

を判定することが重要である。

結 論

IP36 症例の胸腔鏡下肺生検組織像と治療反応性、予後の関連性を検討した。

1. IP36 例の基礎疾患は膠原病およびその類縁疾患 (CVD) が 16 例, 原因不明あるいは膠原病疑い (UK) が 20 例で病理組織パターン / 基礎疾患は NSIP/CVD11 例 (グループ I: 2 例, II: 5 例, III: 4 例), NSIP/UK11 例 (グループ I: 1 例, II: 5 例, III: 5 例), UIP/CVD2 例, UIP/UK2 例, NSIP グループ II-UIP/UK1 例, Unclassified2 例, BOOP/CVD2 例, BOOP/UK1 例, HP2 例, EP2 例であった。
2. 組織パターンは生検部位により異なり 2 カ所以上から生検された組織の 60% において分類が一致しなかった。
3. 治療はステロイド剤が 33 例, 他の免疫抑制剤が 14 例で併用され予後は CVD, UK 共に NSIP グループ I の全例およびグループ II の 80% が改善, NSIP グループ III の 50% 以上および UIP の全例が不変, BOOP, HP, EP の全例が改善した。転帰は 6 例が死亡し死因は NSIP グループ III/CVD の増悪が 1 例, 細菌性肺炎の合併が 3 例, 脳梗塞が 2 例であった。

参考文献

- 1) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
- 2) Danill ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, du Bois RM: A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 899-905.
- 3) Travis WD, Matsui K, Joel M, Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:19-33.
- 4) Schwartz DA: Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis. In: King TE Jr, ed. *Continuing education monograph series. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis.* American Thoracic Society, 2000; pp. 1-7.
- 5) International consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 6) Katzenstein A-LA and Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
- 7) Katzenstein A-LA, Myers JL: Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1-3.
- 8) 本間 栄: 膠原病肺の病理. *日胸疾会誌* 1985; 23: 332-347.

3. 他の線維化性肺疾患との比較検討

膠原病肺と特発性間質性肺炎の臨床的特徴に関する比較検討

石岡 伸一 前田 晃宏 橋山 桂子

膠原病に合併する間質性肺炎・肺線維症 (CVD-IP) の特徴を明らかにする目的で、広島大学医学部附属病院における CVD-IP 症例と特発性間質性肺炎 (IIP) 症例の臨床的特徴を retrospective に比較検討した。IIP の診断基準 (第3次改訂案) を満たす IIP 44 例と CVD-IP 33 例 (慢性関節リウマチ 19 例, 全身性強皮症 5 例, 多発性筋炎・皮膚筋炎 5 例, 混合性結合組織病 2 例, 全身性エリテマトーデス 2 例) について, 多重ロジスティック回帰分析を用い, 性, 年齢の影響を調整した上で, 既往歴, 生活歴, 合併症, 臨床所見における各要因ごとの相対危険度 (relative risk) を算出して検討した。性と年齢で調整し検討した結果, IIP の relative risk が有意に高値を示したものは高血圧の既往, 労作時呼吸困難, ばち状指, 血清 γ -globulin 値の上昇および胸部 X 線写真上の肺容量の減少であった。一方, 有意に低値を示したものは, 血清 RF の上昇および BALF 総細胞数の増加であった。今回の検討では, IIP では CVD-IP に比べ, 肺の線維化がより進行していると考えられる結果が得られたものの, CVD-IP に特徴的と考えられる所見は得られなかった。

Clinical characteristics in patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease and idiopathic interstitial pneumonia

Shinichi Ishioka, Akihiro Maeda, Keiko Hashiyama

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

IIP and CVD-IP often show pathological features similar to those of usual interstitial pneumonia (UIP). Patients' clinical backgrounds, symptoms, radiographic changes in chest X-ray and CT scan findings, and results of respiratory function tests, blood chemistry examinations, and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) findings were analyzed by multiple logistic regression to examine the differences between IIP and CVD-IP. The subjects were 44 IIP and 33 CVD-IP patients diagnosed clinically. Patients with acute interstitial pneumonia and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia were excluded. Risk factors for IIP were: male sex, advanced age, past history of hypertension, presence of coughing, dyspnea on exertion and clubbed fingers, an increased level of γ -globulin, and decreased lung volume. An increased level of rheumatoid factor and an increased total cell numbers in BALF were risk factors for CVD-IP. These results appear to indicate a difference in etiology between IIP and CVD-IP and may be useful to differ two groups.

はじめに

特発性間質性肺炎（慢性型）（IIP: Idiopathic interstitial pneumonia）は原因が不明であり、その多くは慢性進行性で予後不良の疾患である。一方、膠原病肺（CVD-IP: Interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease）は、臨床症状および血液・肺機能・病理・レントゲン・気管支肺胞洗浄液（BALF: Bronchoalveolar lavage fluid）所見などの臨床検査所見がIIPに類似し、その鑑別は特に肺病変先行型のものでは困難である。本研究では、CVD-IPの病態・臨床像を明確にすることを目的とし、IIPと臨床所見の比較検討を多変量解析を用い行った。

対象と方法

対象は、広島大学医学部附属病院に入院し、厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班IIP分科会のIIPの診断基準（第3次改定案）¹⁾により臨床的に診断されたIIP 44例と、各膠原病の診断基準を満たし、肺病変についてはIIPの診断基準に準じて臨床的に診断されたCVD-IP 33例とした。膠原病の内訳は、慢性関節リウマチ（RA）19例、全身性強皮症（PSS）5例、多発筋炎・皮膚筋炎（PM・DM）5例、混合性結合組織病（MCTD）2例、全身性エリテマトーデス（SLE）2例であった。今回の解析では、CVD-IPとIIPの臨床像の相違点を検討するために、CVD-IPはIIPと対比するものとして各疾患に分けず、一群にまとめた。なお、急性間質性肺炎（AIP: Acute interstitial pneumonia）、BOOP（Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia）、薬剤性肺臓炎、放射線肺臓炎などは除外した。

解析方法は、多重ロジスティック回帰分析を用い、性・年齢の影響を調整した上での各要因ごとの相対危険度（Relative Risk）を算出して検討した。統計学的有意性は相対危険度の95%信頼区間（95% C.I.: Confidence interval）の下限が1を超える場合、または上限が1未満の場合に有意であると判断した。実際の計算は統計パッケージBMDP²⁾を使用し、コンピュータはNEC社製ACOS3600モデル10を用いた。

胸部X線写真、胸部CTの読影にあたっては、IIPの診断基準¹⁾にのっとり複数の呼吸器科医が行った。また、BALFの基準値については、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の成績³⁾によった。

結 果

性・年齢分布では、CVD-IPに比しIIPは、男性の高齢者が多かった。男性のIIPのCVD-IPに対する相対危険度は、8.1（95% C.I.: 2.6 - 24.7）、50歳以上の高齢者では7.5（95% C.I.: 1.7 - 33.4）であった。そこで、これらの要因を調整し両疾患の特性を明確にするために、多変量解析を行った。また、BALFについては喫煙の影響が強いため、あわせて喫煙歴でも調整した。

臨床的背景、および症状・身体所見、胸部X線写真・CT・⁶⁷Gaシンチグラム所見、予後などの各要因別にCVD-IPとIIPの比較を示した（Table 1, 2）。既往に高血圧症のあるものでは、CVD-IPに比較してIIPのリスクが有意に高かった。また、今回検討した症例では、肺癌の合併があるものはすべて、IIP患者で男性の50歳以上の高齢者でPack years ≥ 20 の喫煙歴を有するものに限られていた。糖尿病の合併については、IIPで有意なリスク要因ではなかった。環境因子として、粉塵歴のあるもののリスクがIIPに高い傾向が認められた。IIPの診断基準¹⁾によると、非定型例（B群）は定型例（A群）に比較し、プラヤ下肺が縮小しないなどの気腫化所見、陰影の分布が不規則で下肺に限局しないなどの非定型的X線所見を呈するものが多く、呼吸機能障害は軽度で、予後の不変例が多いとされている。IIP、CVD-IPともに症例数としては非定型例（B群）が多かったが、定型例（A群）ではCVD-IPに比較しIIPの方が有意にリスクが高かった。

IIP患者ではCVD-IP患者に比して、有意に高いリスク要因としては、症状、身体所見で咳嗽、息切れ・労作時呼吸困難、バチ状指であった。血液検査所見では、IIPに

Table 1 Risk factors, categories, relative risks and confidence intervals of clinical backgrounds, symptoms and signs and laboratory data adjusted by sex and age

Risk factors	Categories	Relative risks		95% C.I.
		IIP	CVD-IP	
Past History: Hypertension	+ -*	34.2	1.0	1.6 - 733
Complication: Diabetes Mellitus	+ -*	0.3	1.0	0.06 - 1.7
Smoking history (Pack years)	20- -19*	0.2	1.0	0.02 - 3.0
Dust inhalation history	+ -*	7.8	1.0	0.8 - 82.4
Onset age of IP	50- -49*	1.67	1.0	0.1 - 41.5
Typical(A)/Atypical(B)	A B*	5.3	1.0	1.0 - 27.8
Cough	+ -*	3.4	1.0	1.0 - 11.1
Dyspnea on exertion	+ -*	6.1	1.0	1.7 - 21.8
Fever	+ -*	0.4	1.0	0.1 - 1.6
Clubbed finger	+ -*	5.0	1.0	1.1 - 22.2
Fine crackle	+ -*	0.3	1.0	0.03 - 3.3
Neutrophil (%)	61- -60*	0.39	1.0	0.1 - 1.3
Lymphocyte (%)	31- -30*	1.47	1.0	0.5 - 4.7
ESR (mm/hr)	21- -20*	0.6	1.0	0.1 - 2.7
LDH (IU/dl)	451- -450*	0.9	1.0	0.3 - 2.7
γ -globulin (%)	21- -20*	3.6	1.0	1.1 - 12.5
RF (IU/ml)	6.1- -6.0*	0.1	1.0	0.03 - 0.5

C.I.: Confidence interval

*: used for reference group.

広島大学医学部第二内科

びまん性肺疾患研究班 研究協力者

Table 2 Risk factors, categories, relative risks and confidence intervals of chest X-ray, chest CT scan, respiratory function tests, BALF findings and prognosis adjusted by sex and age

Risk factors	Categories	Relative risks		95% C.I.
		IIP	CVD-IP	
Chest X-ray findings				
Honeycombing (III)	+ -*	1.5	1.0	0.4 - 5.7
Decrease in lung volume (IV)	+ -*	18.2	1.0	1.2 - 277
Interstitial infiltrates				
Dominant distribution in lower lobe (A)	+ -*	0.4	1.0	0.1 - 1.4
Dominant distribution in outer zone (B)	+ -*	1.5	1.0	0.5 - 4.6
Extension of interstitial infiltrates (1,2,3)	3 1 or 2*	1.6	1.0	0.5 - 5.0
Chest CT scan findings				
Extension of interstitial infiltrates (1,2,3)	3 1 or 2*	1.1	1.0	0.9 - 1.2
Decrease in lung volume	+ -*	4.8	1.0	0.2 - 111
Honeycombing (C)	+ -*	0.9	1.0	0.2 - 3.9
Bulla (D)	+ -*	0.8	1.0	0.2 - 3.0
Respiratory function tests findings				
%VC	51- -50*	1.3	1.0	0.3 - 4.9
%DLco (%)	40- -39*	0.7	1.0	0.2 - 2.8
PaCO ₂ (torr)	80- -79*	1.1	1.0	0.3 - 3.3
A-aDO ₂ (torr)	20- -19*	1.0	1.0	0.9 - 1.1
BALF findings				
Cell Count/ml	2.0- -1.9*	0.1	1.0	0.03 - 0.7
Macrophage (%)	90- -89*	1.5	1.0	0.3 - 6.8
Neutrophil (%)	3.0 -2.9*	0.4	1.0	0.1 - 1.7
Eosinophil (%)	1.0 -0.9*	3.2	1.0	0.8 - 13.0
CD4/CD8	2.0 -1.9*	0.3	1.0	0.03 - 2.2
Prognosis: death	dead	5.0	1.0	0.4 - 60.9

C.I.: Confidence interval

*: used for reference group.

ついてγ-グロブリンの高値がリスク要因であった。

胸部X線写真では、肺肝境界の上昇、すなわち肺野の縮小(IV)が認められるものはIIPのリスクが有意に高く、CT所見でも有意ではなかったが同様の傾向が見られた。蜂窩肺(多発輪状影:III)、異常陰影の下肺野優位の分布(A)、肺外層有長の分布(B)、異常陰影の広がり、ブラ(D)などの要因ではIIPとCVD-IPとの間に有意差は認められなかった。肺機能検査項目では、有意差が認められた要因はなかった。BALF所見では、好酸球の高値でIIPのリスクが高い傾向が、細胞数が $2.0 \times 10^5/\text{ml}$ 以上の高値でCVD-IPのリスクが有意に高かった。

以上の解析で有意性が認められた要因について、さらに検討を行った。性、年齢以外の要因として、1) 息切れ・労作時呼吸困難, RF, 2) バチ状指, RF, 3) バチ状指, 肺野縮小(肺肝境界の上昇), 4) 粉塵歴, 肺野縮小(肺肝境界の上昇), 5) γ-グロブリン, 肺野縮小(肺肝境界の上昇), 6) 息切れ・労作時呼吸困難, γ-グロブリン, 肺野縮小(肺肝境界の上昇)の6通りの要因の組み合わせについて検討した。その結果はTable 3に示したように、息切れ・労作時呼吸困難とRFの低値を認めたもの、バチ状指とRFの低値を認めたもの、バチ状指と肺野の縮小を認めたもの、γ-グロブリンの高値と肺野縮小を認めたものは、IIPのリスクが有意に高かった。また、粉塵歴と肺野縮小を認めたものもIIPのリスクが高い傾向にあった。

Table 3 The models of risk factors, categories, relative risks and confidence intervals for IIP

Risk factors	Categories		Relative risks		95% C.I.
	IIP	CVD-IP	IIP	CVD-IP	
Sex	male	female*	5.2	1.0	1.3 - 21.2
Age (years old)	50-	-49*	15.6	1.0	1.9 - 131
Dyspnea on exertion	+	-*	17.7	1.0	2.2 - 140
RF (IU/ml)	6.1-	-6.0*	0.1	1.0	0.02 - 0.6
Model 2					
Sex	male	female*	7.6	1.0	1.8 - 32.7
Age (years old)	50-	-49*	22.1	1.0	3.0 - 162
Clubbed finger	+	-*	11.6	1.0	1.9 - 71.7
RF (IU/ml)	6.1-	-6.0*	0.06	1.0	0.01 - 0.3
Model 3					
Sex	male	female*	10.9	1.0	3.0 - 39.8
Age (years old)	50-	-49*	23.3	1.0	2.8 - 192
Clubbed finger	+	-*	6.2	1.0	1.1 - 35.1
Decrease in lung volume on chest X-ray	+	-*	38.2	1.0	1.4 - 1042
Model 4					
Sex	male	female*	9.4	1.0	2.6 - 34.0
Age (years old)	50-	-49*	25.7	1.0	2.6 - 252
Dust inhalation	-	-*	13.5	1.0	0.9 - 197
Decrease in lung volume on chest X-ray	-	-*	37.2	1.0	1.6 - 891
Model 5					
Sex	male	female*	15.2	1.0	3.8 - 60.6
Age (years old)	50-	-49*	14.9	1.0	2.4 - 93.2
γ-globulin (%)	21-	-20*	4.8	1.0	1.2 - 19.0
Decrease in lung volume on chest X-ray	+	-*	40.0	1.0	1.7 - 945
Model 6					
Sex	male	female*	15.2	1.0	3.5 - 65.5
Age (years old)	50-	-49*	13.0	1.0	1.9 - 87.3
Dyspnea on exertion	+	-*	4.9	1.0	1.3 - 18.9
γ-globulin (%)	21-	-20*	4.4	1.0	1.0 - 19.0
Decrease in lung volume on chest X-ray	+	-*	29.4	1.0	1.1 - 798

C.I.: Confidence interval

*: used for reference group.

考案・結論

IIP(慢性型)は、米国のIdiopathic pulmonary fibrosis (IPF)と同一の疾患と考えられている。近年の研究により、活性化肺胞マクロファージが産生・分泌するplatelet-derived growth factor, transforming growth factor-βなどの増殖因子をはじめとするサイトカインが間質性肺炎、肺線維症の病態において重要な役割を果たしていると考えられている⁴⁾。しかしながら、肺胞マクロファージを活性化させる原因についてはまだ明確にはなっておらず、粉塵^{5,6)}、自己免疫的機序⁷⁻¹⁰⁾、ウイルス^{11,12)}などの複数の因子の関与が推定されている。ChretienはIPFの病因を臨床的に推測し、粉塵57%、膠原病33%、その他10%と報告している¹³⁾。

このように、IIPの病因のひとつとして疑われているCVD-IPであるが、今回の検討の結果、男性、50歳以上の高齢者、高血圧症の既往、定型例(A群)、咳嗽、息切れ・労作時呼吸困難、バチ状指、γ-グロブリンの高値、胸部X線写真での肺野の縮小でIIPのリスクが有意に高く、粉塵歴、BALF好酸球の上昇でリスクが高い傾向が認められた。また、RFの高値、BALF中総細胞数の上昇で、CVD-IPのリスクが有意に高かった。要因を組み合わせた検討でも、粉塵歴、息切れ・労作時呼吸困難、バチ状指、γ-グロブリン高値、RF低値、肺野の縮小などで、IIPのリスクがCVD-IPよりも有意に高く、二つの疾患の

臨床像に相異が認められた。

高血圧症の既往については文献的に高いと報告されたものはなく、今後例数を増やし再検討が必要であると思われる。肺癌の合併については、日常臨床の中で経験されるとおり IIP の症例で多く認められたが、男性で 50 歳以上の高齢者で Pack years ≥ 20 の喫煙歴を有するものに限られていた。この結果は中田ら¹⁴⁾や原ら¹⁵⁾の結果と同様で、喫煙が肺癌の発症に相加的に働いていると考えられる。現在のところ、IIP での肺癌の発症機序には、間質性肺炎の末梢気腔での炎症による細胞増殖の promotion が示唆されている¹⁶⁾。また、須賀らは、IIP 以外の呼吸器疾患症例に比較し、IIP で糖尿病の合併が多いと報告¹⁷⁾、IIP の一部の発症に高血糖の状態の関与を推測しているが、本検討では IIP と CVD-IP との間にリスクの差は認められなかった。また、粉塵歴は IIP でリスクが高い傾向にあったが、有意ではなかった。このことは、IIP の病因として粉塵が重要であるが、それだけではなく複数の因子が関与していることを示唆していると考えられる。

IIP で息切れ・労作時呼吸困難、バチ状指、肺野縮小（肺肝境界の上昇）などのリスクが高かったことは、IIP で肺線維化の病態がより進行した状態で長く続いていることを示していると考えられる。RF の高値は CVD-IP でリスクが有意に高く認められた。今回の検討では CVD-IP 症例において RA の症例が過半数を占めていたためと考えられる。

CVD-IP には一部肺病変先行型が認められ、その場合、臨床所見、病理所見からの IIP との鑑別は困難である。IIP と肺病変先行型 CVD-IP を比較した大塚らの報告¹⁸⁾があるが、性・年齢等が考慮されていない。大塚らの報告では、IIP と肺病変先行型 CVD-IP の間で、性別、年齢、赤沈、CPK、%FEV_{1.0}、関節症状、発熱、バチ状指、プラ、板状無気肺、斑状影の要因で有意差が見られたとされている¹⁸⁾。性・年齢を調整した本検討では、これらの中でバチ状指のみが両群間で差が認められ、赤沈、発熱、プラでは差が認められなかった。関節痛や関節の変形は、IIP では全例で認められなかった。CPK、%FEV_{1.0}、板状無気肺、斑状影については今回検討していない。大塚らの報告と著者の検討で以上のような差が出た原因として、性・年齢などで調整したこと、例数が多いこと、また膠原病の内訳が若干異なることなどが考えられる。

今回の検討の結果、IIP の臨床診断基準に記載されているもので、有意差のあった要因は、息切れ（労作時呼吸困難）、バチ状指、胸部 X 線写真所見で肺野縮小であった。男性、50 歳以上の高齢者、粉塵歴、RF の低値、 γ -グロブリンの高値などの要因を診断基準に追加することにより、IIP とその一部に混入していると言われる肺病変先行型 CVD-IP との鑑別が可能になると思われる、さらに診断の精度を向上させることができると考えられる。

参考文献

- 1) 本間行彦, 他: 特発性間質性肺炎 (IIP) の診断基準 (第 3 次改定案) について, 日胸疾会誌, 30: 1371, 1992
- 2) Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Frane JW, Hill MA, Jennrich RI, Toporek JD, eds. BMDP statistical software manual. Berkeley, CA: University of California Press, 1985, p330
- 3) 米田良蔵: 気管支肺胞洗浄法 (BAL) の手技と応用に関する指針案, 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 (班長: 田村昌士) 平成元年度研究報告書, p11
- 4) 本間行彦: II. 特発性間質性肺炎 (肺線維症) の診断と治療の進歩 1. 特発性間質性肺炎 (IIP) の概念および診断, 日本内科学会雑誌, 83: 734, 1994
- 5) Honma Y., Tanimura K., Kusaka H. & Munakata M.: Inhaled dust and collagen vascular disease as the possible causes of idiopathic interstitial pneumonia (IIP). *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*, eds. Harasawa M. & Fukuchi Y., University of Tokyo Press, Tokyo, 1989, p23
- 6) 岩井和郎: 特発性間質性肺炎の病因をめぐって 3. 粉塵説の立場から (1) 粉塵説をめぐる疫学的アプローチ, 日胸疾会誌, 増刊号, 31: 42, 1993
- 7) Kaplan R. L., Schockert A. L. & King T. E.: A model of immune complex-mediated pleuropulmonary injury. Evidence of deposition of circulating immune complexes in the lung. *Am. J. Pathol.*, 100:115, 1980
- 8) Robbins R. A., Russ W. D., Rasmussen J. K. & Clayton M. M.: Activation of the complement system in the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 651, 1987
- 9) 佐藤篤彦, 千田金吾: 特発性間質性肺炎の病因をめぐって 4. 類縁疾患との関連性 (1) 膠原病性肺疾患, 日胸疾会誌, 増刊号, 31: 54, 1993
- 10) 小西一樹, 毛利孝, 千田恵美, 久保田公宣, 中館俊英, 田村昌士: 特発性間質性肺炎の病因をめぐって 4. 類縁疾患との関連性 (2) 膠原病性肺疾患, 日胸疾会誌, 増刊号, 31: 62, 1993
- 11) 大田健, 上田隆, 長井苑子, 山田和人, 山口正雄, 中野純一, 鈴木直仁, 石井彰, 平井浩一, 泉孝英, 貞野健次: 特発性間質性肺炎の病因をめぐって 2. ウイルス説の立場から (1) HCV に関する検討結果, 日胸疾会誌, 増刊号, 31: 32, 1993
- 12) 杉本峯晴: 特発性間質性肺炎の病因をめぐって 2. ウイルス説の立場から (1) HTLV-I 感染と間質性肺病変, 日胸疾会誌, 増刊号, 31: 36, 1993
- 13) Chretien J., Venet A., Israel-Biet D., Herer B. &

- Daniel C. : Pathophysiology based on BAL findings. *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*, Harasawa M., *et al.*, eds., University of Tokyo Press, Tokyo, p23, 1989
- 14) 中田紘一郎, 松下 央: IIP と肺癌の合併, 臨放, 36: 769, 1991
- 15) 原 宏紀, 中島正光, 橋口浩二, 木村雅司, 角 優, 沖本二郎, 八木 晋, 川根博司, 副島林造: 特発性間質性肺炎ならびに肺線維症に合併した肺癌症例の臨床的検討, 日胸, 49: 814, 1990
- 16) 渡辺秀一, 北村 諭, 横山 武, 吉良枝郎: 特発性間質性肺炎に合併した肺癌剖検例の臨床病理学的特徴, 肺癌, 30: 841, 1990
- 17) 須賀達夫, 杉山幸比古, 北村 諭: 糖尿病を合併した特発性間質性肺炎の検討, 日胸疾会誌, 32: 1131, 1994
- 18) 大塚義紀, 本間行彦, 谷村一則, 小笠原英紀, 日下大隆, 浮田英明, 棟方 充, 川上義和: 特発性間質性肺炎 (IIP) と肺病変先行型膠原病肺の比較, 日胸疾会誌, 28: 1209, 1990

特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ —慢性鳥飼病における抗原吸入誘発試験の検討—

大谷 義夫 角 勇樹 海野 剛 稲瀬 直彦
三宅 修司 吉澤 靖之*

鳥飼病は慢性例が多く、適格に診断することが難しいため、確定診断を得るための抗原吸入誘発試験の有用性を検討した。対象は、1992年以降、慢性鳥飼病と診断された症例のうち、抗原吸入誘発試験を施行した慢性鳥飼病11例であり、11例の内訳は、軽い咳、呼吸困難、微熱などの急性症状を繰り返しながら慢性化する fluctuating BFL6例と、急性症状を呈さない insidious BFL5例であった。対照として、無症候性鳥飼育者4例と特発性肺線維症（IPF）2例でも吸入誘発試験を施行した。対象患者全員に、蛋白濃度 340 $\mu\text{g/ml}$ の部分精製鳩排泄物 2ml を使用して吸入誘発試験を施行した。fluctuating BFL6例中4例、insidious BFL5例中4例で陽性、残りの症例も陽性の可能性が高いと診断された。対照症例は全例陰性であった。環境誘発試験陰性の鳥飼病症例では、抗原吸入誘発試験は、比較的安全で積極的に行いうる検査と思われた。

Inhalation Provocation Tests in Chronic Bird Fancier's Lung (BFL)

Yoshio Ohtani, Yuki Sumi, Takeshi Umino, Naohiko Inase,
Shuji Miyake, Yasuyuki Yoshizawa

The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo Japan

Chronic bird fancier's lung (BFL) can be subgrouped into two types, one subgroup of patients becomes chronic with fluctuating acute episodes including a low grade fever, mild exertional dyspnea and cough (fluctuating chronic BFL, formerly termed recurrent and relapsing chronic BFL). The other subgroup of patients shows no history of acute episodes (insidious chronic BFL). The diagnosis of chronic BFL is difficult, since the onset of chronic BFL may be insidious, with few if any symptoms during the early stages of the disease process. To attempt to diagnose these patients more precisely, inhalation provocation tests were conducted using avian dropping extracts. Eleven chronic BFL patients, 6 with fluctuating chronic BFL and 5 with insidious chronic BFL, and 6 control subjects including 4 asymptomatic bird owners and 2 idiopathic pulmonary fibrosis patient were evaluated. All the BFL patients were evaluated as positive or probable by inhalation challenge, whereas control subjects were evaluated as negative. A peripheral leukocytosis, an increase of AaDO₂, an increase of body temperature and the development of respiratory symptoms including cough and dyspnea were more frequently observed in chronic BFL cases than in control subjects. All the BFL patients had an increase in neutrophils in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids following inhalation challenge. We validated the utility of inhalation challenge for the diagnosis of chronic BFL including fluctuating and insidious BFL. We also demonstrated that neutrophilia in BAL fluids following inhalation challenge could be added to the diagnostic criteria for chronic BFL.

はじめに

特発性間質性肺炎は、原因不明の間質性肺炎であり、膠原病、薬物や過敏性肺炎などの吸入抗原による間質性肺炎である可能性を除外することが必要である^{1,2)}。過敏性肺炎は有機物ないし無機物の吸入によって起こるアレルギー性肺疾患であり、その経過から急性型・慢性型に分類される³⁾。鳥飼病は、代表的な過敏性肺炎であり、鳥類の排泄物や羽毛を抗原とする³⁻⁵⁾。本邦で過敏性肺炎の70%以上を占める夏型過敏性肺炎は急性例が多いが⁶⁾、鳥飼病は慢性例が多く、咳、呼吸困難、微熱などの急性症状があっても、症状の軽いことが多く、急性症状のない慢性鳥飼病も存在するため、正確に診断することが難しく、特発性肺線維症(IPF)と誤診されることもある⁷⁾。環境誘発試験陰性例も多いため、確定診断を得るための抗原吸入誘発試験の有用性を検討した。

方 法

対 象

対象は、1992年以降、以下の診断基準^{7,8)}を満たす慢性鳥飼病症例をretrospectiveに検討した。慢性鳥飼病の診断基準として、

1. 鳥関連抗原との接触歴があること
2. 環境曝露または抗原吸入誘発試験による臨床像の再現
3. 鳥関連抗原に対する特異抗体かあるいはリンパ球増殖試験が陽性か、両者が陽性
4. 組織学的に線維化を認めること
5. CTでのhoneycombingの存在
6. 1年以上にわたる拘束性換気障害の進行
7. 6ヵ月以上わたる過敏性肺炎による呼吸器症状の存在

このうち、1, 2, 3, と、4または5, 6または7を認め、抗原吸入誘発試験を施行した慢性鳥飼病11例を対象とした。11例の内訳は、当初は軽い咳、呼吸困難、微熱などの急性症状を示すが、その急性症状も次第に軽微なものとなって繰り返しながら慢性化するfluctuating BFL6例と、急性症状を呈さないinsidious BFL5例であった⁷⁻⁹⁾。insidious BFL5例中3例は、当科受診前はIPFと診断されていた。対象は全員、環境誘発試験は陰性だった。対照として、無症候性鳥飼育者4例、IPF2例でも抗原吸入誘発試験を施行した(Table 1)。

Table1 症例一覧

症例	年齢	性別	喫煙歴 (Brinkman Index)	抗原	特異抗体	抗原添加末梢血 単核球増殖試験
Fluctuating BFL-1	65	M	1000	インコ60羽, 21年間, 屋外	+	+
Fluctuating BFL-2	40	M	400	鳩30羽, 6年間, 屋外	+	+
Fluctuating BFL-3	53	F	0	インコ3羽, 10年間, 室内	+	+
Fluctuating BFL-4	61	F	400	インコ2羽, 5年間, 室内	+	+
Fluctuating BFL-5	75	F	0	鳩1羽, 4年間, 室内	+	+
Fluctuating BFL-6	55	F	0	インコ10羽, 3年間, 室内	+	+
Insidious BFL-1	51	M	200	インコ1羽, 8年間, 室内	-	+
Insidious BFL-2	73	M	500	インコ1羽, 5年間, 室内	-	+
Insidious BFL-3	54	M	900	インコ2羽, 30年間, 室内	-	+
Insidious BFL-4	68	M	3600	インコ5羽, 10年間, 室内	-	+
Insidious BFL-5	79	F	0	インコ2羽, 20年間, 室内	-	+
無症候性鳥飼育者-1	21	M	120	インコ1羽, 4年間, 室内	-	-
無症候性鳥飼育者-2	20	M	0	インコ1羽, 3年間, 室内	-	-
無症候性鳥飼育者-3	20	M	75	インコ1羽, 3年間, 室内	-	-
無症候性鳥飼育者-4	68	M	3000	インコ5羽, 20年間, 室内	-	-
IPF-1	59	F	0	-	-	-
IPF-2	55	M	1140	-	-	-

吸入抗原の精製

鳩糞をPBSで抽出し、50%硫酸アンモニウムで塩析して精製した後、蒸留水に対して透析、凍結乾燥した¹⁰⁾。10mgの凍結乾燥粉を蒸留水1mlの割合で溶解、抽出し、フィルターにて滅菌した。また、鳩とインコの排泄物は交叉抗原性があり、鳩排泄物を抗原として用いた¹¹⁾。

抗原吸入誘発試験

対象患者全員に、蛋白濃度340 μ g/mlの部分精製鳩排泄物2mlをハンドネブライザーで吸入する抗原吸入誘発試験を施行した⁸⁾。試験前、試験後24時間までの臨床症状、血液検査、画像所見、肺機能検査、およびBALF所見を検討した。

陽性基準として、以下の項目の3項目以上を満たす時、陽性確実、2項目以上の時、陽性の可能性が高いとした。

- a) 胸部X線写真あるいはCTでの陰影の増強
- b) AaDO₂の10Torr以上の増加あるいはDLcoの20%以上の低下
- c) VCの15%以上の低下
- d) WBCの30%以上の増加
- e) CRPの1mg/dl以上の増加
- f) 体温が1℃以上上昇あるいは全身症状(悪寒、全身倦怠感)の出現
- g) 呼吸器症状(呼吸困難、咳嗽など)の出現

検査を施行した全症例からinformed consentが得られている。

結 果

fluctuating BFL6例中4例、insidious BFL5例中4例で陽性、残りの症例も陽性の可能性が高いと診断された(Table 2)。対照症例は全例陰性であった。画像は全ての

Table2 吸入誘発試験の結果

	Fluctuating BFL (N=6)	Insidious BFL (N=5)	Control Subject (N=6)
Positive	4/6	4/5	0/6
Positive probable	2/6	1/5	0/6
Negative	0/6	0/5	6/6

症例で著変を認めなかった。各パラメーター別に検討すると、慢性鳥飼病 11 例では、AaDO₂ は 10.8 ± 1.8 Torr, WBC は 60.5 ± 11.4%, 体温は 1.1 ± 0.3℃ の増加を認め、対照 6 例に対し、有意な増加であった (Table 3)。呼吸器症状は慢性鳥飼病症例 11 例中 63.6% に認められた。

吸入 24 時間後に施行した BAL では、AaDO₂ や WBC の増加、体温の上昇などの陽性項目の多い症例では、好中球、またはリンパ球分画の上昇を認めた (Table 4)。

Table3 吸入誘発試験後の臨床検査所見

	Chronic BFL (N=11)	Control Subjects (N=6)	p-Values
AaDO ₂ , Torr	+10.8 ± 1.8	+1.9 ± 0.7	<0.01
VC, %	-0.6 ± 2.5	+0.2 ± 1.1	N.S.
DLco, %	-8.1 ± 3.4	+0.0 ± 1.6	N.S.
WBC, %	+60.5 ± 11.4	+4.0 ± 4.0	<0.01
CRP, mg/dl	+1.4 ± 0.8	+0.0 ± 0.0	N.S.
体温, °C	37.2 ± 0.4	36.4 ± 0.2	N.S.
体温の増加, °C	+1.1 ± 0.3	+0.2 ± 0.1	<0.05
呼吸器症状(咳,呼吸困難)の出現率	63.6%	0.0%	<0.05
全身症状(悪寒,倦怠感)の出現率	36.4%	0.0%	N.S.

Table4 吸入誘発試験前後の BAL 所見

	TCC (× 10 ⁵)		AM (%)		Lym (%)		PMN (%)		CD4 / CD8	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Fluctuating BFL-1	10	10.5	32.2	26.4	66.2	62.4	0	9.6	0.1	0.2
Fluctuating BFL-2	4.6	7.3	67.5	50	31.5	27.7	1	18.5	0.5	0.8
Fluctuating BFL-3	8.5	10.2	12.2	6	78.4	33	8.1	60.5	1.3	1.2
Insidious BFL-1	4.2	6.6	92.8	38	7.2	17.1	0	42	2.1	2.7
Insidious BFL-2	0.8	2	94.9	81.4	3.8	10	0	5.1		1.2
Insidious BFL-3	0.6	2.6	78.6	86.1	18.2	6.5	1.9	5.4	4.9	1.9
Insidious BFL-4	2.9	3.9	74.7	49.3	24.1	20.7	1.2	26.6	19.5	18
Insidious BFL-5	4.7	5	69.5	53.7	14.2	27.9	11.2	16.7		
無症状性鳥飼者-1		3.1		88.6		8.4		2.8		0.7
無症状性鳥飼者-2		2.4		84.5		10.6		4.9		1.6
IPF-1	1.8	2.1	82.4	84	6.8	4.6	10.8	11.2	0.5	0.8
IPF-2		1.5		90.5		5.7		3.8		1.8

考案・結論

今回、我々は、抗原吸入誘発試験に関する過去の報告¹²⁻¹⁵⁾を参考に陽性基準を定めて検討した結果、環境誘発試験陰性の鳥飼病症例では、抗原吸入誘発試験は、比較的安全で、積極的に行いうる検査と思われた。

AaDO₂ や WBC の増加、体温の上昇などの陽性項目の多い症例では、抗原吸入誘発試験 24 時間後の BAL では好中球、またはリンパ球分画の上昇を認め、BAL 所見も診断項目に入れられる可能性が示唆された。

fluctuating BFL では、当初は軽い咳、呼吸困難、微熱

などの急性症状を示し、詳細に問診を得れば診断も可能と思われるが、急性症状のない insidious BFL では診断をすることが難しい。実際、insidious BFL 5 例中 3 例は、当科受診前は IPF と診断されていた。鳥の接触歴があり、急性症状をとらない場合には、慢性鳥飼病を IPF と診断されている可能性があるものと思われる。

慢性鳥飼病では、たとえ抗原回避しても、病状は改善せず、徐々に進行する場合もあるが、治療の原則は、徹底した抗原回避である⁹⁾。そのためには、正確な診断をくだす必要がある。鳥の接触歴を含めた詳細な問診をとることが重要であるが、確定診断として、抗原吸入誘発テストはこれらの鑑別に有用と考えられる。しかし、抗原吸入誘発試験でも陽性項目の少ないこともあり、慢性鳥飼病の診断は多角的に検討すべきであると思われた。

参考文献

- 1) King TE Jr, Chair. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000
- 2) Raghu G, Mageto YN, Lockhart D et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest* 116: 1168-1174, 1999
- 3) Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 74: 1-10, 1984
- 4) Todd A, Coan RM, Allen A. Pigeon breeder's lung: pigeon intestinal mucin, an antigen distinct from pigeon IgA. *Clin Exp Immunol* 85: 453-458, 1991
- 5) Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 159: 570-578, 1993
- 6) Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: report of a nationwide epidemiological study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 87: 1002-1009, 1991
- 7) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: 315-320, 1999
- 8) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 118: 1382-1389, 2000
- 9) Salvaggio JE, Millhollon BW. Allergic alveolitis: new insights into old mysteries. *Respir Med* 87: 495-501, 1993
- 10) Tebo TH, Moore VL, Noh JJ. Antigens in pigeon breeder's disease: Isolation of a homogeneous antigen from

- pigeon dropping extract and its relationship to pigeon serum antigens. *J Reticuloendoth Soc* 18: 196-203, 1975
- 11) Berrens L, Verschuren M, Van Dijk AG, *et al.* Antibodies against hen's egg proteins in pigeon breeder's disease. *Clin Allergy* 16: 355-363, 1986
- 12) Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, *et al.* Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Crit Care Med* 158: 862-869, 1998
- 13) Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, *et al.* Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation tests : their validity and recognition. *Thorax* 35: 415-427, 1980
- 14) Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, *et al.* Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 88: 563-566, 1985
- 15) Reynolds SP, Jones KP, Edwards JH, *et al.* Inhalation challenge in pigeon breeder's disease : BAL fluid changes after 6 hours. *Eur Respir J* 6: 467-476, 1993
- 16) Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Res Dis* 114: 555-566, 1976

特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ

—慢性鳥飼病の臨床像の検討—

大谷 義夫¹ 角 勇樹¹ 海野 剛¹ 稲瀬 直彦¹
三宅 修司¹ 吉澤 靖之^{1*} 齋木 茂樹²

鳥飼病は慢性例が多く、診断は難しい。診断に寄与する目的で、臨床像を検討した。1992年以降診断された慢性鳥飼病29例を retrospective に検討した。29例の内訳は、軽い咳、呼吸困難、微熱などの急性症状を繰り返しながら慢性化する fluctuating BFL15例と、急性症状を呈さない insidious BFL14例であった。insidious BFL14例のうち6例は当初は特発性肺線維症 (IPF) と診断されていた。臨床像は、fluctuating BFL では他の抗原による過敏性肺炎と類似していたが、insidious BFL では、詳細な問診や免疫学的検査、抗原吸入誘発試験を施行しなければ、IPF との鑑別が難しいと思われた。鳥飼育歴のある間質性肺炎では、肉芽腫を認めなくても、慢性鳥飼病も考慮に入れ、多角的に検討すべきであると思われた。

The Clinical Features of Chronic Bird Fancier's Lung; Fluctuating Acute Episodes or Insidious Onset

Yoshio Ohtani¹, Shigeki Saiki², Yuki Sumi¹, Takeshi Umino¹,
Naohiko Inase¹, Shuji Miyake¹, Yasuyuki Yoshizawa¹

1. The Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo Japan

2. Department of Diagnostic Pathology, St. Lukes International Hospital, Tokyo Japan

Chronic bird fancier's lung (BFL) can be subgrouped into two types, one subgroup of patients develop interstitial pulmonary fibrosis after fluctuating and waning acute episodes including a low grade fever, mild exertional dyspnea and cough (fluctuating chronic BFL, formerly recurrent and relapsing chronic BFL) and the other subgroup of patients has no history of acute episodes (insidious chronic BFL). The purpose of this study was to define the clinical characteristics of fluctuating and insidious chronic BFL and provide clues to its diagnosis. Fifteen recurrent and 14 insidious BFL patients were evaluated in the clinical characteristics including case history, laboratory and immunological findings, pulmonary function tests, imagings, bronchoalveolar lavage and histological findings. The fluctuating chronic BFL patients tend to breed dozens of pigeons in a loft, whereas the insidious chronic BFL patients are likely to be exposed indoors to smaller birds such as budgerigars. Specific antibodies were positive in 86.7% of the fluctuating chronic BFL cases and in 35.7% of the insidious chronic BFL cases. Antigen-induced lymphocyte proliferation was positive in 91.7% of the fluctuating chronic BFL cases and in 92.8% of the insidious chronic BFL cases. The upper lung field is frequently involved in both groups. Insidious chronic BFL might be misdiagnosed as idiopathic pulmonary fibrosis, if a good history is not taken and antigen-induced lymphocyte proliferation, careful imaging evaluation, and laboratory-controlled inhalation test are not conducted. In contrast, clinical findings of fluctuating chronic BFL are consistent with hypersensitivity pneumonitis induced by other antigens.

はじめに

特発性間質性肺炎は、原因不明の間質性肺炎であり、膠原病、薬物や過敏性肺炎などの吸入抗原による間質性肺炎である可能性を除外することが必要である^{1,2)}。過敏性肺炎は有機物ないし無機物の吸入によって起こるアレルギー性肺疾患であり、その経過から急性型・慢性型に分類される³⁾。鳥飼病は、代表的な過敏性肺炎であり、鳥類の排泄物や羽毛を抗原とする^{3,5)}。本邦で過敏性肺炎の70%以上を占める夏型過敏性肺炎は急性例が多いが⁶⁾、鳥飼病は慢性例が多く、咳、呼吸困難、微熱などの急性症状があっても、症状の軽いことが多く、急性症状のない慢性鳥飼病も存在するため、正確に診断することが難しく、特発性肺線維症 (IPF) と誤診されることもある^{7,8)}。診断に寄与する目的で、臨床像を検討した。

方 法

対 象

対象は、1992年以降、以下の診断基準を満たす慢性鳥飼病症例を retrospective に検討した。慢性鳥飼病の診断基準^{8,9)}として、

1. 鳥関連抗原との接触歴があること
2. 環境曝露あるいは抗原吸入誘発試験による臨床像の再現
3. 鳥関連抗原に対する特異抗体かあるいはリンパ球増殖試験が陽性か、両者が陽性
4. 組織学的に線維化を認めること
5. CTでの honeycombing の存在
6. 1年以上にわたる拘束性換気障害の進行
7. 6ヵ月以上わたる過敏性肺炎による呼吸器症状の存在

このうち、1, 2, 3, と、4または5, 6または7を認めた慢性鳥飼病29例を対象とした。29例の内訳は、当初は軽い咳、呼吸困難、微熱などの急性症状を示すが、その急性症状を繰り返しながら次第に軽くなり慢性化する fluctuating BFL15例と、急性症状を呈さない insidious BFL14例であった⁸⁻¹⁰⁾。

鳥飼育歴、臨床症状、血液検査、肺機能、画像、BALF所見を比較検討し、胸腔鏡下肺生検を施行した19例 (fluctuating BFL11例, insidious BFL10例) では病理像を検討した。

特異抗体の測定

気管支肺胞洗浄液中と血清中の部分精製鳩排泄物抗原に対するIgGおよびIgA抗体価をELISA法にて測定した。鳩とインコの排泄物は交叉抗原性があり¹¹⁾、鳩排泄物を抗原として用いた。鳩糞をPBSで抽出し、蒸留水に対して透析、凍結乾燥後、50%硫酸アンモニウムで塩析して精製した後カーボネイトバッファー (pH9.6) に対し透析しコーティングに使用した (以下50%PDEとする)¹²⁾。各ウエルを50%PDEでコーティング、0.5%BSA (Tween20を含む) でブロックを行った。サンプル100 μ l (血清は400倍希釈、BAL液は8倍希釈) にて反応させ、さらにペルオキシダーゼ結合抗ヒトIgGおよびIgAヤギ抗体にて反応させ、発色させ、490nmまたは620nmでO.Dを測定した。

鳩血清添加末梢血単核球増殖試験

ヘパリン採血した末梢血から比重遠心法にて単核球を分離し、 2×10^6 /mlの濃度でRPMI1640/10%FCSに浮遊させた。鳩血清を1%加え5日間培養し、 2×10^5 の細胞につき³H-thymidine 1 μ Ciを加え、さらに16時間培養し、細胞の放射能活性を調べることにより、³H-thymidineの取り込み能を調べた。コントロールとして鳩血清無添加の細胞を用い、放射能活性の比をstimulation indexとし、2.0以上を陽性とした。

結 果

insidious BFL14例のうち、6例は当科受診前はIPFと診断されていた。両群とも軽度の咳、息切れを高頻度に認め、37 $^{\circ}$ C台の微熱は、fluctuating BFL15例中5例で認められたが、insidious BFLでは認められなかった。fluctuating BFLではinsidious BFLより鳥飼育数が多く、fluctuating BFLでは鳩飼育者が、insidious BFLではインコ飼育者を多く認めた。喫煙歴はどちらも50%以上に認められた (Table 1)。

BALまたは血清中の部分精製鳩またはインコ排泄物に対する抗体はfluctuating BFLでは86.7%に、insidious BFLでは35.7%に陽性であり、鳩またはインコ血清添加、BALFまたは末梢血単核球増殖試験は両群とも90%以上で陽性だった。肺機能検査では、両群とも拘束性換気障害を認めた (Table 2)。

Chest X-rayでは線状影はinsidious BFLに多く認められた (Table 3)。HRCTでは、ground-glass opacitiesは両群とも高率に認められ、air space consolidationはfluctuating BFLに多く、honeycombingはinsidious BFLに多く認められた。病変の分布は、両群ともびまん性に気管支血管束周囲に高率に認められた。

BALF所見では総細胞数はfluctuating BFLでは6.6 \pm

1. 東京医科歯科大学呼吸器科

2. 聖路加国際病院病理診断科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

Table1 Characteristics of Patients

	Fluctuating BFL (N=15)	Insidious BFL (N=14)	p-values
症例数(男性:女性)	15(6:9)	14(9:5)	N.S.
年齢	57.1 ± 2.4	64.6 ± 2.3	<0.05
発症から受診までの期間, 月	7.6 ± 2.8	32.7 ± 7.7	<0.01
暴露期間, 年	10.5 ± 1.8	14.2 ± 2.8	N.S.
鳥飼育数	47.6 ± 14.4	12.1 ± 5.5	<0.05
鳥の種類(鳩:インコ)	(12:3)	(4:10)	<0.05
喫煙率(Current; Ex; Never)	53.3%(4;4;7)	64.3%(7;2;5)	N.S.

Table2 Laboratory and Immunological Findings and Pulmonary Function Tests

	Fluctuating BFL (N=15)	Insidious BFL (N=14)	p-values
ESR, mm/h	35.9 ± 5.7	29.5 ± 3.8	N.S.
WBC, / μ l	7218.0 ± 582.9	6584.6 ± 460.6	N.S.
CRP, mg/dl	1.06 ± 0.33	0.45 ± 0.11	N.S.
RF	33.3%	35.7%	N.S.
ANA	33.3%	35.7%	N.S.
特異抗体	86.7%	35.7%	<0.05
抗原添加末梢血単核球増殖試験	91.7%	92.8%	N.S.
PaO ₂ , Torr	72.3 ± 3.1	80.2 ± 3.8	N.S.
PaCO ₂ , Torr	38.6 ± 0.8	43.0 ± 1.1	<0.05
%VC, %	73.5 ± 6.3	78.3 ± 5.9	N.S.
FEV1%, %	79.5 ± 1.8	78.7 ± 2.8	N.S.
%DLco, %	53.1 ± 5.0	59.3 ± 3.9	N.S.

Table3 Imagings

		Fluctuating BFL (N=15)	Insidious BFL (N=14)	p-values
線状影	Chest X-ray	13.3%	78.6%	<0.01
上肺野優位	Chest X-ray	6.7%	14.3%	N.S.
中肺野優位	Chest X-ray	6.7%	0.0%	N.S.
下肺野優位	Chest X-ray	20.0%	28.6%	N.S.
全肺野(びまん性)	Chest X-ray	66.7%	57.1%	N.S.
小結節影	HRCT	40.0%	7.1%	N.S.
スリガラス影	HRCT	100.0%	85.7%	N.S.
浸潤影(Consolidation)	HRCT	60.0%	21.4%	<0.05
Honeycombing	HRCT	13.3%	92.9%	<0.01
小葉間隔壁肥厚	HRCT	53.3%	92.9%	<0.05
Bronchovascular Distribution	HRCT	40.0%	64.3%	N.S.
小葉中心性	HRCT	40.0%	7.1%	N.S.
外側優位	HRCT	6.7%	28.6%	N.S.

1.0/ml, insidious BFL では 3.5 ± 0.5 /ml, リンパ球分画はそれぞれ $69.5 \pm 4.2\%$, $25.8 \pm 5.3\%$ とどちらも fluctuating BFL で高値だったが, CD4/8 は, それぞれ 0.85 ± 0.20 , 4.52 ± 1.15 と insidious BFL で高値だった (Table 4).

外科的肺生検を施行した fluctuating BFL 10 例と, insidious BFL 9 例での病理像の検討では, fluctuating BFL は NSIP パターンを呈するものが多く, insidious BFL では UIP パターンを呈するものが多かった (Table 5). 肉芽腫は fluctuating BFL の 1 例でのみ認め, 両群とも lymphoid hyperplasia, cholesterol cleft, 器質化病変, 小葉中心部の線維化などを認めた.

Table4 Bronchoalveolar Lavage Findings

	Fluctuating BFL (N=15)	Insidious BFL (N=14)	p-values
Total cell counts, $\times 10^5$ /ml	6.6 ± 1.0	3.5 ± 0.5	<0.05
Alveolar Macrophages, %	25.3 ± 3.8	65.9 ± 5.9	<0.01
Lymphocytes, %	69.5 ± 4.2	25.8 ± 5.3	<0.01
Neutrophils, %	3.3 ± 1.4	5.3 ± 2.1	N.S.
Eosinophils, %	1.9 ± 0.6	2.0 ± 0.7	N.S.
CD4/CD8	0.85 ± 0.20	4.52 ± 1.15	<0.01

Table5 Histologic Features of chronic BFL

	Fluctuating BFL (N=10)	Insidious BFL (N=9)
UIP pattern	0 / 10	6 / 9
NSIP Group I	5 / 10	0 / 9
NSIP Group II	4 / 10	3 / 9
NSIP Group III	1 / 10	0 / 9
DIP	0 / 10	0 / 9
BOOP	0 / 10	0 / 9
DAD	0 / 10	0 / 9

考案・結論

臨床像は, fluctuating BFL では他の抗原による過敏性肺炎と類似し, 当初は軽い咳, 呼吸困難, 微熱などの急性症状を示し, 詳細に問診を得れば診断することも可能と思われた. insidious BFL では画像上びまん性で上葉にも, 気管支血管束周囲にも病変を認め, 下肺野背側優位な病変分布を示す IPF とは相違していた. 組織所見も UIP パターンを認めるものが多いものの, lymphoid hyperplasia, cholesterol cleft, 器質化病変, 小葉中心部の線維化など多彩な病変を認め, IPF とは鑑別可能と思われた. しかし, insidious BFL 14 例中 6 例は, 当科受診前は IPF と診断されていた. 鳥の接触歴があり, 急性症状をとらない場合には, 慢性鳥飼病を IPF と診断されている可能性があるものと思われた.

特異抗体は fluctuating BFL では陽性率が高いが, insidious BFL では陽性率が低い. また, 無症候性鳥飼育者でも陽性となることがある. これに対し, 鳩血清添加末梢血単核球増殖試験は fluctuating BFL および insidious BFL とともに陽性率が高く, 無症候性鳥飼育者では陰性であるため, 慢性鳥飼病と IPF の鑑別には有効であると思われる¹³⁻¹⁵⁾.

また, 慢性鳥飼病では, たとえ抗原回避しても, 病状は改善せず, 徐々に進行する場合もあるが, 治療の原則は, 徹底した抗原回避である^{16,17)}. そのためには, 正確な診断をくさす必要があり, 鳥飼育歴のある間質性肺炎では, 肉芽腫を認めなくても, 慢性鳥飼病も考慮に入れ, 多角的に診断すべきであると思われた. 急性症状のない

insidious BFL では、詳細な問診、画像や組織所見の検討、免疫学的検査、別に記載する抗原吸入誘発試験^{8,18)}が、IPF との鑑別に有効と思われた。

参考文献

- 1) King TE Jr, Chair. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000
- 2) Raghu G, Mageo YN, Lockhart D *et al.* The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest* 116: 1168-1174, 1999
- 3) Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 74: 1-10, 1984
- 4) Todd A, Coan RM, Allen A. Pigeon breeder's lung: pigeon intestinal mucin, an antigen distinct from pigeon IgA. *Clin Exp Immunol* 85: 453-458, 1991
- 5) Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 159: 570-578, 1993
- 6) Ando M, Konishi K, Yoneda R, *et al.* Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: report of a nationwide epidemiological study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 87: 1002-1009, 1991
- 7) Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity pneumonitis: problems in diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 97: 1027-30, 1996
- 8) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, *et al.* Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 118: 1382-1389, 2000
- 9) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: 315-320, 1999
- 10) Salvaggio JE, Millhollon BW. Allergic alveolitis: new insights into old mysteries. *Respir Med* 87: 495-501, 1993
- 11) Berrens L, Verschuren M, Van Dijk AG, *et al.* Antibodies against hen's egg proteins in pigeon breeder's disease. *Clin Allergy* 16: 355-363, 1986
- 12) Tebo TH, Moore VL, Noh JJ. Antigens in pigeon breeder's disease: Isolation of a homogeneous antigen from pigeon dropping extract and its relationship to pigeon serum antigens. *J Reticuloendoth Soc* 18: 196-203, 1975
- 13) Fink JN, Moore VL, Barboriak JJ. Cell-mediated hypersensitivity in pigeon breeders. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49: 831-836, 1975
- 14) Bouic PJ, Nel NC, Beer PM, Joubert JR. *In vitro* reactivities of blood lymphocytes from symptomatic and asymptomatic pigeon breeders to antigen and mitogens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 89: 222-228, 1989
- 15) Hansen PJ, Penny R. Pigeon-breeder's disease: study of the cell-mediated immune response to pigeon antigens by the lymphocyte culture technique. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 47: 498-507, 1974
- 16) Bourke SJ, Banham SW, Carter R, Lynch P, Boyd G. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 44: 415-418, 1989
- 17) Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Res Dis* 114: 555-566, 1976
- 18) Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 862-869, 1998

4. 発症の背景因子に関する研究

特発性肺線維症の症例対照研究計画

三宅 吉博¹ 佐々木 敏² 横山 徹爾³ 千田 金吾^{4**}
須田 隆文⁴ 吾妻安良太⁵ 工藤 翔二^{5*} 阪本 尚正⁶
岡本 和士⁷ 小橋 元⁸ 鷺尾 昌一⁹ 稲葉 裕¹⁰
田中 平三³

特発性肺線維症は原因不明で予後不良の疾患である。その病因に関する疫学研究は世界的にも少ない。我々は特発性肺線維症の予防因子と危険因子を解明するため、症例対照研究を計画した。中核となる25医療機関とその関連の医療機関において、診断後2年以内の50歳から74歳までの特発性肺線維症患者を患者群、50歳から74歳までの急性細菌性肺炎により入院した患者を対照群とする。食事調査については半定量食事摂取頻度調査票を用い、喫煙や粉塵の暴露、糖尿病・アレルギー疾患を中心とする既往歴およびストレス調査については、質問票を用いる。調査期間を平成13年6月1日から同年9月末日までとし、主治医は協力の得られた患者に調査票を手渡す。調査票は患者本人または家族の者が記入し、事務局に郵送する。

A study design of a case-control study regarding the risk and preventive factors for idiopathic pulmonary fibrosis

Yoshihiro Miyake¹, Satoshi Sasaki², Tetsuji Yokoyama³, Kingo Chida⁴,
Takafumi Suda⁴, Arata Azuma⁵, Shoji Kudoh⁵, Naomasa Sakamoto⁶,
Kazushi Okamoto⁷, Gen Kobashi⁸, Masakazu Washio⁹, Yutaka Inaba¹⁰,
Heizo Tanaka³

1. Department of Public Health, Kinki University School of Medicine
2. Epidemiology and Biostatistics Division, National Cancer Center Research Institute East
3. Department of Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
4. Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
5. The 4th Department of Internal Medicine, Nippon Medical School
6. Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine
7. Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health
8. Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine
9. Kitakyushusuyazaki Hospital
10. Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a chronic diffuse interstitial lung disease of unknown cause, is usually fatal. Because few epidemiologic studies have examined the etiologic factors, we planned a multicenter case-control study of clinically diagnosed IPF in order to elucidate the risk and preventive factors. Eligible cases are patients aged 50-74 years who were diagnosed within 2 years at collaborating hospitals consisting of 25 core hospitals and the related hospitals. Controls are recruited by contacting the patients aged 50-74 years who are admitted to collaborating hospitals for acute bacterial pneumonia. Dietary factors are collected by using a validated self-administered semiquantitative food frequency questionnaire. Non-dietary factors, such as smoking, occupational and environmental exposures, social and behavioral factors, and medical history of diabetes mellitus and allergic disorders, are collected by using a self-administered questionnaire designed for this study. Physicians in the collaborating hospitals hand a set of questionnaires to the eligible patients during the 1st of June 2001 to the end of September 2001. The subjects or their family member fill in the two questionnaires and mail them to the data managing center.

- smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248.
- 3) Hubbard R, Lewis S, Richards K, *et al.* Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284-289.
 - 4) Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990; 301: 1015-1017.
 - 5) Johnston I, Britton J, Kinnear W, *et al.* Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ* 1990; 301: 1017-1021.
 - 6) Hubbard R, Venn A, Smith C, *et al.* Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 743-747.
 - 7) Hubbard R, Venn A, Lewis S, *et al.* Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 5-8.
 - 8) Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, *et al.* Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 363-7.
 - 9) Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, *et al.* Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 307-315.
 - 10) Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 228-233.
 - 11) Miedema I, Feskens EJM, Heederik D, *et al.* Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 37-45.