

## サルコイドーシス患者肺胞マクロファージの サイトカイン産生能に関する研究

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

塩 見 勝 彦

(平成6年1月26日受稿)

**Key words :** Interleukin-6, Interleukin-1, tumor necrosis factor,  
alveolar macrophage, cytokine, sarcoidosis

### 緒 言

サルコイドーシス (サ症) は原因不明の全身性類上皮細胞肉芽腫疾患であるが、肺における本質的な病態は胞隔へのリンパ球浸潤による alveolitis とそれに伴う類上皮細胞肉芽腫形成である<sup>1)</sup>。そして肉芽腫の構成成分である類上皮細胞の前駆細胞はマクロファージであること、肉芽腫中心のマクロファージは活性化されサイトカイン産生の亢進が示唆されることから<sup>2)</sup>、肺における病態にマクロファージが強く関与していることが窺われる。

そこでサ症肺局所でのT細胞の活性化と増殖、更にマクロファージ自身の分化、成熟に果たすサイトカインの役割を明らかにするため、主に Interleukin-6 (IL-6)、Tumor necrosis factor (TNF) 産生能について解析を行った。

### 対 象 と 方 法

対象症例は男性14例、女性22例の合計36例の未治療サ症患者である。年齢は21歳から69歳で中央値は46歳、喫煙者および喫煙歴を有するものは14例、非喫煙者は22例であった。サ症の診断は組織診断例が29例、臨床診断例が7例で検査時の胸部X線病期はO期 (肺病変なし) 2例、I期 (両側肺門リンパ節腫脹) 10例、II期 (両側肺門リンパ節腫脹と肺野病変) 22例、IV期 (肺線維症) 2例であった。対照として健常人26例について検討した。尚、検討項目により健常人、

サ症共に対象症例数が異なる場合があるため各々については個々に述べることにした。

気管支肺胞洗浄は気管支ファイバースコープを使用して右中葉を生理食塩水50mlにて4回洗浄し、得られた洗浄液中の有核細胞数を算出するとともに、May-Giemsa 染色にて有核細胞500個の分類を行った。

サイトカインの測定は、先ず有核細胞を10%胎児牛血清加 RPMI 1640培養液に浮遊させ、プラスチックシャーレにて120分間反応後、附着細胞を採取し、肺胞マクロファージとして実験に供した。培養液中にマクロファージを  $5 \times 10^5$ /ml に調整浮遊させ、Propionibacterium acnes pyridine extract residue (P. acnes PER. strain 4181, RIBI Immuchem Research Inc, MT, USA), Lipopolysaccharide (LPS, E. coli 0111:B4 SIGMA社) をそれぞれ  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度に加え、対照としては全く何も加えないで、37°C、CO<sub>2</sub> incubator にて24時間培養した。

培養上清中の TNF- $\alpha$ 、IL-6、Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) をそれぞれ Predicta TNF- $\alpha$  (Genzyme社)、Predicta Interleukin-6 (Genzyme社)、IL-1 $\beta$  EASIA (Medgenix社) にて測定した。また気管支肺胞洗浄液及び血清中の IL-6 測定には IL-6 ELISAキット (トーレ・フジバイオニクス社) を使用した。

リンパ球表面抗原は FITC 標識モノクローナル抗体 OKT-3、OKT-4、OKT-8 (Ortho社) を氷中にて60分間反応させた後、スペクトラム

IIIにて陽性細胞率を測定した。マクロファージの貪食能はオプソニン化 zymosan 粒子を貪食したマクロファージの百分率として求めた。血清アンギオテンシン変換酵素 (ACE) の測定は笠原氏の変法を用いて、血清リゾチーム活性は、Micrococcus lysodeikticus を使用した比濁法にて測定した。有意差検定は student's t test またはノンパラメトリック法により行った。

## 結 果

### 1. 気管支肺胞洗浄液中有核細胞成分

当科における正常値と比較するとサ症36例の有核細胞数は $28.1 \pm 20.6 \times 10^6$ 個(平均値 $\pm$ 標準偏差)と健常人 $20.3 \pm 18.6 \times 10^6$ 個と比較して差は認められなかったがリンパ球は $24.0 \pm 16.3\%$ 、マクロファージは $73.4 \pm 16.3\%$ と健常人の $10.5 \pm 8.8\%$ 、 $88.2 \pm 8.8\%$ と比較してリンパ球の有意の高値 ( $p < 0.05$ )、マクロファージの低値 ( $p < 0.05$ ) が認められた。さらにリンパ球のなかでは、CD4陽性T細胞が67.0%と著明に増加しており ( $p < 0.05$ )、従ってCD4/CD8比の亢進も認められた ( $p < 0.05$ ) (表1)。

### 2. 肺胞マクロファージの TNF- $\alpha$ 産生

無添加培養時の上清中 TNF- $\alpha$ 量はサ症17例では $445 \pm 507$ pg/mlと健常人9例の $236 \pm 194$ pg/mlと差は認められなかった、次に P. acnes を添加培養すると、サ症では $2100 \pm 1750$ pg/mlと、無添加培養時に比し著明な産生の亢進がみられ ( $p < 0.01$ )、また健常人の $455 \pm 344$ pg/mlと比較しても有意の高値 ( $p < 0.01$ ) を示していた。LPS による刺激でもサ症では $8920 \pm 8840$ pg/mlと産生

表1 サルコイドーシス患者気管支肺胞洗浄液中の有核細胞成分

|                         | サ 症               | 第2内科正常値         |
|-------------------------|-------------------|-----------------|
| 症例数                     | 36                | 51              |
| 有核細胞数 ( $\times 10^6$ ) | $28.1 \pm 20.6$   | $20.3 \pm 18.6$ |
| 細胞分類 (%)                |                   |                 |
| マクロファージ                 | $73.4 \pm 16.3^*$ | $88.2 \pm 8.8$  |
| リンパ球                    | $24.0 \pm 16.2^*$ | $10.5 \pm 8.8$  |
| CD4陽性細胞                 | $67.0 \pm 11.3^*$ | $47.1 \pm 15.2$ |
| CD8陽性細胞                 | $18.1 \pm 8.6^*$  | $36.3 \pm 13.9$ |
| CD4/CD8比                | $4.93 \pm 3.53^*$ | $1.42 \pm 0.57$ |
| 好中球                     | $1.8 \pm 5.9$     | $0.8 \pm 0.7$   |
| 好酸球                     | $0.5 \pm 0.8$     | $0.3 \pm 0.3$   |
| 好塩基球                    | $0.2 \pm 0.8$     | $0.0 \pm 0.0$   |

1) CD4陽性細胞, CD8陽性細胞は対リンパ球比率

2) \* : 正常値に対して有意  $p < 0.05$

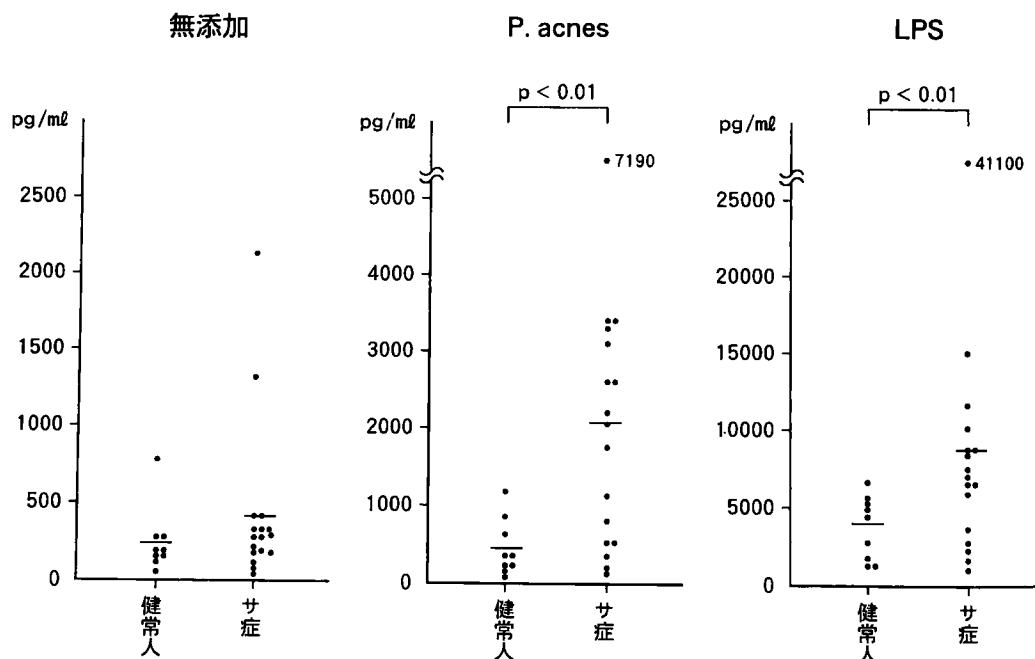


図1 サルコイドーシス患者肺胞マクロファージ培養上清中のTNF- $\alpha$ 量

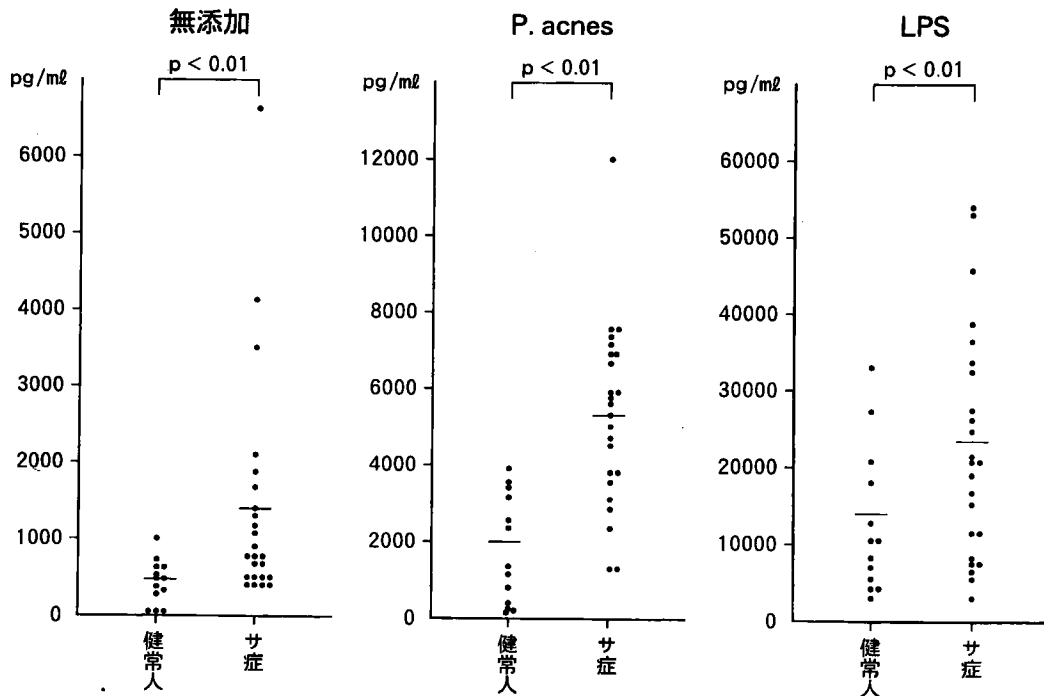
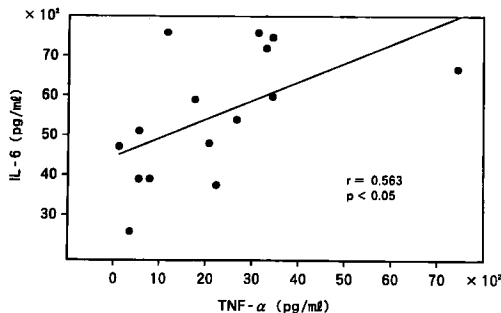


図2 サルコイドーシス患者肺胞マクロファージ培養上清中の IL-6量

図3 サルコイドーシス患者肺胞マクロファージの *P. acnes* 刺激による TNF- $\alpha$  産生量と IL-6 産生量との相関

量はさらに増加し、健常人の  $4010 \pm 1870$  pg/ml に比しても有意の高値であった ( $p < 0.05$ ) (図1)。

### 3. 肺胞マクロファージの IL-6 産生

無添加時の培養上清中 IL-6量はサ症24例では  $1370 \pm 1430$  pg/ml と健常人13例の  $450 \pm 280$  pg/ml に比し有意の高値 ( $p < 0.01$ ) を示し、IL-6の自然産生の亢進が認められた。*P. acnes* を添加培養すると、サ症では  $5360 \pm 2360$  pg/ml と、無添加時に比し著明な産生の亢進がみられ ( $p <$

0.01), また健常人の  $2000 \pm 1390$  pg/ml と比較しても有意の高値を示していた ( $p < 0.01$ )。LPS による刺激でもサ症では  $23100 \pm 14800$  pg/ml と産生量はさらに増加しており、健常人の  $12100 \pm 7700$  pg/ml に比して有意の高値であった ( $p < 0.01$ ) (図2)。

サ症肺胞マクロファージの *P. acnes* 刺激による IL-6産生量と TNF- $\alpha$ 産生量との間には相関係数が0.563と有意の正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた (図3)。

### 4. サ症肺胞マクロファージの *P. acnes* 添加培養による TNF- $\alpha$ , IL-6の産生量と各種臨床検査の相関 (表2)

*P. acnes* 添加培養時の上清中の TNF- $\alpha$ 量と気管支肺胞洗浄液中リンパ球百分率の間には相関係数が0.585と有意の正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた (図4)。TNF- $\alpha$ 産生量と血中  $\beta_2$  microglobulin 値の間には有意の正の相関が認められた ( $r = 0.749$ ,  $p < 0.05$ )。IL-6産生量は肺胞マクロファージの貪食能との間 ( $r = 0.646$ ,  $p < 0.05$ )、気管支肺胞洗浄液中リンパ球百分率との間 ( $r = 0.611$ ,  $p < 0.05$ )、血沈値の間 ( $r = 0.825$ ,  $p < 0.05$ ) に、いずれも有意の正の相関

表2 P. acnes 添加によるサ症肺胞マクロファージの IL-6 産生及び TNF- $\alpha$  産生と臨床検査値との相関

| 検査項目                     | 相関関係          |             |
|--------------------------|---------------|-------------|
|                          | TNF- $\alpha$ | IL-6        |
| 血清ACE活性                  | 0.072 (17)    | -0.220 (24) |
| 血清リゾチーム量                 | 0.418 (17)    | -0.196 (24) |
| IAP量                     | -0.473 (9)    | -0.086 (13) |
| $\beta_2$ Microglobulin量 | 0.749* (9)    | 0.073 (13)  |
| 気管支肺胞洗浄液中                | (15)          | (24)        |
| 細胞総数                     | 0.051         | 0.123       |
| リンパ球百分率                  | 0.585*        | 0.611*      |
| CD4陽性細胞百分率               | 0.233         | 0.065       |
| CD8陽性細胞百分率               | 0.125         | -0.077      |
| CD4/CD8比                 | 0.111         | 0.237       |
| マクロファージ百分率               | -0.418        | -0.034      |
| 食食能                      | ND            | 0.646* (10) |
| 血沈                       | ND            | 0.825* (8)  |

1) 症例数 ( ) 2) \*: 相関係数の危険率  $p < 0.05$

3) ND: not done

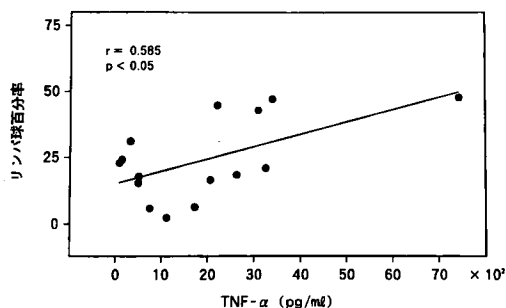


図4 サルコイドーシス患者肺胞マクロファージの P. acnes 刺激による TNF- $\alpha$  産生量と気管支肺胞洗浄液中リンパ球百分率との相関

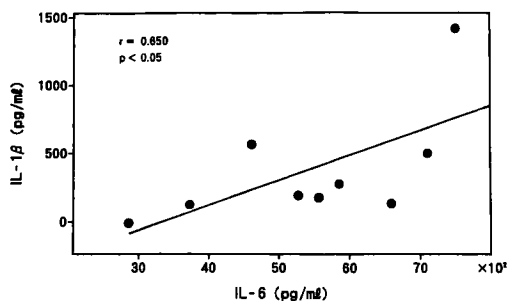


図5 サルコイドーシス患者肺胞マクロファージの P. acnes 刺激による IL-6 と IL-1 $\beta$  の産生量の関係

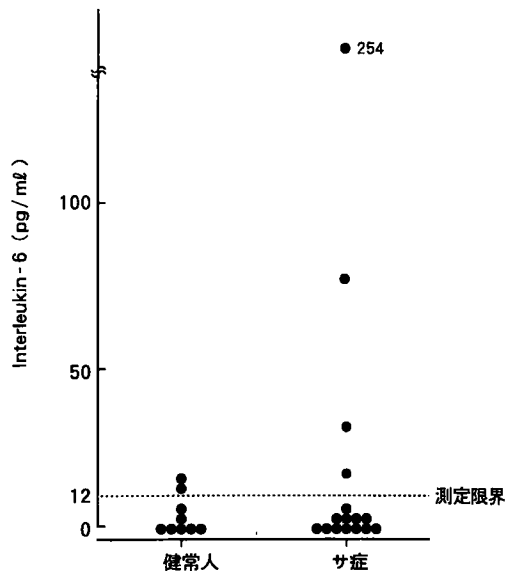


図6 サルコイドーシス患者血清中の IL-6 量

が認められた。しかし IL-6 産生量と ACE, リゾチームとの間には相関は認められなかった。

#### 5. 肺胞マクロファージの P. acnes 刺激による IL-6 と IL-1 $\beta$ の産生量の関係

IL-1 $\beta$  と IL-6 が同時に測定できたサ症 9 例について、P. acnes により刺激した場合の産生量を比較したところ、両者の間には相関係数 0.650 の有意の正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた (図 5)。

#### 6. サ症患者血清および気管支肺胞洗浄液中 IL-6 量

血清 IL-6 量は健康人では 9 例中 2 例 (22%) に、サ症では 16 例中 4 例 (25%) に測定された (図 6)。気管支肺胞洗浄液中 IL-6 量は健康人 15 例の全例に測定できなかったが、サ症 26 例では 2 例 (7.7%) に極く微量が測定された。しかしサ症における血清、気管支肺胞洗浄液中の IL-6 量の有意な増加は認められなかった。

### 考 察

サルコイドーシスの病理組織像は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が特徴的であるが、これらを構成している類上皮細胞および多核巨細胞は単球・マクロファージ由来といわれており<sup>3)</sup>、また肉芽腫周囲に浸潤してくる単核球もリンパ球および単球・マクロファージより成り立っている。さ

らにサ症の肺における初期病変は肺胞壁へのリンパ球の浸潤による alveolitis であり同部位には CD4陽性T細胞が著増しており<sup>2)</sup>, これらT細胞の増殖, 活性化に肺胞マクロファージが重要な役割を担っていると考えられる。マクロファージは食細胞として異物や老廃物の処理に当たるのみでなく, 生体内に侵入した未知の抗原を貪食・消化して, T細胞に抗原の提示を行うと同時にリンパ球増殖サイトカインの産生・放出を行い, 免疫反応の発現や調節に重要な役割を果たしている。またマクロファージ自身も種々のサイトカインの影響を受けて活性化・分化成熟する<sup>3)</sup>。そこでサ症の肺病変である alveolitis より類上皮細胞肉芽腫形成に至る過程での肺胞マクロファージの役割を検討するため, マクロファージによるサイトカイン産生能を測定した。

飛岡<sup>4)</sup>はサルコイドーシス患者肺胞マクロファージの IL-1 $\beta$  産生が亢進していることを報告しているが, 著者は更にマクロファージより産生される IL-6と TNF の2種のサイトカインの動態を解析するとともに, サ症病態に及ぼす影響について検討した。

IL-6は B 細胞分化因子として報告され<sup>5)</sup>, その後活性化 B 細胞に作用して抗体産生細胞への分化を誘導することが明らかにされている<sup>6)</sup>, さらに心房内粘液腫の粘液腫細胞の培養上清中<sup>7)</sup>や, 慢性関節リウマチ患者の関節液中に<sup>8)</sup> 高濃度の IL-6が認められている。これら両疾患とも高  $\gamma$ -グロブリン血症や各種自己抗体の出現が観察されることから, その発症や病態に IL-6が関与していることが考えられる。サ症においても高  $\gamma$ -グロブリン血症や自己抗体, 急性期反応の出現に IL-6の関与が考えられた。そこで血清および気管支肺胞洗浄液中の IL-6量を検討したが, 小数例のサ症において気管支肺胞洗浄液中に極く微量検出されたものの, 健常人では検出できなかった。しかしその量において両者間に差は認められなかった。この成績は Jones K. P.<sup>9)</sup> のサ症を含む間質性肺疾患患者および対照例の気管支肺胞洗浄液全てに IL-6を検出したとの成績と異なっており, 測定方法の違いによるものかもしれない。しかし本報告においてもサ症に特異的な所見は見られていない。血清中の

IL-6量も測定可能であったのは全対象例の約25%にすぎず, サ症と健常人との間には差は認められなかった。そこで肺胞マクロファージによる IL-6産生能を検討したところ, サ症では自然産生・放出の亢進が認められ, また LPS, *P. acnes* で刺激した場合のいずれにおいてもサ症で産生の亢進が認められた。

TNFはその抗腫瘍活性のみならず炎症性活性化物質としての働きが最近注目されてきている<sup>10)</sup>。サ症肺胞マクロファージの TNF- $\alpha$  産生は無刺激時には健常人と差はなかったが *P. acnes* 刺激, LPS 刺激では IL-6と同様に亢進がみられた。そして肺胞マクロファージにより産生され IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  の相互の関係を見てみると, *P. acnes* 刺激時には IL-1 $\beta$  産生と IL-6産生, IL-6産生と TNF- $\alpha$ 産生の間にはいずれも正の有意の相関関係が見られた。これらのサイトカインはマクロファージに自己増殖性に働き, 相互に活性化しあってサイトカインの産生を誘導することが知られており<sup>11)</sup>, 今回の結果もそれを支持するものがあった。即ちサ症病巣におけるサイトカインネットワークは何らかの原因物質の刺激を受け活性化されていることが窺われた。

マウスのリンパ節細胞, 胸腺細胞は ConA 刺激下に IL-6に反応して増殖が誘導される<sup>12)</sup> ことから, IL-6はT細胞の増殖分化にも関与することが報告されている。また IL-6によるT細胞の増殖反応は, セカンドシグナルとして IL-2を介するものと考えられる。今回の成績から IL-6産生は気管支肺胞洗浄液中リンパ球の増加と相関が認められたこと, 更に肺胞リンパ球の Interleukin-2 (IL-2) receptor の発現亢進及び recombinant IL-2への反応亢進が認められることから<sup>13)</sup> IL-6がIL-2を介してサ症の肺胞リンパ球増多に関与していることが窺われた。IL-6産生能は血沈と相関が認められたが, CRP との間に相関は認められず,  $\gamma$ -グロブリン値とも相関は認められなかった。この理由としては血中 IL-6量は極めて低濃度であったことから, 全身反応には至らなかった可能性が考えられる。皆川ら<sup>14)</sup> はサ症患者リンパ節抽出液中に高濃度の TNF- $\alpha$  を検出し, 一方では実験的肉芽腫において抗 TNF 抗体を投与すると肉芽腫が縮小すること<sup>15)</sup> から, 肉芽腫

の成熟、維持への TNF- $\alpha$  の関与を示唆している。また TNF- $\alpha$  はリンパ球増殖作用をも有することが明らかになっている<sup>16)</sup>。サ症においては TNF- $\alpha$  産生能亢進は気管支肺胞洗浄液中リンパ球の増加と相関しており、肺病巣における TNF- $\alpha$  の産生亢進がリンパ球の増多に関与していることが示唆された。

以上の如くサ症肺胞マクロファージによる IL-6 および TNF- $\alpha$  産生亢進は肺局所リンパ球の活性化、増殖を来し alveolitis を形成し、さらには肺胞マクロファージの分化、成熟を促進して類上皮細胞肉芽腫形成へと進展させる過程に重要な働きをしていることが示唆された。

これまでにサ症肺病巣におけるリンパ球やマクロファージの活性化の機序やサ症の病因究明のためのいくつかの試みがなされているが今までその機序についてはなお不明である。わが国では本間ら<sup>17)</sup>を中心とする班研究によりサ症病変部位より *P. acnes* が高頻度に分離されることが報告されている。その後、稲富<sup>18)</sup>らは蛍光酵素抗体法によりサ症リンパ節、肺生検標本中に *P. acnes* の存在を証明しており、また江尻<sup>19)</sup>、森<sup>13)</sup>はサ症肺リンパ球は *P. acnes* 刺激にて特異的リンパ球増殖反応の亢進を来し、IL-2 産生の亢進、IL-2 受容体発現の亢進を来すことを報告している。さらに江石<sup>20)</sup>はサ症の病変リンパ節を抗原としたサ症肉芽腫に特異的なモノクローナル抗体を作製し、本抗体が *P. acnes* 培養上清成分と特異的に反応することを認めており、サ症病態への *P. acnes* の関与を示唆している。勿論、*P. acnes* は従来より非特異的なマクロファージ刺激物質として、各種サイトカインの産生を亢進させることは知られている。サ症肺胞マクロファージの *P. acnes* 刺激による IL-6、TNF- $\alpha$  産生亢進は LPS 刺激によっても同様な亢進がみられたことから *P. acnes* に特異的な反応とはいえなかった。しかし健常人に比してより強く *P. acnes* に反応して多くの IL-6、TNF- $\alpha$  を産生することはサ症肺病巣におけるサイトカインネットワークにおいてリンパ球増殖を促進する因子の1つとして作用していることを示唆している。

サ症肺においてはT細胞は何らかの原因物質の

刺激を受けて IL-2 産生や IL-2 receptor 発現の亢進を来し、IL-2 依存性に増殖し、T-cell alveolitis に至ると考えられている<sup>3)</sup>。このようなサイトカインネットワークにおいて肺胞マクロファージは *P. acnes* 刺激を受けて IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  を多量に産生することにより、T細胞活性化、増殖をより促進し、T-cell alveolitis を進行させ、更に一方ではマクロファージ自身の分化、成熟を促進して類上皮細胞肉芽腫の形成維持に働いていくと考えられた。

## 結 論

サルコイドーシス患者肺胞マクロファージの IL-6 および TNF- $\alpha$  産生能を検討した。

1) サ症肺胞マクロファージは IL-6 の自然産生が亢進し、*P. acnes* および LPS 刺激にても健常人に比して産生亢進が認められた。

2) サ症肺胞マクロファージは *P. acnes* および LPS 刺激にて TNF- $\alpha$  産生亢進を来した。

3) サ症肺胞マクロファージの TNF- $\alpha$  産生と IL-6 産生の間には正の有意の相関が認められた。

4) サ症肺胞マクロファージの TNF- $\alpha$  および IL-6 産生と気管支肺胞洗浄液中リンパ球増多との間に正の有意の相関が認められた。

以上より IL-6、TNF- $\alpha$  の産生亢進はサ症肺胞マクロファージの活性化状態を示すものと考えられ、これらのサイトカインがT細胞の増殖、T-cell alveolitis の形成、さらには肉芽腫への進展、維持に関与していることが窺われた。

稿を終えるに臨み御指導ならびに御校閲頂きました恩師木村郁郎教授に謝意を捧げますと共に、研究に際して御指導頂きました片岡幹男講師、医療技術短期大学部 中田安成教授に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第12回日本サルコイドーシス学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) Rosen Y, Athanassiades T, Moon S and Lyons HA : Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis : Relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest* (1978) **74**, 122—125.
- 2) Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, Gadek JE, Fulmer JD and Line BR : Pulmonary sarcoidosis : A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* (1981) **94**, 73—94.
- 3) Thomas PD and Hunninghake GW : State of art : Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* (1987) **135**, 747—760.
- 4) 飛岡 徹 : サルコイドーシスにおける肺胞マクロファージの Interleukin-1 産生に関する研究. *岡山医誌* (1993) **105**, 465—473.
- 5) Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH and Kishimoto T : Purification to homogeneity and characterization of human B cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Natl Acad Sci USA* (1985) **82**, 5490—5494.
- 6) Muraguchi A, Kishimoto T, Miki Y, Kuritani T, Kaieda T, Yoshizaki K and Yamamura Y : T cell-replacing factor-(TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF. *J Immunol* (1981) **127**, 412—416.
- 7) Hirano T, Taga T, Yasukawa K, Nakajima K, Nakano N, Takatsuki F, Shimizu M, Murashima A, Tsunasawa S, Sakiyama F and Kishimoto T : Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proc Natl Acad Sci USA* (1987) **84**, 228—231.
- 8) Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaki N, Buchan G, Tang B, Sato K, Shimizu M, Maini R, Feldmann M and Kishimoto T : Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* (1988) **18**, 1797—1801.
- 9) Jones KP, Reynolds SP, Capper SJ, Kalinka S, Edwards JH and Davies BH : Measurement of interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid by radioimmunoassay : Differences between patients with interstitial lung disease and control subjects. *Clin Exp Immunol* (1991) **83**, 30—34.
- 10) 小長谷昌功 : TNF とサイトカインネットワーク. *医学のあゆみ* (1990) **152**, 584—588.
- 11) Rieckmann P, D'Alessandro F, Nordan RP, Fauci AS and Kehr JH : IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  : Autocrine and paracrine cytokines involved in B cell function. *J Immunol* (1991) **146**, 3462—3468.
- 12) Garman RD, Jacobs KA, Clark SC and Raulet DH : B-cell-stimulatory factor 2 ( $\beta_2$  interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (1987) **84**, 7629—7633.
- 13) 森 由弘, 中田安成, 片岡幹男, 江尻東伍, 飛岡 徹, 前田 剛, 細谷茂衛, 大槌泰亮, 木村郁郎 : サルコイドーシス肺胞リンパ球の *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) Asano M, Minagawa T, Ohmichi M and Hiraga Y : Detection of endogenous cytokines in sera or in lymph nodes obtained from patients with sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* (1991) **84**, 92—96.
- 15) Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF and Vassalli P : The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* (1989) **56**, 731—740.

- 16) 豊島 聡：免疫応答とTNF. *Medical Immunol* (1990) **19**, 692—696.
- 17) 本間日臣：サルコイドーシスの発症機構に関する研究 — 感染論的立場からの基礎的研究；難病の発症機構，豊倉康夫編，東京大学出版会，東京（1981）pp245—304.
- 18) 稲富恵子：サルコイドーシス患者生検組織内プロピオニバクテリウム，アクネスの検出. *日本サルコイドーシス学会誌* (1988) **8**, 22—24.
- 19) 江尻東伍：サルコイドーシス肺病態への *Propionibacterium acnes* の関与に関する研究. 第1編 サルコイドーシス肺胞リンパ球の活性化について. *岡山医誌* (1988) **100**, 803—810.
- 20) 江石義信：肉芽腫内起因物質；最近のサルコイドーシス，日本サルコイドーシス学会編，現代医療社，東京（1993）pp240—241.

**Studies on cytokines produced by alveolar macrophages  
in the patients with sarcoidosis**

**Katsuhiko SHIOMI**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

The role of cytokines produced from alveolar macrophages (AMs) in the compartmentalized T-cell activation in pulmonary sarcoidosis is poorly understood. Herein, we demonstrate the production of Interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) by alveolar macrophages from 36 patients with sarcoidosis and 26 normal subjects. Non-stimulated AMs from sarcoidosis patients spontaneously produced IL-6, as well as TNF- $\alpha$ . The spontaneous production of IL-6 was significantly increased in the patients with sarcoidosis than in the normal subjects, but not that of TNF- $\alpha$ . Furthermore, the amount of TNF- $\alpha$  and IL-6 produced from AMs stimulated by *Propionibacterium acnes* (P. acnes) or lipopolysaccharide was significantly increased in patients with sarcoidosis compared to the normal subjects. TNF- $\alpha$  production from AMs stimulated by P. acnes closely correlated to the IL-6 production from AMs stimulated by P. acnes. Moreover, the amounts of TNF- $\alpha$  as well as IL-6 produced from AMs stimulated by P. acnes correlated to the proportion of lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid.

These findings suggest that AMs are activated in sarcoidosis and that these cells produce IL-6 and TNF- $\alpha$ , which are responsible for T-cell activation.