

## &lt;特集「サルコイドーシス 診断と治療Update」&gt;

## サルコイドーシスの眼病変

永 田 健 児\*

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

## Ocular Lesions in Sarcoidosis

Kenji Nagata

Department of Ophthalmology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

## 抄 録

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める多臓器疾患である。眼は肺に次いで2番目に病変の発生率が高い臓器とされ、眼病変で最も多いのはぶどう膜炎である。日本におけるぶどう膜炎の原因疾患の中では、サルコイドーシスが最多である。サルコイドーシスの原因は不明とされるが、遺伝的因子を背景とし病因抗原としてのアクネ菌や環境因子などの影響により、発症すると考えられている。サルコイドーシスぶどう膜炎において、網膜の肉芽腫内にアクネ菌が検出されており、アクネ菌はぶどう膜炎にも関与する。サルコイドーシスにおけるぶどう膜炎の特徴は、豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節、隅角結節、 TENT 状周辺虹彩前癒着、雪玉状硝子体混濁、網膜血管周囲炎、網膜血管周囲結節、蠟様網脈絡膜滲出斑、光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣、視神経乳頭肉芽腫などである。前房炎症や硝子体混濁、黄斑浮腫などにより視力低下をきたす。治療は眼炎症の部位によって、副腎皮質ステロイドの点眼、テノン嚢下注射、硝子体注射、全身投与を行う。また、日本では免疫抑制剤のシクロスポリンと生物学的製剤のアダリムマブが治療抵抗性のぶどう膜炎に適応である。

キーワード：サルコイドーシス、ぶどう膜炎、アクネ菌、副腎皮質ステロイド。

## Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disorder characterized by the presence of noncaseating granulomas in the involved organs. Among the organs involved in sarcoidosis, the eye is the second most frequently affected organ after the lung. Uveitis is the most common ocular lesion. Sarcoidosis is the most frequent cause of uveitis in Japan. The etiology of sarcoidosis is still obscure; however, sarcoidosis is thought to be triggered by either infectious agents such as *Cutibacterium acnes* or exposure to environmental substances in patients with various genetic factors. *C. acnes* was detected within the retinal granulomas in patients with ocular sarcoidosis. This findings indicated that *C. acnes* may be associated with sarcoid uveitis. The char-

令和5年3月12日受付 令和5年3月13日受理

\*連絡先 永田健児 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

kenji68@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.04.231

acteristics of sarcoid uveitis include mutton-fat keratic precipitates, iris nodules, trabecular meshwork nodules, tent-shaped peripheral anterior synechiae, snowball-like vitreous opacities, nodular and/or segmental periphlebitis, and optic disc granuloma. These ocular findings suggest granulomatous signs. Anterior chamber cells, vitreous opacity, and macular edema cause vision loss. In the management of sarcoid uveitis, topical corticosteroid, subtenon injection or intravitreal injection of triamcinolone acetonide, and systemic corticosteroid are used depending on the site of inflammation. In Japan, cyclosporine, an immunosuppressant, and adalimumab, a biologic, are approved for refractory noninfectious uveitis.

**Key Words:** Sarcoidosis, Uveitis, *Cutibacterium acnes*, Corticosteroid.

## はじめに

サルコイドーシスは組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする多臓器疾患である。その好発臓器は肺，眼，リンパ節，皮膚であり，その他心臓や肝臓，腎臓，神経，筋肉，唾液腺など多くの臓器に発症する。これらのうち，眼は肺に次いで2番目に病変の発生率が高い臓器とされ<sup>1)</sup>，眼病変で最も多いのはぶどう膜炎である<sup>2)3)</sup>。眼病変の好発年齢は20-30歳台と50-60歳台の二峰性で，後者は女性が多い<sup>4)6)</sup>。サルコイドーシス患者のうち30-60%でぶどう膜炎を発症すると報告されている<sup>1)7)9)</sup>。ぶどう膜炎を発症した場合は他臓器と比べても生活にかかわる自覚症状が出やすく，眼症状を契機に受診することも多い。そのため，眼症状からサルコイドーシスを疑った場合は全身検査を行うことで，他臓器に病変が確認されることも珍しくない。心サルコイドーシスでみられる致死的な不整脈を来すこともあるため，全身検索を行うことは重要であり，サルコイドーシスの診療における眼科医の果たす役割は大きい。

## ぶどう膜炎

ぶどう膜炎は虹彩，毛様体，脈絡膜からなるぶどう膜やこれらに隣接する網膜や硝子体などに炎症を生じる疾患である。ぶどう膜炎は種々の原因疾患により引き起こされ，サルコイドーシスをはじめとする非感染性の全身疾患から，細菌やウイルスなどの感染性のものまで様々である。本邦においては，サルコイドーシスがぶどう膜炎の原因疾患として最も多く，大学病院

を中心とした2009年および2016年の全国調査の結果ではともにぶどう膜炎のうち10.6%がサルコイドーシスであり，第2位がVogt-小柳-原田病である<sup>10)11)</sup>。

ぶどう膜炎は炎症の起こる部位として虹彩や毛様体を中心とした前部ぶどう膜炎，毛様体扁平部や周辺部網膜を中心とした中間部ぶどう膜炎，網膜や脈絡膜に生じる後部ぶどう膜炎，そしてこれらすべてに炎症の生じる汎ぶどう膜炎に分けられる。サルコイドーシスによるぶどう膜炎ではこれらのうちいずれも見られ頻度は人種により異なるが，日本人では汎ぶどう膜炎が多い。

## サルコイドーシスによる ぶどう膜炎の特徴

サルコイドーシスによるぶどう膜炎は肉芽腫性ぶどう膜炎であり，眼内の様々な部位に肉芽腫形成を示唆する塊状の病巣を認める。前眼部では豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節が認められる(図1)。虹彩結節のうち虹彩実質に生じるものをBusacca結節，瞳孔縁に生じるものをKoeppe結節という。隅角には隅角結節やテント状周辺虹彩前癒着がみられる。隅角に結節が生じるとこれにより周辺部の虹彩が部分的に角膜側に引き上げられる形で癒着を残す(図2)。これがテント状周辺虹彩前癒着であり，肉芽腫形成のあったことが推察できる所見である。硝子体には，雪玉状や数珠状などの塊状硝子体混濁がみられる。眼底では，網膜血管周囲炎や網膜血管周囲結節，蠟様網脈絡膜滲出斑が特徴的な眼所見である(図3)。また，網膜光凝固の既往

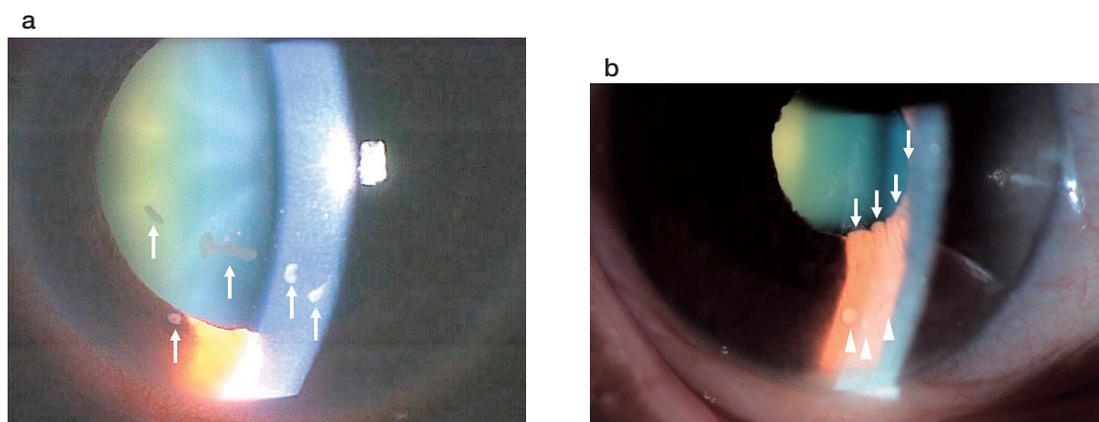


図1 サルコイドーシスの前眼部所見

- a. 豚脂様角膜後面沈着物（矢印）を認める。  
b. 虹彩上に Busacca 結節（矢頭），瞳孔縁に Koeppe 結節（矢印）を認める。

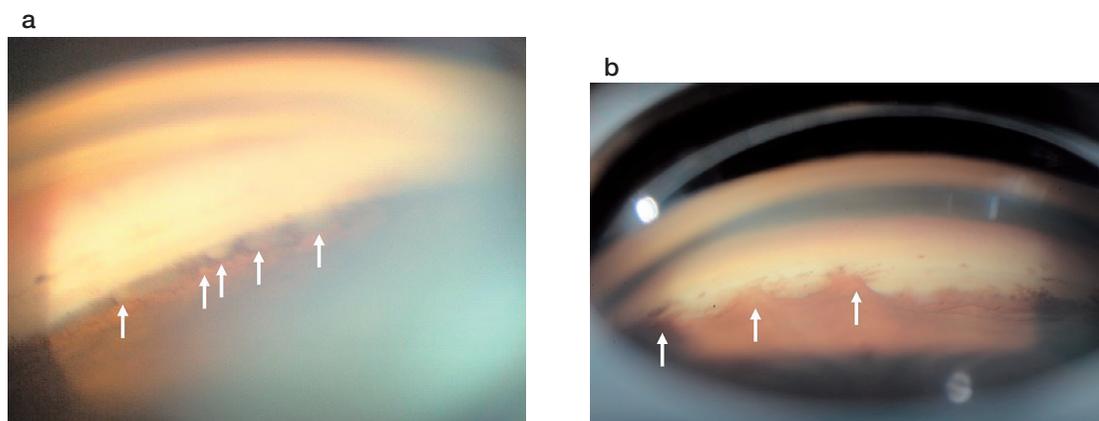


図2 サルコイドーシスの隅角所見

- a. 隅角に多数の結節（矢印）を認める。  
b. テント状周辺虹彩前癒着（矢印）を認める。虹彩が角膜側にテント状に引き上げられている。

がないにもかかわらず，光凝固斑のような網脈絡膜萎縮病巣がみられることがあり，これは網脈絡膜滲出斑のあった部位の炎症が消失するとともに萎縮したものであるため，この部分にも肉芽腫形成が生じていたことが推測できる特徴所見の1つである。中には，視神経乳頭肉芽腫，脈絡膜肉芽腫がみられる症例もあるが，頻度は低い。これらの眼所見はサルコイドーシスの眼病変を強く示唆する臨床所見として診断基準にも採用されている。フルオレセイン蛍光眼底造

影検査も有用で，網膜静脈に分節状の過蛍光を認めることが特徴である（図4）。

サルコイドーシスによるぶどう膜炎による症状は，霧視や飛蚊症，充血，眼痛，羞明，視力低下などがあげられる。これらの症状は前房炎症や硝子体混濁により引き起こされるほか，眼内炎症による黄斑浮腫も視力低下の原因としてしばしば認められる（図5）。また，炎症性に眼圧上昇することもあり，続発緑内障を来すこともある。一見落ち着いたぶどう膜炎であっても，

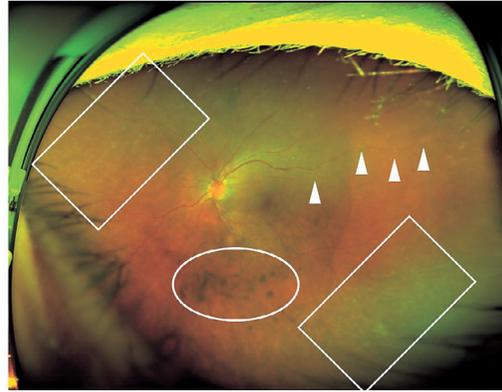


図3 サルコイドーシスの眼底所見

硝子体中には雪玉状硝子体混濁を認める（丸で囲んだ範囲）。また，網膜血管周囲炎や網膜血管周囲結節を分節状に認める（矢印），さらに蠟様の網膜滲出斑を認める（四角で囲んだ範囲）。

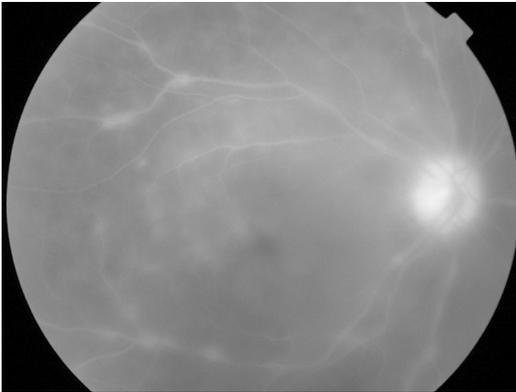


図4 サルコイドーシスの蛍光眼底造影検査  
フルオレセイン蛍光眼底造影検査像。静脈に  
分節状の過蛍光を認める。

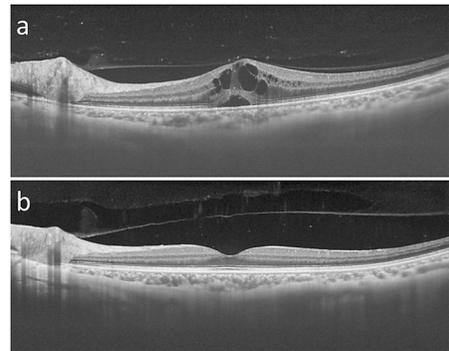


図5 黄斑浮腫の治療前後

黄斑浮腫の症例のOCT画像。a. 黄斑部に浮腫を  
認める。b. トリアムシノロンアセトニドテノン  
嚢下注射後，黄斑浮腫は改善した。

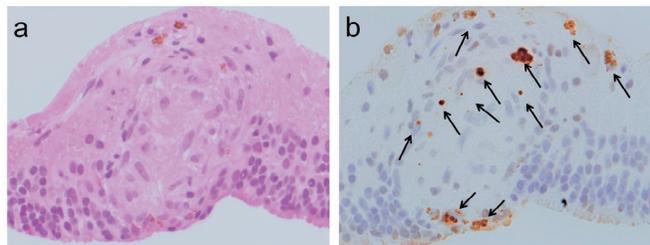


図6 眼サルコイドーシスにおけるPAB抗体を用いた*Cutibacterium acnes*の検討 (Nagata K. *Sci Rep.* 2017.より)

a. 網膜のHE染色。網膜内に肉芽腫を認める。

b. 網膜のPAB抗体による免疫組織化学的検討。肉芽腫内を中心にPAB陽性の円形体を認める。

眼圧上昇を認めることがあるため注意が必要で、定期的な経過観察を継続することが重要である。

### サルコイドーシスの病因

サルコイドーシスの原因は不明とされ、まだ十分に解明されていないが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原や環境因子などの影響によりTh1型細胞性免疫反応が起こり、全身諸臓器に肉芽腫が形成されると考えられている。病因には遺伝的因子も影響すると考えられ、HLA-DRB1のほか<sup>12,16)</sup>、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies; GWAS) でNOTCH4やCCL24、インターロイキン23受容体と関連する遺伝子座などが疾患感受性に影響する可能性が報告されている<sup>17,18)</sup>。また病因抗原としては、欧米ではマイコバクテリウム属、本邦においてはプロピオニバクテリウム属 (現在はキューティバクテリウム属) が関与することが報告されてきた<sup>19,24)</sup>。

### サルコイドーシスとアクネ菌

本邦においてはサルコイドーシスの病因抗原としてキューティバクテリウム属の関与が考えられてきたが、その理由は様々な手法でサルコイドーシスの病変部位化からキューティバクテリウム属の中でも特に*Cutibacterium acnes*が検出されてきたからである。*C. acnes*は以前は*Propionibacterium acnes*と言われていたが、近年ゲノム解析の結果からキューティバクテリウム属に再分類され、*C. acnes*と称されるようになった<sup>25)</sup>。*C. acnes*の検出は1970年代から1980年代にサルコイドーシスの病変部から*C. acnes*が分離培養されたことに始まる<sup>26,27)</sup>。サルコイドーシス患者のリンパ節では78%で*C. acnes*が培養で検出されたのに対し、他の疾患群では21%でしか検出されなかったことが報告されている<sup>27)</sup>。また、1990年代後半から2000年代前半にはPCRを用いた方法でも、コントロール群と比較してサルコイドーシス患者のリンパ節で*C. acnes*や*C. glanulosum*の検出が有意に多いことが報告されている<sup>28)</sup>。さらに、日本人のみならずイタリア、ドイツ、イギリスといったヨー

ロッパ人の検体でも検討されており、同様に*C. acnes*や*C. glanulosum*の検出が報告された<sup>29)</sup>。近年では、アクネ菌の細胞膜結合性の糖脂質抗原であるリポタイコ酸を特異的に認識するPAB抗体が開発され、免疫組織化学的な検討においてサルコイドーシス患者の肺やリンパ節に*C. acnes*が存在することが報告された<sup>30)</sup>。この検討では、手術的に採取された肺では74%で、経気管支肺生検で採取された組織では48%、リンパ節では88%において*C. acnes*が検出されている。そして*C. acnes*の局在は肉芽腫内に主に認められ、成熟した肉芽腫よりは未成熟な肉芽腫内に多いことも報告されている。一方で、マウスにおける検討では*C. acnes*を用いた免疫により肉芽腫性の炎症が生じることも報告されている<sup>31)</sup>。

眼組織についてもキューティバクテリウム属の存在が確認されている。サルコイドーシス患者の硝子体手術の際に採取した硝子体液の中にも*C. acnes*や*C. glanulosum*の検出されたことが報告されている<sup>32)</sup>。また、我々は手術で採取した網膜でPAB抗体を用いた検討を行い、サルコイドーシス群の82%の症例において*C. acnes*が検出され、一方でコントロール群では1例も検出されなかったことを報告した<sup>33)</sup> (図6)。手術で採取した網膜前膜でも同様の手法でサルコイドーシス群の40%で*C. acnes*が検出されたことが報告されている<sup>34)</sup>。肺やリンパ節では*C. acnes*が常在菌の一種でもあることから、どの手法であっても一定の割合でコントロール群からも検出されるが、通常無菌と考えられる眼内組織で検出され、コントロール群で全く検出されなかったことの意義は大きい。

以上のようなことから、*C. acnes*がサルコイドーシスの病因に関与すると考えられるようになってきた。さらに眼でもその存在が確認され、心臓などの臓器でも同様に検出されていることから、サルコイドーシスでは肉芽腫形成が多臓器に生じる病態にも関与することが示唆される<sup>35)</sup>。網膜においては、*C. acnes*の存在部位は網膜血管が栄養する網膜内層が主となっており、血行性に眼組織に移行することでぶどう膜炎の発症に至ると考えられる<sup>33)</sup>。

## 診 断

表に示すサルコイドーシスを強く示唆する6項目の眼所見のうち2項目以上を認める場合には、ぶどう膜炎の原因としてサルコイドーシスを強く疑うことになる。これらの眼所見が認められた場合、全身検査を行い、生検が可能な病変があれば生検を行う。組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められれば組織診断群となる。組織診断で確定できない場合でも臨床診断群で確定する場合もある。眼病変のほか、呼吸器または心臓に病変があり、以下の特徴的検査所見5項目中2項目以上が認められ、他の原因疾患が除外される場合、臨床診断群となる。特徴的検査所見は、①両側肺門縦隔リンパ節腫脹、②血清アンジオテンシン変換酵素活性高値または血清リゾチーム値高値、③血清可溶性インターロイキン-2受容体 (sIL2R) 高値、④<sup>67</sup>Ga シンチグラフィまたは<sup>18</sup>F-FDG/PETにおける著明な集積所見、⑤気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇またはCD4/CD8比の上昇、の5項目である。眼科で検査が行いやすいのは①②③であるが、これらのうち眼サルコイドーシス患者においてはsIL2Rが最も感度が高いことが報告されている<sup>36)</sup>。また、ぶどう膜炎においては、硝子体液のフローサイトメトリー解析でも気管支肺胞洗浄液と同様にCD4/CD8比が高値となることを我々は報告しており、硝子体手術を行う際は解析を行うことも診断の参考となる<sup>37)</sup>。

眼サルコイドーシスの国際診断基準として2009年に International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) から International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosisが提案され<sup>38)</sup>、2019年に改訂版が報告された<sup>39)</sup>。眼所見

と全身検査所見の組み合わせで Definite Ocular Sarcoidosis (OS), Presumed OS, Probable OS に分類されている。この基準では眼所見は日本の基準である表の6項目に両眼性であることを加えた7項目が含まれている。

## 眼サルコイドーシスの治療

サルコイドーシスによるぶどう膜炎に対する治療は副腎皮質ステロイドが中心となるが、その投与方法は点眼、局所注射、全身投与がある。ぶどう膜炎の部位により、これらを使い分けることになる。局所投与には結膜下注射、テノン嚢下注射、硝子体注射があり、これらも炎症の部位によって使い分けている。

眼サルコイドーシスのマネジメントにおける推奨治療についてIWOSから報告され、ぶどう膜炎の部位別分類ごとに推奨される治療が示されている<sup>40)</sup>。以下にその内容を簡略に記載する。

### 1. 前部ぶどう膜炎の治療

前部ぶどう膜炎では前房内細胞、新たな角膜後面沈着物、虹彩結節、隅角結節、新たな虹彩後癒着、眼圧上昇が治療の適応であり、第一選択の治療法は副腎皮質ステロイド点眼である。炎症の程度に応じて点眼回数を調整する。第二選択の治療法としてはデキサメタゾン結膜下注射やトリウムシノロンアセトニド (TA) のテノン嚢下注射、副腎皮質ステロイド全身投与があげられる。また、虹彩後癒着に対して散瞳薬を適宜使用する。

### 2. 中間部ぶどう膜炎の治療

中間部ぶどう膜炎の治療は硝子体混濁や黄斑浮腫が対象となる。第一選択の治療は片眼性、

表 サルコイドーシスを強く示唆する眼病変

(1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
(2) 隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
(3) 塊状硝子体混濁 (雪玉状、数珠状)
(4) 網膜血管周囲炎 (主に静脈) および血管周囲結節
(5) 多発する蠟様網脈絡膜滲出斑または光凝固様の網脈絡膜萎縮病巣
(6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

両眼性ともに、TAテノン嚢下注射やTA硝子体注射といった局所治療と副腎皮質ステロイドの全身投与である。また日本では保険適用はないが、欧米ではステロイドインプラントも使用されている。第二選択としては、第一選択の治療に加えて、ステロイド投与量を減らすため、免疫抑制剤の併用も考慮する。

### 3. 後部ぶどう膜炎の治療

後部ぶどう膜炎の治療対象となるのは、黄斑浮腫、視神経乳頭肉芽腫、網膜血管周囲炎、網脈絡膜病巣、脈絡膜結節などである(図5)。第一選択の治療は副腎皮質ステロイド全身投与あるいはTAテノン嚢下注射やTA硝子体注射などの局所治療のみ、あるいは免疫抑制剤の併用を行う。第二選択の治療としては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤のほか生物学的製剤の使用を考慮する。汎ぶどう膜炎の治療は後部ぶどう膜炎と同様である。

### 4. 全身投与薬について

副腎皮質ステロイドの初期投与量は0.5-1.0 mg/kg/日で、最高投与量を80mg/日とする。初期量は2-4週間行い漸減する。平均投与期間は3-6か月程度である。免疫抑制剤はメトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンが挙げられているが、日本でぶどう膜炎に対し保険適用であるのはシクロスポリンのみである。世界的にはぶどう膜炎の治療薬としてメトトレキサートの使用は多く、場合によっては日本でも使用されているの

が現状である。生物学的製剤については現在日本においてはTNF (Tumor necrosis factor) 阻害薬であるアダリムマブが既存治療に抵抗性の難治性非感染性ぶどう膜炎に対して保険適用で、使用可能である。

以上のように、ぶどう膜炎の消炎を目的とした治療は行いが、網膜前膜の発症で黄斑浮腫が改善しにくい場合や、治療抵抗性の硝子体混濁などは硝子体手術が有効である。硝子体混濁や網膜前膜の除去に加え、眼内に滞留した炎症性サイトカインも一旦除去されることで黄斑浮腫の改善が期待できる場合がある<sup>4)</sup>。また、続発性緑内障はぶどう膜炎の炎症性のものと、副腎皮質ステロイド使用に伴うステロイド緑内障があり、眼圧下降薬やステロイド投与の調整で眼圧下降が得られない場合は緑内障手術が必要となることもある。

## おわりに

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であるとされてきたが、その発症に*C. acnes*が関与し、肉芽腫形成に至ることが分かってきた。眼所見では肉芽腫形成を示唆する塊状の病巣が多く、病理像や病態を意識して観察することで診断の助けとなる。治療はステロイドを中心に行うが、難治な症例も存在し、免疫抑制剤や生物学製剤の検討のほか、今後病因抗原などへの対応を含めた治療の検討が必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol*, 86: 648-55, 1978.
- 2) Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, Hodgson L, Brennan J, Stawell RJ, Lim LL. Sarcoidosis-related Uveitis: Clinical Presentation, Disease Course, and Rates of Systemic Disease Progression After Uveitis Diagnosis. *Am J Ophthalmol*, 198: 30-6, 2019.
- 3) Ungrasert P, Tooley AA, Crowson CS, Matteson EL, Smith WM. Clinical Characteristics of Ocular Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. *Ocul Immunol Inflamm*, 27: 389-95, 2019.
- 4) Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Seve P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev*, 13: 840-9, 2014.
- 5) Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol*, 72: 287-96, 1989.

- 6) Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Bando M. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Respir Med*, 109: 272-8, 2015.
- 7) Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K. Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*, 36: 452-7, 1992.
- 8) Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*, 102: 297-301, 1986.
- 9) Crick RP, Hoyle C, Smellie H. The Eyes in Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 45: 461-81, 1961.
- 10) Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 56: 432-5, 2012.
- 11) Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, Okada AA, Ohguro N, Goto H, Group JUSW. Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol*, 65: 184-90, 2021.
- 12) Ishihara M, Ishida T, Inoko H, Ando H, Naruse T, Nose Y, Ohno S. HLA serological and class II genotyping in sarcoidosis patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 40: 86-94, 1996.
- 13) Foley PJ, McGrath DS, Puscinska E, Petrek M, Kolek V, Drabek J, Lympny PA, Pantelidis P, Welsh KI, Zielinski J, du Bois RM. Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 25: 272-7, 2001.
- 14) Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, Pandey JP, Newman LS, Magira E, Beznik-Cizman B, Monos D, Group A. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*, 73: 720-35, 2003.
- 15) Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, Sheffer R, Chen KM, Major M, Chase GA, Iannuzzi MC. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med*, 167: 444-9, 2003.
- 16) Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 7109-15, 2012.
- 17) Adrianto I, Lin CP, Hale JJ, Levin AM, Datta I, Parker R, Adler A, Kelly JA, Kaufman KM, Lessard CJ, Moser KL, Kimberly RP, Harley JB, Iannuzzi MC, Rybicki BA, Montgomery CG. Genome-wide association study of African and European Americans implicates multiple shared and ethnic specific loci in sarcoidosis susceptibility. *PLoS One*, 7: e43907, 2012.
- 18) Meguro A, Ishihara M, Petrek M, Yamamoto K, Takeuchi M, Mrazek F, Kolek V, Benicka A, Yamane T, Shibuya E, Yoshino A, Isomoto A, Ota M, Yatsu K, Shijubo N, Nagai S, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Namba K, Kaburaki T, Takase H, Morimoto SI, Hori J, Kono K, Goto H, Suda T, Ikushima S, Ando Y, Takenaka S, Takeuchi M, Yuasa T, Sugisaki K, Ohguro N, Hiraoka M, Kitaichi N, Sugiyama Y, Horita N, Asukata Y, Kawagoe T, Kimura I, Ishido M, Inoko H, Mochizuki M, Ohno S, Bahram S, Remmers EF, Kastner DL, Mizuki N. Genetic control of CCL24, POR, and IL23R contributes to the pathogenesis of sarcoidosis. *Commun Biol*, 3: 465, 2020.
- 19) Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 30: 508-16, 2007.
- 20) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, Teirstein AS, Zhang Y, Cotter RJ, Moller DR. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*, 201: 755-67, 2005.
- 21) Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, Willett MH, Wiken M, Yung RC, West EE, McDyer JF, Zhang Y, Eklund A, Grunewald J, Moller DR. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol*, 181: 8784-96, 2008.
- 22) Hanngren A, Odham G, Eklund A, Hoffner S, Stjernberg N, Westerdahl G. Tuberculostearic acid in lymph nodes from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis*, 4: 101-4, 1987.
- 23) Dubaniewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Sternau A, Zwolska Z, Izicka-Swieszewska E, Augustynowicz-Kopec E, Skokowski J, Singh M, Zimnoch L. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Microbiol*, 44: 3448-51, 2006.
- 24) Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, Abraham S, Shepherd BE, Jenkins CA, Culver DA, Caprioli RM, Drake WP. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J Clin*

- Immunol, 32: 1129-40, 2012.
- 25) Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 66: 4422-32, 2016.
- 26) Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, Homma H, Washizaki M, Okano H. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med*, 48: 251-5, 1978.
- 27) Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*, 256: 541-7, 1984.
- 28) Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*, 354: 120-3, 1999.
- 29) Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, Takizawa T, Koike M, Kudoh S, Costabel U, Guzman J, Rizzato G, Gambacorta M, du Bois R, Nicholson AG, Sharma OP, Ando M. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*, 40: 198-204, 2002.
- 30) Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y, Iida T, Ishige I, Minami J, Yamada T, Kawachi H, Costabel U, Eishi Y. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol*, 25: 1284-97, 2012.
- 31) McCaskill JG, Chason KD, Hua X, Neuringer IP, Ghio AJ, Funkhouser WK, Tilley SL. Pulmonary immune responses to *Propionibacterium acnes* in C57BL/6 and BALB/c mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 35: 347-56, 2006.
- 32) Yasuhara T, Tada R, Nakano Y, Tei M, Mochida C, Kamei M, Kinoshita S. The presence of *Propionibacterium* spp. in the vitreous fluid of uveitis patients with sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Scand*, 83: 364-9, 2005.
- 33) Nagata K, Eishi Y, Uchida K, Yoneda K, Hatanaka H, Yasuhara T, Nagata M, Sotozono C, Kinoshita S. Immunohistochemical Detection of *Propionibacterium acnes* in the Retinal Granulomas in Patients with Ocular Sarcoidosis. *Sci Rep*, 7: 15226, 2017.
- 34) Goto H, Usui Y, Umazume A, Uchida K, Eishi Y. *Propionibacterium acnes* as a possible pathogen of granuloma in patients with ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 101: 1510-3, 2017.
- 35) Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, Omote K, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Hatanaka KC, Matsuno Y, Yamada S, Asakawa K, Fukasawa Y, Nagai T, Anzai T, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Hirota M, Orii M, Akasaka T, Uto K, Shingu Y, Matsui Y, Morimoto SI, Tsutsui H, Eishi Y. Immunohistochemical identification of *Propionibacterium acnes* in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. *PLoS One*, 12: e0179980, 2017.
- 36) Gundlach E, Hoffmann MM, Prasse A, Heinzelmann S, Ness T. Interleukin-2 Receptor and Angiotensin-Converting Enzyme as Markers for Ocular Sarcoidosis. *PLoS One*, 11: e0147258, 2016.
- 37) Kojima K, Maruyama K, Inaba T, Nagata K, Yasuhara T, Yoneda K, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. *Ophthalmology*, 119: 2386-92, 2012.
- 38) Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M, members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*, 17: 160-9, 2009.
- 39) Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA, International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 103: 1418-22, 2019.
- 40) Takase H, Acharya NR, Babu K, Bodaghi B, Khairallah M, McCluskey PJ, Tesavibul N, Thorne JE, Tugal-Tutkun I, Yamamoto JH, Rao NA, Smith JR, Mochizuki M. Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*, 105: 1515-9, 2021.
- 41) Nagata K, Maruyama K, Uno K, Shinomiya K, Yoneda K, Hamuro J, Sugita S, Yoshimura T, Sonoda KH, Mochizuki M, Kinoshita S. Simultaneous analysis of multiple cytokines in the vitreous of patients with sarcoid uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 3827-33, 2012.

## 著者プロフィール



## 永田 健児 Kenji Nagata

所属・職：京都府立医科大学眼科学教室・病院助教

略 歴：2004年：京都府立医科大学卒業

2006年：京都府立医科大学附属病院眼科専攻医

2007年：京都府立与謝の海病院眼科、京都府立医科大学併任助教

2009年：京都府立医科大学大学院

2013年：京都府立医科大学 病院助教

2016年：京都府立医科大学 助教

2018年：京都府立医科大学 病院助教

専門分野：眼科（網膜硝子体・ぶどう膜炎）

- 主な業績：1. Nagata K, Maruyama K, Uno K, Shinomiya K, Yoneda K, Hamuro J, Sugita S, Yoshimura T, Sonoda KH, Mochizuki M, Kinoshita S. Simultaneous analysis of multiple cytokines in the vitreous of patients with sarcoid uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **53**(7): 3827-33, 2012.
2. Kojima K, Maruyama K, Inaba T, Nagata K, Yasuhara T, Yoneda K, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. *Ophthalmology.* **119**(11): 2386-92, 2012.
3. Sugita S, Ogawa M, Shimizu N, Morio T, Ohguro N, Nakai K, Maruyama K, Nagata K, Takeda A, Usui Y, Sonoda KH, Takeuchi M, Mochizuki M. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. *Ophthalmology.* **120**(9): 1761-8, 2013.
4. Nagata K, Maruyama K, Sugita S, Fukuchi U, Terada Y, Ishizuka A, Nakazawa T, Mochizuki M, Kinoshita S. Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions. *Ocul Immunol Inflamm.* **22**(4): 257-62, 2014.
5. Kitazawa K, Koizumi N, Nagata K, Inatomi T, Sasaki H, Sotozono C. Safety of Anterior Chamber Paracentesis using a 30-gauge Needle integrated with New Disposable Pipet. *Br J Ophthalmol.* **101**(5): 548-550, 2017.
6. Nagata K, Eishi Y, Uchida K, Yoneda K, Hatanaka H, Yasuhara T, Nagata M, Sotozono C, Kinoshita S. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in the Retinal Granulomas in Patients with Ocular Sarcoidosis. *Sci Rep.* **7**(1): 15226, 2017.
7. Maruyama K, Inaba T, Sugita S, Ichinohasama R, Nagata K, Kinoshita S, Mochizuki M, Nakazawa T. Comprehensive analysis of vitreous specimens for uveitis classification: a prospective multicentre observational study. *BMJ Open.* **7**(11): e014549, 2017
8. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Nagata K, Kitazawa K, Yamamoto Y, Yoshii K, Hiraga A, Toda M, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J. Association of Upregulated Angiogenic Cytokines With Choroidal Abnormalities in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **59**(15): 5924-5931, 2018.
9. Mieno H, Marunaka Y, Inaba T, Kojima K, Yoneda K, Nagata K, Sotozono C. pH balance and lactic acid increase in the vitreous body of diabetes mellitus patients. *Exp Eye Res.* **188**(11): 107789, 2019.
10. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Kusada N, Nagata K, Yamagishi T, Yoneda K, Yoshii K, Kinoshita S, Sotozono C. Short axial length and hyperopic refractive error are risk factors of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* **104**(9): 1260-1265, 2020.
11. Aoki T, Yokoi N, Nagata K, Deguchi H, Sekiyama Y, Sotozono C. Investigation of the relationship between ocular sarcoidosis and dry eye. *Sci Rep.* **12**(1): 3469, 2022.
12. Yasaka Y, Hasegawa E, Keino H, Usui Y, Maruyama K, Yamamoto Y, Kaburaki T, Iwata D, Takeuchi M, Kusuhara S, Takase H, Nagata K, Yanai R, Kaneko Y, Iwahashi C, Fukushima A, Ohguro N, Sonoda KH, JOIS Uveitis Survey Working Group. A multicenter study of ocular inflammation after COVID-19 vaccination. *Jpn J Ophthalmol.* **22**(11): 1-8, 2022.
13. Fukui A, Tanaka H, Terao N, Nagata K, Matsumoto A, Kusada N, Kojima K, Sotozono C. Changes in Choroidal Thickness and Structure in Preeclampsia with Serous Retinal Detachment. *J Clin Med* **12**(2): 609, 2023.