

5-5 臨床検査結果

- * スクリーニンググループ **6-投与開始後 48週**に入力画面があります。
- * 試験期間中の全ての検査値をもとに判定して下さい。基準値を逸脱した項目についてのみ、理由を選択して下さい。
- * 「その他」を選択した場合、その詳細をコメント欄に入力して下さい。
- * 「臨床的に有意な異常変動」を選択した場合は、有害事象欄にも入力して下さい。

赤血球数			▼
ヘモグロビン			▼
ヘマトクリット			▼
白血球数	3	その他	▼
好中球			▼
好酸球			▼
好塩基球	4	臨床的に有意な異常変動	▼
単球			▼
リンパ球			▼
血小板数			▼
総蛋白			▼
ALT			▼
AST			▼
LDH			▼
Al-P			▼
γ-GTP			▼
総ビリルビン			▼
直接ビリルビン			▼
総コレステロール			▼
BUN			▼
クレアチニン			▼
Na			▼
K			▼
Cl			▼
Ca			▼
CRP			▼
尿検査_蛋白			▼
尿検査_糖			▼
尿検査_ウロビリノーゲン			▼
尿検査_潜血			▼
コメント			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

詳細をコメント欄に入力。

有害事象欄に詳細を入力。

基準値を逸脱した項目についてのみ、理由を選択。

5-6 吸入状況調査【A群】・観察開始日【B群】

MACをご使用の場合

ドロップダウンリストの項目を入力する場合は、まず入力したい項目をマウスもしくは[TAB]キーで選択し、方向キー(↑,→)を押して該当する選択項目を選択して下さい。

該当項目:「吸入状況」、「非吸入理由」

- * 投与群が【A群】の場合のみ、吸入状況を入力して下さい。(上段)
- * 投与群が【B群】の場合のみ、観察開始日を入力して下さい。(下段)
- * 吸入開始日【A群】、観察開始日【B群】は全て西暦で入力して下さい。
- * 処方全量(日分)は日数を整数で入力して下さい。例) 30 日分
- * 吸入状況で、「吸入しない日があった」を選択した場合のみ、「非吸入回数」「非吸入理由」「非吸入理由(「その他」を選択した場合)」を入力して下さい。
- * 非吸入回数は整数で入力して下さい。例) 20 回
- * 非吸入理由で、「その他」を選択した場合は、「非吸入理由(「その他」を選択した場合)」に詳細を入力して下さい。

The screenshot shows a data entry form with several fields and annotations:

- 投与群が A 群の場合のみ、入力。** (Input only for Group A): Points to the '吸入状況' (Inhalation Status) field.
- 吸入状況で「吸入しない日があった」の場合のみ詳細を入力。** (Input details only if 'Inhalation not on certain days' is selected): Points to the '非吸入理由' (Reason for non-inhalation) field.
- Macの場合：方向キーで選択** (Mac case: Select with direction key): Two boxes point to the dropdown menus for '吸入状況' and '非吸入理由'.
- 非吸入理由が「その他」の場合のみ詳細を入力。** (Input details only if 'Other' is selected for reason): Points to the '非吸入理由(その他)' (Reason for non-inhalation (Other)) field.
- 投与群が B 群の場合のみ、観察開始日を入力。** (Input only for Group B): Points to the '観察開始日' (Observation Start Date) field.

項目	入力例
処方全量(日分)	30
吸入状況	吸入しない日があった
非吸入回数	20
非吸入理由	その他
非吸入理由(その他)	その他
観察開始日	2005/02/04

5-7 対象疾患の評価

5-7-1 呼吸機能検査

- * 実施日は西暦で入力して下さい。
- * 実施日は基準日±7日の日付を入力して下さい。
- * 検査値は全て数値で入力して下さい。単位は不要です。
- * 「呼吸機能検査_コメント」には、特記事項があれば入力して下さい。なければ、入力は不要です。
- * 規定日以外のデータがある場合は、「その他 1」、「その他 2」の入力欄に入力して下さい。
- * 6分間歩行試験の中止の有無を選択し、中止が「あり」の場合は、歩行運動を中止した時点でのSpO₂値を入力して下さい。「6分間歩行試験_歩行距離(m)」には、中止した時点での歩行距離を入力して下さい。

<input type="button" value="保存"/>		<input type="button" value="入力終了"/>	
呼吸機能検査_実施日(西暦)		実施日は西暦で入力。	
安静時立位_SpO ₂ 初期値(%)			
労作時立位_SpO ₂ 最低値(%)			
歩行運動中止の有無	<input type="checkbox"/>	「歩行運動中止の有無」で「あり」の場合は、「中止した場合、中止時のSpO ₂ 値(%)」に入力。「6分間歩行試験_歩行距離(m)」には中止時の歩行距離を入力。	
中止した場合、中止時のSpO ₂ 値(%)	<input type="text" value="なし"/>		
6分間歩行試験_歩行距離(m)	<input type="text" value="あり"/>		
安静時座位_PaO ₂ (Torr)			
安静時座位_PaCO ₂ (Torr)			
安静時座位_A-aDO ₂ (Torr)			
FVC_測定値(L)		測定値について特記事項があれば入力。	
%FVC_測定値(%)			
VC_測定値(L)			
%VC_測定値(%)			
TLC_測定値(L)			
%TLC_測定値(%)			
DLco_測定値(ml/min/torr)			
%DLco_測定値(%)			
呼吸機能検査_コメント			

5-7-2 血清マーカー

- * 採血日は西暦で入力して下さい。
- * 採血日は基準日±7日及び中止時の日付を入力して下さい。
- * 検査値は全て数値で入力して下さい。単位は不要です。
- * 「血清マーカー_コメント」には、特記事項があれば入力して下さい。なければ、入力は不要です。
- * 規定日以外のデータがある場合は、「その他 1」、「その他 2」の入力欄に入力して下さい。

保存			血清マーカーについては採血日を入力。
血清マーカー_採血日(西暦)			
KL-6測定値(U/mL)			
SP-D測定値(ng/mL)			
SP-A測定値(ng/mL)			
血清マーカー_コメント			測定値について特記事項があれば入力。
保存			入力終了

5-7-3 画像診断

- * 24週、48週の場合は、胸部X線検査及び胸部HRCT検査の実施日を入力して下さい。
- * 実施日は西暦で入力して下さい。
- * 実施日は基準日±7日の日付を入力して下さい。
- * 「画像診断_新病変の出現」で「あり」を選択した場合のみ、「画像診断_新病変の出現(「あり」を選択した場合)」に詳細を入力して下さい。
- * 規定日以外のデータがある場合は、「その他 1」、「その他 2」の入力欄に入力して下さい。

保存			実施日は西暦で入力。
画像診断_胸部X線検査_実施日(西暦)			
画像診断_HRCT検査_実施日(西暦)			
画像診断_病変の評価			
画像診断_新病変の出現	20	あり	
画像診断_新病変の出現(「あり」を選択した場合)			
保存			新病変が「あり」の場合のみ、詳細を入力。

5-8 有害事象

MAC をご使用の場合

ドロップダウンリストの項目を入力する場合は、まず入力したい項目をマウスもしくは[TAB]キーで選択し、方向キー(↑,→)を押して該当する選択項目を選択して下さい。

該当項目:「重症度」、「重篤度」、「処置(有害事象の治療)」、「処置(治験薬に対して)」、「転帰」、「治験薬との因果関係」

- * 発現日、転帰日は全て西暦で入力して下さい。
- * 処置(有害事象の治療)が「あり」の場合は、その内容を併用療法欄へ入力して下さい。
- * 「治験薬との因果関係」で「関連なし」を選択した場合は、「治験薬との因果関係_因果関係の判定理由」に詳細を入力して下さい。
- * 重症度は最高グレードを入力して下さい。

The screenshot shows a data entry form with columns for '発現日(西暦)', '転帰日(西暦)', '重症度', '重篤度', '処置(有害事象の治療)', '処置(治験薬に対して)', and '転帰'. A callout box points to the '処置(有害事象の治療)' column, stating: 「あり」の場合、併用療法欄へ入力。 Another callout box points to the '処置(有害事象の治療)' column, stating: 入力欄がありますので、スクロールをして入力して下さい。 A third callout box points to the '重症度' column, stating: Mac の場合：方向キーで選択。 A 'レコード追加' button is also visible.

右へスクロールした場合に表示される画面

The screenshot shows the right-side scroll view of the form. The '処置(有害事象の治療)' column is highlighted, and a callout box points to it, stating: 「関連なし」の場合は、判定理由について入力して下さい。 Another callout box points to the '重症度' column, stating: Mac の場合：方向キーで選択.

5-9 中止

- * 中止した場合のみ、中止日を西暦で入力して下さい。
- * 中止した場合は、該当する中止理由を1つ選択し「○」を入力して下さい。

中止した場合は、該当する中止理由
1つに「○」を入力。

保存	入力終了
中止日(西暦)	2005/03/09
(1) 急性増悪の発現を含め、治療を変更する必要があると試験責任(分担)医師が判断した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(2) A群でNAC吸入療法が継続できない、または総計4週間を超えて休薬した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(3) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(4) 本試験の対象として不適切であることが判明した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(5) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(6) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験案の適正な評価が不可能であると試験責任(分担)医師が判断した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
(7) 被験者が同意を撤回した	10 <input checked="" type="radio"/> <input type="checkbox"/>
(8) 本試験全体の中断、中止が決定した	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>

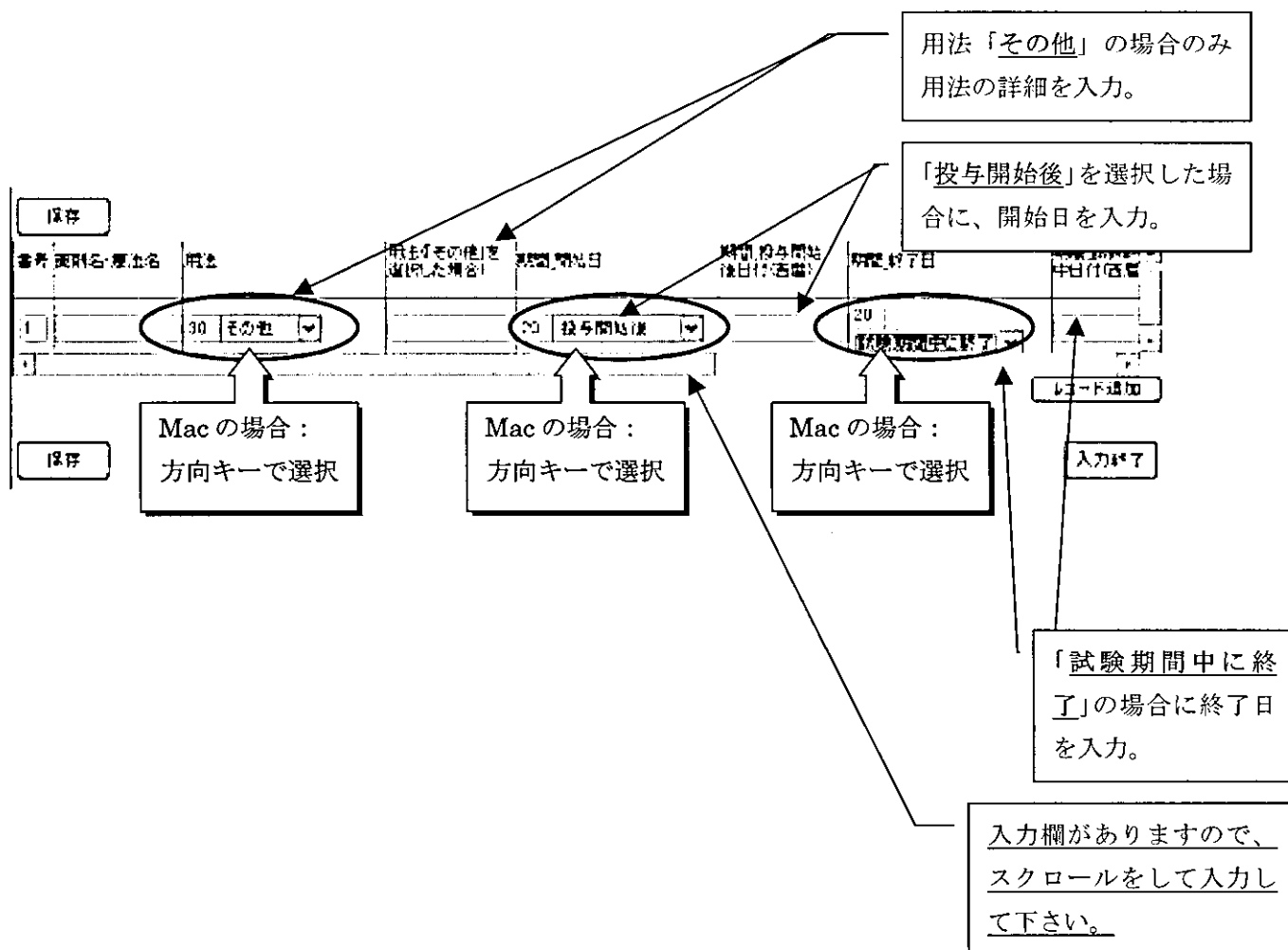
5-10 併用療法

MAC をご使用の場合

ドロップダウンリストの項目を入力する場合は、まず入力したい項目をマウスもしくは[TAB]キーで選択し、方向キー(↑,→)を押して該当する選択項目を選択して下さい。

該当項目:「用法」、「期間_開始日」、「期間_終了日」、「投与理由・実施理由」

- * 「用法」について、薬物療法を実施した場合は「頓用」または「その他」を選択して下さい。
非薬物療法を実施した場合は、「該当せず」を選択して下さい。
- * 「用法」で「その他」の場合のみ「用法(「その他」を選択した場合)」に用法の詳細を入力して下さい。
- * 投与開始日、投与終了日は西暦で入力して下さい。
- * 「期間_開始日」で「投与開始後」、「期間_終了日」で「試験期間中に終了」を選択した場合は、「期間_投与開始後日付(西暦)」、「期間_試験終了中日付(西暦)」を入力して下さい。



*「投与理由・実施理由」で「合併症治療」を選択した場合は、
「投与理由・実施理由(「合併症治療」の場合→疾患番号)」に
被験者背景 合併症欄の一番左の欄に振られている番号
を入力して下さい。

*「投与理由・実施理由」で「有害事象」を選択した場合は、
「投与理由・実施理由(「有害事象」の場合→事象番号)」に
有害事象欄の一番左の欄に振られている番号を入力して下さい。

*「投与理由・実施理由」で「その他」を選択した場合は、
「投与理由・実施理由(「その他」を選択した場合)」に
その詳細について入力して下さい。

*同薬剤名または同療法名で「投与理由・実施理由」が変更になる
場合は、入力欄を追加し、新たにして下さい。

投与理由・実施理由「合併症治療」
の場合、合併症欄の一番左の欄に振
られている番号を入力。

投与理由・実施理由「有害事象」
の場合、有害事象欄の一番左の
欄に振られている番号を入力。

右へスクロールした場合に表示される画面

保存	時間 投与開始 日付(選択)	時間 投与終了 日付(選択)	投与理由・実施 理由	投与理由・実施 理由(合併症治 療の場合→疾 患番号)	投与理由・実施 理由(有害事 象の場合→事 象番号)	投与理由・実施 理由(「その他」を 選択した場合)	入力終了
			10 [合併症治療]				レコード追加

Mac の場合：
方向キーで選択

投与理由・実施理由
「その他」の場合、詳細を入力。

6. 問い合わせ先

厚生労働科学研究

「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」

データセンター

datacenter@thurch.org

ナイフィックス株式会社内

〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町 21-7

TEL : 03-5651-1411

FAX : 03-3660-0402

(電話受付時間 平日 9:00~18:00)

研 究 報 告

特発性間質性肺炎の治療と予後に関する調査 (多施設共同研究中間報告)

井上 義一¹ 山本 暁¹ 蛇澤 品² 山鳥 一郎³
審良 正則¹ 新井 徹¹ 望月 吉郎⁴ 佐藤 利雄³
藤田 結花⁵ 永田 忍彦⁶ 赤川志のぶ² 齊藤 泰明⁷
丸山 倫夫⁷ 齊藤 武文⁸ 江田 良輔⁹ 阿部 聖裕¹⁰
北田 清悟¹¹ 福島 一雄¹² 横崎 恭之¹³ 小橋陽一郎¹⁴
林 清二¹ 前田 俊華¹ 小堂 直彦¹ 梶枝 幸子¹
長井 苑子¹⁵ 北市 正則¹ 西村 一孝¹⁰ 坂谷 光則¹

外科的肺生検が施行され、新診断基準で再評価された特発性間質性肺炎 168 例に関して薬物治療と予後について病理パターン別に retrospective な検討を行った。UIP 患者 (n=62) の 42% がステロイド治療、11% がステロイド+免疫抑制剤、47% は対症療法で治療されていた。ステロイド+免疫抑制剤、ステロイド治療、対症療法のための順番で予後は不良であった。NSIP 患者 (n=71) の 69% がステロイド治療、17% がステロイド+免疫抑制剤治療、14% が対症療法で治療されていた。NSIP 患者では治療による予後に差は認めなかった。ステロイド治療、免疫抑制剤の投与は増悪例やステロイド無効例への追加で行われることが多いようであり、より難治例に治療が行われていた。本研究は国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設群が主体となって症例を収集し実施された。

PROGNOSTIC EVALUATION OF TREATMENTS FOR IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Inoue Y¹, Yamamoto S¹, Hebisawa A², Yamadori I³
Akira M¹, Arai T¹, Mochizuki Y⁴, Sato T¹
Fujita Y⁵, Nagata O⁶, Akagawa S², Saito Y⁷
Maruyama N⁷, Saito T⁸, Eda Y⁹, Abe M¹⁰
Kitada S¹¹, Fukushima K¹², Yokosaki A¹³, Kobashi Y¹⁴
Hayashi S¹, Maeda Y¹, Kodo N¹, Koreeda Y¹
Nagai S¹⁵, Kitaichi M¹, Nishimura K¹⁰, Sakatani M¹

1 Kinki-Chuo Chest medical Center
2 Tokyo Hospital
3 Okayama Medical Center
4 Himeji Medical center
5 Dohoku Hospital

6 Omata Hospital
7 Nishi-Niigata-Cyuo Hospital
8 Ibaragi-Higashi Hospital
9 Sanyo Hospital
10 Ehime Hospital

11 Toneyama-Hospital
12 Kumamoto-Saisyunso Hospital
13 Higashi-Hiroshima Medical center
14 Tenri-Yorozu Hospital
15 Kyoto University

To show the correlation between the prognosis and the therapies for idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), we retrospectively evaluated the clinical and pathological data of 168 patients with IIPs who were re-evaluated by new diagnostic criteria using surgical lung biopsies. 42% of patients with usual interstitial pneumonia (UIP; n=62) received steroid therapy, 11% received steroid and immunosuppressant, and 47% received no steroid or immunosuppressant. The prognosis was worse in the patients under steroid and immunosuppressant therapy in UIP. 69% of patients with nonspecific interstitial pneumonia (n=71; NSIP) received steroid therapy, 17% received steroid and immunosuppressant, and 14% received no steroid or immunosuppressant. There was not significant difference between the therapies in NSIP. The patients with steroid and immunosuppressant had worse disease.

はじめに

アメリカ胸部疾患学会 / ヨーロッパ呼吸器学会 (ATS/ERS) による特発性間質性肺炎 (IIPs) に関する国際共同コンセンサスが発表され、さらに本邦から IIPs 診断基準第四次改訂が発表された。この結果、用語が統一され、診断基準も新しくなった。治療に関しても国際コンセンサス及び第四次改訂に伴うガイドラインで指針の報告がなされているものの問題点は多く残されている。われわれは国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク (旧国立療養所, 国立病院) で外科的肺生検が施行された IIPs について、新しい診断基準で再評価を行い解析を進めてきた。今回、IIPs の薬物治療と予後の関係について retrospective に検討した結果の中間報告を行う。

対象および方法

対象は政策医療呼吸器ネットワーク関連施設で、外科的肺生検で IIPs と診断され、かつ 2 年以上経過が観察された 168 例である。全症例の病理プレパラート、胸部単純写真、胸部高分解能 CT、予後を含む臨床データを収集し、3 人の病理医、放射線科医が独立して病理パターン、画像パターンの診断を行った。対象患者の一覧を表 1 に示す。

- 1 近畿中央胸部疾患センター
- 2 東京病院
- 3 岡山医療センター
- 4 姫路医療センター
- 5 道北病院
- 6 大牟田病院
- 7 西新潟中央病院
- 8 茨城東病院
- 9 山陽病院
- 10 愛媛病院
- 11 刀根山病院
- 12 熊本再春荘病院
- 13 東広島医療センター
- 14 天理よろず病院
- 15 京都大学

表 1 対象

pathological pattern	n (m/f)	age (y)*	NS/ES/CS/NA
UIP	62 (40/22)	61±10	19/17/21/5
NSIP	71 (32/39)	58 ± 10	35/12/20/4
OP	6 (4/2)	55 ± 14	3/0/2/1
DIP	10 (10/0)	50 ± 10	0/3/7
LIP	2 (2/0)	61	0/0/1/1
DAD	1 (1/0)	69	0/1/0/0
Unclassifiable/others*	16 (9/7)	57 ± 13	7/3/6/0
total	168 (98/70)	58 ± 11	64/36/57/18

* age at first visit NA: not available

UIP 患者の 42% がステロイド治療、11% がステロイド + 免疫抑制剤 (AZP, CyA, CPA)、47% は対症療法のみ行われていた。NSIP 患者の 69% がステロイド治療、17% がステロイド + 免疫抑制剤治療、14% が対症療法のみ行われていた。病理パターン別の予後 (症状発現からの期間) 解析、病理パターンと治療による予後解析について検討した。

尚、本研究は国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設群が主体となって症例を収集し実施された。今回の集計は 2004 年 3 月時点での予後と 3 人の病理医による病理パターン、画像解析をまとめたものであるが (中間解析) 更に最終解析を行う予定である。

結 果

(1) 観察期間中、UIP パターン患者の 39%、NSIP パターン患者の 11%、OP パターン患者の 0%、DIP パターン患者の 30%、LIP パターン患者の 50%、DAD パターン患者の 100%、unclassifiable パターン患者の 31% の患者が死亡した (表 2)。

死因は呼吸不全、急性増悪、感染合併、悪性腫瘍、気胸、他であった。今回癌や循環器等、原疾患の悪化とは考えられない死因患者は除外して検討した。

表 2 病理パターン別の死亡率

patho. pattern	duration (m)*	% of death (n)
UIP	46 ± 34	38.7 (24)
NSIP	65 ± 51	11.3 (8)
OP	37 ± 34	0 (0)
DIP	85 ± 42	30 (3)
LIP	110 ± 136	50 (1)
DAD	2	100 (1)
Unclass./others*	61 ± 50	31.3 (5)
total	58 ± 47	25 (42)

* duration (months) from onset of the symptom

(2) 病理パターン別の生存曲線を図 1 に示す。

DAD, UIP は予後不良であり, NSIP, DIP, Unclassifiable は比較的類似していた。

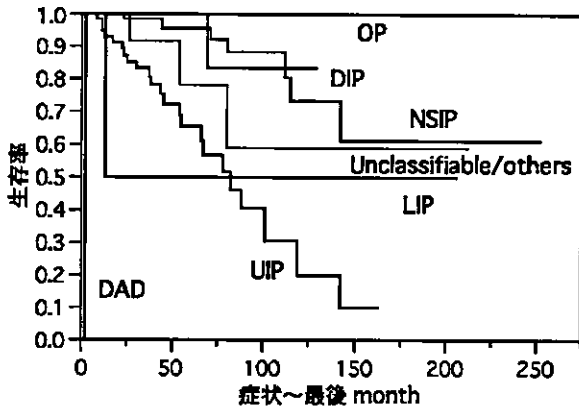


図 1 病理パターン別の生存曲線。癌、循環器等での死亡を除く。

(3) IPF/UIP 患者の治療別の予後を図 2 に示す。

ステロイド+免疫抑制剤, ステロイド治療, 対症療法で分類した場合, 治療内容で予後に有意差を認めた ($p < 0.005$)。

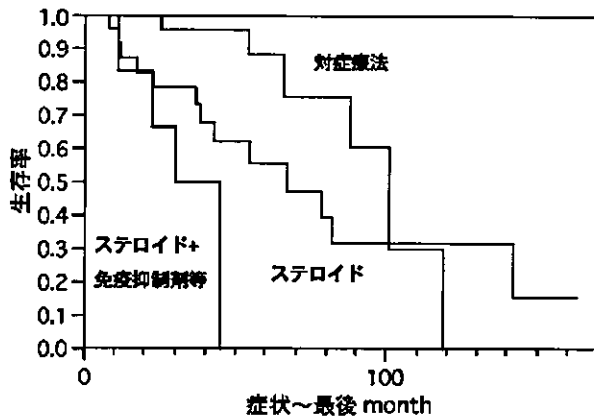


図 2 IPF/UIP 患者の治療別の予後 (ログランク $p < 0.005$)。

(4) NSIP 患者の治療別の予後を図 3 に示す。ステロイド+免疫抑制剤, ステロイド治療, 対症療法で予後に有意差を認めなかった。

(5) 肺生検前後での肺機能検査を表 3 に示す。ステロイド治療, 免疫抑制剤の投与は増悪例やステロイド無効例が多いと思われ, より難治例に治療が行われていたものと思われる。

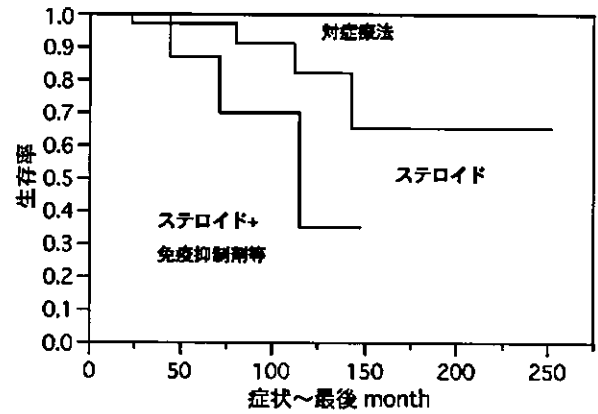


図 3 NSIP 患者, 治療別の予後 (ログランク $p = 0.211$)。

表 3 各治療群での肺機能検査 (生検前後)。

	%VC (S)	PaO ₂ (Torr)
IPF		
対症療法	75 ± 19	83 ± 10*
ステロイド	73 ± 20	74 ± 11
ステロイド+免疫抑制剤	57 ± 12	72 ± 7
NSIP		
対症療法	89 ± 17*	79 ± 13
ステロイド	76 ± 17	75 ± 13
ステロイド+免疫抑制剤	58 ± 18	67 ± 11*

* $p < 0.05$

考察と結論

今回の診断は新基準に乗っ取り診断を行ったが治療については, 新基準以前の方法に基づいて行われていた。ステロイド治療, 免疫抑制剤の投与例は増悪例やステロイド無効例に対して行われたと思われ, より難治例に治療が行われていたようである。そのため対症療法例は安定例が多かったためか時期によっては予後は悪くなかった。また濃厚に治療が行われた症例が予後良好という訳でも無かった。

今後, 重症度を揃えて, 前向きの治療研究が必要であろう。新たなガイドラインの発表により免疫抑制剤の使用が増加する事が予測される。新基準で予後が改善されるのかどうか検証する必要がある。

謝 辞

多大なご助力を頂いた William D. Travis 先生 (AFIP, USA), 河端美則先生 (埼玉県立循環器・呼吸器病センター), 林徳真吉先生 (長崎大学医学

部病理), 林英博先生(岡山赤十字病院放射線科), 福岡純也先生(富山医科薬科大学病院病理)をはじめ IIPs ワークショップにご参加, 御協力していただいた諸先生方に深謝します。

参考文献

- 1) 井上義一. びまん性肺疾患の診断, 臨床検査. in びまん性肺疾患の臨床. 泉 孝英監修, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一編 p 29-35 第3版. 金芳堂 2003 年
- 2) 井上義一. NSIP. in びまん性肺疾患の臨床. 泉 孝英監修, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一編 p 82-90 第3版. 金芳堂 2003 年
- 3) 井上義一. 特発性間質性肺炎の臨床経過・予後. 日本胸部臨床, 増刊号 p91-100, 2003.
- 4) 井上義一. 特発性肺線維症. 泉 孝英編; 新しい診断と治療の ABC3/呼吸器3 サルコイドーシス. 最新医学社, p125-p135. 2002.
- 5) American Thoracic Society/European Respiratory Society: 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.
- 6) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, *et al.* High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a comparative study. AJR. 181: 163-169, 2003.
- 7) Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, *et. al.* Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. Thorax. 55:854, 2000.
- 8) Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. Radiology. 189:687, 1993.

間質性肺炎における鳥飼病の重要性について

井上 哲郎¹ 田中 栄作¹ 櫻本 稔¹ 水口 正義¹
前田 勇司¹ 馬庭 厚¹ 寺田 邦彦¹ 後藤 俊介¹
竹田 知史¹ 岡元 昌樹¹ 小橋陽一郎² 弓場 吉哲²
本庄 原² 野間 恵之³ 吉澤 靖之⁴ 田口 善夫¹

【目的】間質性肺炎 (IP) における鳥飼病の重要性を検討する。【対象と方法】当院呼吸器内科で外科的肺生検 (SLB) を施行した IP 62 例について、鳥接触歴のアンケート、ハト血清リンパ球刺激試験 (LST)、血清または BAL の pigeon dropping extracts (PDE) に対する抗体検査などを行い、慢性過敏性肺炎 (鳥飼病) の診断基準を参考にして検討した。【結果】鳥接触歴があり、ハト血清 LST の SI 値が 200% 以上または PDE 抗体陽性、すなわち慢性過敏性肺炎 (鳥飼病) の診断基準を満たす症例は 9 例であった。【結論】鳥飼病は IP において重要な病因の一つであることが確認された。

Screening out chronic bird fancier's disease from chronic interstitial pneumonia using detailed questionnaires and serological studies.

Tetsuro Inoue¹, Eisaku Tanaka¹, Minoru Sakuramoto¹, Masayoshi Minakuchi¹
Yuji Maeda¹, Ko Maniwa¹, Kunihiro Terada¹, Shunsuke Goto¹
Tomoshi Takeda¹, Masaki Okamoto¹, Yoichiro Kobashi², Yoshiaki Yuba²
Gen Honjo², Satoshi Noma³, Yasuyuki Yoshizawa⁴, Yoshio Taguchi¹

¹ Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

² Department of Pathology, Tenri Hospital

³ Department of Radiology, Tenri Hospital

⁴ Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Among 62 cases of chronic interstitial pneumonia with surgical lung biopsy, screening for was performed using detailed questionnaires about history of contacting to birds (62 cases) and serological studies with lymphocyte blastogenic response to pigeon serum (46 cases), antibody in serum and BALF to the pigeon dropping extracts (14 cases). Nine cases (14.5%) had both history of contacting to birds and positive serological tests against pigeon serum, received a diagnosis of bird fancier's disease. Computed tomography of these cases revealed 'not UIP pattern'. Pathological diagnosis of these cases was compatible with bird fancier's disease. We conclude that screening for bird fancier's disease should be performed in patients with chronic progressive interstitial pneumonia using detailed questionnaires about history of contacting to birds and serological studies.

はじめに

慢性経過を呈する間質性肺炎 (IP) の中に、慢性鳥飼病が存在する可能性が以前から指摘されている。一般に IP における外科的肺生検 (SLB) は、経過や画像が典型的な UIP pattern の IP でない場合に行われることが多く、鳥飼病の鑑別は SLB 例においてとくに重要と考えられる。今回われわれは当科で SLB を行った慢性経過の IP において、鳥接触歴のアンケート、ハト血清リンパ球刺激試験 (LST)、血清または BAL の pigeon dropping extracts (PDE) に対する抗体検査などを行い、慢性過敏性肺炎 (鳥飼病) の診断基準 (表 1) を参考にして、鳥飼病の検討を行ったので報告する。

表 1 慢性過敏性肺炎の診断基準 (案、吉澤靖之)

1. 環境誘発あるいは抗原吸入誘発試験で陽性
 2. 当該抗原に対する抗体またはリンパ球増殖試験が陽性
 3. 組織学的に線維化が観察される
(肉芽腫の有無は問わない)
 4. HRCTで線維化所見と honeycombが観察される
 5. 肺機能の拘束性障害が1年以上にわたって進行性である
 6. 過敏性肺炎と関連した症状が 6ヶ月以上続く
- 1か2、3か4、5か6、の3項目以上を満足すれば
慢性過敏性肺炎と診断する

対象と方法

当院呼吸器内科で SLB を施行した IP 62 例について、鳥接触歴のアンケート (全例)、ハト血清 LST (46 例)、血清または BAL の PDE に対する抗体検査 (14 例) を行い、慢性過敏性肺炎 (鳥飼病) の診断基準を参考にして検討した。対象 62 例の SLB による病理診断は、UIP pattern が 3 例、NSIP pattern が 5 例、膠原病肺 8 例、分類不能で膠原病のないもの (others) 46 例であった。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、小葉中心性分布、胸膜変化、細胞浸潤の多さなどで、典型的な UIP pattern には入れがたいものと定義した。

鳥接触歴のアンケート (表 2) は入院症例について

- 1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科
- 2 同 病理
- 3 同 放射線部
- 4 東京医科歯科大学呼吸器科

ては主治医が聞き取り法で行い、外来症例については患者にアンケートを渡し、記載してもらってから回収する方法を主に行った。

表 2 鳥接触歴のアンケート

- # 1: 鳥を飼っていますか 現在飼っている 幼少の頃飼っていた 成人してから飼っていた 飼ったことなし
- # 2: どのような鳥を何年くらい飼っていましたか
現在:
以前:
- # 3: ご自宅の庭やベランダ、隣家の庭などに鳥が飛んでくることがありますか
多数来る ときどき来る 全く来ない
- # 4: どのような鳥がきますか:
- # 5: 鳥の糞まるところへ行く機会がありますか—ある ない
- # 6: どのような鳥の糞まるところですか:
- # 7: 糞 (けいふん) など鳥の糞を扱うことがありますか 糞を扱う 他の鳥の糞を扱う 扱わない
- # 8: ご自宅に鳥の糞 (はくせい) がありますか あり ない
- # 9: 次の羽毛製品の中で使っているものに○をつけて下さい
羽毛布団 羽毛まくら 羽毛の服 (ジャケットなど) その他の羽毛製品 ()

ハト血清 LST は、比重遠心法にて分離した末梢血単核球分画細胞 $4 \times 10^6/\text{ml}$, $150\mu\text{l}/\text{well}$ を用いて鳩血清を添加のち 5 日間培養し、 $^3\text{H-TdR}$ 取り込みを 1 日間行なった。

血清または BAL の PDE に対する抗体検査は、保存検体を東京医科歯科大学呼吸器科に送付して検査を行った。

結 果

SLB を施行した IP 62 例において、鳥接触歴があり、ハト血清 LST の SI 値が 200% 以上または PDE 抗体陽性、すなわち慢性過敏性肺炎 (鳥飼病) の診断基準を満たす症例は 9 例 (14.5%) であった (表 3 ~ 7)。

表 3: 生検時の年齢は 62 ~ 74 歳で、男女比は 5 : 4、既喫煙者が 4 例、非喫煙者が 5 例であった。職歴はさまざまであったが鳥の飼育を営みとする例はなかった。生検時の自覚症状は、症例 1, 9 が自覚症状なし、ほかの 7 例には咳と労作時呼吸困難を認めた。ばち指は 3 例に認めた。

表 3

症例	年齢	性	喫煙	職歴	咳	DOE	ばち指
1	67	男	EX (30×32)	化学工場	-	I	-
2	62	女	NS	無職	+	II	-
3	71	女	NS	無職	+	II	-
4	67	女	NS	農業	+	II	-
5	63	男	EX (20×30)	農業	+	II	+
6	73	男	NS	製糸	+	III	+
7	66	女	NS	着物着付	+	II	-
8	66	男	EX (20×43)	建築工務	+	II	+
9	62	男	EX (20×28)	事務	-	I	-

NS: never smoker, EX: ex-smoker, DOE: dyspnea on effort

表4：生検前の呼吸機能については、%VCの低下は4例に認めるのみであったが、拡散能低下は全例に認めた。KL-6は、症例1, 2についても生検後の経過観察中に上昇を認め、程度の差はあるものの全ての症例で上昇していた。安静時の呼吸不全は1例のみであったが、6分間歩行を行うと6例で低酸素血症を認めた。BALの細胞数増多は4例、リンパ球増多(20%以上)は6例に認めた。CD4/8比は、潜在性発症型と思われる症例1, 3, 9で上昇を認めた。

表4

症例	%VC	%DLco	6MWT/ BAL/					
			KL-6	PaO ₂	SpO ₂	TCC	Ly	CD4/8
1	80.1	44.9	ND	77.1	ND	2.0	44	1.7
2	67.9	36.2	498	56.1	78	3.0	24	1.0
3	91.2	43.6	603	75.8	94	0.9	16	6.0
4	65.0	26.9	751	72.8	81	0.2	24	0.3
5	60.2	27.7	1644	89.1	89	0.2	10	0.8
6	81.0	22.7	3120	75.6	80	2.0	27	9.6
7	58.9	33.4	6600	70.8	70	0.2	36	0.7
8	86.1	47.5	4890	60.7	74	2.1	89	0.1
9	128.3	52.1	515	89.6	90	0.2	16	4.1

KL-6: (U/ml), PaO₂: (torr), 6MWT, SpO₂: SpO₂ (%) after six minutes walk test
BAL: bronchoalveolar lavage, TCC: total cell count (×10⁵/μl), Ly: lymphocyte (%)
ND: not detected

表5：鳥接触歴のアンケートについては、陽性項目数は1～4項目で接触の程度は症例によりかなり異なった。アンケート項目#1の鳥の飼育歴あり、を6例に認めたがいずれも過去の飼育歴であり、現在飼育中の例はなかった。#2の鳥が自宅や周囲に飛んでくる、については9例全例で認められた。そのほか#3の鳥が集まる所に行く、が3例、#4の鳥の糞を扱う、が1例、#5の鳥の剥製が1例、#6の羽毛製品が6例に認められた。ハト血清LSTのSI値は6例で陽性(200%以上)であった。またPDE抗体は5例で陽性であった。なお、

表5

症例	アンケート陽性項目	ハト血清LST値	PDE抗体BAL	PDE抗体血清
1	1, 2, 6	100.4	ND	陽性
2	1, 2, 6	174.5	陽性	陰性
3	1, 2, 6	143.2	陽性	陰性
4	2, 3, 6	209.4	陰性	陰性
5	1, 2	264.3	ND	ND
6	2, 5, 6	229.5	陰性	陽性
7	2	267.1	陰性	陰性
8	1, 2, 3, 4	256.8	ND	ND
9	1, 2, 3, 6	273.3	陽性	陰性

LST: lymphocyte stimulation test (%), PDE: pigeon droppings extracts
ND: not detected

抗原吸入誘発試験は行っていないが、外泊試験は全例陰性であった。

表6：画像は症例によってすりガラス影、網状影、粒状影、浸潤影、牽引性気管支拡張などがさまざまな程度と分布でみられたが、いずれも典型的なUIP patternではなく、蜂巣肺は認めなかった。肺生検の病理所見は分類不能で膠原病のないもの(others)が7例、NSIP patternが2例であった。なお、granulomaは2例でのみ認められた。

表6

症例	画像	病理
1	not UIP pattern	others
2	not UIP pattern	others, granuloma+
3	not UIP pattern	others
4	not UIP pattern	f-NSIP pattern
5	not UIP pattern	others
6	not UIP pattern	others
7	not UIP pattern	others, granuloma+
8	not UIP pattern	NSIP pattern
9	not UIP pattern	others

表7：病型と治療、ATS / ERSの効果判定基準による予後、()内に肺生検後の観察期間を示した。病型は、一度も急性症状がなく潜在性発症型と思われる症例が3例、軽減と再燃のエピソードがあり再燃症状軽減型と思われる症例が6例認められた。治療は、診断確定後、全例に抗原回避、すなわち鳥との接触をできるだけ避け、鳥の糞や鳥の剥製、羽毛製品の使用を中止するよう指導した。鳥との接触の回避については、診断時に鳥を飼育している例はなく、自宅の庭や隣家にできるだけ鳥が来ない環境をつくる、鳥の集まる場所にできる限り行かない、といった可能な範囲での指導を行った。

表7

症例	病型	治療	肺生検後の予後:ATS/ERS (生検後観察期間)
1	Insidious	抗原回避: 羽毛布団	安定 (7Y4M)
2	Fluctuating	PSL+CyA	悪化、死亡 (3Y7M)
3	Insidious	抗原回避: 羽毛布団	安定 (3Y6M)
4	Fluctuating	PSL+AZP	改善 (2Y10M)
5	Fluctuating	PSL+CyA	改善 (2Y3M)
6	Fluctuating	PSL+CyA	安定 (9M)
7	Fluctuating	PSL+CyA	改善 (5M)
8	Fluctuating	抗原回避: 鶏糞	改善 (4M)
9	Insidious	抗原回避: 羽毛布団	安定 (3M)

Insidious: 潜在性発症型, Fluctuating: 再燃症状軽減型
PSL: prednisolone, CyA: ciclosporine, AZP: azathioprine

抗原回避のみで経過観察しているのは4例で、抗原回避のみでは改善ないし安定がみられない5例にステロイド剤および免疫抑制剤の投与が行われた。この中で症例2, 6については抗原回避のみでいったん改善がえられたが、その後悪化しステロイド剤および免疫抑制剤を必要とした。予後は、抗原回避のみの4例については安定3例、観察期間はまだ4ヶ月ながら改善が1例に認められた。ステロイド剤および免疫抑制剤を投与した5例については、症例2は治療後一時的に改善がえられたが徐々に悪化し、生検後3年7ヶ月で呼吸不全のため死亡した。そのほかの4例については、現時点では改善ないし安定がえられている。観察期間は最長の症例1は7年4ヶ月、最短の症例9は3ヶ月であった。

考案・結論

間質性肺炎を「特発性」と診断する前に鑑別を要する疾患として、膠原病に伴う間質性肺炎(膠原病肺)、じん肺、薬剤性肺炎、放射線肺臓炎などとならんで、慢性過敏性肺炎(とくに鳥飼病)の鑑別が重要である^{1,2)}。

鳥飼病は鳥類の排泄物を抗原とする過敏性肺臓炎である。鳥類の排泄物に含まれる成分が吸入され、抗原として作用してアレルギー性肺炎(過敏性肺臓炎)をひきおこすが、種々の鳥類の排泄物の抗原成分には交差反応性があるとされている³⁾。鳥飼病の多くは慢性型(慢性過敏性肺炎)であり、急性症状を反復しながら進行する再燃症状軽減型(fluctuating type)と、急性の症状を呈さない潜在性発症型(insidious type)に分類されている。このなかで、とくに潜在性発症型は特発性間質性肺炎(IIPs)との鑑別がしばしば困難である^{2,4,5)}。鳥飼病には鳥の飼育歴のある症例だけではなく、隣家のハト飼育⁶⁾、公園に群棲するハト⁷⁾、羽毛布団⁸⁾が原因である症例の報告もみられる。

鳥飼病の診断には鳥との接触歴の聴取が重要であるが、とくに慢性に経過する症例では鳥との接触が少なく見過ごされる可能性がある。我々は、特発性間質性肺炎と診断されてきた症例の中に慢性鳥飼病が存在するのではないかと考え、2001年から鳥接触歴のアンケート、ハト血清LST検査お

よびPDEに対する抗体検査を試みてきた^{9,10)}。

今回当科でSLBを行った慢性経過のIP症例62例において鳥飼病の鑑別について検討したところ、慢性過敏性肺炎(鳥飼病)の診断基準を満たす症例は9例(14.5%)であった。鳥接触歴のアンケートについては、陽性項目数は1~4項目で症例により接触の程度はかなり異なった。アンケート項目#1の鳥の飼育歴あり、を6例に認めたがいずれも過去の飼育歴であり、現在飼育中の例はなかった。従来ならここで病歴聴取が終了していた可能性があり、とくにこの点でアンケートの有用性が示唆された。現在飼っていないでも過去に飼っていたかどうかは、鳥抗原の感作という観点で重要である⁴⁾。また#2の鳥が自宅や周囲に飛んでくる、#3の鳥が集まるところに行く、#4の鳥の糞を扱う、#5の鳥の剥製、#6の羽毛製品、などの項目で鳥との接触があり、これらは抗原回避の指導の際に有用であった。

ハト血清LSTのSI値は6例で陽性(200%以上)、またPDE抗体は5例で陽性であり、計9例を鳥飼病と診断した。鳥飼病の確定診断には抗原吸入誘発¹¹⁾あるいは環境誘発試験で陽性となることが望ましいが、抗原吸入誘発試験は特殊施設でなければ実施が困難であり、慢性型の場合においては環境誘発試験は陰性例が多いため²⁾、当院ではハト血清LSTおよびPDE抗体検査¹²⁾を用いて鳥飼病を診断している。

鳥飼病の画像についてはIIPsと同様に、UIP pattern, NSIP pattern, BOOP patternを呈することが報告されている^{13,14)}。当院の症例はすりガラス影、網状影、粒状影、浸潤影、牽引性気管支拡張などが症例によってさまざまな程度と分布でみられたが、いずれも典型的なUIP patternではなく、蜂巢肺は認めなかった。

肺生検の病理所見は分類不能で膠原病のないもの(others)が7例、NSIP patternが2例であったが、いずれも末梢気道を中心とするいわゆる小葉中心性の線維化病巣が程度の差はあれ認められており、慢性過敏性肺炎として矛盾しない所見であった。

病型は、潜在性発症型と思われる症例が3例、再燃症状軽減型と思われる症例が6例認められた。潜在性発症型の症例3例はいずれも抗原回避のみで経過観察しており、ATS/ERSの効果判定基準

ではいずれも安定していた。再燃症状軽減型の症例では、抗原回避のみで経過観察しているのは1例であるが、ATS / ERS の効果判定基準では現在のところ改善が認められている。ただし観察期間はまだ4ヶ月であるため今後の慎重な経過観察が必要と考えられる。抗原回避のみでは改善ないし安定がみられない、あるいは抗原回避でいったん改善ないし安定がみられたがその後悪化した5例に、ステロイド剤および免疫抑制剤の投与が行われた。ステロイド剤および免疫抑制剤を投与した5例については、症例2は治療後一時的に改善がえられたが徐々に悪化し、呼吸不全のため死亡した。抗原回避が不十分な慢性鳥飼病は予後が不良であることが報告されており^{15,16)}、十分な注意が必要と考えられた。また当院の鳥飼病の観察期間は、最長でも7年4ヶ月、最短の症例は3ヶ月とそれほど長くはないため、現在改善ないし安定している症例についても、今後悪化がないか十分注意する必要があると考えられた。

以上、今回の検討により、慢性経過を呈するIP症例の中に鳥飼病が存在することが確認された。IPのSLBは経過や画像が典型的なUIP patternのIPでない、すなわちIPF/UIPのpatternでない場合に行われることが多く、鳥飼病の鑑別はSLB例においてとくに重要と考えられた。

参考文献

- 1) 野間恵之. 間質性肺炎, 特発性と診断する前に. 画像診断 2005 ; 25 : 9-12
- 2) 吉澤靖之, 大谷義夫, 稲瀬直彦. 慢性過敏性肺炎(鳥飼病)の臨床と画像. 画像診断 2005 ; 25 : 36-49
- 3) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan : A nationwide epidemiologic survey. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 103 : 315-320
- 4) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 吉澤靖之. 鳥飼病の診断と治療. 日胸 2003 ; 62 : 124-133
- 5) 村松知子, 宮崎英士, 澤部俊之, 他. 潜行性に肺線維症へと進展した, 野生鳩による慢性過敏性肺炎の一例. 日呼吸会誌 2001 ; 39 : 220-225
- 6) 今野和典, 大谷義夫, 古家 正, 他. 隣家の鳩飼育により発症した鳩飼病の1例. 日胸 2001 ; 60 : 78-83
- 7) 稲瀬直彦, 大谷義夫, 十河容子, 他. 公園に群棲する鳩により発症した慢性鳥飼病の1例. 日胸 2004 ; 63 : 299-304
- 8) Inase N, Sakashita H, Ohtani Y, *et al.* Chronic bird fancier's lung presenting with acute exacerbation due to use of a feather duvet. Intern Med 2004 ; 43 : 835-837
- 9) 井上哲郎, 小橋陽一郎, 田口善夫, 他. 慢性経過を呈する間質性肺炎における, 鳥飼病精査の必要性について. 厚生労働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, 2001年度研究報告書 2002 : p157-162
- 10) 井上哲郎, 田口善夫, 小橋陽一郎, 他. 慢性経過を呈する間質性肺炎における鳥飼歴について. 日胸 2003 ; 62 : 145-151
- 11) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, *et al.* Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. Chest 2000 ; 118 : 1382-1389
- 12) Hisauchi-Kojima K, Sumi Y, Miyashita Yoshihiro, *et al.* Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for cellular immunity in pigeon breeder's disease. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 103 : 1158-1165
- 13) Remy-jardin M, Remy J, Wallaert B, *et al.* Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. Radiology 1993 ; 189 : 111-118
- 14) 坂下博之, 大谷義夫, 宮本優美, 他. BOOPパターンおよびfibroticNSIPパターンの画像, 病理像を呈した慢性鳥飼病の1例. 日胸 2002 ; 61 : 1015-1021
- 15) Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, *et al.* The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002 ; 88 : 175-182
- 16) 大谷義夫, 稲瀬直彦, 角 勇樹, 他. 慢性鳥飼病の長期予後の検討. アレルギー 2004 ; 53 : 995

IPFにおけるステロイドパルス療法（高齢者の特徴）

河野 修興 横山 彰仁 村上 晴泰 土井美帆子
宮崎 満 中島 正光

高齢者 IPF（21 例）と非高齢者 IPF（23 例）の比較を行った。非高齢者では早期に増悪する傾向がみられたが、5 年間の累積増悪率では両者に有意差は認められなかった。増悪に対してステロイドパルス療法が施行された 17 例の検討では、高齢者が有意に予後不良であった。高齢者 IPF は増悪しにくい、増悪すると予後不良であることが示唆された。