

表 題 サルコイドーシスの病態研究：  
日本人サルコイドーシスの臨床像とその時代的変遷

論文の区分 博士課程

著 者 名 澤幡 美千瑠

担当指導教員氏名 杉山 幸比古 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系 専攻  
循環器・呼吸器疾患学 分野  
内科学講座 呼吸器内科学部門

2015年1月9日申請の学位論文

## 目次

	ページ
はじめに	3
研究 1	
背景	5
方法	6
結果	8
考察	13
今後の展望と課題	17
研究 2	
背景	18
方法	19
結果	20
考察	23
今後の展望と課題	26
本研究の限界	27
全体の結論	28
おわりに	28
引用文献	29

## はじめに

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に異時性に多彩な病変を生じる、原因不明の肉芽腫性疾患である。臨床経過では自然軽快もみられるが、しばしば遷延や再燃が問題となる。また中枢神経病変に加え潜在性に進行する心病変や肺線維化のため予後不良な転帰をとることも稀ではなく、ステロイドや TNF (Tumor Necrosis Factor) 阻害薬の使用を含めた治療方針決定に難渋することも多い。このため本邦では難病に指定されているが稀少疾患であり、まとまった症例数の報告は散見されるのみである。

サルコイドーシスは未知の抗原に対する増幅され持続する Th (T-helper cell) 1 型肉芽腫反応と理解されているが、病態は未だ十分に解明されていない。従来からマクロファージを中心とした抗原提示細胞(APC: antigen presenting cell)の役割が注目されてきたが、適切な動物モデルが存在しないため、その時間的・空間的解析はほとんど行われていない。抗原に遭遇したマクロファージは TNF- $\alpha$  をオートクライン分泌し、炎症局所に抗原特異的 Th1 細胞を遊走させて過剰な Th1 型免疫反応を生じるとともに、肉芽腫の主要な構成要素となることが理解されている。しかし APC の抗原提示につづく抗原特異的 Th1 細胞の増殖が、どの部位でどのような時間関係をもって起こるのか、ほとんど明らかになっていない[1]。分子生物学的、病理学的、疫学的研究から、初期病態では原因抗原が肺から侵入し、胸郭内の所属リンパ節を侵すことが推定されている[2, 3]。肉芽腫形成をきたす抗原の性質としては、マクロファージ内で分解されにくく存続しやすいと考えられ、経気道感染する細胞内寄生菌が原因抗原の第一候補として挙げられている。すなわち欧米では抗酸菌を、日本では環境に常在する *Propionibacterium acnes* を原因抗原とみなす異なる病因論が展開されている[4, 5]。

サルコイドーシスは遺伝的素因を持つ個体において何らかの環境要因の変化を契機に発病すると考えられているものの、その詳細は明らかになっていない。遺伝的素因として、APC 表面に発現し抗原提示に関わる分子をコードする遺伝子群が含まれている第 6 染色体短腕上の 6p21.3 領域が注目されている。本症発病との関連が指摘されている HLA (human leukocyte antigen) class II 領域の遺伝子変異は増殖した抗原特異的 Th1 細胞の抗原処理能に影響するのに対し、BTNL2 (butyrophilin-like protein 2) 遺伝子の変異は制御性 T 細胞(Treg)の免疫制御能に影響することが推定される[6-8]。すなわち、原因抗原は本来は肺に潜在するとされるが[2, 9]、遺伝的素因から抗原に対し過剰な Th1 型免疫反応や免疫制御不全をきたす場合、肉芽腫反応が増幅され持続することで発病に寄与する可能性がある[6, 7, 10-17]。一方で、環境要因は個体を取り囲む外的なものと同様に内在する内的なものに分類できるが、確定的なものは得られていない。疫学的に農村居住

や農業従事や微生物曝露[1, 14, 15, 18, 19]と疾患の発生の関連が指摘されている。

サルコイドーシスの病態の本質や環境リスク要因を明らかにするためには、疫学研究がきわめて重要である。臨床像は人種間で異なることが知られており、その共通性や相違性を把握することで、これ等を明らかにし得ると期待される。しかしその困難性は、臨床像が多様で一貫した検出方法による定義づけが難しく、診断困難例や誤診例が少ない点にある。日本で初めての大規模疫学研究と位置づけられているのは 2004 年厚生労働省難病克服事業（特定疾患治療研究事業）に基づき行われた第 9 回全国疫学調査であり[20]、1027 人の臨床調査個人票が用いられた。欧米と同様に大部分の症例が呼吸器病変を伴う一方で、眼病変と心臓検査異常はそれぞれ 54.8%、23.0%と欧米の患者に比べて高頻度に認められた。また組織診断群のみを対象とした調査であり、皮膚病変は 35.4%と従来の報告と比較して高頻度に報告されている。しかしこれ以降、本邦では大規模な疫学研究は行われていない。そこで本研究では、疫学的手法を用いて 2 つの研究(研究 1: 日本人サルコイドーシスの臨床像、研究 2: 日本人サルコイドーシス臨床像の時代的変遷)を行い、病態解明への一助とすることとした。

## 研究 1

### 日本人サルコイドーシスの臨床像

#### [背景]

サルコイドーシスの臨床像は人種によって異なることが知られているが、その共通性を把握することで、病態の本質を明らかにし得ると期待される。欧米からの臨床像の報告を以下にまとめる。2001年の米国 ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis)研究では臓器病変分布を中心とした臨床像が検討され、臓器病変分布は人種のみならず性別、年齢により異なると結論された[21]。性別による相違では、男性でカルシウム(Ca)代謝異常を呈する患者が多く、一方、女性では眼病変と神経病変、結節性紅斑を呈する患者が多かった。また年齢による相違では、40歳未満で胸郭外リンパ節病変を呈する患者が多く、40歳以上でCa代謝異常を呈する患者が多かった[21]。しかし一方で呼吸器系は唯一、人種・性別・年齢によらずほぼ全ての患者で侵される臓器とされた。1961年に開発された Scadding の胸部 X 線写真病期[22]は呼吸器病変の局在を示す指標として临床上広く用いられているが、現在までに性別や年齢による相違はほとんど論じられていない。1984年ヨーロッパ諸国の検討で高齢者ではI期が少ない可能性が指摘されたほか[23]、予後とある程度関連することが指摘されているものの、胸部 X 線写真病期を分類する意義は依然として不明である。

日本人は比較的遺伝的均一性が高いため、臨床像の詳細を明瞭に示すことが期待できる。臨床像の性別による相違は2004年第9回全国疫学調査で検討され、男性はびまん性肺陰影、高Ca血症、腎病変を呈する患者が女性より多く、女性は眼病変、皮膚病変、筋病変、神経病変がより多かった。すなわち、男性でCa代謝異常が多く、また女性で眼病変と神経病変が多いことは、米国 ACCESS 研究の結果と共通していた。しかし日本における年齢による相違は、未だ検討されていない。

研究 1 では、性別とともに年齢による相違に焦点を当て、日本人サルコイドーシスの臓器病変分布と胸部 X 線病期を中心とした臨床像を明らかにすることを目的とした。これによって病態の理解に努めることとした。

## [方法]

### 概要

1974年4月から2012年7月に自治医科大学附属病院呼吸器内科で入院または気管支鏡検査を施行し新規診断されたサルコイドーシスの連続症例 588 例の臨床記録を後方視的に検討した。胸部 X 線病期、臓器病変分布、発見動機を中心とした臨床像について、性別による比較とともに、若年診断群(45 歳未満)と高齢診断群(45 歳以上)の 2 群に分類し年齢による比較を行った。

本研究は自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(臨A12-54 2013年1月8日)。

### 対象

1974年4月1日から2012年7月31日まで自治医科大学附属病院呼吸器内科に入院し、または気管支鏡検査を施行し、新規診断されたサルコイドーシスの連続症例 588 例(組織診断群 431 例、臨床診断群 157 例)を対象とした。サルコイドーシスの診断には 2006 年に本邦で発表された「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」[24]を過去に遡って用い、これを満たす症例に限定することで、詳細な臨床比較を可能とした。また、日本人以外の症例は対象から除外した。

### 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会(JSSOG) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006 [24]

この手引きでは、組織診断群と臨床診断群に分けている。1999年にAmerican Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) が発表したステートメント[25]と矛盾しない内容になっており、放射線学的所見、検査医学的所見、病理学的所見(非乾酪性肉芽腫)を含むサルコイドーシスを示唆する臨床所見の詳細と診断についてまとめられており、また鑑別疾患が挙げられている。病理組織学的な根拠をもたない臨床診断群は、以下に述べる2つの点から診断される。(1)サルコイドーシスを示唆する病変を2つ以上の臓器で認める。(2)2つ以上のサルコイドーシスを示唆する全身反応所見、すなわち肺門部リンパ節腫脹(BHL : bilateral hilar lymphadenopathy)、血清ACE (angiotensin-converting enzyme)上昇、高Ca血症、ツベルクリン反応陰性、ガリウムシンチにおける集積、気管支肺胞洗浄液におけるリンパ球比率上昇とCD4/CD8比の上昇がある。

## 臓器病変分布

主治医が時代毎の診断法に基づきさまざまな診断技術によって検出した検査所見、画像所見、身体所見や既往歴に基づいて、診断時の臓器病変を後方視的に評価した。根拠としては、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」[24]を用いた。

スコアリングシステムは用いていないものの、この基準は近年WASOGが開発した臓器病変アセスメントシステム[26]と同様に詳細なものである。例えば、肝病変を示唆する臨床所見としては、肝逸脱酵素上昇のほか腹腔鏡、超音波検査、CTスキャン、MRI等による結節や肝腫大の検出等が挙げられる。呼吸器病変は胸郭内のリンパ節病変と肺病変を含み、肺病変の検出に用いている画像診断技術としては、放射線学的画像所見から内視鏡的所見にまで及んでいた。高Ca血症の評価は入院症例のみで行い、診断時に最も近い時期の採血結果を把握した。

## 胸部X線写真病期

診断時の胸部X線写真病期の検討では、1961年に発表されたmodified Scadding criteria [22]を用いた。0期は正常、I期はBHLのみ、II期はBHLと肺野病変が認められるもの、III/IV期は肺野病変のみ/肺線維化が認められるものとした。病期は主治医により判定され、それぞれの診療カンファランスで受け入れられたものである。

## 統計処理

性別または年齢によって分けた2群間の比率の検定にはカイ2乗検定を用い、有意水準を5%とした。

[結果]

### 対象の要約

男性が204例、女性が384例であり、若年診断群(45歳未満)は275例、高齢診断群(45歳以上)は313例であった。表1は1974年から10年毎のそれぞれの性別と年齢の分布を示している。Löfgren症候群(BHL、結節性紅斑、関節炎)は女性3例を含む4例、Heerfordt症候群(ブドウ膜炎、唾液腺腫脹、Bell麻痺)は女性3例であった。サルコイドーシスの家族歴は3例にあり、いずれも同胞内発症であった。

Time period	Men, n (%)		Women, n (%)	
	Age <45 years	Age ≥45 years	Age <45 years	Age ≥45 years
1974–1983	33 (97.1)	1 (2.94)	38 (57.6)	28 (42.4)
1984–1993	50 (70.4)	21 (29.6)	48 (38.4)	77 (61.6)
1994–2003	37 (66.1)	19 (33.9)	25 (27.2)	67 (72.8)
2004–2012	24 (55.8)	19 (44.2)	20 (19.8)	81 (80.2)
Total	144 (70.6)	60 (29.4)	131 (34.1)	253 (65.9)

表 1 10年毎の対象症例の性別と年齢の分布

## 臓器病変分布

ほぼ全例で呼吸器病変(胸郭内のリンパ節病変と肺病変を含む)を伴っており、眼病変、胸郭外リンパ節病変、皮膚病変、心病変はそれぞれ 68.0%、19.6%、8.8%、2.4%の頻度でみられた(表 2)。

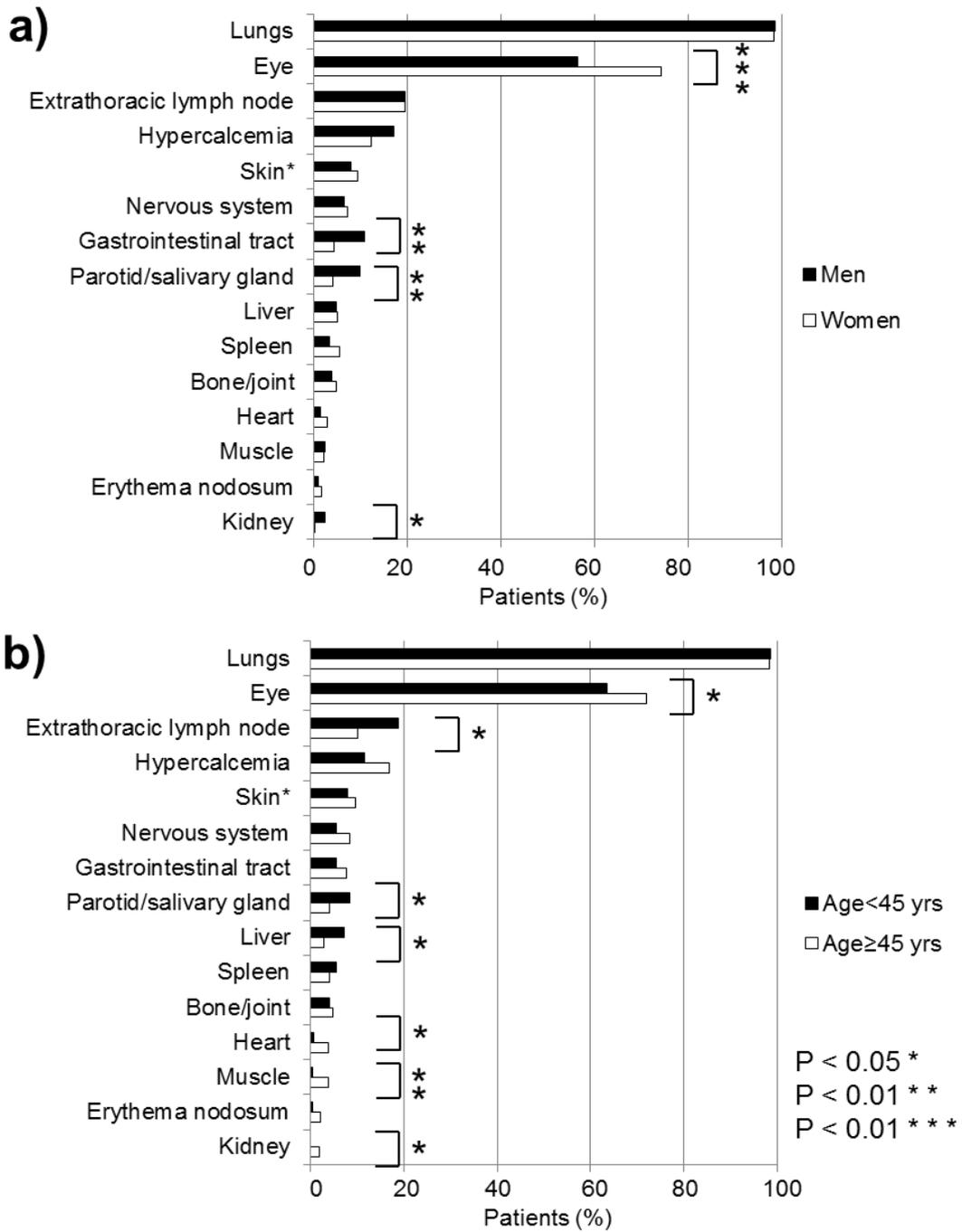
性別による比較では(図 1a)、男性では胃十二指腸病変( $\chi^2=8.69$ ,  $p=0.0032$ )、唾液腺病変( $\chi^2=7.37$ ,  $p=0.0067$ )、腎病変( $\chi^2=6.33$ ,  $p=0.0119$ )が女性より有意に多く、女性では眼病変が多かった( $\chi^2=19.5$ ,  $p<0.0001$ )。

年齢による比較では(図 1b)、若年診断群(45歳未満)では胸郭外リンパ節病変( $\chi^2=9.02$ ,  $p=0.0267$ )、唾液腺病変( $\chi^2=4.51$ ,  $p=0.0336$ )、肝病変( $\chi^2=6.04$ ,  $p=0.0140$ )が高年齢診断群より有意に多く、高年齢診断群では眼病変( $\chi^2=4.58$ ,  $p=0.0324$ )、心病変( $\chi^2=6.08$ ,  $p=0.0137$ )、筋病変( $\chi^2=8.15$ ,  $p=0.0043$ )、腎病変( $\chi^2=5.33$ ,  $p=0.0210$ )が多くリンパ系臓器以外の多様な胸郭外臓器に分布していた。

Organ involved	No. of patients	Percent
Lungs	576/585	98.5
Eye	400/588	68.0
Extrathoracic lymph node	115/588	19.6
Hypercalcemia	52/370	14.1
Skin *	52/588	8.8
Nervous system	41/588	7.0
Gastrointestinal tract	39/588	6.6
Parotid/salivary gland	36/588	6.1
Liver	29/588	4.9
Spleen	28/588	4.8
Bone/joint	26/588	4.4
Heart	14/588	2.4
Muscle	13/588	2.2
<i>Erythema nodosum</i>	8/588	1.4
Kidney	6/588	1.0

\*excluding erythema nodosum

表 2 診断時の臓器病変の頻度



\*skin involvement other than erythema nodosum

図1 臓器病変の頻度比較

a) 性別による比較

b) 年齢による比較

## 胸部 X 線写真病期

両側肺門部リンパ節腫脹(BHL)と肺野病変(Ⅱ期 + Ⅲ/Ⅳ期)はそれぞれ全体の61.8%と37.1%でみられた。

図2はそれぞれの胸部 X 線写真病期を呈する症例の割合を比較している。

性別による比較(図2a)では、男性では両側肺門部リンパ節腫脹(BHL)、肺野病変が女性より多い傾向にあり、Ⅰ期+Ⅱ期が有意に多かった( $\chi^2=4.10, p=0.0428$ )。

年齢による比較(図2b)では、若年診断群ではⅠ期( $\chi^2=7.05, p=0.0079$ )、Ⅱ期( $\chi^2=20.9, p<0.0001$ )、Ⅰ期+Ⅱ期( $\chi^2=42.5, p<0.0001$ )とBHL所見( $\chi^2=32.7, p<0.0001$ )が高年齢診断群より有意に多く、高年齢診断群では0期とⅢ/Ⅳ期が多かった(それぞれ $\chi^2=17.7, p<0.0001$ と $\chi^2=10.8, p=0.0010$ )。Ⅰ期とⅡ期の占める割合は、高齢になるほど一貫して減少した(図2c-e)。

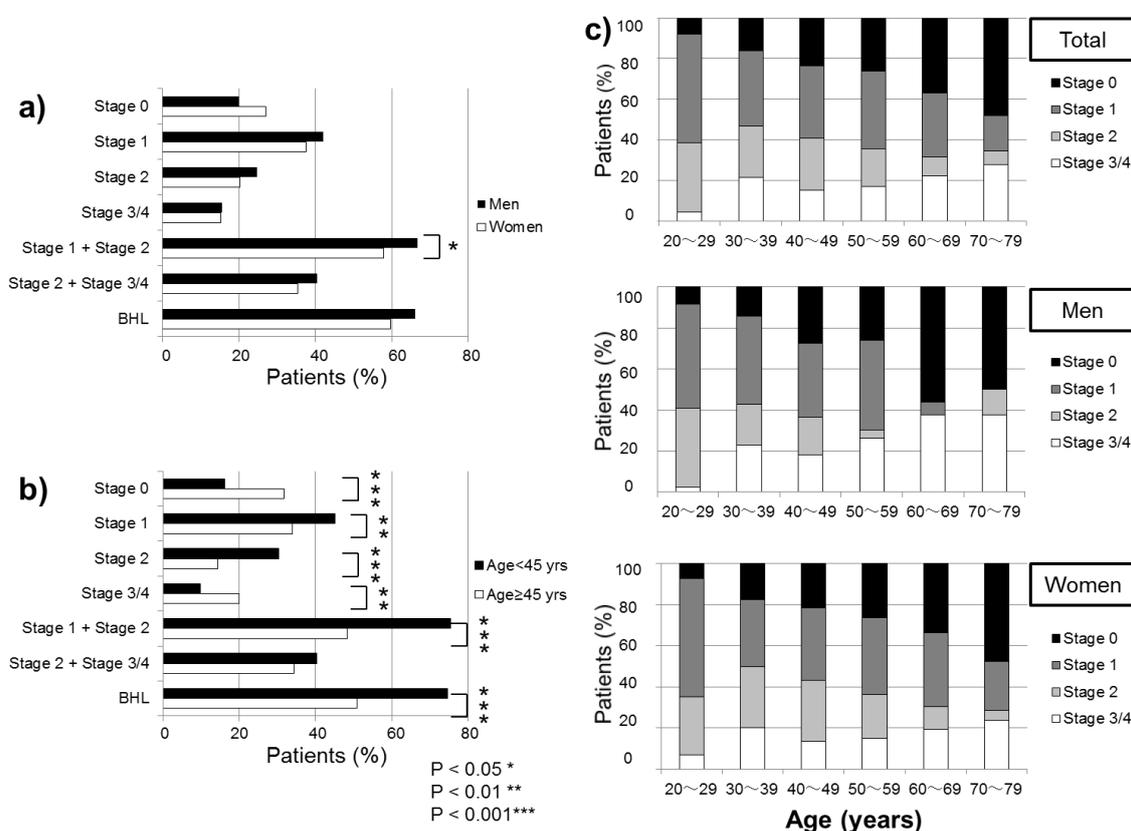


図2 胸部 X 線写真病期の頻度比較

- a) 性別による比較
- b) 年齢による比較
- c) 年代別比較—全体、男性、女性

## 発見動機

発見動機が眼症状と偶然の胸部 X 線撮影であるものはそれぞれ全体の 44.4% と 33.9% を占めていた。胸部 X 線写真は職場検診や学校検診で撮影されたものが多く含まれていた。

性別による比較では(図 3a)、男性では偶然の胸部 X 線撮影が女性に比べ有意に多く ( $\chi^2=9.08, p=0.0026$ )、女性では眼症状が多かった( $\chi^2=9.59, p=0.0020$ )。

年齢による比較では(図 3b)、若年診断群では偶然の胸部 X 線撮影が高齢診断群に比べ有意に多く ( $\chi^2=4.63, p=0.0314$ )、高齢診断群では「その他」が多かった ( $\chi^2=7.75, p=0.0054$ )。「その他」としては呼吸器や眼以外の症状によるものがほとんどを占めており、高度な画像診断技術の異常所見で検出され紹介を受けたものは 3 例のみであった。3 例はいずれもここ 10 年間に悪性腫瘍の転移検索目的で施行した PET-CT 等で検出されており、64 歳男性、59 歳女性、71 歳女性が含まれていた。

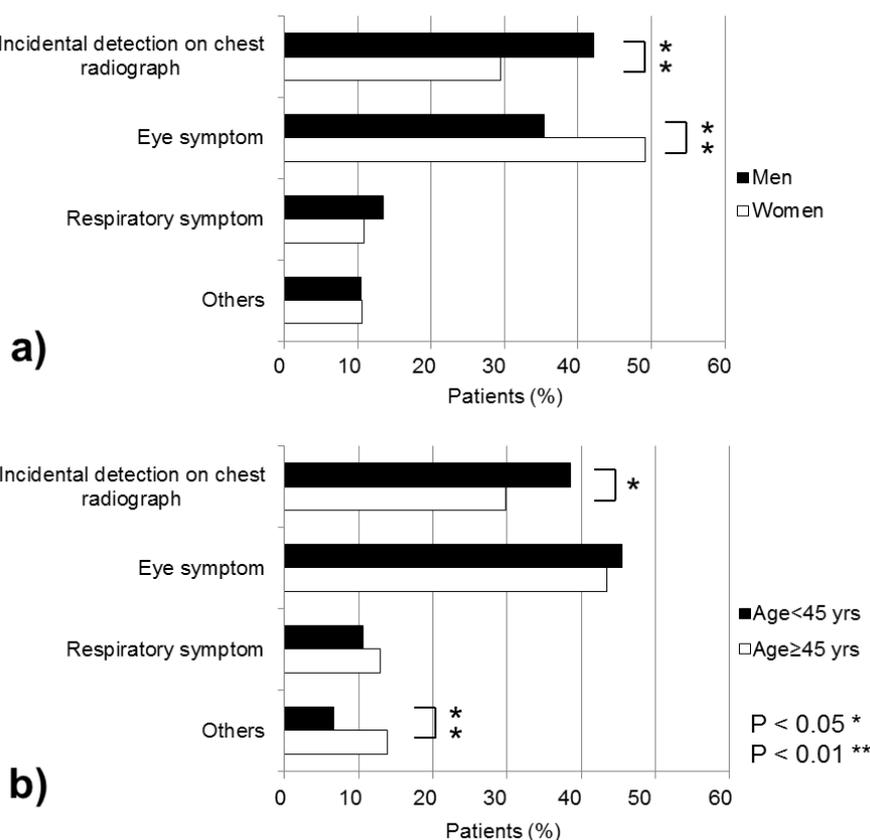


図 3 発見動機の頻度比較

- a) 性別による比較
- b) 年齢による比較

## [考察]

研究 1 で得られた主な知見は、以下の 3 項目である。

### 1. 臓器病変分布

- ・呼吸器系は性別・年齢によらずほぼ全ての患者で侵されていた。
- ・男性では胃十二指腸病変、唾液腺病変、腎病変が女性より有意に多く、高 Ca 血症も多い傾向があった。女性では眼病変が有意に多かった。
- ・若年群では胸郭外リンパ節病変、唾液腺病変、肝病変が高齢群より有意に多くみられた。高齢群では眼病変、心病変、筋病変、腎病変等のリンパ系臓器以外の多様な胸郭外臓器の病変がみられた。

### 2. 胸部 X 線写真病期

- ・男性では BHL と肺野病変が女性より多い傾向にあり、I 期 + II 期が有意に多かった。
- ・若年群では BHL のある I 期と II 期が高齢群に比べて有意に多く、高齢群では 0 期と III/IV 期が多かった。高齢になるほど I 期と II 期の占める割合は一貫して減少した。

### 3. 発見動機

- ・男性では胸部 X 線写真撮影による偶然の検出がより多いのに対し、女性では眼症状による検出がより多かった。
- ・若年群では胸部 X 線写真撮影による偶然の検出がより多いのに対し、高齢群では呼吸器・眼症状以外の症状による検出がより多かった。

## 日本人サルコイドーシスの臓器病変分布は年齢に関連する

呼吸器系は男女とも年齢によらずほぼ全ての患者で侵されおり、特に若年群では大部分が BHL を呈していた。また若年群では胸郭外リンパ節病変、唾液腺病変、肝病変も比較的高頻度に呈していた。同様の傾向が、以前の日本人以外の研究結果でも示されている。米国 ACCESS 研究では 40 歳未満で胸郭外リンパ節病変が多いことが報告されている[21]。また英国の研究では、唾液腺病変は 20 歳から 40 歳の患者の大部分に認められている[27]。肝病変については、肝腫大の正確な頻度を把握することは難しいが、肝生検を行えば 50~80% の症例で肉芽腫が検出できると報告されており[25]、比較的早期から形成される病変であると考えられる。高齢群では眼病変、心病変、筋病変、腎病変等のリンパ系臓器以外の多様な胸郭外臓器の病変がみられた。前述の通り、米国 ACCESS 研究では、40 歳以上で Ca 代謝異常が多かった[21]。本研究でも、有意差は認められな

かったものの高齢群では若年群に比べ高 Ca 血症を持つ傾向があった。

ここで得られた臓器病変分布の年齢による相違は、初期病態で原因抗原が経気道的に侵入し、胸郭内の所属リンパ節を介してリンパ管系や血管系をめぐり、胸郭外リンパ節や肝臓や脾臓を侵すという病態仮説[3]と矛盾しないものであった。

### 日本人サルコイドーシスの胸部 X 線写真病期は年齢に強く関連する

本研究は、胸部 X 線写真病期は年齢に関連することを明確に示した初めての報告である。20 歳代では男女ともにほとんどの症例で BHL がみられたのに対し、この頻度は加齢に伴い一貫して減少した。原因抗原が循環經由する胸郭内リンパ節で抗原特異的 Th1 細胞の増殖が起こること、また加齢に伴い増強する免疫制御機構の影響を受けることを反映している可能性がある。

サルコイドーシスの病態では、抗原特異的 Th1 細胞は原因抗原を貪食した APC の抗原提示を受けて増殖し、炎症局所に遊走し過剰な Th1 型免疫反応を引き起こすことが知られている[1]。従来から APC として主にマクロファージの役割が注目され、抗原遭遇後に TNF- $\alpha$  をオートクライン分泌して抗原特異的 Th1 細胞を炎症局所へと遊走させ、また肉芽腫の構成要素となることが理解されている。しかし時間的・空間的解析を可能とする適切な動物モデルがないため、これまでに APC の抗原提示につづく Th1 細胞の増殖がどの部位でどのような時間関係をもって生じるのか、ほとんど明らかになっていない[1]。

近年、免疫組織学的技術の進歩からマクロファージと樹状細胞の明確な区別が可能となり、肺で抗原を貪食し胸郭内リンパ節に遊走した樹状細胞が抗原提示を担っている、との病態仮説が提唱されている[6, 28]。樹状細胞はマクロファージと同様に単核食細胞系の細胞であり、抗原を貪食し抗原提示することで抗原特異的 Th 細胞の増殖を誘導することができる。しかし MHC(major histocompatibility complex) class II を強発現し優れた抗原提示能をもつ点、ナイーブ T 細胞から抗原特異的 Th1 細胞のクローン増殖を強力に誘導できる点、局所リンパ節へ移動し抗原提示の場とする点等でマクロファージとは異なっている。以下に、胸郭内リンパ節における樹状細胞による抗原提示が重要であることを示す根拠となる 4 つの事項を列挙する[4, 6, 28]：

- ① 抗酸菌関連抗原を用いた肉芽腫性疾患モデルでは、肉芽腫形成において樹状細胞が密接に関与することが示されてきた[29-31]。
- ② 抗原固着ビーズを肺血管内に固定した肉芽腫性疾患モデルでは、肉芽腫形成において、樹状細胞が誘導する胸郭内リンパ節での T 細胞増殖が必須であることが示されている[32]。

- ③ サルコイドーシス患者のリンパ節に形成された肉芽腫では、T細胞の層内に成熟した樹状細胞がしばしば観察され、両細胞が相互に作用していることが示唆される[33]。
- ④ 抗原は肺から侵入するとされているが、患者における肉芽腫形成は胸郭内リンパ節が肺野に先行し、抗原が胸郭内リンパ節を経由する必要性が示されている[34]。

前述のように樹状細胞は移動能をもつが、肺野から胸郭内リンパ節へのリンパ路内を受動的に移動し、抗原と遭遇する可能性も否定できない[6]。さらに、樹状細胞はマクロファージとの間で互に変化し得る可能性も指摘されている[4]。

また一般に胸郭内リンパ節における抗原特異的Th1細胞の増殖機構は、加齢により増強する免疫制御機構の影響を受けることが知られている。高齢者では免疫力が低下し感染症に罹患しやすくなるが、これは加齢によるT細胞の構成比率の変化、すなわちナイーブT細胞やエフェクターT細胞が減少する[35]一方でTregが増加しリンパ節に蓄積されやすい[36]ことを反映している。Tregによる免疫制御機構はまだ十分に解明されていないが、Treg存在下のリンパ節では、T細胞の停留時間が著明に短縮することで樹状細胞から抗原提示を受ける機会が減少し、抗原特異的Th1細胞の増殖が抑制されると報告されている[37]。このような加齢によるTreg作用の増強から、サルコイドーシスの高齢患者ではBHLを呈しにくくなるのかも知れない。実際、患者の肉芽腫形成部位のみならずリンパ節に蓄積されているTregは、効率よくナイーブT細胞の増殖を抑制すると報告されている[38]。しかしTregに機能不全があるためTNF- $\alpha$ 分泌を完全に抑えることはできず、局所の肉芽腫形成を制御することまではできないと考えられる[38]。

1999年のサルコイドーシスに関するステートメント[25]では、「BHLを伴う急性発症では通常自然軽快が得られるが、潜在発症、とくに呼吸器病変を持たずに発症した場合には、肺線維化が進む可能性がある」と記載されており、免疫制御機構のバランスが診断時の臓器病変分布や発症形式のみならず臨床経過にまで影響する可能性があり、今後の検討が必要である。

### 臨床像の性別による相違を把握するには、年齢の影響を除去する必要がある

臓器病変分布では、男性では胃十二指腸病変、唾液腺病変、腎病変が女性より有意に多く、高Ca血症も多い傾向があった。女性では眼病変が有意に多かった。胸部X線写真病期では、男性ではBHL、肺野病変が女性より多い傾向にあり、I期+II期が有意に多かった。

本邦の第9回全国疫学調査と同様、男性でCa代謝異常が多く女性で眼病変が

多い傾向は、人種差を越えて共通する臓器病変分布の性別による相違であると結論した。

ただし、臨床像の性別による相違を把握するには、年齢の影響を除外する必要がある。特に胸部 X 線写真病期については、男性で I 期+II 期が有意に多いという結果が得られているが、**図 2c-e** で年代別比較した際に性別による相違は顕著ではなく、**表 1** で示した男女における年齢分布の偏りが影響している可能性は否定できない。また臓器病変分布で男性に胃十二指腸病変や唾液腺病変がより多くみられていることについても、年齢の影響を除去した更なる検討が必要である。

#### [今後の展望と課題]

本研究では、臓器病変分布の年齢による相違から、抗原を貪食した樹状細胞が胸郭内リンパ節に移動し抗原特異的Th1細胞の増殖を引き起こすというサルコイドーシスの病態仮説が矛盾しないことを示した。さらに胸部X線写真病期の年齢による相違から、胸郭内リンパ節において、加齢に伴って増強し抗原特異的Th1細胞の増殖を抑える免疫制御機構の存在が示唆された。この免疫制御機構は診断時の臓器病変分布や発症形式のみならず臨床経過にまで影響している可能性がある。

サルコイドーシスの病態制御の難しさは、Th1細胞増殖が病勢に果たす役割の二面性にあるのではないだろうか。すなわち抗原特異的Th1細胞の増殖は、炎症局所のTh1サイトカイン環境とともに過剰なTh1型免疫反応を生じる主因となり疾患活動性に関わる[39]一方で、抗原処理により病態を収束させる。これまでの治療では抗サイトカイン治療によりTh1型免疫反応を抑制することを目指してきたが、同時に抗原処理に必要なTh1細胞の増殖をも抑制する結果、肉芽腫反応を持続させてしまう可能性が指摘されている。APCが成熟してT細胞への抗原提示能を獲得し、またT細胞のTh1への分化の方向性を獲得する過程では、周囲のTh1サイトカイン環境を必要とする[6, 28]。実際、急性発症例で免疫抑制治療を行うことで、自然軽快を妨げたと報告されている[40]。また若年でBHLのみを呈する症例では、ステロイド治療は、BHL陰影消失率を低下させる[41]。さらにimmune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)の一部で高い治療効果がみられている抗IL(interleukin)-12/23 p40モノクローナル抗体は、Th1細胞とTh17細胞に共通する増殖経路を遮断することが期待できるが、サルコイドーシスでは十分な治療効果が得られていない[6, 42, 43]。

今後の治療では、初期の過剰なTh1型免疫反応をある程度許容することで抗原特異的Th1細胞による抗原処理を促し、肉芽腫反応のすみやかな消退を目指していく必要があるかも知れない。早期の病態収束に必要な要素は、有効な抗原特異的Th1細胞の増殖に加え、抗原除去後におくれて過剰なTh1型免疫反応を抑える免疫制御機構であると考えられる[4, 6, 10]。遺伝的素因としてHLA class IIとBTNL2の遺伝子変異が指摘されているように、患者ではTh1細胞やTregの機能異常のため抗原処理能や免疫制御能を十分に発揮できない[10]。これ等の機能異常を是正し、本来備わったTh1型免疫反応と免疫制御機構のホメオスタシスを保つこと自体が、病態の制御を可能にするのであろう。Th1細胞、Tregに加えてTh17細胞[43]を含めたT細胞全体の機能回復を目指し、T細胞の分化過程の上流で治療標的を探索することが提唱されている[10]。また、TNF阻害薬の有効性はTreg誘導と関連するとの見解があり[6]、またTregの機能回復をもたらすvasoactive intestinal peptide (VIP)の臨床応用も期待されている[44]。

## 研究 2

### 日本人サルコイドーシス臨床像の時代的変遷

#### [背景]

サルコイドーシスの臨床像は人種により異なることが知られているが、その共通性や相違性を把握することで、遺伝的素因および環境リスク要因を明らかにし得ることが期待される。サルコイドーシスは 20 歳から 29 歳に発病ピークをもち 40 歳未満の成人に多く生じると理解されてきた[25]。しかし近年、米国とデンマークにおいて診断時年齢の高齢化が指摘されている[21, 45, 46]。臓器病変分布の時代的変遷としては、フランスで胸郭外病変、とりわけ眼病変が増加してきていることが指摘されている[4]。

日本人は比較的遺伝的均一性が高いため、臨床像の時代的変遷は環境要因の推移として捉え得る可能性がある。診断時年齢分布については、日本ではヨーロッパ諸国と同様、女性で 45 歳以降に第二ピークをもつ二峰性分布を呈するという特徴がある[20, 23]。本邦における異なる設定下の 9 回にわたる全国疫学調査(1960 年～2004 年)の比較では、50 歳以上の女性で徐々に発生頻度が高くなってきていることが指摘されている[20]。さらに臨床像の時代的変遷については、BHL と 健診発見例が減少し、また眼病変と皮膚病変と心異常所見が増加してきていた[20]。単一施設における観察では、1980 年代から胸郭外臓器病変が増加傾向にあることが指摘されている[47, 48]。しかし細部にわたる臓器病変分布の変遷については報告がなく、また診断時年齢の変化との関連についても依然として不明である。

研究 2 では、日本人サルコイドーシスの診断時年齢分布とともに胸部 X 線病期、臓器病変分布を含む臨床像の時代的変遷を明らかにし、これ等の関連についても評価することを目的とした。これによって環境リスク要因の変化の解明につながる可能性が考えられた。

## [方法]

研究 1 と同様、1974 年から 2012 年に自治医科大学附属病院呼吸器内科で新規診断されたサルコイドーシスの連続症例 588 例(組織診断群 431 例、臨床診断群 157 例)の臨床記録を後方視的に検討した。診断時期により 10 年毎の 4 群に分類し臨床像を比較した。

[結果]

診断時年齢分布の時代的変遷

高齢診断群(45歳以上)が占める割合は増加し続けており、1974-1983年には男性で2.94%、女性で42.4%であったのが2004-2012年にはそれぞれ44.2%と80.2%となっていた(表1)。年齢別分布(図4)では、1974-1983年には女性は20-24歳に第一のピーク、55-59歳に第二のピークがある二峰性の分布を呈していたが、2004-2012年には第一のピークが目立たない一峰性分布に変化していた。また1974-1983年に男性では20-24歳にピークがある一峰性分布を呈していたが、2004-2012年には第二のピークが加わり二峰性分布に変化していた。

人口動態における少子化に伴う高齢者割合の増加による影響を除去するため、性・年齢階級別新規患者数と栃木県の国勢調査結果からの当該性・年齢階級別人口との比を計算しても、高齢化は同様に認められた。この高齢化は、男女とも若年成人の発症を示す第一のピークの明らかな低下傾向を反映していた。また男性の第二のピークは不明瞭となる一方で、女性の第二のピークはこの40年間一貫して保たれており、1984-1993年で最も高いピークを呈していた。

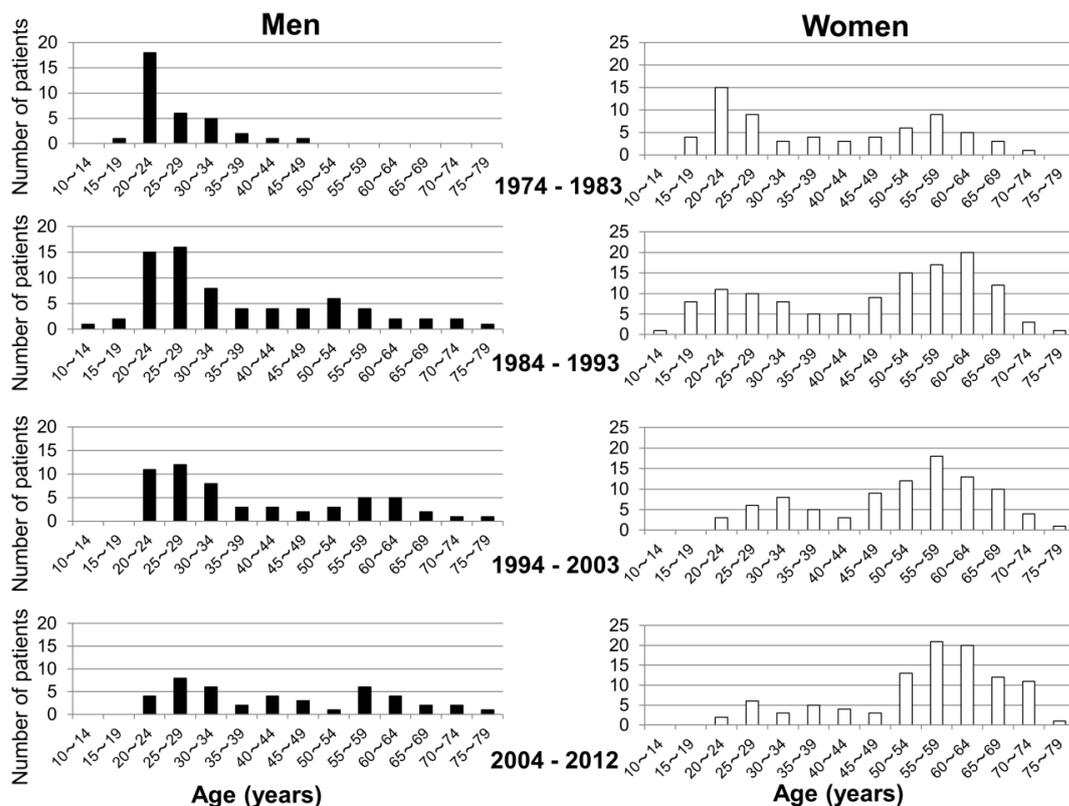
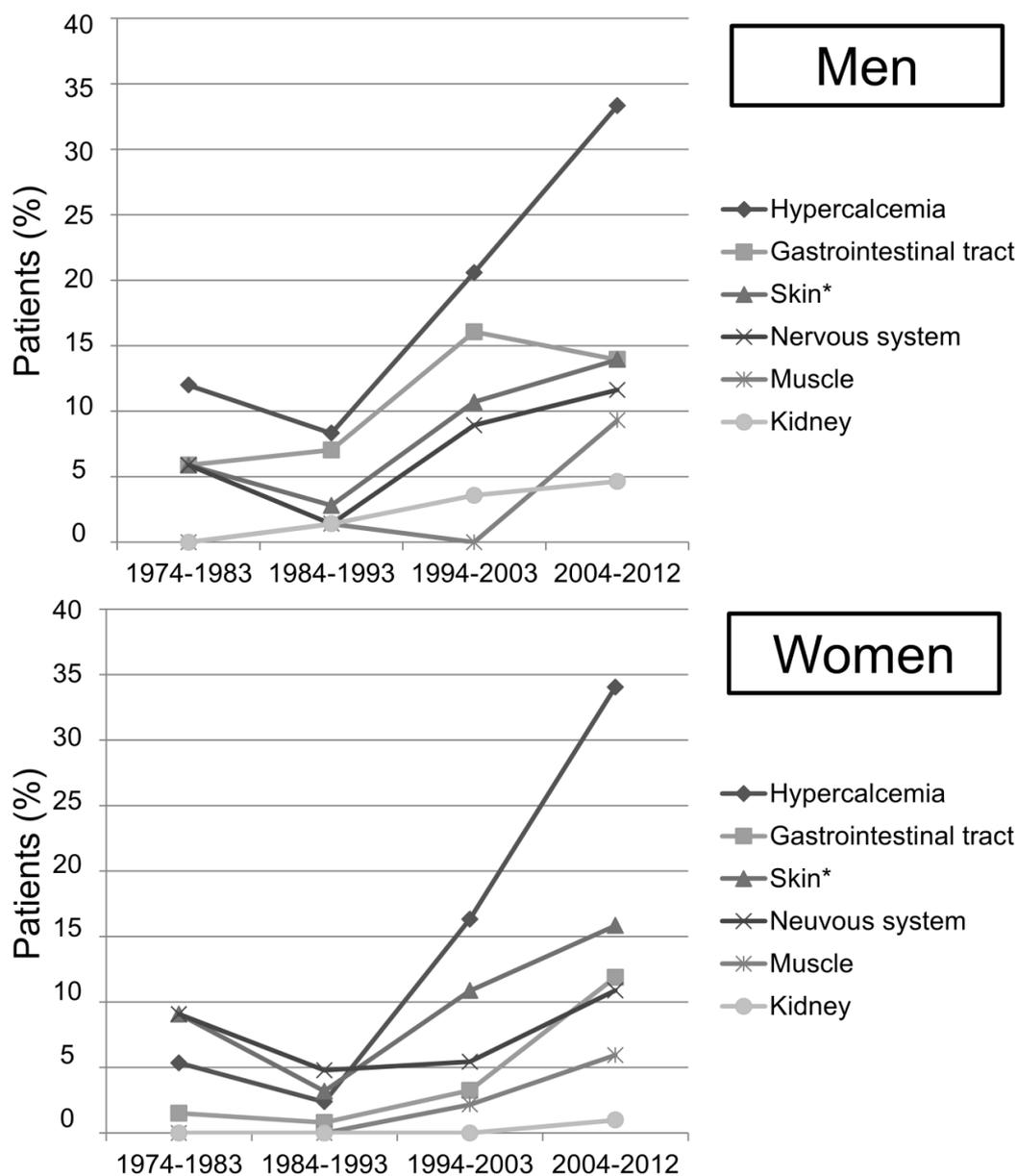


図4 診断時年齢分布の時代的変遷

### 臨床像の時代的変遷

男女ともに増加傾向にある臓器病変は高Ca血症、胃十二指腸病変、皮膚病変、神経病変、筋病変、腎病変であり(図5)、いずれも高齢診断群に多く見られる傾向がある病変であった(図1b)。増加傾向にある胸部X線病期もまた高齢診断群に多い0期とⅢ/Ⅳ期であり、Ⅰ期とⅡ期は減少傾向にあった(図6)。



\*excluding erythema nodosum

図5 臓器病変の頻度の時代的変遷

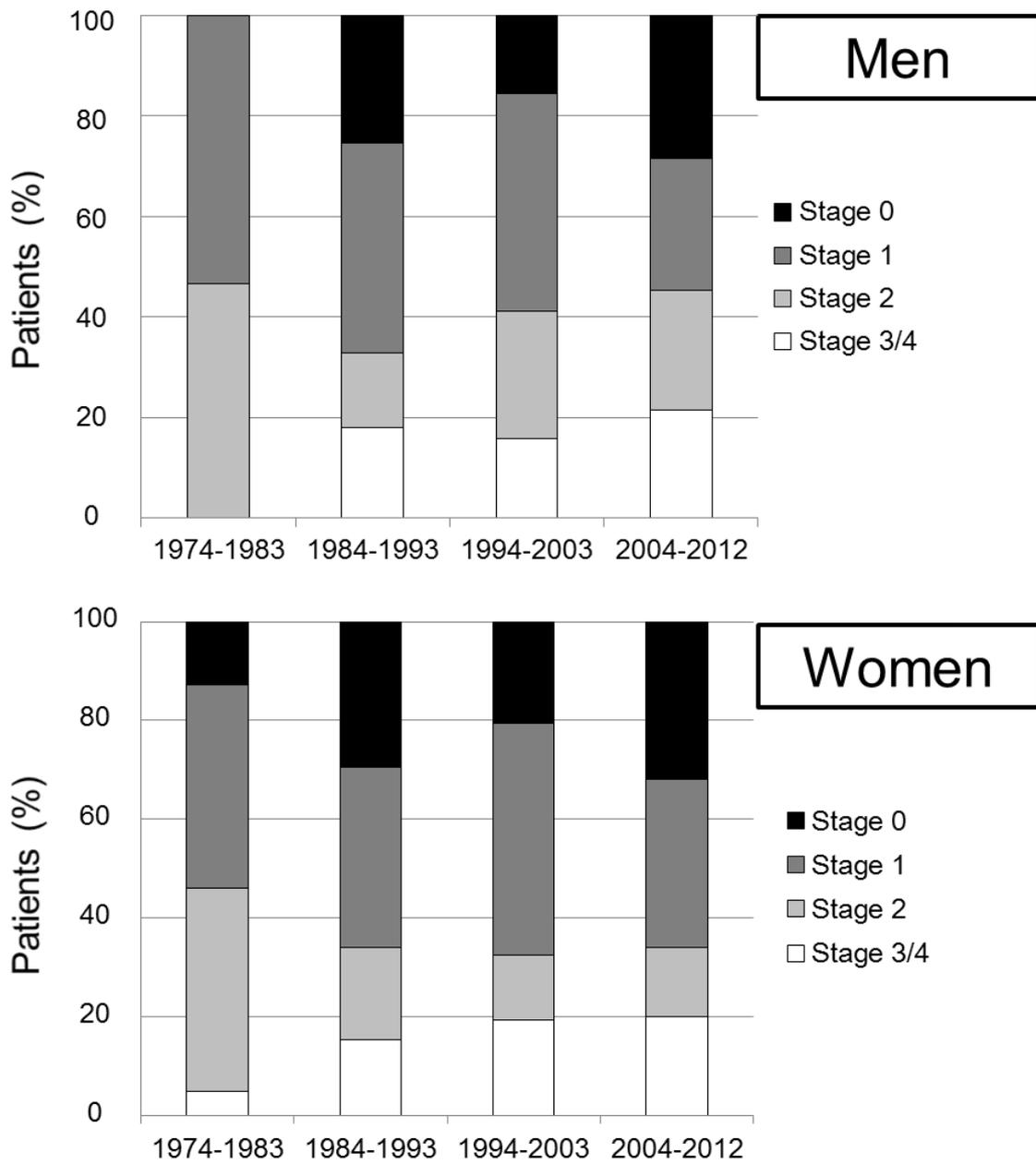


図6 胸部X線写真病期の頻度の時代的変遷

## [考察]

研究 2 で得られた主な知見は、以下の 2 点である。

### 1. 診断時年齢分布の時代的変遷

人口集団における高齢者割合の増加による影響を除去して検討したところ、この 40 年間で以下の変遷が示された。

- ・男女とも診断時年齢は高齢化し続けていた。
- ・男女とも若年成人の発病を示す第一のピークの明らかな低下傾向が認められた。
- ・女性のみでみられる 45 歳以降の第二のピークは、一貫して保たれていた。

### 2. 臨床像の時代的変遷

・増加傾向にあるのは 0 期と III/IV 期とともに高 Ca 血症、胃十二指腸病変、皮膚病変、神経病変、筋病変、腎病変であり、いずれも高齢診断群に多く見られる傾向がある病期/病変であり、診断時年齢の高齢化との関連が考えられた。

### 診断時年齢の高齢化は外的環境要因の変化と関連する可能性がある

本研究から日本の人口集団における高齢者割合の増加による影響を除去してもなお、この 40 年間に男女とも診断時年齢は高齢化し続けていること、また少なくとも若年成人の発病を示す第一のピークの明らかな低下傾向を反映していることが把握できた。診断時年齢が高齢化し続けている現象は米国やデンマークでも観察されている[21, 45]が、特に遺伝的均一性が高い日本人における結果は、本症の発病年齢が遺伝的素因のみでなく環境リスク要因によって修飾される可能性を示している。日本における環境リスク要因が、この 40 年間で変化してきている可能性がある。

若年成人における発生頻度の低下は、農村環境の都市化に伴い多様な微生物に曝露される機会が減少してきていることによって説明できるかも知れない。これまでに疫学的に農村居住や農業従事、微生物曝露[1, 14, 15, 18, 19]とサルコイドーシス発病との関連が示され、特定の微生物を原因抗原とみなす病因論が展開されてきた。特に欧米では抗酸菌、日本では環境に常在する *Propionibacterium acnes* が注目されている[4, 5]。しかし一部の研究者は抗原を特定せず、農村環境に広く分布する複数の微生物や有機・無機粒子などに対して肉芽腫反応を生じた結果、最終形態として本症を発病すると捉えている[1, 14, 19]。さらに農村環境における多様な微生物曝露は、原因抗原の肺への侵入機会を増やすばかりでなく、過剰な Th1 型免疫反応を生じやすい疾患感受性をもたらし、本症の発病に寄与している可能性も否定できない。

近年、微生物曝露が免疫機構の構築に及ぼす影響について精力的な解析が進められている。1960年代以降、先進国の若年者において気管支喘息をはじめとした Th2 型免疫反応を主病態とするアレルギー疾患が著増してきており、これを農村環境の都市化や衛生環境の改善によって説明する「衛生仮説」の科学的検証が進められている。これによって、免疫形成期である幼小児期の微生物への経口的・経気道的曝露の多様性と強度が個体の自然免疫系に影響し、成長後に Th1 型免疫反応や Treg による免疫制御反応の亢進を招くことが明らかになってきている[49-52]。特に抗酸菌や *Propionibacterium acnes*[53]は Th1 アジュバント活性が高く、自然免疫機構に大きく影響する。その他、経口摂取された特定の腸内細菌が消化管粘膜で Th17 や Treg の分化を誘導することも明らかになってきている[54]。これ等の自然免疫系や免疫制御機構への影響や、時代的変遷が解明されることで、サルコイドーシスの発病に寄与する微生物の役割が明らかになっていくものと思われる。

#### 診断時年齢分布の女性特有の第二ピークは内的環境要因の変化と関連する

日本人のサルコイドーシスの診断時年齢分布は、ヨーロッパ諸国と同様、男性では若年成人期にピークをもつ一峰性であるのに対し、女性では45歳以降に第二のピークをもつ二峰性を呈することが知られてきた。前項で近年の男女における第一のピークの低下傾向について、この40年間で外的環境要因が変化し若年者の疾患感受性が変化してきている可能性について考察した。しかし同時に女性のみでみられる45歳以降の第二のピークは一貫して保たれており、高齢女性の発病に寄与する内的環境要因の存在も示唆される。

2012年に女性特有の内的環境リスク要因に注目した初めての疫学研究が報告されている[55]。米国黒人女性を対象とした検討であり、妊娠年齢や閉経年齢が高齢になり女性ホルモンへの曝露期間が長くなるほど発生頻度が低下する傾向から、女性ホルモンが本症の発病に対し防御的に働く可能性を指摘している[55]。これまで日常臨床において本症の妊娠女性における病状の軽快とともに出産後の増悪や発病が経験され、また肝サルコイドーシスで卵巣ホルモン補充の効果が報告されている[56]。閉経に伴う卵巣ホルモンの欠乏状態が、本症の発病に寄与している可能性がある。

一般に肉芽腫性疾患では、血中卵巣ホルモン濃度が低下した際に局所で Th1 サイトカイン環境を形成する傾向があり、これがT細胞の遊走を促し[57, 58]肉芽腫反応が増幅されると理解されている。BCG(*Bacille Calmette-Guérin*)死菌ワクチンやアジュバントを用いて肺に肉芽腫形成したマウスでは、両側卵巣を摘出した直後に、全身の免疫系に影響することなく肺局所の Th1 サイトカイン濃度が上昇し、肉芽腫形成が促進されることが示されている[59, 60]。局所の Th1 サ

イトカイン環境をもたらす要因のひとつとして、卵巣ホルモンの免疫調節作用が失われることによる転写因子 T-bet の発現亢進が指摘されている[60]。閉経後女性で発病頻度が高い非結核性抗酸菌症[61]とサルコイドーシス[62]の両者で T-bet 発現亢進は Th1 型肉芽腫反応の感受性を高めるが、特に非結核性抗酸菌症では、ナイーブ T 細胞における T-bet 発現が Th1 細胞への分化を方向づけ、IFN(interferon)- $\gamma$  とともに TNF- $\alpha$  の産生を促進することが示されている[61]。またエストロゲンによる誘導型 NO 合成酵素(iNOS)の活性化作用が失われれば、マクロファージの殺菌力が低下し、肺局所で菌体の制御が困難となり、肉芽腫反応が増幅される可能性が指摘されている[63]。

さらに卵巣ホルモン欠乏状態が持続すれば、全身性に Th1 型免疫反応と免疫制御反応のバランス異常をきたし、肉芽腫反応の増幅に寄与する可能性がある。閉経後女性では Th1 細胞への分化が促進され、閉経 10~30 年後をピークとして INF- $\gamma$ 、IL-2 等の Th1 サイトカインの血中濃度が上昇する[64, 65]。マクロファージにおける TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等のプロ炎症性サイトカインの分泌が高まり[66, 67]血中濃度が上昇するが[64, 68, 69]、これにより Th1 細胞は Treg への抵抗性を増す。さらに閉経後女性では著明な Treg 分画の減少をきたすが[64]、エストロゲン欠乏のもとで Treg の量的かつ質的な低下をきたすことが示されている[70, 71]。

### 診断時年齢の高齢化に伴い、臨床像が変化してきている

日本における診断時年齢の高齢化とともに、前述した 9 回の全国疫学調査結果では BHL 減少、眼病変と皮膚病変と心異常所見の増加が指摘されていた。本研究でも同様の傾向が得られたが、より詳細な知見を示すことができた。胸部 X 線病期では 0 期と III/IV 期が増加し BHL をもつ I 期と II 期の減少が認められた。病変分布では高 Ca 血症とともに皮膚病変、神経病変、胃十二指腸病変、筋病変、腎病変といった胸郭外病変が増加し多様化していた。これ等の時代的変遷は、診断時年齢の高齢化に伴う変化として矛盾しなかった。

### [今後の展望と課題]

診断時年齢分布の時代的変遷では、男女とも第一ピークが低下し続けている一方で女性の第二のピークは一貫して保たれ、外的および内的な環境要因の変化が個体の疾患感受性を修飾している可能性が示唆された。幼少期の多様な微生物への曝露や卵巣機能不全は、Th1 サイトカイン環境を形成することで直接的に、あるいは自然免疫系や免疫制御機構を介し間接的に、潜在する抗原に対して過剰な Th1 型免疫反応を引き起こし、サルコイドーシスの発病に寄与している可能性がある。

サルコイドーシスと同様に遺伝的素因として第 6 染色体短腕上の 6p21.3 領域が注目されている疾患群として IMIDs があり、Th1 型免疫反応と免疫制御反応のバランス異常が指摘されている。特に多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)では、閉経後の女性で発病の第二のピークをもち、地球規模でみた場合に高緯度地域で発病頻度が高まるといったサルコイドーシスと酷似する疫学像を呈する。MS は「自己の中枢神経抗原に対する免疫寛容機構の破綻」を本態とし、卵巣機能不全や紫外線曝露不足による活性型ビタミン D 欠乏が Treg の免疫制御能低下をもたらし、発病に寄与することが明らかになってきている。このため、Treg の量的質的回復を目指したエストロゲン・ビタミン D 投与や経口免疫療法などの予防面や治療面での有用性が期待されている。サルコイドーシス病態も「経気道的に侵入した外来抗原に対する免疫寛容機構の破綻」と捉えられる一面があり、同様の有用性が期待できるかも知れない。

#### [本研究の限界]

本研究は、約 40 年間の連続症例 588 例を対象とした大規模な疫学研究である。選択バイアスとして、対象が栃木県に存在する自治医科大学附属病院呼吸器内科が経験した症例に限られていることが挙げられる。さらに、この 40 年間の日本における社会的背景の変化が、症例検出に反映されている可能性は否定できない。1970 年代から 1980 年代にかけて胸部 X 線写真撮影は通常職場検診で行われていたが、当時の労働力は大部分が男性であり、若年男性の病変が胸部 X 線写真で検出されやすい状況をもたらしていた可能性がある。また、本研究は後ろ向き研究であり、臓器病変の検出は主治医の判断に基づいている。近年になり MRI や PET-CT 等の画像診断技術が発展するとともに疾患概念が変化し、胸郭内病変が乏しく多様な胸郭外病変を呈する高齢者症例の診断が可能となった。本研究では臓器病変を診断する際に 2006 年の本邦の診断の手引きを過去に遡って用いているが、これ等の診断機器の改良や変化が診断時年齢の高齢化に一部影響している可能性は否定できない。今後の日本における疫学像の推移が注目される。

## 全体の結論

自治医科大学附属病院呼吸器内科における約40年間の蓄積症例を検討し、日本人のサルコイドーシスの臨床像とその時代的変遷を明らかにした。

(1) 診断時の臨床像、特に胸部 X 線写真病期は年齢に関連していた。

- ・若年群では胸郭外リンパ節病変、唾液腺病変、肝病変が高齢群より有意に多くみられた。高齢群では眼病変、心病変、筋病変、腎病変等のリンパ系臓器以外の多様な胸郭外臓器の病変がみられた。
- ・若年群では BHL のある I 期と II 期が高齢群に比べ有意に多く、高齢群では 0 期と III/IV 期が多かった。高齢になるほど I 期と II 期の占める割合は一貫して減少した。

(2) この約 40 年間に、診断時年齢は男女とも高齢化し続けており、若年成人の発病を示す第一のピークの明らかな低下傾向が認められた。日本における環境リスク要因が変化してきている可能性がある。

(3) 女性のみで見られる診断時年齢の 45 歳以降の第二のピークは、一貫して保たれていた。閉経に伴う卵巣ホルモンの欠乏状態が、本症の発病に寄与している可能性がある。

## おわりに

初期段階で原因抗原が経気道的に侵入し、胸郭内の所属リンパ節を介してリンパ管系や血管系をめぐり、胸郭外リンパ節や肝臓や脾臓を侵す、というサルコイドーシスの病態仮説を疫学的手法によって肯定することができた。胸郭内リンパ節で原因抗原に対する抗原特異的 Th1 細胞の増殖が起こり、また加齢に伴い増強する免疫制御機構の影響を受ける可能性が示唆された。

サルコイドーシスの原因抗原は肺に潜在し得るが、遺伝的素因のみならず外的および内的環境要因の変化が個体の疾患感受性に影響し、抗原に対する過剰な Th1 型免疫反応を生じることで発病に寄与するのであろう。「経気道的に侵入した外来抗原に対する免疫寛容機構の破綻」としての一面をもつ本症において、発病に寄与する要因を明らかにするとともに、病態制御の方法を確立していくことが期待される。

## 引用文献

- 1) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 357: 2153-2165, **2007**.
- 2) Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J.* 12: 716-738, **1998**.
- 3) Corrin B, Nicholson AG, Dewar A. Pathology. *In: Mitchell D, Wells A, Spiro S, Moller D, editors. Sarcoidosis.* London, Hodder Arnold, pp. 41-47, **2012**.
- 4) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 383: 1155-1167, **2014**.
- 5) Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol.* 25:1284-1297, **2012**.
- 6) Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, Hendriks RW, Kool M, van den Blink B. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. *Front Immunol.* 4:437, **2013**.
- 7) Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet.* 50:290-297, **2013**.
- 8) Wennerstrom A, Pietinalho A, Lasota J, Salli K, Surakka I, Seppänen M, Selroos O, Lokki ML. Major histocompatibility complex class II and BTNL2 associations in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 42: 550-553, **2013**.
- 9) Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol.* 165: 631-639, **2004**.
- 10) Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA, Isom J, Abraham S, Taylor TR, Drake JM, Culver DA, Wilkes DS, Drake WP. Reversal of Global CD4+ Subset Dysfunction Is Associated with Spontaneous Clinical Resolution of Pulmonary Sarcoidosis. *J Immunol.* 190: 5446-5453, **2013**.
- 11) Taflin C, Miyara M, Nochy D, Valeyre D, Naccache JM, Altare F, Salek-Peyron P, Badoual C, Bruneval P, Haroche J, Mathian A, Amoura Z, Hill G, Gorochoy G. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol.* 174: 497-508, **2009**.
- 12) Wikén M, Grunewald J, Eklund A, Wahlström J. Multiparameter phenotyping of T-cell subsets in distinct subgroups of patients with pulmonary sarcoidosis. *J Intern Med.* 271: 90-103, **2012**.
- 13) Culver DA, Newman LS, Kavuru MS. Gene-environment interactions in

- sarcoidosis: challenge and opportunity. *Clin Dermatol.* 25:267-275, **2007**.
- 14) du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med.* 253:4-17, **2003**.
  - 15) Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 183:573-581, **2011**.
  - 16) Grunewald I, Eklund A. Specific bronchoalveolar lavage fluid T cells associated with disease in a pair of monozygotic twins discordant for sarcoidosis. *J Intern Med.* 250: 535-539, **2001**.
  - 17) Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 4: 461-4, **2007**.
  - 18) Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 170: 1324-1330, **2004**.
  - 19) Kajdasz DK, Lackland DT, Mohr LC, Judson MA. A current assessment of rurally linked exposures as potential risk factors for sarcoidosis. *Ann Epidemiol.* 11: 111-117, **2001**.
  - 20) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 31: 372-379, **2008**.
  - 21) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 164:1885-1889, **2001**.
  - 22) Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 2: 1165-1172, **1961**.
  - 23) Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 130:29-32, **1984**.
  - 24) [The Japanese Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (JSSOG) Diagnostic criteria and guidelines for sarcoidosis-2006.] *Jpn J Sarcoidosis/Other Granulomatous Disorders.* 22:89-101, **2007**.
  - 25) Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 160:736-755, **1999**.
  - 26) Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver

- DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 31: 19-27, **2014**.
- 27) James DG, Sarma OP. Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 17: 27-32, **2000**.
- 28) Zaba LC, Smith GP, Sanchez M, Prystowsky SD. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 42: 32-39, **2010**.
- 29) Ito T, Schaller M, Hogaboam CM, Standiford TJ, Sandor M, Lukacs NW, Chensue SW, Kunkel SL. TLR9 regulates the mycobacteria-elicited pulmonary granulomatous immune response in mice through DC-derived Notch ligand delta-like 4. *J Clin Invest.* 119: 33-46, **2009**.
- 30) Iyonaga K, McCarthy KM, Schneeberger EE. Dendritic cells and the regulation of a granulomatous immune response in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 26: 671-679, **2002**.
- 31) Tsuchiya T, Chida K, Suda T, Schneeberger EE, Nakamura H. Dendritic cell involvement in pulmonary granuloma formation elicited by bacillus calmette-guérin in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 165: 1640-1646, **2002**.
- 32) Willart MA, Jan de Heer H, Hammad H, Soullié T, Deswarte K, Clausen BE, Boon L, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. The lung vascular filter as a site of immune induction for T cell responses to large embolic antigen. *J Exp Med.* 206: 2823-2835, **2009**.
- 33) Ota M, Amakawa R, Uehira K, Ito T, Yagi Y, Oshiro A, Date Y, Oyaizu H, Shigeki T, Ozaki Y, Yamaguchi K, Uemura Y, Yonezu S, Fukuhara S. Involvement of dendritic cells in sarcoidosis. *Thorax.* 59: 408-413, **2004**.
- 34) von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, de Jong YP, van der Heijden EH, Toumoy KG, Claussen M, van den Blink B, Shah PL, Zoumot Z, Clementsen P, Porsbjerg C, Mauad T, Bernardi FD, van Zwet EW, Rabe KF, Annema JT. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA.* 309: 2457-2464, **2013**.
- 35) Linton PJ, Haynes L, Tsui L, Zhang X, Swain S. From naïve to effector--alterations with aging. *Immunol Rev.* 160:9-18, **1997**.
- 36) Sharma S, Dominguez AL, Lustgarten J. High Accumulation of T Regulatory Cells Prevents the Activation of Immune Responses in Aged Animals. *J Immunol.* 177:

- 8348-8355, **2006**.
- 37) Shevach EM. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 30: 636-45, **2009**.
  - 38) Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 203: 359-370, **2006**.
  - 39) Aliya Noor, Kenneth S. Knox. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clinics in Dermatology*. 25: 250-258, **2007**.
  - 40) Grunewald, J. HLA associations and Lofgren's syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 8: 55-62, **2012**.
  - 41) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonar sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 5: 293-298, **1999**.
  - 42) Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol*. 25: 341-346, **2007**.
  - 43) Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. Discovery and mechanism of ustelimumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 3:535-545, **2011**.
  - 44) Prasse A, Zissel G, Lützen N, Schupp J, Schmiedlin R, Gonzalez-Rey E, Rensing-Ehl A, Bacher G, Cavalli V, Bevec D, Delgado M, Müller-Quernheim J. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 182: 540-548, **2010**.
  - 45) Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 20: 46-52, **2003**.
  - 46) Cullinan P. Epidemiology. In: Mitchell D, Wells A, Spiro S, Moller D, editors. *Sarcoidosis*. London: Hodder Arnold; pp. 15-23, **2012**.
  - 47) Nagai S. [Clinical Courses in Patients with Sarcoidosis: Regression versus Chronicity and Development.] *Jpn J Sarcoidosis/Other Granulomatous Disorders*. 27: 3-7, **2007**.
  - 48) Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 29: 565-574, **2008**.
  - 49) Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 364: 701-709, **2011**.
  - 50) von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat*

- Rev Immunol.* 10: 861-868, **2010**.
- 51) Yang X, Gao X. Role of dendritic cells: a step forward for the hygiene hypothesis. *Cell Mol Immunol.* 8: 12-8, **2011**.
- 52) Renz H. Asthma protection with bacteria-science or fiction? *Thorax.* 66: 744-745, **2011**.
- 53) Michalak-Stoma A, Tabarkiewicz J, Olender A, Juskiewicz-Borowiec M, Stoma F, Pietrzak A, Pozarowski P, Bartkowiak-Emeryk M. The effect of *Propionibacterium acnes* on maturation of dendritic cells derived from acne patients' peripheral blood mononuclear cells. *Folia Histochem Cytobiol.* 46: 535-539, **2008**.
- 54) 長谷耕二, 尾畑佑樹, 古澤之裕. 共生細菌によるエピゲノム修飾変化を介した免疫調節機構. *感染 炎症 免疫.* 44:26-36, **2014**.
- 55) Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black woman. The Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 176: 635-641, **2012**.
- 56) Chida K, Shirai M, Sato M, Sato J, Nakamura H. Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman. *Respirology.* 4: 259-261, **1999**.
- 57) Dhand R, De A, Ganguly NK, Gupta N, Jaswal S, Malik SK, Kohli KK. Factors influencing the cellular response in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 69: 161-173, **1988**.
- 58) Sharma OP, Alam S. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1: 392-400, **1995**.
- 59) Shirai M, Sato A, Chida K. The influence of ovarian hormones on the granulomatous inflammatory process in the rat lung. *Eur Respir J.* 8: 272-277, **1995**.
- 60) Tajima K, Miura K, Ishiwata T, Takahashi F, Yoshioka M, Minakata K, Murakami A, Sasaki S, Iwakami S, Annoura T, Hashimoto M, Nara T, Takahashi K. Sex hormones alter Th1 responses and enhance granuloma formation in the lung. *Respiration.* 81: 491-498, **2011**.
- 61) Matsuyama M, Ishii Y, Yageta Y, Ohtsuka S, Ano S, Matsuno Y, Morishima Y, Yoh K, Takahashi S, Ogawa K, Hogaboam CM, Hizawa N. Role of Th1/Th17 Balance Regulated by T-bet in a Mouse Model of Mycobacterium avium Complex Disease. *J Immunol.* 192: 1707-1717, **2014**.
- 62) Kriegoova E, Fillerova R, Tomankova T, Hutyrova B, Mrazek F, Tichy T, Kolek V, du Bois RM, Petrek M. T-helper cell type-1 transcription factor T-bet is upregulated in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 38: 1136-1144, **2011**.

- 63) Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H, Tanaka E, Amitani R, Kuze F. Effect of oestrogen on Mycobacterium avium complex pulmonary infection in mice. *Clin Exp Immunol.* 123: 428-434, **2001**.
- 64) Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 8: 737-744, **2008**.
- 65) Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Nurata K, Yasui T, Yamano S, Aono T. Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest.* 52: 82-88, **2001**.
- 66) Nadkarni S, McArthur S. Oestrogen and immunomodulation: new mechanisms that impact on peripheral and central immunity. *Curr Opin Pharmacol.* 13: 576-581, **2013**.
- 67) Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *J immunol.* 184: 5029-5037, **2010**.
- 68) Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev.* 23: 90-119, **2002**.
- 69) Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res.* 54: 298-302, **2006**.
- 70) Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology.* 118: 58-65, **2006**.
- 71) Valor L, Teijeiro R, Aristimuño C, Faure F, Alonso B, de Andrés C, Tejera M, López-Lazareno N, Fernández-Cruz E, Sánchez-Ramón S. Estradiol-dependent perforin expression by human regulatory T-cells. *Eur J Clin Invest.* 41: 357-364, **2011**.