

全国調査および疫学調査

特発性間質性肺炎患者の臨床情報の WEB 登録

海老名雅仁^{1,5} 田口 善夫² 菅守 隆³ 井上 義一⁴ 貫和 敏博^{1,5}

¹東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

²天理よろづ相談所病院呼吸器内科

³済生会熊本病院

⁴近畿中央胸部疾患センター

⁵東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍

概 要

特発性間質性肺炎は難治性で知られる特発性肺線維症を中心に 7 疾患からなり、その第 4 次診断基準は、厚生労働省と日本呼吸器学会との合同作業によって最近定まるに至った。これらの間質性肺炎患者の、ことに特発性肺線維症患者の全臨床経過に関しては、世界的にも情報が極めて少なく、これらの疾患の早期病変から疾患への進行、治療開始時期の特定を不明にしている原因と考えられる。

我国では現在これらの患者の一部の臨床情報は、厚生労働省の臨床個人票として集められている。この個人票の本来の目的は医療費補助であり、この特発性間質性肺炎では 1-4 段階の重症度のうち 3 度以上の病状の進んだ患者のみが登録されている。しかし、この患者情報のみでは死亡時期の情報や治癒して医療費補助対象外となった患者情報が得られない。そこで厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患研究調査班 (研究代表者 貫和敏博教授) および「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班」(研究代表者 日本医大 工藤翔二教授) 関係施設が中心となって、臨床症状が軽度の早期段階からの特発性間質性肺炎患者の臨床全経過の経過を WEB 登録していく制度を構築した。この「前向き調査」に加えて特発性間質性肺炎の急性増悪の病態に関する「後向き」調査も合わせて行なう。本研究はこの WEB 登録およびこれらの情報から特発性間質性肺炎患者の臨床経過を明らかにしていくことを目標としている。

意義および目的

特発性間質性肺炎は労作時呼吸困難などの呼吸器症状が発現した段階で、胸部画像所見や呼吸機能、さらに病理所見などから診断される。その結果としてすでに病状がかなり進行している状態で診断され、診断された時点からの予後は 2-3 年とされる。自覚症状がないものの、蜂巣肺など画像所見で異常所見が現れている段階の患者は、がん検診などで偶然に捉えられることがある。これらの患者の病状がすべて同じように進行するのであれば、症状が軽微の段階で治療に入るべきであろうし、もしその一部の患者のみが病状が進行するのであれば、その患者を識別するための診断法が必要となる。本研究目的は、全国の専門医療機関が

共同して、特発性間質性肺炎患者の病態がどのように進行するのかその自然経過をみることに、どれほどの治療効果を認めるのか、など患者の臨床情報を収集することによって、早期診断法や予防治療の確立することを目指している。同時に行なう特発性肺線維症の急性増悪症例の WEB 登録 (「後向き調査」) は、過去 12 年間 (1992-2003) に各施設で診療された患者に関する調査である。

WEB 登録の際には患者本人あるいは家族の同意を受けると共に、患者自身の個人情報の保持に十分留意する。具体的には患者情報はパスワードの登録を受けた医療従事者 (ユーザー) が WEB 入力するが、患者の名前、イニシャル、住所などの患者の個人情報は入力されず、内容から患者個人と同定することが不可能

である。患者の個人データと入力データの照合はパスワード登録をうけた各医療施設の実施責任者が責任をもって保管する。IPFWEB登録のシステム作成・年度報告用集計・システム保守に関してはナイフィックス株式会社（代表取締役社長 藤丸清志）が責任を持って管理する。

対象患者

（研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと）
新規に診断される特発性間質性肺炎患者は全国で300名と予想される（全国呼吸器疾患専門の約30施設の協同研究）。過去12年間の急性増悪症例は各施設で約20-100名ほどである。

実施計画

平成17年2月1日より5年間に新規に診断を受けた特発性間質性肺炎患者の臨床情報を登録する（「前向き調査」）。登録内容としては年齢、性別、初診の状況、臨床症状から始まり、画像所見、呼吸機能所見などの所見を書き込む。登録内容からは患者を特定することは不可能であり、各施設の実施責任者が対応表を保管する。登録情報は1年に1回更新し、患者の経過を5年間観察する。特発性肺線維症患者の急性増悪病態に関する「後向き調査」に関しては1992年から2003までの過去12年間に特発性肺線維症の急性増悪症例を登録する。

実施に際しての倫理的配慮について

1. 登録は患者本人もしくは患者家族から同意を得たのみに限定する。
2. 登録内容からは患者個人を特定できないようにし、各施設でのみ録上の患者IDとの患者対応表を厳重に保管する。
3. パスワードをもつ登録者（実施責任者）は登録内容が特定の患者と特定されないように留意し、その責任をもつ。
4. 登録内容は他施設からアクセスは不可能であり、また不正アクセスを避けるためにパスワードは定期的に変更される。

研究等の対象とする個人の権利への対策

1. 患者の個人情報と登録内容の対応表は実施責任者が責任をもって管理する。
2. 統計集計の際および発表時には、入力された臨床データにのみ基づき、患者個人との対応は実施責任者以外は不可能とする。
3. 該当する医療施設外の第三者に登録内容から患者個人と特定されない。

被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者各人に書面と口頭で説明した後、各人の署名入りの同意書を保管する。

予測される危険と不利益とそれに対する配慮

1. 患者の登録に対する同意・不同意で患者に対する医療行為に全く影響を与えないことを十分説明する。
2. 患者の同意を受けない場合は登録しない。
3. 患者がいったん同意したあとで、不同意になった時点で、登録を削除する。

備 考

1. WEB RDC システムの security

* WEB サーバー

専用のWEBサーバー等は、データセンター（ナイフィックス株式会社内）のサーバー室に設置され、部外者は入室できない。サーバーは、サーバー管理者によって定期的にバックアップ、ウイルスチェック、Windowsの更新、サーバーへのアクセスログ監視等が実施され、外部からの不正侵入やウイルス感染、データの消失に備えている。

インターネットへの接続は、ファイアウォールを介して外部の攻撃からデータセンター内ネットワークを守り、セキュリティを確保している。

電圧降下・瞬時停電・電圧変動などの様々な電源トラブルに備え、UPSもサーバー毎に設置しトラブル時は自動シャットダウンソフトが起動し、機器やデータを保護している。

* SSL による暗号化通信

WEB サーバーとクライアントのブラウザ間の通信は、128 ビット SSL で暗号化される。この SSL 機能によって、WEB サイトからの発信データ改ざんの防止やユーザー (ブラウザ) の入力・送信データのプライバシー保護を実現している。

* RDC システムへのアクセス管理

RDC (Remote Data Capture) システムへアクセスするためのユーザーアカウント、パスワード、RDC システムへアクセスするための URL は、データセンター (ナイフィックス株式会社内) で認証された施設に対してのみ発行され、管理されている。他施設で登録された患者情報にはアクセスできない。またこれらの情報漏えいによる不正アクセスを防ぐため、パスワードを定期的に変更するよう、データセンターよりパスワードが期限切れとなる施設宛にはパスワード変更をお願いするメールが送られる。RDC システム内の情報は修正履歴がとられ、修正日・修正者などの情報も管理されている。

2. Secure Sockets Layer

Netscape 社が提唱するセキュリティ機能の付加された HTTP プロトコル。Internet 上でプライバシーや

金銭などに関する情報を、安全にやり取りするために考案された。SSL プロトコルは 2 階層からなり、下位層はデータの配送、圧縮などを担当し、上位層では認証やデジタル署名、暗号化などのネゴシエーションを行なう (将来的には SMTP や NNTP もサポートされる予定)。通常の HTTP セッションでは、WWW サーバに接続後 HTML を GET コマンドで読み出し、その後セッションをクローズするという手順で通信が進んでいく。しかし SSL の場合は、最初に、相手の認証や使用する暗号、デジタル署名のアルゴリズムなどに関するネゴシエーションを行ない、次に相互に認証してから、最後に HTML データの読み出しを行なう。このように、単純なデータの受け渡しだけでなく、最初にネゴシエーションフェーズが入るので、そのための時間 (と CPU パワー) が余分に必要になる。そのため、一度確立したサーバ・クライアント間のセッション情報は、このネゴシエーションを簡略化して、再接続時のオーバーヘッドを下げるようになっている。

3. WEB 入力項目

実際の特発性間質性肺炎患者の臨床情報に関する WEB 入力項目を以下に示す。

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME >> データ選択 >> 症例・スクリーン選択 >> データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究	
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査	
スクリーン名	患者情報	
症例番号	1	ステータス 新規
スクリーンページ	0	

性別	男 [⌢] 女 [⌢]
年齢(歳)	
発病年月(年/西暦)	
発病年月(月)	
発症時の年齢	50歳以上 [⌢] 50歳未満 [⌢]
初診年月日(年/西暦)	
初診年月日(月)	
家族歴	あり [⌢] なし [⌢] 不明 [⌢]
・ありの場合、続柄	
喫煙歴	現喫煙者 [⌢] 元喫煙者 [⌢] 非喫煙者 [⌢]
・喫煙歴ありの場合(BI:本/日×年数)	
職歴・粉塵吸入歴	あり [⌢] なし [⌢] 不明 [⌢]
・ありの場合(職歴/年)	
既往歴	
初診時	労作時呼吸困難(DOE) [⌢] 咳嗽 [⌢] 異常陰影 [⌢] その他 [⌢]
・その他の症状	
発症形式	慢性発症(3ヶ月以上) [⌢] 亜急性発症(1~3ヶ月) [⌢] 急性発症(1ヶ月以内) [⌢]
合併症	なし [⌢] 肺癌 [⌢] COPD [⌢] 糖尿病 [⌢] その他 [⌢]
・その他の疾患	
医療機関名	
医師名	
登録年月日(年/西暦)	
登録年月日(月)	
登録年月日(日)	
同意取得年月日(年/西暦)	
同意取得年月日(月)	
同意取得年月日(日)	

HOME	データ選択	症例・スクリーン選択	データ入力	LOGOUT-終了
プロダクト	011:IPs に関する臨床研究			
プロトコル	001: 特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査			
スクリーン名	治療と経過1(新規)			
症例番号	1	ステータス	新規	
スクリーンページ	0			

<主要症状・理学所見 1> 捻髪音	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 2> 乾性咳嗽	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 3> 労作性呼吸困難	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 4> Hugh-Jones(度)	I 度	II 度	III 度 IV 度 V 度
<主要症状・理学所見 5> ばち指	あり	なし	不明
<血清学的検査 1> KL-6 の上昇	あり	なし	不明
・KL-6 値			
・上限値			
<血清学的検査 2> SP-D の上昇	あり	なし	不明
・SP-D 値			
・上限値			
<血清学的検査 3> SP-A の上昇	あり	なし	不明
・SP-A 値			
・上限値			
<血清学的検査 4> LDH の上昇	あり	なし	不明
・LDH 値			
・上限値			
<呼吸機能 1> %VC			
<呼吸機能 2> %Dlco			
<呼吸機能 3> 安静時 PaO2			
<呼吸機能 4> AaDO2			
<呼吸機能 5> 労作時低酸素血症(6 分間歩行時の SpO2:90%未満)	あり	なし	
重症度判定(年/西暦)			
重症度判定(月)			
・重症度	I 度	II 度	III 度 IV 度
<胸部 X 線画像所見 1> 両側びまん性陰影	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 2> 中下肺野優位	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 3> 外側優位	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 4> 肺野の縮小	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 1> 肺膜直下肺底部の陰影分布	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 2> 蜂巢肺	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 3> 牽引性気管支・細気管支拡張	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 4> すりガラス陰影	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 5> 浸潤影(コンソリデーション)	あり	なし	

page 3

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME | データ選択 | 症例・スクリーン選択 | データ入力 | LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究	
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査	
スクリーン名	治療と経過2(新規)	
症例番号	1	ステータス 新規
スクリーンページ	0	

気管支肺胞洗浄液(BAL)	あり [⌢]	なし [⌢]
施行時期(年/西暦)		
施行時期(月)		
総細胞数		
a.マクロファージ(%)		
b.リンパ球(%)		
c.好中球(%)		
d.好酸球(%)		
e.CD4/CD8(%)		
経気管支的肺生検(TBLB)	あり [⌢]	なし [⌢]
施行時期(年/西暦)		
施行時期(月)		
外科的肺生検	開胸肺生検 [⌢]	胸腔鏡下肺生検 [⌢]
施行時期(年/西暦)		
施行時期(月)		
外科的肺生検の病理診断	UIP [⌢]	NSIP [⌢]
	LIP [⌢]	その他 [⌢]
・その他の場合病理所見を記載		
<血液学的所見 1> リウマチ因子	陽性 [⌢]	陰性 [⌢]
<血液学的所見 2> RAPA		
<血液学的所見 3> 抗核抗体(倍)		
<血液学的所見 4> MPO-ANCA		
<血液学的所見 5> CK(IU/L)		
<血液学的所見 6> その他の自己抗体異常		
総合診断	IPF [⌢]	NSIP [⌢]
	LIP [⌢]	AIP [⌢]
		COP [⌢]
		DIP [⌢]
		RBLID [⌢]
治療歴	あり [⌢]	なし [⌢]
ステロイド治療歴	あり [⌢]	なし [⌢]
・パルス治療の有無	あり [⌢]	なし [⌢]
・ステロイド治療開始時の投与量(mg/日)		
・治療開始時期(年/西暦)		
・治療開始時期(月)		
・現在の投与量(mg/日)		
免疫抑制剤による治療(薬剤名)		
・投与量(mg/日)		

・治療開始時期(年/西暦)		▼
・治療開始時期(月)		▼
・現在の投与量(mg/日)		
その他の薬剤の処方の有無	あり [○]	なし [○]
・薬剤名		
在宅酸素療法(開始時)	あり [○]	なし [○]
・治療開始時期(西暦/年)		▼
・治療開始時期(月)		▼

page 4

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME データ選択 症例・スクリーン選択 データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPFsに関する臨床研究		
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査		
スクリーン名	治療と経過(更新)		
症例番号	1 ▼	ステータス	新規
スクリーンページ	0 ▼		

医師名	
更新年月日(年/西暦)	▼
更新年月日(月)	▼
更新年月日(日)	▼
総合診断の変更	あり [○] なし [○]
・変更後の診断名	IPF [○] NISP [○] AIP [○] COP [○] DIP [○] RBLID [○] LIP [○] その他 [○]
・その他の診断名	
<呼吸機能 1> %VC	
<呼吸機能 2> %Dlco	
<呼吸機能 3> 安静時 PaO2	
<呼吸機能 4> AaDO2	
<呼吸機能 5> 労作時低酸素血症(6分間歩行時の SpO2:90%未満)	あり [○] なし [○]
<胸部 HRCT 画像所見 1> 肺膜直下肺底部の陰影分布	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 2> 蜂巣肺	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 3> 牽引性気管支・細気管支拡張	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 4> すりガラス陰影	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 5> 浸潤影(コンソリデーション)	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<プレドニゾンによる治療>	開始 [○] 継続 [○] 中止 [○] 未治療 [○]
1.開始時 投与量(mg/日)	
・治療開始時期(年/西暦)	▼
・治療開始時期(月)	▼
・現在の投与量(mg/日)	
2.継続時 現在投与量(mg/日)	

・中止時期(年/西暦)			
・中止時期(月)			
・副作用			
<免疫抑制剤による治療>	開始 [Ⓒ]	継続 [Ⓒ]	中止 [Ⓒ] 未治療 [Ⓒ]
1.開始時 免疫抑制剤の種類			
・投与量(mg/日)			
・治療開始時期(年/西暦)			
・治療開始時期(月)			
2.継続時 現在の治療薬			
・投与量(mg/日)			
3.中止時 中止理由	改善 [Ⓒ]	効果なし [Ⓒ]	副作用 [Ⓒ]
・中止時期(年/西暦)			
・中止時期(月)			
・副作用			
<在宅酸素療法>	開始 [Ⓒ]	継続 [Ⓒ]	中止 [Ⓒ]
・治療開始・中止時期(年/西暦)			
・治療開始・中止時期(月)			

Page 5

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME | データ選択 | 症例・スクリーン選択 | データ入力 | LOGOUT-終了

プロダクト	011: IIPs に関する臨床研究		
プロトコル	001: 特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査		
スクリーン名	死亡報告書		
症例番号	1	ステータス	新規
スクリーンページ	0		

死亡年月日(年/西暦)			
死亡年月日(月)			
死亡年月日(日)			
自覚症状発現からの年月(年)			
自覚症状発現からの年月(月)			
死亡原因	原疾患の悪化 [Ⓒ]	急性増悪 [Ⓒ]	肺癌死 [Ⓒ] その他 [Ⓒ]
その他の場合			

【平成 16 年度】

閉塞性細気管支炎の全国調査研究 —— 2 次症例調査研究 ——

長谷川好規* 今泉 和良 下方 薫

2003 年 9 月から 2003 年 12 月の期間に全国 1,118 施設への一次アンケート調査を実施した結果、287 例の閉塞性細気管支炎症例が報告された。37% の症例は、病理診断に基づく確定診断例であったが、67% の症例は臨床診断であった。この結果に基づき、一次アンケートで症例ありと返事を得た 133 施設あてに、症例の個別調査を目的とした二次アンケート調査を 2004 年 9 月より実施した。その結果、現在までに 44 例の症例情報を得た。肺生検による組織診断が得られた症例が 23 例であり、残りの 21 例は、臨床診断によるものであった。病理診断例 23 例における男女比は、男性 15 例、女性 8 例であった。血液疾患治療に関連した造血細胞移植症例は 13 例であった。明らかな基礎疾患がないものが 2 例、皮膚疾患 2 例が含まれていた。全症例の中間生存期間は 575 日であり、移植群 (436 日) より非移植群 (1,460 日) の予後がよいことが明らかになった。1 次アンケート施設からの 2 次調査報告がまだ不十分であり、さらに症例を集積することにより、我が国における閉塞性細気管支炎の実態を明らかにできるものと考えている。

The nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans —— secondary case reviewing study ——

Yoshinori Hasegawa, Kazuyoshi Imaizumi, and Kaoru Shimokata

Department of Medicine, Division of Respiratory Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

We have conducted with searching bronchiolitis obliterans (BO) cases in Japan. Cases were surveyed from September 2003 through December 2003 at 1,118 hospitals that facilitate over 300 beds at each hospital. 287 patients were reported, in which 37% of patients were diagnosed pathologically. 67% of them were diagnosed clinically without pathological confirmation. Then, we started to collect detail information for 287 cases from September 2004 through December 2004. The detail information of 44 cases were reported. 23 cases were pathologically diagnosed by surgical lung biopsy, and 21 cases were clinically diagnosed as BOS. In 23 cases pathologically diagnosed BO, 15 cases were males and 8 were females. Median survival was 575 days, and that of patients without bone marrow transplant group (1,460 days) was better than that of bone marrow transplant group (436 days). We will continue the survey more intensively, and reveal the clinical features of BO in Japan.

はじめに

閉塞性細気管支炎 (BO) は、肺移植患者の長期予後を左右する重要な合併症として知られているが、造血幹細胞移植においても以前より長期生存移植患者の QOL を著しく悪化させる合併症として着目されている。今後日本において移植医療の増加が予測されるが、BO の診断と治療が重要な課題となる。また、移植患者ばかりでなく、各種自己免疫疾患に合併した BO 症例の報告もみられるが、我が国における BO の実態調査研究がないことから全国調査研究を実施した。2003 年 9 月より 2003 年 12 月の期間で 1 次調査が実施された。その結果に基づき 2004 年 9 月より 2 次症例調査が実施された。

対象と方法

全国の医療機関名簿より、施設ベッド数が 300 床以上の医療機関 1,118 施設を選択した。調査期間は、2003 年 9 月より 2003 年 12 月であった。各施設長宛に症例数を尋ねる一次アンケートを、主に呼吸器関連診療科と血液 (幹) 細胞移植、心肺移植関連診療科に対して依頼した。これまでに BO と診断された症例数をアンケート方式により質問した。一次アンケートにより BO 症例が報告された施設に対して、個別症例報告を計画した。2004 年 8 月 6 日に名古屋大学医学部倫理委員会にて「疫学研究—閉塞性細気管支炎の全国調査研究—」の承認を得て (承認番号: 182), 何らかの症例有りとの回答を得た 133 施設に 2 次アンケート調査を実施した。

結 果

A. 一次調査結果 (Figure 1)

1) 全国 1,118 施設中、505 診療科から回答を得た。このうち、133 診療科から総計 287 例の BO 症例の回答を得た。

2) 病理学的に BO と診断された症例については、総計 105 例であった。そのうち、31 例が通院中であった。残り 74 例のうち、死亡が 47 例、他院紹介 7 名、

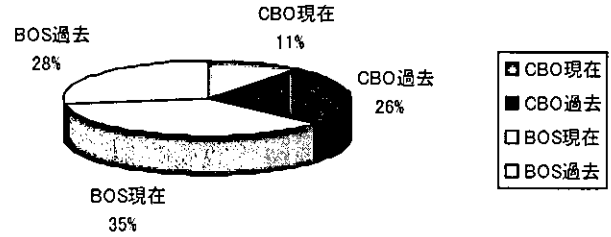


Figure 1 一次アンケート調査
注) CBO: 病理学的に BO と確定診断された症例
BOS: 臨床的に BO と診断された症例

不明が 20 名であった。

3) 臨床的に BO と診断されたが、病理学的証拠のない症例については、総計 182 例であった。そのうち、88 名が通院中であり、12 名が入院中であった。死亡が 51 名、他院紹介 9 名、不明 19 名 (記載なし 3 名) であった。

B. 二次調査結果

1) 一次アンケートにより症例ありと回答した 133 診療科に二次アンケートを送付した結果、病理学的に BO と診断された 105 例の 1 次アンケートに対して 23 例 (22%) の回答が得られた。

2) 臨床的に BO と診断されたが、病理学的証拠のない 182 例の 1 次アンケートに対して 21 例 (12%) の回答が得られた。

3) 一次アンケートにより症例ありと回答した総計 287 例の BO 症例に対して、総計 44 例 (15%) の回答であった。

- 4) 病理診断例 (23 例) について解析をした結果、
- (1) 性別では、男性 15 例、女性 8 例と男性に頻度が高かった。
 - (2) 年齢の中央値は 28 歳であり、9 歳から 60 歳にわたっていた。
 - (3) 基礎疾患として造血幹細胞移植を有する症例は 13 例であり、それ以外の症例が 10 例報告された。これらの 10 例に関する疾患の背景については、Table 1 に示すが、特発例が 2 例あり、また、皮膚疾患との関連が 2 例報告された。
 - (4) 肺機能検査について、Table 2, Figure 2-4 に示す。肺活量は比較的保たれているが、1 秒量の著しい低下と \dot{V}_{25} の低下が著しいことが示された。
 - (5) 画像的には、胸部レントゲン写真にて 4 例が

Table 1 非造血幹細胞移植の背景

慢性関節リウマチ	1例
成人 Still 病	1例
腎移植	1例
Paraneoplastic pemphigus	1例
塵肺	1例
アトピー性皮膚炎	1例
慢性過敏性肺炎	1例
気管支喘息	1例
基礎疾患なし	2例

Table 2 肺機能検査

VC	2.3 + 1.1 L (mean + SD)
%VC	62 + 22 % (mean + SD)
FEV _{1.0}	1.24 + 0.7 L (mean + SD)
%FEV _{1.0}	54 + 24 % (mean + SD)
V ₅₀	1.3 + 1.9 L/sec
V ₂₅	0.6 + 1.0 L/sec
PaO ₂	68 + 9 mmHg
PaCO ₂	44 + 9 mmHg

Figure 2 肺機能検査 (VC, %VC)

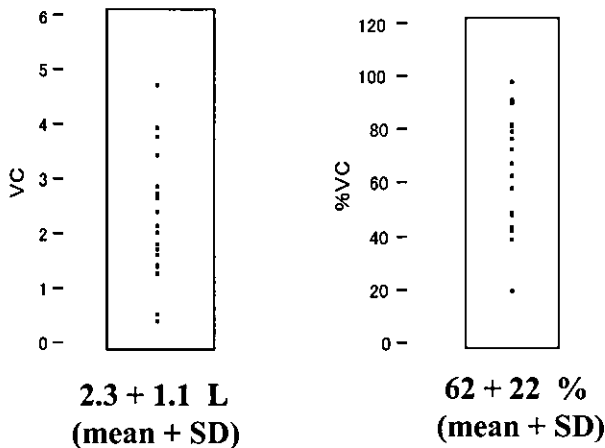


Figure 3 肺機能検査 (FEV_{1.0}, %FEV_{1.0})

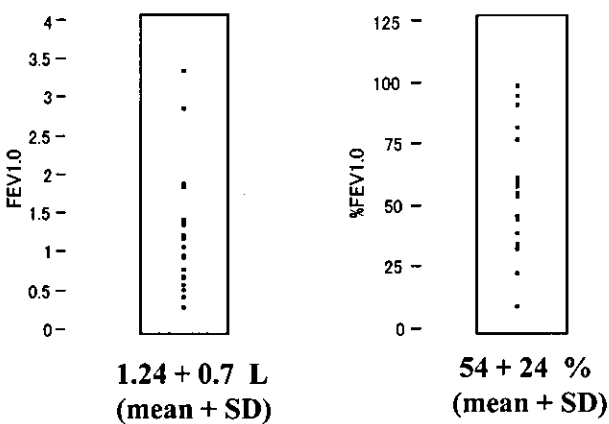
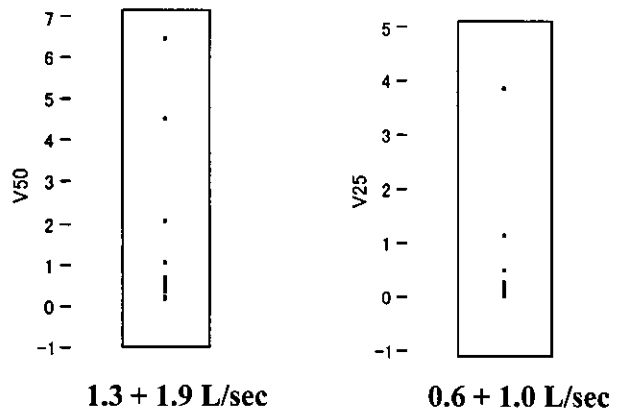


Figure 4 肺機能検査 (V₅₀, V₂₅)



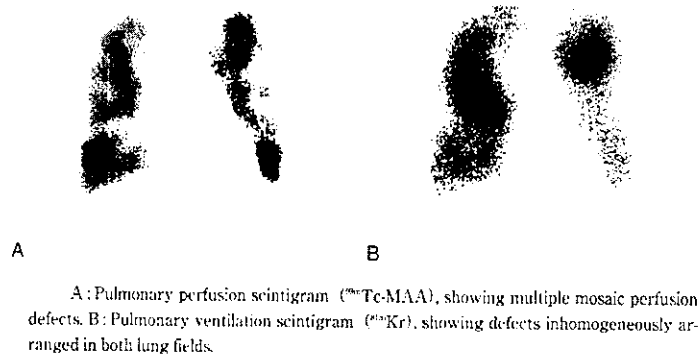
正常と報告され、過膨張の症例をあわせると 10 例 (43%) が胸部レントゲン写真による変化が乏しいことが示唆された。胸部 CT においても 4 例 (17%) が正常と報告されている。

- (6) 換気・血流シンチ検査において、血流シンチが実施された 11 例中 10 例に異常所見が認められた。また、同時に換気シンチが実施された 7 例中 6 例に換気/血流の異常ありと報告された (Figure 5; 登録された症例のなかの 1 例)。
- (7) 予後に関する検討では、23 例のうち 15 例が死亡、8 例が生存していた。全症例の中間生存期間は 575 日であり、移植群 436 日、非移植群 1,460 日と移植群の予後が不良であった (Figure 6-7)。
- (8) 移植群について、造血幹細胞移植後から BO 発症までの平均期間は 580 日であり、中央値 300 日 (34-3,650) であった。

考案・結論

前回の BO の全国調査により、300 例弱の症例が集積され、そのうち 37% の症例は病理診断に基づく確定診断例であったが、67% の症例は臨床診断であった。これらの一次調査に基づいて二次調査が実施され、44 例の詳細な臨床情報を得た。今回は、44 例の中で BO と病理診断された 23 例について解析を実施した。性別で比較すると、男性が女性の 2 倍という結果であったが、これまでに BO に関する性差に関するレポートはなく、さらなる症例集積による解析が必要である。

Figure 5 換気・血流シンチグラム



菊池, 小山 et al. 日本呼吸器学会雑誌 Vol 42, No. 11 Nov. /2004

Figure 6 CBO 診断後の生存曲線 (23例)

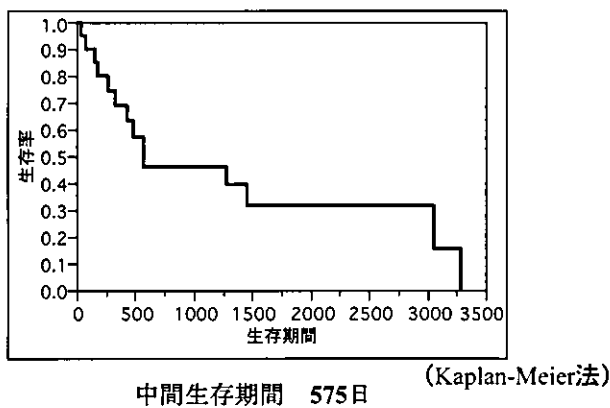
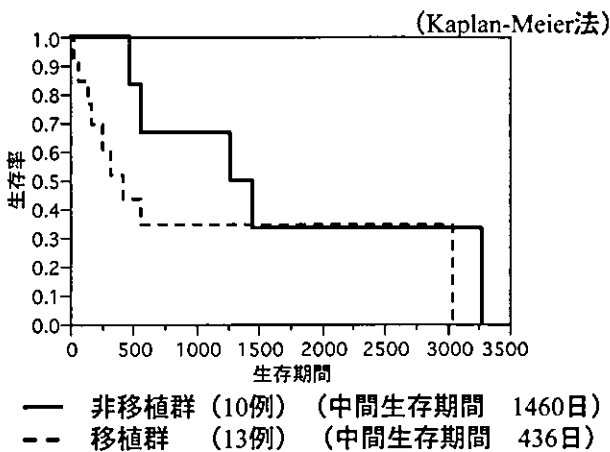


Figure 7 CBO 診断後の生存曲線 (層別化)



年齢の中間値は28歳であるが、移植群の平均が27歳、非移植群の平均が34歳と非移植群に高い。移植群については、基礎疾患となる疾患の特徴から平均年齢は若いことは理解できるが、非移植群についても比較的発症年齢が若いと思われる。しかし、高齢者におい

て慢性に経過する場合には COPD との鑑別が困難であり、診断がされていないことも推測されるため、本疾患の特徴であるかどうかは今後の検討が必要である。

今回の調査において、移植症例以外の BO が 10 例報告された。そのうち 2 例が明らかな基礎疾患を有さない特発性症例であった。特発性閉塞性細気管支炎はほとんど報告例がなく、この点からも興味を持たれるところである。しかし、多くの症例はアレルギー疾患や自己免疫疾患を背景に有していたことから、BO の発症メカニズムに免疫学的機序が関与することは、非移植群でも同様に予測される。

BO は進行性の呼吸困難を主症状とし、肺機能検査では閉塞性障害を示し 1 秒量の低下と末梢気道障害を示すが、病初期には胸部 X 線写真や CT において所見が乏しいとされる。今回の集積症例に関する肺機能・レントゲンの検討からも、これらの報告を裏付けるものであった。また、血流シンチが実施された 11 例中 10 例に異常所見が認められ、同時に換気シンチが実施された 7 例中 6 例に換気/血流の異常あることから、補助診断としての役割が示唆された。病変が patchy に存在するため、CT においても病変の広がりを視覚的にとらえることが困難であることを考えると、換気血流シンチは有力な手段となりうる可能性がある。また、胸腔鏡下肺生検における生検部位の決定に参考となることが推測された。

これまでに移植群、非移植群を問わず我が国における BO の予後に関する検討は報告がない。今回、23 例の確定診断例についてその予後の検討を行うことができた。造血幹細胞移植後から BO 発症までの平均期

間は580日であり、中央値300日であった。これまでの欧米の報告では、造血幹細胞移植後からBOと診断されるまでの中央値は8ヶ月と報告されていることから、我が国においてもほぼ同様の結果であることが示された。また、生存期間においては、非移植群が移植群に比較して明らかに長く、中間生存期間は4年と慢性の経過をたどることが示された。移植群により特徴的であるが、早い時期に急速に進行する症例とゆっくり慢性経過をとる症例があることが生存曲線から知ることができる。移植医療の増加に伴い、国外におけるBOに関する病態研究は進められてきているが、国内ではまだ集約的な研究は報告されていない。一方、移植以外の背景でのBOに関するまとまった報告やその予後に関する報告は、国外にも報告がない。この点からも、本研究班の成果は極めて重要な意味を持つものとする。

今回のBOに関する全国調査研究により、移植に関連するBO以外の症例が少なからず存在すること、その中間生存期間は移植群より長く4年であることが示された。今回の二次調査では、一次アンケートから期待された症例数の15%のみの回答であり、必ずしも満足のできる症例集積ができたわけではない。一次アンケートによると、まだ80例近くの確定診断例が存在すると考えられるため、症例収集を続ける必要がある。

まとめ

23例の閉塞性細気管支炎確定診断症例について解析し、我が国における閉塞性細気管支炎の臨床病態を明らかにした。また、移植群と非移植群の予後の違いについても明らかとなった。今後、症例検討などを通じて、詳細なデータの蓄積、病理組織の集積が望まれ

る。また、1次アンケートで返事を得た施設からの2次調査報告率が低く、密な連絡によりさらに症例を集積する必要がある。

参考文献

- 1) Palmas A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100: 680-687, 1998.
- 2) Hasegawa Y, et al. Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans: a series of three cases. *Respiration* 69: 550-555, 2002.
- 3) Cooper JD, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant* 12: 713-716, 1993.
- 4) Estenne M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 21: 297-310, 2002.
- 5) Hasegawa Y, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. *Eur Respir J* 13: 934-937, 1999.
- 6) 長谷川好規. 造血幹細胞移植後の呼吸器合併症. In: 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博・編, 呼吸器疾患最新の治療 2004-2006. 東京: 南江堂; 2004. p. 332.
- 7) 長谷川好規. 閉塞性細気管支炎の現状と課題. *日本胸部臨床*. 63: 930-935, 2004.
- 8) 菊池美里, et al. Constrictive Bronchiolitis の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 42: 951-955, 2004.

【平成 16 年度】

画像を中心とした間質性肺炎の疫学調査に関する研究

上甲 剛*

4 半世紀前、新潟県における検診写真を基に算出した特発性間質性肺炎 (特発性肺線維症) の罹患率は人口十万人に 3~5 名で、一方米国においては胸部 X 線写真による疫学調査で対人口十万人に 30~40 名と、日本の約 10 倍の数が報告されている。近年肺癌の CT 検診が、マルチスライス CT を用いて行われるようになり、背景の肺野の微細な病変の検出も可能となっている。そこで、2003 年 4 月より 2004 年 3 月に小諸厚生病院にて CT 検診を施行された 1,112 例 (男性 772 例, 女性 340 例) に対して間質性肺炎の合併の有無を検討し、男女比, 人口比率, 喫煙歴を統計学的に match させ対 10 万人あたりの有病率を検出した。両側肺底に対称に間質性変化を認めるものは 74 例 (6.7%) に見られそのうち, NSIP 疑い例は 6 例, UIP 疑い例は 8 例, DIP 疑い例は 2 例, 分類不能例は 56 例であった。調整有病率は, 10 万人あたり UIP は男性 370 人女性 201 人, 両側肺底に対称に間質性変化を認めるもの男性 2,131 人女性 2,851 人であった。

Cohort study CT for idiopathic interstitial pneumonias by using lung cancer screening

Takeshi Johkoh, M.D., Ph.D.

By using multidetector-row CT (MDCT), whole lung thin-section CT with less than 2-mm slice thickness is obtained within one breath-hold. Even if low dose scan is used, faint abnormalities can be depicted due to compensation by multiple detectors. The objective of this study is two-fold: The first one is to survey the frequency of both idiopathic interstitial pneumonias and the second one is to detect early findings of idiopathic interstitial pneumonia. The frequency of idiopathic interstitial pneumonias were 2,597 per 100,000 people.

目 的

近年、高齢化に伴い肺の慢性炎症病態である肺線維症は増加傾向にある。しかしながら、日本での特発性間質性肺炎の罹患率は約40年前、新潟県で検診写真を用いた調査より人口10万人あたり3~5人¹⁾、米国では約10年前 New Mexico 州の町での胸部単純 X 線写真を用いた調査で高齢者ほど高度な罹患率となり、平均しても10万人あたり30~40人とされている。これらは検診の間接写真や胸部単純 X 線写真といった検出力の低いものを基に算出された数字であり、その後適切な調査施行がないまま現在も使用されているという状況のためである。一方原因不明の間質性肺炎の診断に関しては2002年国際的の多分野合意²⁾が示され、CT 画像所見が診断上重要と位置づけられ、ことに高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) が重視されるようになった。

また、現在大多数の施設で検診に用いられているシングルスライス CT では描出不可能な微細病変を、1回息止め下で全肺を2.5 mm 以下でスキャンするマルチスライス CT ならば低線量での検査で検出できる。したがって、マルチスライス CT を用いたデータを用いることにより微細病変を含めた正確な有病率が推定できると考えられる。本研究により、特発性間質性肺炎の有病率を同定し、ひいては公的医療費の規模を想定でき、さらに特発性間質性肺炎に対する治療薬の市場規模が推定できると期待される。

対象・方法

1-1. 対象症例、撮影条件

平成15年4月から平成16年3月までに小諸厚生総合病院(長野県小諸市)にてマルチスライス CT を用いた肺癌検診を受診した1,112症例(男性772症例、女性340症例、年齢24~83歳、平均年齢56.9歳)とした。内訳の詳細を Fig. 1, Fig. 2 に示す。撮影条件は、2.5 mm 厚、2.5 mm 間隔、pitch 8、8 mA/s、120 kV、standard algorithm、W.L-700、W.W. 1200 である。

1-2. CT 画像の読影

胸部放射線診断医2名が独立して、推定される病理

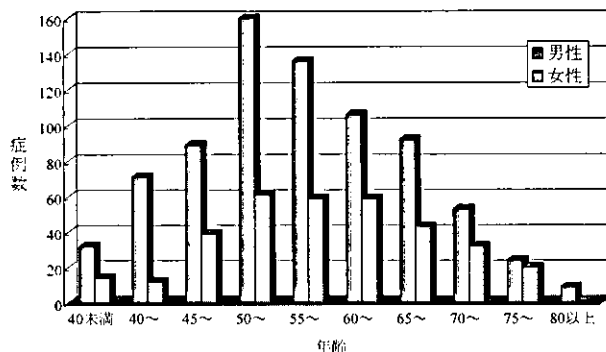


Fig. 1 対象集団の年齢分布

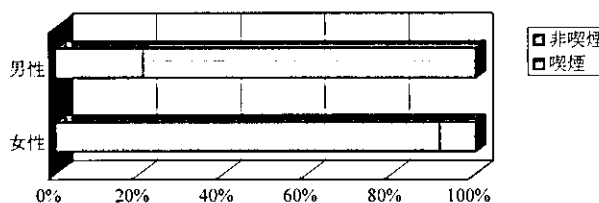


Fig. 2 対象集団の喫煙状況

診断 (UIP, NSIP, etc), すりガラス状影, 均等影, 線状・索状影, 網状影, 蜂巣肺, 牽引性気管支拡張の有無, 間質性肺病変の広がりなどを評価項目としモニター上で読影を行った。

1-3. バイアス除去

対象集団の分布は様々な要因によってランダムサンプリングによるものから離れており、その対象集団での調査結果をそのまま一般化することはできない。そこで、適切な標準集団を定め標準集団での数値に直す必要がある。そのとき用いる手法として直接法⁴⁾がある。

1-3-1. 直接法

最初に標準となる分布を定める。その標準分布を基に調整された有病率、調整有病率は次式で表される。通常、有病率は1,000人や10万人あたりに換算して示される。

$$\text{調整有病率} = \frac{\sum (\text{標準階級別人口} \times \text{対象階級別有病率})}{\text{標準総人口}} \times 10 \text{万}$$

1-3-2. 直接法の研究応用

肺疾患の発病、診断に大きく影響する因子として年齢、性別、喫煙歴、職業歴、結核有病歴の5つがある。年齢、性別は肺に限らず多くの疾患で発生頻度に影響し、喫煙歴も肺疾患に影響する因子として一般的に知られている。また、鉱山での作業など粉塵を多く吸入

する可能性のある職業は間質性肺炎になるリスクが高い。結核有病率については、結核にかかった場合、肺繊維化がおき間質性肺炎の画像所見との区別が困難になるため正確な診断ができない可能性がある。本研究では、対象集団の職業歴が一般と差がなく粉塵の吸入歴も著しく高くないこと、調査地域、長野県の結核有病率が日本一低いという事から、この2つの因子の調整は行わず、年齢、性別、喫煙歴の3因子のみの調整を行った。

年齢・性別の標準分布を昭和60年モデル人口とした。喫煙率の標準分布は、調査期間である平成15年度の喫煙率が出ていないため平成14年度の喫煙率とした³⁾。

年齢の調整は、40歳から79歳を5歳ごとの階級に分け対象階級別有病率を出し調整した。性別は男女別に40歳から79歳を5歳ごとの階級に分け標準分布と調整し、その結果を合わせた。喫煙歴は40歳から79歳を10歳ごとの階級に分けそれぞれ喫煙群、非喫煙群を調整し結果を合わせた。

1-4. 各因子の重み付け

疾患に各因子が影響しているか、影響しているならばどれだけ影響しているのかを計算し重み付けするために、ロジスティック回帰分析⁴⁾⁵⁾を行った。

1-4-1. ロジスティック回帰分析⁶⁾

興味のある応答が連続値でなく二値の場合がある。二値のみを可能とする変数の例としては、疾患の状態(疾患の有無)や術後の生存(患者の生死)がある。一般に値1は成功あるいは最も興味のある結果を表し、0は失敗を表す。二値確率変数 Y の平均は p で表され、値1をとる回数の割合である。すなわち、

$$p = P(Y=1) \\ = P(\text{“成功”})$$

である。説明変数の種々の値に対する二値の応答確率 p の推定を可能にするためにロジスティック回帰分析がある。

$$p = \frac{e^{\alpha + \beta x}}{1 + e^{\alpha + \beta x}}$$

右辺はロジスティック関数と呼ばれ、負の値や1より大きな値をとらない。したがって、 p の推定値を要求される範囲に限定することができる。成功が上式の確率 p で起こるとき、そのオッズは

$$\frac{p}{1-p} = e^{\alpha + \beta x}$$

となる。この式の両辺の自然対数をとると、

$$\ln\left[\frac{p}{1-p}\right] = \alpha + \beta x$$

となる。この形のモデルを当てはめる手法がロジスティック回帰である。

1-4-2. ロジスティック回帰分析の研究応用

本研究では、疾患に対する年齢、性別、喫煙歴の影響の大きさを求めるためにロジスティック回帰分析を使用した。従属変数は疾患の有無(無し:0, 有り:1)、独立変数を年齢、性別(女性:0, 男性:1)、喫煙歴(非喫煙:0, 喫煙:1)とし、解析ソフト SPSS 12.0J for Windows (SPSS 株式会社)にて解析を行った⁷⁾。

結 果

1-1. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析で求めた各因子のオッズ比と有意確率を Table 1～5 に示す。

1-2. 有病率

求めたオッズ比で重み付けし、各疾患の10万人当りの有病率を算出した。その結果を Table 6 に示す。また、本研究では、有意確率が大きく疾患に影響しない

Table 1 特発性間質性肺炎の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

間質性肺炎	オッズ比	有意確率
年齢	1.102	0.000
性別	1.169	0.661
喫煙	0.948	0.878

Table 2 UIPの年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

UIP	オッズ比	有意確率
年齢	1.227	0.000
性別	0.640	0.693
喫煙	1.391	0.744

Table 3 NSIPの年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

NSIP	オッズ比	有意確率
年齢	1.030	0.501
性別	0.850	0.885
喫煙	0.735	0.771

Table 4 unclassified の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

unclassified	オッズ比	有意確率
年齢	1.090	0.000
性別	1.184	0.669
喫煙	0.929	0.849

Table 5 RB-ILD の年齢・性別・喫煙のオッズ比と有意確率

RB-ILD	オッズ比	有意確率
年齢	0.982	0.327
性別	0.000	0.994
喫煙	10.753	0.020

Table 6 10万人当りの有病率

	男女 (人)	男性 (人)	女性 (人)
特発性間質性肺炎	2,597	2,131	2,851
UIP	286	370	201
NSIP	194	164	185
unclassified	2,011	1,608	2,267
RB-ILD	820	1,386	0

という結果が出た因子も含め有病率を推定した。それは、サンプルサイズやバイアスの影響により有意でないという結果が出た可能性があり、臨床的見地から影響があると言われている因子を統計処理の結果のみで除外するのは相応しくないと判断したからである。

考 察

本研究での有病率は現在用いられているデータと比較し、かなり大きな値になった。これは肺の慢性炎症の増加と MDCT の検出能の良さ、検出力の大幅な向上によるものと考えられる。また、対象集団には任意で集まった人間ドック受診者なのだが、健康に不安がある、健康に関心があるといった心理的なバイアスがかかっている。しかし、検診データを利用した調査ではこのようなバイアスを除去することは難しく良好なサンプリングであると考えて良いと思われる。10万人当たり 3~5人という過去のデータによると本研究 1,112例では有病者は0人でもおかしくないが、疑いを含めると 112症例とサンプリングの偏りでは説明しきれないほど有病者がいる事からも裏づけられるのではないだろうか。問題点としてサンプルの少なさが挙げられる。過去の調査では住民検診の間接写真

で行っているためサンプルサイズは大きいのだが、本研究では CT を媒体にしているためそのような大規模な調査を行うことは現実的には困難である。また、人間ドックを調査対象としている故の分布かもしれないが、女性や 40 歳未満、80 歳以上の数が特に少なかった。しかし過去の調査でも中高年齢層が中心であったので低年齢層のデータを収集することは難しいと考えられる。サンプル数が少ないため、UIP、NSIP 個々に症例数が非常に少なくなってしまい、直接法で調整したときの誤差が大きくなってしまった。さらに、UIP の有病率の推定が困難な理由として、両側対称性肺底優位の非特異的な間質性肺炎像が多く、画像より病名の推定が困難なものが多いということが挙げられる。RB-ILD は女性 340 症例中有病者 0 人で、これには疑問が感じられる。RB-ILD は喫煙の影響が強いので女性の喫煙率の低さによる結果と考えることができる。また、unclassified はあくまでも間質性肺炎疑いで、間質性肺炎ではないかもしれないので有病率が大きく算出されている可能性がある。これは経年的 follow を行い正確な診断をつけ、より信頼性の高い有病率を求める必要がある。しかしながら、これらのことは UIP などの原因不明の間質性肺炎の早期像が同定できる可能性を意味している。今後の成果が多いに期待されるところである。

引用文献

- 1) 村尾 誠, 三上理一郎, 滝島 任. 全国実態調査集計資料昭和 51 年研究報告書, 250-261. 1977.
- 2) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165. 277-304. 2002.
- 3) 厚生労働省. 平成 14 年国民栄養調査, 第 4 部, 2002.
- 4) Goran P, Gustav A, Olav A. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. New England Journal of Medicine. 20. 159-164. 1994.
- 5) Truett J. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J. Chron. Dis. 20. 511-524. 1967.
- 6) Marcello P, Kimberlee G. ハーバード大学講義テキスト生物統計学入門. 55-66, 353-361. 丸善株式会社. 東京都. 2003.
- 7) 石村貞夫. SPSS による多変量データ解析の手順. 24-39. 東京図書株式会社. 2001.

特発性間質性肺炎

特発性肺線維症の早期診断の可能性に関する研究

木村雄一郎¹ 海老名雅仁¹ 田澤 立之¹ 秋山 健一¹
清水川 稔¹ 小野 修一² 貫和 敏博^{1*}

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で慢性かつ進行性で高度の線維化を来す予後の疾患である。拘束性肺機能障害を来さない段階では IPF との診断ができない現行の診断基準では、やがて肺機能障害を来し症状を来して IPF と診断される、無症状段階の IPF を見いだすことは困難である。IPF においては、その HRCT 上での蜂巢肺病変の存在は極めて大事であることから、HRCT で蜂巢肺病変の存在が明らかになった患者群から、原因が特定されず (特発性)、呼吸器症状を呈していない (無症状) 患者群 11 人を選出し、その肺機能上および血清生化学的な特徴を、IPF12 人と比較検討した。その結果、HRCT における蜂巢肺病変の拡がりは無症状群では有症状群よりも有意に限局していた。また、無症状群では SP-D のみ有意に上昇し、有症状群では SP-D と KL-6 が上昇していた。これらの結果は、特発性肺線維症の早期診断のスクリーニングとして血清 SP-D が有用である可能性が示唆された。

High serum level of SP-D as a marker for early detection of idiopathic pulmonary fibrosis

Yuichiro Kimura¹, Masahito Ebina¹, Ryushi Tazawa¹, Kenichi Akiyama¹
Minoru Shimizukawa¹, Syuichi Ono², Toshihiro Nukiwa¹

¹ Department of Respiratory Oncology & Molecular Medicine, Tohoku University

² Department of Radiology, Tohoku University

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic interstitial pneumonia limited to the lung with poor prognosis after diagnosis. Therefore, early diagnosis of IPF is required for possible control of this intractable disease. In this study, we examined 11 patients with asymptomatic IPF who has honeycomb lesions on HRCT, which is inevitable findings as the diagnosis of IPF, normal pulmonary function, and no apparent diseases, such as collagen diseases or hypersensitivity pneumonia causable of honeycomb-lesions. Serological tests (SP-D, KL-6 and LDH), pulmonary function tests (%VC, %DLco), and the distribution degrees of honeycomb-lesions on HRCT of these 11 patients were compared with those of symptomatic outpatients with IPF. We found the serum levels of SP-D levels of both asymptomatic and symptomatic patients were elevated, while serum KL-6 levels were elevated only of symptomatic, but not of asymptomatic patient group. In addition, the distribution degrees of honeycomb lesions on HRCT of asymptomatic patient group were significantly lower than those of symptomatic patient group. These results suggested elevated serum level of SP-D is a good screening marker for the early clinical stages of the patients with IPF.