

4-1) 呼吸器病変

1-1) 全体像

呼吸器病変はサルコイドーシスの臓器病変として最も頻度が高く、ATS/ERS/WASOGの合同ステートメントでは90%以上¹⁾、我が国からの報告では86%²⁾、米国で行われたACCESS試験³⁾では95%の症例が呼吸器病変を有していたと報告されている。肺サルコイドーシス患者では、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛などの呼吸器症状が1/3でみられるが¹⁾、検診発見例などで自覚症状に乏しいものも多い²⁾。呼吸器病変は、①縦隔・肺門リンパ節、②肺野、③気道、④胸膜に生じる。以下に部位別の概略を示す。

①リンパ節病変

リンパ節腫大はサルコイドーシスの診断に重要な所見である。胸部X線で認められる両側肺門リンパ節腫脹(bilateral lymphadenopathy, BHL)は最も特徴的で、サルコイドーシス診断のきっかけになることが多い。肺サルコイドーシスにおけるBHLの頻度は75.8%と高く²⁾、その他に縦隔リンパ節などが腫大する。検診でBHLを契機に診断される症例は、比較的若年者に多く自覚症状が乏しい。腫大したリンパ節には本症に特徴的な病理所見である非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められる。

②肺野病変

肺野病変はリンパ路に沿って広がるのが特徴で、粒状影や斑状影、網状影、不規則な濃厚影など多彩な画像所見を呈する。上肺優位であるが、まれに下肺優位の病変を認め、特発性間質性肺炎との鑑別が難しい症例もあり注意を要する。蜂巢肺を示すことは少ない。進行例では上肺の収縮を伴う索状影、塊状影などを呈し、嚢胞形成がみられる。画像所見に比べ呼吸器症状が乏しいことが多いが、病変が進行し線維化が高度になると、咳嗽や労作性呼吸困難がみられる。

③気道病変

下気道においては、気管支鏡にて粘膜の発赤、網目状の血管増生、黄白色の小結節などの気道内腔の変化がしばしば認められる。気管支鏡所見が正常でも、気管支壁に類上皮細胞肉芽腫を認める症例や気流制限や気道過敏性の亢進がみられる症例が存在する⁴⁾。気流制限の原因としては、気管支壁の肉芽腫性病変やその瘢痕性変化、線維化による気管の変形・偏位、腫大したリンパ節による気道の圧排などが考えられている。気道過敏性の亢進は気管支内腔に存在する肉芽腫性病変や気道炎症との関連が推定されている。気流制限や気道過敏性の亢進を伴う症例では、咳嗽や喘鳴がみられることが多い。上気道については、サルコイドーシス症例998例の後視的な検討において6.8%の症例が上気道病変を有していたとの報告がある⁵⁾。

④胸膜病変

胸膜に肉芽腫性病変を伴うことがあり、胸部 CT など胸膜の不正な腫大や結節性変化が認められる。胸水貯留は右側に多く⁶⁾、時に胸痛などを呈する。しかし、胸水貯留や胸膜腫瘤などで臨床的に胸膜サルコイドーシスと診断される症例は稀である。

これらの呼吸器病変は、胸部 X 線上の BHL と肺野病変の有無によって、異常所見がない場合は 0 期、BHL がある場合は I 期、BHL+肺野病変がある場合は II 期、肺野病変のみは III 期、線維化を呈している場合は IV 期と 5 つの病期に分類される。我が国の 2004 年の集計では、0 期 14.3%、I 期 40.5%、II 期 29.3%、III 期 7.9%、IV 期 8.1%と報告されている²⁾。1994 年の報告では 0 期 4%、I 期 66%、II 期 25%、III 期+IV 期 5%であり、I 期の BHL 症例が減少傾向にある。

1-2) 予後

肺サルコイドーシスは約 2/3 の症例で自然寛解する¹⁾。北海道地区のサルコイドーシス患者を対象に行った縦断的検討では、I 期 76%、II 期 73%、全体では 73%の症例で画像所見の正常化が認められた⁷⁾。興味深いことに同様に検討したフィンランド患者では画像所見の正常化率は 40%であり、北海道地区患者で画像所見の正常化する割合が有意に高かった⁷⁾。性別、年齢、症状や肺外病変の有無、ステロイド治療は、この 2 地域間における画像所見の改善の違いに影響を与えなかった。ACCESS 試験に登録された 2 年間の経過観察が可能であった 251 症例の検討では、肺機能、胸部 X 線所見、呼吸困難が悪化したのは 20%弱で、大部分の患者は良好な経過を示した⁸⁾。呼吸器病変のステロイド薬などに対する治療反応性は良好であるが、10~20%は慢性または進行性の経過を辿り、再燃もしばしば経験する。呼吸器病変の進行により呼吸不全で死亡する症例はそれほど多くないが¹⁾、海外で行われた肺サルコイドーシス 254 例の長期観察試験によれば、診断から 20 年間で、対照群と比較しわずかだが死亡率が高かった⁹⁾。

呼吸器病変の増悪の多くは診断後 10 年以内に認められ、予後因子としては一般的に以下のようなものが報告されている

① 発見動機および臨床像

急性発症は予後良好なことが多く、症状発見、発症年齢が 40 歳以上の女性、肺外病変の合併や 4 つ以上臓器病変があることは予後不良と関連する。

② 画像所見

診断時の胸部 X 線所見と肺機能は長期予後と関連する⁹⁾。病期 I 期症例は予後良好であり¹⁰⁾、病期進行例、有症状でガリウムシンチの取込みがある症例は増悪する症例が多い

¹¹⁾、IV期症例142人を後視的に検討したフランスからの報告では、肺高血圧やアスペルギルス感染の合併が多く、10年生存率は84.1%であり、年齢調整した対照群と比較し有意に低かった¹²⁾。

1-3) 診断方法

サルコイドーシスの診断は組織診断と臨床診断に分けられる。肺サルコイドーシスの確定診断は、生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫など本症に特徴的な組織所見を証明する必要がある。臨床診断も可能であるが、除外診断が基本となるため、可能な限り生検を行って組織診断することが重要である。以下、その他の本症を示唆する補助的な検査を示す。

① 画像検査

本症の呼吸器病変を強く疑う所見としてBHLとリンパ路に沿った肺野病変が挙げられる。肺野病変のある症例では、胸部CTにて本症の病変分布を反映して、主として気管支血管束、胸膜周囲に所見が認められる。気管支血管束、細気管支、胸膜周囲に微細～小粒状影がみられること多く、気管支血管陰影の不整な腫大や気管支壁の肥厚を認める。小葉間隔壁の肥厚もしばしばみられ、周囲に微細粒状影の散布を伴う粗大な結節影を呈することもある。

② 核医学検査

ガリウムシンチではリンパ節や肺野病変への異常集積が認められ、サルコイドーシスの疾患活動性を反映する。近年では、ポジトロン核種のfluorodeoxyglucose (FDG) F18を使ったpositron emission tomography imaging (PET)が本症の画像検査として行われるが、主として心臓サルコイドーシスなどの肺以外の臓器病変の検索に用いられる。

③ 気管支肺胞洗浄液検査 (BAL)

総細胞数およびリンパ球分画が上昇し、Tリンパ球のCD4/CD8比が高値となることが特徴である。しかし同じようなBAL所見は一部の過敏性肺炎や慢性ベリリウム肺でもみられるため、あくまで補助的診断法である。リンパ球分画比率やCD4/CD8比はサルコイドーシスの疾患活動性を反映する¹³⁾。気管支鏡所見として網目状毛細血管怒張 (network formation) や黄白色小結節があげられる。またリンパ節腫大による壁外性圧迫や気道病変による気管支狭窄が観察されることもあり、胸部画像所見と合わせ診断の一助となる場合がある。

④ 肺およびリンパ節生検

前述したように肺サルコイドーシスの診断には、基本的には経気管支鏡的肺生検

(transbronchial lung biopsy, TBLB) などによる組織学的診断が必要である。本症における TBLB の診断率は 90%前後と高いとされる¹⁴⁾。また、胸部 X 線上、肺野病変を認めない 0 期や I 期でも TBLB の診断率はそれぞれ 43%, 84%と報告されている¹⁵⁾。リンパ節病変だけの場合は、気管支鏡を用いたリンパ節生検 (transbronchial needle aspiration, TBNA) あるいは超音波気管支鏡下リンパ節生検 (endobronchial ultrasound guided-TBNA, EBUS-TBNA) なども施行される。EBUS-TBNA はリアルタイムに気管支内腔から超音波プローブを用いてリンパ節を描出し、大血管を避けてリンパ節を穿刺する方法で、低侵襲ながら TBLB よりも高い診断率が報告されている¹⁶⁾。また、これらの検査にて診断がつかず、他臓器にも生検すべき病変がなく、さらに肺サルコイドーシス以外の肺疾患も疑われる場合は外科的肺生検を行うこともある。

(＊詳細は 1-6) 気管支鏡検査 参照)

⑤ 血清学的検査

血清 ACE 値は、ガリウムシンチや BAL のリンパ球分画比率や CD4/CD8 比とともに疾患活動性を示すマーカーと評価され¹⁾、約 60%の症例で上昇するが特異度は高くない¹⁷⁾。リゾチームも血清マーカーとして知られるが、我が国では保険適応となっておらず、ACE 測定に追加する意義は乏しい。血清可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) は活動性の高い症例や肺野病変を持つ症例で高値を示すが¹⁸⁾、保険適応にはなっていない。

1-4) 治療

1-4-1) 治療の適応

肺サルコイドーシス、特に BHL 病変は自然寛解することが多く^{7, 19)}、また治療に用いられるステロイド薬や免疫抑制薬の副作用も考慮すると、治療の適応は慎重に決定する必要がある。単に BHL がある、リンパ節腫大が持続あるいは増大しているだけでは治療の適応とはならない。肺野病変の存在自体もそれだけでは治療の対象にならず、一般的には「日常生活に支障を来すような呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状がある症例」や、「無症状でも、肺野病変が経時的に進行し、肺機能障害が悪化する症例」が治療の適応となる^{1, 19-21)}。したがって、治療開始の判断には、自覚症状、肺機能や画像所見の経過を把握することがきわめて重要であり、これらが増悪する場合に治療を考慮する。血清 ACE 値、BAL 中のリンパ球比率や CD4/CD8 比は治療適応を決定する根拠にはならない²²⁾。

1-4-2) 治療法

1-4-2-1) ステロイド薬

a) 経口ステロイド薬

肺サルコイドーシスの治療薬としては経口ステロイド薬が第一選択である。「サルコイドーシスの治療に関する見解-2003」では、息切れや咳嗽が著しい例、あるいは画像所見や呼吸機能障害の著しい例においては、プレドニゾン換算で1日量30mg連日または60mg隔日で内服開始し、初期量を1ヶ月間継続し、以後4~8週毎に5~10mg連日または10~20mg隔日ずつ減量し、2.5~5mg連日または5~10mg隔日で維持することが推奨されている²⁰⁾。症状や所見が軽度な例においては、実臨床では少量のステロイドで治療が行われることが多いが、現在までに論文化された報告はない。本剤の投与方法に関しては、病期II期の症例を対象に連日投与と隔日投与を比較検討し、6ヶ月間の肺機能や画像所見の改善に違いはなかったと報告されている²³⁾。「治療に関する見解—2003」でも連日投与と用量を倍量にした隔日投与方法が併記されている²⁰⁾。

経口ステロイド薬の治療期間については比較試験で厳密に検証した報告はなく、経験的に決められているのが現状である。我が国の治療指針などでは、全体の治療期間が1~2年間になったところで治療終了を考慮することが勧められているが^{20,24)}、それ以上の長期間投与を継続する場合も少なくない。また、本剤減量中、中止後には再燃に注意が必要であり、プレドニン換算で15mg/日以下になった時期に再燃が多いとする報告がある²⁴⁾。

肺サルコイドーシスの治療目的は、症状の緩和と長期的な機能障害を最小限にすることである。しかし、本症には自然軽快する症例があり、治療介入の時期により治療効果が修飾される可能性があるため、効果判定が難しいことが少なくない。多臓器病変をもつ肺サルコイドーシス84例を対象とした盲検化RCTでは、6ヶ月間の経口ステロイド薬投与(PSL 20mg/日)は偽薬群に比し有意に画像所見の改善率が高かったが(59% vs. 17%)²⁵⁾、この研究では長期的な効果については検討されなかった。また、別の盲検化RCTでは、病期I~III期の肺サルコイドーシス90例を対象に経口ステロイド薬(PSL 15mg/日)を3ヶ月間投与したところ、短期的には画像所見などの改善が得られたものの、長期的(平均約5年間)には実薬群と偽薬群で差はなかったとしている²⁶⁾。英国胸部疾患学会では、肺サルコイドーシス149例を対象に、まず6ヶ月間の無治療観察期間を設け、その後に治療介入して経口ステロイド薬の効果を検証した。無治療観察期間中に病変が不変であった58人が、最短18ヶ月間の内服ステロイド治療群(PSL 30mg/日から漸減)と無治療群に割り付けられ、経口ステロイド薬の有用性が検討された。その結果、効果は大きくないものの、経口ステロイド薬は画像、肺機能、労作時呼吸困難の自覚症状を改善し、内服ステロイド治療の有用性を示す結果であった¹⁹⁾。一方、25例と少数例ではあるが、6ヶ月~2年間の内服ステロイド治療群と非治療群と比較したところ、10~15年後の長期効果でみると肺機能や画像所見に違いはなかったとする報告もある²⁷⁾。さらに、肺サルコイドーシス337例を4年の経過で前向きに観察した研究では、内服ステロイド治療歴がある患者群は、治療歴のない患者群と

比較して再発率が高く、内服ステロイド治療そのものが病状の寛解を遅らせる可能性も指摘されている²⁸⁾。その他に経口ステロイド薬の治療効果を検証する臨床試験は今までに数多く実施されているが^{21, 25, 26, 29-31)}、患者選択や検証するアウトカムも様々のため、結果の解釈は容易でない。現在までの報告をまとめると、経口ステロイド薬は、画像所見を改善させるが、肺機能の改善に関してはFVCとDLCOを若干改善させる報告があるものの臨床的メリットは大きくなく、長期効果に関してのエビデンスは乏しい状況である^{32,33)}。1960年以降のサルコイドーシスの臨床経過や予後に関わる論文を集積したメタアナリシスでも、ステロイド治療が予後に悪影響を及ぼしている可能性を否定できない結果が示されている³⁴⁾。

臨床病期によって治療効果を検討した報告では、肺外病変を持たない病期Ⅰ期、Ⅱ期の280症例において、経口ステロイド薬の6~12ヵ月間投与は短期的には画像所見を改善させるが、長期的(3~5年間)にはその効果が乏しいことが示されている³⁵⁾。また、大部分の症例が肺機能障害がない病期Ⅰ期とⅡ期の新規診断189例を対象とした盲検化RCTでは、3ヶ月間の経口ステロイド薬(PSL 20mg/日から漸減)に引き続いてブデゾニド(800 μ g/日)で15ヶ月間加療した実薬群は、病期Ⅰ期症例では5年経過時点で無治療群と比較し、肺機能、画像所見、血清ACE値やカルシウム値で差がなかった。しかし、Ⅱ期症例ではFVCとDLCOの改善を認めた³⁶⁾。さらに、病期Ⅱ期の肺サルコイドーシス患者39人を対象としたRCTでは、7ヶ月間の内服ステロイド治療により画像所見や肺機能は改善したが、1年後、2年後の時点ではこの差は消失した²⁹⁾。以上より、少なくとも肺外病変を合併しない病期Ⅰ期の症例においては、経口ステロイド薬の適応はないと考えられる。Ⅲ期やⅣ期症例のみを対象にした経口ステロイド薬の有用性を検討した報告はない。

b) 吸入ステロイド薬

肺サルコイドーシスに対する吸入ステロイド薬の検討は、比較的多く行われているが少数例での研究が多い。吸入ステロイド薬としては、ブデゾニド、フルチカゾン、ベクロメタゾンが用いられているが^{37, 38)}、評価項目や試験期間はさまざまである。本症に対する導入療法における吸入ステロイド薬の検討では、ブデゾニド1200mg/日とベクロメタゾン800mg/日を用いた試験で画像所見やDLCO、最大吸気量の改善が報告されている^{39, 40)}。フルチカゾンを用いた検討では自覚症状の改善があったものの、肺機能の改善は認めなかった^{41, 42)}。一方、維持療法における吸入ステロイド薬の有用性に関しては、前述した病期Ⅰ期およびⅡ期の肺サルコイドーシス新規症例を対象に、3ヶ月間の経口ステロイド薬投与後にブデゾニドにスイッチして15ヶ月間継続する盲検化RCTでは、病期Ⅱ期の症例でFVCとDLCOの改善を認めている³⁶⁾。さらに、症例を加え5年間の経過をみた追加報告では、病期Ⅱ期の症例において最終観察時において有意な肺機能の改善が得られた³⁶⁾。また、Ⅱ期およびⅢ期の肺サルコイドーシス40例に経口ステロイド薬を6週間投与した後、経口ステロイド薬(10

mg/日)の継続群と吸入ブデソニド 1600 μ g/日へのスイッチ群の比較試験では、画像所見や血清 ACE 値の改善の程度に差がなかった⁴³⁾。以上より、肺サルコイドーシスの維持療法において、経口ステロイド薬の代替薬としての吸入ステロイド薬の有用性が示唆されている。しかし、これらの比較試験をまとめたシステマティックレビューでは、データ不足により効果の評価できないと結論づけられており³²⁾、経口ステロイド薬による副作用のリスクが高いと予想される場合や患者の同意が得られず、経口ステロイドが使用しにくい患者など一部症例で有用な可能性はあるものの、現状では経口ステロイド薬の代替療法としては推奨されない。

1-4-2-2) 免疫抑制薬

ステロイド抵抗性、あるいは副作用のため経口ステロイド薬が十分量投与できない症例に対して、代替治療薬としてメトトレキサート、アザチオプリン、シクロフォスファミド、シクロスポリンなどの免疫抑制剤が考慮される。また、プレドニン換算で 15 mg/日以上を経口ステロイド薬が維持治療に必要な場合、ステロイド薬の減量効果を期待してこれらの免疫抑制薬が内服ステロイド薬に追加して用いられることがある。これら免疫抑制薬に関するエビデンスは、多くが少数例の報告に基づくものであり確立した治療法にはなっていない。ステロイド薬の反応性が乏しい症例やステロイド薬の減量が必要な症例で、少ない知見を基に薬剤を選択しているのが現状である⁴⁴⁾。一般に、我が国ではメトトレキサートやアザチオプリンが投与されることが比較的多い。

a) メトトレキサート (MTX)

メトトレキサートはステロイド代替治療薬の第一選択薬として広く認識されているが、症例報告の積み重ねや後視的検討に基づいた知見が主で、前向きに有用性を検討している報告は少ない⁴⁵⁾。ステロイド薬と本剤の併用については、経口ステロイド薬投与中の肺サルコイドーシス 50 例を対象にメトトレキサートを追加投与した検討において、FVC 改善やステロイド減量効果が示されている⁴⁶⁾。また、経口ステロイド薬を内服している有症状の新規診断 24 例を対象とした RCT では、6 ヶ月間以上のメトトレキサートの追加投与によって、平均プレドニゾン投与量が 26mg/日から 8mg/日に減少し、対象群に比し内服ステロイド量を有意に減量させることが可能であった⁴⁷⁾。有害事象の増加もなく本剤は有望な薬剤と考えられたが、投与された患者全てで解析を行うと、残念ながらこの有意性は消失してしまい、効果は限定的と評価された。メトトレキサートの単独投与に関しては、有症状の肺サルコイドーシス 24 例を対象に本剤と内服ステロイド治療を比較した非ランダム化前向き試験があり、メトトレキサートの 6 ヶ月間投与は、経口ステロイドと同等の肺機能改善効果を示した⁴⁸⁾。メトトレキサートの用量は、7.5 mg/週で開始され 15 mg/週程度まで増量されること

が多い。本剤の効果発現には数ヶ月を要し、一般的に有効性を評価するためには最低6ヶ月間の投与期間が必要とされる。

b) アザチオプリン (AZA)

メトトレキサート以外の免疫抑制薬としては、アザチオプリンが用いられることがある。本剤についても、メトトレキサートと同じく質の高いエビデンスには乏しい。少数例の報告では、慢性肺サルコイドーシス11例にアザチオプリンを経口ステロイド薬に併用したところ、全例で呼吸器症状、肺機能の改善がみられた⁴⁹⁾。また、別の報告ではアザチオプリン単独投与が難治性肺サルコイドーシス10例中7例で有効であったことが示されている⁵⁰⁾。しかし一方で後視的研究では、アザチオプリンが投与された肺サルコイドーシス10例において臨床的改善が得られたのは5例のみであったとし、本剤は肺サルコイドーシスの一部の症例でしか有用でないと報告されている⁵¹⁾。また、別の後視的コホート研究では、2次治療としてメトトレキサートとアザチオプリンを比較した報告がある。肺サルコイドーシス145例にメトトレキサート(10-15 mg/週)が、55例にアザチオプリン(2 mg/kg/日)が投与され、治療を1年間完遂できた症例では肺機能改善効果は同等であり、さらにステロイド薬の減量効果も両群で差がなかった。副作用は感染がアザチオプリン投与群で多いという結果であった⁵²⁾。投与法は、一般的には50 mg/日から開始し、2 mg/kg/日前後の維持量まで漸増する。以上のように、少数例や後視的研究ではアザチオプリンの有用性が報告されているが、免疫抑制薬としては前述したようにメトトレキサートが第一選択薬で、アザチオプリンはそれ以降に選択すべき薬剤と考えられている。

c) 他の免疫抑制薬

その他の免疫抑制薬では、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル⁵³⁾、クロロキニンの有用性を示す検討もあるが、否定的な結果もあり⁵⁴⁾、標準治療とはなっていない。

1-4-2-3) TNF α 阻害剤

サルコイドーシスの肉芽腫形成などの病態においてTNF α が重要な役割を果たすことが知られており、TNF α 阻害剤が主に欧米を中心に本症の治療薬として検討されている。TNF α 阻害剤の中ではインフリキシマブの検討が多く、2つRCTが行われている。Baughmanらの検討では、138人のステロイド抵抗性肺サルコイドーシス患者に対してインフリキシマブ(3または5mg/kg)を追加したところ、主要評価項目である24週後のFVCが平均2.5%増加した⁵⁵⁾。SGRQによるQOLや6分間歩行距離に違いはなかった。肺機能改善効果は治療前のFVCが低い患者でより顕著で、15mg以上のプレドニゾロンを併用している症例で小さかった⁵⁶⁾。別の報告では、インフリキシマブ投与群で6週後のVCの改善傾向が示され

ているものの有意差はなく、重篤な有害事象が生じている⁵⁷⁾。このようにインフリキシマブは一部でステロイドへの上乗せ効果が期待されるが、実臨床で用いるためには更なる検討が必要であり、現時点では推奨されない。他の TNF α 阻害剤では、アダリムマブが症例報告や少数例で検討されている⁵⁸⁾。エタネルセプトは II 期と III 期の肺サルコイドーシスを対象とした検討で効果は否定的と報告されている⁵⁹⁾。

1-4-3) 肺移植

線維化が進行し呼吸不全に至った重症例に対しては肺移植が考慮される^{60,61)}。肺サルコイドーシスの肺移植の適応として、病期 IV 期で、NYHA 機能分類 III~IV や肺高血圧の合併などがあげられている⁶²⁾。

1-5) 肺機能検査

《間質性病変による拘束性換気障害を認める病期よりもっと早い段階で閉塞性換気障害をきたす》

肺サルコイドーシスは一般的に拘束性換気障害を来たす疾患に分類されており、間質性病変の進行に伴い肺活量 (vital capacity, VC) が減少し、拘束性換気障害となる。しかし、気道病変は画像上肺サルコイドーシス発症の早期から認められ、高い頻度で気流制限が認められると報告されており、肺サルコイドーシスは閉塞性肺疾患の 1 つでもある⁶⁴⁻⁶⁷⁾。123 名の非喫煙 black American を対象とした検討においては⁶⁸⁾、病期の進行とともに VC の対予測値 (%VC) が 80%未滿を示す患者の割合は増加すると共に、1 秒率 (FEV₁/FVC) <65% の中等度以上の気流閉塞を示す割合は、病期 0 : 5%, I 期 : 14%, II 期 : 28%, III 期 : 24%, IV 期 : 66%であったと報告されている。サルコイドーシスは人種、性別、年齢によって重症度や病変の広がり異なり black American は最も重症化しやすいが³⁾、別の報告においても、閉塞性換気障害はサルコイドーシス患者全体の 30~50%に認められると報告されている⁶⁴⁻⁶⁷⁾。この気流制限の原因として、①中枢側気管・気管支壁の肉芽腫や壁の線維性癒痕による気道の狭小化、②腫大したリンパ節による気道外からの圧迫、③small airway (末梢気道) における炎症、肉芽腫、細気管支周囲の線維化 (peribronchiolar fibrosis) による内腔の狭小化、④間質性病変による気道の湾曲、⑤気道反応性亢進などが考えられている^{7,8)}。特に気管支病変が重要で、気管支生検にて多数の肉芽腫病変を認めること、経口ステロイド治療により ACE 値および気管支病変の改善とともに閉塞性換気障害が改善することから気管支の炎症、肉芽腫の形成および線維化が気流制限の重要な原因であると考えられている⁷¹⁾。また、原因となる気流閉塞の局在に関しては、比較的中枢側の気道のみならず末梢気道病変が早期から重要に関与していることが示唆されている。その根拠として、動肺コンプライア

ンスの周波数依存性やクロージングボリューム (closing volume (CV) /VC) の増加を認める症例が多く観察されること¹¹⁾, 末梢気道の閉塞を示唆する \dot{V}_{50} や \dot{V}_{25} の低下が 62% に認められ, 間質性病変の無い患者の 50%, ある患者の 73% で末梢気道抵抗 (upstream airway resistance) の上昇を認め, 拘束性換気障害が出現する前の早期から末梢気道の機能障害 (small airway dysfunction) が認められることが挙げられる⁷²⁾. さらに, 呼気と吸気 HRCT (high-resolution computed tomography) 画像による air trapping (AT) 現象の評価では, 呼吸機能が正常な患者も含め約 80% の患者で肺野病変の分布とは無関係にびまん性の AT が認められたと報告されており⁷³⁾, 早期からの末梢気道病変の存在を示唆する.

《ガス交換障害と間質性病変は必ずしも一致しない》

ガス交換障害の指標である肺拡散能力 (DLco) については 0 期の 40% に低下がみられ, 病期の進行とともに DLco の低下を示す割合および障害程度は強くなる⁶⁸⁾. しかし, 線維化を含む間質性病変の顕著な IV 期の患者の 33% は DLco が正常であり, CT 画像上の病期と呼吸機能障害とは必ずしも一致しない. その理由は明らかではないが, サルコイドーシス患者に外科的生検をおこなった組織の検討では半数以上の患者で血管病変が検出され, 肉芽腫と血管病変との関連性が報告されている^{74,75)} ことから, 拡散能の低下に血管病変や血流障害が原因となっている可能性が考えられる. 呼吸機能障害, 特にガス交換障害の早期発見および呼吸機能低下の予測, 治療開始・継続の目安および画像や安静時呼吸機能検査所見では説明できない症状や運動耐容能低下の解析に心肺運動負荷テスト (cardiopulmonary exercise testing, CPET) が有用である⁷⁶⁻⁷⁹⁾. また, 臓器非特異的全身症状としての息切れや運動能力低下に吸気筋力の障害が関与しているとする報告もある⁸⁰⁾.

《非特異的刺激による気道反応性が亢進している》

換気機能が正常内にある病期 I ~ III のサルコイドーシス患者を対象とし, メサコリンに対する気道過敏性をアストグラフ法で検討した報告⁸¹⁾ では, 感受性の指標である Dmin は健常人と喘息患者の中間に位置し有意に低下していること, 血清 ACE 値および気管支鏡による粘膜の炎症所見と関連していたことから, サルコイドーシスによる気道炎症と関連して気道過敏性が亢進していることが示唆されている. 一方, 気道過敏性について気道に暴露する刺激物による違いを検討した報告⁸²⁾ では, 病期 I から III のサルコイドーシス患者の 44% においてヒスタミンに対する気道反応性の亢進が認められたが, 高張食塩水の吸入による気道炎症を介する間接刺激法では, 11% の患者にしか気道反応性亢進が認められず, 気道炎症の関与は少ないと報告している.

肺サルコイドーシスによる呼吸機能障害の合併頻度は人種差から黒人ほど多くはないが, 気道病変, 間質性病変, 血管病変による呼吸機能への影響が早期の段階から認められ, 画像

所見とは決して平行ではないが、活動性の一面を反映しており、画像だけでなく呼吸機能の評価も重要である。

1-6) 気管支鏡検査

1-6-1) はじめに

サルコイドーシスの確定診断には組織学的な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の確認が求められる。現状では気管支鏡による肺・気管支・リンパ節生検が主体なのでサルコイドーシス診療に気管支鏡検査は必須である。本稿では、サルコイドーシス診療における気管支鏡検査全般を解説する。なお、この領域においては近年のガイドライン作成手順に基づくようなエビデンスに裏付けられた論述は困難なため、執筆者の経験に基づく主観的記載が主となる。

1-6-2) 気管支鏡による検査

サルコイドーシスで実施される気管支鏡検査には、上気道と気管支の観察、直視下気管支生検、経気管支肺生検 (TBLB, transbronchial lung biopsy), EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy), 気管支肺胞洗浄 (BAL, broncho-alveolar lavage) などがある。以下、順に解説する。

1-6-3) 気管支鏡による観察所見

多くの成書ではサルコイドーシスの気管支鏡所見として、粘膜発赤、網目状血管増生、黄白色小結節などが記述されてきた。しかし、これまで気管支鏡所見用語が共通化されておらず、またその定義も不十分なため論文間の比較が困難な実態にある。気管支鏡の大家である Prakash らは airway involvement として、10種の形態所見、2つの呼吸機能異常、2つの病態を記載している⁸³⁾。代表的論文ではあるが、さまざまな形態所見を横並びに羅列した内容に留まっている。本稿では2018年気管支鏡所見分類に基づいて気管支壁構造に基づいて記載する⁸⁴⁾。

a) 内視鏡的気管支層別分類

気管支壁は組織学的に6層の成分から構成されるが、気管支鏡による肉眼識別は気管支上皮層、上皮下層、壁内層、壁外層の4層分類が観察に適しており(表1)、以下、サルコイドーシス気管支病変を4層(型)別に記述する。所見分類では粘膜という用語を使用しないこととなっている。なお、初診時の気管支鏡でなんら異常所見を観察しない症例も確実に存在しており、サルコイドーシスは常に内視鏡的異常を伴うわけではない。

表1 内視鏡的層別用語（病型分類）と含まれる構造物および正常気管支鏡初見（文献84より引用）

内視鏡的層別用語（病型分類）		含まれる解剖学的構造物	正常気管支鏡初見
上皮層（上皮型）		上皮 基底膜	透明，滑沢
上皮下層（上皮下型）		血管（機関紙静脈系） 疎性結合組織など 弾力繊維	上皮下血管 縦走壁
壁内層（壁内型）	筋層	平滑筋	輪状壁
	筋外層	腺組織	（観察されない）
	軟骨層	軟骨	軟骨・軟骨輪
壁外層（壁外型）	軟骨周囲層（外膜）	疎性結合組織など	（観察されない）
	気管支外組織	リンパ組織など	（観察されない）

表1は肺内気管支について整理したものである。肺外気管支とは弾力繊維の分布，軟骨の形態など組織学的相違点が存在するため，正常所見に若干の相違点が見られることに留意していただきたい。

b) 気管支上皮型

サルコイドーシスでは上皮層での病変形成は稀で，そのため上皮層の透明度や滑沢性は保たれる。上皮層に病変形成が存在しないので，以下の気管支上皮層病変が観察可能である。

c) 気管支上皮下型 - 血管所見

サルコイドーシスの気管支病変として従来から，上皮下血管の拡張・増生・口径不同などが強調されてきた。網目状ないし亀甲状血管との表現については，[図1](#)の血管を「網目状」とするかどうかはきわめて主観的で，定義が存在しないため評価者の判断に任される（[図1](#)）。血管増生は，声門下より観察可能で，主気管支と右中間幹の縦隔側優位に，膜様部よりも軟骨側に，末梢よりも中枢に，下葉よりも上葉に，高度かつ高率に出現する。上皮下血管は気管支静脈が主で，枝分かれする樹枝状分布を構成し，合流後に突如気管支壁内に埋没していく所見も観察できる（[図2](#)）。これら血管所見は特異的ではないが，広範囲に観察される時はサルコイドーシスを強く示唆する。また有意な血管所見を呈さないサルコイドーシスもしばしば経験する。

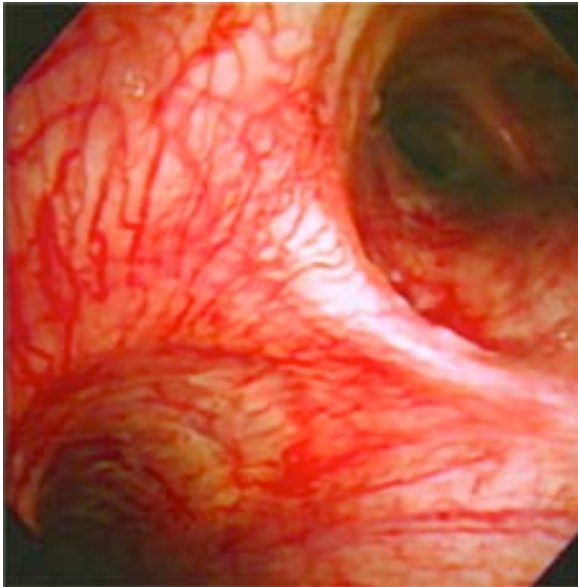


図1 上皮下層血管所見

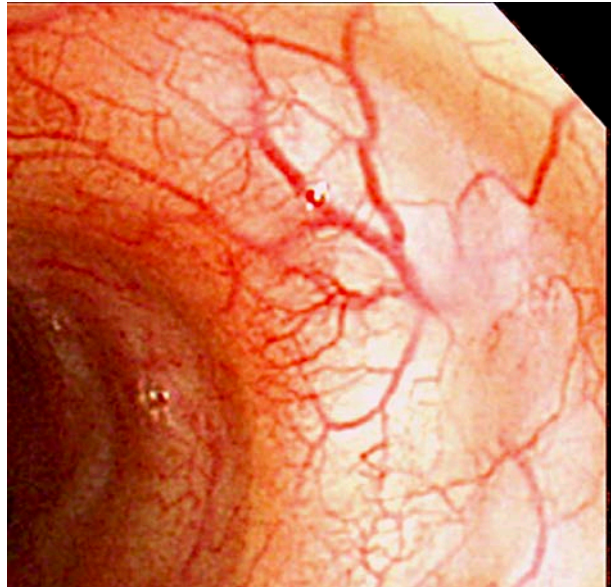


図2 上皮下層血管所見

血管観察には NBI (narrow band imaging, 狭帯域光観察) も推奨したい。NBI では表層に近い血管は茶系色に、深層血管は青緑色系に観察される。図3では、青緑色系血管(深部)はより太く、茶褐色系血管(表層)はより細径と、2相性血管像が表現されている。



図3 NBI 観察

d) 気管支上皮型 - 隆起性変化・平坦性変化

サルコイドーシスでは上皮下層と筋層内に肉芽腫性病変が好発する。図4は区域気管支分岐部の生検標本 HE 染色像で、非乾酪壊死性肉芽腫は上皮下層と筋層に分布し、上皮層は侵されていない。この分布パターンがサルコイドーシス気道病変の基本になる。

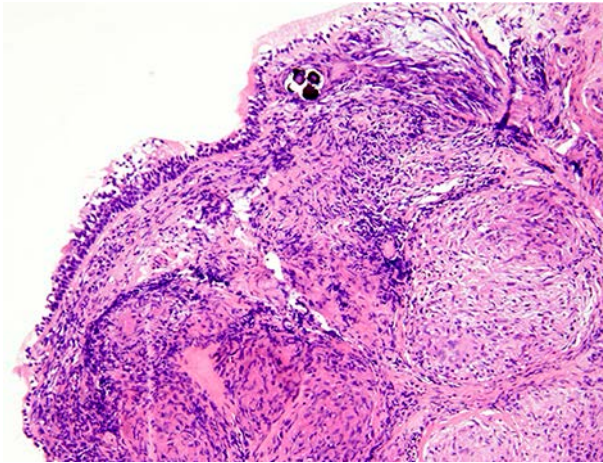


図4 気管支生検標本

肉芽腫病変の量・範囲・集簇により形態差が生じるが、その質的本態はほぼ同一である。肉芽腫病変の個数、拡がりなどに応じ、結節、顆粒、プラークなどと表現されてきたが、これら表現にも定義が存在しない、ないし曖昧であった。今回の気管支鏡所見分類ではサルコイドーシスの上皮層病変は隆起性変化や平坦性変化に該当する⁸⁴⁾。隆起性変化は高さ2mm以上、平坦性変化はそれ以下と定義され、生検鉗子幅が高さ判定の目安となる。本稿では組織学的同一性を重視し、結節やプラークなどをこの項に包括する。

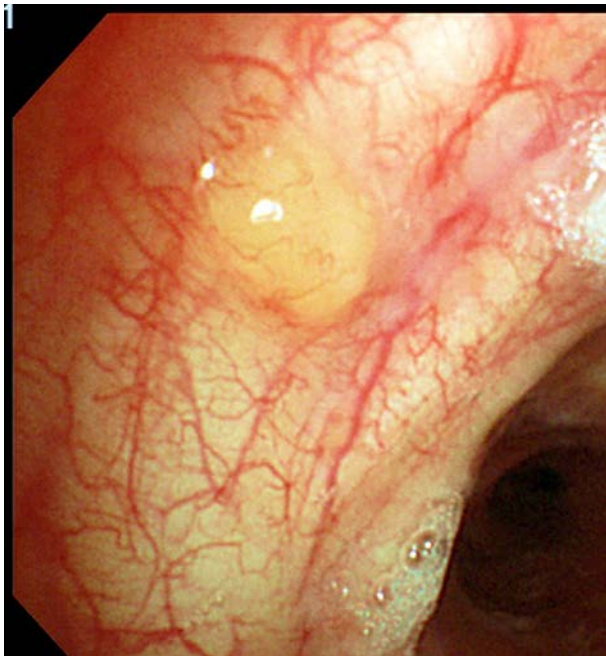


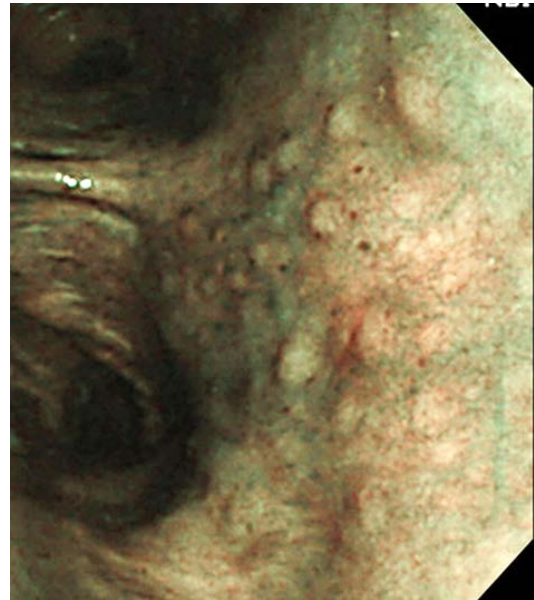
図5 単発小結節

図5は高さ2mm以下の単発小結節で平坦性変化である。上皮の透明感が保持され表層に小血管が確認できることから、本病変は筋層から上皮層主体に形成されている。多くの症

例では血管は上皮病変部で狭小化かつ減少する。上皮結節は、症例により個数・出現密度は様々で、[図6](#)は平坦型小結節の集簇箇所を英文用語のcobblestoningに相当する。[図7](#)は同部のNBI像である。NBI観察は前述のような血管識別にとどまらず、小さな凹凸性変化を明瞭化することにも活用できる。



[図6](#) 集簇小結節



[図7](#) 集簇小結節 NBI 像

上皮結節病変が癒合し拡がり平坦性変化を形成すると、サルコイドーシスの代表的所見であるプラークとして認識される。ただ、何を以てプラークと判定するかについては明確な定義はなされていない。プラークではより黄色調が強まり、[図8](#)のように凹凸軽微な例、[図9](#)のようにやや不均等な凹凸を呈する例も出現する。いずれも表面滑らかで光沢も確認できるが、上皮の透明感はやや低下している。またプラークや結節が存在すると、上皮血管が同部で途絶ないし辺縁を迂回するように走行する所見を高率に観察できる。

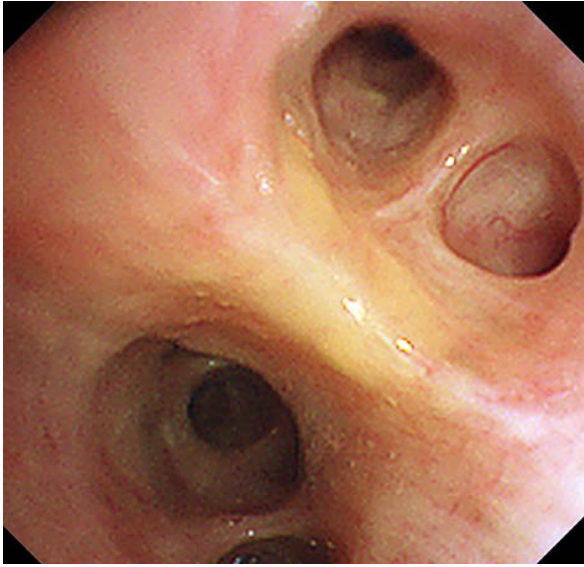


図8 プラーク

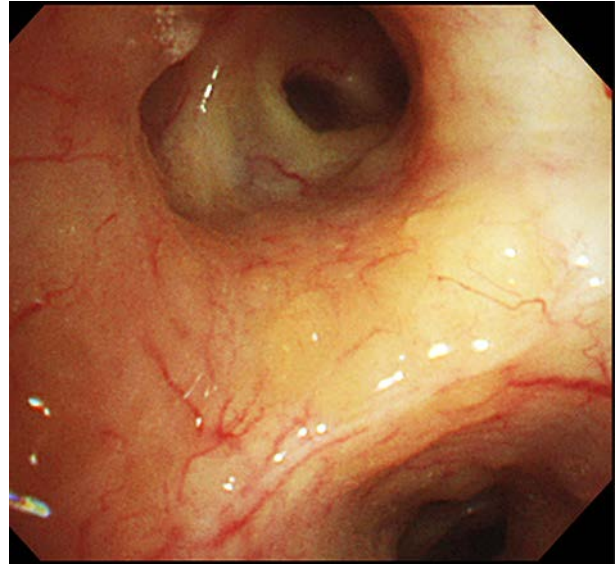


図9 プラーク

腫脹や発赤も平坦性変化の範疇に位置づけられ、リンパ節腫脹症例で頻出しやすいが、特異的ではなく血管所見高度例や結節多発例に併存することが多い。

e) 気管支壁内型

サルコイドーシスの気管支壁内型病変は主に筋層内肉芽腫に起因する。理論的には軟骨層にも肉芽腫病変が形成されうるが、組織学的に証明された症例は稀有である。上皮下層で説明したように、サルコイドーシス肉芽腫は筋層と上皮下層にまたがって形成されることが多いので、程度の優劣はあっても両層にまたがる内視鏡所見を呈する。時に腔内への進展が高度で良性気管支腫瘍を思わせるような隆起性変化も出現する (図10)。

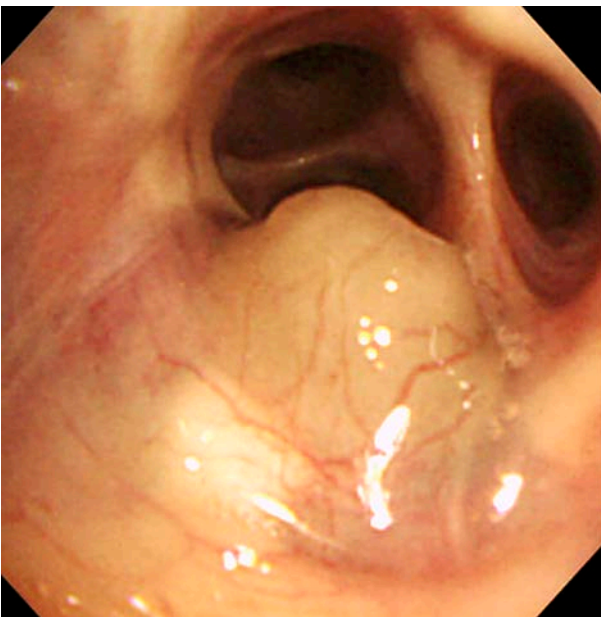


図10 腫瘤状隆起

f) 気管支壁外型

気管支壁外型病変として腫大リンパ節による圧排が気道変形・狭小化を呈することが知られる(図11)。圧排が高度となり気道を閉塞し無気肺に至った報告も見られる。しかし、両側肺門リンパ節腫大はサルコイドーシスの代表的画像所見ではあるが、気道狭小化の頻度はそれほど高くない。また、肺癌のリンパ節転移による気道狭小化とは、サルコイドーシスの腫大リンパ節が気管支外から壁内に侵襲することはない点が重要な識別点である。腫大リンパ節による気管支分岐角の開大・鈍化も比較的高率な所見だが、悪性腫瘍と比較すると頂部の鈍化は軽度にとどまる。

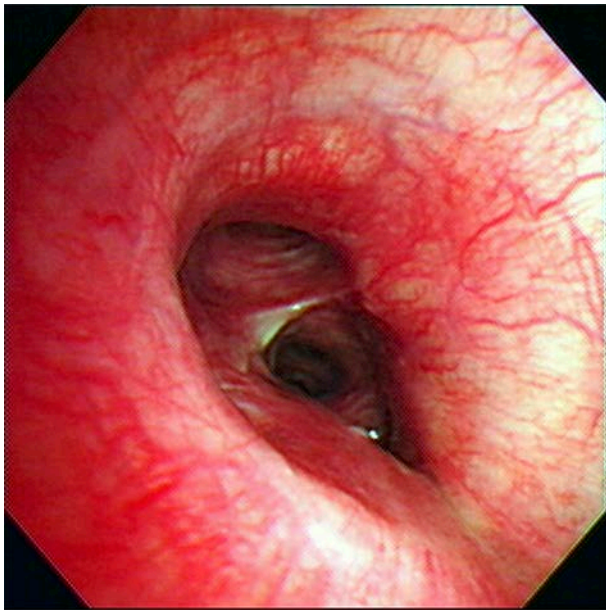


図11 圧排性気道狭小

g) 咽喉頭病変

気管支鏡挿入時に咽喉頭から声門部の観察も留意点である。図12は声門直前の中咽頭で、気管支に出現するプラークとほぼ同様の所見が形成されている。本例では平坦性変化が集簇し範囲が広く凹凸もあるため認識しやすい。当該部の生検により肉芽腫病変が確認された。

一方、図13のように局所的無血管領域として認識できる単結節型の咽頭サルコイドーシス病変もありうる。病変周堤だけを血管が走行する様相は図5や図9の気管支病変と共通である。咽喉頭病変に注目した報告が少ないため、頻度は不明確だが、自験例では少なくとも1割の症例で咽喉頭異常を観察している。

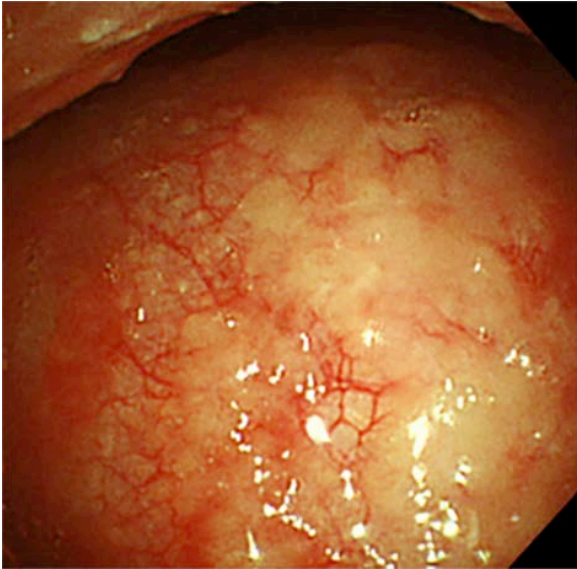


図 12 咽頭プラーク

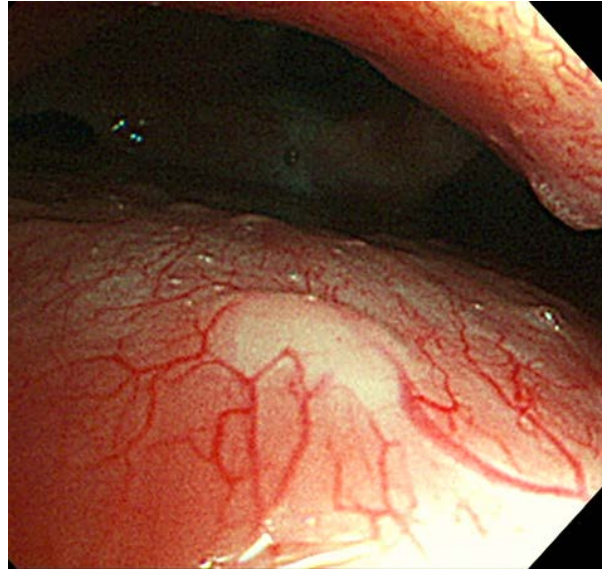


図 13 咽頭結節

1-6-4) 気管支鏡による生検

サルコイドーシスの組織検体入手法として経気管支鏡的手技が一般的である。直視下生検、経気管支肺生検 (TBLB, transbronchial lung biopsy), EBUS (endobronchial ultrasonography, 超音波気管支鏡, 気管支腔内超音波断層法), などを状況に応じて使い分ける。なお, 最近では凍結生検 (cryobiopsy) も一部施設で導入されている。

a) 直視下生検

上記した咽喉頭・気管支上皮病変が観察された時には, 当該部の直視下生検が最も簡便な生検法であり, 推奨したい⁸⁵⁾。明確な気管支病変を認めない症例においても, ランダムな気管支分岐部生検により 3~4 割程度の確率で肉芽腫検出が可能との報告もあり, 日常臨床において積極的に活用したい。一方, 筋層や壁外層の病変は採取困難で適応外となる。

b) 経気管支肺生検 (TBLB)

気管支鏡適生検のうち肺野末梢部を採取する経気管支肺生検がもっとも多くの組織学的情報を教えてくれる。これまで経気管支肺生検がサルコイドーシス診断の主流であったが, 近年は超音波気管支鏡 (EBUS) 生検を推奨する論文も登場している。しかしそれら論文を熟読すると, リンパ節内の肉芽腫病変検出の有無だけで事足りるとしている論文が多い。肉芽腫性病変を惹起する疾患は多岐にわたり, 組織所見のみで肉芽腫形成の原因疾患を確定するのは必ずしも容易ではない。この基本を踏まえた EBUS 研究はいまだ十分とはいえない⁸⁶⁾。良質な経気管支肺生検検体では, 病変分布がリンパ流路に沿う所見や, 線維化・硝子化病変, といった肉芽腫検出にとどまらない情報を入手しえ, EBUS では得られない優位性が存在す

る。図 14 は経気管支肺生検検体の HE 染色ルーペ像で、濃染部（病変）が気道周囲とリンパ流路に沿っていることが読み取れる。

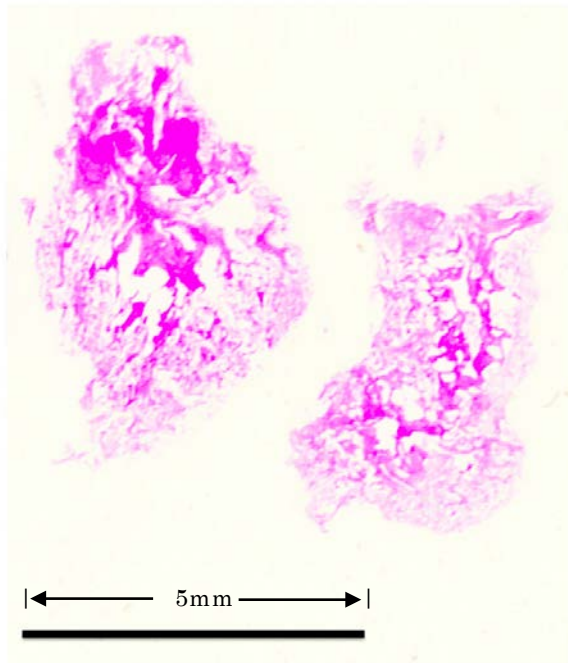


図 14 TBLB 標本ルーペ像

ただし、経気管支肺生検が十分な威力を発揮するためには、適切な手技が不可欠である。一部を列記すれば、体軸水平方向に走行する気管支を選択すること、生検鉗子は 2mm 径有窓鉗子を用いること、胸膜から 1～2cm 程度離れた部位で呼気時に生検すること、気管支鏡をしっかりとウェッジしつつ生検すること、などがある。また診断率を向上させる情報として、上葉で肉芽腫採取率が高いこと、中葉での生検は避けること、採取検体数は 4 個以上、なども重要である。さらに、生検検体は直ちに陰圧処理を行い肺胞の虚脱を軽減することが病理診断の補助となる。これらの要点を十分に遵守できるかどうかで診断率が大きく異なり、施設によって 50%から 80%以上とかなりの幅が報告されている⁸⁷⁾。

c) 超音波気管支鏡（EBUS）下経気管支リンパ節針生検

EBUS とは先端部に超音波プローブを装着した気管支鏡で、超音波像をガイドとして気管支外の縦隔・肺門リンパ節の穿刺生検が可能である。サルコイドーシス診断に EBUS 下生検を導入している施設は増加傾向で、近年の流れとなってきた⁸⁸⁾。EBUS 生検の注意点として、19 ゲージ生検針であっても外径 1mm・内径約 0.7mm であり検体量は生検鉗子に比べて少量で、肉芽腫性病変の成因を鑑別することは容易ではない。図 14 の TBLB 検体との量的差異は大きい。また、プローブ装着のため通常の気管支鏡よりも口径が太いため、鎮静

が不可欠である。EBUS 下生検は肺癌のリンパ節転移診断では第一選択となったが、サルコイドーシス診断も優位であるかどうかは更なる検討が待たれる。また、リンパ節腫大を伴わない X 線病期 0 期や 4 期での EBUS の意義も今後の課題と思われる。異常陰影を認めない X 線 0 期においても TBLB は診断率 50%以上をなしえている。EBUS 下生検を選択するかどうかは、どれほどの組織情報を求めるかという立ち位置によって異なってくるであろう。

1-6-5) 気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage, BAL)

経気管支鏡的に肺・気道内を洗浄し、その回収液 (BALF, BAL fluid) の液性成分や細胞性成分を解析する手法で、気管支鏡的生検と併用することが多い。

BALF 解析では、細胞数増加、リンパ球の数と比率の増加 (正常でリンパ球比率 17%以下、サルコイドーシスはリンパ球比率 20%以上) を認める。また、リンパ球表面マーカー解析では CD4/CD8 比が 3.5 以上に上昇することが知られている。BALF 所見は特異的ではないが、組織診断が得られない場合には参考所見となる。注意点として、細胞成分の変化を示さない症例が少なくないことや、一部にリンパ球 CD4/CD8 比が低下する症例が報告されている⁸⁹⁾。

1-6-6) 終わりに

気管支鏡は診断時にとどまらず、経過追跡においても有用である。胸部 X 線所見が消退したサルコイドーシスでも肺・リンパ節に肉芽腫性炎症が遺残していることがあり、それらの症例では血管所見や BALF 所見に異常が残存することを気管支鏡は教えてくれる⁹⁰⁾。一方、気管支鏡は全く非侵襲的ではないことも事実であるから、実施に際しては担当医の手技向上が求められる。

文献

- 1) Statement on sarcoidosis. Joint 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.* 1999; 160: 736-55.
- 2) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008; 31: 372-9.
- 3) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1885-9.
- 4) Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity

- in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001; 120: 881-6.
- 5) Panselinas E, Halstead L, Schlosser RJ, et al. Clinical manifestations, radiographic findings, treatment options, and outcome in sarcoidosis patients with upper respiratory tract involvement. *South Med J*. 2010; 103: 870-5.
 - 6) Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine* 2000; 6:455-68.
 - 7) Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, et al. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000; 17: 158-66.
 - 8) Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003; 20: 204-11.
 - 9) Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J*. 1993; 6: 349-53.
 - 10) Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000; 17: 167-73.
 - 11) Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung*. 1987; 165: 371-7.
 - 12) Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J*. 2011; 38: 1368-73.
 - 13) Ward K, O'Connor C, Odlum C, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax*. 1989; 44: 6-12.
 - 14) Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *The American review of respiratory disease*. 1980; 122: 721-4.
 - 15) 大道秀光. サルコイドーシスの生検による診断. *日本臨床*. 2002; 60: 1759-65.
 - 16) von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 2457-64.
 - 17) Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1989; 26(Pt 1): 13-8.
 - 18) Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2010; 137: 1391-7.
 - 19) Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of

- long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996; 51: 238-47.
- 20) サルコイドーシス治療に関する見解 -2003. *日サ会誌*. 2003; 23: 105-14.
- 21) Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 893-8.
- 22) Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, et al. Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax*. 1986; 41: 903-13.
- 23) Spratling L, Tenholder MF, Underwood GH, et al. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest*. 1985; 88: 687-90.
- 24) Fazzi P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Med*. 2003; 2: 311-20.
- 25) James DG, Carstairs LS, Trowell J, et al. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet*. 1967; 2: 526-8.
- 26) Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *The American review of respiratory disease*. 1973; 107: 609-14.
- 27) Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ, et al. Pulmonary sarcoidosis. Long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest*. 1982; 82: 84-7.
- 28) Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997; 111: 623-31.
- 29) Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand J Respir Dis*. 1979; 60: 215-21.
- 30) Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study. *N Y State J Med*. 1987; 87 :496-9.
- 31) Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. *Chest*. 1999; 116: 424-31.
- 32) Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
- 33) Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287: 1301-7.
- 34) Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest*. 2002; 121: 32-9.
- 35) Eule H, Roth I, Ehrke I, et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and

- II--results of a controlled clinical trial. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1977; 149: 142-7.
- 36) Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002; 121: 24-31.
- 37) Erkkila S, Froseth B, Hellstrom PE, et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1988; 5: 106-10.
- 38) Milman N, Graudal N, Grode G, et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med*. 1994; 236: 285-90.
- 39) Ludwig-Sengpiel A, Jaksztat E, Welker L, et al. Effect of beclomethasone dipropionate (BDP) as extrafine aerosol on bronchoalveolar lavage (BAL) lymphocytes in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005; 22: 214-21.
- 40) Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1995; 8: 682-8.
- 41) Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002; 19: 198-204.
- 42) du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999; 13: 1345-50.
- 43) Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1993; 10: 56-61.
- 44) Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
- 45) Kiltz U, Braun J. Use of methotrexate in patients with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: S183-5.
- 46) Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 846-51.
- 47) Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000; 17: 60-6.
- 48) Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1268-71.
- 49) Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *The European respiratory journal*. 1999; 14: 1117-22.
- 50) Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1985; 2: 107-13.

- 51) Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 1999; 16:87-92.
- 52) Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013; 144: 805-12.
- 53) Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration*. 2013; 86: 376-83.
- 54) Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1371-6.
- 55) Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 795-802.
- 56) Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. The potential additional benefit of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis already receiving corticosteroids: a retrospective analysis from a randomized clinical trial. *Respir Med*. 2014; 108: 189-94.
- 57) Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006; 23: 201-8.
- 58) Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, et al. Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014; 31: 46-54.
- 59) Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2003; 124: 177-85.
- 60) Judson MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 1998; 11: 738-44.
- 61) Milman N, Burton C, Andersen CB, et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis: outcome in a series of seven consecutive patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2005; 22: 222-8.
- 62) Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007; 28: 134-40.
- 63) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006; 61: 980-5.

- 64) Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN, et al. Airway function in sarcoidosis. *Am J Med.* 1977; 62:51-9.
- 65) Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, et al. Airflow limitation in sarcoidosis—a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85: 59-64.
- 66) Stjernberg N, Thunell M. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1984; 215: 121-6.
- 67) Thunell M, Stjernberg N, Rosenhall L, et al. Pulmonary function in patients with sarcoidosis. A three year follow-up. *Sarcoidosis* 1987; 4: 129-33.
- 68) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
- 69) Lynch JP, Ma YL, Koss MN, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 53–74.
- 70) Polychronopoulos WS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 1371-1380.
- 71) Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, et al. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest* 1999; 116: 1194-1199.
- 72) Argyropoulou PK, Patakas DA, Louridas GE. Airway function in stage I and II pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1984; 46: 17-25.
- 73) Magkanas E, Voloudaki A, Bouros D, et al. Pulmonary sarcoidosis. Correlation of expiratory high-resolution CT findings with inspiratory patterns and pulmonary function tests. *Acta Radiol.* 2001 ; 42: 494-501.
- 74) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014 Mar 29;383(9923):1155-67.
- 75) Takemura T, Matsui Y, Saiki S, et al. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 1216–1223.
- 76) Kollert F, Geck B, Suchy R, et al. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 122-9.
- 77) Lopes AJ, de Menezes SL, Dias CM, et al. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 256-63.
- 78) Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration* 2011; 826: 501-08.
- 79) Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung* 2013; 191: 43-52.

- 80) Kabitz HJ, Lang F, Waltersbacher S, et al. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006;130:1496-502.
- 81) 星野重幸, 幸村克喜, 保坂公德, 五十嵐英夫, 俵谷幸藏, 来生 哲, 荒川正昭. サルコイドーシスの気道過敏性. *日胸疾会誌* 25(2): 210-215, 1987.
- 82) Young LM, Good N, Milne D, et al. The prevalence and predictors of airway hyperresponsiveness in sarcoidosis. *Respirology* 2012; 17:653-9.
- 83) Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway Involvement in Sarcoidosis. *CHEST*. 2009;136:1371-80.
- 84) 清嶋護之, 丹羽宏, 栗本典昭, 他. 気管支鏡所見分類の改訂. *気管支学*. 2018;40:401-13.
- 85) Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, et al. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:339-43.
- 86) 田中伴典. サルコイドーシス/肉芽腫性肺疾患の病理. *日サ会誌*. 2013;33:23-6.
- 87) 松岡緑郎, 倉富雄四郎, 小林英夫, 他. 経気管支肺生検によるサルコイドーシスの肺内病変分布の検討. *日胸疾会誌*. 1986;24:1334-8.
- 88) 石井芳樹. コラム : サルコイドーシス診断の Gold standard となった EBUS-TBNA. *日サ会誌*. 2011;31:47-8.
- 89) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 法の手引き改訂第3版. 克誠堂出版;2017.
- 90) 小林英夫. サルコイドーシスと気管支鏡—実地的視点から—. *気管支学*. 2005;27:7-11.