：肺門縦隔リンパ節のみならず、鼠径部、腋窩部、外分泌腺などに著明な集積を認める。
 (b) ガリウムシンチグラフィ：耳下腺と涙腺にガリウムの取り込みがありバンダサインを呈している。鼠径部やダニエルリンパ節にも集積がみられる。

3-4) なぜその他の臓器にサルコイド病変が形成されるのか？

これまでの結核菌をサ症の原因抗原と提唱する説においては、肺以外の臓器に肉芽腫が形成される機序について説明できていない。結核菌抗原が経気道的に侵入すると考える著述では、肺病変の成立機序だけしか説明されていない⁵²⁾。サ症は全身のほぼ全ての臓器・組織に肉芽腫を形成しうる疾患であり、あるものを原因物質と仮定するならば、それがどのような機序で全身諸臓器で肉芽腫を形成しうるのか理解可能な説明が求められる。肺以外の部位においてはどのような機序でサ症肉芽腫が形成されていくのか、アクネ菌病因論で考えてみたい。

①アクネ菌の血行性播種・潜伏感染とサルコイド病変形成

BHLにおいてはMφ内での菌増殖が初期病変のフォーカスとなり、傍皮質領域で肉芽腫形成がすすむ。細胞内増殖によって細胞外に逸脱した感染型のアクネ菌の多くはその周辺のリンパ洞Mφに免疫複合体として貪食処理されるが、その一部は輸出リンパ管から出て縦隔のリンパ路を経由して静脈角から全身の血流に乗ることができる。このようにして全身に播種されたアクネ菌は全身のあらゆる臓器において血管内皮細胞に貪食され一部は潜伏感染状態となる。さらに何らかの要因で同時多発的に内因性活性化がくり返された時に肉芽腫形成がおこると考えれば全身性肉芽腫疾患としてのサ症の病像をかなり説明できる。癌に転移しやすい臓器があるように、菌の播種におい

てもどの臓器にtranslocationあるいは潜伏感染がおこるかは、個人差あるいは人種差もあるだろう。日本人では眼(ぶどう膜)、皮膚、心臓の病変が多い。

最近ではBHLのみの発見例が減少して他臓器病変を伴う自覚症状発見例が増加している⁵³⁾。この機序としては、縦隔肺門リンパ節での肉芽腫形成に伴うアクネ菌の封じ込めが不完全となり、全身に血行播種して他臓器に潜伏感染する機会が増えているからではないかと推測している。

まれに肺門縦隔リンパ節腫大がみられずに他臓器のみにサルコイド病変が発症する例があり、それが心臓であれば心臓限局性サルコイドーシス⁵¹⁾と呼ばれる。これは、心臓に限局して潜伏感染があったことを意味しており、菌の血中への侵入が経気道的ではなくおこったか(アクネ菌は消化管系あるいは腎尿路系の常在菌としても知られている)、あるいは肺門縦隔リンパ節での潜伏感染がもはや消失しているという可能性もあろう。

結核菌も無症候性に血行播種や潜伏感染をすることが知られていて⁹⁾、血行性全身播種のおこりかたは結核菌もアクネ菌も同じであろう。ただし、結核菌の組織破壊性がアクネ菌よりも強いために病像や胸部画像の違いとなっていると考えている。

②血行播種によらないサルコイド病変形成

では、肺以外の臓器のサルコイド病変がすべてアクネ菌の血行播種後の潜伏感染の結果と考えられるかというところではない。サ症患者で以下に記す臓器や組織に肉芽腫形成がおこる理由をアクネ菌病因説で考えてみたい。

a) 鼠径部, 腋窩部, 腹腔内, ダニエルリンパ節 (前斜角筋リンパ節) など

PET検査やガリウムシンチグラフィーで鼠径部リンパ節や腹腔内リンパ節, そして腋窩部リンパ節での集積増加がみられることはきわめて多い (Figure 4). すなわちこれらのリンパ節で肉芽腫が形成されているわけだが, どのような経路で原因物質はそこにたどりついて肉芽腫形成にあずかるのだろうか. たとえば, 皮膚の毛包内 (細胞外棲息) や汗腺 (エクリン腺, アポクリン腺) の上皮内 (細胞内感染) に常在していたアクネ菌がなんらかの機会に組織間質に侵入すれば, 菌は腋窩部や鼠径部さらには下流の静脈角に向かう途中のリンパ節で潜伏感染をおこしうだろう. 潜伏感染が成立すれば, サ症発症時にBHLが形成されるのと同様に, これらのリンパ節にも肉芽腫が形成される. ちなみにダニエルリンパ節は, 胸郭内臓器からのリンパ流が静脈角に注ぐ直前に位置するリンパ節である.

b) 涙腺・唾液腺

涙腺や唾液腺は外部に涙や唾液を分泌する臓器であるが, この経路を逆行すれば菌はこれらの外分泌腺内 (多くは導管上皮内) に侵入して潜伏感染をおこすことができる. 細胞内増殖を契機にサ症例では潜伏感染局所で肉芽腫が形成され, 耳下腺で肉芽腫が形成されればパンダサインとなる (Figure 4b)

c) 胃

胃にサルコイド病変が偶然発見されることはしばしばあり, これは, 少量の菌がたまたま経口的に胃粘膜から侵入して潜伏感染をおこしていた可能性が考えられる. 多くの場合, 胃のサルコイド病変は小さなポリープ状病変であり胃生検で偶然発見されることもある.

d) 膝や肘の癬痕浸潤

膝や肘の外傷の際には, 異物の侵入に伴ってアクネ菌も皮下組織に侵入して潜伏感染を生じる可能性がある. サ症発症の際には同部位に肉芽腫が形成されて癬痕浸潤となる. サ症例で入れ墨などをいれた場所に肉芽腫が形成される機序も同じように説明できる.

e) 眼瞼結膜

眼サ症例では, 眼瞼結膜内にサルコイド病変が形成されている確率が高いことが知られている. 眼瞼結膜にはアクネ菌が常在しており, 本菌が粘膜面から直接侵入して潜伏感染が生じている可能性が高い.

これらの臓器・組織での肉芽腫形成において共通していえることは, 原因となる物質が人体に共生する常在菌であり潜伏感染しうからこそ可能となる発病メカニズムである. 人体の常在菌ではない結核菌によってサ症が発病するとすれば, どういう発病メカニズムが考えられるのだろうか?

3-5) サ症のリンパ洞と血液中にはアクネ菌免疫複合体が多量に存在する

サ症リンパ節のリンパ洞内にIgAやIgMを結合した多量の不溶性免疫複合体が存在することは1988年には知ら

れていた. 抗体を結合してMφに貪食された抗原物質の由来は当時不明のままであったが, 最近になってこれがアクネ菌リポタイコ酸を抗原とした免疫複合体であることが明らかにされた⁵⁴⁾. サ症リンパ節のリンパ洞には多数のアクネ菌が存在しているのである.

一方, サ症患者血中に循環性免疫複合体が高頻度に検出されることは1974年以来知られている. 病変部リンパ節に検出されないIgG結合性のアクネ菌免疫複合体が, 病変局所でのマクロファージによる貪食を逃れ循環性免疫複合体となっている可能性がある. 最近では血中のアクネ菌免疫複合体もPAB抗体で検出できるようになった. 現在検討中の段階ではあるがサ症患者のアクネ菌免疫複合体の血中濃度は健常人に比べ異常に高値であることが判明している. これはアクネ菌が菌血症あるいは抗原血症をおこして血行性播種をしていることを物語っている.

3-6) 臓器非特異的全身症状とサルコイドーシス後症候群

サ症患者では疲れ, 痛み, 息切れなどの臓器非特異的全身症状 (全身症状) を訴える症例が多いことが知られており, これらの症状はときに患者にとってもっともつらい症状となり著しいQOLの低下をきたす^{55,56)}. 肉芽腫病変が全く消失しているにもかかわらず全身症状の訴えが継続する例はしばしば見られサルコイドーシス後症候群とも呼ばれる. 実臨床では多くの患者がこの病状を訴えている.

これまでサルコイドーシスは全身性肉芽腫形成を主徴とする疾患と考えられているが, 全身症状やサルコイドーシス後症候群は本症を肉芽腫性疾患ととらえるだけでは説明が難しい. このような肉芽腫形成とは無関係に継続する全身症状は, アクネ菌の菌血症や抗原血症と何らかの関係があるのではないかと考えている. いつまでもサルコイドーシスをステロイド治療の適応となる「原因不明の肉芽腫性疾患」と言っても本質にせまれるとは思えない. そろそろ本疾患を“Propionibacteriosis”と捉えなおして, 病態や治療法を考える時期にきているのではないかと思うのである.

おわりに

サ症の原因をアクネ菌であろうと考える理由は, サ症肉芽腫内に繰り返し検出されているのが本菌だけであり, 常在菌である本菌を病因とする仮説で考えるとBHLなど本症に特徴的な病態の成立機序がかなり合理的に説明できるからである. たしかに現状ではアクネ菌病因論に世界的なコンセンサスがあるわけではないが, 本症を「原因不明」として病因論から考えることをしないであると, いつまでも患者の病態は正しく把握できず, よりよい治療法の発見にたどりつけそうにない. 本症の発見から150年になる現在, これまでの本症の病因論に関する多くの報告の中から, どれが本物であるかを読者自身にもよく考えていただきたいと思うのである.

引用文献

- 1) Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2015; 36: 561-8.
- 2) Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2007; 30: 508-16.
- 3) Chen ES, Moller DR. Etiologic role of infectious agents. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35 (3): 285-95.
- 4) Chen ES, Song Z, Willett MH, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 15; 181 (4): 360-73.
- 5) Linke M, Pham HT, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol.* 2017; 18: 293-302.
- 6) Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2016; 47: 898-909.
- 7) Beijer E, Veltkamp M, Meek B, et al. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: novel insights. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38: 404-16.
- 8) Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 45.
- 9) Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, et al. Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(Suppl_6): S429-S436.
- 10) 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.
- 11) 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 catalysed reporter deposition. *J Pathol.* 2002; 198: 541-7.
- 12) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1284-97.
- 13) 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: 120-3.
- 14) Yang G, Eishi Y, Raza A, et al. Propionibacterium acnes-associated neurosarcoidosis: A case report with review of the literature. *Neuropathology.* 2018; 38: 159-64.
- 15) Akimoto J, Nagai K, Ogasawara D, et al. Solitary tentorial sarcoid granuloma associated with Propionibacterium acnes infection: case report. *J Neurosurg.* 2017; 127: 687-90.
- 16) Goto H, Usui Y, Umazume A, et al. Propionibacterium acnes as a possible pathogen of granuloma in patients with ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101: 1510-3.
- 17) Nagata K, Eishi Y, Uchida K, et al. Immunohistochemical detection of propionibacterium acnes in the retinal granulomas in patients with ocular sarcoidosis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 15226.
- 18) Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, et al. Immunohistochemical identification of Propionibacterium acnes in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0179980.
- 19) Shimamura S, Yokogawa N, Murata K, et al. Saddle nose with sarcoidosis: "A great imitator" of relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol.* 2018; 28: 1053-7.
- 20) Sell S. Immunology, immunopathology, and immunity. 4th edition. Elsevier ; 1987.
- 21) Löfgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome : a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand.* 1952; 142(4): 265-73.
- 22) Abe C, Iwai K, Mikami R, et al. Frequent isolation of Propionibacterium acnes from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg A.* 1984; 256(4): 541-7.
- 23) Ishige I, Eishi Y, Takemura T, et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22: 33-42.
- 24) de Brouwer B, Veltkamp M, Wauters CA, et al. Propionibacterium acnes isolated from lymph nodes of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015; 32(3): 271-4.
- 25) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet.* 1992; 339(8800): 1012-5.
- 26) Fidler HM, Rook GA, Johnson NM, et al. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissue affected by sarcoidosis. *BMJ.* 1993; 306 (6877): 546-9.
- 27) Popper HH, Winter E, Höfler G. DNA of Mycobacterium tuberculosis in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol.* 1994; 101(6): 738-41.
- 28) Bocart D, Lecossier D, De Lasseuse A, et al. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(5): 1142-8.
- 29) Richter E, Greinert U, Kirsten D, et al. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1): 375-80.
- 30) Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, et al. Absence of DNA from mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(3 Pt 1): 1000-3.
- 31) Zhou Y, Li HP, Li QH, et al. Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of Mycobacterium tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008; 25 (2): 93-9.
- 32) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive

- immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med.* 2005; 201 (5): 755-67.
- 33) Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 935289.
- 34) Zhao MM, Du SS, Li QH, et al. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between *Propionibacterium acnes* and sarcoidosis. *Respir Res.* 2017; 18(1): 28.
- 35) Zhou Y, Wei YR, Zhang Y, et al. Real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to detect propionibacterial ribosomal RNA in the lymph nodes of Chinese patients with sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.* 2015; 181: 511-7.
- 36) J Minami J, Eishi Y, Ishige Y, et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of *Propionibacterium acnes*. *J Med Dent Sci.* 2003; 50(4): 265-74.
- 37) Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, et al. Indigenous pulmonary *Propionibacterium acnes* primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol.* 2004; 165 (2): 631-9.
- 38) Iida T, Uchida K, Lokman N, et al. Calcified granulomatous lung lesions contain abundant mycobacterium tuberculosis components. *J Mycobac Dis.* 2014, 4: 142.
- 39) 岩崎龍郎. 改訂 結核の病理. 結核予防会. 1997.
- 40) 岩井和郎. 図説 結核の病理. 結核予防会. 2013.
- 41) 倉島篤行. 目から鱗の結核菌の生態. 日胸. 2016; 75: 458-471.
- 42) Andersson T, Ertürk Bergdahl G, Saleh K, et al. Common skin bacteria protect their host from oxidative stress through secreted antioxidant Rox P. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3596.
- 43) Yamane H, Tachibana I, Takeda Y, et al. *Propionibacterium acnes*-induced hepatic granuloma formation is impaired in mice lacking tetraspanin CD9. *J Pathol.* 2005; 206: 486-92.
- 44) Werner JL, Escolero SG, Hewlett JT, et al. Induction of pulmonary granuloma formation by *Propionibacterium acnes* is regulated by MyD88 and Nox2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 121-30.
- 45) Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and *Propionibacterium acnes*. *Respir Investig.* 2013; 51: 56-68.
- 46) Drake WP. When a commensal becomes a pathogen. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008; 25: 10-1.
- 47) Takao Y, Okuno Y, Mori Y, et al. Associations of perceived mental stress, sense of purpose in life, and negative life events with the risk of incident herpes zoster and postherpetic neuralgia: The SHEZ study. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 251-9.
- 48) Kim CK, Choi YM, Bae E, et al. Reduced NK cell IFN- γ secretion and psychological stress are independently associated with herpes zoster. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0193299.
- 49) Yamada Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, et al. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. *Respirology.* 2003; 8: 186-91.
- 50) Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, et al. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762: 794-801.
- 51) サルコイドーシス診療の手引き2018. <http://www.jssog.com/www/top/kenkai20118.html>
- 52) Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, et al. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. *Front Immunol.* 2013; 4: 437.
- 53) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008; 31: 372-9.
- 54) Suzuki Y, Uchida K, Takemura T, et al. *Propionibacterium acnes*-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS One.* 2018 Feb 5; 13(2): e0192408.
- 55) Tavee J, Culver D. Nonorgan manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019; 25: 533-538.
- 56) Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 33-9.