

Table 4 特発性肺線維症の急性増悪 (改訂試案)

IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、

- ①呼吸困難の増強、
- ②HRCT所見で蜂巣肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、
- ③動脈血酸素分圧の低下有意な低下(同一条件下でPaO₂ 10mmHg以上)

のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。
明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する

参考所見: (1) CRP、LDHの上昇
(2) KL-6、SP-A、SP-Dなどの上昇

な精度の高い臨床診断基準が必要であると思われる。

以上の自験例での外科的肺生検にて診断したIPF急性増悪症例の検討結果と、文献的検討をもとに、新しい診断基準を表4のごとく提案したい。改訂のポイントは、昨今の間質性肺炎の診断におけるHRCTの位置づけを考え、HRCT所見を診断基準に含め、IPF診断の要である蜂巣肺所見と急性増悪を意味する新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影の確認の重要性を強調した。また、除外診断は従来の肺感染症、心不全に、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓も加えた。参考所見として、KL-6、SP-D、SP-Dなどのマーカーも加えた。今後、この臨床診断基準を用いての、IPFの急性増悪の更なる検討が必要であろう。

引用文献

- 1) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1020.
- 2) Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Interstitial pneumonia of unknown etiology*, ed by M Harasawa et al, University of Tokyo Press, Tokyo, 1989 p. 34-42.
- 3) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 4) 谷口博之, 近藤康博, 横井豊治. 間質性肺炎—急性増悪の臨床. 最新内科学体系, プロGRESS II 呼吸器疾患, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 垂井清一郎監修, 中山書店. 東京, 1997, p. 206-216.
- 5) American Thoracic Society: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304, 2001
- 6) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 174: 379-86.
- 7) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003 11; 361: 137-9.
- 8) Honore I, Nunes H, Groussard O, Kambouchner M, Chambellan A, Aubier M, Valeyre D, Crestani B. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 953-7.
- 9) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J*. 2003; 22: 821-6.
- 10) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, Vassilakis D, Kerr JR, Evans TW, Nicholson AG. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119: 709-14.
- 11) 佐藤篤彦. 特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成6年度研究報告書. 1995; p. 9-11.
- 12) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society

- (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 646-664, 2000.
- 13) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 158 (5 Pt 1): 1680-4.
- 14) 近藤康博, 谷口博之. 開胸肺生検で確認し, ステロイド療法が効果的であった UIP 急性増悪・亜急性増悪例の臨床病理学的検討. 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. 1993 ; p. 162-164.
- 15) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol*. 1997 ; 168 : 79-83.
- 16) 高橋 亨, 棟方 充, 大塚義紀ほか. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するステロイドパルス療法施行例の予後. *日胸疾会誌*, 39, 9-15, 1997.
- 17) Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, Allen MS, Schroeder DR. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 175-9.

2 施設における特発性間質性肺炎外科的生検例に関する検討

井上 哲郎 田中 栄作 櫻本 稔 水口 正義
前田 勇司 馬庭 厚 寺田 邦彦 後藤 俊介
竹田 知史 小橋陽一郎¹ 弓場 吉哲¹ 野間 恵之²
望月 吉郎³ 河村 哲治³ 田口 善夫*

A. 研究目的

2施設（国立姫路病院，天理よろづ相談所病院）の特発性間質性肺炎（IIPs）外科的生検例は，同一病理医が病理所見をみていることから，病理所見が比較的均一の症例を検討することが可能と考えられる。本研究は，両施設の外科的生検症例の治療と予後を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1992年～2001年までの10年間に両施設で外科的生検を行ったIIPs症例で，病理診断がfibrosing NSIP（F-NSIP）または分類不能（others）であり，2年以上経過観察が可能であった症例を対象に，①施設別に2群に分けて，②組織型別に2群（F-NSIPおよびothers）に分けてretrospectiveに検討した。分類不能とは，線維化病変は空間的にも時相的にもvarietyがあり，一見UIP patternであるが，気腔内器質化病変，細胞浸潤の多さなどで，典型的なUIPには入れがたいものと定義した。

C. 研究結果

- ①施設別の検討では，CyAは天理で有意に多く使用されていた。しかし2施設の予後に有意差はなかった。
- ②組織型別の検討では，F-NSIPとothersの2群に分けて検討したが，2群の予後に有意差はなかった。

D. 考察

2施設の検討では対象疾患群に明らかな差がみられたことなどから予後の評価は困難であった。またF-NSIPとothersの2群で予後の差は認めなかったが，今後症例を積み重ねての検討が必要であると考えられた。

Evaluation of the treatment regimen and long-term prognosis of idiopathic interstitial pneumonias' patients who underwent surgical lung biopsy between National Himeji Hospital and Tenri Hospital

Tetsuro Inoue, Eisaku Tanaka, Minoru Sakuramoto, Masayoshi Minakuchi,
Yuji Maeda, Ko Maniwa, Kunihiko Terada, Shunsuke Goto,
Tomoshi Takeda, Yoichiro Kobashi¹, Yoshiaki Yuba¹, Satoshi Noma²,
Yoshiro Mochizuki³, Tetsuharu Kawamura³, and Yoshio Taguchi

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

¹*Department of Pathology, Tenri Hospital*

²*Department of Radiology, Tenri Hospital*

³*Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital*

We compared the treatment regimen and long-term prognosis of idiopathic interstitial pneumonias' patients who underwent surgical lung biopsy between Himeji National Hospital and Tenri Hospital. Patients with histological diagnosis of fibrosing NSIP and unclassifiable interstitial pneumonia (others) were evaluated retrospectively. As a treatment regimen, cyclosporin A was more often used in Tenri Hospital than in Himeji Hospital. However, there was no significant difference in the long-term prognosis between the two hospitals. Moreover, prognosis was not significantly different between the F-NSIP and unclassifiable interstitial pneumonia patients.

はじめに

膠原病肺やステロイド抵抗性ないし急性増悪を呈する間質性肺炎 (IP) 症例に対するシクロスポリン A (CyA) 治療の有用性が報告されている¹⁾²⁾。当院では特発性間質性肺炎 (IIPs) の急性増悪ないし慢性期に対して、約 70 例の CyA 使用経験を有しており、個々の症例においては有用性が確認される症例が少なからず存在する。

今回同一病理医によって検討された 2 施設 (国立姫路病院, 天理よろづ相談所病院) の IIPs 外科的生検例について、施設間での CyA の使用頻度が異なることから、両施設での治療と予後を検討することにより、CyA の意義を推測できる可能性があると考えた。

対象と方法

対象: 1992 年～2001 年までの 10 年間に両施設で外科的生検を行った IIPs 症例で、病理診断が fibrosing NSIP (F-NSIP) および分類不能 (others) であったもので、2 年以上経過観察が可能であった症例を対象とした。なお膠原病肺、慢性過敏性肺炎などの症例は、あとから診断に至った症例も含めて除外した。

fibrosing NSIP (F-NSIP): NSIP Group (II)-III, 線維化主体の病変で、空間的な分布には variety があるが、時相は比較的均一なものとした。

分類不能 (others): 線維化病変は空間的にも時相的にも variety があり、一見 UIP pattern であるが、気腔内器質化病変、細胞浸潤の多さなどで、典型的な UIP には入れがたいものとした³⁾⁴⁾。

方法: ① 施設別に 2 群に分けて、② 組織型別に 2 群 (F-NSIP および others) に分けて retrospective に検討した。すべての対象症例についての診療録、画像、病理所見を、呼吸器内科医、放射線科医、病理医が共同で検討した。

なお、2 群間の検定にはカイ 2 乗検定、生存期間の分析にはログランク検定を用いた。

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

¹ 同 病理

² 同 放射線部

³ 国立姫路病院内科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

結 果

対象となった症例は国立姫路病院 (姫路) 17 例, 天理よろづ相談所病院 (天理) 25 例であった。姫路の症例を表 1 に、天理の症例を表 2 に示した。外科的生検時の年齢は姫路: 41～75 歳 (平均 64.2 歳), 天理: 49～72 歳 (平均 63.0 歳) で差はなかった。性別は姫路: 男性 9 例, 女性 8 例, 天理: 男性 18 例, 女性 7 例で差はなかった。咳嗽や労作時呼吸困難 (DOE) などの自覚症状, BAL のリンパ球, 術前の PaO₂ や %VC などと病理診断との間には一定の傾向はみられなかった。

両施設の症例を組織型別に分類すると、姫路: F-NSIP 13 例, others 4 例, 天理: F-NSIP 3 例, others 22 例で、姫路は F-NSIP が有意に ($P < 0.001$) 多かった (図 1)。

施設別の治療法の検討では、姫路は無治療 1 例, ステロイド単独 8 例, ステロイド+CyA 1 例, ステロイド+CyA 以外の免疫抑制剤 (シクロフォスファミド=CPA またはメソトレキセート=MTX) 7 例, 一方、天理は無治療 7 例, ステロイド単独 2 例, CyA 単独 8 例, ステロイド+CyA 4 例, ステロイド+CyA 以外の免疫抑制剤 (CPA またはアザチオプリン=AZP) 4 例であり、CyA は天理で有意に多く使用されていた (図 2)。病理診断と治療法との間には一定の傾向はみられなかった。

施設別の生存曲線を図 3 に示した。2 施設ともに中間生存期間は 6～7 年で、従来の F-NSIP の報告と同程度であった⁵⁾⁶⁾。CyA は天理で有意に多く使用されていたが、2 施設の予後に有意差はみられなかった ($P = 0.50$)。

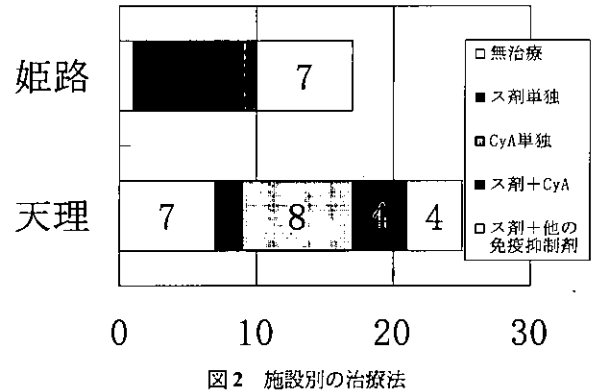
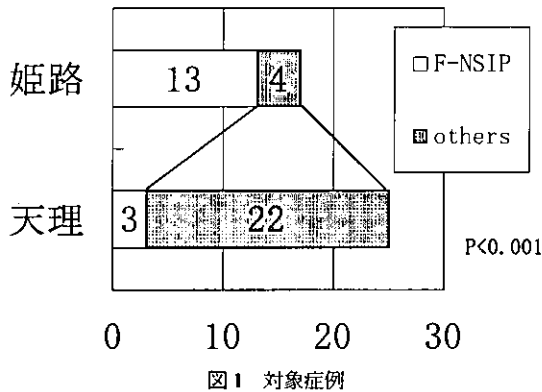
一方、組織型別の検討では、F-NSIP と others の 2 群に分けて検討したが、その内訳は F-NSIP は姫路 13 例, 天理 3 例, others は姫路 4 例, 天理 22 例であった。組織型別の治療法の検討では、F-NSIP は無治療 1 例, ステロイド単独 5 例, ステロイド+CyA 1 例, ステロイド+CyA 以外の免疫抑制剤 (CPA または MTX または AZP) 9 例, others: 無治療 7 例, ステロイド単独 5 例, CyA 単独 7 例, ステロイド+CyA 5 例, ステロイド+CyA 以外の免疫抑制剤 (CPA または AZP) 2 例であった (図 4)。無治療で経過観察をしている症例が others にやや多くみられたが、有意差はなかった。

表 1 国立姫路病院の症例 (F-NSIP と others)

生検時 年齢	性別	DOE (H-J)	BAL (%)			術前		病理診断	ステロイド	免疫抑制剤	観察期間 (年)	予後
			好中球	好酸球	リンパ球	PaO2 (torr)	%VC					
51	F	有	1	1	0	4	64.1	95	F-NSIP	なし	なし	10 生存
69	M	有	1	2	5	41	64.1	82.4	F-NSIP	あり	なし	5 生存
66	F	無	4	15	10	8	76	74.8	F-NSIP	あり	なし	5 生存
71	F	有	4	2	13	10	63.4	72.4	F-NSIP	あり	CPA	5 生存
61	M	有	3	10	8	5	95.7	86.2	F-NSIP	あり	CPA	5 生存
61	M	有	3	10	8	5	95.7	86.2	F-NSIP	あり	CPA	5 生存
59	M	有	2	0	1	3	64	70	F-NSIP	あり	CPA	3 生存
56	F	無	2	6	1	8	73	50	F-NSIP	あり	CPA	3 生存
59	M	有	2	0	1	3	64	70	F-NSIP	あり	CPA	3 生存
69	F	有	2	0	0	15	68.5	79.5	F-NSIP	あり	CPA	10 死亡
73	F	有	3	1	0	87	72.4	61.9	F-NSIP	あり	CPA-MTX	9 死亡
41	M	有	3	1	0	37	60.6	55.3	F-NSIP	あり	CyA	9 死亡
70	F	有	5	9	2	52	49	48.6	F-NSIP	あり	CPA	7 死亡
69	M	有	2	ND	ND	ND	67.2	71.4	F-NSIP	あり	なし	4 死亡
63	F	無	2	1	0	7	81	78	F-NSIP	あり	なし	3 死亡
75	M	有	2	2	0	47	90	56	others	あり	なし	4 生存
67	M	有	2	2	1	38	73.4	76.9	others	あり	なし	3 生存
60	M	有	1	1	1	6	ND	ND	others	あり	なし	8 死亡
72	F	有	2	0	0	9	67	68	others	あり	なし	3 死亡

表 2 天理よろづ相談所病院の症例 (F-NSIP と others)

生検時 年齢	性別	DOE (H-J)	BAL (%)			術前		病理診断	ステロイド	免疫抑制剤	観察期間 (年)	予後
			好中球	好酸球	リンパ球	PaO2 (torr)	%VC					
49	F	有	2	11	20	67	65.8	1.93	F-NSIP	あり	CPA	5 生存
56	F	有	3	12	10	39	79.2	2.56	F-NSIP	あり	AZP	11 死亡
72	F	無	3	22	22	43	67.5	1.47	F-NSIP	あり	なし	7 死亡
60	M	有	1	4	0	3	78.4	3.66	others	なし	CyA	8 生存
96	M	有	1	2	5	44	77.1	2.7	others	なし	なし	7 生存
72	M	有	3	5	3	91	57	ND	others	あり	なし	5 生存
87	M	有	1	ND	ND	ND	59.7	2.85	others	なし	なし	4 生存
60	M	有	3	5	5	24	81.8	2.75	others	あり	CyA	3 生存
54	F	有	1	2	3	3	90	2.1	others	あり	AZP→CyA	3 生存
66	M	無	2	3	8	11	88	2.53	others	なし	CyA	2 生存
60	M	無	1	1	1	8	68.1	2.97	others	なし	なし	2 生存
64	M	有	2	2	3	9	90.8	2.89	others	なし	CyA	2 生存
69	F	有	2	15	70	9	66.8	1.24	others	なし	CyA	2 生存
62	F	有	2	2	3	26	87.6	2.89	others	あり	CyA	2 生存
71	M	有	2	1	4	2	65.5	3.76	others	なし	なし	2 生存
64	F	有	1	10	1	12	86	1.32	others	あり	CyA	2 生存
63	M	無	1	0	1	62	90.9	ND	others	なし	なし	2 生存
66	M	無	2	8	19	19	67.2	2.97	others	なし	なし	2 生存
60	M	有	2	5	9	80	88.7	1.96	others	あり	AZP→CPA→CyA	8 死亡
72	M	有	2	ND	ND	ND	ND	ND	others	なし	CyA	5 死亡
67	M	有	2	25	1	12	63.5	2.49	others	なし	CyA	4 死亡
56	F	有	3	30	7	41	81.7	1.65	others	あり	CPA→CyA	3 死亡
62	M	有	2	1	0	82	78.9	1.86	others	あり	CPA	3 死亡
59	M	有	1	2	3	84	77	3.83	others	なし	なし	2 死亡
58	M	有	2	7	16	44	92	2.52	others	あり	CPA	2 死亡



組織型別の生存曲線を図5に示した。F-NSIP と others の2群ともに中間生存期間は6~7年で、従来のF-NSIPの報告と同程度であった⁵⁾⁶⁾。F-NSIP と others の2群間の予後に有意差はみられなかった (P=0.63)。

考案・結論

膠原病肺やステロイド抵抗性ないし急性増悪を呈するIP症例に対するCyA治療の有用性が報告されている¹⁾²⁾。当院ではIIPsの急性増悪ないし慢性期に対して、約70例のCyA使用経験を有しており、個々の症例においては有用性が確認される症例が少なからず存在する。今回、同一病理医が診断している2施設

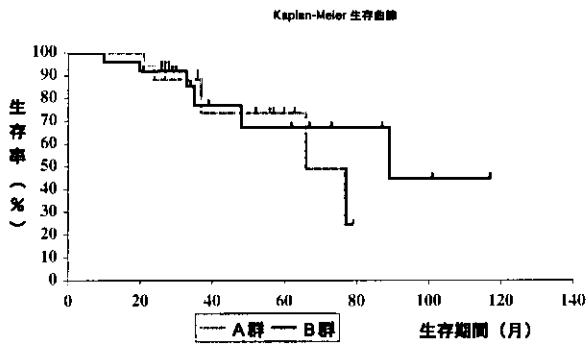


図3 施設別の生存曲線

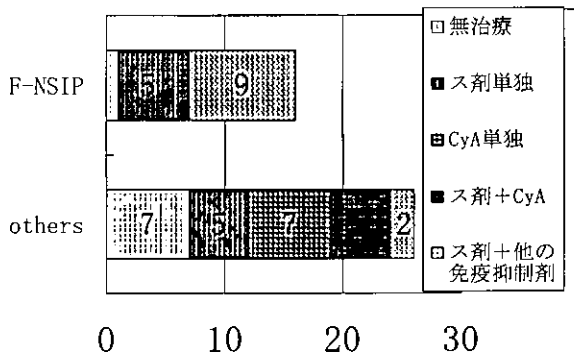
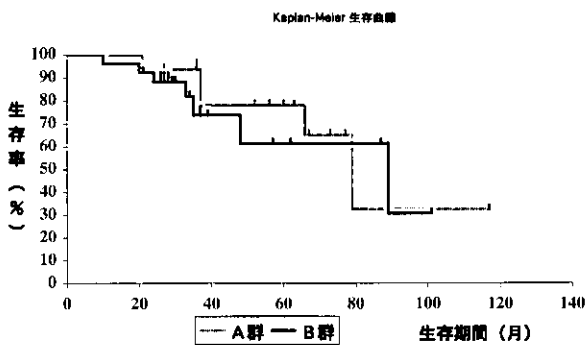


図4 組織型別の治療法



P=0.63 (Log rank test)

図5 組織型別の生存曲線

でCyA使用頻度が異なることが確認できたが、予後に有意差はみられなかった。

予後に有意差のみられなかったのは、組織型別に分類すると姫路はF-NSIPが有意に多く対象疾患群に明らかな差がみられたことが原因であると考えられた。

組織型別では、F-NSIPとothersの2群に分けて検

討したが、無治療で経過観察をしている症例がothersにやや多くみられたものの、組織型による治療法の選択に一定の傾向はなかった。またF-NSIPとothersの2群間に予後の有意差がみられなかったことは、組織学的な差ほど病態に差がない可能性や、othersがUIPに近い病態と考えるならCyAの効果で差がなくなった可能性も考えられる。いずれにせよ今後の課題としては、病理学的に同一な病態に対しての、CyA治療による全国規模での前向き検討が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Inase N, Sawada M, Ohtani Y, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Med* 2003; 42: 565-570.
- 2) 本間, 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 他. 間質性肺炎におけるシクロスポリンA投与例の検討. *日呼吸会誌* 2003; 41: 427-433.
- 3) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 宮川 文, 他. 病理形態からみた間質性肺炎: IPFとその周辺. *日胸* 2001; 60: 505-513.
- 4) 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 宮川 文, 他. 未分類型間質性肺炎: NSIPは単一の疾患か. *厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 1999年度研究報告書* 2000: p. 25-29.
- 5) Travis WD, Matsui K, Moss JE, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
- 6) Nicolson AG, Colby TV, Dubois RN, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2213-2217.

特発性肺線維症に合併した原発性肺癌の 胸部 CT 所見に関する研究

岸 一馬¹ 本間 栄¹ 黒崎 敦子²
元井 紀子³ 吉村 邦彦^{1*}

特発性肺線維症 (IPF) には高率に肺癌が合併するが、その高分解能 CT (HRCT) 所見に関する報告はない。本研究では IPF 合併肺癌の HRCT 像の特徴を明らかにすることを目的とした。1993 年より 2002 までに当科に入院した IPF に合併した肺癌 30 例を対象として、病歴、HRCT 画像、病理組織を解析した。男性 27 例、女性 3 例で、平均年齢は 69 歳であった。全例で喫煙歴を有した。HRCT では 30 例中 28 例 (93%) が軟部組織濃度からなる結節を呈していた。結節の辺縁は明瞭が 82%、分葉状が 86%、棘状が 50% であった。エアブロンコグラムは 57% に認められた。肺癌は全例が肺野末梢に存在した。組織型は扁平上皮癌と腺癌が最も多かった。IPF 合併肺癌に典型的な HRCT 所見は、胸膜下領域の境界明瞭で分葉状の結節である。

Distinctive Findings on High-Resolution Computed Tomography in Primary Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Kazuma Kishi¹, M.D., Sakae Homma¹, M.D., Atsuko Kurosaki², M.D.,
Noriko Motoi³, M.D., and Kunihiro Yoshimura¹, M.D.

¹Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center,

²Department of Diagnostic Radiology,

³Department of Pathology, Toranomon Hospital

The characteristics of high-resolution computed tomography (HRCT) findings in primary lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have not been well described, although patients with IPF frequently develop lung cancer. This study was aimed to evaluate HRCT findings of lung cancer associated with IPF. We analyzed 30 patients with lung cancer who had preceding IPF and under regular follow-up between 1993 and 2002. Medical records, radiographs including HRCT scans, and histological slides were reviewed. Our study group included 27 males and 3 females (mean age, 69 years). All patients were current or past smokers. In 28 of 30 patients, the most common HRCT pattern of lung cancer was a nodular lesion with soft-tissue attenuation. Nodule margins were well defined in 23 lesions (82.1%), associated with lobulation in 24 (85.7%) or characterized by spiculation in 14 (50%). Air-bronchogram was observed in 16 lesions (57.1%). All nodules were located in the peripheral area of fibrotic lesions. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were the most frequent histologic types in IPF associated with lung cancers. The typical HRCT findings of lung cancer associated IPF were well defined nodular lesions with lobulation in peripheral areas of the lung.

緒 言

特発性肺線維症 (以下 IPF) には高率に肺癌が合併することが知られており、男性の喫煙者で、末梢型が多いといわれる¹⁻⁵⁾。IPF に合併した肺癌の胸部単純 X 線写真の特徴は、蜂窩肺に伴う結節影ないし線状影と報告されている⁶⁾。一方、胸部 CT 所見に関しては Lee ら⁷⁾の検討があるのみで、辺縁不明瞭なコンソリデーション様の腫瘤が最も頻度が高かったと報告されている。しかしながら、これまでに高分解能 CT (HRCT) 所見に関する報告はない。そこでわれわれは、IPF 合併肺癌の HRCT 所見の特徴を検討した。

対象と方法

1993 年 3 月より 2002 年 8 月までに当科に入院した IPF 64 例のうち、肺癌を合併した 30 例 (男性 17 例、女性 3 名、平均年齢 69 歳) を対象とした。全例に喫煙歴があった。IPF の診断は ATS/ERS の診断基準に従った⁸⁾。肺癌は組織学的に診断され、その方法は経気管支的肺生検 11 例、手術 6 例、喀痰細胞診 6 例、経皮針生検 6 例、そして剖検 1 例であった。

使用した CT 機種は GE 製 CT 9800 または High Speed Advantage であった。通常 CT 画像は 10 mm 厚、10 mm 間隔で全肺野を撮影した。更に病巣部を 1 から 5 mm 厚で撮影し HRCT 画像を作成した。

HRCT 画像は軟部組織濃度からなる結節とその他のパターンの 2 つに分類した。そして、結節に関しては、辺縁の性状 (明瞭、不明瞭、平滑、不整、spiculation, lobulation, 末梢血管収束像、胸膜陥入像) と内部の性状 (エアブロンコグラム、石灰化、空洞) を検討した。

原発部位は肺葉別とともに末梢型ないし中枢型に分類した。更に、肺癌と蜂窩肺の位置関係を検討した。

肺癌の組織型は WHO 分類に基づいた¹⁰⁾。切除肺 9 例および剖検肺 4 例を用いて肺癌と線維化巣の関係を病理組織学的に検討した。

結 果

肺癌の HRCT 像は、結節が 28 例 (93%)、その他が 2 例 (7%) であった (Fig. 1)。結節の最大径は 10 から 70 mm、平均 36 mm であった。その他の 2 例のうち 1 例は広範なスリガラス影を呈した粘液産生性細気管支肺胞上皮癌で (Fig. 2)、もう 1 例は全周性の胸膜肥厚像を呈した腺癌であった (Fig. 3)。

結節パターンを呈した 28 例の HRCT 所見を Table 1 に示す。辺縁の性状は、明瞭 23 例 (82%)、不整 22 例 (79%) で、lobulation を 24 例 (86%)、spiculation を 14 例 (50%) に認めた。内部の性状として、エアブロンコグラムを 16 例 (57%) に認め、空洞および微細な石灰化を各 3 例に認めた。

結節は全て肺野末梢に存在し、1 例を除いて胸膜と接触していた。肺葉別では、右上葉 6 例、右下葉 9 例、左上葉 7 例、左下葉 6 例であった。

肺癌と蜂窩肺の位置関係に関して、17 例は蜂窩肺内または蜂窩肺に接して肺癌が存在したが、13 例は蜂窩肺と離れていた (Fig. 4)。これら 13 例中 12 例は上葉に位置し、腫瘍の周囲に蜂窩肺は認めないものの、不整な線状影ないし網状影を認め、切除肺ならびに剖検肺より病理組織学的に腫瘍周囲の線維化が確認された。

考 案

本研究より判明した IPF 合併肺癌に特徴的な HRCT 所見は、境界明瞭で分葉状の軟部組織濃度からなる結節であった。これらの HRCT 所見は、最近 CT による発見が増加している巣状のスリガラス濃度上昇を呈する非粘液産生性細気管支肺胞上皮癌とは異なるものである^{11,12)}。更に、われわれの結果は Lee ら⁷⁾が IPF 合併肺癌に典型的な CT 所見として記載した辺縁不明瞭なコンソリデーション様の腫瘤とも異なっていた。この理由の一つとして、Lee らの検討では 25% の症例しか HRCT が撮影されていないことが考えられた。原発部位に関しては、全例が線維化の強い肺野末梢に存在し、以前の報告と一致した²⁻⁷⁾。

IPF 合併肺癌の組織型の頻度は、報告により異なっている^{1-5,7)}。幾つかの研究では、扁平上皮癌が最も頻度が高かったが^{1,3,5,7)}、他方、腺癌が優位であったとする報告もある^{2,4)}。今回の検討では、扁平上皮癌と腺癌

1 虎の門病院呼吸器センター内科

2 同 放射線診断科

3 同 病理部

* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

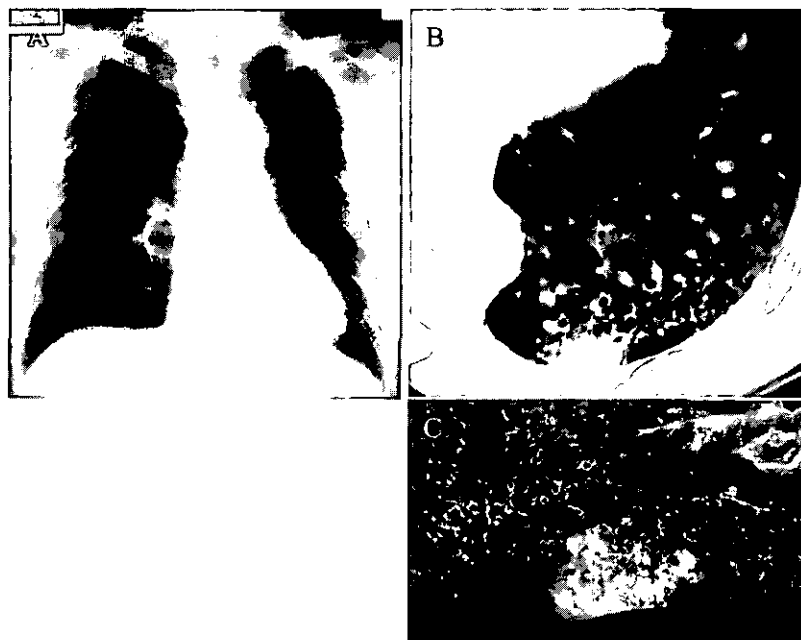


Figure 1. An individuals with squamous cell carcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A: A chest radiograph shows a reticular pattern on both. No nodular opacity suggestive of lung cancer is seen. B: HRCT scan at the level of the left lower lung reveals a lobulated nodule located at the peripheral lung field adjacent to honeycombing. C: Gross photography of the cut surface of the resected left lower lobe showing honeycombing and a lobulated cancerous mass.

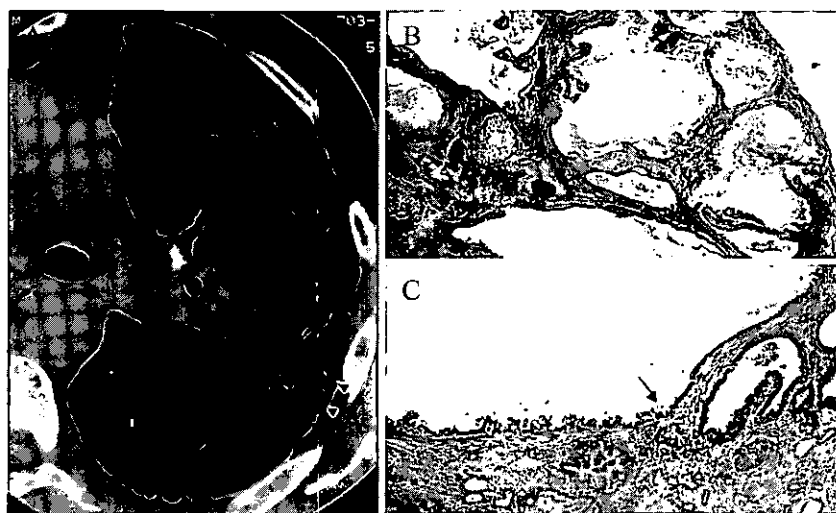


Figure 2. Bronchioalveolar carcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A: CT scan reveals peripheral honeycombing (arrowheads) and internal diffuse ground-glass opacities resembling acute exacerbation of IPF. B: Low-magnification photomicrograph of autopsied lung specimen showing bronchioalveolar carcinoma invasion to the honeycomb wall. (haematoxylin and eosin staining, $\times 2$) C: Same as B. but higher magnification photograph demonstrating co-existence of bronchiolar metaplasia and bronchioalveolar carcinoma. The arrow indicates the front of bronchioalveolar carcinoma (haematoxylin and eosin staining, $\times 10$)

がそれぞれ 40% で最も頻度が高かった。

IPF に肺癌の合併が多い理由はいまだ明らかではない。幾つかの研究では肺癌と線維化の密接な関連性を指摘している^{2,4-6,13,14}。Meyer と Liebow は蜂窩肺内の異型上皮細胞の増生に最初に注目し、これらの異型上皮細胞を前癌病変と推察している。今回の検討でも、病理学的に肺癌は異型上皮の増生を伴う線維化内

ないし線維化に接して存在しており、彼等の説を支持するものであった。また、今回の検討では、全例が喫煙者であったが、これは喫煙を IPF 合併肺癌の危険因子とする以前の報告と一致する所見であった¹⁻⁵。

以上、IPF 合併肺癌に典型的な HRCT 所見は、胸膜直下の境界明瞭で分葉状の結節である。HRCT は IPF に合併した肺癌の診断に有用である。

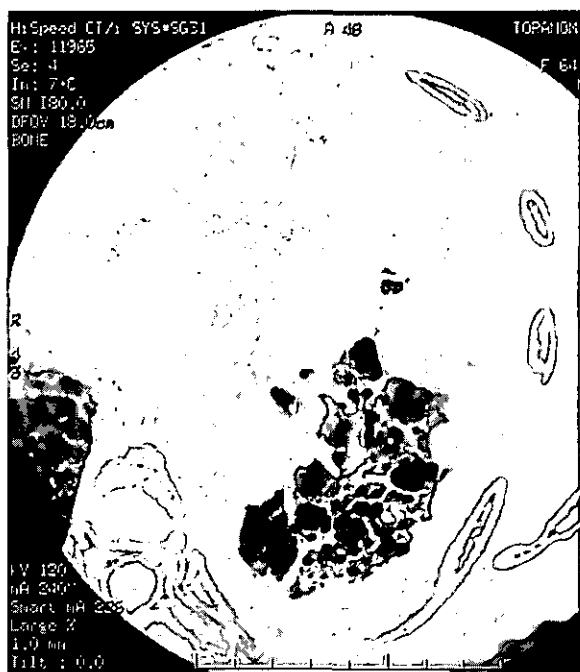


Figure 3. Chest CT scan of lung adenocarcinoma associated with idiopathic pulmonary fibrosis showing honeycombing and extensive pleural thickening in the left hemithorax resembling malignant pleural mesothelioma.

Table 1. HRCT findings of 28 nodular lesions of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis

Parameter	No. of cases (%)
Nodular margin	
Well defined	23 (82.1)
Poorly defined	5 (17.9)
Smooth	6 (21.4)
Irregular	22 (78.6)
Lobulation	24 (85.7)
Spiculation	14 (50.0)
Convergence of peripheral vessels	11 (39.3)
Pleural retraction	9 (32.1)
Internal features	
Air-bronchogram	16 (57.1)
Cavitation	3 (10.7)
Calcification	3 (10.7)

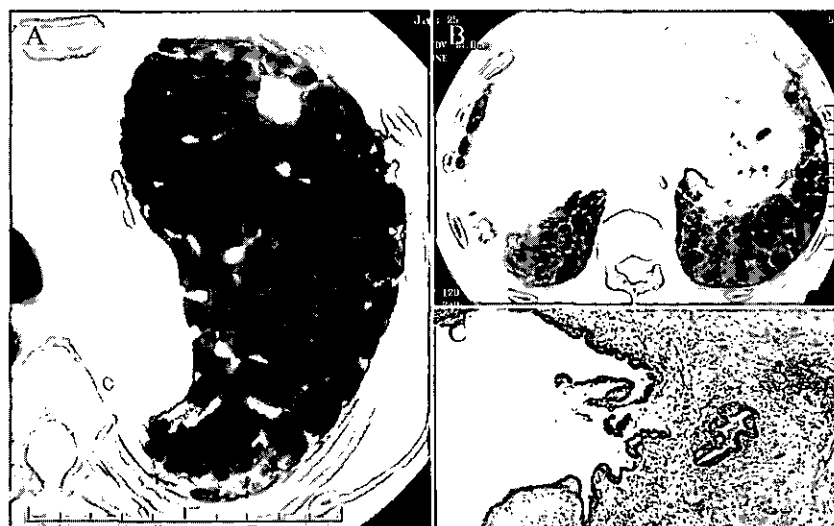


Figure 4. Lung adenocarcinoma developed in an individual with idiopathic pulmonary fibrosis. A: HRCT scan reveals a spiculated nodule in an area of subpleural reticulation. B: CT scan at the level of the lung bases demonstrating bilateral honeycombing formation. C: Low magnification of the resected lung showing fibrotic foci and honeycombing lined by adenocarcinoma cells. (haematoxylin and eosin staining, $\times 10$)

参考文献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496-499.
- 2) Kawai T, Yakumaru K, Suzuki M, Kageyama K. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 11-19.
- 3) Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167: 231-237.
- 4) Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, Banba J. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;

- 45 : 925-932.
- 5) Aubry M-E, Myers JL, Douglas WW, Tazelaar HD, Washington Stephens TL, Hartman TE, Deschamps C, Pankratz VS. Primary pulmonary carcinomas in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2002 ; 77 : 763-770.
 - 6) Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968 ; 45 : 211-219.
 - 7) Lee HJ, Im J-G, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996 ; 20 : 979-982.
 - 8) American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
 - 9) Zwirerich CV, Vedral S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule : High-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991 ; 179 : 469-476.
 - 10) Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd ed. Berlin, Germany : Springer-Verlag ; 1999. World Health Organization International Histological Classification of Tumors series.
 - 11) Jang H-J, Lee KS, Kwon J, Rhee CH, Shim YM, Han J. Bronchioloalveolar carcinoma : Focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996 ; 199 : 485-488.
 - 12) Kishi K, Sakae H, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Nakata K, Yoshimura K. Small lung tumors with the size of one centimeter or less in diameter : Clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 43-51.
 - 13) Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965 ; 18 : 322-351.
 - 14) Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973 ; 31 : 1078-1086.

SF-36 による特発性肺線維症の重症度分類の再評価

大野 彰二 中澤 晶子 小林 晃
坂東 政司 杉山幸比古*

平成 15 年秋に改訂された特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia ; IIP) の新重症度分類が SF-36 質問票による健康関連 QOL をどの程度反映しているかを旧重症度分類と比較検討した。対象は当院外来通院中の IIP 患者のうち特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) 患者 40 例である。IPF 患者では SF-36 の 8 つの項目のうち 7 項目で国民標準値より低値を示し、IPF 患者における身体面・精神面での QOL 低下が示唆された。これらの結果と臨床検査値との相関を検討したところ、%VC で良好な相関関係を認めしたが、LDH や KL-6 はいずれの項目とも相関を認めなかった。新旧重症度分類との順位相関ではともに 8 項目中 3 項目に有意な相関関係を認めしたが、旧分類に比べ新分類では相関係数の改善はわずかであった。そこで我々は、安静時の PaO₂、体動時の SpO₂ の低下、%VC のみで独自の試案を作成し同様に検討を行った結果、SF-36 の 8 項目中 7 項目で有意な順位相関関係が認められた。新重症度分類は QOL の面からは満足できるものではなく、%VC を考慮することが必要と考えられた。

Reassessment of the classification of the degree in idiopathic pulmonary fibrosis using SF-36 questionnaire

Shoji Ohno, Shoko Nakazawa, Akira Kobayashi, Masashi Bando,
and Yukihiko Sugiyama

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

We examined whether new classification of the degree in idiopathic interstitial pneumonia reflected the health-related QOL using SF-36 questionnaire. Forty patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were enrolled. They scored worse than Japanese healthy controls in all domains but one. We evaluated the correlation between scoring of SF-36 and pulmonary function tests or serological markers of IPF. %VC significantly correlated with almost domains of SF-36, on the other hand, serum LDH and KL-6 had no correlation with any of them. Only three domains of SF-36 were scored correlatively with new classification of the degree. We tried to make a tentative classification including PaO₂ at rest, desaturation of SpO₂ during 6-minute walk test and %VC. The correlation between the tentative classification and SF-36 scores was satisfactory. In conclusion, the new classification was not useful and %VC should be considered in terms of health-related QOL.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) の重症度分類は、平成 15 年秋に改訂された。この新重症度分類では、安静時の PaO₂ により規定される旧重症度分類を基本に運動時の低酸素血症を加味して改訂された (表 1)。重症度分類は、本来疾患の予後や治療反応性に基づいて作成されるが、できれば患者の QOL を反映したものがより望ましいと考えられる。昨年我々は、1998 年の当班会議にて貫和らが提唱した重症度分類案¹⁾と旧重症度分類を、SF-36 質問票を用いて QOL の面から妥当性と問題点を評価した²⁾。今回は新たに改訂された新重症度分類を QOL の面から検討した。

対象と方法

当院外来通院中の IIP 症例のなかで、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 症例に限定し、一般健康関連質問票である SF-36 を送付回収し得た 40 例を対象とした。IPF 症例はできる限り他呼吸器疾患や循環器疾患の合併のない症例を選択した。SF-36 質問票は 8 つのサブスケールから構成され、1) 身体機能 (physical functioning; PF), 2) 身体的な問題による役割機能制限 (limitation of role functioning/physical; RP), 3) 体の痛み (bodily pain; BP), 4) 全般的健康度 (general health perception; GH), 5) バイタリティー (vitality; VT), 6) 社会的機能 (social functioning; SF), 7) 精神的な問題による役割機能制限 (limitation of role functioning/emotional; RE), 8) 精神状態 (mental health; MH) で、計 36 の質問から

構成されている。1)~4) は身体面の QOL を、5)~8) は精神面の QOL を表している。これらの 8 項目は決まったスコアリングプログラムによって 100 点満点の連続変数スケールに換算される³⁾。これら QOL の結果と各症例の新・旧重症度分類の関連性は Spearman's rank correlation の検定で、肺機能検査 (%VC, FEV_{1.0}%, %DLco), 血清マーカー値 (LDH, KL-6) との関連性は Pearson's correlation coefficient の検定で検討し p<0.05 を統計学的に有意に関連性ありとした。

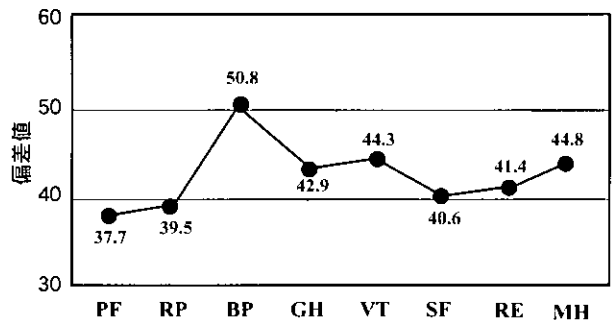
結 果

IPF 患者 40 例のうち男性は 28 例、女性は 12 例で、平均年齢は 66.6±6.7 歳、外科的肺生検により病理組織診断された例は 13 例であり、残りの 27 例は ATS/ERS consensus statement により臨床的に診断された⁴⁾。臨床検査値については %VC 78.6±25.5%, FEV_{1.0}% 80.3±9.5%, %DLco 43.3±18.6%, LDH 498±197 mU/ml, KL-6 1395±879 U/ml であった。今回改訂された新重症度分類では I 度 16 例, II 度 4 例, III 度 10 例, IV 度 10 例で、旧分類では I 度 16 例, II 度 14 例, III 度 2 例, IV 度 8 例であった。

SF-36 の各サブスケールの偏差値の平均スコアは、BP 以外の 7 項目で国民標準値を下回っており、IPF 患者の QOL が身体面・精神面ともに低下していることを示していた (図 1)。特に PF, RP の項目で、偏差値の平均値がそれぞれ 37.7, 39.5 と低値が目立った。SF-36 の各サブスケールと肺機能検査・血清マーカーとの相関を Pearson の相関係数を用いて検討した結果では、%VC は 8 項目中 BP の 1 項目を除いて、%DLco では BP, GH, VT, MH の 4 項目を除いてそれぞれ有意な相関関係を認めたが、LDH・KL-6 はいずれの項

表 1 改訂された重症度分類

	安静時動脈血ガス	6分間歩行時のSpO2
I	80Torr以上	
II	70Torr以上80Torr未満	90%未満の場合はIIIにする
III	60Torr以上70Torr未満	90%未満の場合はIVにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr未満	測定不要



自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

図 1 IPF 症例における SF-36 の各スコア (国民標準に対する偏差値)

目とも相関を認めなかった (表 2)。

各サブスケールと重症度との相関を Spearman 順位相関を用いて解析した結果では、新旧重症度分類ともに PF, RP, GH の 3 項目で有意な順位相関関係を認め、全般に新重症度分類の方が旧重症度分類よりも相関係数が高い傾向であった (表 3)。

我々は以上の結果をふまえて、肺機能検査値のうち %VC が SF-36 の各サブスケールと相関が良好であることより %VC < 70% を 1 項目加え、さらに新重症度分類では旧重症度分類の II 度から加味する 6 分間歩行時の SpO₂ 低下を I 度から加味する独自の QOL

表 2 SF-36 のスコアと臨床検査値との相関 (Pearson の相関係数)

SF-36 component	PFT			LDH	KL-6
	%VC	FEV1.0%	%DLCO		
PF	0.657**	-0.287	0.579**	-0.094	-0.189
RP	0.395*	-0.191	0.379*	0.186	-0.094
BP	0.231	-0.010	0.112	0.088	-0.027
GH	0.421**	-0.493**	0.332	0.006	-0.254
VT	0.555**	-0.227	0.321	0.094	-0.087
SF	0.512**	-0.202	0.347*	0.138	-0.037
RE	0.403*	-0.132	0.391*	0.144	-0.173
MHI	0.492**	-0.207	0.259	0.111	-0.087

**p<0.01, *p<0.05

表 3 SF-36 のサブスケールと新・旧重症度および貫和案・試案の相関 (Spearman 順位相関)

	旧重症度	新重症度	貫和案	試案	
PF	-0.429**	-0.468**	-0.608**	-0.624**	
RP	-0.438**	-0.489**	-0.507**	-0.598**	
BP	-0.265	-0.273	-0.113	-0.213	
GH	-0.379*	-0.399*	-0.514**	-0.487**	
VT	-0.157	-0.147	-0.512**	-0.365*	
SF	-0.188	-0.204	-0.421**	-0.333*	
RE	-0.238	-0.318	-0.503**	-0.524**	**p<0.01
MHI	-0.179	-0.175	-0.450**	-0.327*	*p<0.05

表 4 我々の重症度分類試案
(● 1 つにつき 1 段階重症度を重くする)

旧重症度	運動負荷後 SpO ₂ <90%	%VC<70%	重症度試案
I (PaO ₂ ≥ 80 Torr)	●	●	IV
II (80 > PaO ₂ ≥ 70)	●	●	IV
III (70 > PaO ₂ ≥ 60)	●	●	IV
IV (60 > PaO ₂)	●	●	IV

重症度試案を策定し検討を試みた (表 4)。その試案によると今回の対象症例は I 度 8 例・II 度 8 例・III 度 11 例・IV 度 13 例と少しずつ重症度が上がるようになった。比較する目的で昨年検討した貫和案も同時に検討した結果、貫和案と試案ではともに 8 項目中 BP を除く 7 項目で有意な順位相関を示し、PF・RP・RE の 3 項目で我々の試案のほうが貫和案よりも相関係数が高い傾向であった (表 3)。

考 察

旧重症度分類は安静時の PaO₂ が IIP の予後と関連するという報告^{5)~7)} から策定されたが、今回はこれに運動時の低酸素血症を考慮し策定されている。この運動時の低酸素血症も近年 IIP の予後に関連することが報告された⁸⁾。IIP 患者では労作時に呼吸困難を認めることはしばしば経験することであり、特に IPF 患者では顕著である。この運動時の desaturation を加味した新重症度分類が QOL をも反映したものであるかを今回検討した。

IPF 患者の QOL を評価する場合に、IPF に特異的な QOL 質問票は存在していないが、これまでの検討では一般健康関連 QOL では SF-36, WHOQOL-100 が、疾患特異的質問票では SGRQ (St George respiratory questionnaire) が有用とされている^{9)~11)}。これまで我々は SF-36 を用いて IPF やサルコイドーシスの QOL を SF-36 を用いて報告してきた¹²⁾¹³⁾。

今回の検討でも IPF 症例では SF-36 の 8 項目のうち BP を除くすべての項目で国民標準値より低値であり、身体・精神両面での QOL 低下を認めた。これらの各項目は %VC との間には有意な相関関係を認め、%DLco との間にはいくつかの項目で相関を認めたが、LDH や KL-6 とは相関を認めなかった。重症度分類との順位相関では、旧重症度分類に比し新重症度分類案でより相関係数が高い傾向であったが、有意な相関を認めたものは 3 項目にすぎなかった。即ち、新旧の重症度分類は QOL の面では満足できるものではないことが示唆された。昨年、1998 年の班会議で貫和らによって提唱された重症度分類案について同様の検討を行った。主として予後の面から考えられた貫和案が、QOL の面からも支持できるものであることを報告したが、分類基準が煩雑であることを指摘した²⁾。

そこで我々は新旧重症度分類を勘案し、独自の試案

を作成してみた。まず、運動時の desaturation を新分類ではII度から考慮するが、I度から加味することとしてみた。これはIPF症例では安静時に $\text{PaO}_2 \geq 80\text{Torr}$ であっても運動時には容易に $\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$ となることを経験するからである。また、肺機能の%VCがQOLの各パラメーターと関連することで、%VC<70%を1項目として重みづけをしてみた。70%で区分した理由としては、貫和案を参考にした。この試案ではQOLとの相関関係は極めて良好であり、8項目中7項目で有意な順位相関が認められた。同時に貫和案についても検討したが、昨年同様に相関関係は良好であった。我々の試案は貫和案に比して簡素化されており利用しやすいものと思われる。これらの結果より、QOLの面からは体動時の SpO_2 低下、%VCが安静時の PaO_2 と同様に重要であることが示唆された。IPFの予後因子として最近VCの経年的な減少速度が予後を規定することが報告されている¹⁴⁾。

今後の課題としては、今回の結果はあくまでも単施設における、少数例の検討であり多施設で検討することが必要である。また我々の試案が貫和案と同様に予後を反映しているか否かを検討する必要がある。

結 論

今回改訂されたIIPの重症度分類は旧重症度分類と比べQOLの面からは満足できるものではなかった。%VC低下や $\text{PaO}_2 \geq 80\text{Torr}$ の症例から運動時の desaturation を考慮する必要があるものと考えられた。

参考文献

- 1) 杉山幸比古, 中澤晶子, 大野彰二. 健康関連QOLからみた特発性間質性肺炎の重症度分類-旧重症度分類の妥当性と問題点. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会平成14年度研究報告書2003; 112-116.
- 2) 貫和敏博, 阿部達也, 八重柏政宏他. 特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会平成10年度研究報告書1998; 36-41.
- 3) 福原俊一, 鈴嶋よしみ, 尾藤誠司, 黒川 清. SF-36 日本語版マニュアル (ver. 1.2). (財) パブリック

ヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.

- 4) American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 5) 近藤有好, 岩井和郎, 梅田博道他. 特発性間質性肺炎 (IIP) の予後. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和60年度研究報告1986; 49-58.
- 6) 近藤有好, 中俣正美, 土屋俊晶. 特発性間質性肺炎 (IIP) の予後について-第2報-. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和60年度研究報告1986; 241-248.
- 7) 石田幸義, 福地義之助, 山岡 実他. IIPの病態, 活動性, 予後の点数化評価に関する試み. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和61年度研究報告1987; 96-100.
- 8) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
- 9) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-1182.
- 10) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, et al. Evaluation of short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627-1632.
- 11) De Vries J, Kessels BLJ, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954-961.
- 12) 杉山幸比古, 大野彰二. SF-36を用いたサルコイドーシスのQOL評価. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班 平成12年度研究報告書2001; 42-44.
- 13) 杉山幸比古, 大野彰二. SF-36を用いた間質性肺疾患のQOLの評価-特にサルコイドーシスと特発性間質性肺炎との比較-. びまん性肺疾患研究班平成13年度研究報告書2002; 85-88.
- 14) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.

特発性肺線維症における血清 KL-6 を含めた 予後因子の検討

河野 修興* 中島 正光 横山 彰仁 近藤 圭一

目的：特発性肺線維症 (IPF) において血清 KL-6 を含めた複数の因子で、いずれが最も優れた IPF の長期予後の推定因子になり得るかを検討した。

対象および方法：IPF の診断は症状、身体所見、胸部画像所見、検査データおよび病理組織像によって行った。発症推定時期を決め、発症から 3 年以内に初めて測定した KL-6 を初期値とし、その後 3 年間の経過観察が可能であった 30 例のうち、他病死を除く 27 例を対象とした。

予後因子の比較は、KL-6 初期値とその時点における年齢、また同時に測定された CRP, LDH, ESR, 呼吸機能、動脈血液ガス分析、SPO₂ などで検討した。これらの因子を生存群と死亡群間での比較、cut off 値を決定、さらに cut off 値以上、未満で生存率を比較した。また、いくつかの因子においてロジステック単回帰分析、ロジスティック重回帰分析をおこなった。

結果：生存群と死亡群との比較では KL-6 のみが死亡群で有意差をもって高値を示した。KL-6 と LDH のみが cut off 値以上で、有意差をもって低い生存率を示した。ロジステック単回帰分析では KL-6 と LDH のみが 1 以上の Odds 比を示し、有意差を示した。さらに、もっとも相関があった KL-6 と LDH において、ロジスティック重回帰分析を行い、KL-6 が 1 以上の Odds 比を示し、有意差を示した。

結論：IPF 症例で、過去における発症推定時期を決定し、3 年以上経過を追えることができる症例で、予後と複数の因子を検討した。その結果、最も優れた IPF の予後推定因子は KL-6 であった。

Prognostic Value of Circulating KL-6 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Nobuoki Kohno, Masamitsu Nakajima, Akihito Yokoyama, Keiichi Kondo

*Department of Molecular and Internal Medicine,
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

The serum level of KL-6 is elevated in a majority of patients with a number of interstitial lung diseases, including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, its level varies from patient to patient. The aim of present study was to determine whether such differences in KL-6 levels at diagnosis reflect prognosis of IPF. We retrospectively analyzed the relationship between age, respiratory function test, initial level of circulating lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or KL-6 and prognosis in 27 IPF patients. The diagnosis was made by histological examination (n=16) or clinical findings including high resolution CT (HRCT) scanning (n=11). Levels of LDH, CRP, ESR and KL-6 were measured within three years from onset of the disease. All patients were followed up for at least three years thereafter. At the cut-off level determined by receiver operating characteristic curves, LDH and KL-6 showed significant correlation with prognosis by monivariate analysis. However, multivariate analysis disclosed that only KL-6 had a significant correlation to prognosis. The survival function of KL-6 at the cut-off level of 1000 U/ml was estimated using the Kaplan-Meier method, and the difference was significant. In conclusion, initial evaluation of serum KL-6 level can predict survival in patients with IPF.

はじめに

KL-6 は肺胞 II 型上皮から産生され, MUC1 ムチンに属する分子量 200 kDa 以上のシアル化糖鎖抗原で, 膜貫通性に細胞膜表面に存在している。

この KL-6 は特発性肺線維症 (IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis), 膠原病関連間質性肺炎, 過敏性肺臓炎, サルコイドーシス, 放射性肺臓炎, 薬剤性肺炎などのびまん性炎症性肺疾患患者の血清で増加する²⁻⁸⁾。血清 KL-6 と予後に関する検討では, IPF 急性増悪例は血清 KL-6 がより高値となることが知られている。しかし, 血清 KL-6 と長期予後に関する報告はない。そこで, 我々は IPF において血清 KL-6 を含めた複数の因子を検討し, いずれが最も優れた IPF の長期予後の推定因子になり得るか検討した。

対象および方法

本研究は我々の施設以外に以下の KL-6 研究グループ (担当者および研究代表者) からの症例で行われた。KL-6 研究グループ: 北海道大学第一内科 (高橋 亨, 西村正治), 自治医科大学呼吸器内科 (坂東政司, 杉山幸比古), 藤田保健衛生大学看護学科 (戸谷嘉孝), 福井医科大学呼吸器内科 (石崎武志), 川崎医科大学呼吸器内科 (松島敏春), 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野 (一安秀範, 菅 守隆), 愛媛大学第二内科 (濱田泰伸)。

IPF の診断は厚生科学班会議呼吸器学会合同 4 次診断基準改定作業グループから出された診断のためのフローチャートにしたがい, 症状, 身体所見, 胸部画像所見, 検査データおよび病理組織像によって行った。発症推定時期は, IPF によると考えられる咳, 呼吸困難の出現や過去に撮影されている胸部 X 線写真で, IPF によると考えられる異常陰影が出現した時期とした。発症から 3 年以内に初めて測定した KL-6 を初期値とし, その後 3 年間の経過観察が可能であった症例を対象とした。さらに, IPF 以外の疾患による死亡例は除外した。最終的に, 基準を満たす 30 例のうち, 他病死 (肺癌 1 例, 感染症 1 例, 不明 1 例) を除く 27 例 (病理組織が UIP を示した 16 例, 臨床像で

IPF と診断した 11 例) を対象とした。

予後因子の比較は, KL-6 初期値とその時点における年齢, また同時に測定された CRP, LDH, ESR, 呼吸機能 (%VC, %DLCO), 動脈血液ガス分析 (PaO₂, PaCO₂), SPO₂ などで検討した。これらの因子を生存群と死亡群間で non-paired *t*-test で比較した。さらに, 年齢, KL-6, LDH, CRP, ESR で ROC 曲線を作成し, それぞれの cut off 値を決定し, cut off 値以上, 未満で生存率を比較した。年齢, KL-6, CRP, LDH, ESR ではロジステック単回帰分析を行い, さらに, もっとも相関があった 2 つの因子でロジスティック重回帰分析をおこなった。

結 果

年齢, KL-6, CRP, LDH, ESR, %VC, %DLCO, PaO₂, PaCO₂, SPO₂ における生存群と死亡群との比較では, KL-6 のみが死亡群で有意差をもって高値を示した (表 1)。

ROC 曲線 (図 1) から得られた cut off 値は, 年齢が

表 1 生存群と死亡群間での比較 (検定: non-paired *t*-test)

	生存群 (n=17)		死亡群 (n=10)		P value
	Mean ± S.D.	n	Mean ± S.D.	n	
Age (yr)	58 ± 11	17	61 ± 8	10	N.S.
KL-6 (U/ml)	1113 ± 779	17	2174 ± 1401	10	<0.05
CRP (mg/dl)	0.63 ± 0.80	16	0.86 ± 0.82	9	N.S.
LDH (IU/L)	584 ± 349	17	636 ± 163	10	N.S.
ESR (mm)	33 ± 24	15	32 ± 30	9	N.S.
%VC (%)	76.2 ± 19.3	10	66.5 ± 15.3	6	N.S.
%DLco (%)	65.5 ± 38.8	8	33.0 ± 8.7	5	N.S.
SpO ₂ (%)	94.7 ± 1.5	4	96.5 ± 0.7	2	—
PaO ₂ (mmHg)	76.8 ± 10.8	13	71.7 ± 13.5	8	N.S.
PaCO ₂ (mmHg)	40.3 ± 3.9	13	41.4 ± 4.4	8	N.S.

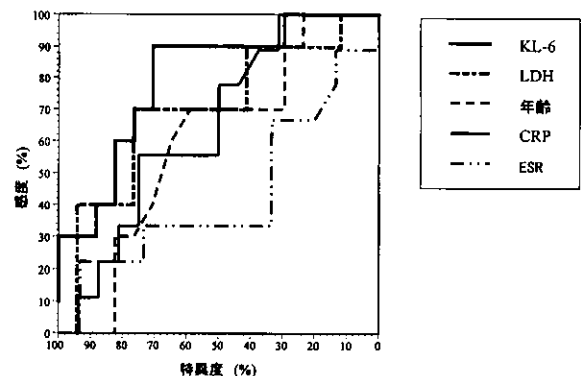


図 1 ROC 曲線

広島大学大学院分子内科

*びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

表 2 正診率

	(n)	cut off値	感度(%)	特異度(%)	正診率(%)
KL-6	(27)	1000 U/ml	90.0	64.7	74.1
年齢	(27)	60 yr	70.0	58.8	63.0
CRP	(25)	0.65 mg/dl	55.6	75.0	68.0
LDH	(27)	550 IU/L	70.0	70.6	70.4
ESR	(24)	35 mm	22.2	73.3	54.2

表 3 KL-6 初期値における生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

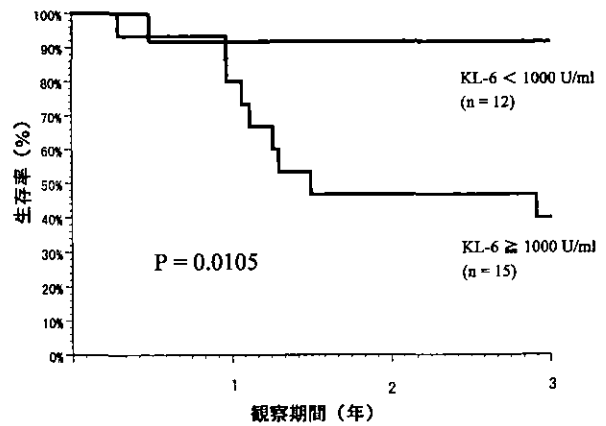
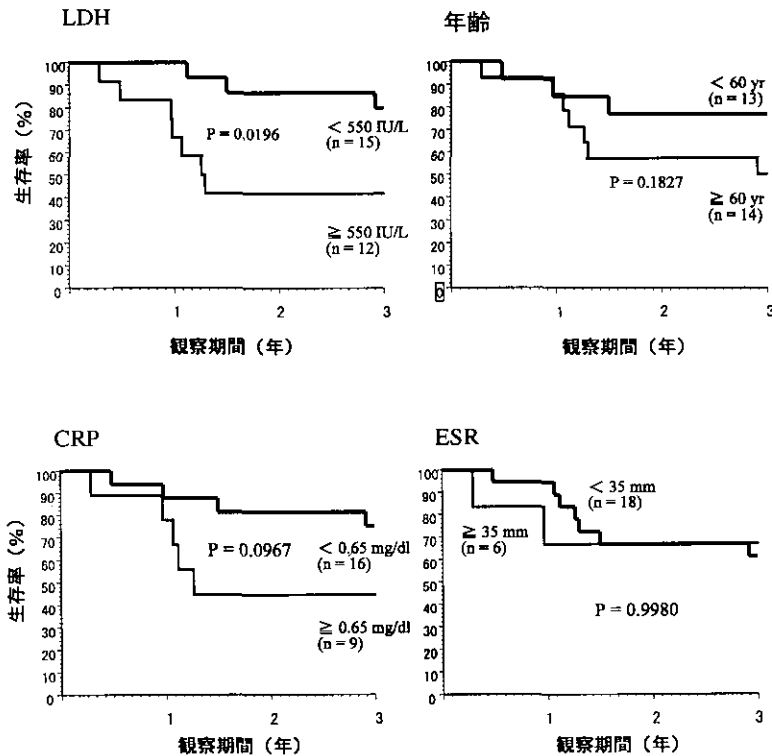


表 4 各検査初期値における生存曲線 (Kaplan-Meier 法)



60歳, KL-6が1000 U/ml, CRPは0.65 mg/dl, LDHは550 IU/L, ESRは35 mm (1時間値)であった(表2)。それぞれの決定した cut off 値以上, 未満における生存率の比較では, KL-6とLDHのみが cut off 値以上で, 有意差をもって低い生存率を示した(表3, 4)。

ロジステック単回帰分析を行った年齢, KL-6, CRP, LDH, ESRのなかで, KL-6とLDHのみが1以上のOdds比を示し, 有意差を示した(表5)。さらに, もっとも相関があったKL-6とLDHにおいて, ロジスティック重回帰分析を行い, KL-6が1以上のOdds比を示し, 有意差を示した(表6)。

考 察

IPFの予後因子として, 胸部X線写真, 胸部CT写真, 動脈血ガス分析, 気管支肺胞洗浄液解析, ガリウムシンチ, LDHなどが使用されてきた。しかし, それぞれの検査には侵襲性, 頻回の検査が行い難い, 特異性が低いなど問題点が多く, 新たなマーカーの誕生が望まれていた。このような検査の中で, KL-6は肺疾患で高値を示し, 安定した物質で, 一般細菌性肺炎, マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎ではほとんど異常値を示さず, 特異性の高い検査といえる。ただ, KL-

表5 ロジスティック単回帰 (検定: Wald 検定)

	cut off値	回帰係数	Odds比			P値
			Odds比	95%下限	95%上限	
Age	60 yr	1.204	3.333	0.632	17.569	0.1557
KL-6	1000 U/ml	2.803	16.500	1.666	163.459	0.0166
CRP	0.65 mg/dl	1.322	3.750	0.662	21.255	0.1353
LDH	550 IU/L	1.723	5.600	1.015	30.909	0.0481
ESR	35 mm	-0.241	0.786	0.112	5.490	0.8079

表6 ロジスティック重回帰 (検定: Wald 検定)

	cut off値	回帰係数	Odds比			P値
			Odds比	95%下限	95%上限	
KL-6	1000 U/ml	2.530	12.556	1.195	131.898	0.0350
LDH	550 IU/L	1.277	3.587	0.520	24.758	0.1950

6は腺癌細胞表面にも存在するため、肺腺癌の合併した肺線維症や間質性肺炎との鑑別を要する癌性リンパ管症でも上昇がみられ、注意を要する。また、稀な疾患としては肺胞蛋白症で高値を示すことや⁹⁾、感染症であるニューモシスチスカリニ肺炎¹⁰⁾、レジオネラ肺炎などの一部、さらに広範囲の肺結核症で上昇を示すことがあるので注意が必要である。

現在、KL-6が血清マーカーとして開発され、有用なマーカーと評価を受け、我が国では広く使用されている。しかし、KL-6値と予後についての検討は未だ少なく、ステロイドパルス療法が行われたIPFの急性増悪例で血清KL-6が増加した群は予後が悪くなる⁷⁾、またサルコイドーシスで、肺線維症を伴うと血清KL-6は高値を示し、初期から既に血清KL-6が高値を示した症例は肺線維症への進行がみられるなどの報告がある。しかし、KL-6とIPFの長期予後に関する検討は無い。

今回は、我々はIPF症例で、過去における発症推定時期を決定し、3年以上経過を追えることができる症例で、予後と複数の因子を検討した。その結果、検討した中で、最も優れたIPFの予後推定因子はKL-6であった。

文 献

1) J. Hilken, M.J. Ligtenberg, H.L. Vos and S.V.

Litvinov. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. Trends Biochem Sci 1992; 17: 359-63.

- 2) S. Kitamura, K. Hiwada, J. Kobayashi, et al. [Use of the the ED046 kit to analyze serum KL-6 in patients with pneumonitis]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34: 639-45.
- 3) N. Kohno, Y. Awaya, T. Oyama, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 637-42.
- 4) N. Kohno, A. Yokoyama, Y. Hirasawa, et al. Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. Respir Med 1997; 91: 558-61.
- 5) J. Kobayashi and S. Kitamura. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. Chest 1996; 109: 1276-82.
- 6) A. Yokoyama, N. Kohno, K. Kondo, et al. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. Respirology 1998; 3: 199-202.
- 7) A. Yokoyama, N. Kohno, H. Hamada, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1680-4.
- 8) M. Nakajima, Y. Kawahara, K. Yoshida, N. Miyashita, Y. Niki and T. Matsushima. Serum KL-6 as a possible marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. Intern Med 2000; 39: 1097-100.
- 9) M. Nakajima, T. Manabe, Y. Niki and T. Matsushima. Serum KL-6 level as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Thorax 1998; 53: 809-11.
- 10) H. Hamada, N. Kohno, A. Yokoyama, et al. KL-6 as a serologic indicator of Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised hosts. Intern Med 1998; 37: 307-10.

新しい基準による特発性間質性肺炎の再評価： 臨床画像病理診断の意義

井上 義一*	山本 暁	審良 正則	蛇澤 晶
山鳥 一郎	新井 徹	藤田 結花	齊藤 泰晴
丸山 倫夫	赤川志のぶ	齊藤 武文	北田 清吾
望月 吉郎	林 清二	佐藤 利雄	横崎 恭之
阿部 聖裕	福島 一雄	江田 良輔	永田 忍彦
小橋陽一郎	長井 苑子	北市 正則	松本 久美
黒川 恵理	岡 美穂	西村 一孝	坂谷 光則

呼吸器専門施設で外科的肺生検を施行され特発性間質性肺炎 (IIPs) と診断された 25 例について新しい基準 (ATS/ERS) による臨床画像病理総合診断を行い再検討を行った。その中で IIPs の亜分類を、病理、あるいは画像のみでどこまで鑑別可能かについても検討した。正診として新基準による臨床画像病理総合診断結果とした。高分解能 CT (HRCT) で IPF とされた中で 66% が最終的に IPF であり、HRCT で NSIP とされた症例の 66% が NSIP であった。病理所見のみでは UIP パターンの症例は 88% の病理医が診断可能であり、NSIP パターンでは 74% が診断可能であった。今回過去の症例の再評価をすることで 40% 以上の患者の診断名が更新された。各施設で IPF とされていた症例で最終的に IPF であったのは 57% であった。NSIP とされていた中で 70% が NSIP であった。以上の結果から、新しい基準に従い、過去症例の再評価は診療および研究上重要と考えられた。また IIPs の診断には総合的な臨床画像病理診断が有用である。

Clinical-Radiologic-Pathologic Diagnosis in Idiopathic Interstitial Pneumonias

Yoshikazu Inoue, Satoru Yamamoto, Masanori Akira, Akira Hebisawa,
Ichiro Yamadori, Toru Arai, Yuka Hujita, Yasuharu Saito,
Michio Maruyama, Shinobu Akagawa, Takehumi Saito, Seigo Kitada,
Yoshiro Mochizuki, Seiji Hayashi, Toshio Sato, Yasuyuki Yokosaki,
Masahiro Abe, Kazuo Hukushima, Ryosuke Eda, Nobuhiko Nagata,
Yoichiro Kobashi, Sonoko Nagai, Masanori Kitaichi, Kumi Matsumoto,
Eri Kurokawa, Miho Oka, Kazutaka Nishimura, and Mitsunori Sakatani

National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases, and Japanese National Hospital Network for Chest Diseases

We have re-evaluated 25 cases with pathology proven IIPs, which were diagnosed as idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in national hospital group, according with the new criteria (ATS/ERS) of IIPs. We examined how accurately the cases were diagnosed only by pathological findings or by radiologic findings (high resolution computed tomography: HRCT) respectively. We considered the final clinical-radiologic-pathologic diagnosis as accurate diagnosis in this study. From HRCT findings, 66% of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were diagnosed, and 66% of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) were diagnosed accurately. 88% of pathologists (seven doctors) could diagnose IPF, and 74% of pathologists could diagnose NSIP from pathological findings. Clinical-radiologic-pathologic re-evaluation is important for the diagnosis of IIPs.