

表5 IPF/UIP の HRCT 所見と病理所見

HRCT所見	病理所見
1) 比較的壁の厚い囊胞の集合像 (直径2~20mm)	1) 蜂巢肺所見
2) 強い肺野濃度上昇域内のair-bronchogram様所見	2) 線維化および虚脱した領域の細気管支拡張像所見
3) 胸膜面の凹凸像	3) 二次小葉の周辺部における線維化所見と蜂巢肺所見
4) 比較的太い血管の不規則な肥厚像	4, 5) 二次小葉の辺縁部における線維化所見
5) 比較的太い気管支の壁肥厚像	6) 末梢気腔に含気を有する局所的な線維化や細胞浸潤
6) 境界不明瞭な軽度の濃度上昇域	
参考文献 7) より	

表6 NSIP の HRCT 所見と病理組織像の比較

HRCT所見	病理組織像
すりガラス状陰影	様々な程度の間質への炎症細胞浸潤と線維化
浸潤影	気腔内気質化 (BOOP like)、気腔内泡沫細胞の貯留した顕微鏡的蜂巢肺
すりガラス状陰影±不整な線状影	Group I
すりガラス状陰影+不整な線状影±牽引性気管支拡張像	Group II or III
すりガラス状陰影+不整な線状影+牽引性気管支拡張像 +容積減少・著明な気管支血管束の腫大	Group III
参考文献 8) より	

表7 Cryptogenic organizing pneumonia (COP)/ Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の HRCT 所見と病理所見

HRCT所見	病理所見
1) 強い肺野濃度上昇域 (均等影) の収縮傾向 内部にair-bronchogram	1) 末梢気腔 (主として肺胞管) 内部の器質化滲出物と細胞浸潤壁在性および腔内胞隔炎
2) 軽度の肺野濃度上昇域 (すりガラス状陰影)	2) 気腔内の器質化滲出物は少なく、壁在性~腔内線維化
3) 結節影	3) 汎小葉性に広がった病変
4) 1)、2) の所見が健常部と明瞭に境される	4) 二次小葉内部で比較的均等分布、小葉間隔壁によって境界される

#### IV 診断の手引き；ATS 胸部疾患学会診断指針との比較

今回の診断基準改訂における基本的な考え方は、IIPsの中からIPFを的確に診断することである。IPFの診断には以下のような特徴がある。

- i) 年齢が50歳以上であること。
- ii) 発症が緩徐であること。
- iii) 罹病期間が3ヶ月以上であること。
- iv) 主要症状に乾性咳嗽、労作時呼吸困難を認めること。
- v) 身体所見で捻髪音 (fine crackles) を聴取すること。
- vi) 肺機能検査で拘束性障害・拡散能障害を認め

ること、安静時 PaO<sub>2</sub> の低下または6分間歩行による SpO<sub>2</sub> 低下があること。

- vii) 血液検査所見で KL-6, SP-A, あるいは SP-D の上昇が見られること。
- viii) 胸部 X線所見で中下肺野・胸膜側優位にびまん性網状・輪状陰影、肺野の縮小を認めること。
- ix) HRCT 所見で胸膜直下背側の蜂巢肺を認めること。
- x) 他の既知原因を除外できること。

以上を満たせば臨床的 IPF と診断される。今後これらの重み付けが必要と考えられ、ATS コンセンサス・ステートメントの IPF 臨床診断基準 (表 8) との整合性を図りながら作業が進められている。

表8 IPF 臨床診断基準

次の主診断基準全てと4つの副診断基準のうち少なくとも3つを満たしていれば、IPFという臨床診断が正しい可能性が高くなる。

**主診断基準**

- ある種の薬物中毒、環境暴露、膠原病など、ILDの他の既知原因の除外
- 拘束性障害（FEV1/FVC比の上昇を伴うことが多いVCの低下）やガス交換障害 [安静時や運動時のAaPO<sub>2</sub>の増大またはDLcoの低下] など、肺機能検査異常
- HRCTスキャンで軽微なすりガラス状陰影を伴う両肺底部網状変化
- 経気管支肺生検や気管支肺胞洗浄（BAL）で、他の診断を裏付けるような所見が見られない

**副診断基準**

- 年齢>50歳
- 他に説明しようのない労作性呼吸困難が知らぬ間に発症
- 罹病期間≧3カ月
- 両肺底部の吸気性捻髪音（乾性または「ベルクロ」型）

参考文献 2)より

V おわりに

これまで2回の改訂作業合宿（それぞれ富浦，両国）を経て，第4次診断基準の具体案とりまとめが煮詰められてきている．誰もが使いやすく，特異性の高い基準作りは容易ではない．あくまで最も予後不良のIPFを明確に仕分けできる診断基準作りを心がけている．平成15年春までには最終案のとりまとめが終了する予定である．

参考文献

- 1) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 157 (1) : 199-203, 1998.
- 2) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS International Consensus Statement: Idiopathic Pulmonary fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 646-664, 2000.
- 3) 近藤有好, ほか. 特発性間質性肺炎 (IIP) の疫学調査 (II) 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 平成4年度研究報告書 p11-18, 1993.
- 4) 田口善夫, 井上哲郎. 臨床診断基準における主要症状および身体所見について. 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 平成12年度研究報告書 p96-99, 2001.
- 5) 泉 孝英. 特発性肺線維症の臨床. *日本内科学会誌* 84 : 1396-1406, 1995.
- 6) 阿部庄作, 高橋弘毅, 小場弘之, ほか. 特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて. *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事業 平成12年度研究報告*, 108-111, 2002.
- 7) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. : Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 182: 337-342, 1992.
- 8) Kim TS, Lee KS, Chung MP, *et al.* : Non-specific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Radiol* 171: 1645-1650, 1998.
- 9) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol*, 168 (2) : 333-338, 1997.
- 10) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 18(2) : 136-47, 1994.

# 本邦における特発性間質性肺炎 (IIPs) の実態

千田 金吾\* 鈴木研一郎 須田 隆文 中村祐太郎  
土屋 智義

本邦の特発性間質性肺炎 (IIPs) における各組織型の頻度を明らかにする目的で、1990年から2000年に全国36医療機関を受診したIIPs症例を対象に外科的肺生検施行例と臨床診断例の男女別の症例数についてアンケート調査を行った。臨床診断症例は1954例(男性1402例, 女性552例)で、慢性型A群(UIP/IPF)1379例(70.5%), B群(Non-UIP/IPF)481例(24.9%), 急性型89例(4.6%)であった。外科的肺生検症例は606例(男性404例, 女性202例)で、病理組織診断はUIP313例(52.6%), NSIP104例(17.2%), COP/BOOP57例(9.4%), DIP21例(3.5%), RB-ILD8例(1.3%), LIP14例(2.3%), DAD9例(1.5%), 分類不能72例(12.2%)であった。

## The incidence of histopathological subsets in idiopathic interstitial pneumonias in Japan.

Kingo Chida, Kenichiro Suzuki, Takahumi Suda, Yutaro Nakamura  
Tomoyoshi Tsuchiya

*2nd Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Japan.*

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) present various histopathological patterns. However, the incidence of each histopathological subsets of IIPs is still unclear. The aim of this study was to investigate the incidence of histopathological subsets in patients with IIPs, who underwent open lung biopsy or thoracoscopic lung biopsy, and clinically diagnosed ones from 1990 to 2000 in Japan. We analyzed questionnaires collected from 24 medical institutions. 1954 (men 1402, women 552) cases were clinically diagnosed as having IIPs. Chronic type group A, which is compatible with usual interstitial pneumonia / idiopathic pulmonary fibrosis (UIP/IPF), was the most common (1379 cases, 70.5%). Chronic type group B, non-UIP/IPF, was 481 (24.9%). Acute type, clinically diagnosed as acute interstitial pneumonia, was 89 (4.6%). 606 (men 404, women 202) cases were histologically diagnosed. The incidence of UIP was 52.6% (313 cases), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 17.2% (104 cases), cryptogenic organizing pneumonia / bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (COP / BOOP) 9.4% (57 cases), desquamative interstitial pneumonia / alveolar macrophage pneumonia (DIP / AMP) 3.5% (21 cases), respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD) 1.3% (8 cases), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) 2.3% (14 cases), diffuse alveolar damage (DAD) 1.5% (9 cases). Unclassifiable cases was 12.2% (72 cases).

目 的

外科的肺生検を施行された特発性間質性肺炎症例の組織型は多彩であるが、実際の臨床における各組織型の頻度については 1998 年の Bjoraker<sup>1)</sup> を除けばこれまで殆ど報告されていない。また、本邦の特発性間質性肺炎患者における各組織型の頻度も今まで明らかとなっていない。今回、外科的肺生検施行例の各組織型の頻度を明らかにする目的で全国調査を行った。

方 法

対象症例は 1990 年から 2000 年に受診した特発性間質性肺炎症例とした。厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班の班員および班協力者の所属施設を中心に 36 医療機関を対象に調査票を送付し、各施設の医師が調査票に記入後返送する方式とした。実際の調査票を表 1 に示す。

臨床的に診断した特発性間質性肺炎は AIP に相当する急性型, UIP/IPF に相当する慢性型 A 群と NSIP, COP/BOOP, DIP/AMP, LIP, RB-ILD に相当する慢性型 B 群に分類した。外科的肺生検にて診断した原因不明の間質性肺炎は DAD, UIP, DIP/AMP, COP/BOOP, NSIP, LIP, RB-ILD と、上記に該当しない症例または分類不能例に分類し全て男女別に記入する形式とした。

結 果

回答は 24 施設からあり、回収率は 66.7% であった。

1. 臨床的に診断された特発性間質性肺炎

男性 1402 例, 女性 552 例の合計 1954 例であった。慢性型 A 群が最も多く 70.5% を占め、次いで慢性型 B 群 24.9%, 急性

型 4.6% の順であった。男女比は慢性型 A 群が男性 77.1% と最も多く、慢性型 B 群 58.5%, 急性型 60.7% といずれの群でも男性が多い結果であった。(表 2)

2. 外科的肺生検にて診断した原因不明の間質性肺炎  
男性 404 例, 女性 202 例の合計 606 例であった。組織型は UIP が最も多かったが(52.6%), 臨床的に診断された特発性間質性肺炎と比べ低率であった。次いで NSIP(17.2%), COP/BOOP(9.4%) の順であった。DIP/AMP 3.5%, RB-ILD 1.3%, LIP 2.3%, DAD

表 1 特発性間質性肺炎の全国調査

貴施設名および所属科名 \_\_\_\_\_  
記載医師御氏名 \_\_\_\_\_  
記載年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

	男 (例)	女 (例)
A. 臨床的に診断した特発性間質性肺炎 <sup>1)</sup>		
急性型 (AIP に相当)		
慢性型 定型型 (A 群) (UIP/IPF に相当) <sup>2)</sup>		
非定型型 (B 群) (NSIP, BOOP/COP, DIP/AMP, LIP, RB-ILD などに相当)		
B. 外科的肺生検 (TBLB は含まない)にて診断した原因不明の間質性肺炎 <sup>1)</sup>		
DAD		
UIP		
DIP/AMP		
COP/BOOP		
NSIP		
LIP		
RB-ILD		
上記に該当しない症例, または分類不能例		

AIP: acute interstitial pneumonia.  
UIP: usual interstitial pneumonia.  
IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.  
NSIP: nonspecific interstitial pneumonia.  
BOOP/COP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / cryptogenic organizing pneumonia.  
DAD: diffuse alveolar damage.  
DIP/AMP: desquamative interstitial pneumonia / alveolar macrophage pneumonia.  
LIP: lymphocytic interstitial pneumonia.  
RB-ILD: respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease

記入上の注意事項

<sup>1)</sup>1990 年から 2000 年の間に貴診療科を受診した上記疾患の患者数についてご記入ください。のべ患者数ではありませんので、同一個人が複数回受診しても、患者数としては一人と数えてください。

<sup>2)</sup>臨床的に診断した UIP/IPF は、慢性の経過を示し、HRCT 上蜂窩肺形成を認める症例として下さい。

浜松医科大学第二内科

\* びまん性肺疾患研究班 研究協力者

1.5%, 分類不能例 12.2% であった。男女比は UIP で男性が 79.6% を占めており, COP/BOOP でも男性が多かった (56.1%)。一方, NSIP では女性が多くみられた (59.6%)。DIP/AMP は 2 例を除き男性で, RB-ILD は全例男性であった (表 3)。

表 2 臨床的に診断した特発性間質性肺炎

	例数 (%)	男	女
急性型 (AIPに相当)	89 (4.6%)	54	35
慢性型 合計	1865 (95.4%)	1348	517
定型型 (A群) <sup>1)</sup>	1378 (76.0%)	1063	315
非定型型 (B群) <sup>2)</sup>	487 (24.0%)	285	202
合計	1954	1402	552

<sup>1)</sup> UIP/IPFに相当 (慢性の経過を示し, HRCT上蜂窩肺形成を認める)

<sup>2)</sup> NSIP, BOOP/COP, DIP/AMP, LIP, RB-ILDなどに相当

表 3 外科的肺生検にて診断した原因不明の間質性肺炎

	例数 (%)	男	女
UIP	319 (52.6)	254	65
NSIP	104 (17.2)	42	62
COP/BOOP	57 (9.4)	32	25
DIP/AMP	21 (3.5)	19	2
RB-ILD	8 (1.3)	8	0
DAD	9 (1.5)	5	4
LIP	14 (2.3)	9	5
分類不能例	74 (12.2)	35	39
合計	606	404	202

DAD:diffuse alveolar damage, UIP:usual interstitial pneumonia, NSIP:nonspecific interstitial pneumonia, DIP/AMP:desquamative interstitial pneumonia/alveolar macrophage pneumonia, COP/BOOP:cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, LIP:lymphocytic interstitial pneumonia, RB-ILD:respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease.

## 考 察

1998年 BJORAKERら<sup>1)</sup>は Mayo Clinicにおける外科的肺生検症例 109 例の組織型について検討し, UIP 62%, NSIP 14%, DIP 8% などと報告している。我々の結果も UIP, NSIP の比率については類似した結果であり, 本邦と欧米における間質性肺炎の組織型の比率に大きな相違はないと思われる。

また, 臨床診断で UIP に相当する慢性型 A 群と比べ外科的肺生検の UIP 症例の比率は低かった。近年, 臨床経過や画像所見 (高分解能 CT での蜂窩肺の存在など) から IPF/UIP に矛盾しない症例は, 必ずしも外科的肺生検を行わずに診断されていることと関連していると考えられる。したがって, 外科的肺生検例の各々組織型の頻度は, IIPs 全体における頻度を正確に反映していないものと思われた。

男女比は全症例の約 3/4 が男性であり, UIP, COP/BOOP を含め多くの組織型で男性が優位であった。しかし, NSIP においては女性が多くみられ本症の特徴の一つと考えられた。一方で DIP/AMP, RB-ILD はそのほとんどが男性であった。

## 参考文献

- 1) BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, *et al*: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.

# 肺実質の正常解剖から見た特発性肺線維症の軽度病変 － HRCT 診断への応用を目指して－

伊藤 春海\*

特発性肺線維症 (IPF/UIP) の HRCT 所見を昨年検討し、主要な異常影は両側下肺野、胸膜側肺野優勢に分布する肉眼及び顕微鏡的蜂巢肺であった。その際検討されなかったのが蜂巢肺以外の陰影、特に斑状 (patchy) に分布する短線状、すりガラス状影である。これらの陰影が特発性肺線維症の軽度病変 (以下病変\*) に関係していると推定される。一方 HRCT はスキャナーの進歩によりさらに高解像度の画像が得られると期待されている。そこで HRCT は本来肺血管の描出に優れていることに着目し、病変\* が肺既存血管とどう関わりあっているかを検討する目的で、組織標本による①肺実質の正常解剖の再検討、②病変\* と肺細血管との関係分析等を行った。その結果肺細血管は共有隔壁と共に肺胞管の間にあり、病変\* は共有隔壁側に強く、従って病変\* の HRCT による診断は細血管の正常像からの変化として捉え得ると推定された。しかし従来よりルーチンとしていたスライス厚 2-3 mm の HRCT ではこの所見を捉えるには不十分であり、スライス厚 1 mm 以下の高解像度の画像を要すると考えられ今後の検討課題とした。

## Normal Anatomy of Lung Parenchyma and its Application to HRCT Diagnosis of Early Change of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

Harumi Itoh

*M.D., Fukui Medical University*

Our previous study proved the most specific HRCT finding of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP) is honeycomb lung seen mainly in both lung bases. However, honeycomb pattern is nonspecific radiologic sign suggesting end stage fibrosis. Recent progress of CT technology may enable to demonstrate finer structure of lung parenchyma, especially small pulmonary vessels. Our hypothesis was that new HRCT may demonstrate an early change of IPF/UIP, if such change occurs in the lung parenchyma close to the small vessels. In order to prove our hypothesis we studied ① normal anatomy of lung parenchyma focusing on interalveolar septum and small pulmonary vessels, and ② relation of small lung vessels to early fibrotic change of IPF/UIP. We showed small pulmonary vessels are located among alveolar ducts, and early fibrotic change of IPF/UIP tended to occur along the same interstitial space. From these results we expect new HRCT may demonstrate early change of IPF/UIP as abnormality of small pulmonary vessels.

はじめに

特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonia) は肺の実質 (lung parenchyma) を病変の場とする代表的びまん性疾患である。肺実質はガス交換と構造の伸縮から成る呼吸機能を営み、構造としては肺胞管、肺胞、肺細血管、呼吸細気管支から成る。特発性間質性肺炎はこの肺実質を侵し呼吸機能を障害する。

特発性間質性肺炎の画像診断は HRCT を用いて行われる。CT スキャナーの改良により HRCT の画質は 1980 年台に比べて格段に向上した。それに合わせて読影側に必要とされる肺実質に関する解剖学的知識も進化して来た。現在 CT は再び技術革新の時期を迎えている。その内容は短時間撮像、より薄層スライスによる高解像度像の実現である。その技術を用いて特発性間質性肺炎のより微細な病変の診断が可能になると期待される。

以上の事を踏まえて本研究では以下の検討を行った。

- ①肺実質の正常解剖
- ②早期病変の既存構造との関係
- ③それらの HRCT 読影への応用

## 対象と方法

### 1. 肺実質の正常解剖の検討

肺実質の正常解剖についての検討は剖検肺及び手術肺の伸展固定標本を用いて行った。肺細血管の構築については血管造影を施行した標本を解析した。検討方法は組織像を主体とした。それに加えて実体顕微鏡像は末梢肺構造の3次元像を得る目的で使用した。標本 X 線像はスライス厚 1 mm 以内の標本と軟 X 線を用いて得た。

### 2. 特発性肺線維症 (IPF/UIP) 軽度病変と肺既存構造との関係の分析

特発性肺線維症の生検肺標本の組織像 10 例について検討した。検討内容は組織像上で幅数 mm 以内の軽度病変、それが存在しない場合は進行病変の端に注目し、正常の肺実質構造が病変とどう関連しているかについて分析する事である。特に肺胞管、肺胞隔壁、肺細血管との関係を重視した。

対照症例としてサルコイドーシス、リンパ増殖性疾患の各 1 例、癌性リンパ管症 2 例、高分化型肺腺がん 5 例を選び、肺胞隔壁、細血管との関連を検討した。

### 3. HRCT の読影とその限界についての検討

特発性肺線維症の HRCT 上、蜂巢肺、網状影を除いた軽度病変 (すりガラス状影、線状影) と既存肺血管影との関連に注目した。

## 結 果

前述した 3 項目について検討結果を述べる。

### 1. 肺実質の正常解剖 (図 1, 2, 3, 4)

肺実質の正常解剖を画像診断の立場から次のように整理した。

- ①肺実質を空気と軟部組織に大別した。肺実質に於ける主な軟部組織は肺胞隔壁と細血管である。肺胞隔壁は微細かつ薄い面であり、これは組織像にて線に変換される。
- ②肺実質における空気は呼吸細気管支を除くと全て肺胞管に存在する。ここで肺胞嚢は肺胞管と基本的に同じ構造なので区別しない。肺胞管の壁には肺胞が隙間無く開口する。この状態で末梢気腔は肺胞腔と肺胞管腔に分けられる (図 1)。両者は肺胞口でつながり、肺胞管腔は中枢の呼吸細気管支に通じる。
- ③肺胞腔は肺胞隔壁で境される。肺胞隔壁は肺胞管腔に張り出して各肺胞を境し、それら肺胞の全体は蜂巢様である。蜂巢の入口が肺胞入口部である。一方各肺胞の深奥部を境する壁も肺胞隔壁であり、この隔壁は肺胞管どうしの境に存在するが隔壁 1 枚を共有している。以下説明を容易にするため、肺胞管内の隔壁を固有隔壁、肺胞管間の隔壁を共有隔壁とした (図 1)。

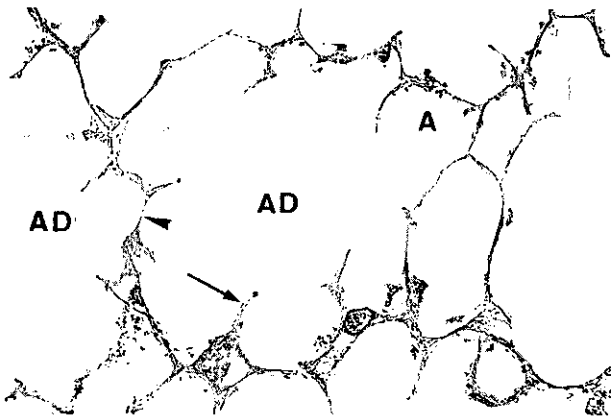


図1 肺実質の組織像  
肺胞管の短軸像を示す。肺胞管腔 (AD) と肺胞腔 (A) が区別されるが両者は連続した気腔である。肺胞隔壁には肺胞管腔側に張り出すもの (固有隔壁, 矢印) と肺胞管の間で共有するもの (共有隔壁, 矢頭) がある。

④肺胞管の全体の外形は円管でなく角形である。この形は空間を肺胞管で充満するのに都合が良い。組織像で肺胞管は短軸, 長軸, 斜めに切断されそれらが密に接し合う (図2)。共有隔壁は複数の肺胞管に亘って折れ曲がりつつも連続する線であり, 小葉間隔壁, 胸膜につながる。

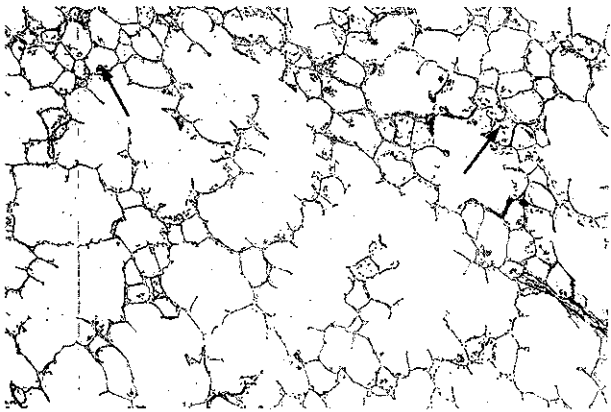


図2 肺実質の組織像  
肺胞管が短軸, 長軸, 斜め方向にスライスされ空間を充満する様子が理解される。肺胞のみが集合する領域が斑状に見られる (矢印)。それ以外の領域では肺胞と肺胞管腔との連続性が明らかである。

⑤組織像で肺胞の見え方に2種類ある。1つは肺胞管腔と肺胞入口部の関係が明瞭なものである。これが組織像の視野の大部分を占める (図2)。他は閉じた不等辺多角形を呈す肺胞が互いに接しつつ肺胞群を形成する像である (図2)。これらの肺胞がどの肺胞管に属するかは一枚の組織像からは決定出来ない。後者の肺胞像は肺胞管腔を通過しない領域でスライスされると生まれるがその出現は斑状である。

⑥肺細血管は肺胞管間に分布する (図3, 4)。即ち肺細血管は共有隔壁側に存在し, 固有隔壁側には無い。一方肺胞毛細血管は両隔壁に分布する。

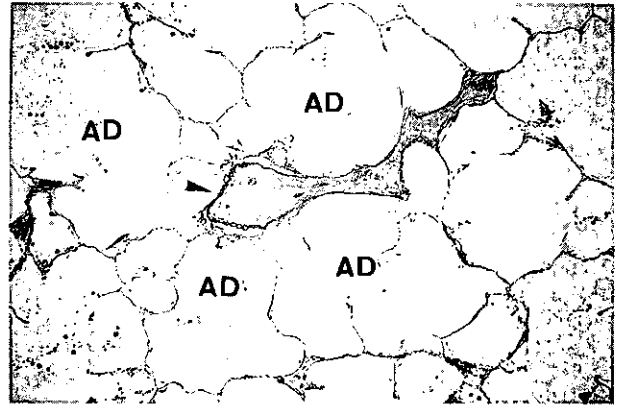


図3 肺実質の組織像  
肺血管にバリウム液を注入した肺標本である。肺細血管が肺胞管の間を走行することを示す。図中央の細血管 (矢頭) は4個の肺胞管 (AD) が集まる後の部分に存在する。

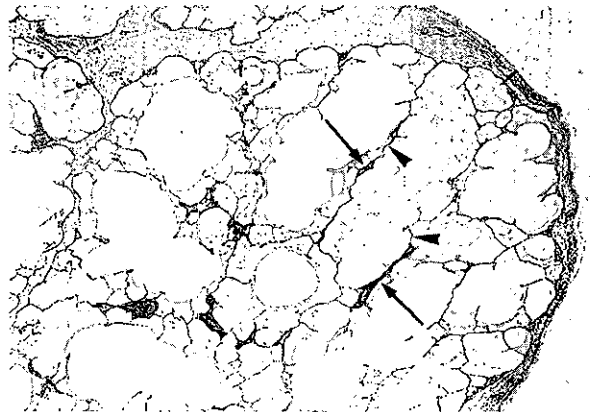


図4 肺実質の組織像  
図3と同じ標本の別の視野である。細血管 (矢印) が肺胞管の間, 即ち共有隔壁 (矢頭) 側にあることが理解される。

## 2. 特発性肺線維症の組織所見と正常既存構造との関係

肺胞管を中心とした正常既存構造と UIP 病変 (以下病変) との関係を解析し以下の結果を得た。

- ①病変は正常部と比較的明瞭に境される。従って軽度病変は正常肺野内に斑状に分布する傾向がある (図5)。
- ②病変の境界部には半ば侵された肺胞管 (肺胞管\*とする) が必ず複数存在し, その外側の正常肺との移行は鋭い (図6, 7)。肺胞管\*の病変側では固有隔壁の肥厚, 消失と共有隔壁への幼弱結合組織の接着が見られる。



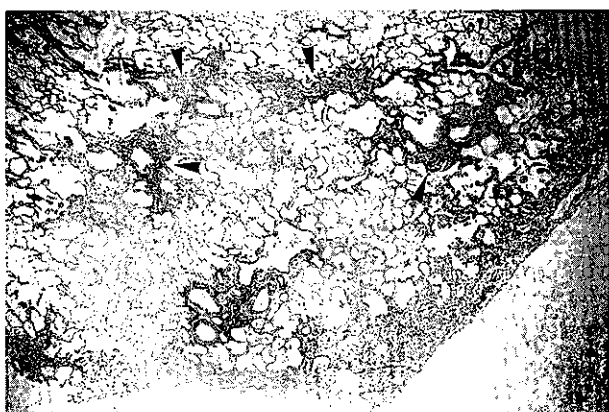


図5 特発性肺線維症の組織像  
胸膜下と肺内に軽度病変(矢頭)が斑状に分布する様子を  
示す。病変の間に正常肺野が介在する。

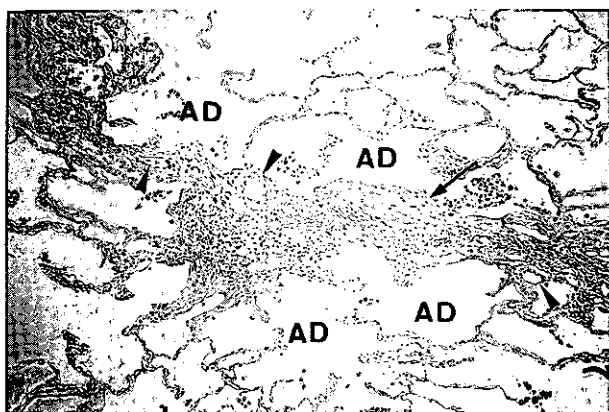


図6 特発性肺線維症の組織像  
軽度病変域の視野である。図中央の線維化病変の両側に  
肺胞管\*(AD)が見られる。共有隔壁側に病変が強く、同じ  
領域に細血管(矢頭)を認める。肺胞管\*の共有隔壁側に  
幼弱結合組織が接着し(矢印)、固有隔壁は不明瞭である。  
病変が既存細血管周囲に分布する事が示され、画像診断へ  
の応用が期待できる像である。

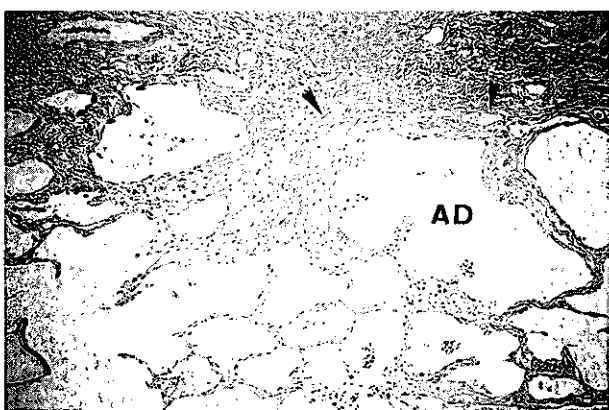


図7 特発性肺線維症の組織像  
中等度病変の端を示す。肺胞管\*(AD)と細血管(矢頭)  
を認める。肺胞管\*の病変から遠い側には固有隔壁が残っ  
ている。病変内には複数の気腔の遺残があるが、量み込ま  
れた肺胞管、肺胞の数は推定できない。

- ③幅 1 mm 内の軽度病変においては、既存構造との  
関係が観察し易く以下の像が目された(図6)。
- 病変の中心は隣接する複数の肺胞管\*の共有  
隔壁側にある。
  - 構造の肥厚が共有隔壁とそれにつながる固有  
隔壁に見られる。固有隔壁の丈が低くなり、  
不明瞭化する。
  - 肺胞管\*の病変から遠い側の肺胞隔壁は正常  
か、変化があっても弱い。
  - 病変の中心が共有隔壁側にあるので、病変は  
肺細血管と接する事となる。この所見は画像  
診断へ応用可能である。
- ④幅数 mm 以上の中等度病変においては、病変境界  
に肺胞管\*を認めるが、病変内部には狭小化し  
た多くの気腔が見られ肺胞管、肺胞の構造は消  
失している(図7)。病変内には既存の肺血管が見  
られるが、この状態で肺血管に注目する意義は  
③-dほど大きくない。

### 3. サルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、癌性リ ンパ管症、高分化型肺腺がんの組織所見と肺既存 構造との関係

対照疾患での検討結果を以下に述べる

- ①サルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、癌性リ  
ンパ管症では病変が太い肺血管から細血管周囲  
に見られ、リンパ路に沿う傾向が明らかである  
(図8)。固有隔壁にも肥厚を認めるが、その程  
度は共有隔壁側に比べて弱い。
- ②肺がんの正常肺との境界には一部病変に侵され  
た複数の肺胞管\*が見られる(図9)。肺胞管\*の

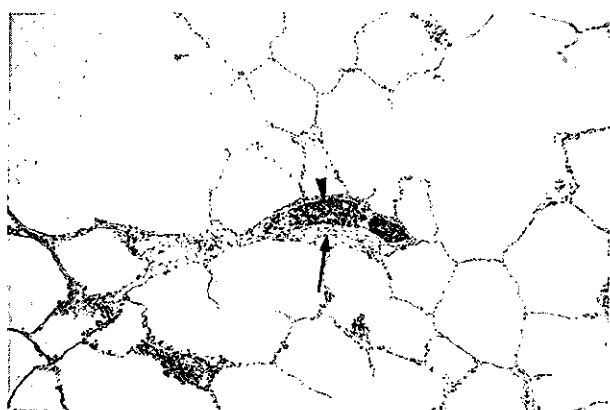


図8 癌性リンパ管症の組織像  
肺細血管(矢印)の周囲組織内に癌細胞の浸潤(矢頭)が  
見られる。傍血管性病変の典型像である。肺胞隔壁は正常  
である。病変は共有隔壁と細血管側に存在する。

病変側では固有、共有隔壁共に肥厚が見られる。腫瘍内部では肺胞隔壁の全てが侵されるが、病変の周囲では肺胞管の構築は保存される。その場合肺細血管は肥厚した共有隔壁に囲まれる。

#### 4. 特発性肺線維症における軽度病変の HRCT (図 10, 11)

特発性肺線維症の軽度病変が肺細血管に接することが今回の検討で明らかにされた。それを踏まえて HRCT をレビューした結果を以下に述べる。CT のスライス厚は 3 mm である。

- a. 基本的所見である網状影、線状影に HRCT で解像出来る肺の既存血管が連続する。
- b. 軽度病変は淡いすりガラス状影、短線状影を示し、それらに肺血管が連続する像は見られるが解像性は十分とは言えない。

#### 5. サルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、肺がんの HRCT

対照疾患の HRCT 所見は以下のようなものである。

- ①サルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、癌性リンパ管症では既存肺血管の肥厚に連続してさらに末梢血管の顕現化が見られる。
- ②肺腺がんのすりガラス状影内に細血管によると推定される分岐状－網状影が重なって見える。

#### 考案・結論

本研究を施行した背景は最近の CT スキャナーの技術的進歩により、びまん性肺疾患の HRCT 診断がさらに変革を加えられると予想したからである。最新鋭の CT スキャナーは多層検出器を搭載するため深さ方向の分解能が特に改善する。この特徴は空気に包まれる肺末梢血管を精度良く描出する目的に最大限発揮されると期待される。従来の HRCT では径 0.2 - 0.3 mm の肺血管の存在が分る程度である。それもスキャン方向と血管の走行との兼ね合いで描出限界は一定しない。薄層スライス化と等方向の分解能が実現すれば、さらに細い肺血管が安定して描出されると期待される。

今回肺実質の正常解剖について検討したのは、径 0.2 mm 以下の肺細血管の分布を確認するためである。肺細血管は肺胞管の間を走行し、肺胞隔壁

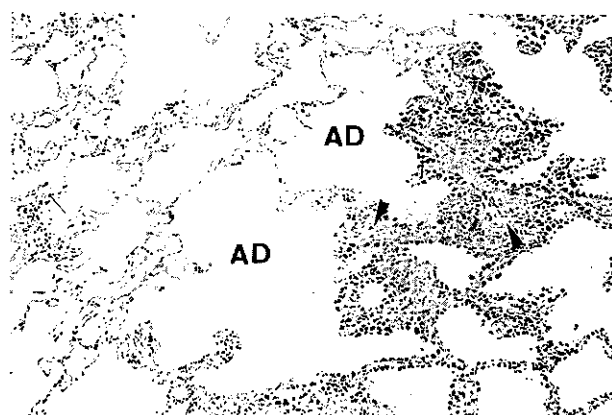


図 9 高分化型腺がんの組織像  
腫瘍の端を示す。肺胞管\* (AD) が見られる。病変側で肺胞隔壁の肥厚が見られるが病変から遠い側の肺胞隔壁は正常である。細血管(矢頭)が肥厚した肺胞隔壁に囲まれる。



図 10 特発性肺線維症の HRCT (2 例)  
どちらの症例にも下葉胸膜側肺野に網状影を認め、組織学的に顕微鏡的蜂巢肺の存在が証明されている。軽度病変が斑状に分布しているのが見られる(矢頭)。しかしこれらの HRCT の解像力は細血管と病変の関係を分析する目的には不十分である。

である共有隔壁と固有隔壁のそれぞれに収納される肺胞毛細血管に連絡する。今回共有隔壁の存在を敢えて強調したのは以下の理由による。

- ①背中合わせの肺胞管が 1 層の肺胞隔壁を共有することを通常の組織像の観察で意識することが少ない。
- ②肺細血管は共有隔壁側に分布する事を再認識する。共有隔壁も肺胞隔壁であることは成書に図示してあり<sup>1)</sup>、衆知の事実であるが、画像診断の立場としては肺細血管が共有隔壁側に偏在するという認識は重要と考えられる<sup>2)</sup>。何故なら肺血管は HRCT 上最も高吸収体であるため描出し易く、しかも細血管の存在する場の特殊性から間質性疾患の早期を血管影異常として診断できる可能性があるから

である。

肺実質は空気と肺胞隔壁+細血管からなる軟部組織で構成される。標本にて計測された空気と軟部組織の容積比は9:1である<sup>1)</sup>。これは密度=0.1 g/mlに相当し、CT値に換算すると-900 H.U.であり、HRCTの正常肺野の値にほぼ一致する。現在のHRCTにて正常肺野は均等な低吸収域として見えるのみであるが、細血管の描出能力が向上すれば現在より画像上不均一性が増すと予想される。

肺胞管の直径は固有管腔と肺胞腔を合わせたもので0.5から1.0 mmの間である。一方肺胞管の長さは1 mm以内である<sup>1)</sup>。この事は肺実質の薄層CTにとって重要であり、それを以下に要約する。

- ① CTのスライス厚=1-0.5 mmでは、厚み方向に数層もの肺胞管は含まれない。
- ② 肺胞管の重なりが最小に抑えられ、細血管が描出されれば、共有隔壁の位置を細血管を有しない固有隔壁と気腔から分離推定できる可能性がある。
- ③ 肺細血管の所見から共有隔壁に発生する病変を早期に診断出来る可能性がある。

特発性肺線維症 (IPF/UIP) の HRCT 所見で現在最も信頼が置けるのは蜂巢肺である<sup>2,3)</sup>。しかし蜂巢肺は言わば終末像であり、本症の早期像は未だ明らかでない。特発性肺線維症の病理像で重視されるのが2次小葉内における新旧病変の斑状分布である。これは病変部と正常部が互いに境される事を意味し、これをHRCT診断の立場で解釈すると病変部は正常肺を背景にコントラストが付加され易く、両者がくり返して分布するという事になる。今回の生検組織標本の検討で、特発性肺線維症の早期(軽度)病変は、肺胞管に注目すると肺細血管の分布する共有隔壁側で強いことが分った。即ち肺細血管に近接する領域を中心に線状の高吸収病変が存在し、それが固有隔壁にも及ぶ。以上の病変はHRCTにて正常の肺血管に連続する線状、網状影に相当すると予想され、これらの異常影の形成に細血管の関与が考えられる。今回検討したHRCTは蜂巢肺を診断するには十分の解像力を有するが、軽度病変は解像力不足からすりガラス状影として表現される傾向が強い。このすりガラス状影内に細血管を加味した異常影を分離するためには更に高解像度のHRCTを必要とするだろう。

サルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、癌性リンパ管症の軽度病変は、特発性肺線維症に比べて明らかに肺血管中心性である。特発性肺線維症の軽度病変は共有隔壁を中心に形成され、結果として細血管に病変が接する事となる。両者の違いは太い血管影については現状のHRCTでも明瞭である。即ちサルコイドーシス、リンパ増殖性疾患、癌性リンパ管症では血管影は肺の中層域から外側域にかけてびまん性に肥厚する。しかし特発性肺線維症では肺野病変の無い領域の血管影は原則として正常である。細血管周囲性病変が特発性肺線維症の軽度病変とHRCTでどう区別されるか今後の課題である。

高分化型腺がんに見られるがんの肺胞壁置換型進展像は今回の研究にとって重要である。その理由は肺胞隔壁肥厚がもたらす、すりガラス状影の優れたモデルだからである。このすりガラス状影は肺胞管の構築が残る腫瘍境界部でも均一でない。不均一さをもたらす要因は既存の気管支以外に肺胞腔、肺胞管腔のつぶれ、共有隔壁肥厚による細血管影肥厚などの重なりによると推定される。

## 謝 辞

本研究では前回に引き続き、京都大学在任中、京都大学呼吸器内科と共同研究を遂行した際のデータを利用した。長井苑子、北市正則、泉孝英の諸先生に深甚の謝意を表する。

## 参考文献

- 1) Weibel, ER. Morphometry of the Human Lung. Academic Press, New York, 1963
- 2) 伊藤春海. HRCTによる特発性肺線維症 (IPF/UIP)の診断と鑑別. 最新医学, 56(11):2312-2520, 2000
- 3) 伊藤春海. 特発性間質性肺炎のHRCT診断—IPF (UIP)を中心に—. 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研究班(主任研究者, 工藤翔二). 平成12年研究報告書: 100-107, 2001

# 特発性肺線維症の症例対照研究結果

三宅 吉博<sup>1</sup> 佐々木 敏<sup>2</sup> 横山 徹爾<sup>3</sup> 千田 金吾<sup>4\*</sup>  
吾妻安良太<sup>5</sup> 須田 隆文<sup>4</sup> 工藤 翔二<sup>5\*\*</sup> 阪本 尚正<sup>6</sup>  
岡本 和士<sup>7</sup> 小橋 元<sup>8</sup> 鷺尾 昌一<sup>9</sup> 稲葉 裕<sup>10</sup>  
田中 平三<sup>11</sup>

Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis) は原因不明であり、予後不良の疾患である。病因に対する疫学研究は世界的にも少なく、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、症例対照研究を実施した。全国の 22 医療機関およびそれらの 32 関連医療機関において、発症後 2 年以内の 50 歳から 74 歳までの特発性肺線維症患者を症例群、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及び外来風邪患者を対照群とした。調査期間は平成 13 年 6 月 1 日から同年 11 月末日までとした。性、年齢補正後、粉塵化学物質曝露と脂質、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸および肉類摂取が、有意にリスク上昇と関連した。果物類摂取は有意にリスク低下と関連した。n-3 系多価不飽和脂肪酸は関連を認めなかった。疫学班と臨床班の共同によるひとつのリサーチ・モデルを確立した。

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

Miyake Yoshihiro<sup>1</sup>, Sasaki Satoshi<sup>2</sup>, Yokoyama Tetsuji<sup>3</sup>, Chida Kingo<sup>4</sup>  
Azuma Arata<sup>5</sup>, Suda Takafumi<sup>4</sup>, Kudoh Shoji<sup>5</sup>, Sakamoto Naomasa<sup>6</sup>  
Okamoto Kazushi<sup>7</sup>, Kobashi Gen<sup>8</sup>, Washio Masakazu<sup>9</sup>, Inaba Yutaka<sup>10</sup>  
Tanaka Heizo<sup>11</sup>

Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group

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 Preventive Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine
9. Kitakyushutsuyazaki Hospital
10. Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine
11. National Institute of Health and Nutrition

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 conducted a multicenter case-control study of clinically diagnosed IPF in order to elucidate the risk and preventive factors. Eligible cases were patients aged 50-74 years who were diagnosed within 2 years at collaborating hospitals consisting of 22 core hospitals and the related hospitals. Controls were recruited by contacting the patients aged 50-74 years who were admitted to collaborating hospitals for acute bacterial pneumonia or were outpatients with the common cold. Physicians in the collaborating hospitals handed a set of questionnaires to the eligible patients during the 1st of June 2001 to the end of November 2001. After adjustment for sex and age, exposure to dust or chemical substances and fat, saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid, and meat intake were significantly associated with an increased risk of IPF. Fruit consumption was significantly related to a decreased risk of IPF. There was no apparent relationship between n-3 polyunsaturated fatty acid and IPF.

## 目 的

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF/UIP)は原因不明であり、発症後の平均生存期間が約5年で、副腎皮質ステロイドの奏功率の低い予後不良の疾患である。特発性肺線維症の病因に対する疫学研究は世界的にも少なく、本邦では1994年に岩井らが報告したのみである<sup>1)</sup>。岩井らの患者対照研究では、魚の摂取が有意に予防的であり、職業上の金属の暴露は有意にリスクを上げた。タバコと農業は健常人の対照群を用いた結果では有意にリスクを上げた。一方、いくつかの英米の報告では、特発性肺線維症の病因に対する一貫した結論は未だ得られていない<sup>2)</sup>。

特に食事要因については本邦から魚摂取が予防的であるという報告があるのみである<sup>1)</sup>。他疾患ではあるが、慢性閉塞性肺疾患に関するいくつかの報告<sup>10,11)</sup>で魚摂取および魚類由来n-3系多価不飽和脂肪酸が負の関連を示すという報告があることから、欧米に比べて日本人で摂取量が多い栄養素であり、近年摂取量の減少が懸念されている魚類由来n-3系多価不飽和脂肪酸について、特発性肺線維症との関連を検証することは意義深いと考える。

臨床的な印象から、糖尿病やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の既往や家族歴およびストレスが特発性肺線維症の発症と関連している可能性があり、これらの関連を明らかにする意義も大

1. 近畿大学医学部・公衆衛生学
2. 国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部
3. 東京医科歯科大学難治疾患研究所・社会医学研究部門疫学
4. 浜松医科大学・第二内科
5. 日本医科大学・内科学第四講座
4. 浜松医科大学・第二内科
5. 日本医科大学・第四内科
6. 兵庫医科大学・衛生学
7. 愛知県立看護大学・公衆衛生学
8. 北海道大学大学院医学研究科・予防医学講座・老人保健
9. 北九州津屋崎病院
10. 順天堂大学医学部・衛生学
11. 国立健康・栄養研究所

\* びまん性肺疾患研究班 分担研究者

\*\* / 主任研究者

さい。

従来より議論のある喫煙、金属や木などの粉塵、湿度などの屋内環境と特発性肺線維症との関連について、改めて証拠を示すことも同時に重要である。

本研究を実施することにより、特発性肺線維症の予防因子と危険因子について、予防医学上、重要な知見が得られるものと期待される。

## 研究方法

### 研究デザイン

症例対照研究。

### 対象者

発症後2年以内の50歳から74歳までの特発性肺線維症患者 (厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による第4次改訂診断基準による)を症例群、50歳から74歳までの問題となる呼吸器疾患のない急性細菌性肺炎の入院患者および外来風邪患者 (8月1日より追加)を対照群とした。11月27日現在、症例群は115名、対照群は85名である。患者群と対照群のあいだで個別のマッチングは行わなかった。

### 調査対象医療機関

中核となる医療機関のうち協力の得られた22医療機関およびそれらの32関連医療機関とする。

### 調査項目

食事調査については半定量食事摂取頻度調査票 (妥当性の検証されている自記式食事歴法質問票)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等については本研究用に開発した質問票および妥当性の検証されたストレス・パーソナリティ調査票を用いた。調査はすべて対象者本人および (または) 家族からの自己申告とした。

### 調査スケジュール

調査期間を当初、平成13年6月1日から同年9月末日までとした。しかし、対照群のリクルート状況が芳しくなかったため、11月末日まで調査期間を延長した。主治医はその期間に症例群、対照群の患者に調査の協力を依頼し、協力の得られた患者に調査票を手渡した。同時に、主治医は協力者の氏名、連絡先を事務局に知らせた。調査票は

患者本人または家族の者が記入し、事務局に返送した。事務局担当者は内容を吟味し、予め決められた基準にしたがって、記入ミスや記入誤りを電話で問い合わせた。郵送により食事の個人結果を対象者に返却した。その結果に対する患者からの問い合わせにも事務局が対応した。

#### 結果・報告

解析はロジスティック分析を用い、各要因の性、年齢補正オッズ比を求めた。本報告では予備解析対象者として症例群 102 名、対照群 57 名を用いた (表 1)。表 2 に IPF と生活習慣、生活環境をまとめた。粉塵化学物質曝露は有意にリスク上昇と関連した。ただし、個別の曝露ではいずれも明らかな関連はなかった。喫煙歴は有意な関連を認めなかった。なお、症例群の現在喫煙者は少なく、解釈には注意が必要である。既往歴で有意な関連を示すものはなかった。慢性関節リュウマチと糖尿病の家族歴は予防的であった。かび (屋内湿度) とペット所有はいずれも関連がなかった。表 3 に IPF と食事要因との関連を示す。脂質、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、肉類摂取は有意にリスク上昇と関連した。炭水化物とビタミン C 摂取は予防的傾向があった。果物類摂取は有意にリスク低下と関連した。n-3 系多価不飽和脂肪酸は関連を認めなかった。表 4 に IPF とストレス・パーソナリティーとの関連を示す。いずれのストレス・パーソナリティーとも、IPF との有意な関連を認めなかった。最終結果は、国際学術雑誌に投稿する。その際、著者は解析、論文執筆を担当した各研究者個人および Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group とし、全ての協力医療機関の施設名、医師名を Study Group の一員として、論文の Appendix に列挙する。

#### リサーチ・モデルの確立

疫学班と臨床班の共同によるひとつのリサーチ・モデルを確立できた。今後、このモデルが他の特定疾患の症例対照研究に適応可能であると確信する。

表 1 IPF 症例・対照収集状況 (2001.11.27)

性・年齢	登録数		回収・入力済		予備解析対象	
	症例	対照	症例	対照	症例	対照
<b>男性</b>						
20-29	0	2	0	0	-	-
30-39	0	1	0	0	-	-
40-49	3	4	3	2	3	2
50-59	16	23	15	15	15	15
60-69	55	25	51	21	51	21
70-79	30	15	24	14	24	14
80-89	1	1	1	0	-	-
計	105	71	94	52	93	52
<b>女性</b>						
20-29	0	5	0	5	-	-
30-39	0	4	0	4	-	-
40-49	0	0	0	0	-	-
50-59	1	2	1	2	1	2
60-69	4	1	4	1	4	1
70-79	4	2	4	2	4	2
80-89	1	0	1	0	-	-
計	10	14	10	14	9	5
<b>男女計</b>	<b>115</b>	<b>85*</b>	<b>104</b>	<b>66</b>	<b>102</b>	<b>57</b>
*うち、かぜ症候群7名		男性の割合		91%	91%	
		年齢中央値		66	63	
		四分偏差		61-70	53-70	
		範囲		41-79	40-77	

#### 参考文献

- 1) Iwai K, Mori T, Yamada N, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-675.
- 2) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, *et al.* Cigarette 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.

表2 IPF と生活習慣・生活環境との関連

	対照%	症例%	症例人数	オッズ比 ( 95% C.I. )	P
初級化学物質曝露					
なし	82.2%	57.6%	57	1	
あり	17.8%	42.4%	42	2.94 ( 1.31 - 5.60 )	0.009
金属5年以上					
なし	97.5%	89.2%	91	1	
あり	2.4%	10.8%	11	5.16 ( 0.64 - 41.6 )	0.123
木材5年以上					
なし	100.0%	95.1%	97	1	
あり	0.0%	4.9%	5	NC ( - - )	0.151
石炭5年以上					
なし	100.0%	99.0%	101	1	
あり	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	1.000
石砂5年以上					
なし	95.7%	92.2%	94	1	
あり	4.3%	7.8%	8	1.30 ( 0.33 - 5.15 )	0.714
アスベスト5年以上					
なし	100.0%	99.0%	101	1	
あり	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	1.000
有機溶媒5年以上					
なし	100.0%	97.1%	99	1	
あり	0.0%	2.9%	3	0.00 ( - - )	0.553
かび5年以上					
なし	100.0%	100.0%	102	1	
あり	0.0%	0.0%	0	NC ( - - )	-
農薬5年以上					
なし	96.6%	95.1%	97	1	
あり	3.4%	4.9%	5	1.54 ( 0.28 - 8.59 )	0.621
シリカ5年以上					
なし	100.0%	99.0%	101	1	
あり	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	1.000
シリコン5年以上					
なし	100.0%	99.0%	101	1	
あり	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	1.000
塩化水銀5年以上					
なし	100.0%	99.0%	101	1	
あり	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	1.000
毛髪染料5年以上					
なし	100.0%	98.0%	100	1	
あり	0.0%	2.0%	2	NC ( - - )	0.537
チョコレート5年以上					
なし	100.0%	96.1%	98	1	
あり	0.0%	3.9%	4	NC ( - - )	0.298
その他5年以上					
なし	93.0%	91.2%	93	1	
あり	7.0%	8.8%	9	1.08 ( 0.30 - 3.83 )	0.907
喫煙歴					
ない	20.1%	16.0%	16	1	
以前吸っていた	64.0%	80.0%	80	1.76 ( 0.84 - 4.87 )	0.274
現在吸っている	15.8%	4.0%	4	0.40 ( 0.08 - 1.95 )	0.256
以前or現在	20.1%	16.0%	80	1	
以前or現在	79.9%	84.0%	4	1.53 ( 0.56 - 4.20 )	0.411
Pack年<35	56.1%	46.5%	46	1	
Pack年>=35	43.9%	53.5%	53	1.32 ( 0.63 - 2.74 )	0.465
喫煙歴(男のみ)					
ない	14.4%	9.9%	9	1	
以前吸っていた	68.2%	85.7%	78	1.82 ( 0.62 - 5.40 )	0.279
現在吸っている	17.4%	4.4%	4	0.41 ( 0.08 - 2.07 )	0.280
以前or現在	14.4%	9.9%	9	1	
以前or現在	85.6%	90.1%	82	1.55 ( 0.52 - 4.57 )	0.431
Pack年<35	51.7%	41.1%	37	1	
Pack年>=35	48.3%	58.9%	53	1.32 ( 0.63 - 2.74 )	0.465
同居人の喫煙					
ない	39.4%	36.5%	37	1	
ある	60.6%	63.5%	53	1.08 ( 0.51 - 2.30 )	0.834
既往: 高血圧	23.3%	25.5%	26	1.05 ( 0.46 - 2.39 )	0.908
既往: 胃十二指腸潰瘍	19.9%	13.7%	14	0.53 ( 0.21 - 1.33 )	0.178
既往: 高脂血症	5.0%	9.8%	10	2.13 ( 0.51 - 8.87 )	0.300
既往: 脳卒中	1.7%	1.0%	1	0.42 ( 0.03 - 6.88 )	0.537
既往: 心筋梗塞	4.8%	4.9%	5	1.05 ( 0.20 - 5.69 )	0.951
既往: 狭心症	2.4%	5.9%	6	2.63 ( 0.31 - 22.2 )	0.375
既往: そううつ病	0.0%	0.0%	0	( - - )	
既往: 慢性腎炎	1.7%	2.0%	2	1.55 ( 0.14 - 17.8 )	0.724
既往: アトピー性皮膚炎	1.7%	2.0%	2	0.41 ( 0.02 - 7.03 )	0.542
既往: 気管支喘息	8.7%	3.9%	4	0.37 ( 0.10 - 1.44 )	0.153
既往: アレルギー性鼻炎	7.2%	11.8%	12	2.60 ( 0.66 - 10.2 )	0.172
既往: 結核	17.2%	5.9%	6	0.35 ( 0.11 - 1.12 )	0.076
既往: 糖尿病					
指摘なし	80.6%	79.8%	79	1	
指摘あり	19.4%	20.2%	20	0.71 ( 0.30 - 1.70 )	0.438
指摘なし	80.7%	80.6%	79	1	
治療必要なし	3.9%	6.1%	6	0.77 ( 0.17 - 3.52 )	0.737
治療放置	1.7%	0.0%	0	0.00 ( - - )	0.994
治療中等・滞勤	7.0%	11.2%	11	1.03 ( 0.30 - 3.57 )	0.959
治療薬物	6.8%	2.0%	2	0.26 ( 0.04 - 1.64 )	0.152
既往: ウイルス性肝炎					
ない	91.9%	92.0%	92	1	
ある	8.1%	8.0%	8	0.86 ( 0.23 - 3.24 )	0.827
ない	91.9%	92.0%	92	1	
B型	0.0%	1.0%	1	NC ( - - )	
C型	8.1%	7.0%	7	0.74 ( 0.19 - 2.88 )	0.659
両方	0.0%	0.0%	0	( - - )	
家族歴: IPF	4.1%	7.8%	8	2.09 ( 0.42 - 10.4 )	0.369
家族歴: RA	12.9%	1.0%	1	0.06 ( 0.01 - 0.54 )	0.012
家族歴: SLE	0.0%	0.0%	0	( - - )	
家族歴: PM	0.0%	0.0%	0	( - - )	
家族歴: PSS	0.0%	0.0%	0	( - - )	
家族歴: シェーグレンSx	0.0%	0.0%	0	( - - )	
家族歴: DM	28.1%	13.7%	14	0.31 ( 0.12 - 0.75 )	0.010
かび: 下記のいずれか	51.7%	54.9%	56	1.17 ( 0.58 - 2.38 )	0.657
かび: 居間	11.4%	6.6%	5	0.50 ( 0.12 - 2.05 )	0.335
かび: 風呂	52.3%	55.4%	51	1.16 ( 0.54 - 2.47 )	0.709
かび: 台所	17.9%	15.6%	12	0.78 ( 0.27 - 2.24 )	0.638
かび: 押入	19.3%	20.7%	17	0.98 ( 0.37 - 2.56 )	0.964
ペット: 小鳥	25.5%	21.6%	22	0.76 ( 0.33 - 1.71 )	0.500
ペット: 猫	16.8%	18.6%	19	0.81 ( 0.32 - 2.02 )	0.645
ペット: 犬	42.3%	51.0%	52	1.19 ( 0.60 - 2.37 )	0.611
ペット: 魚	30.5%	20.6%	21	0.66 ( 0.30 - 1.47 )	0.308
ペット: その他	7.4%	5.9%	6	0.75 ( 0.18 - 3.16 )	0.693
ペット屋内: 小鳥	10.6%	12.8%	13	1.34 ( 0.44 - 4.07 )	0.605
ペット屋内: 猫	12.8%	13.7%	14	0.78 ( 0.27 - 2.14 )	0.600
ペット屋内: 犬	7.7%	12.8%	13	1.17 ( 0.35 - 3.92 )	0.795
ペット屋内: 魚	18.6%	17.7%	18	1.02 ( 0.41 - 2.57 )	0.960
ペット屋内: その他	5.3%	3.9%	4	0.71 ( 0.12 - 4.11 )	0.706

対照の%は、置換法で症例の性年齢構成に調整。NC: Not Calculable (P値は置換法)

表 3 IPF と食事要因との関連

	四分位	区切り値	対照%	症例%	症例人数	オッズ比 ( 95% C.I. )	トレンドP		四分位	区切り値	対照%	症例%	症例人数	オッズ比 ( 95% C.I. )	トレンドP	
蛋白質(g)	Q1	-	21.9%	24.5%	25	1		0.179	水アミノ酸(g)	Q1	-	16.2%	27.5%	28	1	
	Q2	57.45	30.0%	21.6%	22	0.64 ( 0.23 - 1.73 )			Q2	1.67	24.7%	26.5%	27	0.77 ( 0.27 - 2.14 )		
	Q3	66.00	26.7%	26.5%	27	1.10 ( 0.38 - 3.17 )			Q3	2.19	26.8%	23.5%	24	0.62 ( 0.22 - 1.79 )		
	Q4	74.88	21.4%	27.5%	28	1.31 ( 0.48 - 3.56 )			Q4	2.83	32.4%	22.6%	23	0.41 ( 0.14 - 1.16 )		
脂質(g)	Q1	-	33.1%	19.6%	20	1		0.048	不アミノ酸(g)	Q1	-	18.9%	25.5%	26	1	
	Q2	38.85	30.5%	22.6%	23	1.03 ( 0.39 - 2.72 )			Q2	8.61	19.8%	27.5%	28	1.14 ( 0.41 - 3.22 )		
	Q3	48.39	18.8%	29.4%	30	2.57 ( 0.86 - 7.64 )			Q3	10.33	30.6%	23.5%	24	0.78 ( 0.27 - 2.30 )		
	Q4	58.67	17.5%	28.4%	29	3.01 ( 1.05 - 8.61 )			Q4	12.28	30.7%	23.5%	24	0.53 ( 0.18 - 1.53 )		
炭水化物(g)	Q1	-	18.8%	26.5%	27	1		0.044	総アミノ酸(g)	Q1	-	17.9%	26.5%	27	1	
	Q2	250.51	17.2%	30.4%	31	1.36 ( 0.46 - 3.98 )			Q2	13.96	18.6%	28.4%	29	1.24 ( 0.44 - 3.51 )		
	Q3	270.59	31.8%	21.6%	22	0.40 ( 0.14 - 1.14 )			Q3	13.49	35.2%	20.6%	21	0.43 ( 0.15 - 1.27 )		
	Q4	298.16	32.3%	21.6%	22	0.42 ( 0.15 - 1.20 )			Q4	16.75	28.4%	24.5%	25	0.56 ( 0.19 - 1.65 )		
カルシウム(mg)	Q1	-	22.8%	22.6%	23	1		0.285	糖(mg)	Q1	-	24.7%	22.6%	23	1	
	Q2	448.08	25.5%	25.5%	26	0.84 ( 0.31 - 2.31 )			Q2	859.91	25.7%	24.5%	25	0.98 ( 0.36 - 2.70 )		
	Q3	587.41	24.7%	25.5%	26	1.69 ( 0.61 - 4.70 )			Q3	1025.76	23.2%	26.5%	27	1.45 ( 0.52 - 4.07 )		
	Q4	722.92	27.1%	26.5%	27	1.03 ( 0.37 - 2.85 )			Q4	1165.39	26.4%	26.5%	27	1.28 ( 0.47 - 3.47 )		
鉄(mg)	Q1	-	24.7%	22.6%	23	1		0.273	ナインン(mg)	Q1	-	21.2%	26.5%	27	1	
	Q2	7.28	20.6%	27.5%	28	1.84 ( 0.59 - 4.54 )			Q2	12.22	28.8%	23.5%	24	0.55 ( 0.20 - 1.54 )		
	Q3	8.76	34.7%	22.6%	23	0.93 ( 0.35 - 2.51 )			Q3	14.48	25.3%	24.5%	25	0.72 ( 0.26 - 2.00 )		
	Q4	10.21	20.0%	27.5%	28	1.51 ( 0.53 - 4.29 )			Q4	17.28	24.8%	25.5%	26	0.61 ( 0.29 - 2.25 )		
ナトリウム(mg)	Q1	-	25.1%	23.5%	24	1		0.516	VD(U)	Q1	-	26.0%	22.6%	23	1	
	Q2	3320.64	24.2%	29.5%	26	1.23 ( 0.45 - 3.39 )			Q2	165.65	21.9%	27.5%	28	1.69 ( 0.60 - 4.74 )		
	Q3	3926.67	28.3%	24.5%	25	1.24 ( 0.43 - 3.56 )			Q3	239.78	29.6%	21.6%	22	0.84 ( 0.31 - 2.27 )		
	Q4	4848.62	22.4%	26.5%	27	1.39 ( 0.52 - 3.75 )			Q4	323.09	22.3%	28.4%	29	1.70 ( 0.61 - 4.74 )		
ビタミンA(IU)	Q1	-	23.6%	23.5%	24	1		0.331	Mg(mg)	Q1	-	20.9%	25.5%	26	1	
	Q2	1882.55	24.7%	25.5%	26	1.25 ( 0.45 - 3.49 )			Q2	201.99	20.2%	27.5%	28	1.06 ( 0.37 - 3.09 )		
	Q3	2761.73	32.6%	22.6%	23	0.92 ( 0.34 - 2.53 )			Q3	234.17	33.0%	21.6%	22	0.52 ( 0.18 - 1.54 )		
	Q4	3686.19	19.1%	28.4%	29	1.55 ( 0.55 - 4.39 )			Q4	272.78	26.0%	25.5%	26	0.74 ( 0.26 - 2.09 )		
ビタミンB1(mg)	Q1	-	23.6%	23.5%	24	1		0.346	Zn(micro g)	Q1	-	23.7%	23.5%	24	1	
	Q2	0.77	24.2%	26.5%	27	1.18 ( 0.43 - 3.24 )			Q2	7297.88	28.1%	24.5%	25	0.91 ( 0.33 - 2.50 )		
	Q3	0.94	29.4%	23.5%	24	0.76 ( 0.28 - 2.04 )			Q3	8511.70	24.0%	26.5%	27	1.55 ( 0.52 - 4.64 )		
	Q4	1.12	22.8%	26.5%	27	1.36 ( 0.48 - 3.83 )			Q4	9328.51	24.2%	25.5%	26	1.33 ( 0.45 - 3.89 )		
ビタミンB2(mg)	Q1	-	26.8%	20.6%	21	1		0.110	Cu(micro g)	Q1	-	20.0%	25.5%	26	1	
	Q2	1.21	29.0%	25.5%	26	1.19 ( 0.44 - 3.19 )			Q2	1172.04	25.7%	26.5%	27	1.20 ( 0.43 - 3.34 )		
	Q3	1.43	16.0%	30.4%	31	3.15 ( 1.04 - 9.59 )			Q3	1384.02	29.3%	21.8%	22	0.84 ( 0.30 - 2.35 )		
	Q4	1.69	28.2%	23.5%	24	1.29 ( 0.46 - 3.58 )			Q4	1587.86	25.0%	26.5%	27	1.02 ( 0.36 - 2.91 )		
ビタミンC(mg)	Q1	-	16.5%	26.5%	27	1		0.491	穀類(g)	Q1	-	21.9%	25.5%	26	1	
	Q2	92.22	24.5%	27.5%	28	0.78 ( 0.27 - 2.25 )			Q2	434.66	16.7%	29.4%	30	1.93 ( 0.65 - 5.74 )		
	Q3	131.49	30.3%	23.5%	24	0.95 ( 0.18 - 1.65 )			Q3	505.33	26.8%	25.5%	26	0.81 ( 0.28 - 2.34 )		
	Q4	181.43	28.6%	22.6%	23	0.45 ( 0.16 - 1.30 )			Q4	585.84	34.6%	19.6%	20	0.48 ( 0.18 - 1.30 )		
Nitrogen(g)	Q1	-	21.9%	24.5%	25	1		0.193	雑実類(g)	Q1	-	24.6%	25.5%	26	1	
	Q2	9.54	30.6%	21.6%	22	0.61 ( 0.22 - 1.66 )			Q2	-0.07	22.4%	25.5%	26	0.95 ( 0.33 - 2.74 )		
	Q3	10.91	26.1%	26.5%	27	1.16 ( 0.40 - 3.40 )			Q3	2.05	24.4%	23.5%	24	0.88 ( 0.27 - 2.88 )		
	Q4	12.36	21.4%	27.5%	28	1.28 ( 0.47 - 3.49 )			Q4	4.15	28.6%	25.5%	26	0.88 ( 0.27 - 2.81 )		
Alcohol(g)	Q1	-	20.9%	26.5%	27	1		0.824	いも類(g)	Q1	-	26.1%	22.6%	23	1	
	Q2	4.95	31.7%	23.5%	24	0.51 ( 0.17 - 1.52 )			Q2	14.12	19.3%	29.4%	30	2.36 ( 0.78 - 7.18 )		
	Q3	13.18	30.3%	22.6%	23	0.45 ( 0.15 - 1.28 )			Q3	20.18	27.7%	22.6%	23	1.22 ( 0.44 - 3.37 )		
	Q4	28.03	17.2%	27.5%	28	0.91 ( 0.31 - 2.66 )			Q4	38.87	26.9%	25.5%	26	1.12 ( 0.40 - 3.12 )		
Fatty acid (g)	Q1	-	33.1%	19.6%	20	1		0.052	砂糖類(g)	Q1	-	22.8%	24.5%	25	1	
	Q2	33.84	30.5%	22.6%	23	1.03 ( 0.39 - 2.75 )			Q2	4.36	28.0%	23.5%	24	0.88 ( 0.32 - 2.41 )		
	Q3	42.27	18.8%	29.4%	30	2.58 ( 0.86 - 7.69 )			Q3	5.88	18.4%	28.4%	29	1.33 ( 0.43 - 4.13 )		
	Q4	51.97	17.5%	28.4%	29	3.04 ( 1.06 - 8.73 )			Q4	13.66	30.8%	23.5%	24	0.66 ( 0.24 - 1.79 )		
SFA(g)	Q1	-	31.0%	20.6%	21	1		0.013	菓子類(g)	Q1	-	26.7%	22.6%	23	1	
	Q2	10.97	28.6%	23.5%	24	1.05 ( 0.40 - 2.78 )			Q2	11.00	27.0%	25.5%	26	1.32 ( 0.48 - 3.62 )		
	Q3	13.44	28.9%	23.5%	24	1.20 ( 0.46 - 3.16 )			Q3	24.37	21.9%	25.5%	26	1.48 ( 0.53 - 4.17 )		
	Q4	17.10	11.5%	32.4%	33	5.24 ( 1.58 - 17.4 )			Q4	42.93	24.5%	26.5%	27	1.45 ( 0.55 - 3.86 )		
MUFA(g)	Q1	-	34.8%	18.6%	19	1		0.080	油脂類動物性(g)	Q1	-	27.5%	22.6%	23	1	
	Q2	12.40	25.4%	25.5%	26	1.44 ( 0.53 - 3.89 )			Q2	-0.01	15.1%	28.4%	29	1.55 ( 0.52 - 4.61 )		
	Q3	15.82	22.3%	27.5%	28	2.06 ( 0.71 - 6.02 )			Q3	0.38	33.3%	22.6%	23	0.71 ( 0.23 - 2.15 )		
	Q4	19.71	17.5%	28.4%	29	3.58 ( 1.22 - 10.5 )			Q4	0.76	24.1%	26.5%	27	1.04 ( 0.38 - 2.87 )		
PUFA(g)	Q1	-	27.6%	23.5%	24	1		0.214	油脂類植物性(g)	Q1	-	30.2%	22.6%	23	1	
	Q2	10.12	31.1%	21.6%	22	0.62 ( 0.22 - 1.70 )			Q2	-5.98	30.1%	23.5%	24	0.95 ( 0.35 - 2.60 )		
	Q3	12.22	19.8%	28.4%	29	1.70 ( 0.60 - 4.98 )			Q3	12.27	16.0%	28.4%	29	2.66 ( 0.87 - 8.10 )		
	Q4	15.37	21.6%	26.5%	27	1.76 ( 0.62 - 4.98 )			Q4	13.93	23.7%	25.5%	26	1.69 ( 0.63 - 4.57 )		
n-3(g)	Q1	-	26.3%	22.6%	23	1		0.586	豆類(g)	Q1	-	27.2%	23.5%	24	1	
	Q2	1.91	22.7%	27.5%	28	1.07 ( 0.38 - 3.01 )			Q2	40.61	28.2%	24.5%	25	1.09 ( 0.40 - 2.96 )		
	Q3	2.57	25.1%	24.5%	25	1.15 ( 0.42 - 3.16 )			Q3	62.35	26.4%	23.5%	24	0.83 ( 0.31 - 2.26 )		
	Q4	3.27	25.9%	25.5%	26	1.26 ( 0.47 - 3.35 )			Q4	82.20	20.2%	28.4%	29	1.64 ( 0.57 - 4.73 )		
n-6(g)	Q1	-	30.0%	22.6%	23	1		0.153	果実類(g)	Q1	-	9.6%	32.4%	33	1	
	Q2	7.84	34.0%	20.6%	21	0.44 ( 0.16 - 1.25 )			Q2	71.81	27.9%	22.6%	23	0.23 ( 0.07 - 0.73 )		
	Q3	9.64	12.5%	31.4%	32	3.10 ( 0.98 - 9.75 )			Q3	148.03	34.7%	20.6%	21	0.19 ( 0.06 - 0.61 )		
	Q4	12.07	23.5%	25.5%	26	1.57 ( 0.56 - 4.35 )			Q4	237.48	27.8%	24.5%	25	0.24 ( 0.07 - 0.78 )		
n-6/n-3比	Q1	-	34.7%	20.6%	21	1		0.340	緑黄色野菜(g)	Q1	-	27.0%	21.6%	22	1	
	Q2	3.18	19.8%	26.5%	27	1.94 ( 0.74 - 5.12 )			Q2	48.07	14.4%	31.4%	32	3.10 ( 1.06 - 9.10 )		
	Q3	3.88	15.5%	29.4%	30	3.02 ( 1.08 - 8.47 )			Q3	78.37	30.8%	21.6%	22	1.22 ( 0.46 - 3.23 )		
	Q4	4.80	30.0%	23.5%	24	1.54 ( 0.60 - 3.96 )			Q4	119.53	27.8%	25.5%	26	1.18 ( 0.44 - 3.16 )		
P/S比	Q1	-	19.5%	27.5%	28	1		0.032	その他の野菜(g)	Q1	-	16.8%	27.5%	28	1	
	Q2	0.75	23.5%	28.4%	29	0.69 ( 0.23 - 2.07 )			Q2	107.04	31.9%	23.5%	24	0.51 ( 0.19 - 1.38 )		
	Q3	0.94	25.1%	23.5%	24	0.61 ( 0.21 - 1.72 )			Q3	155.47	28.2%	23.5%	24	0.52 ( 0.18 - 1.47 )		
	Q4	1.16	32.0%	20.6%	21	0.35 ( 0.12 - 1.01										



2001年度びまん性肺炎患調査研究

	四分位	区切り値	対照%	症例%	症例人数	オッズ比 ( 95% C.I. )	TレンドP
その他の飲料(g)	Q1	-	24.6%	24.5%	25	1	
	Q2	502.47	32.6%	23.5%	24	0.81 ( 0.31 - 2.12 )	
	Q3	743.28	28.7%	23.5%	24	0.89 ( 0.34 - 2.36 )	
	Q4	1158.31	14.1%	28.4%	29	2.04 ( 0.72 - 5.84 )	0.142
魚介類(g)	Q1	-	28.6%	22.6%	23	1	
	Q2	48.57	19.7%	26.5%	27	1.73 ( 0.62 - 4.77 )	
	Q3	75.26	25.8%	25.5%	26	1.58 ( 0.56 - 4.51 )	
	Q4	104.02	25.9%	25.5%	26	1.23 ( 0.46 - 3.28 )	0.987
肉類(g)	Q1	-	35.4%	19.6%	20	1	
	Q2	25.10	21.0%	28.4%	29	2.25 ( 0.85 - 6.01 )	
	Q3	37.49	28.0%	21.6%	22	1.50 ( 0.58 - 3.91 )	
	Q4	53.55	15.6%	30.4%	31	4.38 ( 1.44 - 13.3 )	0.011
卵類(g)	Q1	-	27.7%	21.6%	22	1	
	Q2	9.71	29.5%	23.5%	24	0.83 ( 0.30 - 2.27 )	
	Q3	19.37	26.2%	24.5%	25	1.20 ( 0.43 - 3.30 )	
	Q4	36.45	16.7%	30.4%	31	2.45 ( 0.83 - 7.20 )	0.101
乳類(g)	Q1	-	26.4%	22.6%	23	1	
	Q2	48.69	27.2%	24.5%	25	0.92 ( 0.34 - 2.47 )	
	Q3	100.98	24.2%	25.5%	26	1.51 ( 0.54 - 4.17 )	
	Q4	195.80	22.3%	27.5%	28	1.54 ( 0.56 - 4.19 )	0.389
その他の食品(g)	Q1	-	22.4%	26.5%	27	1	
	Q2	116.82	27.2%	25.5%	26	1.05 ( 0.37 - 3.04 )	
	Q3	209.80	23.3%	25.5%	26	1.03 ( 0.36 - 2.93 )	
	Q4	312.35	27.1%	22.6%	23	0.71 ( 0.27 - 1.90 )	0.384
分類不能食品(g)	Q1	-	27.0%	24.5%	25	1	
	Q2	-0.05	24.5%	24.5%	25	1.06 ( 0.35 - 3.20 )	
	Q3	0.00	25.8%	24.5%	25	1.37 ( 0.38 - 4.90 )	
	Q4	0.03	22.6%	26.5%	27	1.50 ( 0.27 - 8.33 )	0.936
水(g)	Q1	-	26.6%	21.6%	22	1	
	Q2	34.44	26.1%	27.5%	26	1.81 ( 0.60 - 5.40 )	
	Q3	182.11	21.1%	26.5%	27	1.51 ( 0.52 - 4.34 )	
	Q4	403.05	26.3%	24.5%	25	1.47 ( 0.52 - 4.19 )	0.351
穀類(kcal)	Q1	-	22.8%	25.5%	26	1	
	Q2	687.83	16.1%	30.4%	31	2.78 ( 0.87 - 8.88 )	
	Q3	789.64	21.7%	26.5%	27	0.88 ( 0.30 - 2.60 )	
	Q4	875.26	39.4%	17.7%	18	0.41 ( 0.15 - 1.15 )	0.266
雑穀類(kcal)	Q1	-	24.6%	25.5%	26	1	
	Q2	-0.51	22.4%	25.5%	26	0.95 ( 0.33 - 2.76 )	
	Q3	11.90	22.1%	24.5%	25	1.03 ( 0.31 - 3.39 )	
	Q4	23.59	31.0%	24.5%	25	0.77 ( 0.24 - 2.47 )	0.734
いも類(kcal)	Q1	-	25.6%	23.5%	24	1	
	Q2	12.20	18.9%	29.4%	30	1.72 ( 0.60 - 4.93 )	
	Q3	19.75	30.4%	21.6%	22	0.85 ( 0.29 - 2.47 )	
	Q4	32.35	25.1%	25.5%	26	1.00 ( 0.36 - 2.74 )	0.652
砂糖類(kcal)	Q1	-	22.8%	24.5%	25	1	
	Q2	16.20	32.1%	21.6%	22	0.68 ( 0.25 - 1.86 )	
	Q3	24.54	13.7%	30.4%	31	2.12 ( 0.65 - 6.87 )	
	Q4	37.44	31.4%	23.5%	24	0.64 ( 0.24 - 1.73 )	0.800
菓子類(kcal)	Q1	-	28.4%	21.6%	22	1	
	Q2	37.53	27.5%	24.5%	25	1.40 ( 0.52 - 3.82 )	
	Q3	76.69	20.7%	26.5%	27	1.67 ( 0.60 - 4.66 )	
	Q4	137.07	23.5%	27.5%	28	1.81 ( 0.68 - 4.87 )	0.385
油脂類動物性(kcal)	Q1	-	27.5%	22.6%	23	1	
	Q2	-0.09	17.4%	27.5%	28	1.35 ( 0.46 - 3.95 )	
	Q3	2.82	31.0%	23.5%	24	0.81 ( 0.27 - 2.49 )	
	Q4	5.67	24.1%	26.5%	27	1.06 ( 0.38 - 2.93 )	0.999
油脂類植物性(kcal)	Q1	-	24.8%	24.5%	25	1	
	Q2	54.83	37.5%	20.6%	21	0.44 ( 0.16 - 1.20 )	
	Q3	88.80	13.6%	29.4%	30	2.25 ( 0.71 - 7.10 )	
	Q4	139.27	23.7%	25.5%	26	1.28 ( 0.47 - 3.52 )	0.735
豆類(kcal)	Q1	-	28.1%	23.5%	24	1	
	Q2	55.97	27.4%	22.6%	23	0.91 ( 0.35 - 2.42 )	
	Q3	83.38	23.8%	26.5%	27	1.23 ( 0.44 - 3.41 )	
	Q4	122.81	20.7%	27.5%	28	1.64 ( 0.56 - 4.80 )	0.250
果実類(kcal)	Q1	-	10.6%	31.4%	32	1	
	Q2	38.43	34.0%	20.6%	21	0.20 ( 0.06 - 0.62 )	
	Q3	75.38	33.5%	19.6%	20	0.17 ( 0.05 - 0.54 )	
	Q4	116.51	21.9%	28.4%	29	0.52 ( 0.15 - 1.75 )	0.047
緑黄色野菜(kcal)	Q1	-	24.0%	22.6%	23	1	
	Q2	12.01	21.2%	29.4%	30	2.01 ( 0.73 - 5.55 )	
	Q3	21.67	29.8%	21.6%	22	1.12 ( 0.41 - 3.02 )	
	Q4	30.77	25.1%	26.5%	27	1.39 ( 0.51 - 3.82 )	0.614
その他の野菜(kcal)	Q1	-	17.5%	27.5%	28	1	
	Q2	25.98	25.6%	28.5%	27	0.66 ( 0.23 - 1.83 )	
	Q3	33.73	32.8%	21.8%	22	0.43 ( 0.15 - 1.21 )	
	Q4	47.72	24.1%	24.5%	25	0.59 ( 0.21 - 1.66 )	0.887
調味料(kcal)	Q1	-	32.0%	20.8%	21	1	
	Q2	2.55	21.6%	26.5%	27	2.75 ( 0.95 - 7.93 )	
	Q3	4.71	25.3%	24.5%	25	1.77 ( 0.60 - 5.19 )	
	Q4	7.21	21.1%	28.4%	29	3.09 ( 1.04 - 9.23 )	0.194
酒類(kcal)	Q1	-	22.6%	25.5%	26	1	
	Q2	43.96	31.0%	23.5%	24	0.61 ( 0.21 - 1.73 )	
	Q3	110.95	26.8%	24.5%	25	0.67 ( 0.23 - 1.90 )	
	Q4	257.07	19.3%	26.5%	27	0.97 ( 0.35 - 2.71 )	0.581
その他の飲料(kcal)	Q1	-	23.8%	25.5%	26	1	
	Q2	10.18	27.0%	26.5%	27	1.01 ( 0.37 - 2.79 )	
	Q3	31.05	27.9%	23.5%	24	0.83 ( 0.29 - 2.39 )	
	Q4	58.79	21.3%	24.5%	25	0.92 ( 0.34 - 2.48 )	0.693
魚介類(kcal)	Q1	-	34.5%	19.8%	20	1	
	Q2	82.13	12.3%	30.4%	31	4.25 ( 1.39 - 13.0 )	
	Q3	122.02	27.4%	24.5%	25	1.76 ( 0.65 - 4.77 )	
	Q4	164.75	25.9%	25.5%	26	1.76 ( 0.67 - 4.64 )	0.360
肉類(kcal)	Q1	-	35.4%	19.6%	20	1	
	Q2	58.48	22.7%	27.5%	28	2.04 ( 0.77 - 5.41 )	
	Q3	89.90	27.2%	22.6%	23	1.74 ( 0.65 - 4.65 )	
	Q4	135.50	14.7%	30.4%	31	4.04 ( 1.35 - 12.1 )	0.007

卵類(kcal)	Q1	-	27.7%	21.6%	22	1	
	Q2	15.73	29.5%	23.5%	24	0.83 ( 0.30 - 2.27 )	
	Q3	31.38	26.2%	24.5%	25	1.20 ( 0.43 - 3.30 )	
	Q4	59.04	16.7%	30.4%	31	2.45 ( 0.83 - 7.20 )	0.101
乳類(kcal)	Q1	-	27.8%	20.6%	21	1	
	Q2	51.37	30.3%	23.5%	24	1.21 ( 0.45 - 3.25 )	
	Q3	100.53	25.8%	25.5%	26	1.95 ( 0.69 - 5.50 )	
	Q4	165.79	16.1%	30.4%	31	2.71 ( 0.93 - 7.91 )	0.265
その他の食品(kcal)	Q1	-	26.8%	23.5%	24	1	
	Q2	-0.39	22.5%	25.5%	26	1.16 ( 0.38 - 3.56 )	
	Q3	0.45	25.0%	25.5%	26	0.99 ( 0.29 - 3.44 )	
	Q4	1.63	25.6%	25.5%	26	1.17 ( 0.34 - 4.11 )	0.482
分類不能食品(kcal)	Q1	-	27.0%	24.5%	25	1	
	Q2	-0.23	24.5%	24.5%	25	1.06 ( 0.35 - 3.20 )	
	Q3	-0.02	25.8%	24.5%	25	1.37 ( 0.38 - 4.90 )	
	Q4	0.15	22.6%	26.5%	27	1.50 ( 0.27 - 8.33 )	0.906

対照の%は、直接法で症例の性年齢構成に調整。  
n-6/n-3比とP/S比以外は、残差法でエネルギー調整。

表4 IPFとストレス・パーソナリティとの関連

	四分位	区切り値	対照%	症例%	症例人数	オッズ比 ( 95% C.I. )	TレンドP
低コントロール感	Q1	-	22.4%	20.8%	21	1	
	Q2	3.00	22.8%	22.8%	23	1.16 ( 0.41 - 3.29 )	
	Q3	3.75	26.5%	29.7%	30	1.00 ( 0.38 - 2.68 )	
	Q4	4.50	28.4%	26.7%	27	0.96 ( 0.36 - 2.56 )	0.973
対象依存(失意)	Q1	-	19.6%	21.8%	22	1	
	Q2	2.00	14.1%	28.7%	29	2.59 ( 0.80 - 8.37 )	
	Q3	2.75	27.7%	32.7%	33	1.32 ( 0.49 - 3.59 )	
	Q4	3.38	38.6%	16.8%	17	0.49 ( 0.18 - 1.38 )	0.023
対象依存(幸福)	Q1	-	22.9%	24.8%	25	1	
	Q2	1.50	19.5%	21.8%	22	0.94 ( 0.30 - 2.91 )	
	Q3	2.50	18.1%	31.7%	32	2.26 ( 0.78 - 6.51 )	
	Q4	4.00	39.5%	21.8%	22	0.58 ( 0.22 - 1.53 )	0.362
対象依存(怒り)	Q1	-	15.9%	24.8%	25	1	
	Q2	1.75	25.7%	21.8%	22	0.52 ( 0.17 - 1.56 )	
	Q3	2.75	29.7%	23.8%	24	0.60 ( 0.20 - 1.76 )	
	Q4	3.75	28.7%	29.7%	30	0.65 ( 0.23 - 1.83 )	0.259
不利状況	Q1	-	15.4%	23.8%	24	1	
	Q2	2.00	25.2%	22.8%	23	0.50 ( 0.17 - 1.53 )	
	Q3	3.00	18.7%	29.7%	30	1.07 ( 0.35 - 3.27 )	
	Q4	4.00	40.7%	23.8%	24	0.44 ( 0.16 - 1.25 )	0.231
対象依存(両面性)	Q1	-	16.6%	28.7%	29	1	
	Q2	1.75	27.7%	23.8%	24	0.49 ( 0.17 - 1.41 )	
	Q3	2.50	28.6%	22.8%	23	0.45 ( 0.16 - 1.30 )	
	Q4	3.25	27.0%	24.8%	25	0.52 ( 0.18 - 1.44 )	0.214
犠牲体験の開示	Q1	-	28.6%	19.8%	20	1	
	Q2	2.00	30.2%	22.8%	23	1.24 ( 0.47 - 3.26 )	
	Q3	3.00	21.9%	28.7%	29	2.15 ( 0.78 - 5.91 )	
	Q4	4.25	19.3%	28.7%	29	2.15 ( 0.78 - 5.92 )	0.107
受容欲求の非充足感	Q1	-	35.1%	21.8%	22	1	
	Q2	2.63	16.1%	22.8%	23	2.30 ( 0.79 - 6.67 )	
	Q3	3.50	12.8%	22.8%	23	2.70 ( 0.89 - 8.16 )	
	Q4	4.25	36.0%	32.7%	33	1.37 ( 0.55 - 3.42 )	0.808
利他的傾向	Q1	-	18.8%	19.8%	20	1	
	Q2	2.50	22.8%	27.7%	28	1.66 ( 0.55 - 4.98 )	
	Q3	3.25					

## **2. 特発性間質性肺炎の診断と活動性指標に関する研究**

# 特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて

## —とくに胸部 HRCT 所見との対比—

阿部 庄作\* 高橋 弘毅 藤嶋 卓哉 白鳥 正典  
伊藤 峰幸

特発性間質性肺炎のなかで特に予後不良とされる特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象に、新規血清マーカー, SP-A, SP-D, KL-6 が上昇する病態を明らかにする目的で、血清濃度と胸部 HRCT 所見との対比を行なった。HRCT 所見の目視的偏重を排除するため、CT-DICOM 画像から専用解析ソフトを用い CT 値を算出、各スライスの肺野から得られたピクセル毎の CT 値を 4 段階に区分し、各 CT 値領域の病変を最もよく反映する血清マーカーがどれであるかを分析した。その結果、薄い肺野濃度上昇域 (GGA) と SP-A が正の相関関係を示した。濃い肺野濃度上昇域 (HAA) との有意な正相関を示したマーカーは無かったが、SP-D が最も良好な関係を示した。したがって、SP-A は GGA に対応する病理学的変化としての肺胞間質の炎症細胞浸潤や浮腫・肥厚、あるいは気腔内線維化巣を反映し、SP-D は肺胞虚脱と線維化、あるいは気腔内滲出性病変を反映していることが示唆される。

## Serum markers for diagnosing on idiopathic interstitial pneumonias

### — Comparison with chest HRCT findings —

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

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

Serum surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 are novel markers of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). We studied a relationship between these markers and chest high resolution CT (HRCT) to evaluate what kinds of changes on etiological pathogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), which is the most serious type of IIPs, may be reflected by these markers. To eliminate any bias of visual counting, we developed a novel method to measure lung volume on HRCT. HRCT scans were performed in 35 patients with IPF. Ground glass attenuation area (GGA) volume and high attenuation area (HAA) volume was respectively calculated by using the software *OSIRIS* on the personal computer.

The corrected GGA volume (%GGA: GGA volume/ TLC predicted) was significantly correlated with only SP-A ( $p = 0.0018$ ) but not SP-D or KL-6. This result showed that SP-A may reflect the disease activity of IPF because GGA may be a CT pattern of alveolitis and intraalveolar premature fibrosis. SP-D related to the corrected HAA volume which may reflect to intraalveolar infiltration, alveolar collapse and concomitant fibrosis.

## はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) に分類される疾患群のなかで、確たる治療法が無く予後不良である特発性肺線維症 (IPF) は、病因・病態の解明と画期的治療法の開発が急がれる難病性疾患である。IPF の病理所見は、蜂巣肺を基本とし、肺胞間質への炎症細胞浸潤と肥厚、肺胞虚脱、気腔内幼若線維化巣 (fibroblastic foci)、牽引性気管支拡張など、時相の異なる多様な形態学的変化が、空間的にも混在してみられることを特徴とする。特に fibroblastic foci は病理学的予後不良因子とされる<sup>1)</sup>。炎症細胞浸潤については、これを抑制することが疾患活動性を低下させる上で望ましいとする考え方と、むしろ線維化促進につながるとする考え方があり、確たる結論は得られていない。したがって、どの病理学的変化が IPF の進展と進行にとって重要であるかは不明である。この点を明確にするには病理学的所見を経時的に追跡する必要があるが、繰り返し病理検体を得ることは極めて難しい。しかも、IPF の病変分布は極めて不規則であり、胸腔鏡下肺生検によってしても、肺全体の状態を必ずしも正確に把握できるとは限らない。したがって、進行の鍵を握る病態を解明するには、こういった病理学的検査の短所を補う臨床検査の導入が必要である。

その最も有用な検査法は高分解能 CT (high resolution CT: HRCT) である。HRCT 技術の進歩によって、病理学的変化の差違を最も詳細に描出することが可能になった。一方、最近我が国で開発され臨床応用されるに至った新規血清マーカー、SP-A<sup>2)</sup>、SP-D<sup>3,4)</sup>、KL-6<sup>5)</sup> は、間質性肺炎の検出に際し、いずれも高い鋭敏性と特異性を有し、かつ著明高値例は予後不良であることが示されており、いずれも IPF の進展進行状況を判定する有用な検査法である<sup>6,7)</sup>。しかし、これら 3 種類のマーカーの上昇は必ずしも一定ではなく、どのマーカーが最も高くなるかは症例によって様々である。この事実は、SP-A、SP-D、KL-6 の反映する病理学的変化が互いに異なることを示唆する。そこで本研究

では、血清マーカー濃度を病変の局在に加え多様な病変を描出することが可能な HRCT 画像と対比し、両検査法の関係を詳細に検討し、各血清マーカー上昇と関連する画像変化を明らかにし、マーカー上昇の病態的意義を考察することとした。なお、画像情報に高い客観性を持たせるために、CT 画像の自動定量法を今回独自に開発した。同様の評価法は肺気腫において既に確立されている<sup>8-10)</sup>が、間質性肺疾患では病変の多様さ故報告例は数少なく<sup>11)</sup>、内容的にも完全な方法はなかった。今回開発された方法は、目視的偏重の余地が極力排除されており、IPF は元より間質性肺疾患全般に應用が可能である。

## 対 象

対象は、開胸肺生検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 IPF と診断され、高分解能 CT (HRCT) 撮影を施行し得た IPF35 症例であり、男性 32 症例、女性 3 症例で平均年齢は 65.7 (± 7.35) 歳であった。また、急速に増悪した症例、悪性腫瘍合併例、ステロイドや免疫抑制剤治療歴のある症例は対象から除外した。

## 方 法

CT 撮像は、HiSpeed advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) を用い、最大吸気位で施行し、1 回の息止めで 5 スライスずつ撮影する axial scan の CT 画像を用いた。CT 値は、再構成閾数、スライス厚の影響を受けやすいため、解析には、10mm 間隔、1mm 厚、再構成閾数は bone、電圧 140kvp、電流 170mA、撮像時間は 1 スライス 1 秒と統一した。また、表示は 512 × 512 ピクセルの matrix を使用し、FOV は患者体型にあわせ任意に設定した。

CT 値の測定は、当施設における CT 画像の保存形式である CT-DICOM 画像 (Digital image commercial of medicine) から、CT 値を抽出する解析ソフト (OSIRIS) を用いて、パーソナルコンピュータ上 (Sony 製 PCG-F16/BP) で行った。

つぎに、IPF の特徴的 CT 所見のうち、淡い肺野

札幌医科大学医学部附属病院

\* びまん性肺疾患研究班 分担研究者