

サルコイドーシス治療に関する見解の作成

津田 富康^{1*} 山口 哲生² 長井 苑子³ 森本紳一郎⁴
大道 光秀⁵ 岳中 耐夫⁶ 石原 麻美⁷ 立花 暉夫⁸
杉崎 勝教¹

サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会

昨年度完成したサルコイドーシス治療に関する見解の素案について、各臓器別の学会に専門委員会を設けてもらいさらに詳しく検討した。即ち日本呼吸器学会、日本心臓病学会、日本眼科学会及び日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の各委員で構成する専門部会で検討を加え最終的な見解が完成した。この見解は『サルコイドーシス治療に関する見解-2001』の標題をもち、総論と各論からなっている。総論では1) 本見解がだされるに至った背景、2) 治療に関するこれまでの研究結果の紹介、3) 各治療薬剤の概要、および4) 治療適応等について概説した。各論は肺サルコイドーシスの治療、心臓サルコイドーシスの治療、眼サルコイドーシスの治療、心、眼以外の肺外サルコイドーシスの治療の4つの部分に分けられており、各臓器別の治療の詳細と治療手順のフローチャートからなっている。この見解は最終的な校正が終了してから一般に公開される予定となっている。

Treatment of Sarcoidosis in Japan

– The outline of statement on the treatment of Sarcoidosis in 2001–

Timiyasu Tsuda¹, Tetsuo Yamaguti², Sonoko Nagai³, Sin'ichiro Morimoto⁴,
Mituhide Ohmiti⁵, Shinobu Takenaka⁶, Mami Ishihara⁷, Teruo Tachibana⁸,
Katsunori Sugisaki¹

1. Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University
2. Department of Chest Medicine, Japan Railway Tokyo Central Hospital
3. Department of Respiratory Medicine, Kyoto University
4. Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, School of Medicine
5. Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Sapporo Hospital (Former)
6. Department of Pulmonary Division, Kumamoto City Hospital
7. Department of Ophthalmology, Yokohama City University, School of Medicine
8. Osaka Kampo Medical Center

The draft of new standard for the treatment of sarcoidosis, which was established in last year, was improved in the committee constituted by the member from the Japanese Respiratory Society, the Japanese College of Cardiology, the Japanese Ophthalmological Society and the Japanese Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. This statement was named as "The Statement on the treatment of Sarcoidosis in 2001" which contains introduction and details. The introduction includes 1) the purpose of this statement, 2) the review about the treatment of sarcoidosis, 3) common indication for oral corticosteroid therapy, and 4) the general information of each drugs which are used for the treatment of sarcoidosis. The details include 4 parts, which are the treatment of pulmonary sarcoidosis, the treatment of cardiac sarcoidosis, the treatment of ophthalmic sarcoidosis, and the treatment of other organ involvement. In addition, the outline of treatment is summarized as a diagram at the end of each part.

This statement will be published after the final proofreading by the members of this working group.

はじめに

昨年度のサルコイドーシス治療に関する見解の素案の作成に引き続き、今年度は各臓器別の専門部会を設けこの素案についてさらに詳細な検討を行った。最終案では素案のいくつかの部分で改訂が加えられたほかに、総論において本見解がだされるに至った経緯や治療に関するこれまでの研究結果に関する概説を加えた。以下に本見解の概要を紹介する。

『サルコイドーシス治療に関する見解-2001』の概要

1. 緒言

サルコイドーシス(サ症)は自然治癒が期待できる疾患であり、治療の適応を明確にする必要がある。そこで日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班の共同研究として、新しい「サルコイドーシス治療に関するガイドライン策定委員会」を1997年に設け、サルコイドーシス治療ガイドラインの検討を重ねてきた。その結果できあがったガイドラインを「サルコイドーシスの治療に関する見解-2001」とした。

2. 改訂までの作業手順

サ症の治療に従事している全国の主要施設の先生方からのアンケート調査に基づいて治療見解の素案を作成し、これを日本呼吸器学会、日本心臓病学会、日本眼科学会及び日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の各委員で構成する専門部会で検討していただき最終的な見解が出来上がった。

1. 大分医科大学第三内科
2. JR 東京総合病院呼吸器科
3. 京都大学医学部呼吸器科
4. 藤田保健衛生大学医学部循環器科
5. 前札幌鉄道病院呼吸器科
6. 熊本市市民病院呼吸器科
7. 横浜市立大学医学部眼科
8. 大阪簡易保健総合健診センター

* びまん性肺疾患研究班 分担協力者

3. 日本におけるサルコイドーシスの治療経験と国際比較

日本では1972年に厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班(班長:本間日臣)でステロイド治療二重盲検試験¹⁾が行われ、ステロイドの治療効果はあまり認められないとの結論であった。またIzumiら²⁾は胸郭病変がStage Iで自覚症状のない症例に対するステロイド剤の治療は、治療を受けなかった症例と比較して悪い結果であると報告している。欧米でもJames³⁾やIsrael⁴⁾、Eule⁵⁾らにより日本での報告と同様の結果が報告された。一方欧米ではステロイド剤無効例や再発例への免疫抑制剤やクロロキンの投与が報告されている。

4. サルコイドーシスの治療薬

1) ステロイド剤:サ症においてはステロイド剤の投与により種々のサイトカインの産生が抑制され臨床所見や病理所見の改善が認められるが、原因療法ではなく再燃が多い。ステロイド剤の吸入剤や点眼剤も局所療法として使用される。

2) ステロイド剤以外の薬剤

ステロイド剤使用後の再発や無効症例に対してメソトレキサート、アザチオプリン、シクロフォスファミド、及びヒドロキシクロロキン等が使用されるが日本においては使用経験が少ない。

5. サルコイドーシスの臨床経過と基本的な治療適応の関係

急性サルコイドーシスや高度の臓器機能障害を初診時から示し、快適な日常生活活動(quality of life: QOL)に支障をきたす例、生命の予後が危ぶまれる症例、及び難治性サルコイドーシスはステロイド剤の全身投与が必要な症例となる。

6. 治療終了・中止の判定

病状の改善か、安定化が認められ維持量に減量後も原則として3~6カ月の経過観察で再燃が認められない時は終了してもよい。またステロイド剤の減量に際し、15mg/日になった時期は再燃が多いので特に注意して減量する。

各 論

各論は肺サルコイドーシス、心臓サルコイドーシス、眼サルコイドーシス、心・眼以外の肺外サルコイドーシスの治療にわかれており肺、心、眼のサルコイドーシスの治療には治療手順のフローチャートが添付されている。

I 肺サルコイドーシスの治療

1. 基本的考え方

肺サルコイドーシスにおいては、自覚症状、呼吸機能障害、画像所見の悪化について判断し、これらが無いか軽度の場合には原則として経口ステロイド剤は投与しない。

2. ステロイド剤投与の適応

サルコイドーシス肺病変 (stageII, III) による自覚症状(とくに息切れ)が強い場合や明らかな呼吸機能障害を来す症例はステロイド剤投与の適応となる。画像所見のみが悪化する場合は、ステロイドの投与は慎重に行う。

3. 一般的な投与方法

プレドニゾン 30mg/日・連日または 60mg/日・隔日で開始して1カ月間継続する。4～8週毎に5～10mg/日ずつ減量する。維持量は2.5～5mg/日・連日または5～10mg/日・隔日とする。1～2年の投与で終了していてもよい。

II 心臓サルコイドーシスの治療

1. 適応

一般に早期の心病変にはステロイド剤が有効である。従って心臓サルコイドーシスの診断がなされ、房室ブロック、心室頻拍などの高度な心室不整脈、局所壁運動異常あるいは心ポンプ機能の低下が認められた場合にはステロイド剤治療の適応となる。

2. 投与方法

初期投与量はプレドニゾン換算で30mg/日・連日または60mg/日・隔日で内服投与で開始し4週間継続した後、2～4週間毎に、プレドニゾン換算で5mg/日・連日または10mg/日・隔日に減量。5～10mg/日・連日または10～20mg/日・隔日で維持する。いずれ終了することが望ましいが、他臓器と異なり終了が難しい場合が

多い。

III 眼サルコイドーシスの治療

1. 治療方針

原則としてステロイド剤局所投与(眼球周囲注射を含む)と散瞳薬で治療する。2に述べる病変にはステロイド剤の全身投与を行う

2. ステロイド剤全身投与の適応

1) 局所治療に抵抗する重篤な前眼部炎症；重症の虹彩毛様体炎、隅角または虹彩結節が大きく多数、あるいは虹彩上に新生血管を伴う場合、2) 高度の硝子体混濁、3) 広範な滲出性脈絡膜炎および網膜血管炎、4) 網膜無血管領域を伴わない網膜あるいは視神経乳頭新生血管、5) 黄斑浮腫、7) 視神経乳頭の浮腫、肉芽腫、8) 脈絡膜肉芽腫等の所見を持つものがステロイド剤全身投与の適応となる。

3. ステロイド剤の全身投与方法

第一選択薬はプレドニゾンの経口投与で、初期投与量は30-40mg/日・連日、重症の場合は60mg/日・連日。初期投与量の投与期間は2週間から1カ月で1～2カ月毎に5～10mgずつ減量する。最終投与量を2.5～5mg/日相当とし、1～数カ月続けて終了する。

IV 心、眼以外のサルコイドーシス肺外病変の治療

1. ステロイド剤治療の対象となる病変

神経病変のうち著明な自他覚症状、画像所見異常、機能障害を伴う脳・脊髄病変、著明な自他覚症状を伴う末梢神経病変、高Ca血症、高Ca尿症、尿崩症、Lupus pernio型皮膚病変及び美容上問題となる皮膚病変、症状の著明な鼻粘膜、喉頭、声帯病変、中等度～高度胸水貯留を伴う胸膜病変、腹部病変として著明な自他覚症状、画像所見異常、機能障害を伴う肝、脾、腎病変、著明な自他覚症状を伴う胃・腸病変、周辺臓器圧排の危険性のある、増大する腹腔内リンパ節病変など。著明な自他覚症状、画像所見異常、機能障害を伴う骨病変、関節病変、あるいは筋痛、運動障害、筋炎症状を伴う筋肉病変。

2. ステロイド治療の実際

脳・脊髄病変ではプレドニゾン30～40mg/日・連日または60～80mg/日・隔日投与で開始

し、漸減して6カ月後15～20mg/日・連日または30～40mg/日・隔日投与まで減量し、更に2年間継続投与し病状が安定した後、5mg/日ごとに減量して投与終了まで4～5年は必要。症例によっては更に長期投与が必要となる。重症例では60mg/日・連日またはステロイド剤パルス投与で開始し、上記投与方法へ移行する。高度の高Ca血症を伴う腎不全ではカルシトニン注射をまた尿崩症を伴う下垂体病変にはデスマプレッシン点鼻投与をステロイド治療に併用する。腹部病変では内視鏡所見、生検陽性のみの胃病変はまず経過観察し、自然改善するのを期待する。運動器病変は腫瘤形成のみの筋病変は先ず経過観察し、自然改善するのを期待する。

おわりに

以上が『サルコイドーシス治療に関する見解-2001』の概要であるが、今後この見解は最終的な校正を経て一般に公開される予定になっている。

参考文献

- 1) Mikami R, Hiraga Y, Iwai K, *et al* : A double-blind controlled trial on the effects of corticosteroid therapy in sarcoidosis. In Iwai R, Hosoda Y, eds *Proceedings of the IV international Conference on Sarcoidosis*. University of Tokyo Press, Tokyo, p533-538, 1974.
- 2) Izumi T : Are corticosteroids harmful to sarcoidosis? *Sarcoidosis-A conclusion drawn from a retrospective study on the chest radiographic prognosis of 185 asymptomatic patients with pulmonary sarcoidosis followed up for more than ten years*. *Sarcoidosis 11 (supplement I)* : 119-122, 1994.
- 3) James DG, Carstairs LS, Trowell J, *et al* : Treatment of Sarcoidosis : report of a controlled therapeutic trial. *Lancet 2*: 526-8, 1967.
- 4) Israel HL, Fouts DW, Beggs RA : A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis 107*: 609-614, 1972.
- 5) Eule H, Roth I, Weide W : Clinical and functional results of a controlled trial of the value of prednisolone therapy in sarcoidosis, stage I and II. In Jones-Williams W, Davies HB, eds. *Eighth international conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases*. Alpha Omega Pub Ltd, Cardiff, p 624-628, 1980.

SF-36 を用いた間質性肺疾患の QOL の評価

—特にサルコイドーシスと特発性間質性肺炎との比較

杉山幸比古* 大野 彰二

当院外来に通院中の組織診が確定しているサルコイドーシス（サ症）患者 56 人と特発性肺線維症（IPF）患者 22 人に一般的 QOL 質問票である Medical Outcomes Study の Short Form (SF-36) を用いてアンケート方式で QOL の評価を行った。日本国民標準値と比べて両疾患共にいずれのサブスケールにおいても低値を示したが、サ症では特に全般健康度（GH）とバイタリティー（VT）、精神的役割機能（RE）で低い傾向であった。IPF では、GH、RE に加え、身体機能（PF）、身体的役割機能（RP）で低い傾向であった。肺機能検査との相関に関しては、サ症では肺活量と PF、RE との間に弱い相関関係を認め、IPF では肺活量と PF、GH、VT、社会生活機能との間に、%DLco と体の痛み（BP）を除く 7 つのサブスケールとの間に相関を認めた。サ症重症度との相関関係では、有意な相関関係は認められなかったが、IPF では重症度と GH を除く 7 つのサブスケールとの間に相関を認めた。多臓器疾患であるサ症に比して IPF では拘束性換気障害や拡散能低下の程度や重症度と SF-36 の各スケールが良く相関していた。

Evaluation of health-related quality of life in patients with interstitial pneumonia, comparison between sarcoidosis and idiopathic interstitial pneumonia.

Yukihiko Sugiyama, Shoji Ohno

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School

We measured health-related quality of life (QOL) using the short-form 36-item (SF-36) questionnaire in 56 patients with sarcoidosis and 22 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Both patients scored worse than Japanese healthy controls with respect to almost SF-36 domains, especially general health (GH), vitality (VT) and emotional role (RE) in sarcoidosis, and GH, RE, physical functioning (PF) and physical role (RP) in IPF. Vital capacity (VC) on pulmonary function test significantly correlated with PR and RE in sarcoidosis. On the other hand, VC significantly correlated with PF, GH, VT and social functioning (SF) and %DLco significantly correlated with all domains except bodily pain (BP) in IPF. As for disease severity, there were significant correlation between the classification of the degree in IPF and all domains except GH, but no correlation in sarcoidosis.

In IPF, a typical interstitial lung disease QOL measured by SF-36 was closely correlated with both restrictive ventilatory impairment and diffusion impairment, compared to sarcoidosis, a multi-organ disease.

はじめに

昨年度はサルコイドーシス（サ症）の健康関連QOLをSF-36を用いて調査し、サ症の重症度や臓器病変、肺機能などとの相関を検討した¹⁾。本年度は他の間質性肺疾患である特発性肺線維症(IPF)との比較検討を行った。

対象と方法

対象はサ症と組織学的に確定診断された、当院通院中の56例とIPF22例である。SF-36を郵送し回収した。

SF-36質問票を用いて評価する項目としては、両疾患患者の重症度分類や呼吸機能、検査所見、6-12か月の治療経過とQOLの関連性の検討である。SF-36の8つのサブスケールとそれぞれの項目の相関係数を算出し関連性を検討した。

研究結果

サ症56症例の内訳では、男性16例、女性40例で、平均年齢は50.8±15.9歳、X線分類では0期；6、I期；20、II期；28、III期；2例であった。眼病変の合併は40例（71%）、心病変の合併は5例（8.9%）、皮膚病変の合併は4例（7.1%）であった。重症度分類では1級；1、2級；2、3級；1、4級；2、5級；43、該当しない；7例であった。肺機能検査では、56例の平均±標準偏差値として%VC 108±15.2、FEV_{1.0}%79.7±10.4、%DLco80.7±20.0であった。血清ACEは24.5±12.3mU/ml、BALFリンパ球は36.1±21.4%、CD4/CD8比は6.26±4.21であった。

IPF22症例の内訳は男性16例、女性6例で平均年齢は65.0±6.7歳、重症度分類では1級；7、2級；7、3級；2、4級；6例であった。肺機能検査では、22例の平均±標準偏差値として%VC 82.9±27.3、FEV_{1.0}%79.6±8.4、%DLco42.3±19.8であり、血清LDHは518±250mU/ml、KL-6は1455±950U/mlであった。

日本国民標準値²⁾と比べて両疾患共にいずれのサブスケールにおいても低値を示したが、サ症では特に全般健康度(GH)とバイタリティー(VT)、精神的役割機能(RE)で低い傾向であった。IPFでは、GH、REに加え、身体機能(PF)、身体的役割機能(RP)で低い傾向であった。また、IPFではサ症に比してPF、RPにおいて有意に低値であった(図1)。

肺機能検査との相関に関しては、サ症では肺活量とPF、REとの間に弱い相関関係を認めしたが、IPFでは肺活量とPF、GH、VT、社会生活機能(SF)との間に相関を認めた。さらにIPFでは%DLcoと体の痛み(BP)を除く7つのサブスケールとの間に相関を認めた。また、サ症では血清ACE値やBALFリンパ球比率やCD4/CD8との相関はほとんど認められなかった。一方、IPFの血清マーカーであるKL-6やLDHとの相関も認められなかった(表1)。疾患重症度においては、サ症では今回の対象者がほとんど5級であったためか、有意な相関関係は認められなかったが、IPFでは動脈血ガスの酸素分圧による重症度とGHを除く7つのサブスケールとの間に相関を認めた(表2)。

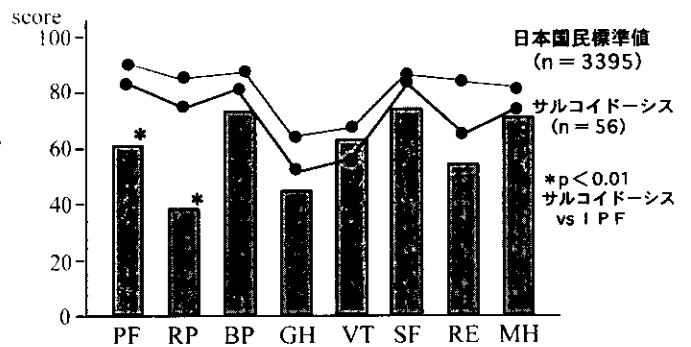


図1 IPF患者の8サブスケールの平均値

表1 IPF患者の肺機能検査および血清マーカーとSF-36との間のPearson相関係数(n=22)

SF-36 components	PFT				
	%VC	FEV _{1.0} %	%DLco	KL-6	LDH
PF	0.678*	-0.268	0.755*	-0.391	-0.052
RP	0.363	-0.169	0.650*	-0.226	0.293
BP	0.379	-0.154	0.189	-0.225	0.122
GH	0.723*	-0.499#	0.592*	-0.375	-0.022
VT	0.528#	-0.075	0.514#	-0.243	0.183
SF	0.554#	-0.305	0.558*	-0.178	0.194
RE	0.236	0.042	0.530#	-0.218	0.205
MH	0.488	-0.107	0.461#	-0.115	0.242
PCS	0.592#	-0.282	0.672*	-0.337	0.151
MCS	0.472#	-0.098	0.600*	-0.215	0.245

* p<0.01
p<0.05

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

表2 重症度と SF-36 との間の Spearman 順位相関係数

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
IPF	-0.683*	-0.776*	-0.315	-0.686*	-0.520#	-0.548#	-0.586*	-0.551#
Sarcoidosis								
Xp	-0.081	0.005	0.333#	-0.027	0.273#	0.141	0.124	0.265
Eye	0.022	-0.025	-0.087	-0.297#	-0.252	-0.207	-0.050	-0.132
Heart	-0.139	-0.214	0.274#	-0.086	0.081	0.029	-0.087	0.185

注) サルコイドーシスの臓器病変の順位は以下のように定義した。*p<0.01

Xp: X線分類の順位 0, 1, 2, 3	EYE: 病変なし 0 病変あり 1 病変(重症度) 2	HEART: 病変なし 0 病変あり 1 病変(重症度) 2
---------------------------	---------------------------------------	---

#p<0.05

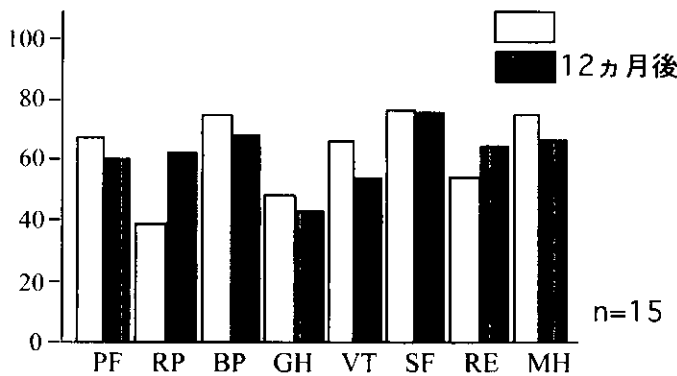


図2 IPF患者の8サブスケールの平均値 12か月後の推移

IPFの15例に12か月間の縦走的検討を追加したが、全体としての変化は軽微であった。疾患自体が進行性であるためか、ほとんどのサブスケールで12か月後悪化傾向を示したが、RPでは有意に改善し、REでは改善傾向を示した(図2)。サ症40例の縦走的検討においても臨床所見が改善した10例についてはやはりRP, REにおいて改善傾向を示した。

考 察

今回はSF-36を用いてサ症とIPF患者のQOLを横断的および縦走的に検討した。両間質性肺疾患患者のQOLスコアは日本国民標準値に比していずれのサブスケールにおいても低値を示していたが、IPF症例がサ症に比してRF, RPという身体機能を評価する項目で有意に低値であったことは、IPFにおける呼吸機能低下を反映しているものと考えられた。サ症の重症度分類との相関については、残念ながら今回の症例の殆どは5級以下の軽症患者が多く含まれていたために、相関は認められなかったが、IPF患者では重症度分類や拘束性換気障

害の程度や拡散障害の程度と良く相関しており、多臓器障害であるサ症と単一臓器障害であるIPFの違いを反映しているものと考えられた。間質性肺疾患に特異的なQOL質問票が存在しない状況下でSF-36は有効なQOL質問票となりうる可能性が示唆された。また、現在本邦で使用されているIIP(IPFではないが)の動脈血ガスの酸素分圧による重症度分類が、患者のQOLに即したものであることを実証したこととなった。

これまでにIPF患者のQOLを研究したものは、3つほど報告されている^{3,5)}。1999年にChangらが5種類のQOL質問票を用いて50例の間質性肺疾患患者(IPF33例を含む)が最初である。それによると、一般質問票ではSF-36が、疾患特異的質問票ではSGRQ(St George respiratory questionnaire)が感度において良好であることを報告している³⁾。さらにSF-36を用いて36例のIPF患者のQOLを調査したものでは、呼吸困難感が最もQOLに影響する要因であることも報告されている⁴⁾。その他、近年WHOQOL-100などを用いた報告もあり⁵⁾、いかなる質問票がIPF症例のQOL評価に妥当であるか今後の課題といえよう。

また、今回はQOLの大きな一側面として疾患の推移に伴いQOLがどのように変化するかという縦走的検討も行った。サ症40例とIPF15例の検討であったが、6-12か月間では臨床的な変化が両疾患とも顕著でなかったためか、各サブスケールに変化は乏しかった。そのなかで、両疾患に共通していたことは、RP, REといった身体的、精神的役割機能が改善したことであった。このSF-36では、それらの質問内容としては、「過去1か月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由(RP)、精神的な理由(RE)でそれらに費やす時間が減ったり、内容が不十分であったり、集中できなかった」といったものである。患者が時間経過とともに疾患を受け止め、日常の役割機能を自分なりに改善するように努力したことを示していると思われた。

結 論

SF-36を用いた間質性肺疾患患者のQOLを評価した。サ症に比してIPFではSF-36によるQOLと重症度や肺機能などとの相関が良好であり、IPFのQOL評価にSF-36が有効な質問票であることが示唆された。

参考文献

- 1) 杉山幸比古, 大野彰二; SF-36を用いたサルコイドーシスのQOL評価, 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班 平成12年度研究報告書, 2001; 42-44.
- 2) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 尾藤誠司 他; SF-36日本語マニュアル (Version 1.2). (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
- 3) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, *et al*: Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-1182.
- 4) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, *et al*: Evaluation of short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627 - 1632.
- 5) De Vries J, Kessels BLJ, Drent M: Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954-961.

サルコイドーシスと肺抗酸菌症の合併例に関する研究

倉島 篤行*

サルコイドーシスは今なお原因不明の疾患である。

サルコイドーシスの病因として、最近日本では *propionibacterium* 属が注目を集めているが、国際的にはサルコイドーシス病理組織形態が抗酸菌症と類似することにより、抗酸菌症との関連が古くから追究されてきた。

近年では、多くの研究者により、サルコイドーシス標本から抗酸菌 DNA を検出したとの報告が相次ぎ、両疾患の関係は再び注目されてきた。

今日、生きた抗酸菌そのものの関与は概ね否定されているが、ツベルクリン反応局所に生きた抗酸菌を証明できないと同様に、*sarcoid reaction* の要因として、抗酸菌の *genetic* な産物の関与を考慮すべきであるという見解もある。

我々は、両疾患相互の関係を検討するため、抗酸菌症を多く診療する全国 15 の国立病院を対象に、以下のアンケート調査を行った。

調査項目内容は 1989 年から 1998 年の 10 年間の菌陽性結核症の入院例数、同期間のサルコイドーシス入院例数、同期間の結核症とサルコイドーシスの同一人併存例数、両疾患併存例の臨床的内容である。

今回の調査結果では、1989 年から 1998 年までの 10 年間に、15 の国立病院では 11171 例の菌陽性入院結核症があった。同期間のサルコイドーシス入院例は 218 例であった。

このうち結核症とサルコイドーシスが同一人に併存した例数は 6 例であり、これは菌陽性結核症例数に対して 0.054%、サルコイドーシスに対して 2.75% であった。

この 10 年間、日本の菌陽性結核罹患率は人口 10 万対約 16 で推移している。

日本のサルコイドーシス有病率は、別の調査により、一般人口 10 万対 7.5 ~ 9.3 と推定されており、上記アンケート調査結果による菌陽性結核に合併するサルコイドーシス疾患頻度、人口 10 万対 53.7 は一般人口より有意に高頻度であった。

しかし両疾患合併例個々の臨床的内容を検討すると、両疾患合併 6 例中 4 例は、サルコイドーシス治療にステロイド投与が行われ、その後結核症が発病したことが明らかになった。

ステロイド投与による結核発病の場合は、両者の因果関係において、疾患固有の関係は無いと考えられ、これらのステロイド投与 4 例を除外すると、菌陽性結核と合併するサルコイドーシスの比率は、人口 10 万対 17.9 になり、一般人口でのサルコイドーシス有病率と統計学的な有意差は認められなかった。

以上の結果は、サルコイドーシスの病因として、結核症の関与は積極的には認められないとする見解を支持するものである。

また、結核症先行 3 例の臨床的解析からは、結核症化学療法はサルコイドーシス疾患経過に明らかな影響は与えていなかった。

The relationship between tuberculosis and sarcoidosis from an epidemiological study in Japan.

Atsuyuki KURASHIMA

Division of clinical research, National Tokyo Hospital

The cause of sarcoidosis has not been identified.

Today, genus *propionibacterium* is attracting attention as an etiology of sarcoidosis, but, *mycobacterium* has been studied as a causative agent of sarcoidosis for a long time due to its pathological similarities.

Recently, there have been many papers reporting the detection of *mycobacterium* DNA in sarcoidosis samples and this has again attracted attention to a link between the two diseases.

Today, the involvement of live *mycobacterium* has been rejected.

However, there are some views that genetic materials of *mycobacterium* could be the causative agent of sarcoid reactions, just as the location of live *mycobacterium* in an area of tuberculin skin reaction cannot be proven.

To explore the relationship between the two diseases, we polled 15 national hospitals treating *mycobacteriosis* patients in Japan.

The questions included the number of bacilli-positive tuberculosis inpatients in the ten-year period from 1989 to 1998, the number of sarcoidosis inpatients during the same period, the number of patients suffering from both diseases, and the clinical courses thereof.

A total of 11,171 bacilli-positive tuberculosis patients were admitted to the 15 national hospitals during the period. The number of sarcoidosis patients totaled 218.

Of these, six patients were suffering from both diseases. This translates into a ratio of 0.054% of bacilli-positive tuberculosis and 2.75% of sarcoidosis.

During this ten-year period, the incidence of bacilli-positive tuberculosis in the general population in Japan was roughly 16 per 100,000. The sarcoidosis prevalence rate in the general population was 7.5-9.3 per 100,000, according to another survey. The incidence of sarcoidosis in bacilli-positive tuberculosis patients in this survey was significantly high at 53.7 per 100,000 compared with the incidence in the general population.

However, a closer look at the clinical data shows that four of the six patients were treated with steroids for sarcoidosis.

Under steroid treatment, there seems to be no disease-specific cause-effect relationship between the occurrence of tuberculosis and sarcoidosis.

Since, when the patients treated with steroids are excluded, the incidence of bacilli-positive tuberculosis and sarcoidosis complications falls to 17.9 per 100,000, the result shows no significant difference with the prevalence of sarcoidosis in the general population.

The above findings support the view that tuberculosis cannot be positively confirmed to be an etiology of sarcoidosis.

Moreover, clinical analysis of the three cases in which tuberculosis preceded sarcoidosis shows that chemotherapy for tuberculosis does not have a clear effect on the course of sarcoidosis.

はじめに

サルコイドーシスの病因として今日 *propionibacterium* 属が注目されている。

歴史的には、肉芽腫形成疾患としての類似性から抗酸菌感染が古くから国際的に研究されてきたが、近年、抗酸菌 DNA 検出などから再び論争の的として close up された^{1,2)}。また Almenoff 等はサルコイドーシス患者 20 例の末梢血から 19 例に L-form 抗酸菌の培養陽性を認めたとし議論を呼んだ³⁾。

サルコイドーシスの病因として生きた抗酸菌そのものは今日概ね否定されているが、ツベルクリン反応局所に生きた抗酸菌を証明できないと同様に、sarcoid reaction の要因として抗酸菌の genetic な産物の関与を考慮すべきという見解もだされている⁴⁾。

本研究は、抗酸菌症例を多く抱える全国の国立療養所へのアンケート調査から、サルコイドーシスと抗酸菌感染症の併存例の頻度、両疾患の相互の影響を臨床的に検討した。

対象と方法

抗酸菌症を多く抱える全国の国立療養所を対象に、本研究に賛同した 15 施設へアンケート調査を行い、1989 年から 1998 年までの菌陽性結核症例数、サルコイドーシス例数、同一個体での両者併存例数を調査し、両者合併症例について臨床的検討を行った。また上記アンケート対象範囲に限らず、未発表を含め全国のサルコイドーシス、抗酸菌感染症の併存例を収集調査、両疾患の相互の影響を臨床的に検討した。

結 果

国立療養所 15 施設での 1989 年から 1998 年までの 10 年間の菌陽性結核症例数は、11171 例であり、サルコイドーシスは 218 例であった。

このうち、サルコイドーシス結核症合併例数は、6 例であり、母集団は異なるがサルコイドーシス非

定型抗酸菌症合併例数は 3 例であった。

上記のアンケート調査以外に文献報告例など 26 例を収集し併せた結果は、結核症合併が 18 例、非定型抗酸菌症合併が 8 例であった。抗酸菌症先行は 4 例、サルコイドーシス先行は 22 例であった。この 22 例中サルコイドーシス治療に steroid 投与が行われた例は 15 例であった。

考案・結論

サルコイドーシスは、その病理形態学的所見の類似性から、古くから抗酸菌症との関係が検討されてきたが、病的に active な抗酸菌感染症と直接関係する見方は概ね否定的であった。

しかし、近年にいたりサルコイドーシスと抗酸菌症の関係が再び注目されてきたのは、1992 年に Saboor 等が抗酸菌培養陰性で組織学的確証の得られた 20 例のサルコイドーシス気管支肺胞洗浄液中から、IS 986/6110 のプライマーを用い PCR 増幅を行い、サザンハイブリダイゼーションで、10 例に結核菌 DNA、4 例に非結核性抗酸菌 DNA を検出したと発表してからである⁵⁾。

以後、多くの研究者が組織標本、末梢血、髄液などで行った追試は、抗酸菌の関与を支持するもの、あるいは否定するものなど結果が別れるものであった。

これらの理由は不明であるが、プライマーの設定や感度等 PCR に伴う多くの技術的な要因があるとし、Vokurka 等は新たに開発した標準的 PCR より約 100 倍感度の高い sequence captured PCR で 15 例のサルコイドーシス組織中から IS6110 および DR region をターゲットにした結核菌 DNA は検出しなかったとし⁶⁾、Ikonomopoulos 等は 24 例のサルコイドーシス気管支肺胞洗浄液をウサギ肺に注入、13 例に非乾酪性の肉芽腫病変を形成したが、抗酸菌 DNA は検出しなかったとしている¹¹⁾。

近年の多くの研究はサルコイドーシス標本中に IS6110 に代表される結核菌 DNA は検出されることはあるが、病的に有意かどうかは確定できないとしている。

他方、1996 年 Almenoff などは、20 例のサルコイドーシス血液から 19 例に H37RV monoclonal 抗体で染色される cell wall deficient bacteria を確認した

と報告し⁹⁾, el-Zaatar 等はこれらの cell wall deficient bacteria 培養産物に, *M. paratuberculosis* ないしそれに近縁の *M. avium complex* の DNA を検出したとしている⁶⁾.

Klemmen 等も 4 例の移植後再発サルコイドーシス例において 3 例で, 摘出肺, 移植肺の双方から sequence で確認される非結核性抗酸菌 DNA を検出したとしている⁸⁾.

しかし, 非結核性抗酸菌は結核菌より寄生的な性格が強く, 病因論的検討は更に困難と推定される。

以上の様にサルコイドーシス病因としての抗酸菌関与は, 依然として未解決の問題となっている。

わが国のサルコイドーシス有病率は人口 10 万対 7.5 ~ 9.3 と推定されており, 今回の国立療養所 15 施設調査でのサルコイドーシス結核症合併例は菌陽性結核症 11171 例中 6 例 (0.054%) であり, 人口 10 万対比に換算すると 53.7 であり, 単純計算では高い頻度で菌陽性結核とサルコイドーシス併存が認められた。15 施設が呼吸器診療施設である事によるバイアスがあるかどうか検討したが, 菌陽性結核罹患率を人口 10 万対 16 として算出した 15 施設母集団からのサルコイドーシス発生期待値 1361.3 例であり, 実際の診療例数 213 例数は有意に低く, 呼吸器診療施設によるプラスのバイアスは認められなかった。

しかしながら, サルコイドーシス治療に steroid が投与された場合は, その後の肺結核症発病に関する疾患固有の関係はないと考え得るので, その見地で計算すると菌陽性結核にサルコイドーシスが合併する比率は人口 10 万対 17.9 であり, 統計学的には一般人口でのサルコイドーシス有病率との有意差は認められず, 今回の我々の疫学的調査では, 結核症とサルコイドーシスの疾患固有の関係は無いとする意見を支持する結果であった。

今日注目されている *Propionibacteriu* 属には種々の抗菌薬が有効であり¹²⁾, 抗結核薬である RFP にも感受性であるとの報告も見られるている¹³⁾。

今回調査中で, 6 例中 3 例はサルコイドーシス治療より結核症治療が先行していた。また文献報告結核症合併 18 例中 1 例はやはり結核症治療が先行していたが, これらのいずれにおいても, 結核化学療法はサルコイドーシス経過に, 明らかな増悪ないし軽快などの影響は与えていなかった。

諸外国の報告では, Israel 等が 360 例のサルコイドーシスの 6 年間追跡で 13 例 (3.6%) に結核症が出現したと報告している¹⁴⁾。Keller 等はサルコイドーシス 315 例中結核症合併は 15 例 (4.8%) とし¹⁵⁾, Winterbauer 等は 122 例の入院サルコイドーシスの約半数がステロイド投与を受け 1 例 (0.8%) に結核症の発病を見たとしている¹⁶⁾。

国立療養所 15 施設において 1989 年から 1998 年までの 10 年間を対象に菌陽性結核症例数, サルコイドーシス例数, 両疾患合併例数の調査を行い, 菌陽性結核症例とサルコイドーシス合併は一般人口中の有病率より高い頻度で認められたが, ステロイド治療の関与を除くと有意差は無かった。

結核症化学療法はサルコイドーシス臨床経過に明らかな影響は与えていなかった。

この研究は以下 15 施設の協力により行われた。国立療養所大牟田病院, 国立療養所神奈川病院, 国立療養所近畿中央病院, 国立療養所山陽荘病院, 国立療養所青嵐荘病院, 国立療養所中部病院, 国立療養所天竜荘病院, 国立療養所刀根山病院, 国立療養所西札幌病院, 国立療養所西新潟中央病院, 国立療養所広島病院, 国立療養所南岡山病院, 国立療養所南九州病院, 国立療養所南福岡病院, 国立療養所東京病院 (順不同)。

参考文献

- 1) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J : Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 339 (8800) :1012-5, 1992.
- 2) Bocart D, Lecossier D, De LA, Valeyre D, Ballesti JP, Hance AJ: A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 145: 1142-8, 1992.
- 3) Popper HH, Winter E, Hofler G : DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 101: 738-41, 1994.
- 4) Ghossein RA, Ross DG, Salomon RN, Rabson AR: A search for mycobacterial DNA in sarcoidosis

- using the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 101: 733-7, 1994.
- 5) Richter E, Greinert U, Kirsten D, Rusch-Gerdes S, Schluter C, Duchrow W, Galle J, Magnussen H, Schlaak M, Flad HD, Gerdes J : Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 375-80, 1996.
 - 6) el-Zaatari FA, Naser SA, Markesich DC, Kalter DC, Engstand L, Graham DY: Identification of *Mycobacterium avium* complex in sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 34: 2240-5, 1996.
 - 7) Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, Wallaert B; Kambouchner M, Tazi A, Hance AJ : mycobacteria of the M tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 3 Pt 1, 1000-3, 1997.
 - 8) Klemen H, Husain AN, Cagle PT, Garrity ER, Popper HH: Mycobacterial DNA in recurrent sarcoidosis in the transplanted lung--a PCR-based study on four cases. *Virchows Arch* 436: 365-9, 2000.
 - 9) Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Mattman LH : Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 51: 530-533, 1996
 - 10) Baughman RP: Can tuberculosis cause sarcoidosis? New techniques try use this search to answer an old question. *Chest* 114:363-364, 1998
 - 11) Ikonomopoulos JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Galanos AA, Karameris A, Kittas C: Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results. *In Vivo* 14: 761-5, 2000.
 - 12) Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S: Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 9: 25-28, 1999.
 - 13) Zaluga E, Giedrys-Kalemba S, Halasa J : Bacterial flora of acne lesions in diagnostic material of the Microbiology and Immunology Department, Pomeranian Medical Academy (PAM) in Szczecin. *Med Dosw Mikrobiol* 48: 55-59, 1996.
 - 14) Israel HL, Sones M: Sarcoidosis, tuberculosis, and tuberculin anergy. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 94: 887-95, 1966.
 - 15) Keller AZ: Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am J Epidemiol* 94: 222-30, 1971.
 - 16) Winterbauer RH, Kraemer KG : The infectious complications of sarcoidosis: a current perspective. *Arch Intern Med* 136: 1356-62, 1976.

特発性間質性肺炎

- 1. 第4次診断基準改訂に関する報告
(共同研究)**

特発性間質性肺炎の診断基準改訂作業経過報告

吾妻安良太¹ 工藤 翔二^{1*} 菅 守隆^{2**}

「特発性間質性肺炎診断・治療ガイドライン」 合同作成委員

工藤翔二, 貫和敏博, 阿部庄作, 中田紘一郎, 吉澤靖之, 吾妻安良太, 福田 悠, 千田金吾, 谷口博之, 長井苑子, 北市正則, 伊藤春海, 田口善夫, 小橋陽一郎, 林 清二, 井上義一, 清水信義, 石岡伸一, 菅 守隆

名]「臨床診断分類」「診断基準」の見直しが求められ,かつ医学的進歩を取り入れ,新しい診断基準の策定が開始された.これら第4次診断基準改訂作業は「厚生科学研究一びまん性肺疾患研究班」ならびに「日本呼吸器学会一びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会」の共同作業として推進されている.

I はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP) は,これまで病理学的分類に基づき,臨床病理分類をそのまま臨床診断名として使用してきた.わが国における現行の臨床診断基準ならびに分類(診断名)は,1991年に策定された当時の厚生省研究班の第3次診断基準に基づいている.一方,欧米で用いられている「原因不明の間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)」は英語表記が同様であるにもかかわらず,原因不明の間質性肺炎の総称として用いられてきた(表1).今や国際的整合性が求められる時代において,「病理所見

II 新しい分類

今回の新しい分類は,特発性間質性肺炎を固有の疾患名として用いてきたわが国の従来の考えをやめ,欧米諸国で用いられているごとく「原因不明の間質性肺炎の総称」として用いることとした.従って,idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)と複数形で表している.従来のIIPでの急性型;急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia; AIP)は病理学的にdiffuse alveolar damage; DADを示し,慢性型のA群(定型例);特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は病理学的にusual interstitial pneumonia; UIPを示すものとした(図1).

表1 我が国における特発性間質性肺炎(IIP)と欧米におけるIIPs

本 邦	欧 米
特発性間質性肺炎 idiopathic interstitial pneumonia; IIP *疾患名として使用 *第3次改訂(1991年)診断基準では欧米のAIPとIPFが含まれる	原因不明の間質性肺炎 idiopathic interstitial pneumonias; IIPs *「原因不明の間質性肺炎」を示す総称で 下記疾患を含む
慢性型(欧米のIPF) A群(定型例) B群(非定型例) *A群、B群とも欧米のUIP/IPFに相当し、 B群は肺気腫を合併している *一部にNSIP症例の混入の可能性あり	usual interstitial pneumonia / idiopathic pulmonary fibrosis (UIP/IPF) 本邦のIIP慢性型(A, B群) *一部にNSIP症例の混入の可能性あり
急性型(欧米のAIP) その他の原因不明間質性肺炎	acute interstitial pneumonia (AIP) idiopathic NSIP COP (idiopathic BOOP) desquamative interstitial pneumonia (DIP) / respiratory bronchiolitis-associated interstitial pneumonia (RB-ILD) lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
慢性型の急性増悪	acute exacerbation of IPF/UIP

旧名称	新名称 (英語表記)
特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia; IIP)	特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)
急性型	急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia; AIP)
慢性型 定型例 (A群)	特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)
慢性型 非定型例 (B群)	その他の原因不明の間質性肺炎 (other types of interstitial pneumonia)
	NSIP COP/BOOP DIP RB-ILD LIP

NSIP; non-specific interstitial pneumonia, COP/BOOP; cryptogenic organizing pneumonia/ bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, DIP; desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD; respiratory bronchiolitis-associated interstitial pneumonia, LIP; lymphocyte interstitial pneumonia

図1 特発性間質性肺炎の新しい分類

また慢性型の B 群 (非定型例) のうち、本来の定義に側した定型例に気腫性変化などを伴うものは IPF に含めることにし、一方慢性型に混入する可能性が考えられる他の間質性肺炎を「その他の原因不明間質性肺炎」として分けて考えることとした。すなわち現時点でその中には、non-specific interstitial pneumonia; NSIP, cryptogenic organizing pneumonia/ bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; COP/BOOP, desquamative interstitial pneumonia; DIP, respiratory bronchiolitis-associated interstitial pneumonia; RB-ILD, lymphoid interstitial pneumonia; LIP などが含まれる。

これらの間質性肺炎はその発症様式や急性増悪の有無など様々で、経過、予後、治療反応性が病理組織所見に対応することが明らかとされている (表2)。相対的発症頻度は IPF/UIP が多く、最も予後不良である (表3) ¹⁾。

III 診 断

冒頭で述べたように、わが国の特発性間質性肺炎 (IIP) の診断基準は、1991 年策定された第3次改定案が主軸となってきた。しかし、約 10 年の経過

の中で間質性肺炎にかかわる NSIP や BOOP などの新たな疾患概念が登場し、高分解能 CT (HRCT) および気管支肺胞洗浄法 (BAL), 経気管支肺生検 (TBLB) 胸腔鏡 (VATS) 下肺生検など、診断手法の画期的な進歩、ならびに KL-6, SP-A, SP-D などの血清診断マーカーの新たな導入などの進歩がもたらされてきた。さらに国際的にも ATS/ERS 合同委員会コンセンサス・ステートメント ²⁾ などが公表され、昨年度班研究報告 (平成 12 年度) に掲載されている日本呼吸器学会評議員アンケート調査に反映されているごとく、わが国における診断基準の国際的整

合性が求められるようになった。こうした背景に基づき 2001 年、日本呼吸器学会ならびに厚生科学研究「びまん性肺疾患調査研究班」が平行して第4次診断基準改訂に着手した。

1. 診断の流れ

今回の診断基準において最も大切なことは特発性肺線維症 (IPF/UIP) をできる限りの確に診断しようとする意図を診断の流れにもりこむことである。特発性間質性肺炎群 (IIPs) の診断にあたり、このようなコンセプトを組み入れた診断手順 (フローチャート案) を考案中にある (図2)。詳細な問診聴取、身体所見、胸部 X 線検査、肺機能、血液検査を施行し、びまん性肺疾患が疑われる場合、まず原因の明らかなびまん性肺疾患を除外する。その結果 IIPs が残った場合に HRCT により IPF として矛盾がない場合 (肺底部、胸膜側に優位な蜂巣肺を認める等の要件を満たす場合)、IPF として臨床診断確定が可能である。診断の基本はあくまでも病理組織学的診断によるが、実際の臨床現場では HRCT が IPF の診断に最も重要視され、典型的な所見を呈する場合には、BAL/TBLB, VATS などの細胞病理学的検査を施行することなく診断可能にすることを反映させている。一方、非典型的な症例は BAL/TBLB で他のびまん性肺疾患を除外したものは IIPs (NSIP, BOOP, DIP など) の範疇に入るが、最終診断を下すためには外科的肺生検が必須としている。

1 日本医科大学第四内科
2 熊本大学医学部第一内科
* びまん性肺疾患研究班 主任研究者
** 分担研究者

表2 特発性間質性肺炎の臨床病理学的分類

病名	病理組織名	線維化の時相	臨床経過	予後	X線画像所見	HRCT画像分布	HRCT所見	BAL細胞パターン	治療反応性
IPF/CFA	UIP	不均一	慢性	不良	肺底部優位な網状影、容量減少	辺縁、胸膜下、肺底部	網状、HC、牽引性気管支・細気管支拡張、構造の歪み、限局性GGA	リンパ球増加欠如型	不良
NSIP provisional	NSIP	均一	慢性～亜急性	良好～不良	GGO、網状影	辺縁、胸膜下、肺底部、左右対称	GGA、不規則線状影、硬化像	CD8増加型	良好～不良
BOOP/COP	OP	均一	亜急性	良好	斑状・両肺の硬化像	胸膜下/気管支周囲	斑状の硬化像、結節影	CD8増加型	良好
DIP/AMP	DIP	均一	慢性	良好	GGO	下肺野、辺縁優位	GGA、網状線上影	リンパ球増加欠如型	良好
RB-ILD	RB	均一	慢性	良好	気管支壁肥厚、GGO	びまん性	気管支壁肥厚、小葉中心性結節影、GGO(斑状)	健常人型(喫煙型)	良好
LIP	LIP	均一	慢性	良好～不良	網状影、結節影	びまん性	小葉中心性結節影、GGA、小葉間・気管支血管束肥厚、博壁囊胞	CD8増加型	良好～不良
AIP	DAD	均一	急性	不良	進行性のGGO、硬化像	びまん性	硬化像・GGA(小葉単位)、後に牽引性気管支拡張	CD8増加型	不良

表3 原因不明の間質性肺炎の各病型の相対的発症頻度(外科的肺生検例)

病型	頻度	
	欧米(n=102)*	本邦(n=606)**
UIP	62% (63)	52.6% (319)
NSIP (NCIP)	14% (14)	17.2% (104)
COP/BOOP	4% (4)	9.4% (57)
AIP	2% (2)	1.5% (9)
DIP / RB-ILD	10% (10)	4.8% (29)
LIP	—	2.3% (14)
Others	8% (9)	12.2% (74)

*参考文献1)より(一部改変)

**千田他 厚生科学研究報告(H13)

以下、診断手順に従ってIPF診断を中心にHfPs診断の詳細に触れる。

1) 詳細な問診

IPFの主要症状を聴取するためのみならず、他疾患の鑑別のために詳細な問診が重要である。

乾性咳嗽、労作時呼吸困難の発現時期、程度(Hugh-Jones分類)を聴取する。特にIPFの場合発症が緩徐(3ヶ月以上)であることが重要である。HfPs以外の疾患を鑑別するためには薬剤治療歴、職業性粉塵曝露歴(化学物質、有機溶剤使用歴を含む)、生活・嗜好歴(渡航歴、喫煙歴、ペット飼育歴、寝具類の判別など)に加え、膠原病関連症状の聴取(関節痛、筋痛、皮疹、レイノー症状など)も重要である。

2) 主要症状と身体所見

i) 乾性咳嗽

IPFの場合、乾性咳嗽は50～90%に認められる³⁾。初診時には56%に⁴⁾、有症状者においては69%に認められる報告がある⁵⁾。

ii) 労作時呼吸困難

国内の諸報告ではIPFの70～90%に認められる。厚生省特定疾患の疫学調査(H-J分類)ではI度(症状無し)18%、II度50%、III度24%、IV度6%、V度3%であった³⁾。田口らの報告では、それぞれ40、49、7、3、1%であった⁴⁾。症状のない検診発見例をどの程度含むかにより、頻度には差が出る。もとより主要症状であるが、患者は咳嗽に比べ初発症状として認知しにくい傾向にある。

iii) 捻髪音(fine crackles)

fine cracklesはVelcroラ音とも呼ばれ、断続性、高音性の雑音であり、十分な呼気後の吸気後半で聴取される。ATSの報告ではIPFの80%以上に、厚生省班の報告では90%以上に聴取され、ほぼ必発と考えられる。最も信頼性の高い身体所見である。

iv) ばら状指(clubbed fingers)

田口らの報告から初診時の38%に⁴⁾、ATSの報告では25～50%に²⁾、班研究報告では30～60%³⁾に認められる。

以上の所見頻度から特にIPFの診断にかかわる項目については、捻髪音、労作時呼吸困難、乾性咳嗽、ばら状指の順で重要であり、捻髪音の診断

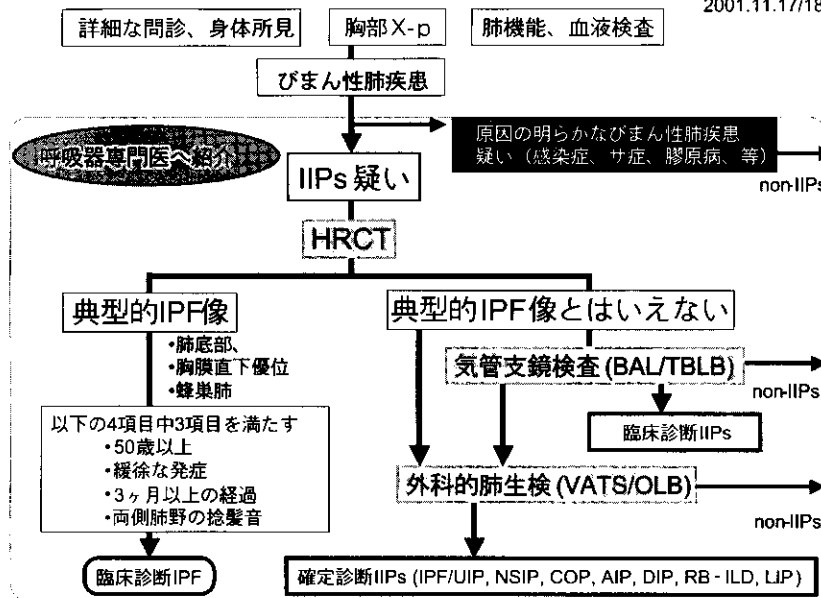


図2 特発性間質性肺炎 (IIPs) 診断のためのフローチャート (案)

的価値は高い。しかし、主要症状や身体所見から他の IIPs との鑑別が容易なわけではない。

3) 胸部 X 線所見

胸部 X 線所見では、IPF の場合両側中下肺野外側にびまん性網状・粒状影が認められ、進行すると小輪状さらには粗大輪状 (蜂巢肺) が出現し、肺野の縮小が見られる。ただし、気腫性変化を伴う非典型例の場合、肺野の縮小が目立たないこともある。

4) 肺機能所見

IPF には拘束性換気障害が認められ肺気量 (%VC, %TLC) が低下し、肺拡散能力 (%DLco, DLco/VA) が障害される。動脈血ガス分析では低酸素血症 (PaO₂ 低下, AaDO₂ 開大) を認める。安静時酸素飽和度 (SpO₂) が正常でも潜在的肺機能の低下が認められ、6 分間歩行試験により SpO₂ の低下する者が多い。

5) 血液所見

IPF に特有な血液・生化学検査所見はない。IIPs を含め間質性肺炎全般に共通するマーカーとして、KL-6, SP-A, SP-D があげられる⁶⁾。感度は低いが LDH も上昇する。これらの値が治療反応性や病勢に一部相関する。疾患活動性の指標となるすりガラス陰影 (ground glass attenuation) と KL-6, SP-

A, SP-D は正の相関を示し、蜂巢肺の拡がりとは相関しない。

NSIP 症例の場合も KL-6 は同様の陽性率を示すが、BOOP では高値を示さない。IPF, NSIP, BOOP 以外の IIPs についての詳細は不明である。

6) HRCT 所見

IIPs, 特に IPF の診断には HRCT 所見が最も重要視される。IIPs の HRCT 所見を示す (表 4)。IPF の HRCT 所見は病理組織学的所見を反映している (表 5)⁷⁾。下葉背側胸膜直下に優位な蜂巢肺、網状影、牽引性気管支拡張像、肺容積の減少、小葉辺縁部優位の線維化と不均一な所見の分布 (蜂巢肺に隣接する正常肺の存在など) を特徴とする (表 4-1)。蜂巢肺は必須の所見である。これらは病理学所見を反映している (図 3)。

NSIP の HRCT 所見の特徴は、中下肺野優位に分布するすりガラス濃度上昇や、濃厚な均等影を認めることがあり、気管支血管影の腫大や線状・索状影を認める。線維化の強い NSIP fibrotic では濃度上昇域の牽引性気管支拡張像が認められる (表 4-2, 表 6)⁸⁾。

COP/BOOP の HRCT 所見は胸膜直下あるいは気管支血管影に沿って分布する淡い～濃い濃度上昇 (ground glass attenuation, or air space consolidation) が認められ、かつ蜂巢肺を示唆する嚢胞性変化 (cystic changes) に乏しいことが特徴である (表 4-

3). HRCT 所見は病理所見を反映している (表 7).

AIP の HRCT 所見は病理学的に DAD の増殖期から線維化期を示す時期に特徴的所見を呈する⁹⁾. すなわち, 両側肺野に斑状またはびまん性に分布する牽引性気管支拡張所見 (細気管支拡張所見), 気管支血管影や葉間線の偏位である (表 4-4).

7) 気管支鏡検査

i) 気管支肺胞洗浄法 (BAL)

BAL は IPF 類似疾患の鑑別に重要な役割を果たす. IPF の直接的な診断価値はない. IPF の BALF 所見はほぼ健常者と変わらないが, 時に好中球の増加を認める症例があり, 予後不良因子の一つとされている.

NSIP や BOOP では軽度のリンパ球増多 (20%程度) が認められる. 細胞成分によりステロイド治療の適否が考慮される.

ii) 経気管支肺生検 (TBLB)

TBLB も除外診断 (例えば悪性腫瘍, 肉芽腫性疾患, 好酸球増多疾患, 感染性疾患など) に重要である. TBLB による組織診断は HRCT 所見に矛盾しないことを確認するに止まり, 両者を併せて臨床診断 IIPs とする. 典型的 IPF 以外の CT 像を呈する IIPs 診断は, あくまで外科的肺生検によるが, 実際には TBLB と HRCT の総合判断で診断されているのが実状である. しかし, TBLB の限界と有用性を充分認識した上で診断しなければならない.

8) 外科的肺生検 (surgical lung biopsy; SLB)

現在, IIPs 診断の中核をなすのが SLB による病理診断である. 従来 UIP/IIP, DIP, AIP あるいは BOOP のいずれにも分類不能な亜群 (NSIP) が疾患概念として導入され, ステロイド反応性の良い予後良好な群を検出可能になった¹⁰⁾. しかし, NSIP も病理像に幅広いスペクトラムが有り, 単一の疾患単位とはし難い. 病理医の間でのコンセンサスも得られていないのが実状である. 現在, ATS/ERS コンセンサスとの整合性を含め, 病理医間の確認作業が進められており, 病理診断の手引き作成が進められている.

表 4 IIPs の HRCT 所見

1. IPF/UIP	<ul style="list-style-type: none"> ・下葉背側・胸膜直下に優位な分布 ・壁厚の小嚢胞の集簇 (蜂巢肺) ・すりガラス状濃度上昇域 (網状影を伴うことが多い) ・濃度上昇域内部の牽引性気管支拡張像 ・気管支血管影や葉間線の偏位 (肺容積減少) ・気管支血管影や胸膜面の不整像 (小葉部辺縁部優位の線維化) ・不均一な所見の分布 (蜂巢肺に隣接した正常肺野の存在など)
2. NSIP	<ul style="list-style-type: none"> ・中下肺野優位の分布 ・すりガラス状の濃度上昇域 ・濃厚な均等影 ・気管支血管影の腫大像 ・索状影と線状影 ・濃度上昇域内部の牽引性気管支拡張像 (NSIP fibrotic)
3. COP/BOOP	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下あるいは気管支血管影に沿った分布 ・濃厚な均等影 ・すりガラス状の濃度上昇域 ・結節影 (気管支血管影に連なる) ・蜂巢肺を認めない
4. AIP	<ul style="list-style-type: none"> ・両側肺野に斑状またはびまん性の分布 ・すりガラス状の濃度上昇域 (濃厚な均等影を伴う) ・濃度上昇域内部の牽引性気管支拡張像 (細気管支拡張像) ・気管支血管影や葉間線の偏位 (強い収縮傾向) ・典型的な蜂巢肺形成はない

IPF/UIP; idiopathic interstitial pneumonia / usual interstitial pneumonia, NSIP; nonspecific interstitial pneumonia, COP/BOOP; cryptogenic organizing pneumonia / bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, AIP; acute interstitial pneumonia

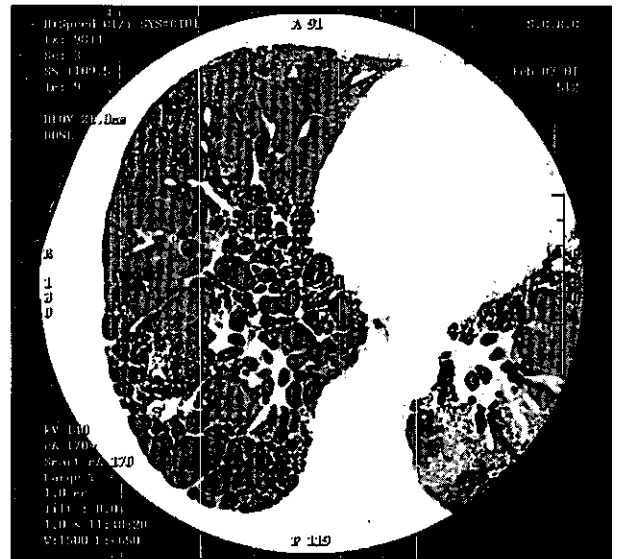


図 3 特発性肺線維症 (IPF) の HRCT 画像
背側辺縁優位の蜂巢肺ならびに牽引性気管支拡張像, 大動脈後部にはすりガラス状濃度上昇を認める.