

表 題 肉芽腫性肺疾患における  
疫学および合併症に関する検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 飯島 裕基

所 属 自治医科大学 呼吸器内科

2019年 10月 14日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 呼吸器内科学  
職名・氏名 教授・坂東政司

## 目次

1. はじめに	3
<b>A. 夏型過敏性肺炎の発症頻度と環境要因の関係について</b>	
2. 目的および対象と方法	5
2.1. 目的	
2.2. 対象	
2.3. 方法	
3. 結果	5
3.1. 患者背景	
3.2. 夏型過敏性肺炎発症数の経年的推移	
3.3. 気候との関連	
<b>B. サルコイドーシスと肺癌の合併例における腫大リンパ節の評価に関する臨床的検討</b>	
2. 目的および対象と方法	9
2.1. 目的	
2.2. 対象	
2.3. 方法	
3. 結果	9
3.1. 患者背景	
3.2. 手術症例における腫大リンパ節	
3.3. 代表的症例	
4. 考察	12
5. 結論	14
6. 参考文献	15

## 1. はじめに

びまん性肺疾患は両側肺野に広範な異常陰影を呈する疾患の総称であり、すりガラス影や網状影、浸潤影などが均一または混在した形で出現する。病因および病態は様々であり、膠原病や肉芽腫性肺疾患、じん肺、薬剤性肺障害、感染症、特発性間質性肺炎など多岐にわたる(1)。これらの病態が単独で発症する事が多いが、複数の病態が複合的に関与する事もある。また病勢の進行と共に、異なる病態が類似した画像所見や病理所見を呈してくる事も多いため、臨床経過と画像所見、病理所見を合わせた総合的診断が必要となる。今回我々は、これらの中でも肉芽腫性肺疾患である過敏性肺炎とサルコイドーシス(サ症)に着目し、疫学や合併症に関する研究を行なった。

肉芽腫性肺疾患は遺伝的素因と環境要因が絡み合って発症する疾患であるため、疫学研究ではこれらの変化を考慮する必要がある。遺伝学的に比較的均一な人種から構成される本邦では特に、環境要因に相当する原因抗原への曝露リスクが疫学に影響する事が推測される。例えば慢性過敏性肺炎は様々な環境中抗原の持続的吸入曝露による III 型および IV 型アレルギー反応が主要病態であるが、岡本らが行なった疫学調査ではイソシアネート肺や農夫肺が減少傾向を、鳥関連過敏性肺炎が増加傾向を認めた(2)。これは日本の気候や文化、社会、職業面における変容に伴い、それぞれの抗原に対する曝露リスクも変化している事に起因する可能性がある。また、サ症はアクネ菌や抗酸菌を含めた微生物抗原に対する IV 型アレルギー反応であり、多様な微生物への曝露が発症リスクとなる事が示されているが、近年、サ症の好発年齢に関して 20~30 歳代の若年発症が減少し 50 歳以上の高齢発症が増加しているという報告が国内外ともになされている(3-5)。これは地方の都市化と公衆衛生の向上に伴い若年期における微生物抗原への曝露の機会が減少している事によると推測されている。一方で急性過敏性肺炎に関しては、1991 年に安藤らが行なった全国調査で同疾患 835 例のうち夏型過敏性肺炎 (Summer type hypersensitivity pneumonia; SHP) が 74.4%を占めていた(6)が、その後の推移について明らかにした報告は存在しない。SHP の原因抗原である *Trichosporon asahii* は環境中に生息する真菌であるため、前述の他疾患と同様に考えれば、本疾患の疫学も生活環境の変化とともに変化している可能性がある。そこで今回我々は、SHP の発症頻度の変化を第一のテーマとし、住居環境の変化や気候変動といった環境要因との関連について検討した。

また、近年本邦における死因の中で悪性腫瘍が上位を占めるようになり、前述した肉芽腫性肺疾患の患者の中にも悪性腫瘍を合併する例が散見されるようになった。これまで両者の病態上の関連性や治療選択などについて様々な検討がなされてきた。例えば慢性過敏性肺炎における肺癌の合併率は、特発性肺線維症における肺癌の合併率と同様に高い事が知られている(7)。線維化病変の中から病変が出現するため初期発見がされにくく、また治療による急性増悪のリスクを考慮した上で外科的切除や化学療法などの方針を決定しなくてはならない。一方、サ症が悪性疾患を合併しやすいか否かについては議論が分かれ、1974年に Brincker と Wilbek らがサ症における悪性腫瘍の合併率は健常人における悪性腫瘍の合併率よりも有意に高かったと報告したが(8)、その後 Romer らが疫学を見直しこの結論を否定した(9)。また国内の報告では、岡山大学におけるサ症患者 355 例のうち 19 例で悪性腫瘍の合併を認め、中でも肺癌の合併が 7 例であり予測発生率に比して有意に高かったとした(10)。治療上の問題点の1つとして、サ症のリンパ節病変と悪性腫瘍のリンパ節転移との区別が困難である点が挙げられる。すなわち縦隔や肺門のリンパ節腫大を認めた際に、実際はサ症のリンパ節病変であるにも関わらず肺癌のリンパ節転移であると判断してしまう事により病期診断の過大評価につながり、外科的切除による根治治療の機会を逃してしまう可能性がある。しかし、現時点では両者を臨床所見のみから正確に区別する事は困難であり、今後の重要な課題であると言える。このような背景から、サ症と肺癌の合併例における腫大リンパ節の評価を第二のテーマとし、画像検査を中心とした臨床診断の正確性について検討した。

## A. SHP の発症頻度と環境要因の関係について

### 2. 目的および対象と方法

#### 2.1 目的

SHP の経年的な発症数の変化と、それに関与する環境要因について明らかにすること。

#### 2.2 対象

自治医科大学附属病院は栃木県南部地域を 1 つの医療圏として包括する地域中核病院であり、同院における SHP の診療は同地域における同疾患の疫学をある程度反映すると考えられる。今回我々は、自治医科大学附属病院の診療情報録を元に 1990 年から 2015 年までに同院で診断された SHP 症例を抽出した。SHP の診断基準は 1990 年に厚生省より提唱された基準を用いて、(I)過敏性肺炎として説明できる主訴と CT 所見を認める事、(II)症状が夏期に出現する事、(III)抗 Trichosporon 抗体が陽性である事、の全てを満たし、かつ(IV)環境誘発試験が陽性である事、または(V)病理学的に肉芽腫を認める事のいずれかを満たす事、とした。

#### 2.3 方法

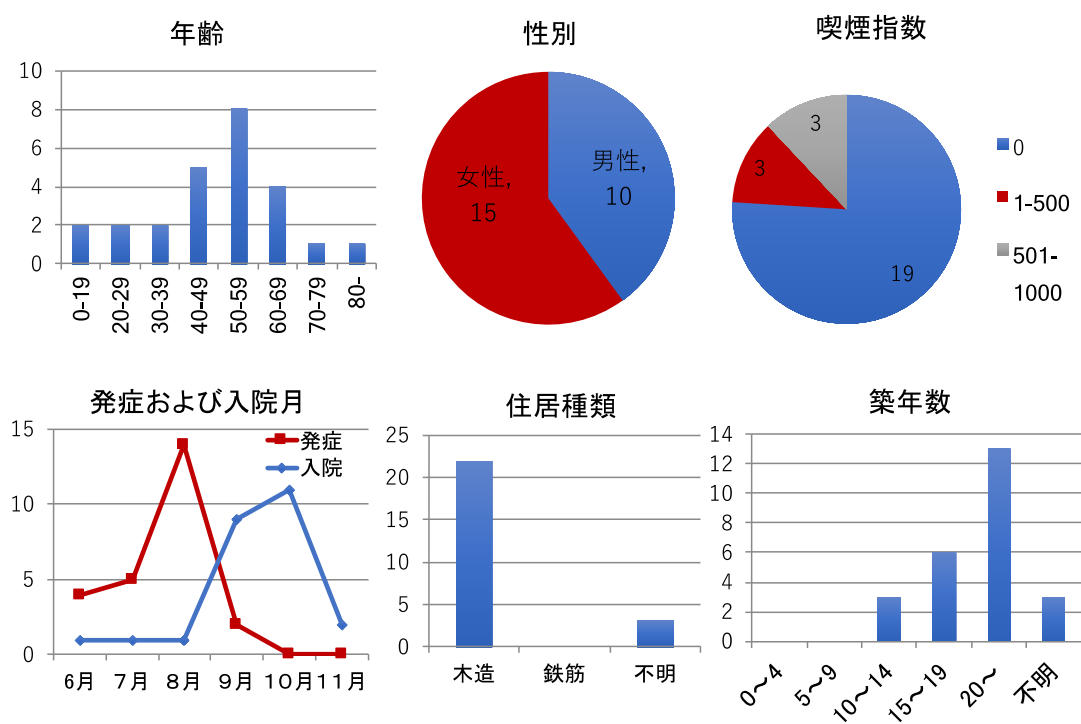
年齢、性別、喫煙歴、症状が出現した月、SHP の診断で入院した月、および住居環境について調査した。また SHP の経年的な発症数の変化についても見直した。初発の SHP 症例の検討であるため再燃症例は除外した。また、住居環境の評価およびその年の発症数の評価では、家族内発症は家族全員で一つの症例と見なした。さらに、SHP の年間発症者数と、その年の夏期の気候との関係についても検討した。本研究は自治医科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 A15-103)。診療録のデータ使用に関しては、自治医科大学呼吸器内科講座のホームページ上において情報公開文書を掲載し、オプトアウトを可能な状態にした上で行った。

### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

24 家族における 25 人が対象となった。年齢と性別はそれぞれ 50 歳台と女性が多かった。また 25 人中 19 人が非喫煙者であった。症状の出現は 8 月が最多であったが、入院は 10 月が最多であった。住居の種類は、24 家族中、詳細不明であった 3 家族を除いた 21 家族全て築 10 年以上の木造住居であった (図 1)。

図1. 患者背景

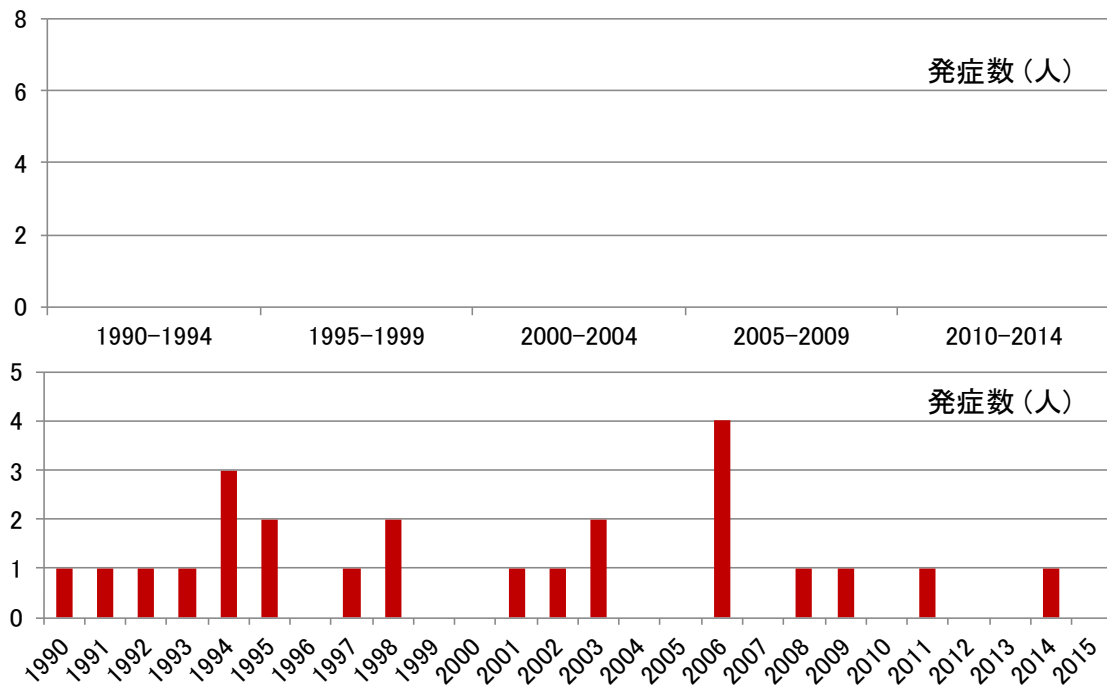


### 3.2. SHP 発症数の経年的推移

5 年毎の SHP の発症数の推移は、1990 年代前半の 5 年間で 7 人であったが、その後徐々に減少を認め、2010 年代前半の 5 年間では 2 人のみであった。2000 年代後半の 5 年間における SHP 発症数のみ一過性に増加していたが、これは 2006 年に 4 人の発症者を認めた事によるものであった (図 2)。全体として経年的な減少傾向を認めていた中で、このように一過性の増加が認められた原因を明らかにするために、我々は栃木県南部地域の気候の変動と SHP の発症頻度の関与について検討する必要があると考えた。気象庁のホームページを参照し、1990 年から 2014 年にかけての栃木県宇都宮市における毎年夏期の平均月間降水量、

平均月間日照時間、最高気温、平均湿度についての記録を取得し、SHP の発症数との間に関連があるか否かを検討した。

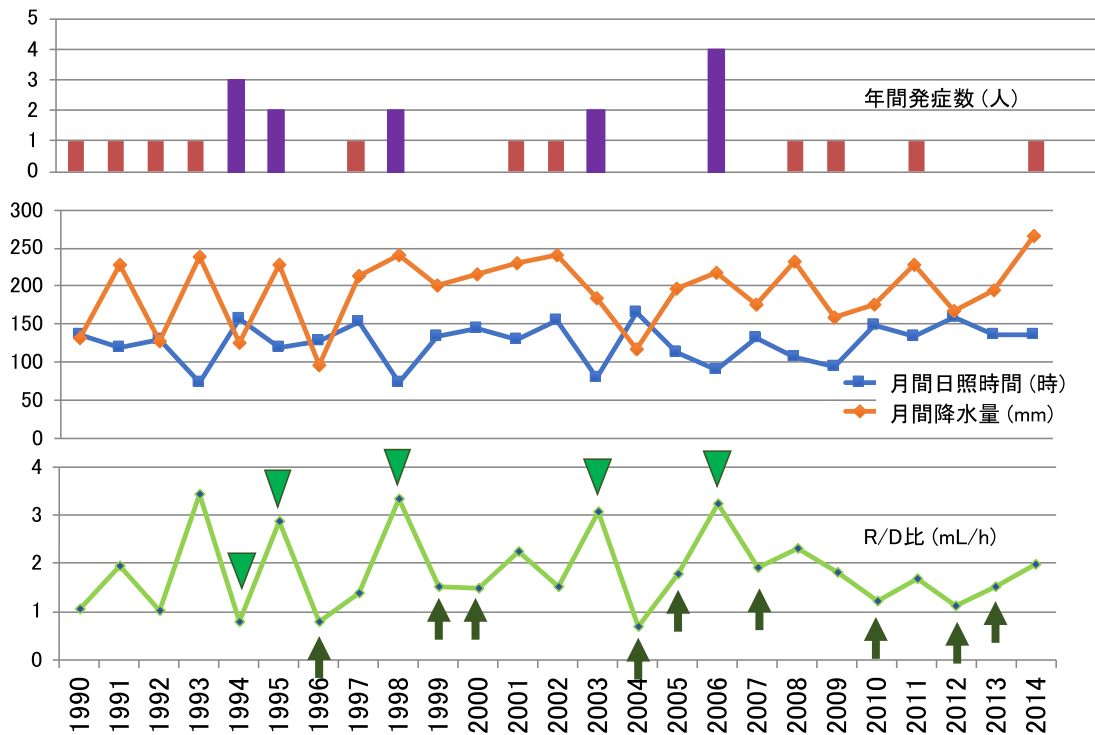
図2. 発症者数の推移



### 3.3 気候との関連

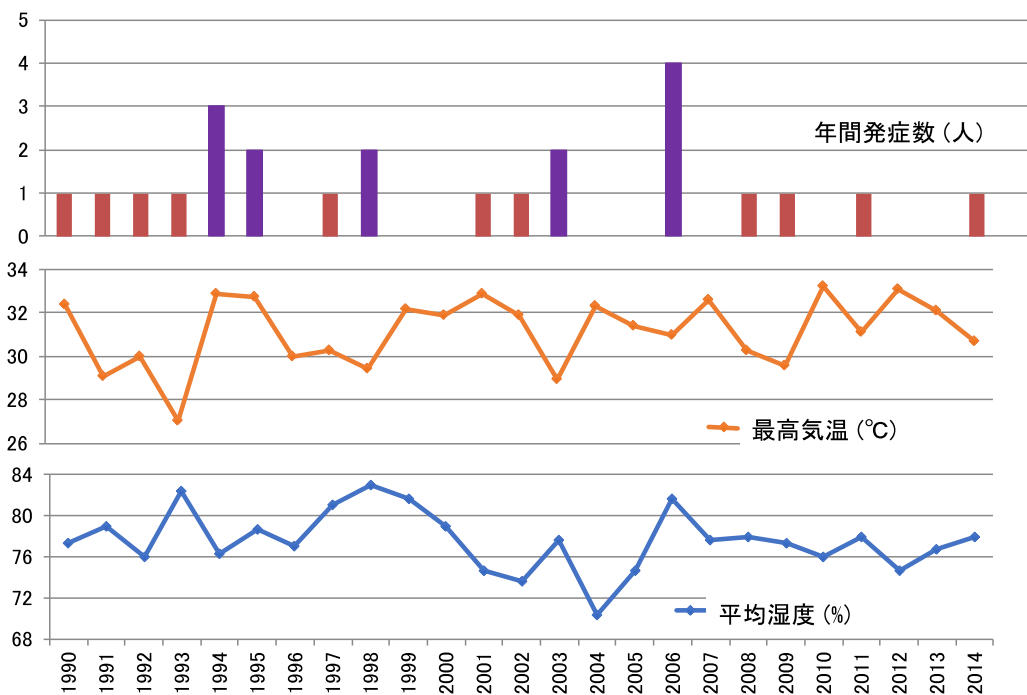
SHP の発症が多かった 6～8 月にかけての月間降雨量の平均値および月間日照時間の平均値を求め、その経年的推移と発症数の推移と比較したところ、発症数の一過性の増加を認めた 2006 年は、月間降雨量が比較的多く月間日照時間が比較的少ない年であった (図 3)。次に月間降雨量を月間日照時間で除した値を R/D 比 (Rainfall/daylight ratio) としたところ、年間 2 人以上の SHP 発症を認めた 1994 年、1995 年、1998 年、2003 年、2006 年の R/D 比は 1994 年を除いていずれも 3 に近い高値であり、一方で年間 SHP 発症を認めなかった 1996 年、1999 年、2000 年、2004 年、2005 年、2007 年、2010 年、2012 年、2013 年の R/D 比はいずれも 2 以下の低値であった (図 3)。この結果により、夏期の降雨量と日照時間の比が SHP の発症において重要な気象条件である可能性が考えられた。一方で、夏期の最高気温や平均湿度とその年の SHP の発症数との間に明らかな関連を認めなかった (図 4)。

図3. 降水量/日照時間との関連



矢頭, 年間のSHP発症が2人以上; 矢印, 年間でのSHP発症なし

図4. 最高気温および平均湿度との関連





## B. サ症と肺癌の合併症例における腫大リンパ節の評価に関する臨床的検討

### 2. 目的および対象と方法

#### 2.1. 目的

サ症と肺癌の合併症例における腫大リンパ節の臨床診断の正確性について明らかにすること。

#### 2.2. 対象

当院の診療情報録を元に後ろ向きの観察研究を行った。2004年から2013年にかけて自治医科大学附属病院で肺癌と診断され、かつサ症の既往歴を持つ患者18例を対象とした。サ症の診断は2006年の日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の診断基準に従って行った。

#### 2.3. 方法

サ症に関して診断年齢と性別、喫煙歴、診断方法、臓器病変について検討し、肺癌に関してサ症の診断から肺癌診断までの期間、発生部位、組織型、腫大リンパ節の分布、および治療方法について検討した。また、肺癌の切除を行った症例において、腫大リンパ節の分布や 2-deoxy-2 [- fluorine-18 ] fluoro-D-glucose (FDG) 集積の有無などの臨床所見と術後の病期分類の関係について検討した。

本研究は自治医科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 A15-013）。診療録のデータ使用に関しては、自治医科大学呼吸器内科講座のホームページ上において情報公開文書を掲載し、オプトアウトを可能な状態にした上で行った。

### 3. 結果

#### 3.1. 患者背景

サ症診断時の平均年齢は61.9歳であった。半数が男性で、11人が喫煙者であった。組織診断群は14人であり、病変はリンパ節が15人と最も多く、次に眼病変の9人と続いた。また5人で肺線維症を認めた（表1）。サ症の診断から肺癌の診断までの平均期間は7.9年であった。肺癌の発生部位に左右差や肺葉の偏りは認めなかった。肺癌の組織型は腺癌が9例、扁平上皮癌が6例、小細胞癌が2例、その他が1例であった。リンパ節腫大は15例において認め、そのうちサ症に典型的なBHLは6例のみであり、残り9例は非典型的な縦隔のみのリ

リンパ節腫大または片側の肺門リンパ節腫大 (Unilateral hilar lymphadenopathy; UHL) または両者の混在した分布であった。これらのうち 11 例で肺癌の切除術を行なった (表 2)。

表1. 患者背景

		n=18
サ症診断年齢		61.9 [26-77]
男性		9 (50%)
喫煙歴あり		11 (61.1%)
診断方法	組織診断/臨床診断	14/4
病変	リンパ節/眼/肺線維症/皮膚/神経/心	15/9/5/3/2/0

表2. 肺癌合併時の臨床像および治療

		n=18
サ症罹病期間 (年)		7.9 [0-32]
発生部位	右肺/左肺	10/8
	上葉/中葉/下葉	7/2/9
組織型	腺癌/扁平上皮癌/小細胞癌/その他	9/6/2/1
リンパ節病変	なし/UHL/BHL/縦隔のみ/縦隔+UHL/縦隔+BHL	3/1/1/6/2/5
治療法	手術/化学療法/BSC	11/5/2

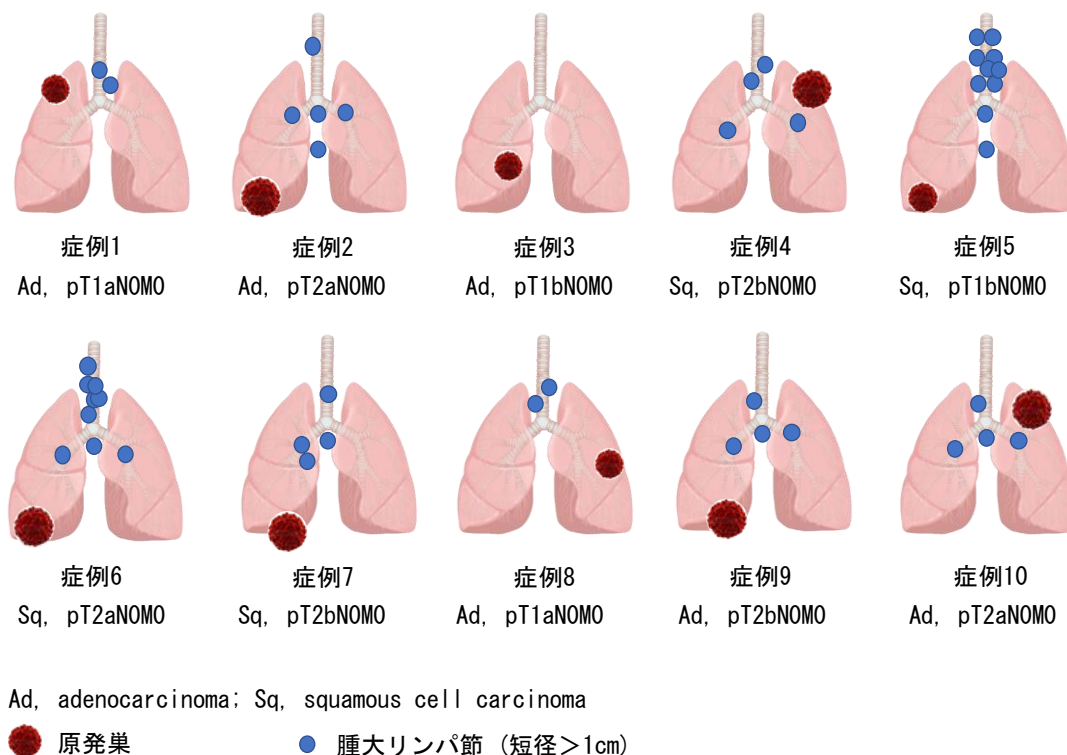
UHL, unilateral hilar lymphadenopathy; BHL, bilateral hilar lymphadenopathy; BSC, best supportive care

### 3.2. 手術症例における腫大リンパ節

肺癌に対し切除術を施行した 11 例のうち、1 例のみ外部施設で手術が行われたため術後の病期診断に関しては詳細不明であった。残りの 10 例の中で術前に短径 1cm 以上のリンパ節腫大を示したのは 9 例 (図 5; 症例 1, 2, 4~10) であった。そのうち 4 例において縦隔リンパ節のみの腫大や UHL を示した (図 4; 症例 1, 5, 7, 8)。また、術前 PET-CT は 4 例 (図 5; 症例 7~10) において施行されたが、いずれも腫大リンパ節に FDG の有意な集積を認めた。これらの結果に

も関わらず、術後病理診断ではいずれのリンパ節においても悪性所見を認めず N 因子は全て 0 であった。

図5. 肺がん切除例における腫大リンパ節の分布

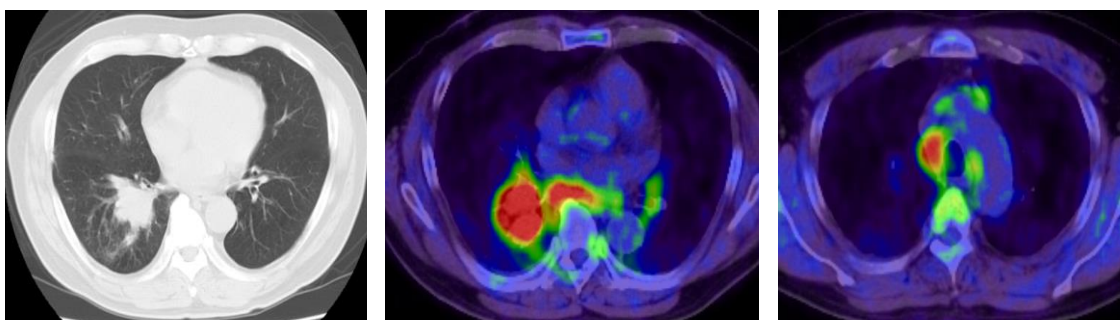


### 3.3. 代表的症例

以下に代表的な症例を提示する。

症例7は COPD の既往を有する男性で、62 歳時にリンパ節生検にてサ症の組織診断が得られた。3 年後に右下葉に結節影を認め、生検にて肺扁平上皮癌の診断となった。術前の全身精査にて右肺門および右縦隔リンパ節の腫大と同部位における有意な FDG 集積を認めた。患側に偏ったリンパ節病変の分布からは肺癌のリンパ節転移が強く疑われたが、術後の病理学的評価ではリンパ浸潤を認めず、N=0 の病理評価となった。また、郭清した全てのリンパ節より非乾酪性類上皮肉芽腫を認め、眼科診察でもぶどう膜炎を認めたため、サ症のリンパ節病変であると診断した (図 6)。

図6 症例7 画像



#### 4. 考察

我々はまず、前半の検討において、SHPの発症に關与する環境要因について明らかにした。SHPの発症は中年女性の非喫煙者に多く見られた。SHPは自宅での抗原曝露時間の長い専業主婦を中心とした女性に多く発症するという報告や、喫煙が誘導したマクロファージにより局所での抗原除去が促進されるため結果的に喫煙者より非喫煙者において発症しやすいという報告が存在し(6, 11)、今回の結果はそれらの報告に矛盾しないものであった。さらに、SHPの症状出現から入院までの間に1ヶ月程度の期間を有していたのは、多くの症例において一次医療施設で感冒や非定型肺炎として治療された後に呼吸器専門医に紹介されるケースが多かったためであると考えられた。

今回の我々の検討ではSHPの発症件数は1990年代後半より減少傾向を認めた。これまでにSHPの疫学に関する研究は少なく、1991年に安藤らが行なった全国調査では1980年代に過敏性肺炎と診断された835例のうち621例(74.4%)がSHPであったが(6)、その後の推移に関する報告はない。また岡本らが全国22施設で質問票を用いて行なった調査では2000年代に診断された慢性過敏性肺炎222例中SHPが33例(14.9%)であった(2)。しかしこれにはSHPの中で大部分を占める急性過敏性肺炎は含まれていない。従って、本検討は、SHPの経年的変化に関する初めての報告であると言える。SHPの発症に關与する環境要因として住居環境と気候が挙げられる。住居環境の重要性は本検討での対象患者全員が築10年以上の木造住居に居住していた事からも明らかであり、吉田らは、木や畳などの朽ちた場所が*Trichosporon*の繁殖母地になりやすいと述べている(12)。近年国内の住居環境は変容してきており、1968年には81.7%を占めた木造住居が2008年には58.9%に減少した。このような変化が経年的にSHP発症数の減少し

ている一因である可能性が考えられた。また、経年的に減少傾向にある中でも、降水量の増加や日照時間の減少といった気候条件とともに SHP の発症が一過性に増加する年もあり、これらの気候条件により *Trichosporon* の曝露リスクが増加する可能性も考えられた。一方で、その年の最高気温と年間発症者数との間には明らかな関連を認めなかった。すなわち本疾患での抗原曝露リスクを考える上で最高気温は重要な環境要因ではない可能性が考えられ、これは *Trichosporon* の繁殖に関する至適温度が 25~28°C である事からも裏付けられる。しかし、その年の夏期における平均湿度と年間発症者数と間にも明らかな関連を示さなかった事や、1994 年の発症者数のみ R/D 比に代表される気候条件と関連を示さなかった事に関しては、本検討が単一施設で実施した疫学調査であり症例数も限られている事が一因である可能性も考えられる。このように、様々な環境要因が SHP の疫学に影響していると考えられ、特に住居環境と気候の変化に伴って SHP の発症頻度が今後どのように推移していくのか注意を払う必要がある。

後半の検討では、サ症と肺癌の合併例において、画像的にリンパ節転移が疑われても病理学的には N 因子が 0 である症例を多く認めた事を報告した。両者の合併例においてサ症よりも肺癌の方が予後に与える影響が大きく、適切な治療方針の選択が必要であるが、その際に根治可能な手術適応症例を見逃さない事が重要である。特に、同側縦隔リンパ節や気管分岐部リンパ節への転移の有無に関する N2 診断は外科的切除の適応を決定する上で重要な要素であるが、サ症のリンパ節病変と肺癌のリンパ節転移を画像所見から正確に区別する事は困難である。一般的にサ症では UHL は 5%以下であり、縦隔リンパ節のみの腫大も同様に稀であるとされる(13)。こうした背景から当初、非典型的な分布のリンパ節腫大を示す症例に対しサ症よりも肺癌のリンパ節転移が強く疑われたが、結果的に術後組織診でリンパ節転移を認めた症例はなかった。従って、腫大リンパ節の分布からサ症のリンパ節病変と肺癌のリンパ節転移を区別する事は困難であると考えられた。また、本研究では FDG-PET もサ症のリンパ節病変と肺癌のリンパ節転移の区別において有用ではなかった。Teirstein らはサ症の患者のリンパ節および肺野において SUVmax 2.0 から 15.8 の集積を認めたと報告し(14)、我々の検討もこうした報告に矛盾しない結果であった。近年 FDG ではなく 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT) を用いた FMT-PET が両者の鑑別に有用であるという報告もなされているが(15)、現時点では実用化には至っていない。

これらの理由から、現時点で、サ症に合併した肺癌において画像検査のみから正確な病期診断を下す事は困難である。

今回の検討において外科的切除を行なった症例の全てにおいて術後N因子が0であった。いずれも臨床的に手術適応と判断された症例であるという選択バイアスは存在するものの、これまでにサ症に合併した肺癌症例ではリンパ節転移をきたしにくい可能性があるとして述べた報告もある。例えば、三村らによる本邦における過去の症例報告のまとめでは、N3に相当するリンパ節腫大を認めていた全24症例において術後のリンパ節転移の評価はN=0が18例、N=1が1例、N=2が3例（詳細不明が3例）と、その多くにおいてリンパ節転移を認めなかった(16)。この理由として、サ症による肉芽腫がリンパ節内で癌細胞の進行を阻止するためリンパ行性転移をきたしにくいとする報告がある(17)。また、サ症の病変周囲ではTh1優位の免疫反応が起きておりインターフェロンの活性化やキラーT細胞の誘導といった腫瘍免疫が働くため癌が進行しにくいという可能性や、サ症患者ではBHLの評価目的に胸部画像検査を行う機会が健常者よりも多いため、早期の肺癌診断例が増える可能性も考えられる。従って、これまで画像所見のみを根拠に手術不能と判断してきた症例の中にはリンパ節転移が存在しないにも関わらずリンパ節転移ありと過大評価したものが含まれている可能性がある。

近年、超音波下気管支鏡ガイド下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA）が広く普及し縦隔リンパ節に対する高い診断能が期待できるようになった。中嶋らはサ症35例のうち32例においてEBUS-TBNAによるリンパ節生検で非乾酪性類上皮肉芽腫を認め診断に有用であったと報告した(18)。また、市川らはサルコイドーシスおよびサルコイド反応による縦隔リンパ節腫大を伴う肺癌のN因子診断においてEBUS-TBNAが有用であった4例の報告をした(19)。今回の検討では、EBUS-TBNAが普及する前の症例が多かった事もあり、同検査によるN2診断を行なった症例は含まれなかったが、今後は積極的にEBUS-TBNAによるリンパ節生検を試み、外科的切除可能な症例を見逃さないようにする必要があると考えられた。しかし、EBUS-TBNAにより得られるリンパ節生検検体は限られており、本検査によっても悪性を完全には否定する事はできない事を念頭に、さらに精度の高い検査方法を検討していく必要がある。

今回の2つの検討ではいずれも limitation が存在する。まず前半の検討では、当院で過去に診断した SHP 患者の居住地の気象情報を栃木県宇都宮市のデータを用いた。実際は当院が中核病院として管轄する栃木県南部地域は人口の多い宇都宮市、小山市、栃木市を筆頭に複数の市や町を含んでおり、さらに茨城県西部や埼玉県北部といった県外に居住する患者も来院する。従って、一定の気候条件における SHP の発症という視点からは、それぞれの症例の居住地における個別の気象情報を環境要因として用いて検討する方がより適切であると考えられる。しかし、本検討は栃木県南部地域全体における気候条件と疫学に関する検討であり、より詳細な各地域における個々の気候情報を組み入れるのは極めて複雑な検討になるため、これらの地域が比較的近距離に位置し気候条件もある程度類似しているという仮説の下、最も人口の多い宇都宮市の気候条件を同地域の代表として用いた。また、前述の通り、本検討は栃木県南部地域に限定した単一施設における疫学研究である。岡本らが慢性過敏性肺炎において検討したのと同様に、今後は急性過敏性肺炎においても全国調査が必要である。次に、後半の検討における手術症例の N 因子の評価では、前述の通り、そもそも臨床的に手術適応と判断された症例に限定した検討であるというバイアスが存在する。今後は手術適応の決定前に腫大リンパ節の病理評価を積極的に行なっていく事で、サ症合併肺癌におけるリンパ節転移の頻度について明らかにしていきたいと考えている。

## 5. 結論

肉芽腫性肺疾患における疫学および合併症に関する検討を行なった。住居環境の変化や気候条件が栃木県南部地域の SHP の発症人数の推移に関与している可能性が考えられた。また、サ症と肺癌の合併例では、腫大リンパ節の評価は画像的評価のみでは不十分であった。このような評価に関する正確性はその後の治療方針や予後に大きく影響する事から、できる限り EBUS-TBNA などによる病理学的評価を行うべきである。

## 参考文献

1. Cushley M, Davison A, du Bois R, Flower C, Greening A, Ibrahim N, Johnston I, Mitchell D, Pickering A. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax*. 1999;54 Suppl 1:S1-28.
2. Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N, Kohno S, Taniguchi H, Akagawa S, Mochizuki Y, Yamauchi K, Takahashi H, Johkoh T, Homma S, Kishi K, Ikushima S, Konno S, Mishima M, Ohta K, Nishioka Y, Yoshimura N, Munakata M, Watanabe K, Miyashita Y, Inase N. Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. *Respir Investig*. 2013;51(3):191-9.
3. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *The European respiratory journal*. 2008;31(2):372-9.
4. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2003;20(1):46-52.
5. 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. *Respiratory medicine*. 2015;109(2):272-8.
6. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):765-9.
7. Kuramochi J, Inase N, Miyazaki Y, Kawachi H, Takemura T, Yoshizawa Y. Lung cancer in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(3):263-7.
8. Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *British journal of cancer*. 1974;29(3):247-51.



9. Romer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *The European respiratory journal*. 1998;12(4):906-12.
10. 市川裕久, 尾形佳子, 菊池宏大, 森雅一, 平松順一, 谷本安, 金廣有彦, 中田安成, 谷本光音. サルコイドーシス患者における肺癌合併. *日本サルコイドーシス学会雑誌*. 2005;25:17-20.
11. Arima K, Ando M, Ito K, Sakata T, Yamaguchi T, Araki S, Futatsuka M. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Archives of environmental health*. 1992;47(4):274-8.
12. Yoshida K, Ando M, Sakata T, Araki S. Prevention of summer-type hypersensitivity pneumonitis: effect of elimination of *Trichosporon cutaneum* from the patients' homes. *Archives of environmental health*. 1989;44(5):317-22.
13. Criado E, Sanchez M, Ramirez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2010;30(6):1567-86.
14. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(6):1949-53.
15. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Endo K, Mori M. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest*. 2007;131(4):1019-27.
16. 三村一行, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 勝田 倫子. 縦隔リンパ節腫大を伴ったサルコイドーシスに発症した肺癌の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2011;49(3):208-13.

17. 大野彰二, 武政聡浩, 川口一男, 照内聡美, 斎藤紀子, 長谷川剛. 術前 Induction Chemotherapy (CDDP+VNR) により Effect 3 となったサルコイドーシスに合併した肺扁平上皮癌の 1 例. 癌と化学療法. 2001;28:235-8.
18. Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis--comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. Respiratory medicine. 2009;103(12):1796-800.
19. 市川紘将, 渡部聡, 近藤利恵, 庄子聡, 青木信将, 大嶋泰義, 坂上拓郎, 茂呂寛, 小屋俊之, 菊地利明. サルコイドーシス/サルコイド反応合併肺癌の病期決定における EBUS-TBNA の有用性. 肺癌. 2018;58:88-92.