

8. ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)遺伝子多型性と肺気腫発症の関連性の解析

東北大学老人科

○沖永壯治, 山田紀広, 山谷睦雄, 関沢清久, 佐々木英忠

9. ウイルス感染による慢性肺気腫の急性増悪の解明

東北大学老人科

○山谷睦雄, 鈴木朋子, 賈 玉霞, 中山勝敏, 関沢清久, 佐々木英忠

10. 好中球エラストラーゼによる気道上皮細胞の形態変化・剥離:アクチン重合の関与

日本大学第一内科

○橋本 修, 堀江孝至, 丸岡秀一郎, 権 寧博, 松本 健

座長:埼玉県立循環器・呼吸器病センター 金沢 実 (10:46~11:22)

11. 慢性気道炎症におけるmacrophage migratio ninhibitory factor(MIF)関与の可能性

北海道大学第一内科¹⁾, 同医療技術短期大学部²⁾, 同中央研究部³⁾

○辻野一三¹⁾, 西村正治¹⁾, 牧田比呂仁¹⁾, 谷野巧典¹⁾, 宮本顕二²⁾, 西平 順³⁾, 川上義和¹⁾

12. Matrix metalloproteinase(MMP)発現に対するレチノイン酸の制御

順天堂大学呼吸器内科

○高橋英気, 相馬早苗, 福地義之助

13. 日本人におけるmicrosomal epoxide hydrolase遺伝子多型と喫煙による肺気腫発症の感受性

北海道大学第一内科

○竹藪公洋, 西村正治, 鈴木 勇, 山口悦郎, 檜沢伸之, 川上義和

14. 慢性閉塞性肺疾患における喫煙の感受性におよぼす遺伝的背景

順天堂大学呼吸器内科

○瀬戸口靖弘, 小岩井裕子, 福地義之助

B. 低換気症候群を中心として — 「肥満低換気症候群」, 「肺胞低換気症候群」 —

座長:大阪府立羽曳野病院呼吸器科 木村謙太郎 (11:22~12:16)

15. 呼吸不全6疾患の定点モニタリング

東京大学大学院健康科学・看護学¹⁾, 千葉大学呼吸器内科²⁾, 名古屋大学予防医学³⁾

○橋本修二¹⁾, 川戸美由紀¹⁾, 巽 浩一郎²⁾, 岡田 修²⁾, 木村 弘²⁾, 栗山喬之²⁾, 玉腰暁子³⁾, 川村 孝³⁾, 大野良之³⁾

16. 原発性肺胞低換気症候群および肥満低換気症候群の診断基準・重症度基準

千葉大学呼吸器内科¹⁾, 京都大学再生医科学研究所²⁾, 東京大学大学院健康科学・看護学³⁾

○木村 弘¹⁾, 堀江美正¹⁾, 岡田 修¹⁾, 巽 浩一郎¹⁾, 大井元晴²⁾, 橋本修二³⁾, 栗山喬之¹⁾

17. 在宅人工呼吸療法および非侵襲人工換気療法の現状 —平成10年度全国アンケート調査報告—

大阪府立羽曳野病院呼吸器科¹⁾, 京都大学再生医科学研究所²⁾,

国立療養所東京病院呼吸器科³⁾, 東京大学大学院健康科学・看護学⁴⁾

○石原英樹¹⁾, 木村謙太郎¹⁾, 大井元晴²⁾, 坪井知正³⁾, 橋本修二⁴⁾

18. 原発性肺胞低換気症候群における遺伝学的検討

千葉大学呼吸器内科¹⁾, 京都大学再生医科学研究所²⁾, 東京大学大学院健康科学・看護学³⁾

○浜岡朋子¹⁾, 木村 弘¹⁾, 堀江美正¹⁾, 巽 浩一郎¹⁾, 岡田 修¹⁾, 大井元晴²⁾,

橋本修二³⁾, 栗山喬之¹⁾

19. 「near fatalエピソード」をもつ慢性呼吸器疾患患者の呼吸管理の現状と問題点

—呼吸不全分科会ワーキング・グループ6施設の調査結果—

千葉大学呼吸器内科¹⁾, 大阪府立羽曳野病院呼吸器科²⁾, 北海道大学第一内科³⁾,

東北大学第一内科⁴⁾, 日本大学第一内科⁵⁾, 京都大学再生医科学研究所生体機能調節学⁶⁾

○堀江美正¹⁾, 木村 弘¹⁾, 木村謙太郎²⁾, 石原英樹²⁾, 西村正治³⁾, 白土邦男⁴⁾, 飛田 渉⁴⁾,

堀江孝至⁵⁾, 赤柴恒人⁵⁾, 大井元晴⁶⁾, 陳 和夫⁶⁾, 巽 浩一郎¹⁾, 岡田 修¹⁾, 栗山喬之¹⁾

20. Thyrotropin Releasing Homoneの閉塞型睡眠時無呼吸患者の覚醒時化学感受性に対する効果
東北大学第一内科¹⁾, 千葉大学呼吸器内科²⁾

○岡部慎一¹⁾, 飛田 渉¹⁾, 黒澤 一¹⁾, YeTun¹⁾, 田端雅夫¹⁾, 北室知巳¹⁾,
安達哲也¹⁾, 菊池喜博¹⁾, 木村 弘²⁾, 栗山喬之²⁾, 白土邦男¹⁾

事務連絡 (12:16~12:18)

◇◇◇ 昼 食 ◇◇◇ (12:18~13:10)

座長:京都大学胸部疾患研究所臨床生理学 大井 元晴 (13:10~14:04)

21. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)における組織低酸素の評価(第3報)
北海道大学第一内科¹⁾, 同医療技術短期大学部²⁾
○西村正治¹⁾, 澁谷英二¹⁾, 斉藤拓志¹⁾, 古谷純吾¹⁾, 辻野一三¹⁾, 宮本顕二²⁾, 川上義和¹⁾
22. 睡眠時無呼吸症候群患者における脳性ナトリウム利尿ホルモン(BNP)の変化
高槻赤十字病院呼吸器科¹⁾, 京都大学再生医科学研究所生体機能調節学²⁾,
同医学部附属病院理学療法部³⁾, 同大学院臨床病態医科学⁴⁾, 東北大学第一内科⁵⁾,
千葉大学呼吸器内科⁶⁾
○北 英夫¹⁾, 中村敬哉²⁾, 清水孝一²⁾, 陳 和夫³⁾, 伊藤 裕⁴⁾, 中尾一和⁴⁾,
大井元晴²⁾, 飛田 渉⁵⁾, 木村 弘⁶⁾
23. nCPAP治療中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の内臓脂肪量, 血中レプチン濃度の変化
京都大学医学部附属病院理学療法部¹⁾, 同再生医科学研究所生体機能調節学²⁾,
同大学院臨床病態医科学・第二内科³⁾
○陳 和夫¹⁾, 中村敬哉²⁾, 清水孝一²⁾, 小川佳宏³⁾, 益崎裕章³⁾, 中尾一和³⁾, 大井元晴²⁾
24. 低酸素換気抑制(Hypoxic ventilatory decline:HVD)に対する抑制性神経伝達・修飾物質の関与
千葉大学呼吸器内科¹⁾, 同第2生理²⁾
○加藤俊哉^{1,2)}, 林 文明²⁾, 巽 浩一郎¹⁾, 福田康一郎²⁾, 栗山喬之¹⁾
25. 中枢性ヒスタミンによる呼吸変化
昭和大学第2生理¹⁾, 千葉大学呼吸器内科²⁾
○泉崎雅彦^{1,2)}, 岩瀬みち子¹⁾, 木村 弘²⁾, 栗山喬之²⁾, 本間生夫¹⁾
26. 遺伝子工学的手法を用いた呼吸不全治療に関する基礎的研究
東京都老人総合研究所
○白澤卓二, 小泉健一, 鈴木陽一

C. 肺循環障害を中心として — 「原発性肺高血圧症」, 「慢性肺血栓栓症」 —

座長:慶應義塾大学伊勢慶應病院内科 国枝 武義 (14:04~14:58)

27. 重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討
千葉大学呼吸器内科
○岡田 修, 田辺信宏, 巽 浩一郎, 木村 弘, 栗山喬之
28. 慢性肺血栓栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術の適応基準に関する検討
千葉大学呼吸器内科¹⁾, 国立循環器病センター心臓血管内科²⁾, 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科³⁾
○田辺信宏¹⁾, 岡田 修¹⁾, 栗山喬之¹⁾, 中西宣文²⁾, 国枝武義³⁾
29. 慢性血栓栓性肺高血圧症の臨床病態に関する研究
慶應義塾大学伊勢慶應病院内科¹⁾, 国立循環器病センター心臓血管内科²⁾
○国枝武義¹⁾, 中西宣文²⁾, 佐藤 徹²⁾, 岡野嘉明²⁾, 京谷晋吾²⁾
30. 肺高血圧を伴う慢性肺血栓栓症における体格指数(BMI)に関する研究 —急性例との比較—
慶應義塾大学伊勢慶應病院内科¹⁾, 国立循環器病センター心臓血管内科²⁾
○国枝武義¹⁾, 中西宣文²⁾, 佐藤 徹²⁾, 岡野嘉明²⁾, 京谷晋吾²⁾

31. 難治性肺高血圧症症例における血中サイトカインの解析
千葉大学呼吸器内科¹⁾, 東京大学大学院社会予防医学²⁾
○木村 弘¹⁾, 岡田 修¹⁾, 田辺信宏¹⁾, 滝口裕一¹⁾, 巽 浩一郎¹⁾, 稲寺秀邦²⁾, 松島綱治²⁾, 栗山喬之¹⁾
32. 慢性肺血栓塞栓症における肺高血圧症合併の有無に関する凝固線溶機構と血管内皮細胞の関与
慶應義塾大学内科¹⁾, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター²⁾
○福永興壱¹⁾, 金沢 実²⁾, 佐藤長人¹⁾, 山口佳寿博¹⁾

◇◇◇コーヒー・ブレイク◇◇◇ (14:58~15:10)

D. 難病特別研究員報告 (15:10~15:35)

座長: 順天堂大学呼吸器内科 福地義之助

33. 原発性肺胞低換気症候群における病因解明のための基礎的検討: 中枢化学受容機構のCO₂受容メカニズムの解析
慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター内科
○岡田泰昌

E. 呼吸不全調査研究班のまとめ (15:35~16:05)

座長: 東北大学第一内科 自土 邦男

34. 「若年性肺気腫」, 「ヒストオサイトーシスX」
順天堂大学呼吸器内科
○福地義之助
35. 「肥満低換気症候群」, 「肺胞低換気症候群」
京都大学再生医科学研究所生体機能調節学
○大井元晴
36. 「原発性肺高血圧症」, 「慢性肺血栓塞栓症」
慶應義塾大学伊勢慶應病院内科
○国枝武義

II. 重点研究『特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序の解明と内科的治療指針確立を目指す診療科横断的研究』

座長: 東邦大学第一小児科 佐地 勉 (16:05~16:55)

1. 小児期原発性肺高血圧症に対する静注用プロスタサイクリンの急性効果と中期成績
東邦大学第一小児科
○中山智孝, 佐地 勉, 星田 宏, 小澤安文, 石北 隆, 松裏裕行
2. 膠原病における肺高血圧症の検討
藤田保健衛生大学内科¹⁾, 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科²⁾
○鳥飼勝隆¹⁾, 国枝武義²⁾
3. 重点研究の総括報告
千葉大学呼吸器内科
○栗山喬之

閉会挨拶 (16:55~17:00) 千葉大学医学部肺癌研究施設第二臨床研究部門(呼吸器内科)

栗山 喬之

平成10年12月12日(土)

◇◇◇プログラム◇◇◇

Ⅲ. びまん性肺疾患分科会

挨拶 (9:00-9:10)

日本医科大学第四内科 工藤 翔二
厚生省エイズ疾病対策課 中谷比呂樹
評価委員ご紹介

A. びまん性汎細気管支炎

座長: 虎の門病院呼吸器科 中田絃一郎

臨床共同研究

1. DPBの診断指針改訂と重症度分類策定 (9:10-9:18)
虎の門病院呼吸器科
○中田絃一郎
2. DPBの治療指針策定とマクロライド療法の副作用調査 (9:18-9:26)
天理よろづ相談所病院別所分院¹⁾, 虎の門病院呼吸器科²⁾, 日本医科大学第四内科³⁾
○田口善夫¹⁾, 中田絃一郎²⁾, 工藤翔二³⁾

討 論 (9:26-9:36)

課題1. DPBの遺伝性要因の解明

3. DPBの世界分布と東アジアにおける集積 (9:36-9:44)
日本医科大学第四内科
○工藤翔二
4. HLA関連DPB感受性遺伝子の探索 (9:44-9:54)
東京大学医学部第三内科
○慶長直人

討 論 (9:54-10:04)

課題2. FM療法の機序解明

5. サイトカイン遺伝子転写活性調節におけるマクロライドの作用 (10:04-10:12)
東京大学医学部検査部
○滝沢 始
6. マクロライドの構造と活性の相関 (10:12-10:20)
日本医科大学第四内科
○吾妻安良太, 工藤翔二

討 論 (10:20-10:30)

B. サルコイドーシス

座長: 熊本大学医学部第一内科 菅 守隆

臨床共同研究

7. サ症重症化の要因と病態を探るー疫学実態調査ー (10:30-10:38)
京都予防医学センター¹⁾, 浜松医科大学第二内科²⁾, 日本医科大学第四内科³⁾,
東京医科歯科大学難治疾患研究所⁴⁾
○佐藤篤彦¹⁾, 千田金吾²⁾, 工藤翔二³⁾, 横山徹爾⁴⁾, 田中平三⁴⁾
8. サルコイドーシスの重症度策定 (10:38-10:46)
熊本大学医学部第一内科¹⁾, 札幌鉄道病院²⁾, JR東京総合病院呼吸器³⁾
○菅 守隆¹⁾, 平賀洋明²⁾, 山口哲生³⁾

討 論 (10:46-11:56)

課題3. 病因としてのP.acnesの役割の明確化

9. サ症におけるP.acnesの病因的役割 (10:56-11:26)
 東京医科歯科大学病理部¹⁾, 熊本大学医学部第一内科²⁾
 ○江石義信¹⁾, 菅 守隆²⁾
10. P.acnesの疾患由来株と通常皮膚由来株との比較検討 (11:26-11:36)
 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学¹⁾, 新潟大学医学部細菌学²⁾
 ○光山正雄¹⁾, 望月博史²⁾
- 討 論 (11:36-11:46)

事務連絡

◇◇◇ 昼 食 ◇◇◇

C. 特発性間質性肺炎

臨床共同研究

座長:京都予防医学センター 佐藤篤彦

11. 特発性間質性肺炎の重症度分類策定 (13:00-13:08)
 東北大学加齢医学腫瘍制御部門呼吸器腫瘍研究分野¹⁾, 虎の門病院呼吸器科²⁾,
 天理よろづ相談所病院別所分院³⁾
 ○貫和敏博¹⁾, 阿部達也¹⁾, 八重柏政宏¹⁾, 三木 誠¹⁾, 阿部成房¹⁾, 中村 晃¹⁾,
 森ゆり子¹⁾, 佐藤 研¹⁾, 岸 一馬¹⁾, 中田紘一郎²⁾, 松村栄久³⁾, 田口善夫³⁾
12. 特発性間質性肺炎の疫学実態調査—重症度の推移について— (13:08-13:16)
 京都予防医学センター¹⁾, 浜松医科大学第二内科²⁾, 日本医科大学第四内科³⁾,
 東京医科歯科大学難治疾患研究所⁴⁾
 ○佐藤篤彦¹⁾, 千田金吾²⁾, 工藤翔二³⁾, 横山徹爾⁴⁾, 田中平三⁴⁾
13. 新しい活動性指標KL-6の臨床応用 (13:16-13:24)
 自治医科大学呼吸器内科
 ○北村 諭, 坂東政司, 小林 淳, 石井芳樹
14. 新しい活動性指標SP-A, SP-Dの臨床応用 (13:24-13:32)
 札幌医科大学第三内科
 ○阿部庄作, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 相坂治彦, 今 勇人
15. 分類不能型間質性肺炎NSIPの現時点における位置づけ (13:32-13:40)
 広島大学医学部第二内科¹⁾, 日本医科大学第四内科²⁾
 ○山木戸道郎¹⁾, 石岡伸一¹⁾, 工藤翔二²⁾, 前田晃宏¹⁾
- 討 論 (13:40-13:50)

課題4. 肺線維症合併肺癌に対する対策と進行例への肺移植

座長:札幌医科大学第三内科 阿部庄作

16. 気道上皮化生細胞の遺伝子異常の解析—染色体3番短腕領域を中心に— (13:50-13:58)
 日本医科大学第四内科
 ○植松和嗣, 吉村明修, 工藤翔二
17. 合併肺癌の治療—抗ガン剤による肺傷害と急性増悪— (13:58-14:06)
 広島大学医学部第二内科¹⁾, 日本医科大学第四内科²⁾
 ○山木戸道郎¹⁾, 工藤翔二²⁾
18. ドナー肺保存のためのnewET-Kyoto液の開発 (14:06-14:14)
 京都大学医学部胸部研胸部外科
 ○人見滋樹, 板東 徹, 和田洋巳
- 討 論 (14:14-14:24)

◇◇◇ コーヒー・ブレイク ◇◇◇ (14:24-14:44)

課題5. 細胞分子病態の解明

座長:東北大学加齢医学腫瘍制御部門呼吸器腫瘍研究分野

貫和敏博

19. 活性酸素, NOによる急性肺傷害メカニズムの解析 (14:44-14:52)
 熊本大学医学部微生物学¹⁾, 熊本大学医学部第一内科²⁾
 ○赤池孝章¹⁾, 岡本真一郎^{1,2)}, 菅 守隆²⁾, 安藤正幸²⁾, 前田 浩¹⁾
20. 間質性肺炎の病態におけるTIMP,MMPの関与 (14:52-15:00)
 日本医科大学第一病理
 ○福田 悠
21. 特発性間質性肺炎の線維化機構におけるプロテアーゼの役割 (15:00-15:08)
 熊本大学医学部第一内科¹⁾, 熊本大学医学部微生物学²⁾
 ○菅 守隆¹⁾, 岡本竜哉¹⁾, 彌永和宏¹⁾, 具嶋泰弘¹⁾, 赤池孝章²⁾, 安藤正幸¹⁾
22. 肺線維症における新生血管に関する研究 (15:08-15:16)
 東北大学加齢医学腫瘍制御部門呼吸器腫瘍研究分野
 ○貫和敏博, 海老名雅仁, 清水川稔, 猪岡 望, 阿部達也
23. Differential Display法による肺線維化促進因子の同定 (15:16-15:24)
 広島大学医学部第二内科
 ○山木戸道郎, 前田晃宏, 檜山桂子, 石岡伸一
24. 肺線維化にかかわるサイトカインの解析とその活性抑制のための遺伝子導入に関する研究 (15:24-15:34)
 大阪大学医学部第三内科
 ○林 清二

討 論 (15:34-15:44)

難病重点研究班初年度総括報告 (15:44-16:04)

「特発性間質性肺炎の細胞分子病態に基づく疾患の病態に応じた治療法の開発研究」

日本医科大学第四内科

○工藤翔二

3年間の到達点と今後の課題

座長:日本医科大学第四内科

工藤翔二

25. びまん性汎細気管支炎の研究について (16:04-16:14)
 虎の門病院呼吸器科
 ○中田紘一郎
26. サルコイドーシスの研究について (16:14-16:24)
 熊本大学医学部第一内科
 ○菅 守隆
27. 特発性間質性肺炎の研究について (16:24-16:34)
 東北大学加齢医学腫瘍制御部門呼吸器腫瘍研究分野
 ○貫和敏博

総合討論 (16:34-16:44)

分科会長総括 日本医科大学第四内科 工藤 翔二 (16:44-16:55)

閉会挨拶 日本医科大学第四内科 工藤 翔二 (16:55-17:00)

分 担 研 究 報 告

特発性間質性肺炎

びまん性汎細気管支炎研究のまとめ

中田紘一郎*

(1) 人種特異性と遺伝性要因の解明

本疾患が東アジアに集積する人種依存性疾患であることを明確にするとともに、日韓協力による研究を通じて疾患感受性遺伝子が第6染色体上HLA-A座、B座間の特定マイクロサテライト近傍にある可能性を指摘し得た。

(2) EM療法の作用機序の解明

中枢気道の炎症病態との関連においてEMの作用点がほぼ明らかになった。また、末梢病変については病態とEMによる反応が明らかになったが、作用機序については未だ不明な点が残されている。

(3) DPBにおける末梢気道浸潤細胞の免疫組織学的検討

呼吸細気管支に限局した特異的なリンパ球サブセットは認められなかったが、DPBで高率に認められる高IgA血症に関与するサイトカインが細気管支壁浸潤Th細胞で発現していることが明らかになった。また、肺泡マクロファージ、細気管支上皮、細気管支壁平滑筋等に抗MCP-1抗体が陽性であり、末梢気道浸潤細胞動員との関連性においてその誘導発現が示唆された。

(4) 重症度分類の策定

分類の指標として動脈血酸素分圧PaO₂を用い、1級～5級に分類した。また、咳・痰、労作時息切れなどの主要症状と日常生活における障害の程度を補助指標として級別に併記した。

(5) 治療指針の策定および副作用調査

本症の基本療法であるマクロライド療法について、投与量、投与期間、副作用などを過去の報告および全国アンケート調査によって分析し、重症度別の治療指針を策定した。アンケート調査によるマクロライド剤の副作用は胃腸障害、肝障害などが主な副作用であったが、1例にショックを認めた。

(6) 診断基準の改訂

- ① 病理組織学的に重要な所見である泡沫細胞の集簇を記載した。
- ② 主要臨床所見を診断上の重要度によって必須項目と参考項目とに区別し、診断の判定を確実、ほぼ確実、可能性ありの3段階に分けた。また、鑑別診断上注意を要する疾患のうち、鑑別の容易な気管支喘息と肺気腫を削除し、線毛不動症候群、閉塞性細気管支炎、嚢胞性線維症を新たに記載した。
- ③ 韓国人症例ではHLA-B54の保有は少なく、HLA-A11の保有率が高いことが判明したため、HLAに関する記述を修正した。

虎の門病院呼吸器科

* びまん性肺疾患分科会 分科会員

特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方

貫和 敏博^{1*} 阿部 達也^{1,4} 八重柏政宏¹ 三木 誠¹
阿部 成房¹ 中村 晃¹ 森 ゆり子¹ 西條 康夫¹
海老名雅仁¹ 佐藤 研¹ 岸 一馬² 中田紘一郎^{2*}
松村 栄久³ 田口 善夫^{3**}

新重症度分類の条件として、「現行分類との整合性」、「5段階の重症度設定」、および「臨床試験の評価基準としての有用性」などが要求された。また、現行分類の問題点には、「予後、および疾患特異性の反映の不足」や「NSIPの混入」などの問題点がある。そこで、現行分類の問題点と追加すべき評価項目の妥当性につき、予後（生存率）やこの疾患に特異的な臨床・検査所見を指標として検討した。検討内容は、診断から死亡までの全経過を追跡し得た67例についての生存分析、運動負荷試験、および画像所見や肺胞上皮マーカーと予後との関連についての文献的考察である。この検討により、現行分類を基礎とし、運動負荷後SpO₂の低下、%VCの低下、画像線維化度、および肺胞上皮マーカー（LDH、KL-6、SP-A、SP-D）の上昇を加点して重症度を重くし、毎年の再評価と合併症・喫煙歴の併記を追加した新重症度分類の試案を策定した。

A revised clinical staging classification of idiopathic interstitial pneumonia

Toshihiro Nukiwa¹, Tatsuya Abe¹, Masahiro Yaekashiwa¹, Makoto Miki¹
Shigefusa Abe¹, Akira Nakamura¹, Yuriko Mori¹, Yasuo Saijo¹
Masahito Ebina¹, Ken Satoh¹, Kazuma Kishi², Koichiro Nakata²
Yoshihisa Matsumura³, Yoshio Taguchi³

1. Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
2. Department of Respiratory Medicine, Toranomon Hospital
3. Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
4. Department of Respiratory Medicine, Tohoku Koseinenkin Hospital

A revised clinical staging classification of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is introduced. It is based on the present four grade criteria of PaO₂ at rest, and the numerical objective points are included by evaluating the desaturation of oxygenated hemoglobin after exercise, %VC, distribution of the interstitial lesion on chest radiogram, and serum markers derived from alveolar epithelia such as LDH, KL-6, SP-A and SP-D. When these points are positive, they are added to the basic stage defined by PaO₂ at rest, making the stage one- or two-grade severer. The reason for the revision of the present criteria is because they do not necessarily predict the prognosis or disabled activity of daily life due to the impaired respiratory function during exercise in patients with IIP. In fact, a re-evaluation of the prognosis with 67 patients who were diagnosed and died of IIP in the three hospitals did not show that PaO₂ at rest at the diagnosis is related to the survival time after diagnosis. Desaturation of the oxygenated hemoglobin determined by pulse oximetry (SpO₂) before and after the 6-minute walk in 24 patients with IIP was also reconfirmed to be a characteristic feature of the respiratory impairment with this disease. Other features that were considered to be included in the new criteria were the exclusion of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), and description of smoking history and complications. NSIP can be excluded by re-staging at least once a year. Smoking history and complications (lung cancer and pneumothorax) should be described in the section of appendices.

はじめに

特発性間質性肺炎（IIP）の現行重症度分類の改定案を策定した。背景にある考え方として、現行分類との整合性の考慮、現行分類の問題点の検討、それを改善するための追加項目を取り上げた。

対象と方法

1. 予後因子の検討

予後を生存期間（診断から死亡までの月数）と定義した。対象は診断から死亡までの全経過を追跡し得た自験IIP 67例（東北大：11例，虎の門病院：27例，天理よろづ相談所病院：29例）とした。初診時の動脈血酸素分圧（PaO₂），肺活量（予測値に対する百分率，%VC），および血清乳酸脱水素酵素活性（LDH，各施設での正常上限値を100%として百分率で表示）のそれぞれの値によって分類した患者群につき，それぞれの生存曲線を作成し，群間の生存率に有意差があるかどうかをlog-rankテストで検定した。長期予後のよい稀な例（生存期間が100ヶ月以上）が混在するため，5年（60ヶ月）の打ち切り検定もおこなって各指標の実際の意義を検討した。また，上記67例中急性増悪をおこした23例について，初診時のPaO₂によって患者をグループ分けし，診断から第1回急性増悪までの時間を比較し，発生率の群間差をlog-rankテストで検定した。

2. 運動負荷時の酸素飽和度の測定

安静時PaO₂が60Torr以上の入院中のIIP 24例につき，6分間任意歩行中の酸素飽和度（SpO₂）をパルスオキシメーターで連続測定した。

3. IIPの診断

IIPの診断は厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による第3次改定診断基準に準拠した。また，急性増悪の定義は同班の「特発性肺炎と関連肺疾患分科会」の定義に拠った。

結 果

1. PaO₂と予後

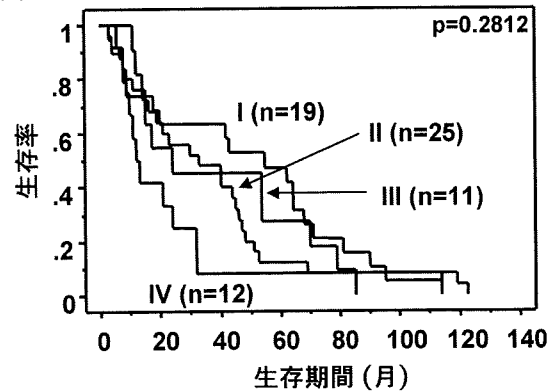
初診時の安静時PaO₂に基づく現行重症度分類の各群

- 1. 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
- 2. 虎の門病院呼吸器科
- 3. 天理よろづ相談所病院別所分院

- * びまん性肺疾患分科会 分科会員
- ** 同 研究協力者

の生存曲線を図1-aに示す。Log-rankテストの結果，各群間で生存期間に有意差はなかった。しかし，観察期間を5年に設定した打ち切り検定では，現行重症度分類の各群間で生存率に有意差を認めるものがあることがわかった（ $p=0.0250$ ，図1-b）。実際，図1-bのI度とIV度のみを比較検定したところ，この2群間では生存率に有意差を認めた（ $p=0.0198$ ，図1-b）。

(a) 非打ち切り



(b) 打ち切り (60ヶ月)

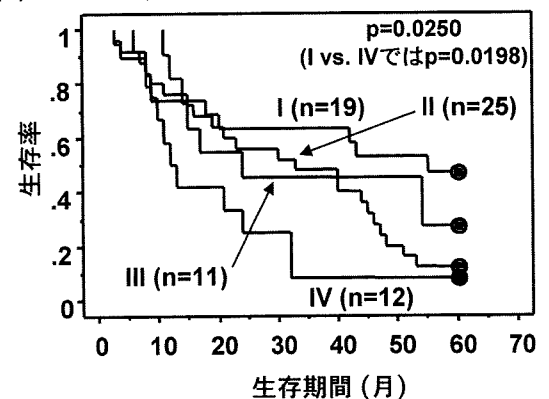


図1 PaO₂（現行重症度I～IV）と生存率

2. %VC, LDHと予後

%VCが70%以上の群（ $n=37$ ）と70%未満の群（ $n=30$ ），および%VCが60%以上の群（ $n=46$ ）と60%未満の群（ $n=21$ ）の間に生存率の有意差はなかった（図2-a, b）。しかし，%VCが50%以上の群（ $n=59$ ）と50%未満の群（ $n=8$ ）の間では前者の生存率が有意に大きかった（ $p=0.0046$ ，図2-c）。観察期間を5年とした打ち切り検定でも同じ結論を得た。

LDHが正常範囲内にある群（ $n=26$ ）と正常値より上昇している群（ $n=41$ ）の間では生存率に有意差を認めなかった（図3）。

%VCとLDHを組み合わせ，%VCが70%未満でかつLDHが上昇している群（ $n=17$ ）とそれ以外の群（ $n=50$ ）（図4-a），および%VCが60%未満でかつ

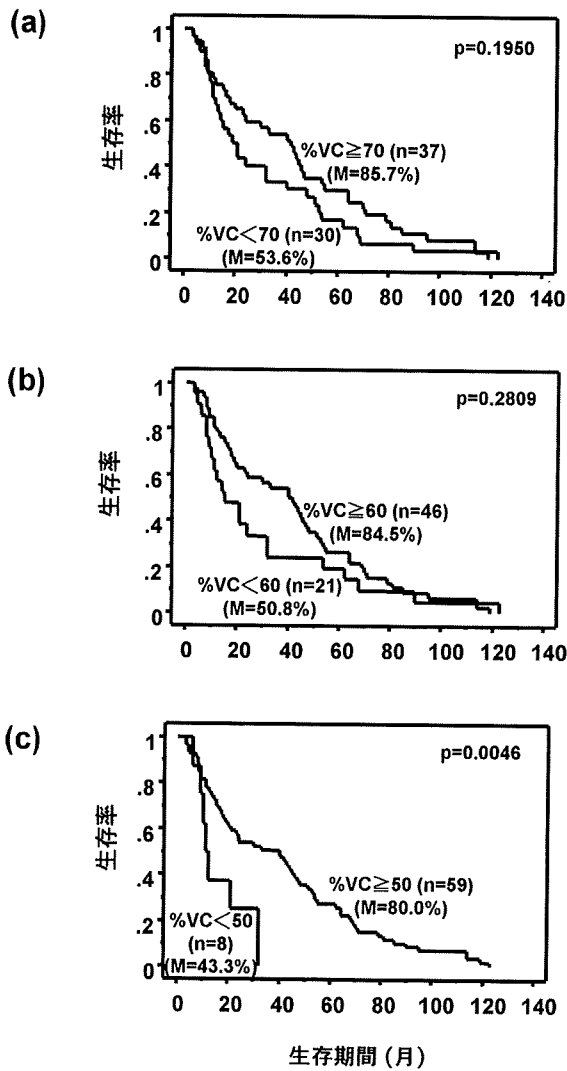


図2 %VCと生存率（非打ち切り）（M：中央値）

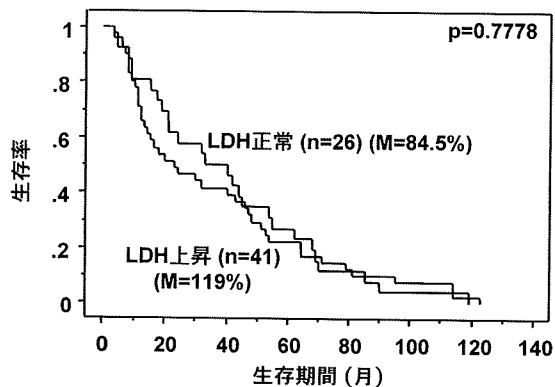


図3 LDHと生存率（M：中央値）

LDHが上昇している群（n=11）とそれ以外の群（n=56）の生存率を比較したが、いずれの比較でも各2群間の生存率に有意差を認めなかった。しかし、%VCが50%未満でかつLDHが上昇している群（n=4）にお

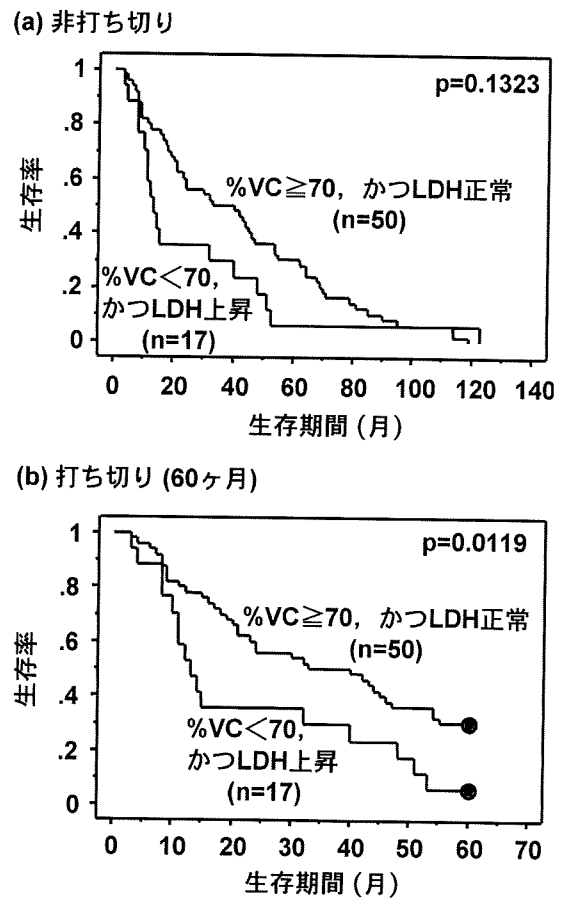


図4 %VC, LDHと生存率（非打ち切り）

ける生存率はそれ以外の群（n=63）よりも有意に短かった（p=0.0478）。一方、観察期間を5年とした打ち切り検定では、%VCが70%未満でかつLDHが上昇している群（n=17）の生存率がそれ以外の群（n=50）の生存率よりも有意に小さかった（p=0.0119, 図4-b）。

3. PaO₂と急性増悪

急性増悪をおこした23例につき、各PaO₂のランクごとの診断から第1回目の急性増悪までの期間（月数）を比較したところ、4群間（現行重症度Ⅰ：7例、Ⅱ：8例、Ⅲ：3例、Ⅳ：5例）で急性増悪の累積発生率に有意差のあるものがあることがわかった（p=0.0029, 図5-a）。実際、重症度ⅠとⅡ（15例）、およびⅢとⅣ（8例）をそれぞれ一群にまとめてそれぞれの急性増悪の累積発生率を検定すると、Ⅲ+Ⅳ群で急性増悪までの期間が有意に短かった（図5-b）。

4. 運動負荷時の酸素飽和度の測定

24例中16例（66.7%）で6分間の歩行中にSpO₂が88%以下に低下する現象（desaturation）を認めた。この際、全24症例における運動負荷前後の動脈血ガス分析による酸素飽和度（SaO₂）の平均値と標準偏差はそ

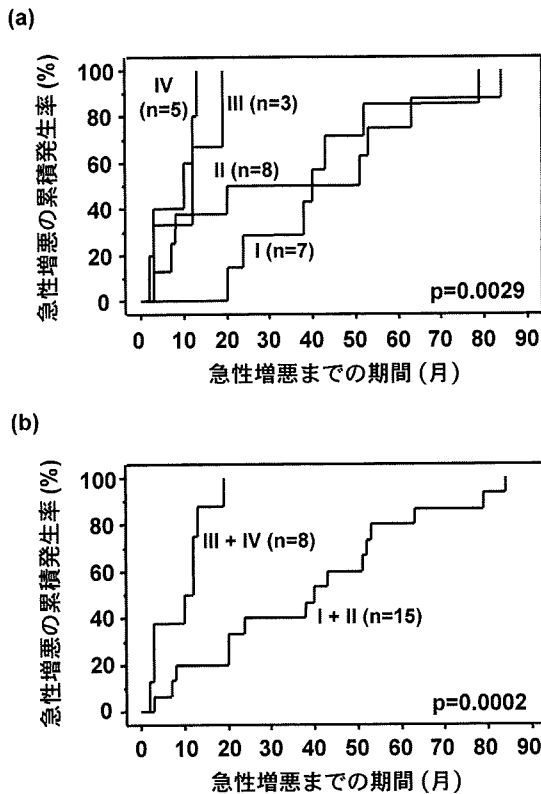


図5 PaO₂と急性増悪までの期間

それぞれ 94.5±1.56%, 86.6±5.6% であり、運動負荷後の SaO₂ が有意に低下していた。

考案・結論

1. 新しい重症度分類の策定の背景

平成9年、特定疾患全般の重症度を見直すにあたり、以下の項目を考慮するよう厚生省から指示があった。

- 現行分類との整合性
- 5段階の重症度設定
- 治験などの臨床試験研究の評価に利用可能なこと

2. 現行のIIP重症度分類の問題点

安静時 PaO₂ に基づく現行のIIP重症度分類にはつぎのような問題点が指摘できる。

- 予後を反映しているかどうか
- IIP に特徴的な呼吸機能障害が日常生活 (ADL) にあたえる影響を評価しているか
- 肺機能、画像所見、肺胞上皮傷害のマーカー、合併症、喫煙歴などのIIPの特徴が反映されていない
- Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)¹⁾ が除外できない

本研究は、PaO₂ と予後が関連するという以前の報告²⁻⁴⁾を再検討する目的で、死亡例67例について診断時

表1 突発性間質性肺炎重症度分類

(a) 分類案

1. 基本重症度と補助項目による総合重症度の判定
安静時動脈血酸素分圧値による基本重症度に、運動負荷による酸素飽和度の変動、活動性等の評価に関わる補助項目を加えて総合重症度とする。

基本重症度

- I度 安静時PaO₂ 80 Torr 以上
- II度 安静時PaO₂ 79 Torr > PaO₂ ≥ 70 Torr
- III度 安静時PaO₂ 69 Torr > PaO₂ ≥ 60 Torr
- IV度 安静時PaO₂ 59 Torr > PaO₂

補助項目

- 1) 安静時PaO₂が70Torr以上(基本重症度I, II)であっても、自分のペースで6分間歩行運動負荷後の酸素飽和度(SpO₂)が90%以下であれば重症度をIII度とする。ただし、安静時PaO₂が69Torr以下(基本重症度III, IVの場合)、運動負荷評価は起こさない。
- 2) さらに、以下の3項目中2項目が陽性の場合は重症度を1段階重くする。
 - a) 肺機能検査で%VCが70%以下
 - b) 胸部X線写真、あるいは胸部CT写真で陰影の広がり全肺野の1/2以上
 - c) 血清中肺胞上皮細胞由来マーカー(LDH, KL-6, SP-A, SP-D)の2つ以上が正常上限値を超える場合(ステロイド剤使用時は除外)

2. 重症度再評価時の併記項目

重症度をもとに治療効果判定などを考える場合、以下を層別分類として考慮すべき項目として付記する。

- 1) 喫煙歴: 喫煙指数 (current smoker, ex-smoker)
- 2) 急性増悪: 回数, 発症日
- 3) 肺癌合併: 診断日, 組織型
- 4) 気胸, 縦隔気腫: 発症日

なお、死亡例に関しては重症度分類による経過追跡に生かすために、以下の死亡原因を付記する。

- 1) 呼吸不全 (急性増悪)
- 2) 関連病態 (肺癌, 気胸)
- 3) 他疾患 (診断名記載)

3. 重症度の再評価

特発性間質性肺炎は年の単位で進行する。したがって、少なくとも1年に1度、登録更新時に再評価し、経年の病態変化と臨床対応の可否を検討する。

(b) 新重症度分類の手順 (●1つにつき1段階現行より重症化)

基本重症度 (現行分類)	運動負荷後SpO ₂		・%VC<70 ・陰影の広がり>1/2 ・LDH (KL-6, SP-A, SP-D)のうち 2つ以上異常		最終重症度
	≥90%	<90%	1項目以下	2項目以上	
I (PaO ₂ ≥80)	○	○	○	○	I
II (80>PaO ₂ ≥70)	○	●	○	○	II
III (70>PaO ₂ ≥60)	○	●	○	○	III
IV (60>PaO ₂)	○	●	○	○	IV
	○	●	○	●	V

のPaO₂と診断から死亡までの生存期間の関連を調べた。その結果、PaO₂が低いほど生存率が低く(図1-b)、PaO₂が予後を反映する因子であるという以前の報告^{2,4)}が再確認された。PaO₂は、予後に重大な影響をあたえる急性増悪までの期間とも関連しており(図5-b)、この結果は現行重症度分類Ⅲ度以上を特定疾患治療研究事業の対象としている背景データともいえる。

また、今回の解析では%VCとLDHはそれぞれ単独では予後を反映する因子にはなりにくいと判断されたが(図2, 図3)、両者の組み合わせ(%VCの低下とLDHの上昇)によって予後を反映しうることがわかった(図4-b)。

IIPでは運動負荷後の著しい低酸素血症が従来から指摘されている⁵⁾。本研究でそれが確認された。なお、運動負荷後の低酸素血症はパルスオキシメーターで測定したSpO₂で十分把握可能である。

3. IIPの新しい重症度分類案

以上の諸点と、画像上の病変の広がり³⁾や肺胞上皮由来の血清マーカー^{3, 6-8)}のIIPにおける特徴を考慮し、IIPの新しい重症度分類案を策定した(表1-a)。この分類法の骨子は、まず、安静時PaO₂にもとづく現行の4段階分類を基本重症度として設定し、これに補助項目として運動負荷後のSpO₂、および%VC、画像上の病変の広がり、肺胞上皮由来の血清マーカーを評価項目に加えて加算することにある。これに加えて、重症度の1年毎の再評価を必須項目とする。これにより、NSIPの除外が可能になると考えられる。また、臨床試験研究の評価に利用可能な併記項目を付記する。

%VCがIIPの予後因子となり得るかどうかは近藤らがすでに検討しており^{2,3)}、それによれば%VCの基準値を80%に設定して生存率に有意差を認めている。今回の検討で予後に有意差を認めたのは%VCを50%で区分けした場合であり(図2)、これは今回の検討の対象とした症例が死亡例67例に限定したためと考えられる。近藤らの報告と今回の検討結果を考え合わせ、予後因子としての重みづけの組み合わせの%VCの基準は70%未満に設定するのが妥当と考えた。

LDHは以前の報告^{2,3)}でも単独では今回の解析結果(図3)と同様に予後には関連しないとされている。しかし、LDHと%VCを組み合わせる(%VCの低下とLDHの上昇)ことにより予後を反映しうることがわかった(図4-b)。さらに、北村ら⁶⁾、阿部^{7, 8)}らはそれぞれ肺胞上皮傷害のマーカーとしてのKL-6、SP-A、およびSP-Dの有用性を報告している。新しい重症度の策定にあたってはこれらの血清マーカーを判定基準項目に取り入れた。

画像上の陰影の広がりについては、近藤らが広がりを

3段階に分類して2/3以上の広がりをもつ群がそれ以外の群よりも予後不良であると報告している^{2,3)}。陰影の広がりには%VCにも反映すると考えられるが、本重症度分類における画像情報の予後因子としては、簡便性を考慮して肺野の1/2に設定した。

実際に分類をおこなう際の手順は表1-bのとおりである。まず、安静時PaO₂にもとづく現行の4段階分類をおこない、基本重症度とする。基本重症度ⅠとⅡについては6分間歩行による運動負荷後のSpO₂の低下を調べ、90%より低下した場合は重症度をⅢとする。また、%VC、画像所見上の病変の広がり(1/2以上)、および肺胞上皮由来血清マーカー(LDH, KL-6, SP-A, SP-Dのいずれか2つ)のうち2項目以上が陽性の場合には重症度を1段階重くする。

策定された本分類案の有用性は今後5年間程度多数例に試行して検討し、改善を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Katzenstein AA, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
- 2) 近藤有好, 岩井和郎, 梅田博道他: 特発性間質性肺炎(IIP)の予後. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和60年度研究報告 1986;49-58.
- 3) 近藤有好, 中俣正美, 土屋俊晶: 特発性間質性肺炎(IIP)の予後について-第2報-. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和60年度研究報告 1986;241-248.
- 4) 石田喜義, 福地義之助, 山岡実他: IIPの病態, 活動性, 予後の点数化評価に関する試み. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和61年度研究報告 1987;96-100.
- 5) 岩永知秋, 平井正志, 池田東吾他: Pulse oximetryによるhypoxemiaの新たな展開-間質性肺疾患(肺線維症). *日胸疾会誌* 1994;32(suppl):127-134.
- 6) 北村諭, 小林淳: 間質性肺疾患のマーカーとしてのKL-6の有用性. 安藤正幸監修, 近藤有好, 佐藤篤彦他編. 間質性肺炎の病態と治療-厚生省特定疾患調査研究班の成果と最近の動向-. 診療新社, 東京, 1996;67-76.
- 7) 阿部庄作, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉他: 特発性間質性肺炎の病態による肺サーファクタント蛋白質-Aの動態. 安藤正幸監修, 近藤有好, 佐藤篤彦他編. 間質性肺炎の病態と治療-厚生省特定疾患調査研究班の成果と最近の動向-. 診療新社, 東京, 1996;77-86.
- 8) 阿部庄作, 高橋弘毅, 本田泰人他: 膠原病患者の間

質性肺病変における血清肺サーファクタントD (SP-D)
値上昇の意義. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研

究班平成7年度研究報告 1996;108-111.

特発性間質性肺炎の疫学実態調査—重症度の推移について—

佐藤 篤彦^{1*} 千田 金吾² 須田 隆文² 工藤 翔二^{3**}
横山 徹爾⁴ 田中 平三^{4***}

【目的】特発性間質性肺炎（IIP）は肺の線維化が徐々に進行し、呼吸不全に至る予後不良の疾患であるが、重症度分類Ⅰ度、Ⅱ度に相当する呼吸機能障害が軽度で日常生活に支障をきたさない軽症例も少なからず存在する。しかし、これらの軽症 IIP 症例がどの程度の期間を経て重症化していくかについては明らかになっていない。そこで、軽症 IIP 症例の重症度の経時的変化を解明するために、多施設における IIP 症例の後ろ向き予後調査を行った。【対象および方法】1992年1月から1994年12月に協力施設で診断された IIP 199例（Ⅰ度48例、Ⅱ度41例、Ⅲ度16例、Ⅳ度17例）を対象とし、予後と重症度の経年変化を検討した。【結果】比例ハザードモデルによる生存率の解析では、重症度Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度、Ⅳ度の2生率はそれぞれ88%、60%、50%、38%であり、重症度が進むほど生存率が低い傾向を認めた。また、重症度の経年変化を推定すると、Ⅰ度の症例では1年後に33%、2年後に52%の症例の重症度が進行していた。さらに、Ⅱ度の症例では1年後に66%、2年後に77%の症例で重症度の増悪を認めた。【考察】重症度Ⅰ度、Ⅱ度の軽症 IIP 症例の半数以上の症例が2年以内に重症度が進行しており、比較的短時間で悪化がみられることが明らかとなった。したがって、本症の重症度の再評価は1年単位の短期間で行うことが望ましいと考えられた。

Epidemiological study of patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) — special reference to the changes of disease severity —

Atsuhiko Sato¹, Kingo Chida², Takafumi Suda², Shouji Kudo³
Tetsuji Yokoyama⁴, Heizou Tanaka⁴

1. *Kyoto Preventive Medical Center*

2. *Second Division of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine*

3. *Forth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School*

4. *Department of Epidemiology, Tokyo Medical and Dental University*

To elucidate the changes of disease severity during the clinical courses in idiopathic interstitial pneumonia (IIP), we studied prognose and annual shifting of disease severity of patients with IIP using Cox-proportional hazard model. Subjects were 199 patients with IIP diagnosed between January 1992 and December 1994, consisting of 48 cases of grade I, 41 of grade II, 16 of grade III, and 17 of grade IV. Two-year survival rates were 88%, 60%, 50%, and 38% of grade I, II, III, and IV, respectively, indicating that patients of higher grade had poorer prognose. In terms of the annual shifting of disease severity, 33% of patients of grade I changed into grade II, and 66% of those of grade II did into grade III in a year. These results show that patients initially categorized into even lower grade of the disease severity could progress in a relatively short term, suggesting that annual reevaluation of disease severity may be necessarily.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIP) は間質の炎症, 線維化が進行し, 呼吸不全に至る予後不良の疾患である. しかし, 一般にその経過は緩徐であり, IIP 症例には軽度の呼吸機能障害のみで日常生活に差し障りのない期間も少なからず存在する. 現在, 我が国では厚生省びまん性肺疾患調査研究班 (安藤正幸班長) で定められた IIP の重症度分類に基づいて本症の重症度が判定されており, 重症度分類の I 度, II 度の軽症 IIP 症例は医療給付の対象外となっている^{1, 2)}. しかし, これらの軽症例の多くは最終的には III 度, IV 度に進行していくものと推定される. 呼吸不全予備群と考えられる軽症 IIP 症例がどの程度の期間を経て, どの程度の割合で重症化していくかといった点については現在までのところ全くわかっていない. これらの点を解明することは, 今後の肺移植を含めた IIP の治療対策を確立し, また, 本症の重症度の基準や再評価期間を決定する上で極めて重要と考えられる. そこで今回, 軽症 IIP 症例の重症度の経時的変化を明らかにするために, 多施設における IIP 症例の後ろ向きの予後調査を行った.

対象および方法

IIP の予後調査に協力を依頼した 48 施設のうち, 協力可能と解答のあった 30 施設に調査表を発送した. 調査対象とした症例は 1992 年 1 月から 1994 年 12 月までの 3 年間に協力施設において, IIP と新規に診断された症例と過去に診断されたすべての症例とした. 18 施設から 199 症例の調査表が回収され, 新規診断例は 137 例, 継続例は 62 例であった. 対象症例の内訳は, 性別比は男女比 3.4 : 1 で男性が多く, 年齢構成は男女とも 60 歳代が最多であり, 平均年齢は平均 64.8 歳で男女差はみられなかった (表 1). 追跡期間は平均 3.0 年 (0.1~6.5 年) であった.

解析は, 調査表に基づいて予後や死因を検討するとともに, 診断時の重症度と生存率を比例ハザードモデルによる性年齢調整を行って解析し, また, 重症度の経年的な変化をコンピューターシミュレーションを用いて計算した.

- 1. 京都予防医学センター
- 2. 浜松医科大学第二内科
- 3. 日本医科大学第四内科
- 4. 東京医科歯科大学難治疾患研究所社会医学研究部門
- * びまん性肺疾患分科会 分科会員
- ** 同 分科会長
- *** 同 研究協力者 (基礎班)

表 1 特発性間質性肺炎予後調査症例の性・年齢構成 (例数)

	男	女	計
40 歳代	10	1	11
50 歳代	30	12	42
60 歳代	67	15	82
70 歳代	38	14	52
80 歳代	6	2	8
計	151	44	195

男女比 3.4 : 1
 平均年齢 64.7 65.1 64.8
 土標準偏差 ±9.2 ±9.8 ±9.3

他に性別不明 1 例, 年齢不明 1 例,
 119 歳(?) 1 例, 2 歳(?) 1 例,
 →計 4 例を解析から除外

結 果

1. 死亡例と死因 (表 2) :

追跡期間中に 105 例 (52.8%) が死亡した. 死因は原病によるものが 70 例 (66.7%) と最も多く, ついで合併肺癌が 21 例 (20.0%) であった. 新規診断例と継続例で明らかな死因の違いは認められなかった.

表 2 特発性間質性肺炎予後調査・死因

	新規診断例		継続例		計	
特発性間質性肺炎	29	45.3%	14	34.1%	43	41.0%
呼吸不全 (詳細未記載)	14	21.9%	13	31.7%	27	25.7%
肺癌	13	20.3%	8	19.5%	21	20.0%
肺炎	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
細菌性肺炎	1	1.6%	0	0.0%	1	1.0%
DIC	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
出血性ショック	1	1.6%	0	0.0%	1	1.0%
胆管癌	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
肝癌	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
脳梗塞	1	1.6%	0	0.0%	1	1.0%
急性心不全	0	0.0%	1	2.4%	1	1.0%
不明	2	3.1%	0	0.0%	2	1.9%
未記載	3	4.7%	1	2.4%	4	3.8%
計	64	100%	41	100%	105	100%

2. 診断時の重症度 (表 3) :

新規診断例の重症度分類は I 度が 48 例 (39.3%) と最も多く, 次いで II 度が 41 例 (33.6%) で, これらを合わせた軽症例が 89 例と全体の 72.9% を占めており, III 度は 16 例 (13.1%), IV 度は 17 例 (13.9%) であった. 重症度別の平均年齢に差はなく, 高齢者がより重症例であるような傾向は認められなかった.

3. 診断時の重症度と生存率 (図 1) :

性年齢調整を行った比例ハザードモデルによる生存率の解析では, 重症度 I 度, II 度, III 度, IV 度の 2 生率はそれぞれ 88%, 60%, 50%, 38% であり, 重症度が重い

ほど生存率が低い傾向を認めた。

表3 特発性間質性肺炎診断時重症度

重症度※	男			女			計		
	例数	%	年齢	例数	%	年齢	例数	%	年齢
I度	40	42.1%	64.1±9.3	8	29.6%	67.1±8.7	48	39.3%	64.6±9.2
II度	31	32.6%	65.2±9.0	10	37.0%	66.4±7.2	41	33.6%	65.5±8.5
III度	13	13.7%	64.8±10.1	3	11.1%	71.0±5.3	16	13.1%	66.0±9.6
IV度	11	11.6%	65.5±10.8	6	22.2%	59.7±6.6	17	13.9%	63.4±9.7
計	95	100%	64.7±9.3	27	100%	65.6±7.8	122	100%	64.9±9.0

※PaO₂ I度:80torr以上、II度:79-70torr、III度:69-60torr、IV度:59torr以下

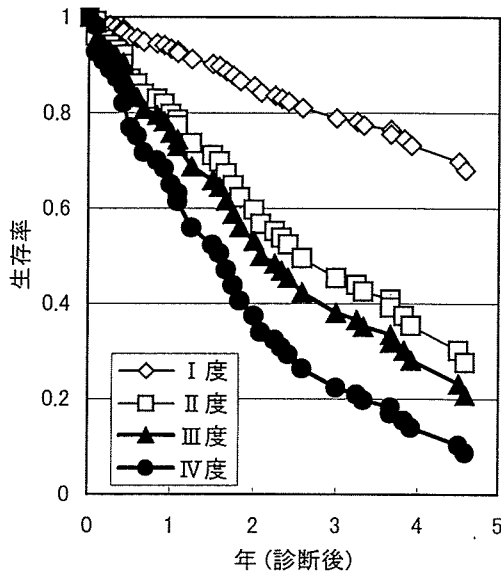


図1 診断時重症度と生存率 (比例ハザードモデル・性年齢調整)

4. 重症度の経年変化 (図2, 3):

PaO₂の値が経年的に記載されている症例は全体の約半数であったため、記載のあった症例のみを用い、未記載の症例は記載のあった症例と同じ程度でPaO₂が変化すると仮定して、観察期間中の1年あたりの平均的な重症度の変化を推定した。I度の症例においては1年後に33.1%、2年後には52.2%の症例の重症度が進行しており、すでに2年後には34.0%の症例がIII度以上に移行していた。II度の症例では1年後に66.3%、2年後には77.0%の症例に増悪がみられ、I度に比べさらに多くの症例で重症度の悪化を認めた。以上より、I度とII度の軽症例においても比較的短期間に重症度が進行することが判明した。

考 察

今回の多施設におけるIIPの調査表形式の予後調査では平均3年間の追跡調査中に約半数の症例が死亡しており、本症の予後が不良であることが再確認された。

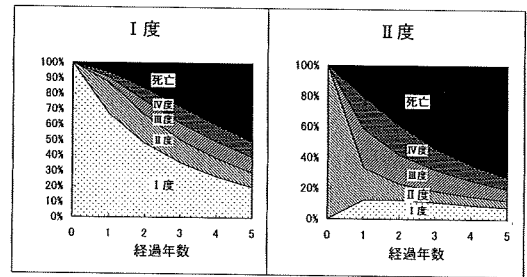


図2 特発性間質性肺炎・重症度の経年推移 (PaO₂の値が記載された一部の新規診断症例から推定)

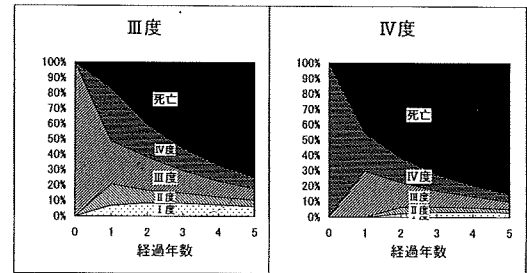


図3 特発性間質性肺炎・重症度の経年推移 (PaO₂の値が記載された一部の新規診断症例から推定)

厚生省びまん性肺疾患調査研究班で定義された重症度分類がどの程度本症の予後を推定しうるかを、診断時の重症度と生存率との関係を解析することによって検討した。性年齢を調整した比例ハザードモデルによる検討では、重症度が重いものから順に生存率が低く、現在の重症度分類がある程度予後を反映することが明らかとなった。

重症度の経時的な変化については、I度とII度の軽症IIP症例において、予想していたよりも多くの症例が1~2年の比較的短期間で重症度が進行することが判明した。新規診断例だけで検討しても、診断後1年以内にI度の34.7% (うち死亡例8.5%)、II度の69.7% (うち死亡例27.9%)の重症度が悪化しており、今後、本症の再評価は1年単位の短期間で行うことが望ましいと考えられた。また、I度では、6.2%の症例が1年以内に死亡する一方で、5年を経てもI度にとどまる症例が19.9%存在しており、PaO₂だけによる重症度分類では正確に予後が推定できない可能性も示唆された。したがって、運動負荷時の酸素分圧や酸素飽和度の低下の程度などを用いた新しい重症度分類の指標が今後必要と考えられた。

今回の解析では、調査表の経時的なPaO₂の値が半数ほどの症例でしか記載されておらず、そのため全体の重症度の経年的な推移は一部の症例から推定せざるを得なかった。罹病期間の計算や、重症度の移行率をより正確に行うためには、今後毎年の重症度を評価した症例を蓄積して再検討する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 佐藤篤彦：特発性間質性肺炎と関連分科会．厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成7年度研究報告書；1996:7-12.
- 2) 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史：特発性間質性肺炎の申請の手引き作成について．厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成7年度研究報告書；1996:44-46.

特発性間質性肺炎急性増悪例に対するステロイドパルス療法 施行前後における血清 KL-6 値の経時的变化について

北村 諭* 坂東 政司 小林 淳 石井 芳樹

特発性間質性肺炎（IIP）急性増悪例に対するステロイドパルス療法施行前後の血清 KL-6 値の測定を行い、その推移について検討した。対象は IIP 症例のうち急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法施行前後およびその後経時的に血清 KL-6 値の測定が可能であった 13 例で、パルス療法有効例 6 例と無効例 7 例の 2 群に分類した。ステロイドパルス療法が有効であった 6 例中 5 例で治療後の KL-6 値の低下を、また無効であった 7 例中 6 例で治療後の KL-6 値の上昇を認めた。また、パルス療法有効例 3 例で、一旦低下した血清 KL-6 値の再上昇を認め、これらの症例はその後 2-6 ヶ月以内に病状の悪化をきたし死亡した。以上より、IIP 急性増悪時のステロイドパルス療法前後の血清 KL-6 値の経時的測定は、その治療効果を判定する上で有用であり、また初回パルス療法が有効であった症例においても再度 KL-6 値が上昇してくる場合には、その後病状の悪化が予想されるため、パルス療法の再施行や免疫抑制剤の併用などの治療方針を検討する上で重要であることが示唆された。

Serum KL-6 in patients with rapid progressing idiopathic interstitial pneumonia

Satoshi Kitamura, Masashi Bando, Jun Kobayashi, Yoshiki Ishii

Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School

The serum level of KL-6 is elevated in a majority of patients with various interstitial lung diseases including idiopathic interstitial pneumonia (IIP). The clinical course of IIP is usually slowly progressive, but occasionally it can progress rapidly.

To examine the usefulness of the serum KL-6 level as a marker in patients with IIP during acute exacerbation, the serum KL-6 levels were measured in 13 patients, who had received weekly high-dose corticosteroids (pulse) therapy. The patients were divided into two groups: "effectively" treated (n=6) and "ineffectively" treated (n=7). Six patients responded to the steroid pulse therapy. The levels of KL-6 decreased significantly in 5 of 6 responder. However, the levels of KL-6 increased in 6 of 7 non-responder. These results suggest that KL-6 levels in serum reflect the effectiveness of intravenous high-dose corticosteroid therapy, and that KL-6 is a useful predictor of disease activity in patients with IIP during acute exacerbation.