

Study design:

A multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study
 ratio of randomization : 2 for PFD and 1 for placebo
 medication: pirfenidone tablet or placebo tablet

Concomitant therapy:

Allowed steroid <10 mg/day, immunosuppressant prohibited

Medication schedule

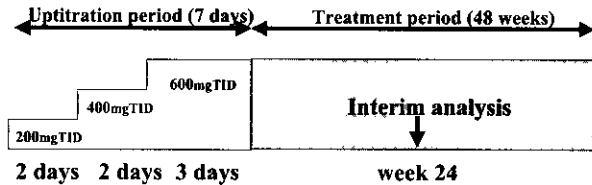


図 2 試験デザインと投薬スケジュール

但し、Grade 2 以上の胃腸症状、中枢神経症状、または皮疹（光線過敏症）が発生した場合には用量を減量または中止し、患者毎に治療用量を選択する。

観察・検査項目：

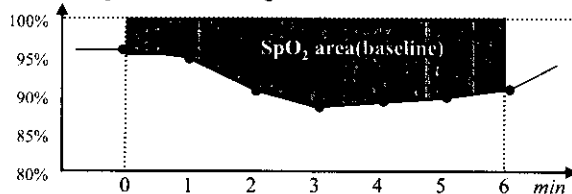
服薬状況、臨床症状、自覚症状・他覚所見、臨床検査、肺機能検査、胸部 X 線検査、胸部高解度 CT (HRCT) 検査

有効性の評価項目：(表 1)

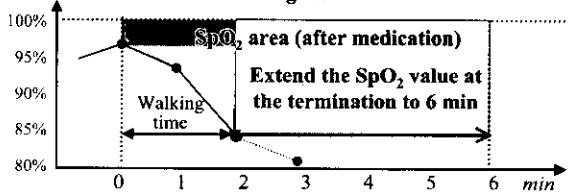
主要評価項目は、トレッドミルを用いた 6 分間定速歩行試験における SpO₂ 経時変化を desaturation area (酸素不飽和面積) として算出し、の薬剤投与前後で比較検討する。(3 ヶ月ごと実施する) (図 3)

Primary endpoint : 6-min walking test on treadmill (SpO₂ area : Area between SpO₂ curve and 100% SpO₂)

Patients who completed the walking test



Patients who discontinued the walking test



SpO₂ area(after medication) - SpO₂ area(baseline)
 Condition improves ⇔ Area decrease

図 3 6 分間定速歩行試験による酸素飽和度低下面積

副次的評価項目としては、安静時の PaO₂、肺機能検査値 (VC, TLC, DL_{CO})、マーカー (KL-6, SP-D)、画像所見 (胸部 X 線, 高解度 CT)、HR-QOL 指標および自他覚所見を設定する。

目標症例数：

S-7701 群 60 例, プラセボ群 30 例 合計 90 例

参加施設数：

25 施設 (表 3)

表 3 試験登録患者数

	Pirfenidone	Placebo	Total
Patients enrolled	74	37	111
Medicated patients	73	36	109
Full analysis set	72	35	107
6 min-walking test			
Baseline completed	55	25	80
Baseline discontinued	17	10	27

実施期間：

2000 年 6 月 ~ 2002 年 3 月

投与観察期間は 1 年としたが、プラセボ服用患者への倫理的配慮から中間解析を 6 ヶ月時点でを行い、早期の有効性判断が出来るように配慮した。その結果、9 ヶ月の時点で key open を行い、盲検性を解除し placebo 投与群にも希望に応じて実薬の服用を提供した。(図 4)

Time schedule of phase 2 study

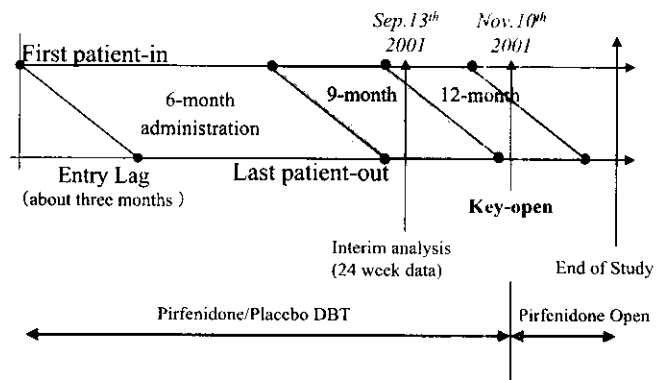


図 4 第 II 相試験の時間経過

研究結果と考察

本試験に適合する患者のスクリーニングを的確に行い、111例のIPF患者(臨床診断)がエントリーされた(Pirfenidone群74名, placebo群37例)(表3)。6ヶ月間の試験を経て急性増悪症例が5例発生したため、緊急開鍵会(緊急キーオープン)が施行された。Pirfenidone群0名, placebo群5例に急性増悪症例が偏って発症したことが確認されたため(p<0.0031)(表5)、効果安全性評価委員会の答申を受けて、9ヶ月の時点でkey openし、全症例の解析を行うこととなった。

トレッドミルを用いた定速6分間歩行試験(主要評価項目)では、エントリー時のトレッドミル歩行試験の歩行完結例において、6ヶ月後の酸素飽和度低下面積が実薬群で有意に改善した(p<0.025)(表4, 図5)。9ヶ月では二群間の有意差はなく、しかし差のある傾向は認められた。9ヶ月より6ヶ月に有意差が認められた理由は、1)トレッドミル歩行に慣れの現象が有る可能性、2)増悪症例が歩行非完結症例として評価対象からはずれたため、などが関与している可能性が示唆された。酸素飽和度最低値(nadir of SpO₂)はプラセボ群に比べて悪化しない傾向はあるものの、有意な差にはいたらず、測定条件によるばらつきが大きいものと推測された。一方、ATSの基準に従い、肺機能の変化を半定量(改善, 不変, 悪化)で評価すると、全症例解析(FAS)では6ヶ月でVC, TLCが有意に、さらに9ヶ月でP値が改善した(図6)。歩行完結例ではVC, TLC, SpO₂に有意な改善が認められた。特にプラセボ群に比べて「悪化」する症例が減少した。

また、画像解析結果から蜂巢肺の減少または消失を認めながったが、すりガラス陰影が減少する症例が認められ、Pirfenidoneが構築の改変した線維化を還元する作用は有しないものの、「先行する炎症期」あるいは「早期の線維化期(幼若な線維化)」に対して抑制的に働いている可能性が示唆され、結果的に運動耐用能の悪化を抑制したものと考えられた。

従来安静時呼吸機能解析において、FAS解析ではminimal SpO₂, VC, TLCの悪化が阻止された可能性を示唆している(図6)。トレッドミル6分間歩行試験の評価法に改善の余地は有るものの、歩

表4 6, 9ヶ月治験期間の酸素飽和度低下面積群間比較

	6 months LS mean ± SD	P-Value	9 months LS mean ± SD	P-Value
Full analysis set				
Pirfenidone	8.13 ± 0.03	0.0892	8.12 ± 0.04	0.0923
Placebo	8.23 ± 0.05		8.23 ± 0.06	
Patients completed baseline walking test				
Pirfenidone	8.00 ± 0.04	0.0242**	7.98 ± 0.05	0.0656
Placebo	8.18 ± 0.06		8.15 ± 0.07	

Values were shown as natural logarithmic scale. Statistical analysis was conducted by ANCOVA using baseline value as covariance.

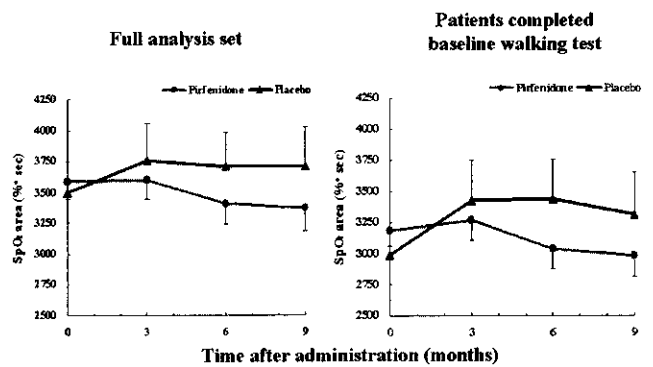


図5 6, 9ヶ月治験期間の酸素飽和度低下面積の推移群間比較

表5 急性増悪の群間比較

	Number of patients		P-value
	total	acute exacerbation (%)	
Pirfenidone	72	0 (0)	P=0.0031
Placebo	35	5 (14.3)	

P-Value obtained using Fisher exact test comparing variance between PFD and placebo.

Note: One patient in PFD group experienced acute exacerbation 42 weeks after the initiation of the treatment. During the double blind period, the number of patients with acute exacerbation were 0 for PFD and 5 for placebo group. Statistically significant difference between the groups (p=0.0031).

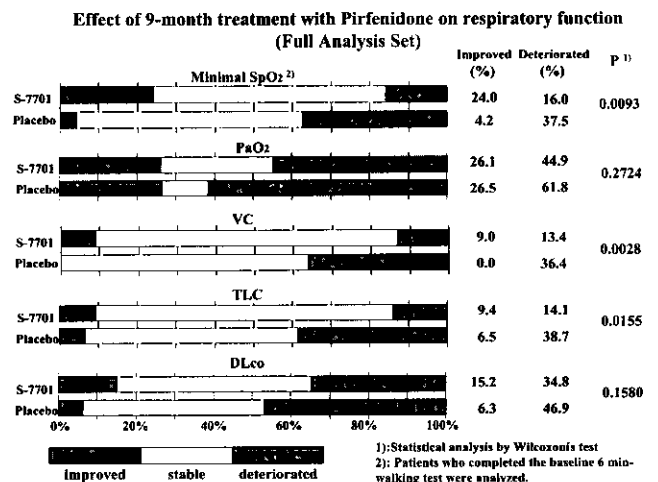


図6 9ヶ月安静時呼吸機能変化の群間比較解析

表 6 酸素飽和度低下面積と安静時呼吸機能の相関

Parameter	PaO ₂	Minimum SpO ₂	VC	TLC	DLco
SpO ₂ area	-0.13133 ¹⁾ 0.2021 ²⁾ 96 ³⁾	-0.90321 0.0001 96	-0.48408 0.0001 95	-0.42873 0.0001 90	-0.29281 0.0044 93
Minimal SpO ₂	0.15470 0.1303 97	/	0.43965 0.0001 96	0.39011 0.0001 91	0.24281 0.0184 94
PaO ₂	/	/	0.04840 0.6360 98	0.05758 0.5835 93	-0.05439 0.5987 96

1): Correlation coefficient

2): P value

3): Number of patients.

行試験非完遂例は Pirfenidone の効果が反映されにくい群である可能性が示唆された。歩行非完遂例は歩行試験当初より SpO₂ が著明に低下する例が多く、線維化病態のみならず、肺の血行動態と換気との不均衡を反映している可能性が考えられ、Pirfenidone が血流・換気不均衡の是正には効果が乏しいことを伺わせる。したがって今回の臨床試験エントリー時の歩行試験において、歩行が完遂できないような症例は、Pirfenidone の肺機能改善に関する有効性が期待しにくいと考えられた。

一方、安静時呼吸機能検査項目と、トレッドミル定速歩行試験成績との相関は VC, TLC, DLco で高く、PaO₂ との相関は乏しかった (表 6)。その理由は外来診療における PaO₂ の測定が同一の安静時に行われていないことが反映した可能性を示唆していた。また、歩行試験の完結例と非完結例とを分けて相関を比較してみると、SpO₂ 低下面積ならびに最低値と VC, TLC, DLco との相関は歩行完結例においてのみ認められ、非完結例では相関が認められなかった (表 7)。このことは非完結例では酸素飽和度低下面積が過小評価されており、試験開始時の呼吸機能を正確に反映していない可能性を意味している。一方、間質性肺炎マーカーとの相関は、完結例で酸素飽和度低下面積と SP-D との相関があり、KL-6 の相関は認められなかった。この結果の意味づけは難しいが、両者の分子量が 10 倍程度異なるため、血中への移行性が直線的であるか否かに依存している可能性が示唆された。

本剤の副作用については、米国における臨床試験と同様に、光線過敏症が 49.3%、胃部不快感 25.3%、食思不振 25.3%、嘔気 17.3% に認められたが、いずれも服薬の減量により治験続行が可能であった (表 8)。また、3 症例に p-ANCA 上昇例が

表 7 歩行試験完結例と非完結例の酸素飽和度低下面積あるいは最小値との相関

Primary endpoint		PaO ₂	VC	TLC	DLco	KL-6	SP-D
Area of SpO ₂	Correlation	-0.12370	-0.54602	-0.50589	-0.37038	0.21329	0.25516
	P value	0.3006	0.0001	0.0001	0.0015	0.0741	0.0330
	n	72	71	68	71	71	70
Minimum of SpO ₂	Correlation	0.11964	0.50868	0.49458	0.31045	-0.21066	-0.23627
	P value	0.2778	0.0001	0.0001	0.0084	0.0778	0.0596
	n	72	71	68	71	71	70

Patients uncompleted baseline walking test

Primary endpoint		PaO ₂	VC	TLC	DLco	KL-6	SP-D
Area of SpO ₂	Correlation	-0.20325	0.00415	0.17471	0.19283	0.04699	-0.31392
	P value	0.3403	0.9846	0.4368	0.3899	0.8274	0.1352
	n	24	24	22	22	24	24
Minimum of SpO ₂	Correlation	0.26986	0.00587	-0.25607	-0.09765	-0.18880	0.01726
	P value	0.1920	0.9778	0.2353	0.6576	0.1619	0.9347
	n	25	25	23	23	25	25

表 8 副作用発現頻度

	Number of patients (%)	
	Pirfenidone (n=73)	Placebo (n=36)
Photosensitivity	36 (49.3)	0 (0.0)
Discomfort of stomach	17 (23.3)	2 (5.6)
Heartburn	10 (13.7)	1 (2.8)
Anorexia	20 (27.4)	2 (5.6)
Nausea	16 (21.9)	2 (5.6)
Sleepiness	11 (15.1)	5 (13.9)
Fatigue	12 (16.4)	1 (2.8)
γ-GTP	20 (27.4)	2 (5.6)

認められ、一例は血管炎の組織診断が腎臓で得られたが、薬剤との因果関係は申請書類を介して検討されている。

結 論

これらの結果より、1) Pirfenidone は急性増悪を有意に抑制した。2) 主要評価項目としたトレッドミル定速 6 分間歩行試験において、6 ヶ月後の酸素飽和度低下面積がプラセボ群と実薬群で有意差があった (p<0.025)。3) 安静時呼吸機能においても VC, TLC, DLco において悪化が抑制された。以上の結果から、本剤は IPF の進展阻止ならびに急性増悪の阻止を介して、QOL や予後の改善に貢献していると考えられた。

表9 治験参加施設および責任医師一覧

	医療機関名	科名	責任医師
5)	札幌医科大学医学部附属病院	第三内科	高橋 弘毅
6)	東北大学医学部附属病院	遺伝子・呼吸器内科	海老名雅仁
7)	新潟大学医学部附属病院	第二内科	鈴木栄一
8)	自治医科大学附属病院	呼吸器内科	杉山幸比古
9)	虎の門病院	呼吸器科	中田敏一郎
10)	日本医科大学付属病院	第四内科	吾妻安良太
11)	東京医科歯科大学附属病院	呼吸器科	吉澤 靖之
12)	帝京大学医学部附属病院	内科	大田 健
13)	順天堂大学医学部附属順天堂醫院	呼吸器内科	福地義之助
14)	東京女子医科大学病院	第一内科	永井 厚志
15)	公立昭和病院	呼吸器科	松岡 緑郎
16)	日本赤十字社医療センター	第一呼吸器科	折津 愈
17)	埼玉県立循環器・呼吸器病センター	呼吸器内科	金澤 實
18)	天理よろづ相談所病院	呼吸器内科	田口 善夫
19)	京都大学医学部附属病院	呼吸器内科	長井 苑子
20)	公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之
21)	浜松医科大学附属病院	第二内科	千田 金吾
22)	神戸市立中央市民病院	呼吸器内科	片上 信之
23)	国立療養所近畿中央病院	内科	井上 義一
24)	国立姫路病院	内科	望月 吉郎
25)	広島大学医学部附属病院	第二内科	河野 修典
26)	愛媛大学医学部附属病院	第二内科	濱田 泰伸
27)	熊本大学医学部附属病院	第一内科	菅 守隆
28)	長崎大学医学部附属病院	第二内科	門田 淳一
29)	大分医科大学附属病院	第三内科	津田 富康

参考文献

- 1) Margolin, S. B. and Lefkowitz, S: A novel pharmacologic agent for prevention and resolution (removal) of lung fibrosis. FASEB J. 8 (4) ; A382. 1994.
- 2) Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, Hata S, Iwasaki Y, Nemoto M, Shirai K, Yamauchi S, Margolin SB, Shimizu F, Kurokawa K: Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. Kidney International 63; S239-243, 1997.
- 3) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone -Results of prospective, open-label phase II study-. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1061-1069.
- 4) L P Nicod: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 354: 268-269, 1999,
- 5) Azuma A, Tsuboi E, Abe S, Nukiwa T, Nakata K, Nagai S, Taguchi Y, Suga M, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. 22: A Placebo Controlled and Double Blind Phase II Clinical Study of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2002, Abstract of Int. Conference (Atlanta). 729.

UIP ならびに NSIP における病変部上皮と血管内皮細胞の形質変化

武村 民子^{1*} 日向 菜恵¹ 生島壮一郎² 安藤 常浩²
折津 愈²

特発性間質性肺炎における上皮ならびに血管内皮細胞の構築改変に伴う形質の変化を明らかにするために、今回 UIP 25 例、NSIP 9 例のパラフィン切片を用い、病変部上皮について CC10, CK 14, 17, SP-A, KL-6 の発現を、また血管内皮細胞について von Willbrand 因子 (vWf) と thrombomodulin (TM) の発現を免疫組織学的に検索した。UIP の蜂窩肺野では円柱状、立方状上皮は頻度の高い順に CC10, CK 17, 14, SP-A を発現し、線維芽細胞巣では扁平～立方状上皮は主に CK 17, 14, CC10, 陽性である。一方、NSIP にみられる立方状上皮は主に SP-A 陽性である。血管内皮に関しては正常肺では肺泡毛細血管内皮は主に TM を、気管支動脈系、静脈内皮は vWf を発現しているが、蜂窩肺野では TM 陽性内皮の減少と vWf 陽性内皮の血管の増加がみられ、NSIP 病変部では毛細血管内皮はほとんど TM 陽性であり、腔内線維化巣でも TM 陽性内皮が主体である。以上の結果は UIP 蜂窩肺野や線維芽細胞巣では CK17 ならびに CC10 発現細胞が上皮の修復に深く関与すること、そして UIP における血管内皮の形質の変化は気管支動脈系循環が肺動脈循環と吻合・置換していくことを示している。

Alterations of phenotypes of epithelial cells and endothelial cells in usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia

Tamiko Takemura¹, Nae Hinata¹, Soichiro Ikushima², Tsunehiro Ando²
Masaru Oritsu²

¹ Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center,

² Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

To evaluate the alterations of phenotype of regenerative epithelial cells and endothelial cells in idiopathic interstitial pneumonias, we examined 25 cases of usual interstitial pneumonia (UIP) and 9 cases of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) by immunohistochemistry using antibodies for Clara cell 10 KD protein (CC10), cytokeratin (CK) 17, CK14, surfactant apoprotein A (SP-A), KL-6 for epithelial cells, and von Willbrand factor (vWf) and thrombomodulin (TM) for endothelial cells. Columnar and cuboidal cells lining the honeycomb lesion of UIP expressed CC10, CK17, CK14 and SP-A in descending order. The flattened and/or cuboidal cells covering the fibroblastic foci revealed CK17, CK14 and occasional CC10 expression. Cuboidal cells in NSIP preferentially expressed SP-A and KL-6. Endothelial cells in normal lung, alveolar capillary endothelium strongly expressed TM but no vWf, while endothelium of interlobular veins expressed vWf and those of bronchioles expressed both TM and vWf. In the honeycomb lesion, vWf-expressing endothelial cells of microvessels increased in number, while TM-expressing ones decreased. Endothelial cells in NSIP revealed strongly TM expression. The sprouting capillaries in intraalveolar fibrosis in NSIP mainly revealed TM-expressing endothelium, but sometimes vWf-expressing ones.

These results suggest that regenerating epithelial cells in UIP possess bronchiolar epithelial phenotype and CC10 and CK 17 expressing cells may participate as stem cells in reparative lesions. The phenotype of endothelial cells in honeycomb lesion changed from TM-expressing type to vWf-expressing type, associated with alteration of epithelial phenotype. Thus, bronchial circulation may anastomose with pulmonary circulation and replace it at the alveolar area in UIP.

はじめに

間質性肺炎の病変部で見られる上皮は傷害部位における修復像と考えられ、病理学的には細気管支上皮の形質を示すことが報告されている^{1,2)}。特発性間質性肺炎における病変部上皮ならびに微小血管内皮細胞の形質は病態や肺構築改変とともに変化するが、系統的に十分検討されていない。今回特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia, UIP) と non-specific interstitial pneumonia (NSIP) における病変部上皮ならびに血管内皮の形質の変化について検討した。

対象と方法

検討対象症例は病理学的に診断のついた UIP^{3,4)} 25 例 (男性 22 例, 女性 3 例, 平均年齢 63 ± 9 歳, 喫煙指数 1254 ± 963), NSIP⁵⁾ は胸腔鏡下肺生検 9 例 (男性 6 例女性 3 例, 平均年齢 64 ± 10 歳, 喫煙指数 1486 ± 953) で group 2 が 7 例, group 3 が 2 例である。なお UIP 25 例中, 肺癌合併の手術例が 16 例で 9 例は胸腔鏡下肺生検材料である。対照肺として間質性肺疾患を有しない肺癌手術材料より原発巣から十分離れた正常肺 10 例を用いた。上皮に関しては Clara cell 10KD 蛋白 (CC10), cytokeratin (CK) 14, 17, surfactant apoprotein A (SP-A), KL-6 の発現を, また血管内皮に関しては thrombomodulin (TM) と von Willbrand factor (vWf) の発現をパラフィン切片を用い二重染色を含む酵素抗体法で検討した。抗体に関しては CC10 に対して UP-1 (DAKO), SP-A に対しては PE10, 抗 CK 17, 14, 抗 TM, 抗 vWf (いずれも DAKO), 抗 KL-6 (Eisai) を用いた。また上皮の形質変化と線維化との相関をみるために単位面積あたりの CC10, CK17, SP-A KL-6 の発現上皮の出現頻度と線維化については Ashcroft による線維化スコアを用いてスコア 3 ~ 4, 5 ~ 6, 7 ~ 8 の 3 群間で検討し, 統計学的には Mann-Whitney 検定を用いた。

1 日本赤十字社医療センター 病理部
 2 〃 呼吸器内科
 * びまん性肺疾患研究班 研究協力者

結 果

1) 上皮の形質の変化

UIP の蜂窩肺では円柱状, 立方状上皮を主体とし, ときに扁平な一層の上皮あるいは扁平上皮化生細胞が囊胞壁を被覆している。CC10 陽性円柱上皮は被覆上皮の約 50% を占める。立方状上皮は頻度の高い順に CC10 > CK17 > CK14 > SP-A 陽性を呈する。まれに CC10 と SP-A の共染する立方上皮も認められる。これらの細胞の多くは細胞質ならびにその表面は KL-6 陽性である。扁平上皮化生細胞は CK17 ならびに CK14 が陽性であった。線維芽細胞巣には通常一層の扁平な上皮あるいは立方上皮が被覆しているがこれらは CK17 陽性細胞が優位で CC10 陽性細胞, ときに SP-A 陽性細胞がみられる (図 1)。

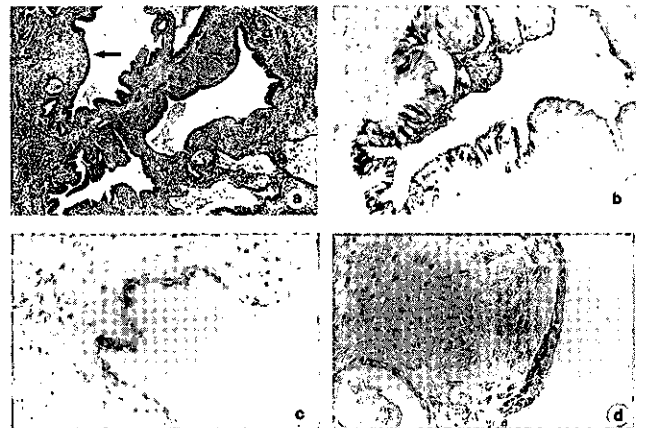


図 1 UIP の蜂窩肺にみられる上皮
 a. UIP の蜂窩肺病変と線維芽細胞巣 (矢印) (HE).
 b. 蜂窩肺部の CC10 陽性円柱~立方上皮 (UP-1 染色).
 c. 蜂窩肺上皮の一部に SP-A 陽性立方上皮がみられる (PE10 染色).
 d. 矢印の線維芽細胞巣を覆う CK17 陽性細胞. その上にみられる立方上皮は二重染色で CC10 陽性 (抗 CK17 染色).

UIP 病変部上皮の多様性に比して NSIP では腔内線維化巣も含めて大部分の病変部で立方上皮あるいは一層の扁平上皮がみられるが, そのほとんどが SP-A 陽性である。ときに細気管支に近接する部分や壁在線維化部で CC10 や CK17 陽性細胞が認められる。KL-6 は立方上皮の細胞質ならびにその表面に強く陽性となる (図 2)。表 1 に上皮の表現形質をまとめた。

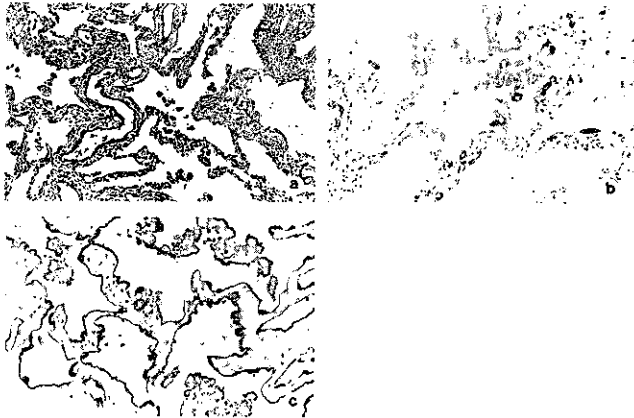


図 2 NSIP group 2 における上皮
 a. 胞隔の軽度の線維化と単核細胞浸潤，立方上皮化生がみられる (HE).
 b. SP-A 陽性の立方上皮 (PE10 染色).
 c. 立方上皮は KL-6 を強く発現する。(抗 KL-6 染色).

表 1 正常肺ならびに UIP, NSIP における病変部上皮の免疫組織学的表現型

	Normal lung		UIP					NSIP				
	B		I		Honeycomb/Fibroblastic foci							
	Cc	Bc	I	II	NonCl	Bc	cM	FL	SM	cM	FL	
CC10	++	+	-	-	++	+	-	+	-	+	-	+
CK17	-	++	-	-	-	++	-	+	-	-	-	+
CK14	-	+	-	-	-	+	-	+	+	++	-	+
SP-A	-	-	-	+	+	-	+	-	+	++	-	+
KL-6	++	++	-	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

B: bronchial epithelial cell
 Cc: Clara cell
 Bc: basal cell
 I: type I pneumocyte
 II: type II pneumocyte
 NonCl: non-ciliated columnar epithelial cell
 cM: cuboidal metaplastic cell
 FL: flattened cell
 SM: squamous metaplastic cell

The frequency of phenotype of epithelial cells in unit area
 -: negative
 +: below 25%
 ++: 25 to 50%
 +++: over 50%

2) 上皮の形質と線維化

CC10 ならびに CK17 陽性細胞は線維化の進行した部分でその頻度が高く，SP-A, KL-6 陽性細胞は比較的線維化の軽度の領域で認められる (図 3).

3) 血管内皮細胞の形質変化

正常肺では肺泡毛細血管内皮細胞は TM 強陽性だが小葉間静脈内皮細胞は vWf 陽性，気管支・細気管支動脈は TM/vWf 陽性である (図 4). UIP の蜂窩肺部では微小血管内皮細胞は主に vWf 陽性であるが，ときに TM 陽性内皮細胞もみられ，その両者が混在しモザイク状を呈する部分もある。線維芽細胞巣は一般に血管に乏しく内皮細胞は vWf 陽性のものが多い (図 5)。NSIP 病変部では肺泡壁毛細血管内皮は強く TM 陽性であり，腔内線維化に進出

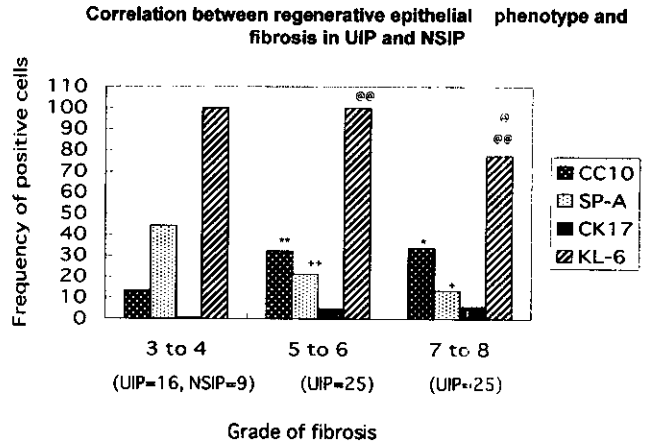


図 3 UIP と NSIP における再生上皮の表現型と線維化との相関。線維化と構築変化が進行するとともに CC10 陽性細胞が増加し，SP-A ならびに KL-6 発現細胞が減少する傾向がある。

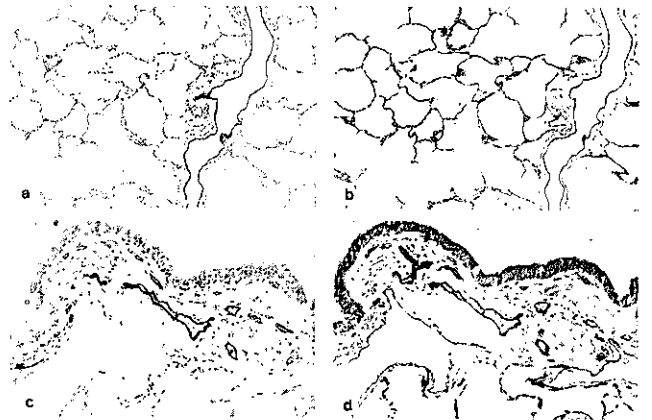


図 4 正常肺の血管内皮の形質
 a. 小葉間静脈内皮は vWf 陽性であるが，肺泡毛細血管内皮は陰性
 b. 一方 TM は強く肺泡毛細血管内皮に陽性
 c. 細気管支壁の血管内皮は vWf・TM 両方に陽性 (c. vWf; d. TM)

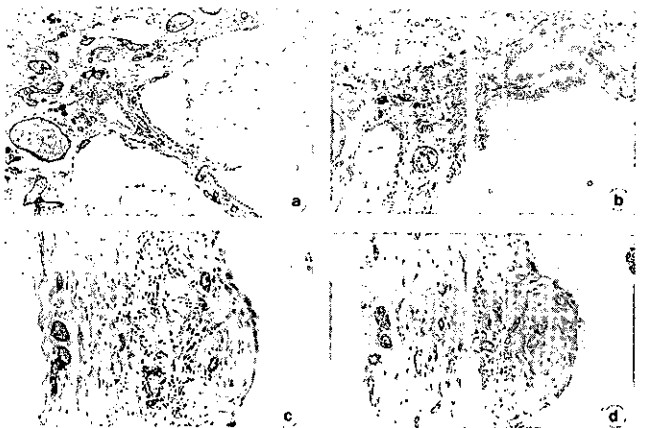


図 5 UIP 蜂窩肺と線維芽細胞巣の血管内皮の形質
 a. 蜂窩肺血管内皮細胞は vWf 陽性
 b. 同部位の蜂窩肺血管内皮細胞は TM 陰性
 c. 線維芽細胞巣血管内皮細胞に vWf 陽性
 d. 同部位の血管内皮細胞には TM 陰性

する毛細血管内皮も主に TM 陽性である (図 6)。しかしときに vWf 陽性内皮もみられる。血管内皮細胞の形質を表 2 にまとめた。

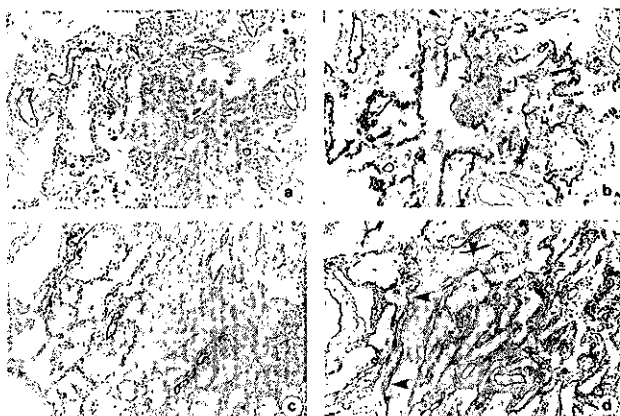


図 6 NSIP における血管内皮
 a. 小葉間静脈には vWf 陽性
 b. 病変部肺泡毛細血管内皮細胞は強く TM 陽性
 c. 細動脈内皮は vWf 陽性
 d. 肺泡毛細血管や壁在線維化の一部 (矢頭) に TM 陽性血管内皮がみられる

表 2 正常肺ならびに UIP, NSIP における病変部血管内皮細胞の thrombomodulin と von Willbrand factor の発現

Expression of thrombomodulin and von Willbrand factor of endothelial cells in UIP and NSIP

	Thrombomodulin	von Willrand factor
Normal lung		
Alveolar capillary	++	-
Bronchiole	+	+
Interlobular vein	-	+
UIP Honeycomb		
Fibroblastic foci	--+	+
NSIP Alveolar wall		
Intraluminal fibrosis	+	--+

-; negative, +; positive, ++: strongly positive.

考案・結論

UIP の蜂窩肺にみられる上皮は多様性を示し、頻度の高い順に CC10, CK17, CK14, SP-A 陽性細胞であり、線維芽細胞巣を被覆する上皮も主に CC10, CK17 であった。今回の検討で上皮傷害の修復においては細気管支上皮の形質である CC10, CK17 陽性細胞が主に関与することが明らかになった。UIP 蜂窩肺にみられる CK17 陽性細胞は細気管支基底細胞由来と考えられ²⁾、また CC10 陽性細胞は細気管支末梢から肺泡領域の上皮の傷害後の修復の幹細胞

であるとされる⁶⁾。これに対して NSIP group2 の肺泡構造の改変が少ない部分ではほとんどの立方上皮は SP-A 陽性で CC10 や CK17 は陰性であることから、NSIP group2 では II 型肺泡上皮が修復をになうと考えられる。これらの上皮は蜂窩肺部の上皮よりも KL-6 を強く発現しており、上皮傷害とその修復そして病変局所での線維化の活動性を反映していると考えられる⁷⁻⁹⁾。

TM は内皮細胞に存在するトロンピンレセプターであり、活性化されてトロンピンと複合体を形成し血液凝固を抑制する働きを有する¹⁰⁾。正常肺泡毛細血管内皮細胞が強く TM を発現することは肺のガス交換に適したものといえる¹¹⁾。しかしながら蜂窩肺においては血管系では TM 陽性内皮は減少し vWF 陽性内皮が増加する。このことは蜂窩肺部では上皮のみならず循環においても、気管支動脈系の微小環境に変化することを示している。なお蜂窩肺部の血管内皮細胞のモザイク状パターンの存在は気管支動脈系循環が肺動脈系循環と吻合しつつ、次第に病変部を置換していく過程を示している。また NSIP にみられる肺泡腔内線維化巣に進出する毛細血管内皮が TM あるいは vWf を発現するかによって構築改変の程度を推測できる可能性がある。

参考文献

- 1) Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 46: 39-53, 1982.
- 2) Iyonaga K, Miyajima M, Suga M, Saita M, Ando M: Alterations in cytokeratin expression by the alveolar lining epithelial cells in lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 182: 217-224, 1997.
- 3) American Thoracic Society/European respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2002.
- 4) Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing

- patterns. *Am J Surg Pathol* 24: 19-33, 2000.
- 5) Katzenstein A-LA, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18: 136-147, 1994.
- 6) Giangreco A, Reynolds SD, Stripp BR: Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchioalveolar duct junction. *Am J Pathol* 161: 173-182, 2002.
- 7) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M: A new serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 96: 68-73, 1989.
- 8) Kobayashi J, Kitamura S; KL-6: A serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 108: 311-315, 1995.
- 9) Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K; KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17: 501-507, 1997.
- 10) Dittman WA, Majerus PW: Structure and function of thrombomodulin: A natural anticoagulant. *Blood* 75: 329-336, 1990.
- 11) Kawanami O, Enjing J, Ghazidazeh M, Fujiwara M, Jiang L, Ohaki Y, Gomibuchi M, Takemura T: Mosaic-like distribution of endothelial cell antigens in capillaries and juxta-alveolar microvessels in the normal human lung. *Pathol Int* 2000; 50: 136-141.

膠原病関連間質性肺炎における **Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)** の臨床像および予後の検討

千田 金吾* 中村祐太郎 須田 隆文 榎本 紀之

原因不明の間質性肺炎における nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) は usual interstitial pneumonia (UIP) に比し予後良好な臨床病理学的概念とされている。しかし、膠原病関連間質性肺炎における NSIP については、その頻度や予後は未だ明らかとなっていない。今回我々は膠原病関連間質性肺炎における NSIP の臨床像および予後の検討を行った。対象と方法:最終的に 43 例の IP-CVD 症例の外科的肺生検所見を組織型別に分類し、IP-CVD における NSIP の臨床的特徴および予後を比較検討した。また同時に IIP 症例 98 例とも比較を行った。結果: IP-CVD では 26 人 (57%) が NSIP, 17 人 (35%) が UIP であった。一方 IIP では 76 人 (65%) が UIP, 22 人 (19%) が NSIP であった。予後については IP-CVD では UIP と NSIP の間に有意差は認めず ($p=0.3863$), IIP において NSIP が UIP に比し有意に良好であった ($p=0.022$)。結論: NSIP は IP-CVD においては最もよくみられる組織型であり、予後については UIP との間に差はみられなかった。これらより IP-CVD の病理組織型別の臨床像および予後は、IIP での結果とは異なり、臨床における病理組織型分類の意義について今後更に検討して行く必要があると考えられた。

Nonspecific Interstitial Pneumonia in Collagen Vascular Diseases: Its Clinical Features and Prognostic Significance

Kingo Chida, Yutaro Nakamura, Takafumi Suda, Noriyuki Enomoto

Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Background: Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) has recently been described as a distinct clinicopathological entity among idiopathic interstitial pneumonias (IIP), having more favorable prognosis than usual interstitial pneumonia (UIP). Although NSIP was initially reported to also occur in patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD), the prevalence of NSIP and its prognostic significance in IP-CVD remains to be determined. Thus, we attempted to clarify clinical characteristics and prognostic significance of NSIP in IP-CVD. **Methods:** We histologically examined surgical lung biopsies from 43 patients with IP-CVD based on a current classification of interstitial pneumonias, and assessed the clinical characteristics and prognostic significance of NSIP in IP-CVD. We also studied 98 patients with biopsy-proven IIP, and compared the prognostic significance of histopathologic subclassification in IIP with that in IP-CVD. **Results:** In IP-CVD, twenty-six patients (60%) were classified as NSIP, 17 (40%) as UIP, and none as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Of the patients with IIP, 76 (65%) were categorized into UIP and 22 (19%) into NSIP, and 19 (16%) into BOOP and desquamative interstitial pneumonia (DIP) / respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease (RB-ILD). No significant difference in survival rates was observed between UIP and NSIP in IP-CVD ($p=0.3863$), while, in IIP, NSIP has a significant better survival than UIP ($p=0.022$). **Conclusions:** These results suggest that NSIP is the most common histologic patterns seen in IP-CVD and, unlike in IIP, the prognosis of NSIP patient may not be different from those of UIP patients in IP-CVD.

緒 言

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) は 1994 年, Katzenstein と Fiorelli¹⁾ によって提唱された臨床病理学的概念である。病理学的には時間的空間的にはほぼ一様な病変分布を呈することを特徴として, Usual interstitial pneumonia (UIP) とは異なった病理像をとる。また臨床的には一般にステロイド製剤等への治療反応性は良く, 予後良好とされている^{2,4)}。これらの結果は原因不明の間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) においては比較的多くの報告で裏付けられているものの, 膠原病関連間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases: IP-CVD) においてはその臨床像や予後を詳細に検討した報告は極めて少ない。

膠原病は多臓器にわたって障害をきたすが, その中でも肺は比較的高頻度に侵される臓器であり, 予後を規定することも多い。膠原病に関連する肺病変については様々な組織型をとるとされているが, 膠原病関連間質性肺炎症例も含めその詳細を言及した報告は極めて少ない。NSIP の報告前ではあるが, Yousem ら⁵⁾ や Tazelaar ら⁶⁾ は慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) および多発筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis: PM/DM) における外科的肺生検の有用性を指摘している。また最近 Bouros ら⁷⁾ は全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis: PSS) における間質性肺炎では NSIP の頻度が高く, 予後については組織型よりもむしろ病状の進行の程度により依存することを報告している。このように IP-CVD における NSIP の頻度や予後は未だ明らかではない。今回我々は, 外科的肺生検を施行し得た 67 例の膠原病患者を, 間質性肺炎の組織型別で分類し, NSIP を中心に臨床像および予後を IIP との比較も交え検討した。

対象と方法

対象は 1980 年より 1999 年の間に当院および関連病院で開胸または胸腔鏡下肺生検を施行し, 予後の判定が可能であった膠原病に伴う肺病変症例 67 例中, 気道病変等を除き最終的に間質性肺炎の分類基準に合致した 43 例である。患者の内訳は RA 14 例, sjögren syndrome (Sjs) 7 例, PM/DM 12 例, PSS 7 例, systemic lupus erythematosus (SLE) 2 例, mixed connective tissue disease (MCTD) 1 例で, これらの患者において, 外科的肺生検の組織型別の臨床所見および予後を比較検討した。さらに IIP 117 例との比較も同様に行った。尚, 今回の検討では観察開始日は生検施行日とし, 病理組織分類は Katzenstein らの分類に従った⁸⁾。

統計的手法

2 群間の背景因子の比較には, student t 検定及び χ^2 検定を用いた。また, 生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用い, log-rank 検定を行った。さらに年齢, 性差, 喫煙歴を補正する目的で cox proportional hazards regression モデルによる解析も行った。

結 果

1. 病理組織診断

IP-CVD の対象症例の組織診断は 26 人 (60%) が NSIP, 17 例 (40%) が UIP で, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) の診断例は認められなかった (Table 1)。一方 IIP においては 76 例 (65%) が UIP, 22 例 (19%) が NSIP, 13 例 (11%) が BOOP, そして 6 例 (5%) が desquamative interstitial pneumonia / respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease (DIP/RB-ILD) であった。

Table 1 Pathological diagnosis of IP-CVD or IIP

	IP-CVD							IIP
	Overall	RA	PM/DM	Sjs	PSS	SLE	MCTD	
UIP	17	5	2	5	4	1	0	76
NSIP	26	9	10	2	3	1	1	22

2. 患者背景および臨床検査所見

臨床所見のまとめを Table 2 に示す。IP-CVD においては UIP 群 (UIP-CVD) は NSIP 群 (NSIP-CVD) に比し有意に高齢であったが, その他の項目に相違はみられなかった。また 70% 以上の症例でステ

ロイド製剤による治療が為されていた。IIP においては NSIP 群 (NSIP-IIP) では UIP 群 (UIP-IIP) に比し有意に若年で女性が多く、UIP-IIP は喫煙者が多く、ステロイドの投与例が少なかった。ついで初診時の検査成績を Table 3 に示す。IP-CVD では NSIP-CVD と UIP-CVD の間に何れの項目においても差はみられなかったが、IIP においては、NSIP-IIP は UIP-IIP に比し有意に LDH が高値、FVC においては有意に低値を示していた。

気管支肺胞洗浄液検査所見では、IP-CVD では総細胞数に差はみられなかったものの、洗浄液中のリンパ球分画が NSIP-CVD において UIP-CVD に比し有意に高値を示し、マクロファージ分画は低値を示した。また CD4/8 比は UIP-CVD で NSIP-CVD に比し有意に高値を示した。IIP では NSIP-IIP は IP-CVD 同様、UIP-IIP に比し有意にリンパ球分画が上昇している一方、マクロファージ分画は低下していた。また総細胞数は UIP-IIP において NSIP-IIP に比し有意に増加していた (Table 4)。

Table 2 Clinical characteristics of patients with IIP or IP-CVD

	IP-CVD		IIP	
	UIP	NSIP	UIP	NSIP
Number of patients	17	26	76	22
Sex				
male/female	7/10	12/14	62/14 [†]	11/11 [†]
Age (years)	58.5±8.58	52.7±8.56 [†]	62.2±7.26 [†]	55.8±9.65 [†]
Smoking				
Smoker (%)	6 (35)	9 (35)	64 (84) ^{††}	10 (45) [†]
Symptom				
Dyspnea on effort (%)	7 (41)	13 (50)	31 (40)	18 (82) ^{†††}
Cough (%)	14 (82)	12 (46)	41 (54)	13 (59)
Sign				
Crackle (%)	16 (94)	18 (69)	74 (97) [†]	21 (95)
Clubbing (%)	2 (12)	4 (15)	29 (38)	7 (32)
Corticosteroid treatment (%)	13 (76)	18 (69)	13 (17) ^{††}	12 (54) [†]

* p<0.01 Compared with UIP patients with IP-CVD
† p<0.05 Compared with UIP patients with IP-CVD
‡ p<0.01 Compared with NSIP patients with IP-CVD
§ p<0.05 Compared with NSIP patients with IP-CVD
|| p<0.01 Compared with UIP patients with IIP

Table 3 Laboratory findings and pulmonary function test of IIP or IP-CVD

	IP-CVD		IIP	
	UIP	NSIP	UIP	NSIP
WBC (/mm ³)	6882±2603	7628±2365	6827±1655	7344±3770
CRP (mg/dl)	0.82±1.12	1.34±1.47	0.71±1.54	1.36±1.94
LDH (IU/l)	360±156	398±212	346±122	422±197 [†]
PaO ₂ (Torr)	81.2±10.4	79.3±9.51	82.3±11.5	77.9±12.9
PaCO ₂ (Torr)	41.6±9.59	38.7±3.66	40.0±3.93	39.1±3.41
FVC (%)	81.6±19.4	77.7±20.3	86.1±19.9	67.7±20.4 ^{†††}
FEV1.0 (%)	83.5±9.35	80.4±11.7	82.4±9.58	80.5±13.4

* p<0.05 Compared with UIP patients with IP-CVD
† p<0.05 Compared with NSIP patients with IP-CVD
‡ p<0.05 Compared with UIP patients with IIP

Table 4 Bronchoalveolar lavage fluid cell analysis of patients with IIP or IP-CVD

	IP-CVD		IIP	
	UIP	NSIP	UIP	NSIP
Number of patients	15	23	60	20
Total cell counts (x10 ⁵)	4.04±4.04	3.36±3.04	4.69±3.83	3.18±2.32 [†]
Alveolar Macrophages (%)	87.8±10.4	76.3±21.0 [*]	85.0±17.0	61.0±30.2 ^{††}
Neutrophils (%)	4.09±9.52	3.56±6.99	2.33±3.84	4.91±9.06
Lymphocytes (%)	6.48±4.99	16.6±18.2 [†]	11.1±16.1	30.8±30.0 ^{††}
Eosinophils (%)	1.52±1.79	3.10±8.16	1.17±2.20	3.05±5.40
CD4/8 ratio	3.29±2.58	1.44±1.62 [†]	2.37±2.06	1.45±1.66 [†]

* p<0.05 Compared with UIP patients with IP-CVD
† p<0.01 Compared with UIP patients with IP-CVD
‡ p<0.05 Compared with UIP patients with IIP
§ p<0.01 Compared with UIP patients with IIP

3. 予後

IP-CVD および IIP それぞれにおける、NSIP と UIP の生存曲線を示す (Figure 1, 2)。IP-CVD においては UIP と NSIP の間に差は認めなかった ($p = 0.3863$) (5 年生存率 89% vs. 83%, 10 年生存率 71% vs. 47%)。しかし IIP においては UIP は NSIP に比し有意に予後が不良であった ($p = 0.0215$) (5 年生存率 65% vs. 77%, 10 年生存率 38% vs. 77%)。IP-CVD と IIP の間で同組織型間で生存率を比較すると UIP-CVD は UIP-IIP に比し有意に予後が良好であった ($p = 0.0282$) が、NSIP-CVD と NSIP-IIP の間には差はみられなかった ($p = 0.5528$) (Figure 3, 4)。Cox proportional hazards model においても年齢 [risk ratio 1.385, 95% confidence interval (CI) 0.683 to 2.807, $p = 0.366$], 性別 (risk ratio 0.716, 95% CI 0.346 to 1.485, $p = 0.370$), 喫煙歴 (risk ratio 0.900, 95% CI 0.560 to 1.447, $p = 0.664$) で死亡率に変化はみられなかった。

死因については NSIP-CVD は、呼吸不全およびステロイド製剤の副作用による死亡が 2 例づつであった。また UIP-CVD は、呼吸不全、ステロイド関連死、PM に合併した咽頭癌、および PSS に合併した腎不全が 1 例づつであった。一方 NSIP-IIP では 5 人が呼吸不全、1 人が心不全、UIP-IIP では 11 人が呼吸不全、8 人が肺癌、8 人がその他 (脳梗塞、心不全等) であった。

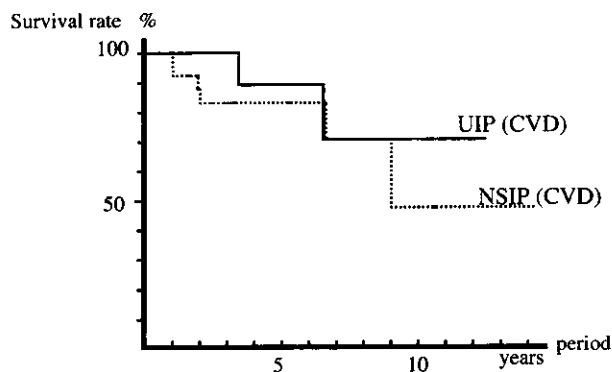


Fig. 1 Comparison of survival between UIP and NSIP patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD). No significant difference was noted between UIP and NSIP patients with IP-CVD ($p = 0.3863$).

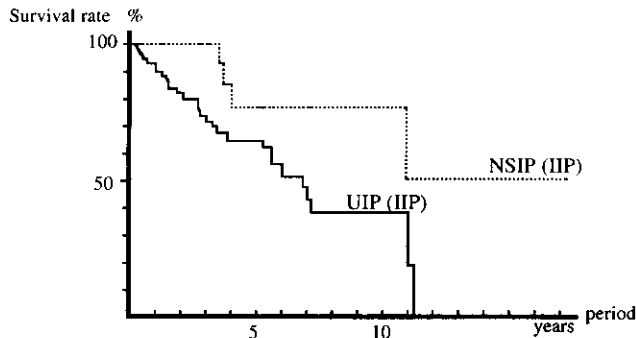


Fig. 2 Comparison of survival between UIP and NSIP patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP). UIP had a significant worse prognosis than NSIP in IIP ($p=0.0215$).

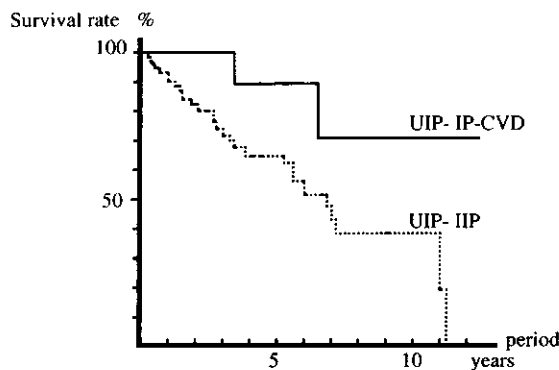


Fig. 3 Comparison of survival between UIP patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD) and idiopathic interstitial pneumonia (IIP). Survival for UIP patients with IP-CVD was significantly better than that with IIP ($p=0.0282$).

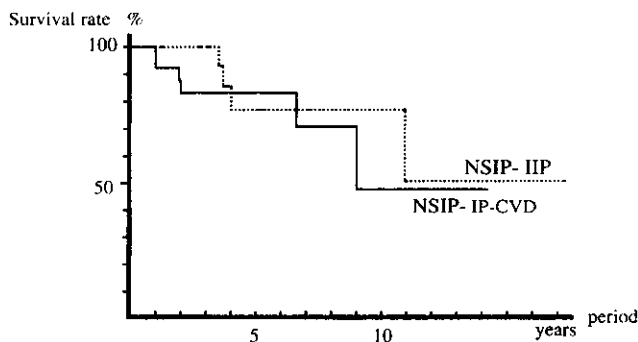


Fig. 4 Comparison of survival between NSIP patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (IP-CVD) and idiopathic interstitial pneumonia (IIP). There was no significant difference in survival for NSIP patients between IP-CVD and IIP ($p=0.5528$).

考 察

今回我々は外科的肺生検を施行した IP-CVD 患者の組織型別の臨床像および予後を、NSIP を中心に IIP 患者との比較も含め検討した。NSIP は IP-CVD において最も良くみられる組織型であった。予後においては、IIP では従来の報告通り NSIP は

UIP に比し有意に生存率が良好であったが、IP-CVD では両者に差を認めなかった。更に IP-CVD における UIP は IIP における UIP に比し有意に予後良好であった。

IP-CVD においては、以前より様々な組織所見をとることが言われている。しかし間質性肺炎の組織型を言及した報告は少ない。PSS においては最近相次いで 3 報の報告^{7,9,10)}がなされたが、これらの何れもが 50-70% の症例が NSIP を呈していたとしている。さらに PM/DM においても Douglas WW ら¹¹⁾は外科的生検を施行した 22 例中 18 例が NSIP を呈していたと報告した。我々の今回の結果もこれらの結果を支持するものであり、IIP においては多くの症例が UIP (65%) を呈し NSIP (19%) に比し明らかに頻度の高い組織型であったが、IP-CVD においては NSIP が約 60% と UIP を上回る頻度で認められた。しかし、症例数は少ないものの各々の疾患別に検討すると Sjs では UIP が NSIP を上回っており、今後更なる症例の集積を待った上での検討が必要である。

今回の我々の検討における IP-CVD の臨床像については、UIP に比し NSIP で有意に患者の年齢が若く、さらに気管支肺胞洗浄液所見も NSIP で UIP に比し有意にリンパ球分画の上昇がみられた。これらの結果は IIP における結果と一致していた。

しかし組織型別の予後については、IP-CVD と IIP の間に明らかな相違が認められた。IIP においては従来の報告^{2,3,12)}通り、NSIP は UIP に比し有意に予後が良好であったが、IP-CVD では両者に差が認められなかった。また IIP および IP-CVD における NSIP を比較すると、双方に差は認めなかったが、双方の UIP を比較すると IP-CVD における UIP が IIP における UIP に比し有意に予後が良好であった。従って IP-CVD における NSIP と UIP の予後に差がみられなかった原因の一つには IIP と IP-CVD における UIP の予後の相違が挙げられる。一般に UIP の組織型を呈する病態は、予後不良を示唆する指標として広く知られているが、今回の検討からはこれらの認識を一考すべき結果となった。また、最近 Bouros ら¹³⁾により、PSS 症例のみにおける検討であるが、NSIP と UIP の間で差はみられなかったとする報告がなされており、IIP との比較は行っていないものの少なくとも IIP における NSIP と

UIP の関係とは異なるという点においては我々の結果と一致している。

最後に治療に関しては、IIP における UIP のステロイド製剤による治療反応性の鈍さは以前より知られており、今回の検討でも UIP-IIP で有意に治療歴が少なかった。また症例によっては各種免疫抑制剤の使用、ステロイド製剤を使用した症例でも使用期間や使用量、製剤の種類等の違いがあり、これらの予後に対する影響は完全には否定できない。これらに関しても今後更に症例の集積が必要である。

以上、膠原病関連間質性肺炎の病理組織型別の臨床像および予後を NSIP を中心に検討した。膠原病関連間質性肺炎においては原因不明の間質性肺炎症例での検討結果とは異なり、臨床における病理組織型分類の意義について今後更に検討して行く必要があると思われた。

謝辞：病理組織診断に多大なご協力を頂いた Mayo Clinic の Thomas V. Colby 博士に深謝致します。

参考文献

- 1) Katzenstein, AL, RF Fiorelli: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- 2) Bjoraker, JA, JH Ryu, MK Edwin, *et al*: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 3) Nagai, S, M Kitaichi, H Itoh, *et al*: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
- 4) 中村祐太郎, 千田金吾, 須田隆文, 他: 原因不明の間質性肺炎および特発性 BOOP 症例における組織学的分類による予後の比較—本邦例での検討—。日呼吸会誌 2000; 38: 442-446.
- 5) Yousem, SA, TV Colby, CB Carrington: Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-777.
- 6) Tazelaar, HD, RW Viggiano, J Pickersgill, *et al*: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727-733.
- 7) Bouros, D, AU Wells, AG Nicholson, *et al*: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- 8) Katzenstein, AL, JL Myers: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
- 9) Fujita, J, T Yoshinouchi, Y Ohtsuki, *et al*: Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-283.
- 10) Kim, DS, B Yoo, JS Lee, *et al*: The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 121-127.
- 11) Douglas, WW, HD Tazelaar, TE Hartman, *et al*: Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-1185.
- 12) Daniil, ZD, FC Gilchrist, AG Nicholson, *et al*: 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.

High Resolution Computed Tomography による Idiopathic Pulmonary Fibrosis と Asbestosis の比較検討

審良 正則 山本 暁 井上 義一* 坂谷 光則

IPF 80 例, Asbestosis 80 例について High Resolution Computed Tomography (HRCT) 所見の比較検討を行った。その結果, Intralobular bronchioles, fibrotic consolidation を伴う bronchiolectasis, honeycombing の所見は IPF により認められ ($p<0.0001$), subpleural dot-like or branching opacities, subpleural curvilinear lines, mosaic perfusion, parenchymal bands は asbestosis で有意に認められた ($p<0.0001$)。HRCT による bronchiolar dilatation はより IPF に, bronchiolar obstruction はより asbestosis に認められた。これらの所見を組み合わせる事は鑑別に有用であると考えられた。

COMPARATIVE STUDY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND ASBESTOSIS BY HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY

Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Yoshikazu Inoue, Mitsunori Sakatani

National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases, Sakai, Osaka

Findings of high resolution computed tomography (HRCT) in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and asbestosis were retrospectively compared to find the difference between the diseases. Subpleural dot-like or branching opacities, curvilinear lines, band like opacities, and mosaic perfusion were more observed in asbestosis than in in IPF. Honeycombing, visible bronchioles, and bronchiolectasis within consolidation were more observed in IPF. Subpleural bronchiolar dilatation was seen more in IPF, whereas bronchial obstruction was seen more in asbestosis. Combination of these findings might be useful to distinguish these diseases.

目 的

ATS/ERS 国際コンセンサスで典型的な Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) の診断に High Resolution Computed Tomography (HRCT) の所見は欠かせないものとされている。しかしながら Asbestosis と Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) は病的、画像的に類似している点が多く、鑑別困難な場合も少なくない (図 1)。そこで HRCT の特徴的な所見の頻度を比較することで有用な鑑別点を明らかにする。

対象と方法

IPF 80 例 (男性 56 人女性 24 人, 非喫煙者 18 人, 年齢 61 ± 9 歳), Asbestosis 80 例 (男性 50 人, 女性 30 人, 非喫煙者 24 人, 年齢 63 ± 9 歳) を対象として, High Resolution Computed Tomography (HRCT) で認められる以下の特徴的所見について, 後ろ向きに比較検討を行った。

検討項目: irregular interlobular, septal thickening, interlobular interstitial thickening, subpleural dot-like or branching opacity, centrilobular opacity, ground-

glass opacity, honeycombing, coarse honeycombing ($>5\text{mm}$), traction bronchiectasis, fibrotic consolidation, bronchiectasis within consolidation, visible intralobular bronchioles/subpleural line, parenchymal band, mosaic perfusion.

結 果

Intralobular bronchioles, fibrotic consolidation を伴う bronchiolectasis, honeycombing の所見は IPF により認められ ($p < 0.0001$, 図 2), subpleural dot-like or branching opacities, subpleural curvilinear lines, mosaic perfusion, parenchymal bands は asbestosis で有意に認められた ($p < 0.0001$, 図 2)。表 1 に示す所見には差を認めなかった。

これらの所見は軽症例に比べ, 重症例でより明らかになる所見も認められたが, 多くの所見は軽症でも同様に認められた (データ略)。HRCT による bronchiolar dilatation はより IPF に認められ, bronchiolar obstruction はより asbestosis に認められた。Asbestosis では胸膜所見の有無が診断に有用であるが, asbestosis の中で胸膜病変のある場合とない場合を比較したところ, これらの asbestosis に特

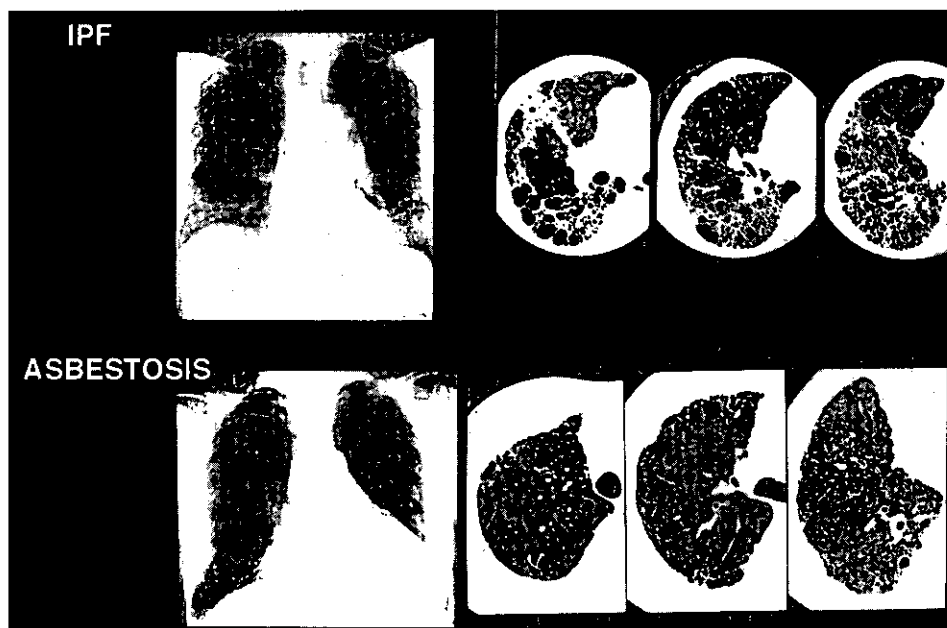


図 1 IPF と asbestosis の単純写真像と HRCT 像

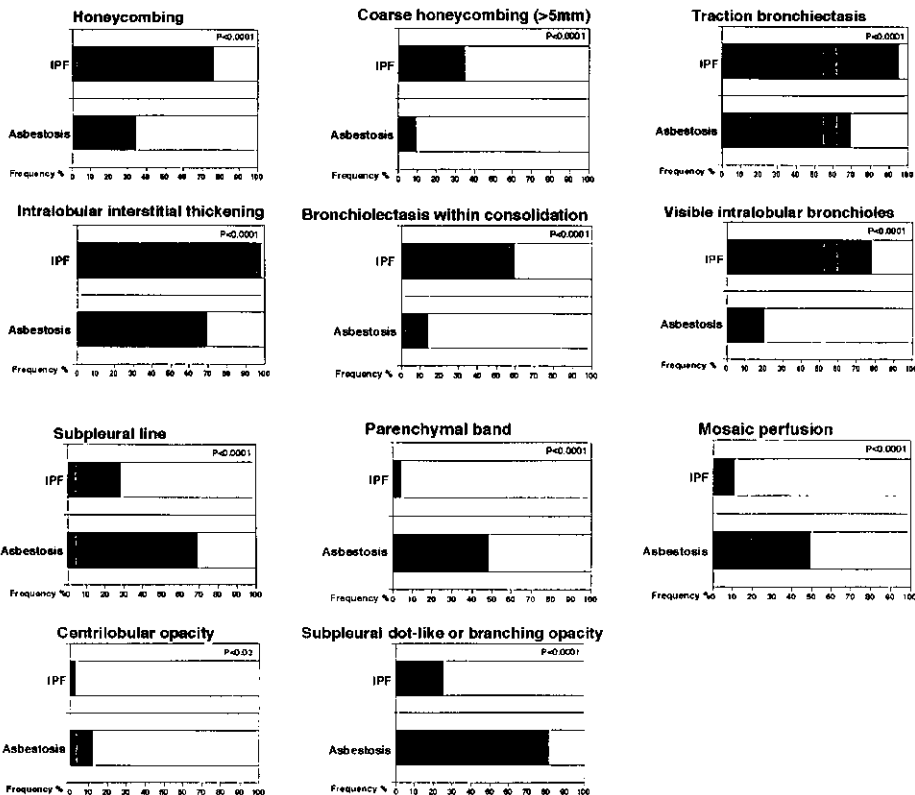


図2 IPF と asbestosis の HRCT 所見の比較 (有意差のあった項目のみ)

微的所見は両者に差が見られなかった。表2に示すように特徴的な所見の組み合わせにより IPF と asbestosis の差はより明らかになった。

考 察

HRCT の各々の特徴的所見は IPF と asbestosis に非特異的であるが、これらの所見を複数認める場合、鑑別に有用であると考えられる。また進展例でなくても軽症でもこれらの所見は認められ、また胸膜病変がない場合の鑑別点にもなるものと考えられた。

結 論

- (1) Asbestosis によく見られる所見：
subpleural dot-like or branching opacities,
curvilinear lines, and band like opacities,
mosaic perfusion.
- (2) IPF によく見られる所見：
honeycombing, visible bronchioles,
bronchiolectasis within consolidation.

表1 IPF と asbestosis の HRCT 所見の比較 (有意差のなかった項目のみ)

Findings	Frequency %		p value
	IPF	Asbestosis	
Irregular interlobular septal thickening	86	88	NS
Ground glass opacity	99	95	NS
Fibrotic consolidation	59	44	NS
Emphysema	19	10	NS

(IPF; n=80, asbestosis; n=80)

表2 IPF と asbestosis における HRCT 各所見の組み合わせによる頻度

	IPF (n=80)	asbestosis (n=80)
SD+SL	13	61
SD+PB	3	44
SD+MP	4	34
SD+SL+PB	1	35
SD+SL+MP	1	31
SD+SL+PB+MP	0	21
VB+HC	63	11
VB+BC	41	8
VB+HC+BC	35	3

SD; subpleural dots, SL; subpleural lines, PB; parenchymal bands
MP; mosaic perfusion, VB; visible bronchioles, HC; honeycombing
BC; bronchiolectasis within consolidation

- (3) 両者に見られる所見：
ground-glass opacities, interlobular septal thickening.
- (2) IPFでは asbestosis に比べ、胸膜下領域の bronchiolar dilatation がより著明、Asbestosis では IPF に比べ胸膜下領域の bronchiolar obstruction がより著明.
- (3) これらの HRCT 所見を組み合わせる事は両者の鑑別に有用である.

参考文献

- 1) Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Yoshikazu Inoue, Mitsunori Sakatani. High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis; a comparative study. AJR (in press)
- 2) 井上義一. 特発性間質性肺炎と紛らわしい周辺疾患. 呼吸器科. 1: 461-469, 2002

ARDSにおける高分解能CT所見の 予後因子としての有用性について

一門 和哉¹ 村中 裕之¹ 彌永 和宏¹ 岡本 竜哉¹
具嶋 泰弘¹ 岡本真一郎¹ 菅 守隆^{1*} 上甲 剛^{2*}

【目的】我々は、HRCT所見がARDSの病理所見であるびまん性肺胞傷害の病理学的病期をよく反映し、特発性ARDSである急性間質性肺炎症例において、HRCT所見が予後因子であることを報告した(AJRCM 2002)。今回は様々な原因によるARDS症例にてHRCT所見の予後因子としての有用性を検討した。【対象と方法】ARDS 30症例にて、生存18例と非生存12例の間には、年齢、性別、CT撮影時(ARDS発症後平均 1.4 ± 3.0 日)のLung injury score, APACHE IIスコアおよびSOFAスコアに有意差を認めなかった。病理学的病期に基づきHRCT所見を6段階にスコア化し、各所見の広がり(左右上中下肺野6領域で10%きざみで視覚的に評価した)の平均値に対応するスコアを乗じた値の和をもって、肺野全体のCTスコアを算出した。第1のエンドポイントとして、CTスコアの予後への影響について多変量解析を行った。また第2のエンドポイントとして、発症28日までの人工呼吸器離脱率および圧外傷発生率への影響を検討した。【結果】CTスコアとARDS発症からの罹病期間との間には有意な相関を認めず、21例(70%)の症例で増殖期以降への移行を示す牽引性気管支拡張像を伴う濃度上昇域の広がりを認めた。牽引性気管支拡張像を伴わない濃度上昇域の広がり($90.4 \pm 13.6\%$ vs. $51.2 \pm 35.5\%$, $p=0.004$)は有意に生存例に広範に対し、牽引性気管支拡張像を伴う濃度上昇域の広がり($9.4 \pm 13.6\%$ vs. $48.6 \pm 35.4\%$, $p=0.004$)は、非生存例に広範であった。CTスコアは生存例(218.4 ± 37.7)に比べ、非生存例(338.8 ± 78.3)で有意に高値であり、ロジスティック多変量解析にて独立した予後因子($p=0.01$, Odds比3.85)であった。また、生存例の平均CTスコアの95%信頼区間上限の232をカットオフ値とすると、陽性適中率78%、陰性適中率73%で予後予測が可能であり、さらに232未満では有意に人工呼吸器離脱率の上昇と圧外傷発生率の低下を認めた。【結語】ARDS罹病期間のみでARDSの進展度を評価するのは困難である。HRCT所見は予後、人工呼吸器離脱率および圧外傷発生率を予測する上で有用であった。

High-resolution CT assessment is predictive to patient prognosis in acute respiratory distress syndrome

Ichikado K, Muranaka H, Iyonaga K, *et al.*

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

We have reported that high-resolution computed tomography (HRCT) findings correlated well with the pathologic phases of diffuse alveolar damage which is the pathologic hallmark of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and CT assessment was helpful in predicting patient prognosis in acute interstitial pneumonia, which is an idiopathic form of ARDS (AJRCCM 2002). This study compared HRCT findings between 18 survivors and 12 non-survivors of acute respiratory distress syndrome in general and evaluated whether the HRCT findings were predictive of patients' response to treatment. The survivor and non-survivor groups with clinically diagnosed ARDS defined by published criteria were similar in age, sex, disease duration, Lung Injury Score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, and Sequential Organ Failure Assessment Score. Retrospective, subjective evaluations of the CT scans were conducted by two independent observers without knowledge of patient outcomes. CT findings were graded on a 1 to 6 scale corresponding to consecutive pathologic phases as follows: areas of (1) normal attenuation, (2) ground-glass attenuation, (3) consolidation, (4) ground-glass attenuation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis, (5) consolidation associated with traction bronchiolectasis or bronchiectasis, and (6) honeycombing. A CT score was obtained by quantifying the extent of each abnormality in three lung zones in each lung. The extent of increased attenuation without traction bronchiectasis was more extensive in survivors than in non-survivors ($p=0.004$). The extent of increased attenuation with traction bronchiectasis was less extensive in survivors than in non-survivors ($p=0.004$). CT scores of survivors were significantly lower than those of non-survivors ($p=0.01$). The multivariate logistic regression analysis showed that a CT score was independently associated to mortality with a high odds ratio of 3.85 ($p=0.01$). A CT score < 232 had an 78% positive and 73% negative predictive value for survival and showed increased the number of days without ventilator use and low incidence of barotrauma within 28 days after the onset. There was good interobserver agreement in the assessment of the computed tomography findings ($\text{Kappa}>0.7$). HRCT can constitute a useful tool for the assessment of pathologic stages and of response to treatment and may have the potential impact of novel therapeutic approaches in patients with ARDS.