

特発性間質性肺炎の HRCT 診断

—IPF (UIP) を中心に—

伊藤 春海

特発性間質性肺炎には複数の独立した疾患が含まれる。それぞれ病態や予後が異なるので鑑別が重要であり、その目的に HRCT が有用かどうかを確認するため今回の研究を行った。対象は主として開胸又は胸腔鏡による肺生検と HRCT が施行された IPF (UIP), NSIP, BOOP, AIP, RB-ILD, LIP, DIP である。HRCT の条件は 3 mm スライス厚, 1 秒スキャン, 120 kV, 200 mAs, 高周波領域強調のフィルターを用いた片肺拡大像である。HRCT により病変分布, 陰影の性格, 蜂巣肺の有無などを検討した。IPF (UIP) では両側下葉の胸膜側肺野優勢に斑状分布する蜂巣肺が最も特徴的所見であった。径数 mm 以内ののう胞の集合から成る顕微鏡的蜂巣肺の診断には高画質の HRCT を要した。NSIP では IPF (UIP) と同様に下肺野優勢の分布を示すが, 陰影はより広汎で濃淡の浸潤影が見られ, 蜂巣肺は無いが目立たず, 明瞭な Air bronchogram と牽引性気管支拡張を認めた。BOOP の特徴は両側性の浸潤影であり, Air bronchogram を有しつつも蜂巣肺と牽引性気管支拡張は認めなかった。AIP の生検例は少ないが剖検肺の X 線学的検討により両側性の濃淡の浸潤影, Air bronchogram, Airbronchiogram, 牽引性気管支拡張が主な画像所見と考えられた。

HRCT Findings of Idiopathic Interstitial Pneumonia - Radiologic-Pathologic Correlation -

Harumi Itoh

Fukui Medical University

Idiopathic interstitial pneumonia includes different independent interstitial disorders. IPF (UIP), NSIP, BOOP and AIP are most important. IPF (UIP), NSIP and BOOP are relatively common and recent studies have shown NSIP has better prognosis than IPF (UIP). The purpose of this article is to demonstrate the role of HRCT in differential diagnosis between IPF (UIP) and non IPF diseases such as NSIP, BOOP and AIP. HRCT of IPF (UIP) was characterized by bibasilar patchy attenuations beneath the posterior aspect of pleura, however, the shadows were more diffuse and homogenous in NSIP, BOOP and AIP. The most characteristic features of HRCT in IPF (UIP) was microscopic and macroscopic honeycombing. The microscopic honeycombing was collection of small and subpleural cystic shadows (< 2mm), which was proven real honeycomb lung by histologic studies. Honeycombing was relatively uncommon in NSIP and AIP. Traction bronchiectasis was seen in IPF (UIP), NSIP and AIP but not in BOOP. We conclude bibasilar patchy distributions of microscopic honeycombing is a reliable HRCT finding to differentiate from NSIP and BOOP, where diffuse and homogenous consolidation is dominant.

はじめに

1980年以前のびまん性肺疾患の画像診断は胸部単純写真で行われるのが一般的であった。その典型例が珪肺である。粉塵曝露の職業歴が確立していれば、珪肺の診断自体は大きな問題にならず、しかも重症度の判定や経過観察も胸部単純写真で可能であった。珪肺はびまん性粒状影を呈するモデルの疾患であり胸部単純写真は本疾患の診療に多大の威力を発揮した。しかし呼吸器病学の進歩と共に粒状影を示す珪肺以外の肺疾患や、粒状影以外のパターン（網状影、浸潤影、すりガラス状影、線状影、のう胞影など）を示すびまん性肺疾患が注目されるようになり、胸部単純写真のみでは標本との比較検討の研究を丹念に重ねても鑑別診断に限界があることが気付かれ始めた。当時注目され始めたびまん性肺疾患の代表がびまん性汎細気管支炎、サルコイドーシス、間質性肺炎である。

そのような時期に導入されたのが肺の HRCT (High Resolution CT) である。HRCT は当初耳小骨の形態異常を診断する目的で開発されたが、我々が肺に応用してびまん性肺疾患の診断に有用である事が分かった。HRCT は薄いスライスを用いた拡大画像であり空間分解能および濃度分解能共にそれまでの通常断層像を凌駕する。その特徴により肺の既存構造の分離同定が可能となり、微細病変と既存構造との関係が解析できる。これによりびまん性汎細気管支炎、サルコイドーシス、間質性肺炎はそれぞれ気管支・細気管支、肺リンパ路を含む複数の肺構造、肺泡領域の異常であることが示され胸部単純写真のみの場合より明快な鑑別診断が可能となった。以上のように間質性肺炎の HRCT による診断の第一歩は肺泡領域以外を主要な病変の場とする疾患を除外する事にある。

肺泡領域を主たる病変の場とする疾患の中に間質性肺炎が含まれる。間質性肺炎の内近年注目されているのが特発性間質性肺炎である。特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonia) は原因不明の複数の独立した疾患からなると言う事が最近の討議によって同意が得られた¹⁾。それらは IPF (UIP, Usual Interstitial Pneumonia)²⁾、DIP (Desquamous Interstitial Pneumonia)、BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia)³⁾、LIP (Lymphoid Interstitial Pneumonia)、AIP (Acute Interstitial Pneumonia)⁴⁾、RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis associated with Interstitial Lung Disease)、NSIP (Nonspecific Interstitial Pneumonia)⁵⁾ である。これらの中で特に注目されているのが予後不良の IPF (UIP)、AIP と予後良好な BOOP、NSIP である。そこで本論文の目的は特発性間質性肺炎に含ま

れる各疾患の HRCT の特徴を調べ、鑑別診断の上で鍵となる所見を明らかにする事である。

対象と方法

対象は主に開胸又は胸腔鏡下の肺生検にて病理組織学的診断が確定し同時に高画質の HRCT (1994年以降の新スキャナーによる) が得られている特発性間質性肺炎の症例である。症例の大部分は 1999年までに京都大学医学部呼吸器内科、同呼吸器外科を受診している。その内訳は IPF (UIP) :29例 (男 25, 女 4, 29例中 3例は肺癌合併の手術肺)、DIP: 1例、特発性 NSIP:5例 (男 3, 女 2)、特発性 BOOP:2例、LIP:2例 (膠原病に関係)、RB-ILD:2例 (内 1例は肺癌合併の手術肺) である。症例の少ない BOOP については旧式スキャナーによる肺生検例 8例 (男 5, 女 3) を加えた。AIP は旧式スキャナーによる症例 2例であり開胸生検と剖検例が 1例づつである。以上とは別に蜂巣肺、牽引性気管支拡張を検討するため生前 CT の有無に関係無く AIP (5例) と UIP+DAD (5例) の剖検肺標本 10例を軟 X 線撮影にて検討した。

全ての肺標本は以下のように伸展された状態で検討された。

1. 剖検肺標本 (10例)

2種類の伸展固定法を採用した。一つは等張ホルマリン液を気管支から注入する通常の方法である。他はグリコールを含む特別に調製された固定液を気管支から注入して肺を伸展固定し、その後乾燥させた薄切標本を X 線撮影する方法である⁶⁾。X 線撮影は軟 X 線撮影装置を用い、1.5 mm 厚のスライス標本で行った。

2. 手術肺標本 (4例)

肺癌と間質性肺炎を有する肺葉は未固定の状態ですくんで伸展し CT 撮影を行った。その後ホルマリン液にて型どりの固定を行った。

3. 生検肺標本 (45例)

前もって HRCT を十分に検討し生検部位を定めた。病変の強い部位とそうでない部位の複数を選んだ。NSIP や BOOP、顕微鏡的蜂巣肺を疑う場合は必ず病変の強い部位を生検する必要がある。複数の肺 2次小葉を検討するためには少なくとも母指頭大の標本が必要とされた。標本はホルマリン液をツベルクリン針を用いて切離端から複数箇所注入して伸展させた。固定後スライスし断面を実体顕微鏡にて詳細に観察した。特に 2次小葉内における病変の分布に観察の重点を置いた。

高画質の HRCT は主に東芝社製 X-V iger から得た。スライス厚は 3 mm, 120kV, 200 mAs を採用した。症例数の少ない疾患については以前使用していた GE 社製、CT/T8800 からの 5 mm スライス厚の画像を加えた。撮像

範囲は肺底を必ず含むように肺尖から等間隔で20-25スライスである。片肺を空間分解能を重視したフィルターを用いて拡大し、ウインドウレベル:-700 HU, 幅:900-1000で描出した。濃厚な浸潤影内部の情報を得るためにはウインドウ幅を広げた像を追加した。

HRCTの異常につき以下の項目についてチェックした。

1. 浸潤影

様々な広がりや濃度を示す高吸収域を指す。内部の肺血管影が見えないものを「濃い浸潤影」とする。陰影内に肺血管影が見えるのを「淡い浸潤影」または「すりガラス状影」とする。浸潤影が短い直線状境界で境される場合、小病変であれば「小葉性浸潤影」、複数の2次小葉に広がるものであれば「多小葉性浸潤影」とする。間質性肺炎における浸潤影は内部が不均等になり易い。それは以下の6, 7に起因する。

2. 小葉中心性病変

肺動脈の先端に位置し1 mm径以上の肺血管、胸膜、小葉間隔壁などに接しない病変を指す。病変は境界不明瞭な数 mmの粒状高吸収病変である。

3. 小葉間隔壁肥厚

長さ10-20 mmの平滑かつ鮮鋭な線状影を指す。胸膜に直行するものが分かり易い。肺内部では気管支、肺血管を結ぶように走行する。

4. 気管支壁肥厚, 肺血管影肥厚

気管支壁の肥厚, 肺血管影の肥厚を指す。正常では見えない細気管支や細い肺血管が描出される場合も同様である。血管影の肥厚は普通肺内部の太いものから胸膜下の細いものまで連続的に見られる。

5. 線状・網状影

2次小葉の広がりを指す大凡10 mmの枠内で細く短い線状影が mm 単位の間隔で交錯する微細な不均等陰影を指す。間質性肺炎では胸膜近傍で見られ易い像であり、次の6, 7と厳密に区別するのは時に難しい。

6. 蜂巢肺

胸膜に接して短い線状影が低吸収域を挟んで数 mm-10 mm 毎に配列し、しかもそれが肺内部に向かって多層をなす像を言う²⁾。不均等陰影の極端な例である。線状影は低吸収域の壁を構成するため線状影で囲まれた領域はう胞でありその集合が蜂巢である。蜂巢を形成するう胞の大きさを数 mm 以内(小)、数 mm-5 mm(中)、5 mm-10 mm(大)と分けた。数 mm 以内のう胞の集合を顕微鏡的蜂巢肺とした。実際の生検では明らかな蜂巢肺の採取を避けるため、HRCT と対比されるう胞は数 mm 以下のものが多くを占める。このため HRCT は高画質のものが要求される。両肺尖に頻発するブラは蜂巢肺とは別に扱った。

7. Air bronchogram, Air bronchiogram, 牽引性気管支拡張 (Traction bronchiectasis)

浸潤影内で気管支、細気管支内の空気柱がコントラストを獲得する事により出現した像を指す⁶⁾。間質性肺炎における浸潤影は線維化を来たすため空気柱に変形・拡張が見られ牽引性気管支拡張と呼ばれる⁴⁾。Air bronchiogram と顕微鏡的蜂巢肺の HRCT 上の違いは時に微妙である。牽引性気管支拡張は病変が肺の中間域から肺門側に及ぶほど目立ち易くなる所見である。従って胸膜下に病変が限局する軽症の IPF (UIP) より病変がより広汎に分布する傾向のある NSIP と AIP で認め易い。

8. 陰影の分布形式

病変分布の特徴を CT で把握するのは重要である。病変の両側性分布と下葉と胸膜側肺野優勢の有無をチェックする。さらに病変が下葉内で広汎に存在するか、正常部と斑状に分布するかの区別も重要である。

9. 胸膜肥厚

縦隔描出条件の CT で胸膜肥厚を評価する。特に胸膜斑には注意する。今回のシリーズで胸膜斑を有するアスベスト曝露歴のある間質性肺炎例は除外してある。

結 果

HRCT と肺標本を比較検討し各疾患について以下の結果を得た。

1. IPF (UIP)

29例の IPF (UIP)において全例陰影は胸膜側肺野と下肺野(下葉と中葉又は舌区)に優勢であった。下葉では特に背側肺野で病変が強かった。両肺尖のブラは18例で見られ全員男性であったが、その内特に強い3例は重喫煙者であり胸部写真でも診断可能であった。4例の女性患者全員にブラは認めなかった。

27例で HRCT 上両側下葉に蜂巢肺を認めた(図1, 2, 3)。蜂巢内のう胞の大きさは大, 中, 小(顕微鏡的蜂巢肺)のものが混在したが、顕微鏡的蜂巢肺を主体とするものが12例、小と中が混在するものが15例であった。これら27例の組織学的検討で全例において肺泡領域の消失と改築を伴う蜂巢肺が証明された。HRCT 上蜂巢肺を認めなかった2例の内、1例は濃厚な浸潤影を、他はすりガラス状影を主体としたが、組織学的には UIP で問題無かった。IPF (UIP) が臨床的に疑える状況下で高画質の HRCT が得られていれば生検前に顕微鏡的蜂巢肺を推定することはそれほど困難ではなかった。

HRCT 上牽引性気管支拡張は20例で認めた。その内5例に肺の中間域から内部(肺門域)まで浸潤影と牽引性気管支拡張が見られ、この内3例は今回の検討の段階で原疾患にて死亡していた。通常の牽引性気管支拡張は肺の

中間域から外側肺野で Air bronchogram, Air bronchiogram と共に見られた (15 例). 牽引性気管支拡張を認めない又は不明瞭な 9 例では病変は胸膜下の外側肺野のみに斑状に分布し何れも軽症例であった (図 1).

胸膜斑及び胸膜癒着は全例において認めなかった。



図 1 IPF (UIP) の HRCT. 胸膜側肺野優勢に高吸収域が斑状に見られる。下葉では濃淡の網状影が存在するが、胸膜に接して数 mm 以内の大きさののう胞が配列して見え顕微鏡的蜂巢肺の所見である。蜂巢肺は組織学的にも証明されている。陰影内に Air bronchiogram は認めるが、Air bronchogram や牽引性気管支拡張は明らかでない。



図 2 IPF (UIP) の HRCT. 胸膜側肺野に網状影が見られる。網状影内部に数 mm から 5 mm までの大きさののう胞を認める。蜂巢肺の典型像である。



図 3 IPF (UIP) の HRCT. 図 1, 2 の例より病変が広汎であるため牽引性気管支拡張が明瞭に認められる (白矢頭). 全体として蜂巢肺の所見であるが、小のう胞 (黒矢頭) からやや大きいものまでが混在する。

2. NSIP

5 例全てにおいて陰影は両側性であり、中下肺野を優勢としながらも、IPF (UIP) に比し病影は広汎であった。全例で濃淡の浸潤影とその内部に牽引性気管支拡張を認めたが肉眼的蜂巢肺は欠いた (図 4, 5)。しかし浸潤影内の Air bronchiogram 像に拡張がある場合顕微鏡的蜂巢肺との区別に迷う例が 3 例あった。浸潤影には小葉性、多小葉性の性格が強かった。

3. BOOP

10 例全例に両側性陰影が見られた。その内 6 例は両下肺野に優勢な浸潤影であった。浸潤影は多小葉性の性格を有し、Air bronchogram, Air bronchiogram は認めたが牽引性気管支拡張や蜂巢肺は無かった。以上の HRCT 所見は組織像と一致した。

4. AIP

2 例の HRCT で両側の上下葉広汎に分布する濃淡の浸潤影と牽引性気管支拡張を認めた。蜂巢肺は認めなかった。組織像は 2 例とも organizing DAD であった。剖検肺標本 10 例 (AIP 5 例, UIP+DAD 5 例) について標本 X 線撮影にて検討した結果、牽引性気管支拡張は organizing DAD と慢性の蜂巢肺の両方の組織内で認められた。ただ発達した蜂巢肺内の気管支はコントラストが付き難く、牽引性気管支拡張は浸潤影内で評価するのが良いと考えられた。



図4 NSIPのHRCT. 両下葉優勢に比較的広い範囲で濃い浸潤影を認めた。浸潤影は直線的境界を有す多小葉性の性格がある。浸潤影内のAirbronchogram, Airbronchiogram, 軽度の牽引性気管支拡張が明らかである。BOOPとの鑑別が問題となる像である。



図5 NSIPのHRCT. 両下葉広汎に濃淡の不均等な浸潤影を認めた。Air bronchogram Air bronchiogram, 牽引性気管支拡張が見られる。この像からはBOOPは考え難いがAIPとの鑑別が問題となる。胸膜下に微小なう胞が存在し得る像であるが(矢頭), 図1に比べて微細な線状影の繰り返しが目立たず(図1の矢頭), 顕微鏡的蜂巢肺とは言えない。組織学的には肺胞領域の構造変化が部分的に存在するグループ2-3の症例であった。

5. RB-ILD

HRCTで両肺広汎にすりガラス状影と淡い小葉中心性病変が見られた。組織像上の細気管支病変とその周囲に広がる線維化に対応する所見であった。

6. DIP

HRCT上広汎なすりガラス状影が中下肺全体に見られ、胸膜側肺野に小から中等度サイズの蜂巢肺を認めた。肺胞腔内のマクロファージの集合は比較的均一なすりガラス状影に相当すると考えられた。

7. LIP

HRCTで気管支壁, 小葉間隔壁, 肺血管影などの肥厚が見られた(図6)。網状影に見える部分もあった。これらのCT所見は組織学的に肺の広義間質に沿う単核細胞浸潤に相当した。すりガラス状影は肺胞隔壁内の細胞浸潤で説明された。HRCT所見が他の間質性肺炎と明らかに異なるため鑑別診断上大きな困難は無い。



図6 LIPのHRCT. 広汎にすりガラス状影, 小葉間隔壁肥厚, 2次小葉内外の血管影の肥厚などが見られる。IPF (UIP), NSIP, BOOP, AIPは考え難い像である。

考案

1. びまん性肺疾患の画像診断に胸部単純写真だけでは何故不十分か

この問いは呼吸器領域独特のものと考えられる。中枢神経, 頭頸部, 腹部などの領域では1970年半ばにCTが登場すると単純写真, 血管造影像に加えて直ちに受け入れられた。それまでの画像診断技術の不十分さが明ら

かであったからである。一方 1970 年代肺 CT は試験的に撮像されていたが、胸部単純写真を凌駕する情報を持つとは考えられなかった。大きな構造の解像性だけに限ればむしろ通常断層像のほうが優れていたと言える。しかし当初耳小骨の画像診断用に開発された HRCT を我々が肺野に始めて応用することにより呼吸器画像診断の流れが一変した。HRCT に我々が 1975 年以來収集していた標本 X 線像でしか見えなかった所見が描出されていたからである。その所見とは①細気管支周囲性に分布する粒状炎症巣(細葉中心性粒状影)、②リンパ路を含む肺既存構造(胸膜下組織、小葉間隔壁、肺動静脈周囲組織、気管支・細気管支)の肥厚、③肺胞領域の弱い病変である。肺胞領域の弱い病変には間質性肺炎由来のすりガラス状影や数 mm 径以内のう胞の集合する蜂巢肺、早期の肺気腫などが含まれる。HRCT はスライス厚 5 mm 以内の隣接するスライスからのノイズを含まない真の断層像であり、優れた空間分解能とコントラスト分解能を有する。一方胸部単純写真は銀粒子を塗布したフィルムを検出器とするため原理的には CT 以上の解像力を有する。X 線写真の解像力の高さはスライス肺標本の X 線像を見れば明らかである。しかしこの潜在能力のみではびまん性肺疾患の画像診断は不十分であることが HRCT の経験を積むに従って明らかとなって来た。胸部単純写真には像の重なりが免れず、コントラスト分解能が不十分であり、そのため鑑別診断に必須である上記①、②、③の項目を満足出来ない欠点がある⁷⁾。

鑑別診断上の HRCT の有用性は明らかであるが欠点は X 線被曝である。そのため頻回の検査には不適であり、経過観察には被曝の少ない単純 X 線撮影が適している。この事は慢性に経過する IPF (UIP) には当てはまるが急性経過の AIP, NSIP では必ずしもそうでない。急性経過の間質性肺炎では短期間に予後に関係する所見である牽引性気管支拡張や顕微鏡的蜂巢肺が形成され得るのでその診断のため HRCT を必要とする。

2. 肺胞領域の病変と CT 値

肺胞領域は材質的には空気、液体(血液、リンパ液)、固体(軟部組織)で構成され液体と固体は X 線減弱能としては水と同等である。空気と水は軽元素であり原子番号の近い水素、酸素、炭素、窒素から成る。この場合 CT の原理から CT 値と組織密度は直線関係にあり、水の CT 値=0 HU、密度=1 g/ml と空気の CT 値=-1000 HU、密度=0 g/ml の 2 点で結ばれる。正常肺胞領域は充分に伸展された状態では CT 値=-900 HU、密度=0.1 g/ml となる。従って肺の CT は各ボクセル毎に肺胞領域の組織密度を計測する機器と言える。BOOP の組織標本の特徴は病変の強弱はあっても 2 次小葉毎に均等な病変の存在である³⁾。この場合 HRCT では 2 次小葉レベルの広がり度で組織密度が

均一な濃い又は薄い浸潤影が見られる事になる。間質性肺炎の最も重要な形態学的特長は肺胞領域の構造改築である^{2,4,5)}。病変部の容量減少と軟部組織化は CT 値の増大を、一方それと同時に進行する呼吸細気管支を中心とした気腔の拡大は CT 値の減少を来す。即ち構造改築は肺組織密度が 2 次小葉内の狭い範囲で高吸収域と低吸収域の 2 者が繰り返して分布する現象であり、結果として内部不均等な陰影を生じる。低吸収域の発達に応じて HRCT 上順次不均等浸潤影、顕微鏡的蜂巢肺、肉眼的蜂巢肺(単に蜂巢肺)となる。陰影内の不均等性を助長する所見が牽引性気管支拡張、Air bronchogram, Air bronchiologram の存在である(図 7, 8)。

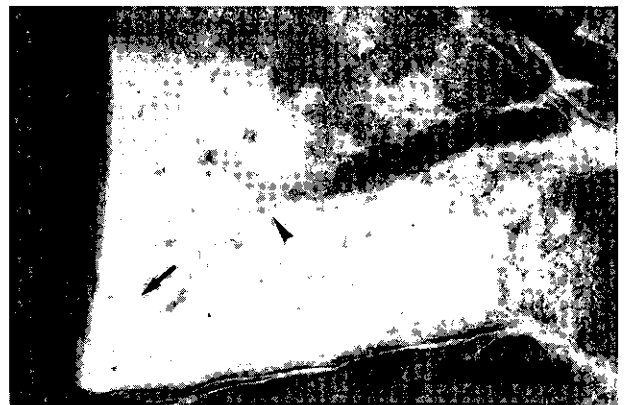


図 7 剖検肺標本の X 線像。肺胞出血による浸潤影と内部の Air bronchogram (矢頭)、Air bronchiologram (矢印)を認める。間質性肺炎ではないので牽引性の気管支・細気管支拡張は見られない。

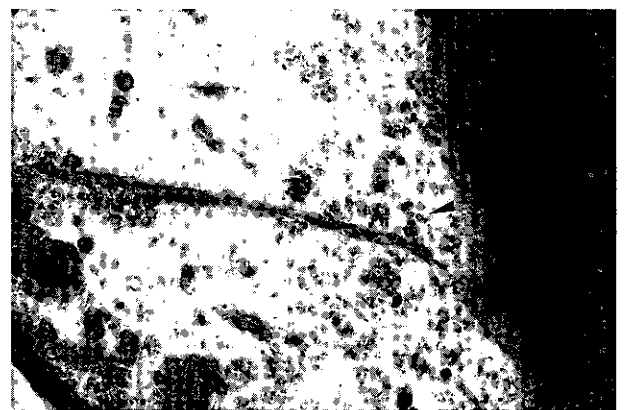


図 8 剖検肺標本の X 線像。Organizing DAD による広汎な浸潤影と内部の Air bronchogram, Air bronchiologram, さらに牽引性気管支・細気管支拡張を認める(矢頭)。

3. 蜂巢肺は間質性肺炎の最も特徴ある CT 所見である。

下葉の胸膜下に分布する蜂巢肺は IPF (UIP) で見られる最も基本的所見である²⁾。同じように下肺野優勢の陰影を示す NSIP や BOOP と鑑別する主要 HRCT 所見であることが今回確認された。以前から蜂巢肺は胸部単純 X 線像においても間質性肺炎(肺線維症)を診断する際に最

も信頼の置ける所見とされていた。発達した蜂巢肺内のう胞壁の内X線束に平行に位置するう胞壁が描出され網状影、輪状影を呈すると考えられる。一方X線束に直行して存在するう胞壁は描出されない。従って胸部単純写真に見られる見かけのう胞数は重なりも加わり実際より少ない。それとこのう胞の大きさが小さいと胸部写真では浸潤影と区別がつかない。高画質のHRCTが必要とされる理由の一つがここに在る。

実際の蜂巢と蜂巢肺の違いを理解する必要がある。実際の蜂巢は前面以外は閉鎖された空間であるが、蜂巢肺におけるう胞はその起源から分かるように細気管支と連絡している。しかも2次小葉内で同じ変化が多所に生ずるためのう胞は孤立して存在するのではなく言わば多胞性である。この理解は顕微鏡的蜂巢肺のHRCT診断をする際に重要である。即ち軟部組織化して高吸収域となった肺胞領域内に形成された1mm以下のう胞も多胞性であれば軟部組織内に孤立して存在するのう胞よりHRCTで捉え易いと言える。臨床的にIPF (UIP) が強く疑われる状況下で胸膜下浸潤影中に微細のう胞を認めた場合顕微鏡的蜂巢肺を推定して大きな誤りが生じないのはこのためである。しかしNSIPではUIPと異なり病変が比較的新しく、改善し得る所見である細気管支の牽引性拡張を顕微鏡的蜂巢肺と誤る可能性があり診断には慎重でなければならない。

発達した蜂巢肺のHRCT所見は数mmから10mm前後の間隔でくり返す線状影とそれらの間に挟まれた低吸収域が胸膜下で多列に重なる像である。蜂巢肺は2次小葉の辺縁域 (paraseptal) と同中心域 (centrilobular) でX線減弱の点で反対の病態が同時に進行して形成される (図9)。辺縁域では肺胞壁と腔内の線維化、肺胞虚脱と容量減少による軟部組織化が、中心域では呼吸細気管支の牽引性拡張による空気化が進行する。Air bronchiogramはこの時期を捉えた所見と考えられる (図8)。さらに呼吸細気管支の拡張と肺胞管の改築が進行すると互いに連なった単純な径数mm以内の拡張気腔の集合となり、これが顕微鏡的蜂巢肺であり元に戻らない構造変化である。一方2次小葉の境界には既存の肺血管、気管支、小葉間隔壁が位置するので上記辺縁域の病変はこれら既存構造を挟むように形成される (図10-1, 2)。これが標本X線像やHRCT上低吸収域を縁取る濃厚線状影やのう胞壁に相当すると思われる。

IPF (UIP) の標本X線像やHRCTにて蜂巢肺領域の肺胸膜が肥厚して見えるが (図9, 10-2)、これは胸膜下の肺胞領域の病変が実際の胸膜に加味された像である。組織学的にもIPF (UIP) で肺胸膜に強い炎症細胞浸潤を見ることは稀であり、実際肺生検に際して癒着に遭遇することは殆ど無い。

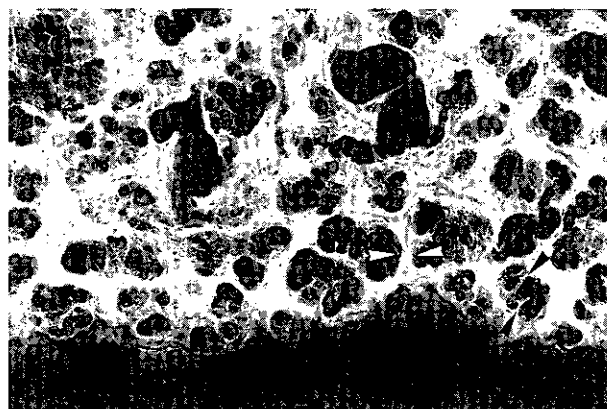


図9 蜂巢肺を有す剖検肺標本のX線像。2次小葉の境界域が軟部組織化する一方 (白矢頭) 小葉中心域が低吸収化している。矢頭の部分は線状影を呈し胸膜に繋がる事に注意する。高吸収域と低吸収域は交互に配列する。小葉内は薄い隔壁 (黒矢頭) を有するのう胞の集合である。



図10-1 肺癌とIPF (UIP) を有する未固定空気伸展肺の肉眼像。肺表面に凹凸がある (hobnail appearance)。小葉間隔壁部分は膨れない事に注意 (矢頭)。小葉間隔壁の間の肺表面にも細かな凹凸がある。

結 論

びまん性肺疾患の画像診断に胸部単純X線写真のみでは限界がある。限界の内容は①コントラスト分解能の不足により正常肺とX線吸収差の少ない病変が診断出来ない事と、②病変と肺の微細既存構造との関係が解析できないため鑑別診断の能力が不足する事である。この解決法がHRCTである。

特発性間質性肺炎には複数の独立した疾患が含まれる。なかでもIPF (UIP)、NSIP、BOOP、AIPは同じように肺



図 10-2 同標本の HRCT. 胸膜側肺野に種々の太さと長さを有する線状影が見られる。胸膜に直行する太い線状影(矢頭)は胸膜と肺内部を結ぶため気管支・肺血管と小葉間隔壁直下の病変(paraseptal)によると考えられる。これらの部分は肺内部と繋がるため膨れ難く矢頭部分のように窪んでいる。太く濃いこれらの線状影の間は小のう胞の集合であり、小のう胞間には薄く短い線状影が介在し、さらに細かいのう胞壁を構成する(矢印)。

胞領域を病変の場としながらもそれぞれ病態、予後が異なる。これらの疾患は胸部 X 線像では一見類似の異常を示す。そのため鑑別診断の精度を高めるため HRCT が利用された。HRCT による鑑別の主な点は以下の様である。①4つの疾患の内鑑別の基本は IPF(UIP)である。②NSIP, BOOP, AIP の病変の広がり(は IPF(UIP) に比べて広汎である。IPF (UIP) の病変は両下葉の背側、胸膜側肺野に優勢である。③ IPF (UIP) の基本的 HRCT 所見は蜂巢肺である。顕微鏡的蜂巢肺の診断には高画質の HRCT を要する。BOOP, NSIP, AIP では蜂巢肺は無いが目立たず、陰影は IPF (UIP) に比して内部が均等である。④牽引性気管支拡張は BOOP では認めないが、肺野の中間域以上

に病変の広がる IPF (UIP), NSIP, AIP では認める。⑤ Air bronchogram, Air bronchiogram は以上4つの間質性肺炎に共通して見られる所見である。

謝 辞

本報告は伊藤が京都大学在任中に遂行した共同研究を基にまとめたものである。ご協力頂いた泉孝英、長井苑子、西村浩一、北市正則、和田洋己の諸先生に深甚の謝意を表します。

参考文献

- 1) American Thoracic Society: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.
- 2) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al: Usual Interstitial Pneumonia: Histologic Correlation with High-Resolution CT. Radiology 1992; 182: 337-342.
- 3) Nishimura K, Itoh H: High-Resolution Computed Tomographic Features of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Chest 1992; 102: 26-31.
- 4) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al: Acute Interstitial Pneumonia: High-Resolution CT Findings Correlated with Pathology. Amer J Roentgenol 1997; 168: 333-338.
- 5) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al: Idiopathic nonspecific interstitial/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. Eur Resir J 1998; 12: 1010-1019.
- 6) Itoh H, Murata K, Konishi J, et al: Diffuse Lung Disease: Pathologic Basis for the High-Resolution Computed Tomographic Findings. J Thoracic Imaging 1993; 8: 176-188.
- 7) Itoh H, Tokunaga S, Asamoto H, et al: Radiologic-Pathologic Correlations of Small Lung Nodules with Special Reference to Peribronchiolar Nodules. Amer J Roentgenol 1978; 130: 223-231.

特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて

阿部 庄作* 高橋 弘毅 小場 弘之 藤嶋 卓哉
白鳥 正典 伊藤 峰幸

特発性間質性肺炎患者を対象に、間質性肺炎の新規血液診断マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) と従来マーカー (LDH, 赤沈) との陽性率の比較, および胸部 HRCT 所見と各マーカーとの対比を行い, 新規マーカーの臨床的有用性を明らかにすることを目的に検討した。対象は, 特発性肺線維症 (IPF/UIP) と診断された 57 名である。

その結果, 新規マーカーの陽性率は, SP-A 78%, SP-D 87%, KL-6 76% といずれも高率であったのに対し, 従来マーカーは, LDH 17%, 赤沈 39% と明らかに低率であった。なお, 新規マーカーの基準値は, いずれも特異度が 95% 以上に設定されており, したがって, 特発性間質性肺炎を検出する新規マーカーの有用性が確認された。

HRCT 所見上, 「すりガラス陰影」の広がり程度は, SP-A, SP-D, KL-6 いずれとも正の相関を示した。「コンソリデーション」との関係では, SP-D, KL-6 に弱い正の相関を認めた。一方, 「蜂巣肺」の広がりとは各マーカー間には, 何ら相関関係を認めなかった。新規マーカーの組み合わせ分析は, IPF/UIP にみられる病理学的あるいは病態上の多様性 (heterogeneity) を解析する上で有用であることが示唆された。

Clinical application of SP-A, SP-D and KL-6 as new markers of idiopathic pulmonary fibrosis

Shosaku Abe, Hiroyuki Koba, Hiroki Takahashi, Takuya Fujishima,
Masanori Shiratori, Takayuki Ito

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan.

Aims of this study is evaluate the clinical meaning of surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 as new candidates of a lung-specific serum marker for diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The concentrations in 57 patients with IPF were independently determined by ELISAs. SP-A, SP-D and KL-6 showed high sensitivities for this diseases of 78%, 87% and 76%, respectively, while LDH and ESR showed low sensitivities. We next evaluated the relationship between changes on HRCT and concentrations of these markers in sera. All of these novel markers, especially SP-A, correlated with the degree of extent of ground glass opacity (GGA), while none of them correlated with the degree of extent of honeycombing. Two of the markers, SP-D and KL-6, correlated with the degree of extent of alveolar opacity (AO), while SP-A did not. We moreover evaluated the relationship between survival during 3-yr of follow-up and the concentrations. In conclusion, the combined measurements of SP-A, SP-D and KL-6 may be useful tools to detect IPF and to evaluate heterogeneity of this disease in imaging diagnostic and pathophysiologic aspects.

はじめに

血液診断マーカーとして新たに健保上薬価収載された3種類の新規マーカー¹⁻⁶⁾、SP-A、SP-D、KL-6が、従来より用いられてきたLDHと赤沈に比しどの程度有用か、また、新規マーカー間の相違点が何かを明らかにし、それによって各マーカーの使い分けを明確化することを目的として、特に今年度は胸部HRCT所見との対比を含め検討した。

対象と方法

対象は、開胸または胸腔鏡下肺生検による病理診断、またはHRCT等による臨床診断に基づき、特発性肺線維症(IPF/UIP)と診断された57名である。悪性腫瘍合併例は対象から除外した。初診時より-80℃で凍結保存されていた血清を用い、血液診断マーカー5項目(LDH、赤沈、SP-A、SP-D、KL-6)を測定し、疾患検出率、HRCT所見との関係を調べた。HRCTとの検討には、「蜂巢肺(HCMB)」、「すりガラス陰影(GGA)」、「エアーコンソリデーション(AO)」の3所見について、各々の病変の広がり、I(5%未満)、II(5%以上25%未満)、III(25%以上)の3段階に分けた。なお、判定は3名の読影医の合議で行なった。

SP-A、SP-D、KL-6濃度の測定は、各々、SP-Aテスト「国際」・F、SP-D測定キット「ヤマサ」、エイテストKL-6を用いて施行した。なお、カットオフ値は、特発性間質性肺炎患者と健常人から得られた測定濃度を元にしたROC曲線を参考に設定された(SP-A: 43.8 ng/ml, SP-D: 110 ng/ml, KL-6: 500 IU/ml)。

データは平均±標準偏差で表した。平均値の比較検定にはMann-Whitney U test, 2変量の相関検定にはFisherのrのZ変換を用い、p値0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

各マーカーの平均値±SDと陽性率を表1に示す。平均値は、LDH 338 ± 65.2 IU/L, 赤沈 22.7 ± 21.21mm (1h), SP-A 77.6 ± 47.4ng/ml, SP-D 303 ± 220ng/ml, KL-6 1031 ± 772IU/mlであった。陽性率は、LDH(基準値:400IU/L)が17%, 赤沈(20mm)が39%であったのに対し、SP-A(43.8ng/ml)が78%, SP-D(110ng/ml)が87%, KL-6(500IU/ml)が76%と、新規マーカーはいずれも極めて高い陽性率を示した。

札幌医科大学第三内科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

つぎに新規マーカーと従来マーカーとの相関関係について検討した(表2)。LDHは、SP-A、SP-D、KL-6の順に中等度の相関を認めた。一方、赤沈は、SP-Aにのみ弱い相関を示した。つぎに、新規マーカー間の相関を示す(表3)。SP-DとKL-6との間、およびSP-DとSP-Aとの間に、弱い正の相関関係を認めたが、SP-AとKL-6との間には相関関係を認めなかった。

HRCT所見との相関関係を表4に示す。「すりガラス陰影(GGA)」の広がり程度は、SP-A、SP-D、KL-6いずれとも正の相関を示した。「エアーコンソリデーション(AO)」との関係では、SP-D($\rho = 0.347, p = 0.0327$), KL-6($\rho = 0.351, p = 0.0298$)に弱い正の相関を認めた。一方、「蜂巢肺」の広がり度と各マーカー間には、何ら相関関係を認めなかった。

表1 各血清マーカーの平均値と陽性率

	mean ± SD	positive case number	(sensitivity, %)	cutoff- value
SP-A	77.6±47.4	36	(78%)	43.8 ng/ml
SP-D	303±220	40	(87%)	110 ng/ml
KL-6	1031±772	35	(76%)	500 ng/ml
LDH	338±65.2	8	(17%)	400 ng/ml
ESR	22.7±21.2	18	(39%)	20 mm (1h)

表2 新規マーカーと従来マーカーとの相関関係 (pearson's correlation coefficient)

	Classical markers			
	LDH		ESR	
	r	p value	r	p value
Novel markers				
SP-A	0.494	0.0004*	0.314	0.0328*
SP-D	0.414	0.0039*	0.118	0.4380
KL-6	0.370	0.0109*	0.095	0.5320

表3 新規マーカー間の相関関係 (pearson's correlation coefficient)

	SP-D		KL-6	
	r	p value	r	p value
SP-A	0.430	0.0007*	0.207	N.S.
SP-D	-	-	0.353	0.0068*

表4 新規マーカーとHRCT所見との相関関係 (Spearman's rank correlation)

	Findings of HRCT					
	GGA		AO		HCMB	
	rho	p value	rho	p value	rho	p value
SP-A	0.738	<0.0001*	-0.274	0.0029*	0.348	0.2540
SP-D	0.526	0.0002*	0.347	0.0322*	0.123	0.6759
KL-6	0.469	0.0012*	0.351	0.0298*	0.167	0.4403

考察・結論

LDH と赤沈に比し、新規マーカーはいずれも極めて高い陽性率を示した。また、新規マーカー間の相関関係は認められるが弱かった。したがって、3 種類の新規マーカーは各々、IFP/UIP のもつ異種病変を反映すると推定される。HRCT 所見との検討では、UIP/IPF の疾患活動性を示す「すりガラス陰影」、「コンソリデーション」と新規マーカーとの関係が示唆された。一方、線維化終末病変を示す「蜂巣肺」は血清マーカーに反映されないことが示唆された。特に「すりガラス陰影」と SP-A、「コンソリデーション」と SP-D 及び KL-6 の関係が特徴的であった。SP-A, SP-D, KL-6 が必ずしも同程度に上昇しない原因に、このような形態的、病理病態の差異が関与することが示唆された。

前年度報告において、初診時 SP-D 値の高い症例ほど、%VC と %TLC の経年的変化率が高く、拘束性換気障害が進行しやすいことを明らかにした。また、SP-A, SP-D, KL-6 を組み合わせることによって、死亡リスクの高い患者群を選択することが出来る可能性も示唆されている。

以上より、血液診断マーカーの複数組み合わせは、HRCT 画像の特徴との対比、拘束性換気障害の進行の予測、予後推定の参考になると考えられた。SP-A, SP-D, KL-6 の増加の程度が症例毎にばらつくのは、IFP/UIP にみられる病理学的あるいは病態上の多様性 (heterogeneity) を反映した結果と考えられる。多様な病理学的変化のどれがどのマーカーに強く反映されるか、今後その解明が必要である。それによって、ステロイドや免疫抑制剤による治療の対象となる患者の選択基準がより正確なものへと向上するものと思われる。

参考文献

- 1) Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T. Surfactant protein A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta*, 1998; 1408: 334-345.
- 2) Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M. Detection of soluble tumor-associated antigen in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1988; 33: 971-996.
- 3) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, Honda Y, Abe S, Akino T: Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-729.
- 4) 日野修一郎, 伊藤和彦, 長谷川了一, 他: 高感度ヒト肺サーファクタント蛋白 A 測定キットの開発. *医学と薬学* 1994; 32: 827-836.
- 5) Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, Fujishima T, Takahashi H, Hosoda K, Akino T and Abe S: Aberrant appearance of lung surfactant prorelin A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration* 1995; 62: 64-69.
- 6) 阿部庄作, 本田泰人, 安藤正幸, 税田直樹, 木田厚瑞, 神野 悟, 近藤有好, 黒木由夫, 秋野豊明: 各種肺疾患における血清肺サーファクタント蛋白質-A の臨床的意義. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1219-1225.
- 7) Honda Y, Kuroki Y, Matuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-1866.
- 8) 永江尚人, 黒木由夫, 長田篤雄, 高橋弘毅, 本田泰人, 阿部庄作, 小笠原由法, 秋野豊明. 肺サーファクタント蛋白質 D (SP-D) の血清濃度測定キットの開発. *医学と薬学* 1996; 36: 803-808.
- 9) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, Nagata A, Ogasawara Y, Abe S, Akino T. Enzyme-linked immunosorbent assay using F (ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta* 1997; 266: 157-171.
- 10) 本田泰人, 高橋弘毅, 阿部庄作, 弥永和宏, 税田直樹, 安藤正幸, 近藤有好, 小笠原由法, 黒木由夫, 秋野豊明. 肺疾患の診断における肺サーファクタント蛋白質 D (SP-D) 血清測定キットの有用性. *医学と薬学* 1996; 36: 809-815.
- 11) 阿部庄作, 高橋弘毅: 特発性間質性肺炎における肺サーファクタントタンパク質の動態と活動性の指標. *内科* 1996; 77: 664-666.
- 12) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73.
- 13) Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311-315.
- 14) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, and Abe S. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 258-263.
- 15) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to

disease extent. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1109-14.

- 16) Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, Shiratori M, Murakami S, Chiba H, Kon H, Kuroki Y, and Abe S. Diagnostic significance of surfactant protein A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 481-487.

特発性間質性肺炎の病理所見について

天理よろづ相談所病院病理 小橋陽一郎

はじめに

原因不明の間質性肺炎で UIP/IIP, DIP, AIP あるいは BOOP など既知の疾患群に入れがたい症例があり、しかも UIP に比してステロイドなどに反応し予後の良い一群の存在が指摘されていたが、1994 年、Katzenstein らはこうした一群を主に病理組織学的視点からまとめて NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) として報告した。NSIP を新しい疾患概念として認知しうるかどうか、その亜分類を含め未だ議論の残るところはあるが、一応 ATS/ERS などの新しい間質性肺炎の分類にも採択されるようである。今回厚生省の特発性間質性肺炎診断基準見直し作業会議にあたり、NSIP を含めて病理所見を中心に現在までに我々が検討してきた内容を呈示して、作業会議の資料としたい。尚、これら内容は過去厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班でこれまで報告してきたものと多くは重複している。

対象と方法

天理よろづ相談所病院および国立姫路病院で、1993 年以降に開胸あるいは胸腔鏡下肺生検をされたびまん性肺疾患について臨床的、画像的および組織学的に十分に検討可能であった症例を、呼吸器内科医、放射線科医と再検討して、生検時に膠原病が明らかでなく、組織学的にも既知の間質性肺炎に入れがたい NSIP を含む未分類型間質性肺炎で 2 年以上経過の追えている 28 例を対象とした(未分類型群)。対照として同時期にみられた UIP8 例 (UIP/IIP 群) および膠原病関連間質性肺炎 17 例 (膠原病肺群) を用いた。

方法は Chermiack らの方法に準じて各組織病変を 3 ないし 5 段階にスコア化し、各組織病変について Kruskal-Wallis の検定、ついで Bonferroni/Dunn の検定を用いて 3 群間で比較した。統計ソフトとしてはいずれも StatView 5.0 を用いた。また現在検討中であるが、剖検症例における CT と相応した大切片での病理所見についても参考資料とした。以上より組織診断基準を作製するのにあたり重要と思われる組織病変を抽出した。

結 果

病変の空間的分布および時相については、未分類型群および膠原病肺群と UIP/IIP 群との間に際立った差異が認められた。また線維化のパターンについては、未分類型群および膠原病肺群では気腔内線維化が目立った。間質病変では、間質への細胞浸潤の広がり、膠原線維増生の程度、fibroblast foci の量、平滑筋の増生、広がりおよび microscopic honeycombing あるいは honeycombing (径 2mm 以上) の広がりなどで、未分類型群と UIP/IIP 群の間、および膠原病肺群と UIP/IIP 群との間で有意差が認められた。剖検標本の検討でも同様の傾向がみられた。組織学的には未分類型群は膠原病肺群と重なる部分が多いと考えられた。

改訂調査票の病理所見について考案

第 3 次では病理学的所見については慢性型では、慢性型肉眼所見として凹凸ある病変、蜂窩肺、気腫性嚢胞、器質化が、慢性型組織所見として細葉辺縁の肺泡域線維化、胸膜下の蜂窩肺(肺泡のたたみこみと破壊、腺様化生)があげられていた。慢性型では、前段の検討で、特に NSIP を含む未分類型と UIP/IIP 群の鑑別には病変の分布、時相が重要と考えられ、第 4 次案ではこれらの項目を新たに設け、さらに、組織所見としても UIP/IIP 群との間で有意差の認められた項目を追加したものを作製してみた。尚、画像所見などとの対比を容易にするために、生検の時期、部位、大きさなどについても調査票のどこかには記載が必要ではないかと考えられた。急性型については、第 3 次では急性型肉眼所見として胸膜緊満、充実性、同質の病変、肺泡道拡張、粘調な滲出液が、急性型組織所見として肺泡胞隔炎、肺泡虚脱、狭小化、硝子膜形成、肺泡腔内滲出物、Ⅰ型肺泡上皮腫大、組織球浸潤があげられていた。肉眼所見、組織所見については特に変更は必要ないのではと考えられたが、滲出期、増殖期(器質化期)、線維化期など組織学的に病変の時期について、またやはり生検の時期、部位、大きさなどの記載も必要ではないかと思われた。

第4次(案)

開胸または胸腔鏡下肺生検における病理学的所見

慢性型肉眼所見：凹凸ある病変，蜂窩肺，気腫性嚢胞

慢性型組織所見：

分布：斑状，びまん性(胸膜下，傍小葉間隔壁，小葉辺縁，小葉中心)

時相：多彩，中間，一様

所見：蜂窩肺，肺構造の破壊を伴った線維化，肺胞の畳込みによる線維化，気腔内線維化，平滑筋の増生，線維芽細胞巣，間質への細胞浸潤，腺様化生，正常肺の混在

生検時期，部位，大きさ

急性型肉眼所見：胸膜緊満，充実性，同質の病変，粘調な滲出液

急性型組織所見：びまん性病変，肺胞道拡張，肺胞虚脱，狭小化，肺胞胞隔炎，硝子膜形成，肺胞腔内器質化， \cdot 型肺胞上皮腫大病変時期：滲出期，増殖期(器質化期)，線維化期生検時期，部位，大きさ

総合討論のまとめ：

調査票に詳しい所見の記載を求めるのは煩雑になるので，調査票はできるだけ簡潔にして，病理学的診断の有無，方法(TBLB, VATS など)および病理組織所見パターン(UIP, DAD, NSIP, BOOP, LIP, RBILD など)を記載してもらう。

病理組織所見パターンについては別に診断基準の手引書などを作製して，出来るだけ診断の整合性をはかる。

2. 特発性間質性肺炎の診断と活動的評価に関する研究

高分解能 CT による急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia) の治療反応性の予測

一門 和哉¹ 菅 守隆^{1*} 安藤 正幸¹ 谷口 博之²
近藤 康博² 審良 正則³ 上甲 剛⁴ 三原 直樹⁴
中村 仁信⁴ 高橋 睦正⁵

急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) の生存例および非生存例の高分解能 CT (HRCT) 所見を比較検討し、治療反応性の予測が可能かどうかを検討した。5施設において臨床的または臨床病理学的に診断された AIP 生存例 10 例と非生存例 21 例との比較では、CT 撮像時における年齢、性別、発症から罹病期間および Lung Injury Score (Murray, *et al.* 1988) に有意差はなかった。2名の読影者に予後を知らせることなく、HRCT 所見を評価した。CT 所見と AIP の病理学的病期との対比の結果 (Am J Roentgenol 1997, Radiology 2000) から、一見正常に見える領域¹⁾から、濃淡の濃度上昇域を牽引性気管支拡張像の有無や蜂巢肺の存在⁶⁾によって6段階¹⁻⁶⁾にスコア化し、各所見の広がりを10%きざみで上中下左右の6肺野で評価した。各所見の広がりの平均値と対応するスコアを乗じた値の和をもってCTによる肺野全体の病理学的病期スコアを算出した。構造の歪みの所見は生存例に比し、非生存例に有意に高率であり、牽引性気管支・細気管支拡張像を伴うスリガラス状陰影や浸潤影は非生存例に有意に広範であった ($p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.009$)。一方スリガラス状陰影や浸潤影は生存例に有意に広範であった ($p=0.002$, $p=0.029$)。CTによる全体の病理学的病期スコアは生存例が非生存例より有意に低値であった ($p=0.0003$)。HRCT所見上の牽引性気管支拡張像の有無や濃度上昇域の広がりを考慮することでAIPの治療反応性の予測に有用であることが示唆される。

Acute Interstitial Pneumonia: Comparison of High-Resolution CT Findings between Survivors and Non-Survivors

K. Ichikado, M. Suga, M. Ando, *et al.*

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

This study compared high-resolution computed tomographic findings between 10 survivors and 21 non-survivors of acute interstitial pneumonia, and evaluated whether the CT findings were predictive of patients' response to treatment. The survivor and non-survivor groups with pathologically or clinically diagnosed acute interstitial pneumonia were similar in age, sex, disease duration, and lung injury score at the time of computed tomographic scans. Retrospective, subjective evaluation of the computed tomographic images were conducted by two independent observers without knowledge of patient outcomes. CT findings were graded on a 1 to 6 scale corresponding to consecutive pathologic phases as follows: areas of (1) normal attenuation, (2) ground-glass attenuation, (3) consolidation, (4) ground-glass plus traction bronchiolectasis or bronchiectasis, (5) consolidation plus traction bronchiolectasis or bronchiectasis, and (6) honeycombing. An overall score was obtained by quantifying the extent of each abnormality in three lung zones in each lung. The extent of ground-glass attenuation or consolidation plus traction bronchiolectasis or bronchiectasis was less in survivors than non-survivors ($p=0.004$, $p=0.009$, respectively). Architectural distortion was more frequent and ground-glass attenuation alone or consolidation alone were more extensive more in survivors than in non-survivors ($p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.029$, respectively). Overall computed tomographic scores of survivors were significantly lower than those of non-survivors ($p=0.0003$). The observers mostly agreed about the presence and extent of computed tomographic findings. The results showed that computed tomographic assessment is potentially valuable in predicting patient prognosis in acute interstitial pneumonia.

はじめに

急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) は、比較的健康人に感冒様症状とともに突然に発症し、急速に呼吸不全が進行する急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の病態を呈する間質性肺炎であり、現在では原因不明の ARDS に相当するひとつの病態である^{1,2)}。

ARDS と同様に、AIP の病理組織所見はびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈する。DAD は毛細血管内皮や肺胞上皮の傷害の発生からの経過によって、その病理組織学的特徴から、急性浸出期、亜急性増殖期および慢性線維化期の3つの病期に分類される^{3,4)}。これらの病理学的病期は、傷害発生からの経過によって症例ごとに異なり、また、同一症例においてもこれらの病期が領域ごとに混在して認められる。開胸生検または剖検によって診断された AIP 生存例 12 例と非生存例 12 例の組織像を比較検討した Olson ら²⁾ の報告によると、両群間の組織像には有意差はなく、病理学的所見によって予後を推定できなかつたと記載されている。

我々は、高分解能 CT (HRCT) 所見が DAD/AIP の病理学的病期がよく相関することを報告してきた^{5,6)}。スリガラス状の濃度上昇域や浸潤影は、DAD 浸出期だけでなく、増殖期や線維化期にも同様に認められるが、構造の歪み (容積減少)、牽引性細気管支拡張像や気管支拡張像は DAD の増殖早期や後期、線維化期で認められる。さらに、HRCT が一部の生検組織所見に優る利点は、肺野全体の病理学的病期の推定が可能となる点である。これらの研究結果を踏まえて、本研究の目的は、AIP の生存例および非生存例の HRCT 所見を比較し、HRCT 所見によって AIP 症例の治療反応性の予測が可能かどうかを検討することである。

対象と方法

1) 症例

対象は AIP 31 症例であり、症例の内訳は、男性 18 例、女性 13 例 (平均年齢 60.4 ± 11.1 歳) であり、肺病変を合併するような明らかな基礎疾患を有する症例は除外した。

DAD の病理組織学的診断は、31 症例中 10 例は開胸肺生検により、17 症例は剖検により行った。残りの 4 症例

は病態が重篤であるため、肺生検が施行できず、臨床的に診断した。肺標本の病理組織学的な検索においてウイルス、細菌および真菌感染を示唆する所見は認められず、臨床所見を併せて全症例が Katzenstein らの AIP の診断基準を満たすものであった¹⁾。

全症例が急性発症であり、著明な低酸素血症および胸部 X 線写真にてびまん性浸潤影を認め、心原性の要因は否定された。胸部 X 線写真の浸潤影の広がりや低酸素血症の程度から算出される Murray ら⁷⁾ の Lung Injury Score では、全症例の平均が 3.1 ± 0.6 の値を示し、肺傷害の程度は ARDS の基準を満たすものであった。

喀痰培養によって細菌や真菌感染を除外し、また血清中のマイコプラズマやクラミジア、各種ウイルス抗体価の測定によって感染症の可能性を否定した後、メチルプレドニゾロンによるパルス療法 (1000-2000mg/日) を施行した。病態に応じてサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤を追加した。31 症例中 10 例は治療に反応し、残りの 20 例は治療に反応せず 2 週間から 6 カ月以内に呼吸不全により死亡した。生存例の 10 症例は 2 カ月から最長 42 カ月 (平均 18 カ月) の経過観察を行った。

2) CT 撮影

HRCT は発症から 10 日から 30 日 (平均 14.5 ± 8.0 日) で施行された。スライス厚は 1mm または 2mm を用い、撮像間隔は 10mm (27 症例) または 20mm (4 症例) で肺尖から横隔膜上まで撮影後、片肺ごとに high-spatial frequency algorithm にて画像再構成を行った。

3) CT 所見の評価

CT 所見は症例の予後を知らせることなく 2 名の観察者によって別個に評価された。以下の所見の有無と広がりについて検討した。所見は、スリガラス状陰影、浸潤影、小葉間隔壁の肥厚像、牽引性気管支拡張像、牽引性細気管支拡張像、小葉内網状影、構造の歪みおよび蜂巣肺である。既存の肺血管影が透見できる程度の濃度上昇域をスリガラス状陰影と規定し、浸潤影はこれらの構造物が認識できない程の濃厚な濃度上昇域とした。牽引性気管支拡張像は濃度上昇域内部に不整に拡張した気管支透亮像とし、同様に細気管支拡張像は濃度上昇域内部の拡張した細気管支透亮像とした。構造の歪みは葉間線や気管支血管影の偏位の存在として規定した。

4) CT 所見の広がりの評価

DAD の病理学的病期と HRCT 所見との関係^{5,6)} から、浸出期、増殖期そして線維化期に対応する CT 所見を以下のように 6 段階に分類し、それぞれの所見の広がりを視覚的評価にて 10% きざみでスコア化した。肺野を左右上肺野 (肺尖から気管分岐部まで)、中肺野 (気管分岐部から下肺静脈レベルまで) および下肺野 (下肺静脈レベルから横隔膜上まで) と 6 領域に分け、各領域について各所見の広がりを評価した後、6 領域の広がり の平均値 (%)

1. 熊本大学医学部第一内科
2. 公立陶生病院内科
3. 国立療養所近畿中央病院放射線科
4. 大阪大学医学部放射線科
5. 熊本大学医学部放射線科
- * びまん性肺疾患研究班 分担研究者

を算出した。6つの所見は、一見正常に見える領域、スリガラス状陰影、浸潤影、牽引性細気管支・気管支拡張像を伴うスリガラス状陰影、牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影、そして蜂巣肺である。

5) CT による肺野全体のスコアの算出 (CT による病理学的病期の定量的評価)

上記の病理学的病期に対応した6つのCT所見について、段階的に1-6点のスコアを設定した。すなわち、一見正常に見える領域を1点、スリガラス状陰影を2点とし、病期の最も進んだ蜂巣肺を6点とした。CTによる肺野全体の病理学的病期の算出法は、存在するCT所見の各スコアと上記の各所見の広がり(%)の乗積、その和をもって算出した。

6) 統計学的評価

HRCT 所見の評価における読影者間の一致率は Kappa 検定を用いて評価し、所見の広がりについての一致率は Spearman 順位相関係数を用いて検定した。生存例および非生存例のそれぞれの臨床的背景因子の頻度の比較には χ^2 検定(または Fisher の直接確率計算法)も用い、年齢、発症からの経過や Lung Injury Score などの量的因子の比較には Mann-Whitney U 検定にて評価した。有意水準は 5% 未満をもって有意と判定した。

結 果

1) 臨床的背景因子の比較

年齢、性別、発症から CT 撮像までの罹病期間および Lung Injury Score との比較では生存例と非生存例との間には有意差は認められなかった (Table 1)。

Table1 Clinical Factors in Survivors and Non-Survivors of Acute Interstitial Pneumonia

	Survivors (n=10)	Non-survivors (n=21)
Age	63.7 ± 13.2	58.8 ± 9.9
Sex (Male/Female)	7/3	11/10
Days from onset to CT scan	12.5 ± 8.6	15.8 ± 7.5
Lung Injury Score at CT scan	3.05 ± 0.69	3.08 ± 0.69

Data were expressed as mean ± SD. No difference is significant. Mann-Whitney U test, p<0.05
Lung Injury Score was defined by Murray et al (11) and consists of a chest radiographic score of disease extent and a hypoxia score (arterial oxygen tension (PaO₂)/fractional concentration of inspired oxygen (FIO₂)). A score between 0.1 to 2.5 indicates mild to moderate lung injury and a score greater than 2.5 indicates ARDS.

2) CT 所見の出現頻度の比較

生存例、非生存例における HRCT 所見の出現頻度を Table 2 に示す。生存例に比し、非生存例に有意に高率に認められた HRCT 所見は、構造の歪み (p=0.007) の所見のみであった (Table 2, Fig.1)。牽引性気管支拡張像や細気管支拡張像の所見は非生存例に頻度が高い傾向がみら

れたが、有意差は認められなかった (それぞれ p=0.09, 0.24)。スリガラス状陰影や浸潤影などのその他の所見の頻度についても生存例と非生存例との間で有意なものは認められなかった。読影者間の所見の一致率は 0.75 と良好であった。

Table2 Thin-section CT Findings in Survivors and Non-survivors of Acute Interstitial Pneumonia

CT findings	Survivors (n=10)	Non-survivors (n=21)
Architectural distortion	6 (60%)	21 (100%)*
Traction bronchiolectasis	7 (70%)	20 (95%)
Traction bronchiectasis	8 (80%)	20 (95%)
Intralobular reticular opacity	3 (30%)	13 (62%)
Interlobular septal thickening	7 (70%)	19 (90%)
Honeycombing	0 (0%)	2 (10%)
Ground-glass attenuation	10 (100%)	21 (100%)
Air-space consolidation	10 (100%)	20 (95%)

*Significant difference, p=0.007

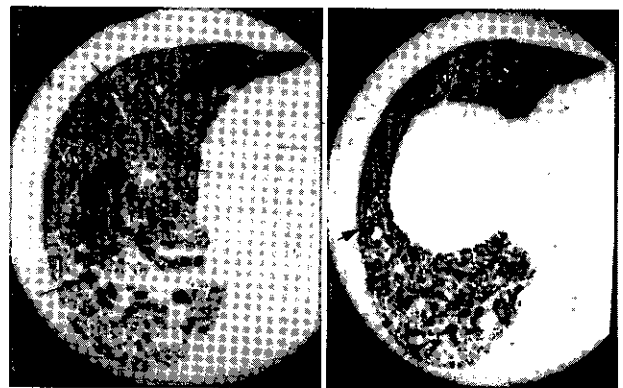


Fig.1 High-resolution CT scan of the right lung of 77-year-old man with acute interstitial pneumonia who did not survive.

Ground-glass attenuation and consolidation associated with traction bronchiolectasis (small arrow) and bronchiectasis (arrow) are apparent, and architectural distortion is seen as displacement of bronchi (arrow head).

3) CT 所見の広がり(%)の比較

牽引性気管支・細気管支拡張像を伴わない濃度上昇域は、非生存例に比し生存例に有意に広範に認められる (Fig.2) のに対し、牽引性気管支・細気管支拡張像を伴う濃度上昇域は非生存例に有意に広範に見られた (Table 3)。2名の読影者におけるCT所見の広がり(%)の評価は rs=0.78 (p<0.001) と高い相関関係が得られた。

4) CT による肺野全体のスコアの比較

生存例のCTによる肺野全体のスコアは 223.5 ± 33.2 に対し、非生存例では 324.2 ± 55.7 の値となり、生存例のスコアは非生存例のスコアに比較して有意に低値を示した (p=0.0003) (Fig.3)。

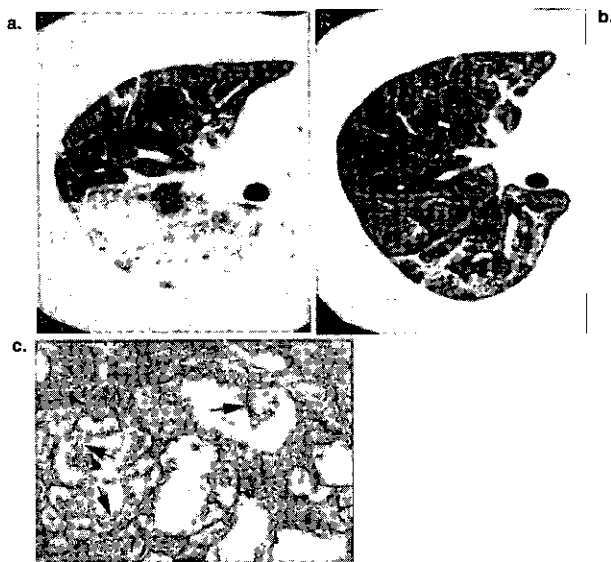


Fig.2 Findings in 29-year-old woman with acute interstitial pneumonia who survived.

a. High-resolution CT scan of the right lung at the level of intermediate bronchus before high-dose corticosteroid therapy shows ground-glass attenuation and patchy consolidation predominantly in the posterior lung regions. Relatively spared areas extend into the ventral zone of the lung. No associated traction bronchiolectasis or bronchiectasis is seen.

b. Histologic findings of right lung specimen, which correspond to the areas of ground-glass attenuation at HRCT scan, obtained from open lung biopsy show intraalveolar hyaline exudate (arrow) within the air-spaces and interstitial mononuclear infiltrates, which are the features of the exudative phase of diffuse alveolar damage.

c. Follow-up CT scan 2 months after the initial CT shows marked decrease of ground-glass attenuation and consolidation.

Table3 Extent of Each CT Finding in Survivors and Non-survivors of Acute Interstitial Pneumonia

CT findings	Survivors (n=10)	Non-survivors (n=21)	p value
Spared area	34.0 ± 15.4	23.3 ± 18.6	N.S.
Ground-glass attenuation	32.0 ± 18.5	10.2 ± 13.4	0.002
Air-space consolidation	16.0 ± 15.0	3.7 ± 7.2	0.029
Ground-glass attenuation + Traction bronchiolectasis or bronchiectasis	15.0 ± 25.0	43.0 ± 40.1	0.004
Air-space consolidation + Traction bronchiolectasis or bronchiectasis	3.5 ± 6.5	19.4 ± 22.2	0.009
Honeycombing	0.0 ± 0.0	0.5 ± 1.2	N.S.

Data represent percentage of lung involvement and are expressed as mean ± SD. NS=not significant

考察・結論

本研究は、DADの増殖期や線維化期を反映する高分解能CT (HRCT) 所見、すなわち構造の歪みの所見の存在や牽引性気管支細気管支拡張像を伴う濃度上昇域の広がりを検討することによって、AIP症例の予後を推定することができる点を明らかにした。Lamyら⁸⁾は、ARDS45症例の開胸肺生検によるDADの病理学的病期と予後と

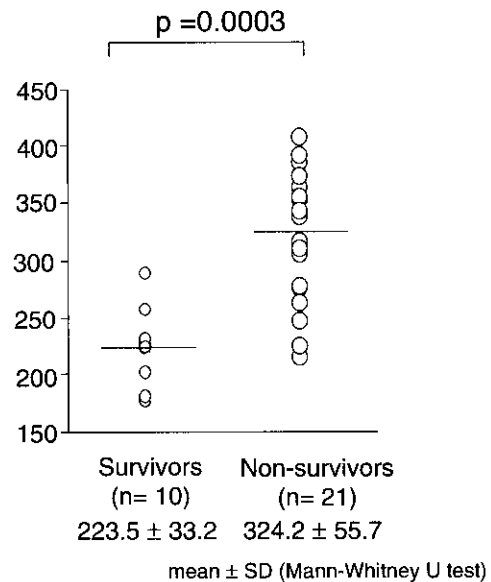


Fig.3 Comparison of CT-assisted score between survivors and non-survivors of acute interstitial pneumonia

Overall computed tomographic scores of survivors were significantly lower than those of non-survivors (p=0.0003).

の関係について検討し、急性浸出期の所見に加え、増殖期の所見が軽度な症例群がより進行した病理像を示した群に比較して予後が良かったことを報告している。同様に今回の検討においても、増殖後期や線維化期を示唆するHRCT所見が広範に認められた症例は、非生存例に多く認められた。AIPは病態が重篤であるため、外科的肺生検などの侵襲的処置が取れないことが多いため、HRCTのような非侵襲的方法によって、肺野全体の病理学的病期を推定することは、治療法や予後の判断にとって有用な指標とないうると考えられる。

近年Meduriら^{9,11)}は、ARDSの亜急性期からのステロイド(メチルプレドニゾロン)の長期投与が予後を改善させることを述べている。Meduriらがステロイドの投与開始を発症早期からではなく、亜急性期から開始する理論的背景は、亜急性増殖期とくに増殖早期に認められる所見が傷害に対しての修復反応であり、この組織の修復反応をステロイドが助長する。一方増殖後期や線維化期などに見られる完成した線維増殖性病変には、ステロイドは却って膠原線維の沈着を増強するという報告に基づく。今回の検討においても、全例メチルプレドニゾロンが治療に用いられ、増殖後期や線維化期を示唆するCT所見が比較的限局した症例において、治療が有効であった。原因不明のARDS症例であるAIPにおいても、Meduriらの報告に矛盾しないことが明らかとなった。ステロイドの反応性とHRCT所見によるDADの病理学的進展度との関係を明らかにするために、今後様々な原因で起こるARDS症例を含めた検討が必要と考えられる。

Olsonら²⁾やYourlekisら¹²⁾は、AIP症例の生存例と非

生存例の開胸肺生検標本を比較検討し、組織学的に有意な所見の違いを認めなかったと報告している。これらの報告は、我々の結果や Lamy ら⁸⁾ の検討結果と異なる。この理由は、著者ら自身も認めているように、一部の生検組織が正確に肺野全体の病変を反映しているとは限らないことにあると思われる。生検に優る HRCT による評価の利点は、肺野全体を評価できる点にある。それゆえ、今回の検討では、肺野全体の病変の進展度をより定量的かつ正確に評価するため、CT による病変のスコア化を行った。さらに、このスコアの比較において、生存例に比較して、非生存例がより進行した病期を示していることが明らかとなり、肺野全体としての CT を用いた評価の重要性を示している。

今回の検討において、我々は CT 撮影時の生理学的重症度をより正確に定量化する目的にて、Murray ら⁷⁾ の Lung Injury Score を用いた。しかしながら、生存例と非生存例との間には、CT 施行時における発症からの罹病期間を含め、Lung Injury Score に有意差は見られなかった。このことは、Lung Injury Score に反映される単純 X 線写真の病変の広がりや血液ガス上の酸素化障害の程度が AIP の治療反応性や予後を必ずしも反映していないことを示している。また、生存例と非生存例の間には CT 所見上の違いが認められたにも関わらず、CT 施行時の罹病期間に差が認められなかったことは、肺傷害の発生の時期を正確に同定できないためと考えられる。傷害発生早期の DAD 早期病変の検出の困難な点は、Fracica ら¹³⁾ や我々の高濃度酸素曝露による実験モデル⁶⁾ によって確認されている。すなわち、病理学的に DAD の浸出早期病変が観察される時期においても、生理学的パラメーターに異常は認められず、HRCT 所見上もコントロールと差が認められなかった。

今回の検討では、症例数が少ないため今後の症例の積み重ねによって今回の検討結果についてさらに検証する必要があると思われる。また、DAD の HRCT 所見と治療反応性との関連については AIP に限らず、様々な原因で起こる ARDS 症例においても検討しなければならないと考えている。

参考文献

- 1) Katzenstein ALA, Myers JL, Mazur MT. *et al.* Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10 (4) : 256-267.
- 2) Olson J, Colby TV, Elliott G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-1548.
- 3) Wright JL. Adult respiratory distress syndrome. In: *Pathology of the Lung*, Thurlbeck WM, Churg AM, 2nd eds. Thieme, New York, 1995, p385-399.
- 4) Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M. Interstitial disease. In: *GM Bordin, ed. Atlas of pulmonary surgical pathology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1991; 229-234.
- 5) Ichikado K, *et al.* Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR* 1997; 168: 333-338.
- 6) Ichikado K, *et al.* Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2000; 216: 531-538.
- 7) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
- 8) Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, *et al.* Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 267-284.
- 9) Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, *et al.* Fibroproliferative phase of ARDS clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-952.
- 10) Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, *et al.* Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Pattern of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105: 1516-1527.
- 11) Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
- 12) Yourlekis JS, *et al.* Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (6) :369-378.
- 13) Fracica PJ, *et al.* Responses of baboons to prolonged hyperoxia: physiology and qualitative pathology. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2352-2362.