

はじめに

IPF と Fibrosing NSIP (F-NSIP) は特発性間質性肺炎 (IIPs) の中で、頻度が多く重要である。共に徐々に線維化が進行するが、治療反応性、予後は異なり、その鑑別は重要であるが、鑑別困難な場合も多い。HRCT はこれら IIPs の診断に必須であるが、蜂巢肺の明らかでない IPF、蜂巢肺を認める/きたす F-NSIP など、非典型例が臨床的に問題である。一方、外科的肺生検が施行される症例は非典型例が多い<sup>1),2),3),4),5)</sup>。

本研究では、外科的肺生検を行った線維化性の IIPs について、病理パターン (UIP, F-NSIP) と、生検時の HRCT 画像パターン (蜂巢肺の有無) と予後の関係を明らかにした。

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症例である。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 3 人の病理医、放射線科医、臨床医により所見と診断の再評価を行った。今回の検討はそのうち UIP 58 例 (女性 21 例, 男性 37 例, 62 ± 10 歳, 喫煙者 19 例, 既喫煙者 16 例, 非喫煙者 18 例), F-NSIP 69 例 (女性

37 例, 男性 32 例, 58 ± 10 歳, 喫煙者 19 例, 既喫煙者 11 例, 非喫煙者 34 例) を対象とした。尚、病理パターン、画像データは他の情報を伏せて、ATS/ERS の国際コンセンサス基準に基づき独立して行った。本研究は、国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを主体として行われた。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) 今後更に最終解析を予定している。

結 果

(1) UIP 患者と NSIP 患者の % VC は各々 73 ± 20, 75 ± 19%, FEV1.0% は 85 ± 10, 83 ± 9%, % TLC は 74 ± 20, 78 ± 18%, PaO<sub>2</sub> は 78 ± 11, 75 ± 12 Torr, LDH は 430 ± 120, 374 ± 125 IU/ml (p < 0.05), KL-6 は 1,220 ± 689, 1,636 ± 1,303 U/ml であった。LDH は UIP で軽度高値を示した。

(2) UIP パターン患者の中で 57% に典型的な蜂巢肺を認めなかった。また NSIP パターン患者の 6% で蜂巢肺を認めた。調査期間範囲内で UIP パターン患者の内 21 例が死亡、NSIP 患者のうち 9 例が死亡した。

(3) 図 1 に全症例で病理パターンによる予後解析を示す。FNSIP パターンでは UIP パターンに比べ有意に予後は良好であった (p < 0.0001)。図 2 に HRCT での蜂巢肺の有無による予後の比較を占めす。蜂巢肺のある症例では無い症例に比べ予後は良好であった (p < 0.05)。

(4) 次に FNSIP パターン例で、蜂巢肺を認めるものと認めないもの、UIP パターンの中で蜂巢肺を認め

国立病院機構:

- 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

\* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

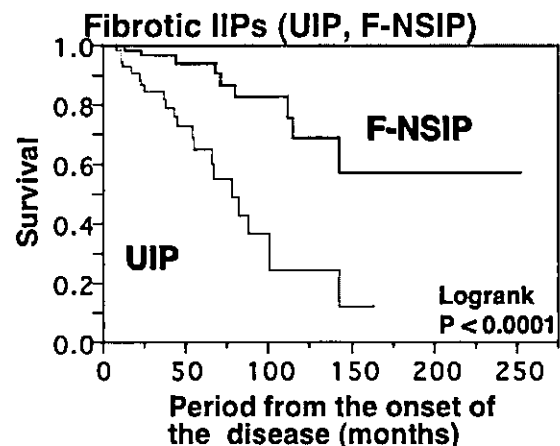


図 1 FNSIP パターンでは UIP パターンに比べ有意に予後は良好であった。

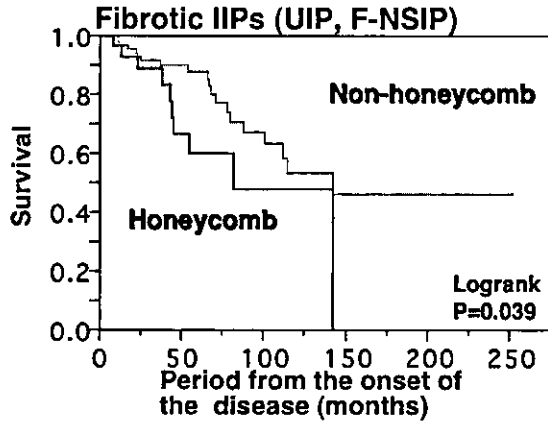


図2にHRCTで蜂巢肺のある症例では無い症例に比べ予後は良好であった。

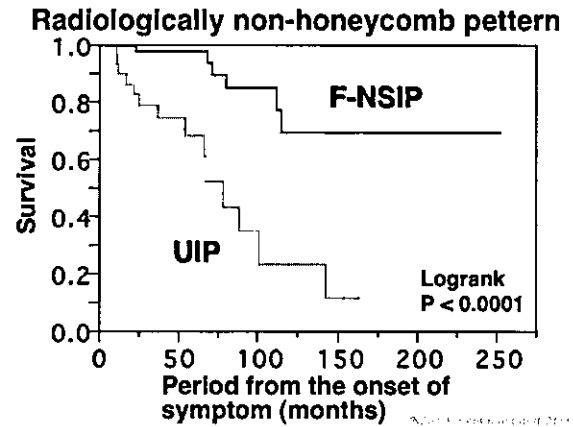


図5 蜂巢肺を認めない症例では、FNSIP患者でUIP患者に比べ予後は良好であった。

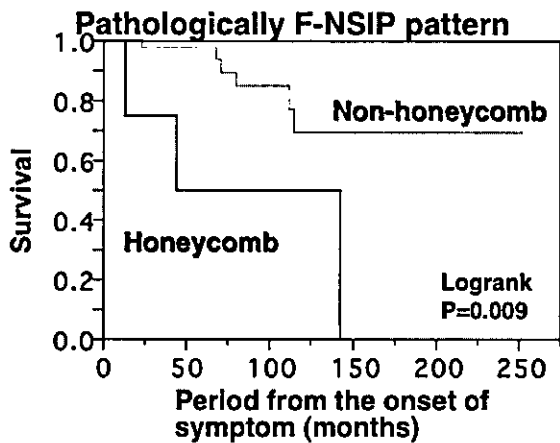


図3 FNSIPパターン症例では蜂巢肺のあるものはないものに比べ予後は不良であった。

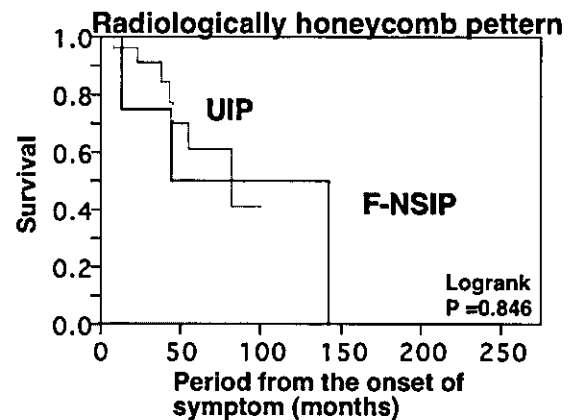


図6 蜂巢肺症例ではFNSIPパターンでもUIPパターンでも予後に差を認めなかった。

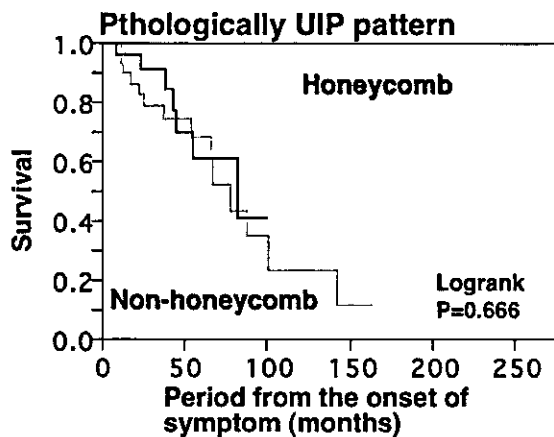


図4 UIPパターン症例では蜂巢肺を認めるものと認めないもの間で予後に有意差を認めなかった

るものと認めないものの比較を行った。FNSIPパターン例では蜂巢肺を認めるものと認めないもの間で肺機能、動脈血液ガス所見に有意差を認めなかったが、蜂巢肺のあるものではないものに比べて予後は不

良であった ( $p < 0.01$ , 図3)。UIPパターンの患者では蜂巢肺を認めるものと認めないもの間で肺機能、動脈血液ガス所見に有意差は認めなかったが、予後の比較では蜂巢肺のあるものとなないもので予後に有意差を認めなかった (図4)。

(5) 次に画像で蜂巢肺を認めない症例の予後を比較した所、FNSIP患者ではUIP患者に比べ予後は良好 ( $p < 0.0001$ ) であったが (図5)、蜂巢肺症例での検討ではFNSIPパターンでもUIPパターンでも予後に差を認めなかった (図6)。

## 考 察

IIPsの中には非典型的な症例が多く報告される事が多いが今回の検討では特に、蜂巢肺を認めないIPF、蜂巢肺を認めるFNSIPの予後が明らかになった。つまり蜂巢肺を認めない症例では外科的肺生検に

よる病理パターン (UIP と NSIP) の決定が重要であり、予後に関係する事は外科的肺生検の意義からも重要な結果である。また蜂巢肺を認める場合、UIP と NSIP で予後に差が無かった事も極めて重要である。蜂巢肺を認める症例について画像診断だけで良いのかどうか判断する前に、蜂巢肺を認める NSIP が進行した NSIP なのか、それとも生検部位の問題なのか、診断の誤りなのか詳細に検討する必要がある。画像から蜂巢肺と判断する定義、その判断は慎重である必要がある、今後十分につめる必要がある。

もともと IPF と FNSIP の鑑別は困難な場合も多い。今回、我々は Fibrotic IIPs として病理所見、画像所で分類し予後との関係を試みた。診断は、あえて画像所見読影者には病理像、臨床所見をブラインドとし、病理医には画像所見、臨床所見をブラインドにして、独立して診断してもらった。本研究は更に最終的な検討会を行い、最新の予後 (2005 年) と更に複数の病理医の診断を加え最終的にまとめる予定である。

近年、非典型例に対して外科的肺生検が行われる事が多い。今回の解析結果により、改めて外科的肺生検と HRCT による画像診断の有用性と限界が明らかにされた。

## 結 論

外科的肺生検で FNSIP パターン、HRCT で蜂巢肺を認めない場合、予後は比較的良好である。逆に F-NSIP であっても画像上蜂巢肺を認める場合、あるいは画像が非典型的でも病理で UIP を認める場合は予後不良である。

高分解能 CT による画像所見および外科的肺生検による病理所見は、線維化をきたす特発性間質性肺炎 (UIP, F-NSIP) の鑑別診断はもとより、予後を推定する上で共に重要である。

## 謝 辞

本研究で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), 河端美則先生, 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。

## 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 p. 91-100, 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, p. 125-p. 135. 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.

# 特発性肺線維症の予後予測因子としての血清 SP-D の意義

高橋 弘毅\* 白鳥 正典 千葉 弘文 金井 晶子  
大塚 満雄 阿部 庄作

特発性肺線維症 (IPF) の予後は極めて不良であるが、個々の患者の生存期間は数ヶ月から十数年と様々である。発見時の進行度の違いの他に、悪化速度自体にも患者間で格差がみられ、さらに、一見病態が安定しているようにみえても、突然出現する「急性増悪」で死亡する症例も多く、個々の患者の予後を正確に予測することは困難であるとされている。その克服には従来とは異なる新たな指標を確立することが必要である。検討では、間質性肺疾患の特異的血清マーカーである SP-A, SP-D, KL-6 の予後予測因子としての有用性について分析した。2003 年までの 17 年間に当院を受診し予後を追跡しえた IPF 患者 109 例のうち、観察期間に悪性新生物や心血管疾患を主因に死亡した 27 例を除外した残り 82 例を血清マーカーの分析対象とした。29 例は外科的肺生検、残りの 62 例は臨床診断例である。5 年生存率は 55.6%、中央生存期間は 71 ヶ月であった。各血液検査項目の中央値を基準に対象患者を 2 群に分けて Kaplan-Meier 生存曲線分析を施行した。SP-D, KL-6, ESR において、2 群間に生存期間の有意差を認め、いずれも高値群が有意に予後不良であることが示された。一方、SP-A と ESR には、生存期間に有意差はみられなかった。5 項目について生命予後におよぼす同時効果を Cox の比例ハザードモデルを用い解析した結果、SP-D が最も予後を鋭敏に反映することが示された。血清 SP-D 高値例が予後不良であることを示唆する知見が得られた。

## Serum SP-D as a predictor for survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

H. Takahashi, M. Shiratori, H. Chiba, A. Kanai, M. Otsuka, and S. Abe

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

Patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) reveal diverse survival times ranging between several months and more than a decade. The wide range of survival time seems to be caused by the difference of disease severity at the time of diagnosis and the velocity of deterioration. Moreover, the acute exacerbation of this disease occasionally but unexpectedly occurs, even if, in clinically stable patients and may result in the shortening of their survival. In this study, we evaluated whether blood markers consisting of ESR, LDH, KL-6, SP-A and SP-D are useful to predict the survival. Eighty-two IPF patients enrolled consisted of 29 subjects with surgical biopsy-proven UIP and 62 subjects reassessed according to the ATS/ERS consensus in 2002, who were outpatients or inpatients of our university hospital between 1986 and 2003. Their median observation time was 38 months. Prior to the enrolling, patients died of malignant tumors or cardiovascular diseases were excluded. Five-year survival rate was 55.5% and median survival time was 71 months. Analyses of Kaplan-Meier survival curve showed that higher levels of ESR, KL-6 or SP-D tended to be shorter in survival, while SP-A and LDH showed no significant relationship with the survival time. Analyses of Cox' proportional hazard model within the five markers showed that high SP-D level is solely a risk factor shortening survival. There results suggest a clinical meaning of SP-D in the prediction of survival of IPF patients.

## はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の予後は極めて不良であり、5年生存率は50%以下とされている。しかし、個々の患者の生存期間は数ヶ月から十数年と様々である。発見時の進行度の違いの他に、悪化速度自体にも患者間で格差がみられ、さらに、一見病状が安定しているようにみえても「急性増悪」で死亡する症例も多く、個々の患者の予後を正確に予測することは困難である。身体所見、呼吸機能検査成績、およびHRCT所見の経時的変化率<sup>1)4)</sup>、または、臨床検査所見、画像所見、理学所見の総合スコア<sup>5)</sup>を用いて総合的診断を試みた既報告があるが、しかし、これらの方法によってさえも、精度の高い予測診断は難しく、その克服には従来とは異なる新たな指標を確立することが必要である。

間質性肺疾患の特異的血清マーカーであるKL-6、肺サーファクタント蛋白質 (SP)-A および SP-D は、1999年に厚生労働省により健康保険適用診断薬に認可され、現在広く臨床応用されている。これまで、これらのマーカーと予後との関係を示した研究報告は予備的検討<sup>6)7)</sup>を除き殆ど無い。本研究で我々は、IPF患者を多数かつ長期間観察し得られたデータを集計し、SP-A、SP-D、KL-6の予後予測因子としての有用性を検討した。

## 研究方法

1986年から2003年までの17年間に当院を受診し予後を追跡しえたIPF患者109例のうち、観察期間に悪性新生物や心血管疾患を主因に死亡した27例を除外した残り82例を血清マーカーの分析対象とした。したがって対象症例の死因は、肺線維症の悪化に伴う慢性呼吸不全、感染症等を契機とする急性増悪のいずれかである。82例中29例は外科的肺生検ないしは剖検で病理組織学的にusual interstitial pneumonia (UIP)と診断された症例で、残りの62例は、ATS/ERSのconsensus statementのなかに提起された臨床診断基準<sup>8)</sup>を満たす症例である。

対象患者背景は年齢中央値が63歳、男性65例と女性17例(男女比4:1)、喫煙歴有り71例(86.6%)で

あった。追跡期間中央値は38ヶ月であった。治療歴は治療歴無し63例(76.8%)、ステロイドホルモン単剤投与7例(8.5%)、ステロイドホルモン剤と免疫抑制剤の併用12例(14.6%)であった。

分析項目は、赤血球沈降速度1時間値(ESR)、血清LDH、SP-A、SP-D、KL-6濃度、%肺活量(%VC)、%肺拡散能(%DLCO)、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)である。検査はいずれも初診時から1ヶ月以内に施行された。末梢静脈血および末梢動脈血を採取し血液検査を施行した。血清マーカーの測定には、SP-Aテスト「コクサイ」・F、SP-Dキット「ヤマサ」EIA、エイテストKL-6を使用した。

各分析項目が生命予後に及ぼす影響をKaplan-Meier法を用いて解析しlog-rank testにてp<0.05を有意差ありとした。さらに各検査項目について、生命予後に及ぼす同時効果をCOXの比例ハザードモデルを用いて解析し、95%信頼区間においてハザード比がp<0.05であった場合有意差ありとした。2項目の相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用い、p<0.05を有意差ありとした。

## 研究成果

対象患者の初診時における各検査項目の成績を表1に示す。血液検査項目間の比較では、SP-A、SP-D、KL-6の鋭敏度いずれも80%以上であり、LDH、ESRよりも明らかに鋭敏であった。呼吸機能検査成績では、%VCの鋭敏度は僅か36%だったが、%DLCOの鋭敏度は82.9%と高かった。

悪性新生物死と心血管障害死を含む全IPF患者(n=109)を対象とした場合、5年生存率は46%、中央生存期間は54ヶ月であった。悪性新生物死と心血管障

表1. 血液マーカーおよび呼吸機能検査の初回検査時成績

Variables (Cut off value)	Value Median (IQR)	Sensitivity %
Blood Markers		
LDH, IU/L (440)	375 (308 - 435)	21.8
ESR, mm/H (20)	17.5 (8 - 35)	49.9
SP-A, ng/ml (43.8)	83.5 (55.0 - 116.5)	88.5
SP-D, ng/ml (110)	253 (175 - 367)	86.3
KL-6, U/ml (500)	1014 (562 - 1562)	82.1
Pulmonary function indices		
%VC	85.3 (70.5 - 100.7)	36.0
%DLCO	61.2 (47.0 - 71.9)	82.9
DLCO/VA, ml/min/mmHg/L	4.0 (3.3 - 4.6)	
%DLCO/VA	86.8 (70.6 - 101.0)	
PaO <sub>2</sub> , mmHg	77.7 (69.2 - 83.1)	61.6
AaDO <sub>2</sub> , mmHg	21.1 (13.3 - 27.7)	

札幌医科大学第三内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

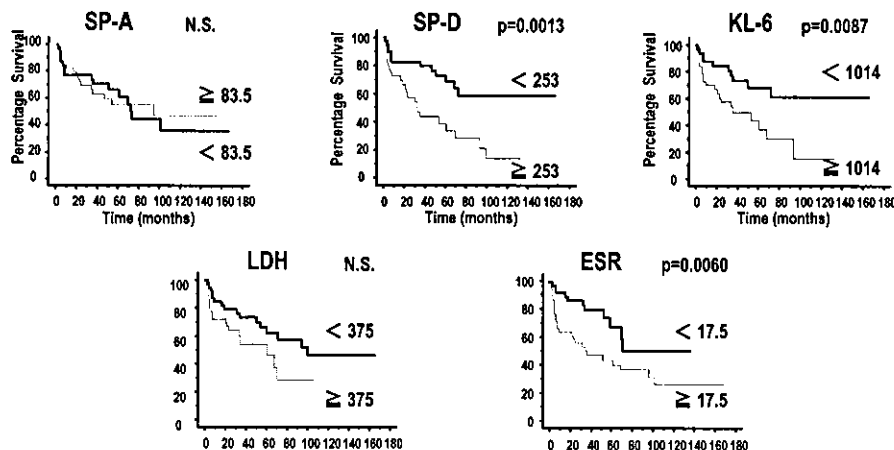


図1 血液マーカー別の Kaplan-Meier 生存曲線分析。  
各マーカー別に初回検査時の測定値が中央値以上だった症例と中央値未満だった症例の2群に分類した。中央値は、LDH 375 IU/L, ESR 17.7 mm(h), SP-A 83.5 ng/ml, SP-D 253 ng/ml, KL-6 1,014 ng/ml。

表2. 生命予後に及ぼす血液マーカーの影響 (比例ハザードモデル分析)

Predictor	Hazard ratio	95%CI	p Value
LDH Group			
<375 U/ml	1.000	REF REF	
≥375 U/ml	1.528	(0.631, 3.703)	0.3477
ESR Group			
<17.5mm/hr	1.000	REF REF	
≥17.5mm/hr	2.367	(0.954, 5.873)	0.0631
SPA Group			
<83.5ng/ml	1.000	REF REF	
≥83.5ng/ml	0.798	(0.364, 1.749)	0.5732
SPD Group			
<253.0ng/ml	1.000	REF REF	
≥253.0ng/ml	2.769	(1.097, 6.988)	0.0310
KL6 Group			
<1014U/ml	1.000	REF REF	
≥1014U/ml	1.345	(0.488, 3.704)	0.5666

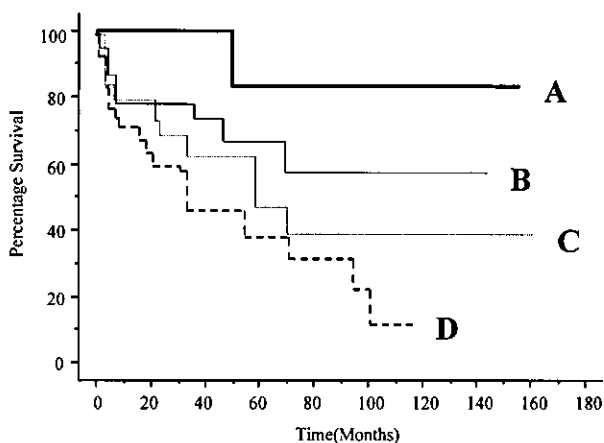


図2 SP-D 濃度区別の Kaplan-Meier 生存曲線分析。  
初回検査時の SP-D 濃度によって対象を A (100 ng/ml 未満), B (100 ng/ml ≤ ~ < 200 ng/ml), C (200 ng/ml ≤ ~ < 300 ng/ml), D (300 ng/ml 以上) の4群に分割し、各々の生存曲線を描いた。5年生存率 (5 yr-SR) は、A 群 83.4%, B 群 66.4%, C 群 53.8%, D 群 37.8% であった。中央生存期間は、C 群 60ヶ月, D 群 33ヶ月であった。

害死を除いた 82 例の 5 年生存率は 55.6%, 中央生存期間は 71ヶ月であった。

各血液検査項目の中央値を基準に対象患者 (n=82) を2群に分けて Kaplan-Meier 生存曲線分析を施行した (図1)。SP-D, KL-6, ESR において、2群間に生存期間の有意差を認め、いずれも高値群が有意に予後不良であることが示された。一方、SP-A と ESR には、生存期間に有意差はみられなかった。

血液マーカー5項目について生命予後におよぼす同時効果を Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した (表2)。5項目中唯一 SP-D が、中央値以上の高値を示す群で 95% 信頼区間における相対ハザードが 1 以上であり、予後に及ぼす影響が強いことが示された。さらに、SP-D 濃度を再区分し、区間帯毎の Kaplan-Meier 生存曲線を作成した (図2)。臨床の場での簡便さを考慮し、SP-D が 100 ng/ml 未満, 100 ng/ml 以上 200 ng/ml 未満, 200 ng/ml 以上 300 ng/ml 未満, 300

ng/ml 以上の 4 区間帯を設定した。その結果、各々の 5 年生存率は 83.3%, 66.4%, 53.8%, 37.8% であった。

% VC, % DLCO, PaO<sub>2</sub> について Kaplan-Meier 生存曲線分析では、% VC 低値群と % DLCO 低値群において生存期間が短縮していたが、PaO<sub>2</sub> については 2 群間の生存期間に有意差を認めなかった。

## 考 察

今回の検討では、まず、IPF 患者の初回検査時における各項目の鋭敏度を各々の基準値を基に算出し比較検討した。その結果、5 種類の血液マーカーのなかで、SP-A, SP-D, KL-6 はいずれも 80% 以上の高い鋭敏度を示し、IPF 検出マーカーとしての有用性が再確認された。呼吸機能検査成績では、% VC の低下症例 (80% 未満) は全 IPF 患者の 36% に留まり、残りの 64% においては肺障害の存在をスクリーニングすることはできなかった。一方、肺拡散能の指標である % DLCO の低下症例 (80% 未満) は全 IPF 患者の 82.9% を占め、SP-A, SP-D, KL-6 に匹敵する鋭敏度を示した。

IPF 患者の 5 年生存率、中央生存期間に関する報告は諸家により異なるが、大方は今回の検討とほぼ同程度<sup>5)9)~11)</sup>か、あるいは、より予後不良<sup>11)2)~13)</sup>である。しかし、患者個々の予後を比較すると個体差が大きいのも確かである。その第一の理由は、初診時 (発見時) に既にどこまで進行した症例であったか初診時の重症度に格差があること、第二の理由は、発見後の進行速度に患者によって落差があることが関係すると思われる。

血液マーカーの初回検査値と予後との関係を検討した。その結果、日常診療の場で簡便に行いうるこれら血液マーカーの中で、高値群が低値群より有意に予後が不良だった項目は、SP-D, KL-6 および ESR の 3 種類であった。さらに、因子間のバイアスを除外する目的で多変量解析を施行した。その結果、5 種類の血液マーカーのなかで、SP-D が最も正確に生命予後を反映することが示唆された。さらに、初診時の血清 SP-D 濃度区間別の生存曲線 (図 2) を参考にすることによって、患者個々の予後を正確に推定することがこれまで以上に可能になると思われた。

今回の検討において、SP-A は予後予測に有用でないとの予想外の結果が示され、以前の予備的検討の結

果と異なるものであった。その理由を考察する上で重要と思われる論拠が過去の成績のなかに見出すことが可能である。すなわち、IPF 患者の血清 SP-D 濃度は HRCT 所見上の alveolar opacity (AO) の広がり の程度および拘束性換気障害の進行速度と関連したのに反して、この相関は SP-A には認められなかった点である<sup>9)</sup>。HRCT 所見上の AO を反映する病理学的変化は、線維化の誘導の場としての肺胞虚脱や肺胞内浸出液貯留、あるいは、肺胞内の気腔内線維化病巣の進展であると考えられている。このような特徴を示す病理学的変化は、後に非可逆的に進行する線維化と肺容積縮小を招来する可能性が高く、最終的には予後を短縮することに繋がると思われる。したがって、今回の検討において予後予測能が SP-D にのみ示されたことの説明は、血清の SP-A と SP-D に反映される病理学的背景の相違に基づくものと思われる。

## 結 論

血清 SP-D 濃度の測定は、極めて低侵襲性にかつ簡便に施行することができ、呼吸機能検査の実施不可能な重症患者においても適用できるため、臨床現場に最適の検査である。本研究によって、SP-D のもつ予後予測因子としての評価が確定したといえる。SP-D は採血さえすれば何時でも測定が可能であり、経時的に血清濃度の変動をモニタリングすることによって、生命予後へのリスクの増減を適時に推測できるものと思われる。

## 参考文献

- 1) Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997; 111: 51-57.
- 2) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
- 3) Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwartz MI, Brown KK. Changes in clinical

- and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 538-542.
- 4) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazeroony EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 543-548.
  - 5) King TE Jr, Tooze JA, Schwartz MI, Brown KR, Cherniak RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1171-1181.
  - 6) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, Abe S. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 258-263.
  - 7) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1680-1684.
  - 8) American Thoracic Society ; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors , June 2001 and by the ERS Executive Committee , June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
  - 9) Perez A, Rogers RM, Dauber JH. The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 ; 29 : S19-S26.
  - 10) King TE Jr, Schwartz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurbeck W, Cherniak RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1025-1032.
  - 11) Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1063-1072.
  - 12) Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic Subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 199-203.
  - 13) Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. 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.



# QOL・予後の面からみた特発性肺線維症の 重症度分類の再評価

大野 彰二<sup>1</sup> 小林 晃<sup>1</sup> 坂東 政司<sup>1</sup> 杉山幸比古<sup>1\*</sup>  
吾妻安良太<sup>2\*</sup> 工藤 翔二<sup>2</sup>

昨年の本会議においてSF-36による特発性肺線維症 (IPF) の重症度分類の再評価を行った。II度から運動時の低酸素血症を考慮した現行の分類ではQOLを反映するには不十分で、I度から考慮することと新たに%VC<70%を項目に加える試案を提唱した。本年は我々の試案が予後をいかに反映するかを検討した。対象は当科のIPF症例72例(胸腔鏡下肺生検32/剖検22/臨床診断18)である。現行の分類および試案に基づいて分類すると、I/II/III/IV度は34/7/13/18例と18/14/14/26例となり試案のほうが重症度を重く評価することになった。72例全体の生存期間中央値は808日であり通常のIPFの生存期間と同等であった。各重症度別の生存期間は、現行の分類では予後の面である程度相関しているが、試案はさらに強く予後を反映していることが示された。

## Reassessment of the classification of the degree in idiopathic pulmonary fibrosis with respect to quality of life and prognosis

Shoji Ohno<sup>1</sup>, Akira Kobayashi<sup>1</sup>, Masashi Bando<sup>1</sup>, Yukihiro Sugiyama<sup>1</sup>  
Arata Azuma<sup>2</sup>, and Shoji Kudoh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School*

<sup>2</sup>*Fourth Department of Internal Medicine, Nihon Medical School*

We had examined whether new classification of the degree in idiopathic interstitial pneumonia reflected the health-related quality of life (QOL) using SF-36 questionnaire in the last year. We tried to make a tentative classification including PaO<sub>2</sub> at rest, desaturation of SpO<sub>2</sub> during 6-minute walk test and %VC, because the new classification was not useful to respect the QOL.

In this study, we examined whether our draft reflected the prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Seventy-two patients with IPF were enrolled, in which IPF was diagnosed by surgical lung biopsy in 32, autopsy in 22 and ATS/ERS consensus statement in 18, respectively. According to the new classification of the severity and our draft, the grade was evaluated as I in 34 and 18, II in 7 and 14, III in 13 and 14, and IV in 18 and 26 patients, respectively.

Median survival time in 72 patients was 808 days. Cumulative survival curve according to our draft of the classification showed the prognosis more sensitively than the new classification.

はじめに

平成15年秋に改訂された特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) の重症度分類は、安静時の PaO<sub>2</sub> に運動時の低酸素血症を考慮して作成された (表1)。昨年我々は、その重症度分類について SF-36 質問票を用いて QOL の面から妥当性と問題点を検討した<sup>1)</sup>。その結果、改訂された IIP の重症度分類は、QOL の面からは満足できるものではなかった。そのため、我々は安静時 PaO<sub>2</sub> ≥ 80 Torr の症例においても運動時の低酸素血症を考慮することと %VC < 70% を重症度分類の項目に加える試案を提案した (表2)。今回は QOL を反映した試案について予後の面から検討した。また、他施設の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 症例の QOL についても調査した。

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SpO <sub>2</sub>
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

表2 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 <sub>2</sub> < 90%	%VC < 70%	重症度試案
I (PaO <sub>2</sub> ≥ 80Torr)	●	●	I
	●	●	II
II (80 > PaO <sub>2</sub> ≥ 70)	●	●	II
	●	●	III
III (70 > PaO <sub>2</sub> ≥ 60)	●	●	III
	●	●	IV
IV (60 > PaO <sub>2</sub> )			IV

1 自治医科大学呼吸器内科

2 日本医科大学第四内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

対象と方法

日本医科大学第四内科に通院中の IPF 症例 11 例に対して、一般健康関連質問票である SF-36 により QOL を調査した。

当院に入院歴のある IPF 症例 72 例に対して入院時点の重症度分類を行い、入院時点からの予後を検討した。急性増悪にて入院した IPF 症例や肺癌合併症例は除外した。累積生存率は Kaplan-Meier 法で分析し、2 群間の生存率の差を Logrank 法にて検定し、p < 0.05 を有意差ありとした。

結果

日本医科大学 IPF 症例の QOL は、SF-36 の各サブスケールの国民標準に対する偏差値で<sup>3)</sup>、身体機能 (physical functioning: PF) が 39.7、全般的健康度 (general health: GH) が 41.2 であり、身体面での QOL の低下が示された。8 つのサブスケールの偏差値の傾向も、昨年当院で調査した IPF 症例とほぼ同様の傾向を示していた (図1)。

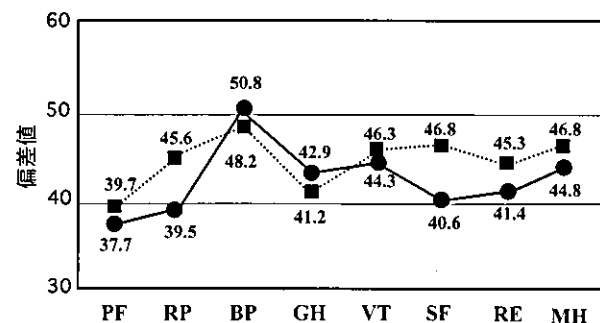


図1 IPF 症例における SF-36 の各スコア (国民標準に対する偏差値, ●: 自治医大, ■: 日本医大)

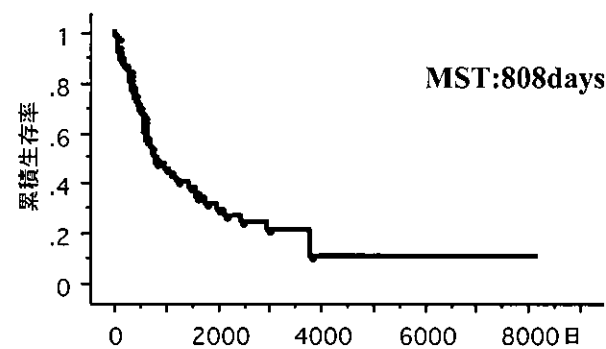
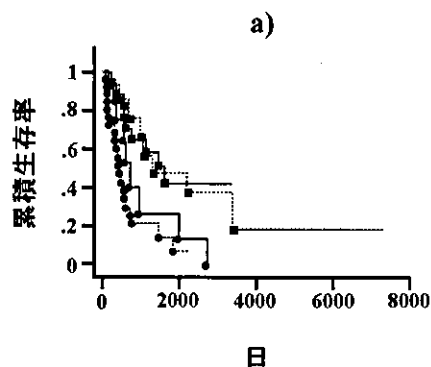
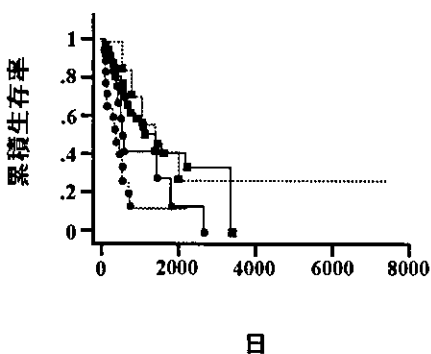


図2 全体の生存曲線



b)



c)

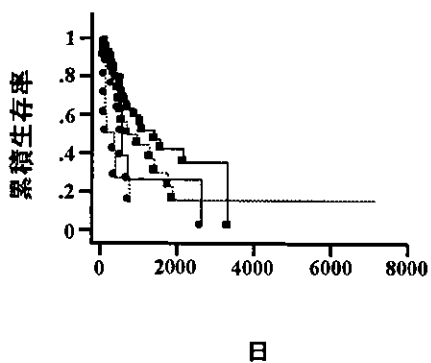
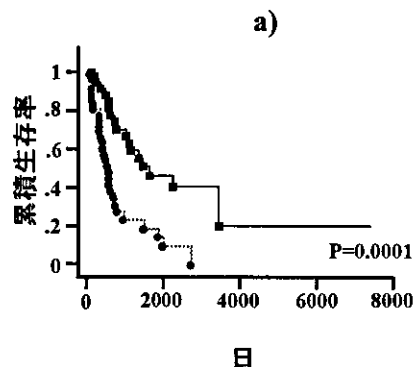
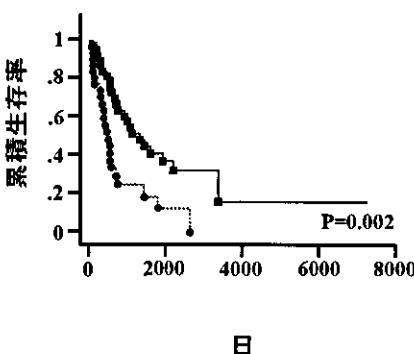


図3 重症度別の生存曲線 (■—■; I度 ■……■; II度 ●—●; III度 ●……●; IV度, a) 試案 b) 新分類 c) 旧分類)

予後に関する当院のIPF症例72例の内訳は、男性49例・女性23例で、平均年齢は63±9.9歳、外科的肺生検により病理組織診断された例は32例、剖検診断22例、残りの18例はATS/ERS consensus statementにより臨床的に診断された<sup>4)</sup>。改訂された重症度分類ではI度34例、II度7例、III度13例、IV度18例であるが、我々の試案分類ではI度18例、II度14例、III



b)



c)

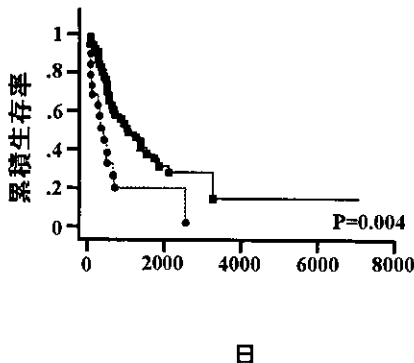


図4 重症度別の生存曲線 (■—■; I+II度 ●……●; III+IV度, a) 試案 b) 新分類 c) 旧分類)

度14例、IV度26例であった。  
対象とした72例全体の生存曲線では、生存期間中央値 (median survival time: MST) は808日であった (図2)。また重症度分類別では、試案、改訂された新分類、旧分類別に生存曲線を見ると、いずれの分類においても重症度が増すにつれて予後が不良になっている傾向を示していた。新・旧分類を比較すると、むしろ

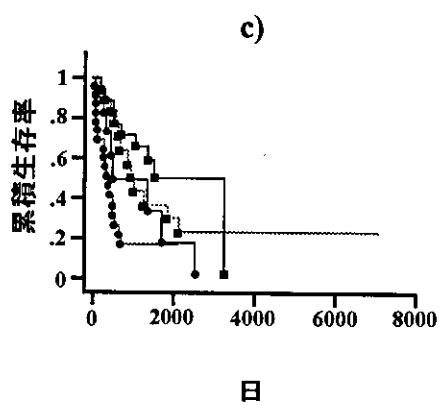
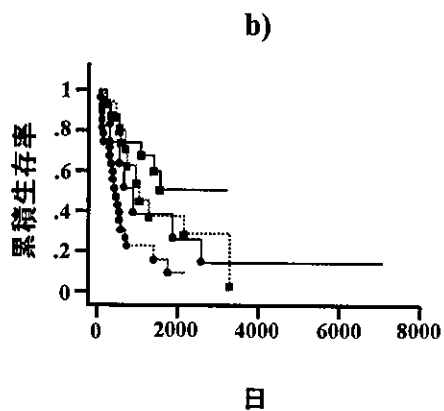
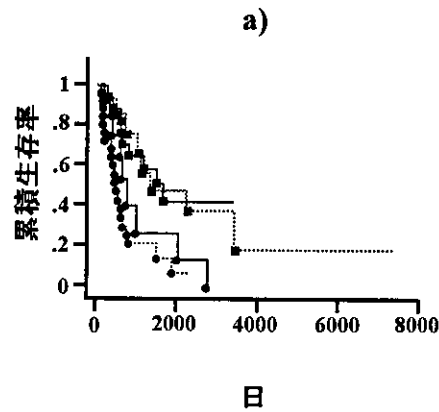


図5 %VC<60%, 70%, 80%にした場合の重症度別の生存曲線 (■ Ⅰ度 ■ Ⅱ度 ● Ⅲ度 ● Ⅳ度, a) %VC<70%, b) %VC<80%, c) %VC<60%)

る旧分類の方がより予後を反映するようであった。試案と旧分類を比較した場合には、旧分類ではⅡ度とⅢ度が重なる傾向であり、試案ではⅠ度とⅡ度が一部重なる傾向であった(図3)。公費負担の対象となる

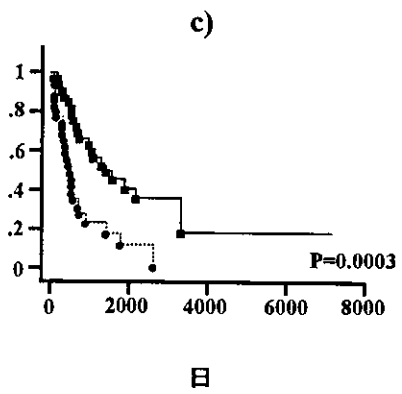
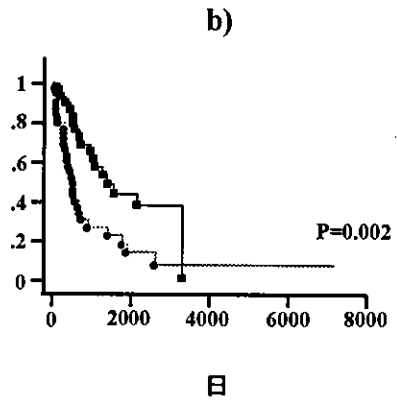
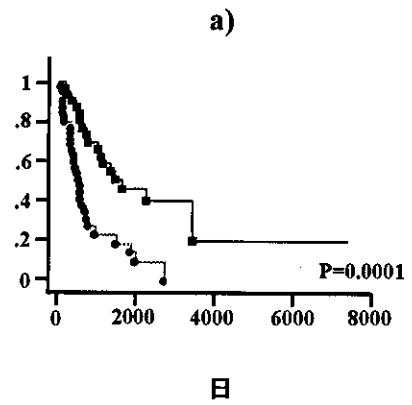


図6 %VC<60%, 70%, 80%にした場合の重症度別の生存曲線 (■ Ⅰ+Ⅱ度 ● Ⅲ+Ⅳ度, a) %VC<70%, b) %VC<80%, c) %VC<60%)

Ⅲ度以上の症例とⅡ度以下の症例の比較ではいずれの分類においても有意差が認められたが、試案ではその差がより有意であった(図4)。

また、試案の項目のひとつである%VC<70%の妥

当性を検討する目的で、%VC<60%と%VC<80%に区切って重症度分類を再検討しそれぞれで予後を比較した。生存曲線をみると、試案の%VC<70%ではI度とII度が一部重なる傾向で、%VC<80%ではII度とIII度が重なる傾向であった(図5)。同様にIII度以上の症例とII度以下の症例の比較ではいずれの%VCの基準においても有意差が認められたが、試案ではその差がより有意であった(図6)。

## 考 察

昨年我々が提唱した試案は当院40例のIPF症例のQOLに基づいて作成したが<sup>12)</sup>、今回日本医科大学の症例に同様のQOL調査をした結果ほぼ同様の傾向を示していた。また、11例の日本医科大学の症例においても、SF-36の各サブスケールと%VCの相関はみられており(結果未発表)、QOLを考慮した重症度分類に%VCの項目を追加する意義はあるものと考えられる。

そこで、新・旧重症度分類と昨年我々が提唱した試案が予後を反映するか否かを検討した。新・旧の比較では、むしろ旧分類の方が予後の面では優れた分類であるという結果であった。しかし、QOLを重視した我々の試案は、予後の面でも従来の分類に比して優れたものであることも示された。

IIPのなかで最も症例数が多く、難治性であるIPFでは標準的な治療法が確立されていないのが現状である。IPFの予後を推定する因子として、組織学的所見<sup>5)</sup>や肺機能検査値<sup>6)~12)</sup>、高分解能CT所見<sup>13)</sup>などが知られている。それらのなかで簡便かつ客観的な指標となる肺機能検査では、診断時のFVC<sup>6)</sup>、DLco<sup>7)</sup>、6分間歩行時のSpO<sub>2</sub>値<sup>8)9)</sup>や6-12か月間のFVC<sup>10)11)</sup>・DLco<sup>12)</sup>の変化率などが予後因子とされている。我々の試案は改訂された重症度分類に%VCの低下の項目を追加しさらにPaO<sub>2</sub>≥80 Torrの症例にも運動時の低酸素血症を考慮していることより、従来の分類よりも予後を反映しやすいことは当然の結果かもしれない。DLcoについては、測定方法の煩雑さや低肺機能症例での再現性の低さなどから敢えて試案に取り入れなかった。%VC<70%という設定は予後の面からも妥当であることも示された。

本邦の重症度分類は公費負担の目的に作成された経緯がある。その意味では疾患のQOLを反映させることは意義あるものと考えられる。さらに本来疾患の重症

度分類はその予後を反映させ、重症度別に管理・治療方針を決めるためのものである。気管支喘息<sup>14)</sup>やCOPD<sup>15)</sup>では国際的な重症度分類に基づいて治療方針が定められ、特に歴史のある気管支喘息では一定の効果が見られている。IIPにおいてもようやく国際的な病型分類がなされ<sup>16)</sup>、今後はその治療に重点がおかれることになる。IPFではさまざまな治療法が考案されているが、決定的なものはない。そのなかで、近年抗線維化療法が注目されIFN- $\gamma$ <sup>17)</sup>やピルフェニドン<sup>18)</sup>などの治験が進められている。これまでの報告では進行したIPF、換言すれば線維化が進んだものでは無効であることが示され<sup>17)</sup>、重症度毎に治療法を考慮する必要がある。そのためにも国際的な重症度分類を作成し、それに基づいて各国で治療を検討することが望まれる。

## 結 論

QOLを反映させた我々のIIPの重症度分類試案は新旧重症度分類と比べ予後を反映するものであることが示された。

## 参考文献

- 1) 大野彰二, 中澤晶子, 小林 晃他: SF-36による特発性肺線維症の重症度分類の再評価. 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15年度研究報告書2004; 129-132.
- 2) Ohno S, Nakazawa S, Kobayashi A, et al: Re-assessment of the classification of the severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine* 2005; 44 (in print).
- 3) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 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) King TE, Schwarz MI, Brown K, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025-1032.
- 6) King TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al: Predict-

- ing survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1171-1181.
- 7) Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al : Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 103-108.
- 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) Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, et al : The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 96-103.
- 10) 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.
- 11) Collard HR, King TE, Bartelson BB, et al : Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 538-542.
- 12) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al : Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia : the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 531-537.
- 13) Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis : predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1063-1072.
- 14) National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Global initiative for asthma, global strategy for asthma management and prevention (revised 2002). Bethesda : National Institute of Health ; 2002.
- 15) NHLBI/WHO Workshop Report : Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003.
- 16) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 17) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al : Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 125-133.
- 18) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al : Double blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 21 ; [Epub ahead of print]

# 特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討

## —— 急性増悪例の解析 ——

岡本 竜哉<sup>1</sup> 一安 秀範<sup>1</sup> 一門 和哉<sup>1,2</sup> 村中 裕之<sup>1,2</sup>  
佐藤 圭創<sup>1</sup> 岡本真一郎<sup>1</sup> 彌永 和宏<sup>1,3</sup> 菅 守隆<sup>1,2\*</sup>

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、「1ヶ月以内の経過で、呼吸困難の増強、HRCT 所見で蜂巢肺所見に加え、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、PaO<sub>2</sub> の低下 (同一条件下で 10 mmHg 以上) のすべてがみられる場合」と定義され、極めて予後不良の病態である。今回我々はその臨床像を検証するため、当科過去 10 年間 (1994-2004 年) において経験した IPF 症例について急性増悪例を中心に解析した。IPF 112 症例のうち、56 例が死亡しており、その死因は、急性増悪 (42.9%)、肺癌 (21.4%)、慢性呼吸不全 (14.3%)、感染 (8.9%)、その他 (12.5%) であった。急性増悪は IPF 症例の 28 例 (25%) にみられ、その大部分は初診から 2 年以内に発症しており、発症後の平均生存期間は 1.95ヶ月、死亡率は 85.7% であった。IPF 全体の初診時からの 5 年生存率は 38.3% であったが、急性増悪例に限ると 10.7% で、肺癌の合併と並んで重要な予後不良因子と考えられた。急性増悪の誘因として、32.1% に先行気道感染が疑われ、BAL、肺癌治療、ステロイドの減量が誘因と考えられた例は合わせて 21.5%、残り 46.4% は誘因不明であった。近年治療として、ステロイドパルス療法に加え、シクロスポリン A や好中球エラストラーゼ阻害薬を用いているが予後の改善には到っておらず、急性増悪発症の基礎的な病態解明ならびに免疫抑制によらない新たな治療法の開発が望まれる。

## Analysis of clinical features in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Tatsuya Okamoto<sup>1</sup>, Hidenori Ichiyasu<sup>1</sup>, Kazuya Ichikado<sup>1,2</sup>, Hiroyuki Muranaka<sup>1,2</sup>,  
Keizo Sato<sup>1</sup>, Shinichiro Okamoto<sup>1</sup>, Kazuhiro Iyonaga<sup>1,3</sup>, and Moritaka Suga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University.

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital.

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, NTT West Japan Kyusyu Hospital

The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is chronic in nature, however some patients with IPF have phases of accelerated deterioration superimposed on the chronic course of their illness, which is so called acute exacerbation (Aex) of IPF. We defined the patients who fulfilled the following criteria for Aex of IPF: 1) exacerbation of dyspnea within 1 month, 2) new diffuse pulmonary ground-glass opacities and consolidations superimposed on honeycombing on HRCT, 3) a decrease in PaO<sub>2</sub> of more than 10 mmHg under similar conditions, and 4) absence of apparent infectious agents, pneumothorax, malignancy, pulmonary embolism, and heart failure. To further evaluate the clinical feature of Aex of IPF, we analyzed clinical findings of the 112 patients with IPF who admitted in our hospital over a 10-yr period from 1994 to 2004. 56 of 112 patients with IPF died during the observation period due to Aex (42.9%), lung cancer (21.4%), chronic respiratory failure (14.3%), and lower respiratory infection (8.9%). Aex of IPF was seen 28 of 112 patients with IPF (25%). In most cases, Aex occurred within 2 years after the first diagnosis. The mean survival period after the onset of Aex was 1.95 month, and the mortality was 85.7%. The 5-yr survival rate of the patients with IPF (total), IPF with Aex, IPF without Aex after the first diagnosis was 38.3%, 10.7%, and 50.3%, respectively. Thus, these findings indicated that the patients with Aex of IPF have poor prognosis. The triggers of Aex were suggested to be lower respiratory infection (32.1%), bronchoalveolar lavage (7.1%), therapy of lung cancer (7.1%), and tapering of corticosteroid (7.1%), and the rest of 46.4% occurred without any trigger. We have treated the patients with Aex with methylprednisolone pulse therapy in combination with immunosuppressants such as cyclophosphamide or cyclosporine A, and/or neutrophil elastase inhibitor, which did not improve the prognosis of Aex. In conclusion, there is little evidence that currently accepted treatments are effective in Aex of IPF, and further studies should be needed for the pathogenesis and prevention of Aex.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) は原因不明の間質性肺炎の総称で、このたびの「特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き (第4次改定)」<sup>1)</sup> では、2002年の「ATS/ERS 国際多分野合意分類」<sup>2)</sup> を受けて、その病理組織学的所見に基づき、7つの臨床病理学的疾患単位に分類されるようになった (Table 1)<sup>3-6)</sup>。特発性肺線維症 (IPF) は IIPs の約半数以上を占め<sup>7)</sup>、慢性進行性に高度の線維化と肺胞構築の改変を呈し、不可逆的な蜂巣肺の形成をきたす予後不良の疾患である。IPF の慢性経過中に両肺野に新たな浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態が認識されており、「IPF の急性増悪 (acute exacerbation)」として我が国で提唱された概念である<sup>8,9)</sup>。IPF の死因は、急性増悪 (25.7%)、肺癌 (20.0%)、慢性呼吸不全 (41.0%)、感染

(2.0%) と報告されており、初回急性増悪での死亡率は約 80%、改善例でも平均 6ヶ月で死亡するとされ、IPF の予後を規定する最も重要な病態と考えられる。欧米には急性増悪の概念はなく、2000年の ATS/ERS international consensus statement<sup>10)</sup> にも記載されておらず、IPF の進行様式の一つとして理解されてきた。しかしながら、急性増悪に相当する病態は確かに認識されていたと考えられ、例えば、「Advanced IPF requiring mechanical ventilation for ARDS」<sup>11)</sup>、「IPF admitted to ICU」<sup>12)</sup>、「DAD in IPF」<sup>13)</sup> 等といった様々な呼び名で表現されてきた。しかしながら、2002年の ATS/ERS 国際多分野合意分類<sup>2)</sup> に「acute exacerbation」という言葉が明記されて以降、次第に欧米においても認識されるようになった<sup>14,15)</sup> (Table 2)。今後「急性増悪」を全国規模で症例集積し、この概念を世界に向けてアピールしていくことが、病態の解明と治療法の開

Table 1. IPF の臨床病理学的疾患単位とその頻度

	n	IPF	NSIP	DIP/ RB-ILD	COP	AIP	文献
Bjoraker	63	64%	14%	10%	4%	2%	AJRCCM 1998; 157: 199
Travis	101	55%	29%	16%	---	---	Am J Surg Pathol 2000; 24: 19
Nicholson	78	47%	36%	17%	---	---	AJRCCM 2000; 162: 2213
Nagai	111	58%	28%	---	14%	---	Eur Respir J 1998; 12: 1010
本邦例	606	53%	17%	5%	9%	2%	びまん性肺疾患研究班平成13年度報告書: 99

IPF: 特発性肺線維症, NSIP: 非特異性間質性肺炎, DIP: 剥離性間質性肺炎, RB-ILD: 呼吸細気管支炎-間質性肺疾患, COP: 特発性器質化肺炎, AIP: 急性間質性肺炎, LIP: リンパ球性間質性肺炎

Table 2. IPF の急性増悪に関する主な英文報告

報告者	急性増悪の呼び名	n (M)	age	%died	Journal
Kondoh	acute exacerbation	3 (3)	61.0	0	Chest 1993; 103: 1808
Akira	accelerated deterioration	17 (14)	63.2	52.9	Am J Roentgenol 1997; 168: 79
Stern	advanced IPF requiring mechanical ventilation for ARDS	23 (19)	52.9	95.7	Chest 2001; 120: 213
Saydain	IPF admitted to ICU	38 (25)	68.3	97.4	AJRCCM 2002; 166: 839
ATS/ERS	acute exacerbation	Consensus Classification			AJRCCM 2002; 165: 277
Ambrosini	acute exacerbation	5 (4)	70.2	80.0	Eur Respir J 2003; 22: 821
Rice	DAD in IPF	12 (10)	66.0	-----	Am J Clin Pathol 2003; 119: 709
Al-Hameed	acute exacerbation	25 (23)	69.0	96.0	Can Respir J 2004; 11: 117
本報告	acute exacerbation	28 (20)	68.2	85.7	-----

1 熊本大学大学院医学薬学研究部 呼吸器病態学分野

2 済生会熊本病院 呼吸器・糖尿病センター

3 NTT 西日本九州病院 呼吸器内科

\* びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者



発において急務であると考え、当科における IPF の症例について急性増悪例を中心に検討を行った。

**IPF 入院症例の概略**

熊本大学附属病院呼吸器内科 (第一内科) における過去 10 年間 (1994-2004) の IPF 入院症例数 112 例 (平均年齢 67.9±8.4 歳, 男性 87 例) の解析を行った (特定疾患認定 20 例, 17.9%)。入院件数はのべ 247 件で、一部の症例 (33 例, 29.5%) は、肺癌や感染症のため 3 回以上の入院を余儀なくされている。初診時の臨床検査値を生存・死亡群に別けて示した (Table 3) が、有意な差は多くの因子において認めることはできなかった。VATS は 27 例 (24.1%)、病理解剖と合わせ 46 例 (41.1%) で組織診断を得た。「診断と治療の手引き」においては、HRCT にて典型的な IPF 像 (肺底部

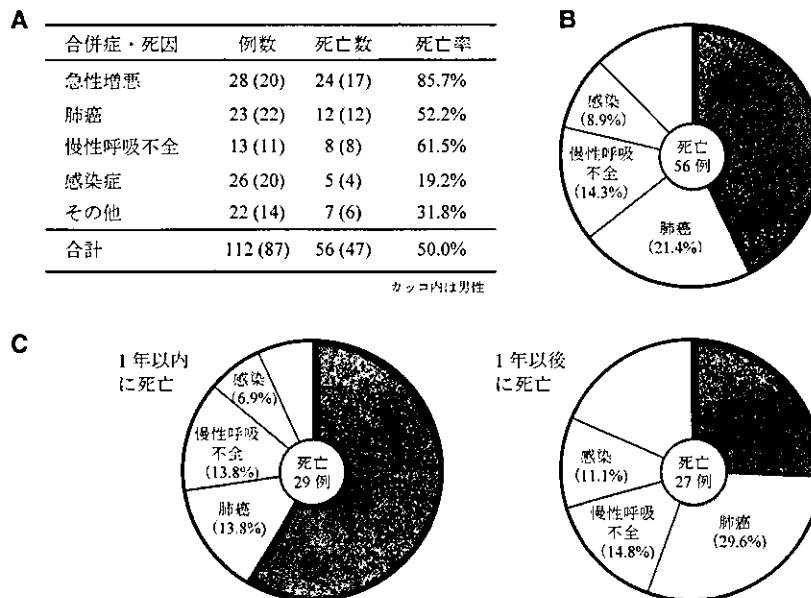
胸膜直下優位の蜂巣肺) を呈し、副診断基準 4 項目中 3 項目を満たす IIPs は外科的肺生検を行わなくても臨床的に IPF と診断できると明記されている<sup>9)</sup> が、当科においても HRCT による臨床診断の比率が年々増加傾向にあり、VATS による組織診断は 1994 年をピークに減少し、2000 年を最後に以後行っていない。

**IPF の死因分析**

急性増悪は、28 例 (男性 20 例) に認め、急性増悪時の平均年齢は 68.2±10.2 歳であった。このうち、24 例が急性増悪にて死亡し、死亡率は 85.7% と他の死因に比べ有意に高かった (Fig. 1A)。2 例が急性増悪改善後に肺癌にて死亡し、今日まで生存している急性増悪症例は 2 例である。IPF 全体では、この 10 年間で 56 例

**Table 3.** IPF の臨床検査値

	n	PaO <sub>2</sub>	%VC	DLco/va	BAL-AM	BAL-PMN	BAL-Ly
Total	112	77.4 ± 14.8	77.4 ± 20.5	3.14 ± 1.15	82.5 ± 12.7	7.5 ± 11.5	8.1 ± 8.0
Alive	56	78.3 ± 15.0	76.8 ± 20.9	3.14 ± 1.08	83.1 ± 13.0	7.4 ± 10.6	8.3 ± 8.8
Died	56	76.5 ± 14.6	78.2 ± 20.2	3.14 ± 1.25	81.8 ± 12.6	7.7 ± 13.0	7.7 ± 6.8
	n	WBC	CRP	LDH	IgG	KL-6	SP-D
Total	112	7449 ± 2607	1.54 ± 3.32	243 ± 113	2007.7 ± 682.4	1504 ± 1467	383.6 ± 578.1
Alive	56	7357 ± 2274	1.01 ± 2.02	212 ± 60	1990.7 ± 686.5	1446 ± 1576	283.4 ± 118.2
Died	56	7544 ± 2927	2.06 ± 4.19	275 ± 143	2023.0 ± 685.7	1574 ± 1363	483.7 ± 808.6

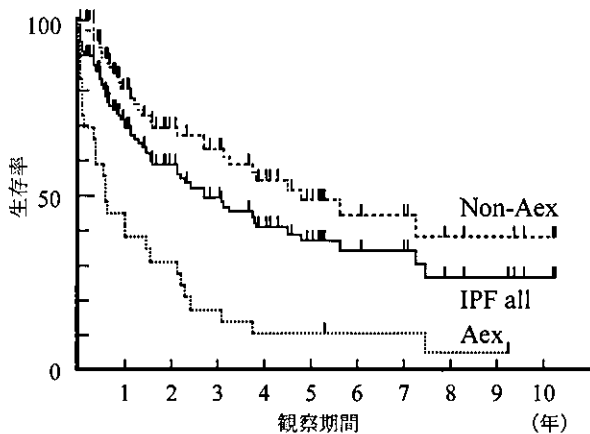


**Fig. 1** IPF の合併症と死因分析

A. IPF の合併症とその死亡率。急性増悪は、28 例に認め、死亡率は 85.7% と他の死因に比べ高かった。B, C. IPF の死因分析。死亡例の 4 割が急性増悪、2 割が肺癌による死亡であった。特に初診から 1 年以内に死亡した症例では、その 6 割が急性増悪による死亡であった。

(50.0%) が死亡しており、その約4割 (24例, 42.9%) が急性増悪, 約2割 (12例, 21.4%) が肺癌, ついで慢性呼吸不全 (14.3%), 感染 (8.9%), その他 (12.5%) による死亡であった (Fig. 1B)。班会議の全国統計では、急性増悪は IPF の死因の 25.7% と報告されており、当科のデータはこれに比べ高い値であったが、それは、急性増悪による初回入院の比率 (急性増悪例の 10例, 35.7%) が当科の特性上高いためである (Fig. 5A)。初診から死亡までの期間で分けると、1年以内に死亡した症例は 29例 (51.8%) で、その約6割 (58.6%) が急性増悪による死亡であった。一方、1年以後に死亡した症例は 27例 (48.2%) で、急性増悪による死亡は

	Aex	Non-Aex	Total
症例数	28例	84例	112例
平均生存期間	21.3ヶ月	69.2ヶ月	54.8ヶ月
5年生存率	10.7%	50.3%	38.3%



**Fig. 2** IPF 入院症例の生存曲線 (急性増悪の有無)  
初診からの平均生存期間は 54.8ヶ月, 5年生存率は 38.3% であった。急性増悪例は有意に予後が悪く, 平均生存期間は 21.3ヶ月, 5年生存率は 10.7% であった。一方, 急性増悪を起こさなかった症例は, 平均生存期間は 69.2ヶ月, 5年生存率は 50.3% であった。

25.9% と減少し、代わりに肺癌による死亡 (29.6%) の割合が増加した (Fig. 1C)。

**IPF 入院症例の生存曲線**

当科 IPF 患者の初診からの平均生存期間は 54.8ヶ月 (4.6年), 5年生存率は 38.3% であり, 班会議の全国調査の 40% とほぼ一致するものであった。急性増悪 28例は有意に予後が悪く, 平均生存期間は 21.3ヶ月 (1.8年), 5年生存率は 10.7% であった。一方, 急性増悪を起こさなかった症例 84例では, 平均生存期間は 69.2ヶ月 (5.8年), 5年生存率は 50.3% であった (Fig. 2)。

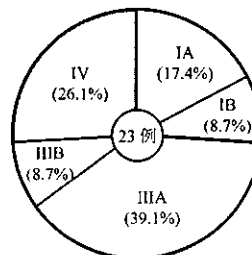
**IPF と肺癌の合併症例の解析**

主旨とは離れるが, 肺癌合併の問題は IPF の予後を議論する上で避られない問題であり, またその治療に伴う IPF の増悪 (放射線治療や, gefitinib などに代表される抗癌剤による薬剤性肺炎など) の問題も大きな課題であるので解析を加えた。肺癌の合併は IPF 症例の 23例 (20.5%) に認められた。そのうち 70% は NSCLC で, 病期は進行例 (stage IIIA 以上) が約 3/4 を占めていた。肺癌合併 IPF の死亡例は 16例 (70%) で, その 75% (12例) は肺癌が原因で死亡した (Fig. 3)。17例 (74%) は初診時にすでに IPF と肺癌の両方を持っていたが, 6例 (26%) は, IPF の経過観察中に肺癌が発生したものと考えられた。この場合, IPF の初診から肺癌の発症 (発見) までの期間は平均 4.0±1.5年であった。また, 病期は IIIA 4例, IV 1例, IB 1例, と, 経過観察中といえども肺癌の早期発見は困難であることを物語っており, その理由としては, (1)

**A** 肺癌の合併率と死亡率

	合併数 (n=112)	死亡 (%)	死因		
			LC	Aex	others
NSCLC	14 (12.5%)	7 (50%)	4	2	1
SCLC	7 (6.2%)	7 (100%)	6	1	0
NSCLC + SCLC	2 (1.8%)	2 (100%)	2	0	0
合計	23 (20.5%)	16 (70%)	12	3	1

**B** IPF 合併肺癌の発見時臨床病期



**Fig. 3** IPF と肺癌の合併  
肺癌の合併率と死亡率。肺癌の合併は約 1/5 の症例に認め、そのうち 70% は NSCLC で, 死亡率は 70% であった。B. IPF 合併肺癌の発見時臨床病期。進行例 (stage IIIA 以上) が約 3/4 を占めており, 早期発見が困難であることが示唆された。

既存構造が壊れているために結節影の読影が難しく、炎症性結節等との鑑別が困難 (2) 肺癌を疑っても肺機能が悪いために積極的な検査が不可能 (3) IPF 自体が予後不良であるため、たとえ肺癌があっても生命予後には影響しないであろうというあきらめ的な臨床判断、などが挙げられる。肺癌の合併の有無を加味して生存曲線を求めた (Fig. 4)。肺癌合併症例の平均生存期間は 41.8ヶ月 (3.5年)、5年生存率は 25.8%であった。急性増悪と肺癌の両方を合併する症例の平均生存期間は 16.9ヶ月 (1.4年)、5年生存率は 0%であった。以上の結果より、肺癌の合併は IPF の予後を明らかに悪化させ、逆に IPF の合併は肺癌の予後を悪化させると同時に治療の選択肢を狭める要因となるもの

	Aexのみ	LCのみ	Aex+LC	合併なし	Total
症例数:	23例	18例	5例	66例	112例
平均生存期間:	22.3ヶ月	41.8ヶ月	16.9ヶ月	78.4ヶ月	54.8ヶ月
5年生存率:	13.0%	25.8%	0.0%	57.2%	38.3%

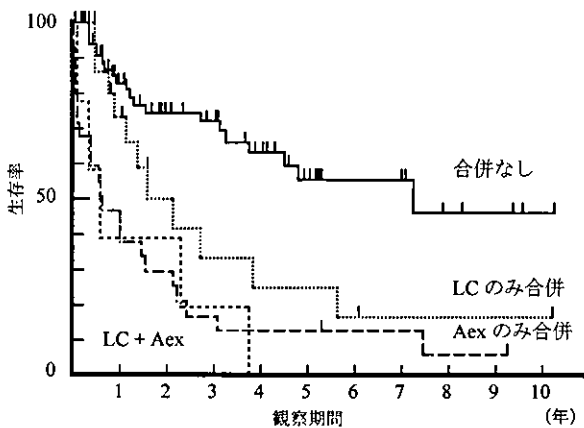


Fig. 4 IPF 入院症例の生存曲線 (急性増悪と肺癌の合併の有無) 肺癌合併例の平均生存期間は 41.8ヶ月、5年生存率は 25.8%であった。急性増悪と肺癌の両方を合併する症例の平均生存期間は 16.9ヶ月、5年生存率は 0%であった。いずれの合併もない症例の平均生存期間は 78.4ヶ月で、5年生存率は 57.2%であった。

と結論される。一方、いずれの合併もない症例の平均生存期間は 78.4ヶ月 (6.5年) で、5年生存率は 57.2%であった。この数字が、純粋に肺線維症そのものの進行による IPF の予後を反映しているものと考えられた。

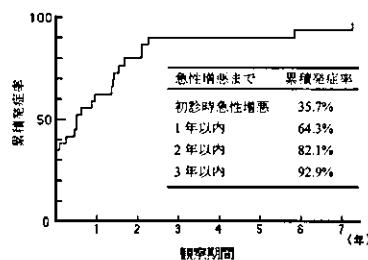
### IPF 急性増悪の発症時期

急性増悪は IPF のいずれの病期にも生じ得ると考えられている。初診から急性増悪までの期間を検討したところ、初診後 2年以内に 82.1%が、3年以内に 92.9%が急性増悪を発症した事が分かった (Fig. 5A)。多くの症例において IPF の発症時点を特定することが困難であるため、発症から急性増悪までの期間がどのくらいかという疑問に答えることは困難であった。拘束性障害は、IPF の予後推定因子の一つとされ、初診時の % VC が平均値以上の群 (high % VC 群) と、% VC が平均値以下の群 (low % VC 群) で比較すると、平均生存期間は 63 vs 53ヶ月、5年生存率が 42 vs 38%と、その傾向が確認された (Fig. 6A)。しかしながら、初診時の % VC と急性増悪発症までの期間の間には有意な相関はみられず、拘束性障害の程度で急性増悪の時期や可能性を予測することは困難であった (Fig. 6B)。

### IPF 急性増悪の誘因

急性増悪は冬～春季に多く (1~6月: 20例 71.4%)、夏～秋季に少ない傾向があった。このことは、何らかの気道感染 (とくにウイルス感染) が急性増悪の誘因となる可能性を示唆するものである。実際、約 1/3 (32.1%) の症例で先行気道感染が誘因と考えられたが、約

A 初診から急性増悪までの期間 (28例)



B 急性増悪発症後の生存期間 (24例)

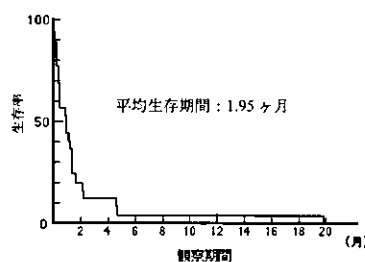


Fig. 5 IPF の急性増悪までの期間と急性増悪後の生存期間

A. 初診から急性増悪までの期間、初診後 2年以内に 82.1%が、3年以内に 92.9%が急性増悪を発症した。B. 急性増悪発症後の生存期間。ほとんどの症例が 1-2ヶ月以内に死亡し、発症後の平均生存期間は 1.93ヶ月であり、1例を除き 5ヶ月以内に死亡した。

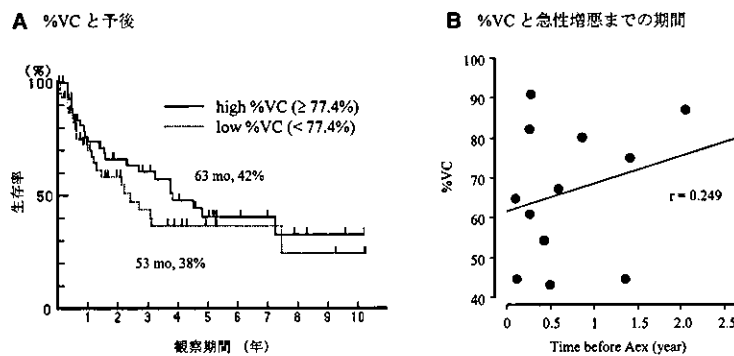


Fig. 6 IPF の予後と%VC

A. 初診時の%VCと予後曲線。%VCが平均値以上の群と、以下の群と比較すると、平均生存期間は63 vs 53ヶ月、5年生存率が42 vs 38%であり、%VCの低下は予後不良を予測する因子となり得ることが推測された。B. 初診時の%VCと急性増悪発症までの期間、有意な相関はみられず、%VCの低下の程度で急性増悪の時期や可能性を予測することは困難と考えられる。

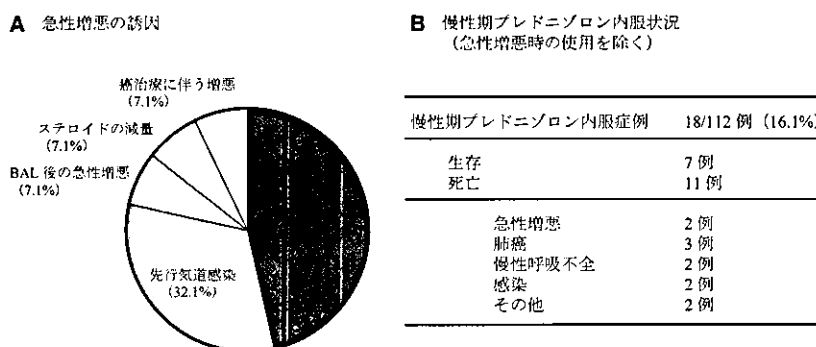


Fig. 7 IPFの急性増悪の誘因と急性増悪中の合併症

A. 急性増悪の誘因。約1/3の症例で先行気道感染が誘因と考えられたが、約1/2の症例で誘因不明であった。B. 慢性期のPSLの内服状況。IPF症例の83.9%に対して当科ではこれまでPSLを用いてこなかった。PSLを用いた18例のうち11例はすでに死亡し、そのうち2例が急性増悪であり、その減量がきっかけと考えられた。

1/2 (46.4%) の症例で誘因不明であった。原因が明らかなものに、BAL後、ステロイドの減量、癌治療に伴う例をそれぞれ2例 (7.1%) ずつ認めたと (Fig. 7A)、ステロイドの減量が急性増悪の原因となる割合は19.4%とこれまで報告されているが、当科においてはあまり認められなかった。IPF症例の94例 (83.9%) に対して当科ではこれまでプレドニゾン (PSL) を用いてこなかったため、割合が低かったものと考えられる。PSLを用いた18例 (16.1%) においては、呼吸困難感の増強や肺機能の悪化、本人の強い希望などの理由で投与を開始したことが多かった。このうち11例はすでに死亡し、そのうち2例が急性増悪、残りの9例は別の原因 (肺癌、感染、呼吸不全) にて死亡した (Fig. 7B)。生存7例については、今後も減量せず使用する方針である。IPFに対しては安易なステロイドの使用は控えるべきで、やむを得ず投与を始める場合は、減量せず投与を継続する覚悟が必要であるという意見を耳にするが、本当かもしれない。

### IPF 急性増悪の治療

急性増悪の病理組織所見がorganizing DAD (diffuse alveolar damage) であることから、その成因には急性肺傷害や炎症病態が強く関与していることが推定され、これを根拠としてこれまでステロイドパルス療法に代表される免疫抑制療法が行われてきた。現に「診断と治療の手引き」<sup>1)</sup>においても、mPSLパルス療法 (1g/日を3日間、1週間隔、1-4クール)、もしくはmPSL漸減法 (2mg/kg/日を2週間、次いで0.5~1.0mg/kg/日を2週間) (両者とも場合によっては免疫抑制剤を併用してもよい) といった方法が「治療例」として明記されている。当科においても全例にmPSLパルス療法を行っており、反応不良例・重症例にはシクロフォスファミドや、2001年以降は治療開始時よりシクロスポリンAや好中球エラスターゼ阻害薬を併用するようになった (Fig. 8A)。しかしながらその治療成績と予後は著しく不良と云わざるを得ず、