

急性肺傷害における高分解能 CT による治療反応性の評価： 治療最適化に向けての試み

一門 和哉¹ 村中 裕之¹ 具嶋 泰弘¹ 岡本 竜哉²
一安 秀範² 岩本 範博¹ 菅 守隆¹

我々は、ARDS 診断時の病理学的進展度を高分解能 CT (HRCT) 所見を用いて評価 (HRCT スコア) することで、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数および死亡率について、(1) ステロイドおよびシベレスタットの効果を prospective に 20 症例について検討し、さらにシベレスタットの効果について、(2) シベレスタット非投与群 39 例と比較した。HRCT スコア低値群は高値群に比較して、人工呼吸器離脱日数は有意に多く、シベレスタットによる死亡率の改善傾向を認めた。ARDS 診断時における HRCT による病理学的進展度の評価は、治療反応性の予測に有用であり、治療最適化への応用が期待される。

はじめに

急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) は、急性発症、著明な低酸素血症 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$)、胸部 X 線写真にて両側びまん性の浸潤影の出現があり、心原性の要因が否定される非水圧性肺水腫と定義され、急性肺傷害として類別される病態のスペクトラムの中で最も重篤な病態である^{1,2)}。

ARDS の病態の重篤性から、組織学的な検討は行われることが少なく、これまで行われてきた治療に関する臨床試験の全ては、ARDS 発症からの日数によって、その進行度が規定されてきた。とりわけ薬物治療、ステロイドを例にとれば、発症早期のステロイドは無効であり³⁾、亜急性期の増殖期以降のステロイドの有効性が報告されている^{4,6)}。

我々は、ARDS の病理組織像であるびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の病理学的病期 (急性浸出期、亜急性増殖期、慢性線維化期) と高分解能 CT (HRCT) 所見との対比の検討から、HRCT 所見が DAD の病理学的病期を反映することを報告してきた^{7,8)}。さらにこの知見と、HRCT が肺野全体の病理学的病期を表わすことを応用し、特発性の ARDS/DAD である急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP) 症例において、HRCT による評価が AIP の予後因子になりうることを報告した⁹⁾。さらに、様々な原因や基礎疾患を有する一般の ARDS 症例においても、HRCT による評価が独立した予後因子となりうること、発症 28 日までの人工呼吸器離脱率および圧外傷発生率の予測に有用であることも報告した¹⁰⁾。

今回の検討の目的は、ARDS 診断時における病理学的進展度を HRCT を用いて評価することで、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱日数および死亡率について、(1) ステロイドおよび好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットの効果を prospective に 20 症例について検討し、さらにシベレスタットの効果について、(2) シベレスタット非投与群 39 例と比較した。

対象と方法

(1) ステロイドおよび好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットの効果についての前向き 20 症例について検討

1) 症例

20 症例の臨床的背景因子を Table 1 に示す。ステロイドの投与方法については、20 症例中 16 例が、2mg/kg 換算の低用量のメチルプレドニゾロンが用いられ、パルス療法は 4 例のみであった。また、シベレスタットは、4.8mg/kg/日量で開始された。人工呼吸管理については、8-12cmH₂O の high PEEP および 8-10ml/kg に相当する低 1 回換気量に設定した。また、全例 DIC を合併しており、これに対してのメシル酸カベキサートや、必要に応じてヘパリン製剤を使用した。

Table 1 臨床的背景因子: ARDS (ATS/ERS criteria 満たす) 20 例

年齢	73.2 ± 10.5
Lung injury score	3.5 ± 0.7
APACHE II score	18.6 ± 4.7
SOFA score	6.3 ± 2.2
McCabe score	1.3 ± 0.6
HRCT score	245.4 ± 56.5
ステロイド投与方法	pulse 4, low-dose (2mg/kg) 16

2) CT 撮影

高分解能 CT (HRCT) の撮影は、ARDS の発症から平均 1.1 ± 0.2 日に施行され、ほぼ発症当日に施行されていた。スライス厚は 1mm を用い、撮像間隔は 10mm で、肺尖から横隔膜上まで撮影後、片肺ごとに high-spatial frequency algorithm にて画像再構成を行った。

3) HRCT 所見の広がりの評価

HRCT 所見は、症例の予後を知らせることなく 2 名の観察者によって別個に評価された。先の報告^{9,10)}と同様に各所見の有無と広がりについて検討した。DAD の病理学的病期と HRCT 所見との関係^{6,7)}から、浸出期、増殖期そして線維化期に対応する CT 所見を以下のように 6 段階に分類し、それぞれの所見の広がりを視覚的に 10% きざみでスコ

1 済生会熊本病院呼吸器科

2 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

ア化した。肺野を左右上肺野(肺尖から気管分岐部まで)、中肺野(気管分岐部から下肺静脈レベルまで)および下肺野(下肺静脈レベルから横隔膜上まで)と6領域に分け、各領域について各所見の広がり(%)を評価した後、6領域の広がり(%)の平均値(%)を算出した。6段階の所見は、(1)一見正常に見える領域、(2)すりガラス状陰影、(3)浸潤影、(4)牽引性細気管支・気管支拡張像を伴うすりガラス状陰影、(5)牽引性細気管支・気管支拡張像を伴う浸潤影、そして(6)蜂巢肺である。

4) HRCTによる肺野全体のスコアの算出(CTによる病理学的進展度の定量的評価)

上記の病理学的病期に対応した6つのHRCT所見について、段階的に1-6点のスコアを設定した^{9,10)}。すなわち、一見正常に見える領域を1点、すりガラス状陰影を2点とし、最も病期の進んだ蜂巢肺を6点とした。このスコアに各所見の広がり(%)の平均値(%)を乗じ、その総和をもって算出した。このスコア化の特徴として、領域毎の病期の違いが反映され、線維増殖性変化が広範囲になるほどHRCTスコアは高値となる点がある。

5) 発症28日以内の人工呼吸器離脱の有無と、離脱日数の比較

ステロイドおよびシベレスタットの効果について、発症28日以内の人工呼吸器離脱の有無について、離脱群と離脱不能群で、治療開始までの発症日数、HRCTスコアを比較した。さらに、HRCTスコアのカットオフ値を230とした場合に、スコア低値群(<230)と高値群(≥230)での人工呼吸器離脱日数を比較検討した。

(2) 好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットの効果について、投与例20例と非投与例39例との比較

1) 症例

シベレスタット非投与例39症例と投与例20例の臨床的背景因子の比較をTable 2に示す。ARDS発症時の年齢および全身状態の重症度を示すAPACHE IIスコアが投与例で有意に高値であった。HRCTスコアには両群に有意差はなかった。治療内容として、非投与群でステロイドパルス療法が有意に高率に施行されていた。

Table 2 シベレスタット非投与群39症例との比較 臨床的背景因子の比較

	非投与群 (n = 39)	投与群 (n = 20)	P value
年齢	60.0 ± 15.6	73.2 ± 10.5	0.01
Lung injury score	3.5 ± 0.7	3.5 ± 0.7	N.S.
APACHE II score	16.0 ± 4.8	18.6 ± 4.7	0.01
SOFA score	5.0 ± 3.1	6.3 ± 2.2	N.S.
McCabe score	1.0 ± 0.6	1.3 ± 0.6	N.S.
HRCT score	239.8 ± 63.8	245.4 ± 56.5	N.S.
ステロイド	pulse 28, low-dose 5	pulse 4, low-dose 16	<0.001

2) シベレスタット非投与例と投与例における死亡率の比較

非投与群と投与群のそれぞれの死亡率を比較した。また、HRCTスコア低値群(<230)と高値群(≥230)での死亡率を比較検討した。

(3) 統計学的評価

HRCT所見の読影者間の一致率は、kappa検定を用いて評価し、所見の広がりについての一致率はSpearman順位相関係数を用いて検定した。生存例および非生存例のそれぞれの臨床的背景因子の頻度の比較には、χ²検定(Fisherの直接確率計算法)を用い、量的因子の比較には、Mann-Whitney U検定にて評価した。有意水準は5%未満をもって有意と判定した。

結 果

(1) ステロイドおよび好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットの効果についての前向き20症例について検討

1) 発症28日以内の人工呼吸器離脱群と非離脱群でのHRCTスコアの比較

結果を図1に示す。人工呼吸器離脱群と非離脱群では、治療開始からの日数には有意な差がみられないにも関わらず、それぞれの群のHRCTスコアを比較した場合には、有意に人工呼吸器離脱群が低値であった。

2) HRCTスコアによる人工呼吸器離脱日数の相違の検討

結果を図2に示す。カットオフ値を230とし、230未満のHRCT低値群と230以上の高値群に分けて比較した場合には、両群にてやはり治療

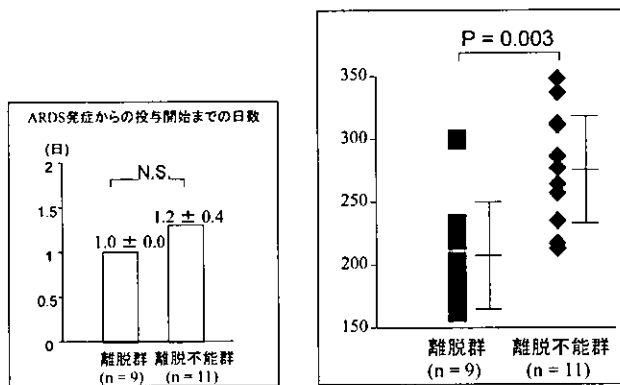


図1 Day 28 までの人工呼吸器離脱の有無

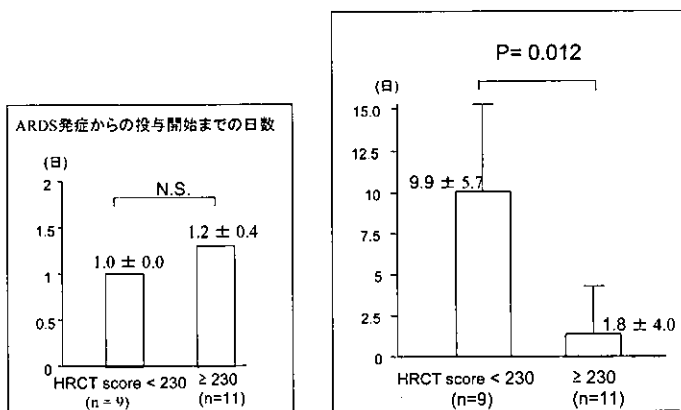


図2 Day 28 までの人工呼吸器離脱日数

開始までの日数に有意な差を認めなかったが、人工呼吸器離脱日数を比較した場合には、有意にHRCT 低値群で離脱日数が多かった。

(2) 好中球エラスターゼ阻害剤シベレスタットの効果について、投与例 20 例と非投与例 39 例との比較

1) 全体の死亡率の比較

シベレスタット非投与群と投与群での死亡率の比較では、投与群で死亡率はやや低い傾向が

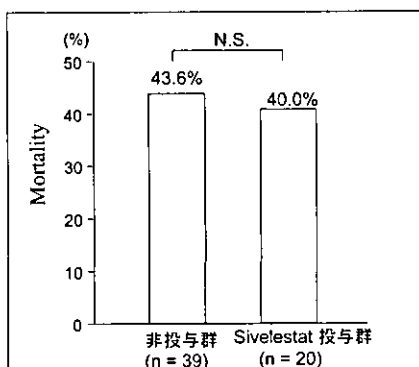


図3 シベレスタット非投与症例との死亡率の比較検討

みられるのみで、ほぼ同等であった(図3)。

2) HRCT 低値群と高値群における死亡率の比較

230 未満の HRCT 低値群と 230 以上の高値群に分けて比較した場合には、HRCT 低値群では有意差は見られなかったものの、死亡率は投与群で約 8% の改善が認められた(図 4a)。一方、高値群では、投与群においても死亡率 60% を超え、非投与群とはほぼ同等の値であった(図 4b)。

考 察

今回の検討では、我々は、従来の ARDS を発症からの日数からだけで進行度を規定するのではなく、HRCT 所見による病理学的進展度に応じた治療反応性について報告した。この結果では、発症からの日数に有意な差のない治療群の比較において、HRCT スコアが低値群は、高値群と比較して、有意に人工呼吸器離脱日数が多いことが確認された。これまでの ARDS の治療においては、ARDS の病態の重篤性から、組織学的な検討は行われることが少なく、これまで行われてきた治療に関する臨床試験の全ては、ARDS 発症からの日数によって、その進行度が規定されてきた。とりわけ薬物治療、ステロイドを例にとれば、発症早期のステロイドは無効であり³⁾、亜急性期の増殖期以降のステロイドの有効性が報告されている^{4,6)}。今回全例にステロイドが使用されており、HRCT 低値群は病理学的進展度からは、高値群と比較すると早期例に分類されるが、人工呼吸器離脱日数からみた治療反応性は良好であった。

我々のこれまでの検討¹⁰⁾から、ARDS の発症からの日数と、その病理学的な進展度を示す HRCT スコアとの間には、弱い正の相関しかない。実際に、発症 3 日以内の早期例と考えられる症例でも、HRCT スコアで様々な進展度の症例が含まれている。今回の検討においても、発症 28 日以内の人工呼吸器離脱群と離脱不能群では、両群で治療開始はほぼ発症当日であり、有意差がないにも関わらず、HRCT スコアでは、人工呼吸器離脱群で有意に低値であった。

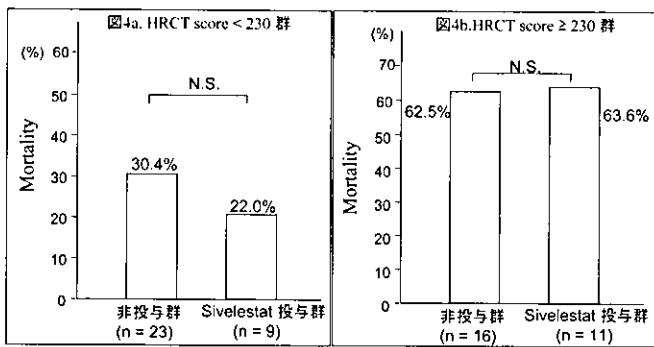


図4 非投与症例のHRCTスコア低値群と高値群との比較検討

急性肺傷害早期からの好中球の関与が示唆されている²⁾が、好中球エラスターゼ阻害剤の効果については、発症早期からの使用の効果が従来報告されている。HRCTが反映する病理学的な進展度からみた好中球エラスターゼ阻害剤の予後への効果については、今回HRCT低値群で、約8%の死亡率の改善が得られ、死亡率も20%前後まで低下した。この結果は、病理学的にも進展度の早期症例に好中球エラスターゼ阻害剤の予後改善の効果があることを示している。一方、HRCTスコア高値群では、好中球エラスターゼ阻害剤の効果は認められず、60%を超える死亡率であった。線維増殖性変化が高度になれば、現状では予後を改善させる効果は、好中球エラスターゼ阻害剤にも乏しいことが示唆された。今回の結果は、HRCTによる病理学的進展度の評価が、好中球エラスターゼ阻害剤の効果の予測に有用であることを示している。

これまでの発症からの日数だけでなく、今後病理学的進展度からみた治療反応性について、HRCTを用いた前向き検討が必要と考えられる。ステロイドや好中球エラスターゼ阻害剤の投与や効果判定の最適化の指標となりうることを期待したい。

参考文献

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham L, Carlet J, Falke L, Hudson M, Lamy M, LeGall JR, Moris A, Spragg R and the Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes: and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 20:225-232, 1994.
- 2) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory

- distress syndrome. *N Engl J Med* 342;18:1334-1349.
- 3) Bernard GR, *et al.* High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565-1570, 1987.
- 4) Meduri GU, Belenchia JM, Koeniger E, *et al.* Fibroproliferative phase of ARDS clinical findings and effect of corticosteroids. *Chest* 100; 943-952, 1991.
- 5) Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, *et al.* Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Pattern of response and predictors of outcome. *Chest* 105;1516-1527, 1994.
- 6) Meduri GU, Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 280:159-165, 1998.
- 7) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Arisawa J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 168:333-338, 1997.
- 8) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama T, Honda O, Shigeto Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Itoh H, Ikezoe J, Muller NL, Ando M. *Radiology* 216: 531-538, 2000.
- 9) Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* Jun 1;165 (11) :1551-1556
- 10) Ichikado K, Muranaka H, Suga M, *et al.* Thin-section CT can predict prognosis in acute respiratory distress syndrome: validation in 44 cases. *Radiology* (in press)

間質性肺炎に対する NPPV 療法

近藤 康博 谷口 博之 木村 智樹 西山 理
加藤 景介

急速進行性の間質性肺炎症例において、挿管に伴う感染を防止し、高めの PEEP による肺保護を目的とした NPPV 療法を行った。31 例の内訳は、慢性間質性肺炎を基礎疾患とした急性呼吸不全 17 例 (特発性 13 例 (IPF 11), 膠原病性 4 例), 慢性間質性肺炎を持たない急性経過の間質性肺炎 14 例 (特発性 8 例, 膠原病性 6 例) であった。3 ヶ月の時点で、13 例 (41.9%) が挿管を回避し生存した。挿管は 10 例 (32%) に施行され 2 例が生存した。全例での 3 ヶ月生存率は 48% (15/31) であった。生存例と死亡例の比較では、NPPV 導入時の検査所見に有意な差を認めなかった。3 ヶ月生存率は、NPPV 成功群 81%, NPPV 失敗群 15% と NPPV 成功群で有意に良好であった ($p=0.0002$)。また、IPF を基礎疾患とする症例は、その他の症例と比べ有意に予後不良であった ($p=0.042$)。以上の結果より、NPPV 療法は、急速進行性の間質性肺炎の症例に対して適応可能と思われる。

Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure with interstitial pneumonia.

Yasuhiro Kondoh, Hiroyuki Taniguchi, Tomoki Kimura, Osamu Nishiyama
Keisuke Kato

Department of respiratory medicine, Tosei General Hospital

We evaluated the effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) for the treatment of acute respiratory failure in interstitial pneumonia patients. Only patients who fulfilled the criteria of ARDS/ALI included in the study. Thirty-one patients with or without chronic interstitial pneumonia were studied. The former included 11 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), four patients with collagen vascular disease (CVD), and 2 other patients, and the latter included 8 idiopathic patients, and 6 patients with CVD. Thirteen of the 31 patients (41.9%) avoided intubation and survived after 3 months. Ten of 18 patients who failed on NPPV required endotracheal intubation because of inability to improve gas exchange (seven patients), agitation (one patient), vomiting (one patient), and ileus (one patient), the other eight patients refused endotracheal intubation and all died within three months. Only two of ten patients with endotracheal intubation survived. There were no differences in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and APACHE II score between survivors and nonsurvivors at three months. Three months' survival rate of successful patients with NPPV was significantly better than that of failure patients with NPPV (81 percent vs 15 percent, $p=0.0002$). Kaplan-Meier analysis revealed that survival of IPF patients was significantly worse than that of the others ($p=0.042$). Our findings indicate that NPPV is a viable option for the management of acute respiratory failure in patients with interstitial pneumonia.

はじめに

急性呼吸不全を呈する間質性肺炎は予後不良と報告されているが、現在まで呼吸管理に関する検討はあまりなされていない。特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) における急性増悪を含めた急性呼吸不全症例においては、予後不良¹⁻⁴⁾ のため、最近では挿管人工呼吸管理の適応についても疑問視する報告もある。急性間質性肺炎は、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の臨床像を呈する原因不明の疾患で、組織学的には器質化期のびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈するとされ、死亡率 59%-88% と予後不良と報告されている⁵⁻⁷⁾。

急性呼吸不全を呈する間質性肺炎では、殆どの症例でステロイド薬や免疫抑制薬が使用されるため免疫抑制状態に陥る。そのため、挿管人工呼吸管理は、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia: VAP) などの院内感染のリスクを高める可能性がある。非侵襲的陽圧人工呼吸法 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) は、挿管による人工気道を用いずマスクを介した人工呼吸法であり、挿管を回避することにより、院内感染などの合併症発生率を減らすなど、有益であると報告されている⁸⁻¹¹⁾。特に免疫抑制患者の呼吸不全症例では、予後にも有益と報告されている¹²⁾。また、急性肺傷害において、最近では人工呼吸管理自体が肺傷害を助長することが知られてきている^{13,14)}。呼吸サイクル毎での肺胞の虚脱と開放の繰り返しは炎症を惹起し、高めの PEEP による肺胞の開存の維持 (open lung strategy) がこの肺の炎症を抑えるとの報告もある¹⁵⁾。

以上のような背景から、急速進行性の間質性肺炎症例において、挿管に伴う感染を防止し、高めの PEEP による肺保護を目的とした NPPV 療法を行ったので、その結果と若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象

平成 10 年 4 月から平成 16 年 6 月までの間に公立陶生病院にて間質性肺炎と診断し、急性呼吸不全にて NPPV 療法を施行し、CPAP 4cmH₂O で PaO₂/FiO₂ ≤ 300 を満たした 31 症例を対象とした。なお、NPPV には FiO₂ 設定可能な BiPAP Vision (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA) を使用した。

NPPV 管理

CPAP 4cm H₂O, FiO₂ 1.0 で開始し、徐々に 12cmH₂O を目標に CPAP を増加させた。その後も CPAP 主体で 12cmH₂O を維持するよう試みた。CPAP 圧は FiO₂ が 0.40 未満になるまでは、高めに維持するように設定した。呼吸性アシドーシスを合併した場合は適宜 pressure support ventilation を併用した。

挿管人工呼吸器管理への移行

NPPV で管理困難な場合は挿管管理への移行を原則とし、症例毎に患者の意志に基づき決定した。

統計

二群間の比較には、 χ^2 検定、Mann-Whitney の U 検定、Wilcoxon の符号付順位検定を用い、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。危険率 5% 以下を有意とした。

結 果

患者背景・誘因

31 例の性別は、男性 22 例、女性 9 例、平均年齢は 69.5 ± 10.0 であった (表 1)。基礎疾患として、慢性間質性肺炎を持つ症例は 17 例であった。間質性肺炎の入院前治療は 11 例に行われ、その内訳は、ステロイド剤 + 免疫抑制剤併用 4 例、ステロイド剤 7 例 (うちステロイドパルス療法 4 例) であった。IPF 11 例は、外科的肺生検診断 1 例、臨床診断 10 例で、悪化前にステロイド剤あるいは免疫抑制剤の投与を受けていたのは 2 例であった。悪化の誘因は、2 例で肺炎、1 例で外科的肺生検後を認めたが、

表1 Patients' Characteristics

診断	
慢性間質性肺炎あり	17
IPF	11
CVD	4
その他	2
慢性間質性肺炎なし	14
特発性	8
CVD	6
年齢	69.5 ± 10.0
男/女	22/9
入院前治療*	11 (35%)
APACHE II	15.0 ± 4.7
PaO ₂ /FIO ₂ (CPAP 4 cmH ₂ O, FIO ₂ 1.0)	137 ± 63

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, 入院前治療: prednisolone 単独あるいは prednisolone と cyclophosphamide あるいは cyclosporine A の併用

その他 8 例では明らかな誘因を認めなかった。その他は、膠原病 4 例、慢性過敏性肺炎の肺摘術後の急性増悪 1 例、IPF の診断基準を満たさない慢性間質性肺炎 1 例 (誘因は肺炎) であった。膠原病 4 例の内訳は多発性筋炎 (polymyositis: PM) 2 例、皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) 1 例、シェーグレン症候群 1 例であり、外科的肺生検は 1 例 (usual interstitial pneumonia: UIP) であった。悪化前にステロイド剤あるいは免疫抑制剤の治療が 4 例全例に施行されており、誘因はいずれの症例でも認めなかった。

慢性間質性肺炎を基礎疾患に持たない症例は 14 例で、特発性は 8 例、膠原病性は 6 例であった。特発性症例では外科的肺生検が 3 例 (cryptogenic organizing pneumonia: COP 2 例, AIP 1 例) に施行されていた。急性呼吸不全の誘因は、外科的肺生検後の 1 例を除き認めなかった。膠原病性の 6 例の内、外科的肺生検は 2 例 (fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)-PM 1 例, DAD-DM 1 例) に行われた。いずれの症例においても急性呼吸不全の誘因は認められなかった。

NPPV 効果と予後

NPPV 導入後、CPAP を 4 cmH₂O から 12 cmH₂O に上げるに従い PaO₂/FIO₂ は 146 ± 64 から 169 ± 79 へと有意に改善した (p=0.0195)。

NPPV 導入から平均 2.5 日で、1 例を除きステロ

イド療法が施行され、パルス療法からの減量が 17 例、mPSL 2mg/kg/day からの減量が 13 例であった。

3 ヶ月の時点で、13 例 (41.9%) が挿管を回避し生存した。挿管は 10 例 (32%) に施行され 2 例が生存した。全例での生存率は 48% (15/31) であった。3 ヶ月の生存率は、NPPV 成功群 81%, NPPV 失敗群 15% と NPPV 成功群で有意に良好であった (p=0.0002)

NPPV の使用期間は 8.9 (0.1-24) 日、挿管症例での挿管までの期間は 3.3 (0.1-10) 日、平均挿管期間は 13.6 (1-29) 日であった。挿管理由は、呼吸不全の悪化 7 例、呼吸不全+不穏 1 例、イレウス 1 例、嘔吐 1 例であった。

死亡 16 例の死亡原因は、原病死 (呼吸不全) 14 例、感染症による合併症死 2 例であった。6 例が挿管拒否にて挿管に移行せず死亡した (IPF 急性増悪 3 例、高齢 2 例、NPPV 長期化 1 例)。

生存群と死亡群の比較では、性差、年齢、PaO₂/FIO₂、APACHE II score、KL-6、SP-D で有意差を認めなかった (表 2)。

疾患別での転帰を表 3 に示すが、3 ヶ月での生存率は、IPF の急性呼吸不全、原因不明の急性経過の間質性肺炎、CVD に伴う急性経過の間質性肺炎、CVD に伴う慢性間質性肺炎の急性呼吸不全の順で高かった。慢性間質性肺炎の有無、CVD の有無で死亡率に差を認めなかったが、IPF の急性呼吸不全の予後はその他の症例と比較し有意に予後不良であった (p=0.042) (図 1)。

表 2 Comparison of clinical factors between survivors and nonsurvivors

	生存 (n=15)	死亡 (n=16)	p
年齢	71.4 ± 7.6	67.6 ± 11.7	NS
男/女	10/5	12/4	NS
APACHE II	14.94 ± 5.3	15.1 ± 4.3	NS
APACHE II (20 <)	3 (20%)	3 (19%)	NS
PaO ₂ /FIO ₂	146 ± 63	129 ± 63	NS
KL-6	1228 (n=9)	2357 (n=12)	NS
SP-D	798 (n=9)	383 (n=12)	NS
入院前治療	5 (33%)	6 (38%)	NS
ステロイド開始日	2.4 ± 1.6	2.5 ± 1.9	NS

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, 入院前治療: prednisolone 単独あるいは prednisolone と cyclophosphamide あるいは cyclosporine A の併用

表3 Three months survival in patients with interstitial pneumonia

	n	3カ月生存
全例	31	15 (48%)
慢性間質性肺炎あり	17	8 (47%)
IPF	11	4 (36%)
CVD	4	3 (75%)
その他	2	1 (50%)
慢性間質性肺炎なし	14	7 (50%)
特発性	8	3 (38%)
CVD	6	4 (67%)

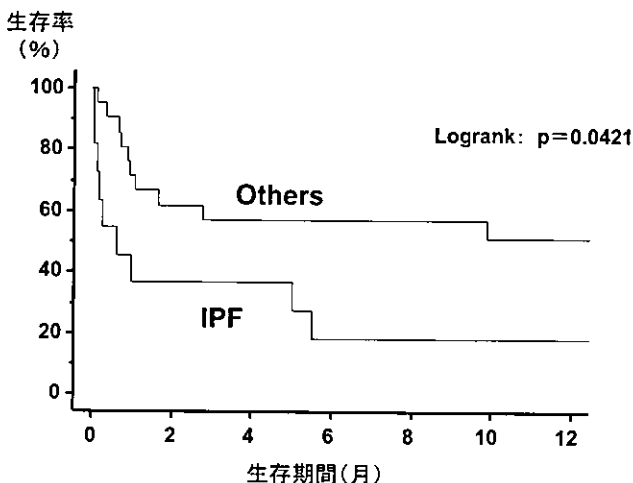


図1 Kaplan-Meier survival curves of patients with IPF and others

考 案

急性呼吸不全を呈する間質性肺炎症例の検討は現在まであまりなされておらず、その報告はほぼIPFを基礎疾患としての急性呼吸不全および急性間質性肺炎に限定される。今回の急速進行性の間質性肺炎の症例におけるNPPV療法の検討では、全例での3ヵ月での生存率は48% (15/31) であり、従来報告されているIPFの急性呼吸不全症例の死亡率61-100%¹⁴⁾、急性間質性肺炎の死亡率59-88%⁵⁻⁷⁾の成績と遜色ない結果であった。また、NPPV成功群ではNPPV失敗群に比し有意に予後が良好 (生存率81% vs 15%, p=0.0002) であったことより、本対象群におけるNPPVの有効性が示唆された。

IPF患者を対象としたSternらの報告では、急性呼吸不全のために人工呼吸管理 (mechanical ventilation: MV) を要した23人を検討し、MVの開始後、肺移植を受けることが出来た1例を除き、

すべてMVを受けている期間中に死亡 (中間生存期間3日, 1時間~60日) したと報告した。急性呼吸不全を呈したIPF15症例における侵襲的および非侵襲的人工呼吸の有効性を検討したBlivetらの報告では、NPPVは5例に施行され、2例は挿管人工呼吸管理に移行し、計3例が死亡している。ICUでの死亡は11例で、ICUから退室した4例のうち2例が退室後早期に死亡した。Fumeaux TらによるICUで人工呼吸管理を行ったIPF11例、2次性肺線維症3例の検討では、ICU滞在平均7.6 ± 4.6日で全例死亡している。Saydainらは、ICUに入室したIPF38人を検討し、ICU死亡率は45%、病院死亡率は61%で、病院で生存した患者の92%は退院後、2ヶ月の中間生存期間で死亡したと報告した。これら4文献をまとめるとIPFの急性呼吸不全症例の生存率は22% (13/68) と極めて予後不良といえる。今回の検討では、IPFの急性呼吸不全症例の3ヵ月生存率は36%ではあるが、上記の報告と比較すると比較的良好と思われた。

AIPの疾患概念を提唱したKatzensteinらは8例を検討し生存率12%と報告している。Olsonらは29例のAIP症例を検討し、生存率はARDSとほぼ同様の41%と報告し、Ichikadoらは31例のAIP症例を検討し生存率32% (10/31) と報告している。今回のわれわれの検討では、急性間質性肺炎類似の病態と推定される8例の3ヵ月生存率は38%とこの群においての生存率は従来の報告とほぼ同様であった。

今回の検討では、IPFの急性呼吸不全症例が、他の間質性肺炎による呼吸不全症例に比べ有意に予後不良であった。間質性肺炎の急性呼吸不全においては、基礎疾患としてのIPFの存在の有無を検討することは予後推定に重要と思われる。

一般に、急性呼吸不全、特にARDSなどの重症患者において、全身状態の重症度を示すAPACHE II scoreは予後推定に有用とされ、NPPVの成功率にも影響を及ぼすとの報告もある¹⁶⁾。今回の間質性肺炎を対象とした検討では、APACHEII score 20以下か否かで、予後やNPPV成功に差を認めず、それらの推定に有効ではなかった。急性呼吸不全を呈する間質性肺炎における、ガス交換障害や全身状態の重症度の意義については更なる検討が必要である。

今回の検討では、高めのCPAP管理を行うことでガス交換の有意な改善がえられた。間質性肺炎においてもNPPVのCPAPにより、肺胞の動員、すなわち、肺胞の開存がもたらされる可能性が示唆された。最近の報告では、肺胞の虚脱と開放が肺の炎症を惹起する以外に、動物実験レベルではあるが、肺胞の虚脱が、感染症、敗血症のリスクを高めることが示されている¹⁷⁾。急性経過の間質性肺炎においても、ARDS同様に肺保護戦略の意義についての検討が必要であろう。

急性呼吸不全を呈した間質性肺炎症例に対するNPPV療法を検討した。3ヵ月の時点で、挿管を回避し生存したのは13例(41.9%)、全例での生存率は15例(48%)であった。また、NPPV成功群ではNPPV失敗群に比べ有意に予後良好(81% vs 15%, $p=0.0002$)であった。NPPV療法は予後不良とされる本疾患群に対し一定の効果が得られ適応可能と思われた。本療法が、従来の呼吸管理と比べ有効であるか否かの判定には更なる検討が必要である。

参考文献

- 1) Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, Robert D. Outcome of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to the ICU for Respiratory Failure. *Chest*. 2001; 120: 209-212
- 2) Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213-9
- 3) Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1868-1874.
- 4) Saydain G, Islam A, Afssa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *AJRCCM* 2002; 166: 839-42
- 5) Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10: 256-67.
- 6) Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 1538-48.
- 7) Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Nakamura H, Takahashi M, Ando M. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 1551-6.
- 8) Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429-35.
- 9) Nourdine K, Combes P, Carton MJ, *et al.* Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 25: 567-573, 1999
- 10) Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361-2367.
- 11) Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L; SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874-880.
- 12) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487.
- 13) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
- 14) Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilated-associated lung injury. *Lancet* 2003; 361: 332-40

- 15) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 54-61.
- 16) Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest*. 1999; 115: 173-7.
- 17) van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, De Jaegere A, van Iwaarden F, Noorduyn LA, Kok JH, Haitzma JJ, Lachmann B. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 1046-53.

臨床評価方法のバリデーション調査—中間報告—

坪井 永保¹ 吉村 邦彦¹ 吾妻安良太² 阿部 信二²
工藤 翔二² 中田紘一郎³

はじめに

平成 15 年度は特発性間質性肺炎 (IPF) 患者を対象として、トレッドミルを用いた定速歩行試験を行い、その有用性を検討した。その結果、薬剤の有効性を客観的に評価する際に本法は有用であると結論された¹⁾。本年度は、従来から用いられている病棟廊下を用いた最大努力歩行による 6 分間歩行試験²⁾ とトレッドミルを用いて歩行速度を一定にした 6 分間定速歩行試験の比較検討試験を行った。

現在までに 7 例の検討が終了しており、今回その中間報告を行う。

目 的

最大努力歩行による 6 分間歩行試験 (6MWT) とトレッドミル 6 分間定速歩行試験 (TMWT) の比較検討試験を行い、TMWT の有用性を確認することを目的とした。

TMWT における SpO₂ 面積 (図 1) と 6MWT の歩行距離の相関性をクロスオーバー法にて検討する。

対 象

症状安定期の特発性間質性肺炎患者 7 例。

方 法

試験プロトコルを以下に示す。

症例選択基準

- 1) 年齢：20 歳以上，80 歳未満 (同意取得時)
- 2) 性別：不問
- 3) 入院 / 外来：不問
- 4) 同意：自由意志による試験参加の同意を本人から文書で取得した患者
- 5) 確定診断：厚生省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改定の特発性肺線維症の臨床的診断基準に基づき，特発性肺線維症と診断されていること
- 6) PaO₂ が 60 Torr 以上の患者

除外基準

- 1) 心疾患を有し，試験の対象には不適切であると判断した患者
- 2) トレッドミルによる歩行試験を適切に実施できない患者
- 3) 3 ヶ月以上前に比較して，画像診断，呼吸機能検査の結果を基に病勢の改善が認められると判断される患者
- 4) その他主治医が被験者として不適切と判断した患者

試験方法 (図 2)

A 群：I 期の試験初日に TMWT に引き続き，病棟廊下を用いた 6MWT を行う。2 週間以内のインターバルの後，II 期として 6MWT に引き続き，TMWT を行う。

B 群：I 期の試験初日に 6MWT に引き続き，TMWT

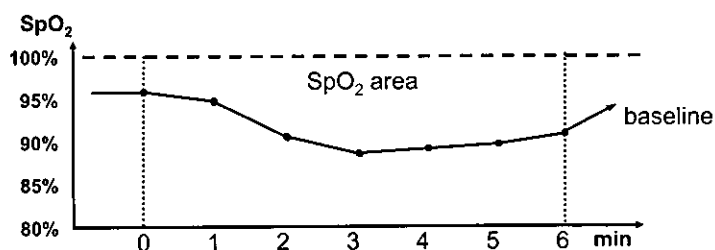
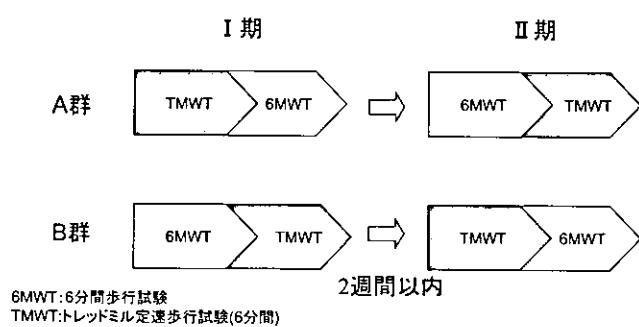


図 1 SpO₂ area from baseline

- 1 虎の門病院呼吸器センター内科
- 2 日本医科大学第四内科
- 3 東邦大学医学部呼吸器内科



2群に無作為に割付けクロスオーバー法にて検討。

図2 試験デザイン

を行う。2週間以内のインターバルの後、Ⅱ期としてTMWTにひき続き、6MWTを行う。

主要評価項目、副次的評価項目

主要評価項目

TMWTのSpO₂面積と6MWTの歩行距離との相関性をグループ間で比較検討する。

副次的評価項目

TMWT及び6MWT前後のBorgスケールの変化のグループ間で比較検討する。

6分間歩行試験(6MWT)

病棟廊下における最大努力歩行による6分間歩行試験を行い、歩行距離を記録する。

中止基準

以下に該当した場合は試験を中止する。

- ・患者が試験続行不可能と判断した場合
- ・その他医師が試験続行不可能と判断した場合

評価項目

- ・歩行距離
- ・修正Borgスケールを用いた息切れの程度

トレッドミル6分間定速歩行試験(TMWT)

トレッドミルに慣れるために1分間の歩行練習を行う。

15分間休憩し、初回は60m/分の速度で6分間歩行を行う(規定の速度に達してから6分間とする)。その間のSpO₂値を連続記録する。

被験者毎の速度設定

歩行速度については60m/分を標準とするが、被験者ごとに適切な速度を設定し、最終検査まで変更しない。

加速基準

初回歩行試験のSpO₂最低値が90%より高かった場合は、15分間休憩後、70m/分の速度で、再び6分間歩行を行う。この時、SpO₂最低値が再び90%より高かった場合は、15分間休憩後、80m/分の速度で、再び6分間歩行を行う。80m/分の速度でSpO₂最低値が90%より高かった場合は、SpO₂最低値を記録し、80m/分以上には加速しない。

いずれの速度においても、加速試験で中止基準に抵触し6分間歩行を完遂出来なかった場合は、前段階(6分間完遂時)の速度を当該被験者の設定速度とし、そのSpO₂最低値を記録する。

減速基準

初回歩行試験において、上記の中止基準に抵触した場合、15分間休憩後、50m/分の速度で、再び6分間歩行を行い、この速度におけるSpO₂を初回のデータとして取り扱う。50m/分の速度においても、上記の中止基準に抵触した場合15分間休憩後、40m/分の速度にて再び6分間歩行を行い、この速度におけるSpO₂を初回のデータとして取り扱う。40m/分の速度にて中止基準に抵触した場合、SpO₂最低値とその歩行可能であった時間を記録する。

中止基準

TMWTにおいて以下に該当した場合は試験を中止する。

- ・SpO₂が30秒連続して85%以下になった場合
- ・急速にSpO₂が低下し80%を下回った場合
- ・その他医師が試験続行不可能と判断した場合

評価項目

- ・SpO₂最低値
- ・SpO₂面積
- ・修正Borgスケールを用いた息切れの程度

結 果

2005年1月現在、登録症例は7例である。男性6例、女性1例、平均年齢72.8歳である。安静時PaO₂ 84.3Torr, PaCO₂ 41.3Torrで、呼吸機能はVC 2.56L, %VC 77.7%, FEV_{1.0} 2.17L, FEV_{1.0}% 81.5%である(図3)。

IPF 7例

男性/女性 6/1

平均年齢 72.8±4.6 歳

身長(cm) 159.6±5.6

体重(kg) 62.2±3.7

呼吸機能

VC(L) 2.56±0.4

%VC(%) 77.7±0.8

FEV_{1.0}(L) 2.17±0.3

FEV_{1.0}%(%) 81.5±4.5

DLCO(ml/min/mmHg) 9.09±0.16(61.7±8.8%)

DLCO/VA(ml/min/mmHg/L) 2.85±0.4(69.3±6.4%)

Hb(g/dl) 12.2±3.3

TP(g/dl) 7.6±0.8

Alb(g/dl) 3.4±0.5

Na(mmol/l) 139.3±2.0

K(mmol/l) 4.6±0.4

血液ガス(room air)

PaO₂(torr) 84.3±2.5

PaCO₂(torr) 41.3±0.6

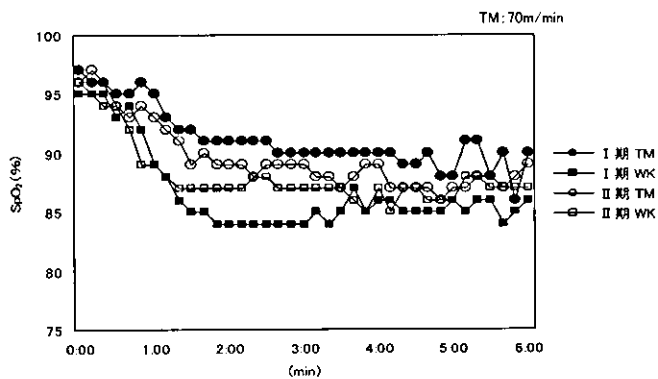
図3 対象

代表的な2例を呈示する

症例1。(図4)

75歳、女性。A群症例。

I期:TMWT(70m/min)では、SpO₂最低値は86%、Borg scale 3である。同時期に施行した病棟廊下における6MWTではSpO₂最低値は84%、Borg scale 4である。



	SpO ₂ 最小値(%)	SpO ₂ 面積(%・s)	BS	距離(m)
I期 TM	86	3205	3	
I期 WK	84	4855	4	530
II期 TM	86	3795	3	
II期 WK	85	4355	4	510

図4 症例1

II期:6MWTではSpO₂最低値は85%、Borg scale 4であり、TMWT(70m/min)では、SpO₂最低値は86%、Borg scale 3であった。

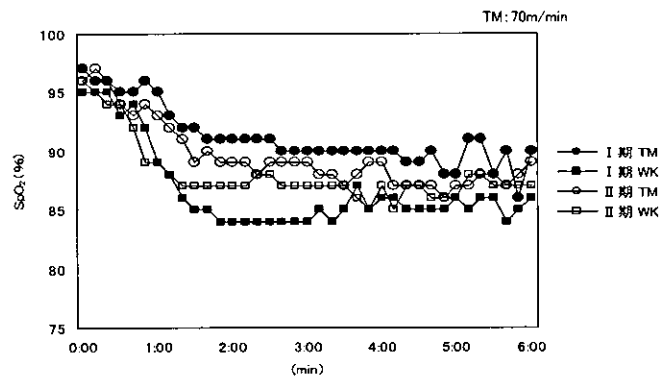
症例2。(図5)

65歳、男性。B群症例。

I期:6MWTではSpO₂最低値は81%、Borg scale 5であり、TMWT(40m/min)では、SpO₂最低値は86%、Borg scale 3であった。

II期:TMWT(40m/min)では、SpO₂最低値は84%、Borg scale 3である。同時期に施行した病棟廊下における6MWTではSpO₂最低値は78%、Borg scale 4である。

症例1はTMWTおよび6MWTとも再現性は良好であったが、6MWTにおけるSpO₂最低値は84%と非常に低い値でありながらもBorg scaleは「4:ややきつい」であった。

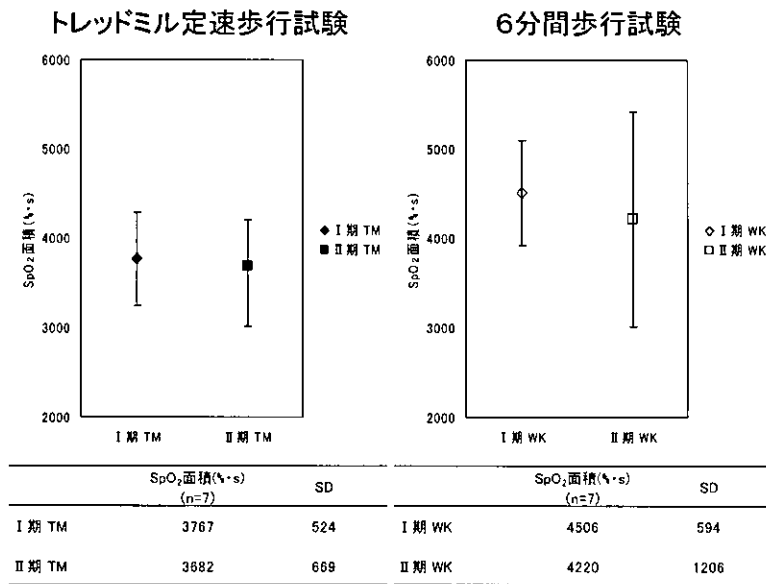


	SpO ₂ 最小値(%)	SpO ₂ 面積(%・s)	BS	距離(m)
I期 TM	86	3205	3	
I期 WK	84	4855	4	530
II期 TM	86	3795	3	
II期 WK	85	4355	4	510

図5 症例2

症例2は6MWTの最低値が81%、78%であり著しい低酸素血症を来した。さらにグラフのごとく再現性にも乏しかった。SpO₂最低値78%の際のBorg scaleは4であり、IPF患者は、自覚症状と低酸素血症が必ずしも相関しないことがわかる。一方、TMWTの場合グラフのごとく再現性も良好でありSpO₂最低値も6MWTに比べ高い値で危険なく実施できた。

図6はSpO₂面積の比較をTMWTと6MWTでI期とII期でそれぞれ比較したものである。6MWTはI期とII期で標準偏差の値が2倍以上異なり、

図6 SpO₂面積の比較

TMWT に比べ I 期, II 期のばらつきが大きい。このことから, TMWT は速度を調整し毎回定速で行うことにより, SpO₂ 面積のばらつきを少なくし, 歩行時の desaturation をとらえることができる。

中間報告のまとめ

- 1) 努力歩行を行う 6 分間歩行試験は, 患者が著しい低酸素血症に陥っているにもかかわらず自覚症状に乏しい傾向がある。
- 2) TMWT は 6MWT に比べ, より再現性に優れ, 標準偏差が小さい傾向にあった。

参考文献

- 1) 坪井永保, 坂本 晋, 川畑雅照, 他: 特発性間質性肺炎患者における運動負荷試験—病棟廊下およびトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験—。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」平成 15 年度研究報告書。p46-50, 2004。
- 2) 日本呼吸管理学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会, 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会, 日本理学療法士協会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会編集: 呼吸リハビリテーションマニュアル—運動療法。照林社, p76-79, 2003。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M	Long-term follow-up CT evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis	Chest	127	185-91	2005
Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, Akira M, Uesugi H, Hayashi S, Sakatani M	Incipient stage of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis happened to be examined by high resolution computed tomography.	Respiratory Medicine			2005 (in press)
Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis	Am J Respir Crit Care Med			2005 (in press)
Arai T, Hamano E, Inoue Y, Tazawa R, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K	Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF	Respiratory medicine	98	1227-1230	2004
Presneil JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF	Alveolar proteinosis	Clinics in Chest Med	25	593-613	2004
Hayashi S, Abe K, Matsuoka H, Goya S, Morishita H, Mori M, Arai T, Kida H, Nishino K, Takeda Y, Osaki T, Tachibana I, Kimura K, Yokota S, Inoue Y, Sakatani M	Increased Level of Soluble E-Selectin in the Serum from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Inflammation	28	1-5	2004
Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, and Tsuyuguchi I	Specific Detection of Tuberculosis Infection an Interferon-gamma Based Assay using New Antigens	Am J Respir Crit Care Med	170	59-64	2004
井上義一, 審良正則, 田中勲, 西村和英, 新井徹, 源誠二郎, 馬渡秀徳, 小林久美, 黒川恵理, 山本暁, 坂谷光則	三次元 CT による特発性肺胞蛋白症内リポ蛋白質様物質定量の試みとその意義	臨床放射線	49	101-107	2004
大家晃子, 井上義一, 田中勲, 小塚健倫, 審良正則, 前田優華, 深水玲子, 新井 徹, 林清二, 木村謙太郎, 坂谷光則	肺リンパ脈管筋腫症の嚢胞性病変の評価 三次元 computed tomography による試み	臨床放射線	50	104-107	2005
南誠剛, 井上義一, 新井徹, 馬渡秀徳, 鈴木真優美, 林清二, 山本 暁, 坂谷光則	肺多発性結節影を伴った multicentric Casrtleman's disease の 1 症例	呼吸	23	242-247	2004
南誠剛, 鈴木克洋, 露口一成, 馬渡秀徳, 鈴木真優美, 新井徹, 井上義一, 林清二, 坂谷光則	Mycobacterium kansasii による感染性肺嚢胞の 1 症例	日本呼吸器学会雑誌	42	440-445	2004

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
井上義一	新基準による特発性間質性肺炎の再評価・画像, 病理だけでは不十分	Medical Tribune	37	19	2004
石川秀雄, 木村剛, 大家晃子, 神谷敦, 井上義一, 鈴木克洋, 審良正則, 林清二, 河原正明, 岡田全司, 木村謙太郎, 井内敬二, 坂谷光則	気管支動脈塞栓術における IDC (Interlocking Detachable Coil) 導入の有用性	日本呼吸器学会雑誌	42	730-736	2004
馬庭厚, 田口善夫	薬剤性肺炎の臨床と画像	画像診断	25	24-34	2004
井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 馬庭 厚, 寺田邦彦, 田口善夫	間質性肺炎におけるシクロスポリン (ネオオーラル) の血中濃度モニタリングに関する検討	日本呼吸器学会雑誌	42	153-157	2004
井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 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, 弓場吉哲, 小橋陽一郎, 野間恵之, 田口善夫	肺病変の改善後に腎病変が増悪した, アスベスト曝露歴を有する MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例	日本呼吸器学会雑誌	42	496-501	2004
井上哲郎, 田口善夫, 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, 弓場吉哲, 野間恵之, 望月吉郎, 河村哲治	2 施設における間質性肺炎外科的生検例に関する検討	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研究班 2003 年度研究報告書		120-123	2004
河野修興	シアル化糖鎖抗原 KL-6	日本臨床	62 (S11)	321-324	2004
河野修興	新しい血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の使い方	日本医師会雑誌	128	218-222	2002
河野修興, 近藤圭一, 藤高一慶	びまん性肺疾患における血清マーカーの意義	呼吸器科	1	14-22	2002
中島正光, 河野修興	特発性間質性肺炎 肺癌合併例の治療	治療学	36	53-56	2002
中島正光, 河野修興	IFN による間質性肺炎	アークメディア	45	1071-1075	2002
近藤圭一, 河野修興	間質性肺炎のアップデート 2002 間質性肺炎の血清マーカー, KL-6, SP-A, SP-D	呼吸	21	732-737	2002
Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K, Kohno N	Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung disease.	Am J Respir Crit Care Med	165	378-381	2002
Ishikawa N, Kondo K, Oguri T, Kamitsuna M, Sakurai J, Fujitaka K, Yamasaki M, Maeda H, Isobe T, Kohno N	Usefulness of the modified lavage technique of Bingisser and KL-6 monitoring in a patient with pulmonary alveolar proteinosis.	Intern Med	41	381-385	2002
Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Higaki J, Ikezoe J, Kohno N	Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis.	Thorax	28	872-875	2003
Irifune K, Yokoyama A, Kohno N, Sakai K, Hiwada K	T-helper 1 cells induce alveolitis but do not lead to pulmonary fibrosis in mice.	Eur Respir J	21	11-18	2003
Sun AP, Ohtsuki Y, Fujita J, Ishida T, Yoshinouchi T, Kohno N	Immunohistochemical characterisation of pulmonary hyaline membrane in various types of interstitial pneumonia.	Pathology	35	120-124	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Sun AP, Ohtsuki Y, Fujita J, Ishida T, Yoshinouchi T, Kohno N	KL-6, a human MUC1 mucin, is expressed early in premature lung.	Respir Med	97	964-969	2003
Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Kohno N, Kotani T, Morisakai H, Takeda J, Nakamura M, Fang X, Martin TR, Matthay MA, Hashimoto S	Elevation of KL-6, A Lung Epithelial Cell Marker, in Plasma and Epithelial Lining Fluid in the Acute Respiratory Distress Syndrome.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	286	1088-1094	2004
吉村邦彦	DPBの治療反応性とCFTR遺伝子変異	Ther Res	23	1825-1828	2002
吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄	わが国の嚢胞性線維症におけるCFTR遺伝子の解析	厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究班」	平成13年度研究報告書	p111-116	2002
本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 中谷龍王, 松下 央, 黒崎敦子, 中田絃一郎	間質性肺炎におけるシクロスポリンAの有効性	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13年度研究報告書	p238-242	2002
本間 栄	DPBの治療反応性とHLA	Ther Res	23	1829-1831	2002
吉村邦彦	日本人cystic fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異解析	厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究班」	平成14年度研究報告書	p213-216	2003
吉村邦彦, 安斎千恵子, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, Ghanshyam D. Heda	CFTRに対するマクロライドの作用の分子生物学的検討	Jpn J Antibiotics	56 (suppl)	117-120	2003
Anzai C, Yoshimura K, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y	High prevalence of mutations of the CFTR gene in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens	J Cystic Fibrosis	2	14-18	2003
本間 栄, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 中谷龍王, 松下 央, 黒崎敦子, 中田絃一郎	間質性肺炎に対するシクロスポリンA投与の検討	日呼会誌	41	427-433	2003
吉村邦彦, 中谷龍王, 河野 匡, 元井紀子, 松下 央, 中田絃一郎	Cystic fibrosisとの鑑別を要したprimary ciliary dyskinesiaの1成人例	Ther Res	25	239-242	2004
Homma S, Matsushita H, Nakata K	Pulmonary fibrosis in MPO-ANCA-Associated vasculitis	Respirology	9	190-196	2004
本間 栄	閉塞性細気管支炎：オーバービュー	Ther Res	25	1529-1534	2004
大津喜子, 本間 栄, 坂本晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 元井紀子, 吉村邦彦	造血幹細胞移植後に発症した閉塞性細気管支炎の2症例	Ther Res	25	1523-1525	2004
岸 一馬, 本間 栄, 黒崎敦子, 元井紀子, 吉村邦彦	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	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班	平成15年度研究報告書	p124-128	2004

特発性間質性肺炎の両期的治療法に関する臨床研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
本間 栄, 宮本 篤, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 吉村邦彦, 中田紘一郎, 工藤翔二	特発性間質性肺炎群 (IIPs) における N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法施行例に関する全国アンケート調査	厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の両期的治療法に関する臨床研究」	平成 15 年度研究報告書	p27-31	2004
坪井永保, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 成井浩司, 本間 栄, 吉村邦彦	特発性間質性肺炎患者における運動負荷試験-病棟廊下およびトレッドミルを用いた6分間歩行試験-	厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の両期的治療法に関する臨床研究」	平成 15 年度研究報告書	p46-50	2004
本間 栄, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井永保, 成井浩司, 松下 央, 黒崎敦子, 中田紘一郎, 吉村邦彦	間質性肺炎に対するシクロポリン使用例の検討	厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の両期的治療法に関する臨床研究」	平成 15 年度研究報告書	p57-61	2004
坂本 晋, 本間 栄, 川畑雅照, 河野 匡, 関 邦彦, 中田紘一郎, 吉村邦彦	肺癌術後の対側肺からの急性増悪を確認しえた idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia の 1 剖検例	日呼会誌	42	760-766	2004
Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K	Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide	Eur Respir J	25	200-204	2005
坂本 晋, 本間 栄, 川畑雅照, 河野 匡, 元井紀子, 吉村邦彦	ステロイド抵抗性でシクロスポリン A の併用が著効し完治した皮膚筋炎に伴う細胞浸潤型非特異性間質性肺炎の 1 例	日呼会誌	2005 掲載予定		2005
本間 栄	びまん性汎細気管支炎	治療学	36	613-615	2002
本間 栄	びまん性間質性肺炎 (IPF, NSIP, BOOP) に対するステロイド治療の適応と限界	medicina	39	96-98	2002
本間 栄	特発性間質性肺炎の呼吸機能	呼吸器科	1	521-526	2002
吉村邦彦	のう胞性線維症	日内会誌	92	1198-1205	2003
本間 栄	特発性間質性肺炎の周辺疾患: 膠原病肺との比較検討	日胸	62 (増)	S203-209	2003
吉村邦彦	のう胞性線維症の遺伝子異常	呼吸器科	6	469-476	2004
吉村邦彦	CFTR について最新の知見 - アミノグルコシド投与の影響 -	呼吸	23	865-871	2004
Enomoto M, Yamasawa H, Sawai T, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y.	Pulmonary nocardiosis with bilateral diffuse granular lung shadows in a patient with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma	Intern Med	41 (11)	986-989	2002
Hirakata Y, Kato T, Ishii Y, Kitamura S, Sugiyama Y	Trichosporon asahii-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis	Ann. Allergy Asthma Immunol	88 (3)	335-338	2002
Oshikawa K, Yanagisawa K, Ohno S, Tominaga S, Sugiyama Y	Expression of ST2 in helper T lymphocytes of malignant pleural effusions	Am. J. Respir. Crit. Care Med.	165 (7)	1005-1009	2002
Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y	ST2 protein induced by inflammatory stimuli can modulate acute lung inflammation	Biochem. Biophys. Res. Commun	299 (1)	18-24	2002