

- nary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 2) 吉澤靖之. IIPsの診断と治療. 鑑別すべき疾患. *日呼吸会誌* 2004; 42: 43-48.
 - 3) Monso E, Tura JM, Marsal M, et al. Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Environ Health* 1990; 45: 185-188.
 - 4) 本間行彦, 井上幹朗, 小笠原英紀, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 症例における肺内無機粉塵の測定. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和60年度研究報告書 1986; 203-207.
 - 5) 井上幹朗. 特発性間質性肺炎における肺内無機塵埃の定量, 定性. *北海道医学雑誌* 1986; 61: 745-754.
 - 6) 田村昌士, 久保田公宜, 小川純一, 他. 粒子励起 X線分析法による特発性間質性肺炎の肺内微量元素の定量 — 吸入無機粉塵が成因に及ぼす影響について —. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成4年度研究報告書 1993; 205-208.
 - 7) 橋本尚子, 田島 洋, 溝口 勲, 岩井和郎. 特発性間質性肺線維症症例の肺門縦隔リンパ節に含まれる元素含有量の分析. *日胸疾会誌* 1992; 30: 2061-2068.
 - 8) American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
 - 9) Wang BS, et al. Application of polarized microscopy and analytic electron microscopy in pneumoconiotic pathologic examination. *Chin J Tubercul Respir Dis* 1989; 12: 103-104.
 - 10) McDonald JW, Roggli VL. Detection of silica particles in lung tissue by polarizing light microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 242-246.
 - 11) 大島 晋 他. 分析電顕の応用 — じん肺, 金属等の沈着 —. 病理組織診断における電子顕微鏡の有用性, 文光堂, 東京 1992; 148-175.
 - 12) Vallyathan V, Hahn LH. Cigarette smoking and inorganic dust in human lungs. *Arch Environ Health* 1985; 40: 69-73.
 - 13) 渡部誠一郎, 坂谷光則. アルミニウム肺. *最新医学* 1992; 47(8): 1337-1341.
 - 14) Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 4): 685-696.
 - 15) Lindenschmidt RC, Driscoll KE, Perkins MA, et al. The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 268-281.
 - 16) Abramson MJ, Wlodarczyk JH, Saunders NA, et al. Does aluminum smelting cause lung disease? *Am Rev Res Dis* 1989; 139: 1042-1057.
 - 17) Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, et al. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *Am Rev Res Dis* 1990; 142: 1179-1184.
 - 18) Monso E, Tura JM, Pujadas J, et al. Lung dust content in idiopathic pulmonary fibrosis: a study with scanning electron microscopy and energy dispersive x ray analysis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 327-331.
 - 19) Yamasaki S, Takeda A, Nanzyo M, et al. Background levels of trace and ultra-trace elements in soils of Japan. *Proceeding of extended abstracts of 5th International Conference on the Biogeochemistry of trace elements* 1999; 622-623.
 - 20) 加藤邦彦, 小原 洋, 中井 信, 他. 日本の沖積土壌における元素組成. *土肥誌* 2000; 71(2): 143-153.

慢性過敏性肺炎 9 例の剖検例の病理学的特徴

明石 巧¹ 江石 義信^{**1} 滝澤登一郎¹ 小池 盛雄¹
武村 民子^{*2} 吉澤 靖之^{**3}

原因物質の吸入によって発症するアレルギー性肺疾患である過敏性肺炎は急性型と慢性型に分類される。慢性過敏性肺炎 (CHP) は抗原暴露に伴う急性症状を欠き、臨床的に特発性間質性肺炎 (IPF/UIP) と鑑別困難なことが多い。今回我々は臨床的に CHP とされた剖検肺 9 例の病理形態学的所見を IPF/UIP と比較検討した。症例は鳥飼病 7 例、夏型 2 例。平均年齢 70 歳。男/女=6/3。喫煙者 6/9 例。平均経過 6.6 年。5 例は急性増悪をきたして死亡。病理所見では肺葉の収縮、蜂巢肺の分布は 8 例で下葉優位であり、蜂巢肺には線維芽細胞巣、やや目立つリンパ球浸潤、拡張気腔内面を覆う膜様器質化がしばしば認められた。特徴的な所見は小葉中心部の細気管支及び隣接肺胞の癒痕化であり、一部は胸膜下・小葉辺縁の腔内線維化巣と連続していた。類上皮細胞肉芽腫はみられず、コレスレロール肉芽腫が 6 例に認められた。急性増悪例の病理像は DAD であった。なお、生検材料では小葉辺縁性ならびに小葉中心性線維化とともに肺胞壁の単核細胞浸潤が IPF/UIP よりも広範囲に及ぶ傾向があった。潜在性に進行する CHP では細気管支・その周囲肺胞の癒痕化が形態学的に IPF/UIP との鑑別に重要な病変と考えられた。

Autopsy findings of 9 cases of chronic hypersensitivity pneumonia

Takumi Akashi¹, Yoshinobu Eishi¹, Touichirou Takizawa¹, Morio Koike¹,
Tamiko Takemura², and Yasuyuki Yoshizawa³

¹Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University

²Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

³Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

9 autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonia (CHP) were presented and the morphological findings of CHP were compared with those of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP). 9 autopsy cases of CHP includes summer type HP (2 cases) and bird fanciers' lung (7 cases). In 8 of the 9 cases, shrinkage and distribution of honeycomb lesion was dominant in the lower lobes. In the honeycomb areas, in addition to the fibroblastic foci and aggregated lymphocytic infiltration, membranous hyalinization covering the luminal surface of dilated alveoli and bronchioles was often observed. The most characteristic finding of CHP was the centrilobular scarring involving the respiratory bronchioles and neighboring alveoli. Such scarrings often conjugated with perilobular or subpleural fibrosis. Epithelioid cell granuloma could not be detected in any cases, however, cholesterol granuloma was often found in 5 cases. 5 cases were complicated by diffuse alveolar damage. Characteristic scarring involving the respiratory bronchioles and neighboring alveoli was the significant finding which could discern the insidiously progressing CHP from IPF/UIP.

緒 言

過敏性肺炎は有機粉塵や化学物質など原因物質の吸入によって細気管支や肺胞に炎症が発生するアレルギー性肺疾患であり、臨床症状から急性型と慢性型に分類される^{1,2)}。急性型は大量の抗原吸入によって突然に発症し、農夫肺や夏型が代表的なものである。一方、慢性型(慢性過敏性肺炎(CHP))は少量の抗原の持続的な暴露が原因となり、夏型過敏性肺炎、鳥飼病が代表的なものである。慢性型は抗原暴露に伴う急性症状を示す再発症状軽減型と急性症状を欠いた潜在型に分類される³⁾。後者は詳細な生活・環境歴の聴取や免疫学的検査を行わない限りは特発性間質性肺炎(IPF/UIP)との鑑別が困難なことが多い。

病理組織学的には急性過敏性肺炎の特徴(小葉中心主体の胞隔炎、肉芽腫形成、腔内器質化)はよく知られているが^{4,5)}、慢性型の病理学的特徴については生検^{6,7)}や、農夫肺の慢性期剖検所見⁸⁾に関して限られた報告が認められるのみである。今回、我々は臨床的に CHP と診断された剖検肺 9 例の病理形態学的所見を

報告し IPF/UIP と比較検討を行った。

対象と方法

対象として 1999 年から 2004 年 1 月までに東京医科歯科大学付属病院で剖検された CHP 9 例(5 例は生前の胸腔鏡下外科的肺生検を含む)、IPF/UIP 3 例を病理形態学的に検索した(表 1)。CHP の診断基準は 1. 環境あるいは抗原吸入誘発試験が陽性、2. 当該抗原に対する抗体あるいはリンパ球増殖試験が陽性、3. 拘束性肺機能障害が 1 年以上にわたって進行性、4. CHP と関連した症状が 6 ヶ月以上続く、5. HRCT で線維化所見と honeycomb が観察される、6. 組織学的に線維化が観察される(肉芽腫の有無は問わない)。以上 6 項目のうち、1 か 2, 3 か 4, 5 か 6 の 3 項目以上を満たせば CHP と診断した(表 2)⁹⁾。さらに抗原暴露に伴う急性症状を伴うものを急性型、欠くものを潜在型とした。

肉眼的・組織学的検索；各肺葉の長軸長、蜂巢肺の蜂巢径(50 個の平均)を計測した。リンパ濾胞の弱拡

表 1 CHP 9 例, UIP/IPF 3 例の臨床所見

症例	性	年齢	喫煙歴	全経過(年)	急性増悪	その他の病理所見	
CHP	1	男	78	20x53	6	+	
	2	女	72	-	7	-	膀胱癌
	3	男	55	20x10	8	+	
	4	女	69	-	5	-	肺梗塞
	5	男	76	-	9	+	
	6	男	72	20x42	6	-	
	7	男	59	20x27	9	+	
	8	男	67	15x42	9	+	肝臓、B型肝硬変
	9	女	81	30x42	0.3	-	
UIP/IPF	1	女	79	-	10	+	
	2	男	76	20x47	2	-	
	3	男	75	-	6	-	

表 2

症例	診断	病型	抗原暴露歴	抗体	末梢リンパ球刺激試験	吸入誘発試験
1	夏型	再燃型	木造家屋(22年)	陽性(トリコスポロン)	(-)鳩0.9	未施行
2	夏型	再燃型	木造家屋(23年)羽毛 封製	陽性(トリコスポロン)	未施行	未施行
3	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(インコ1羽x8年)	弱陽性(鳩排泄物)	(+)鳩3.5	3項目陽性(PDE)
4	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(鳥骨鶏300羽x15年)	陰性	詳細不明	未施行
5	鳥飼病	潜在型	鳥飛来(職場庭x30年)	陰性	(+)鳩2.1、羽毛1.8	3項目陽性(PDE)
6	鳥飼病	潜在型	鳥飛来(自宅庭) 羽毛布団(数年)	不明	不明	未施行
7	鳥飼病	潜在型	鳥飛来 羽毛布団(5年) 封製(職場)	陰性	(+)鳩2.2	2項目疑陽性
8	鳥飼病	潜在型	鳥飛来 インコ(2羽x1年)	陰性(PDE, インコ血清)	(+)鳩2.7, 羽毛6.3	2項目疑陽性(PDE)
9	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(インコ)	陰性	(+)鳩2.5	未施行

1 東京医科歯科大学医学部病理
 2 日赤医療センター病理
 3 東京医科歯科大学医学部呼吸器科
 * びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者
 ** びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

表 3 CHIP 剖検肺 9 例の組織所見のまとめ

症例		蜂巢肺内の 膜様硝子化	リンパ濾胞 (個/x4倍1視野)	コレステリン 肉芽腫	DAD	感染の合併
CHIP	1	+	0-4 + びまん浸潤	-	滲出/器質化期	
	2	+	0-5	++	-	
	3	+	0-2	+	器質化期	アスペルギルス
	3 (VATS)	-	0-1	-	-	
	4	+	0-4	+	-	
	4 (VATS)	+	0-2 + びまん浸潤	-	-	
	5	+	0-4	-	滲出期	Corynebacterium/表皮ブ菌
	5 (VATS)	-	0-2	-	-	
	6	+	0-1	+	-	アスペルギルス
6 (VATS)	-	0-1	+	-		
7	+	0-3	-	器質化期		
7 (VATS)	-	0-7	-	-		
8	+	0-4	+	滲出/器質化期		
9	+	0-4	+	-	肺結核	
IPF	1	-	0-1	+	-	
	2	-	0-1	+	-	
	3	-	0-2	++	-	



図 1 CHIP 剖検肺の肉眼像 a) 上葉優位の線維化・収縮 (症例 CHP4) 右肺上葉の線維化・収縮が著明。左肺上葉肺尖部胸膜下にも蜂巢肺の形成が認められる。b) 下葉優位の線維化 (症例 CHP5) 小型の蜂巢肺が下葉主体に形成されている。



図 2 CHIP (CHIP 症例 2) に認められた膜様硝子化 a) 蜂巢肺の内腔面に好酸性・無構造な膜様硝子化を認める (EVG) 染色 b) 拡大 (HE 染色) 内腔面の上皮は剥離している。

大 1 視野の平均数, 類上皮細胞肉芽腫の有無, コレステリン肉芽腫の有無, 蜂巢肺内腔面の膜状硝子化の有無を組織学的に検索した。

線維化巣の小葉内分布の検索; 肺胞構造の比較的保たれた部位の標本を用いて 1~3 mm 大の巣状の線

維化・癆痕巣の小葉内局在を中心性, 辺縁性, 架橋性に分類し, それらの割合を定量した。解剖例では各症例ごとに 10~20 個の線維化巣について検索した。小葉内分布の判定基準としては, 中心性: 癆痕内に細気管支あるいは肺動脈を含む, あるいは接するもの, 辺

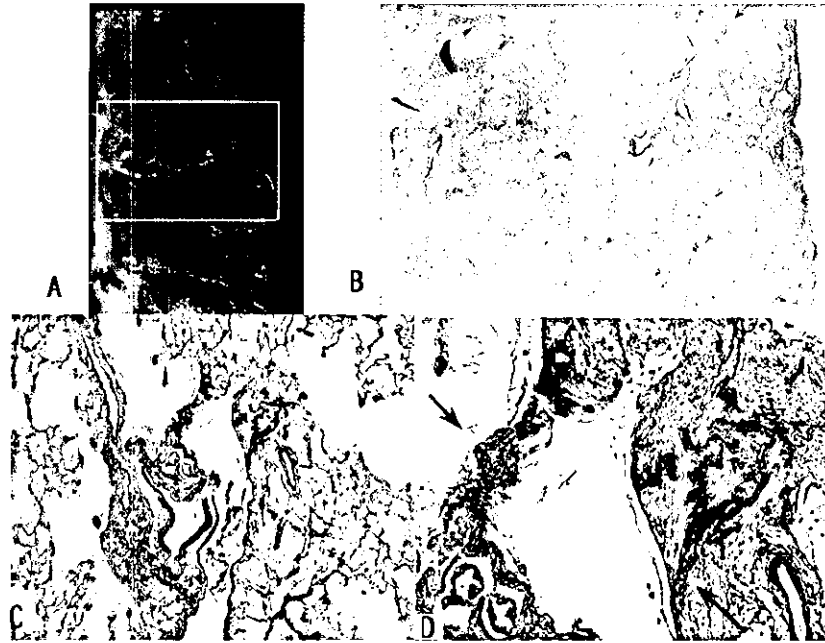


図3 CHP 剖検肺の線維化巣の小葉内分布 (CHP 症例 5) a) 検索部の肉眼所見 b) 組織像 (EVG 染色) 青矢印: 連続切片で細気管支との連続性の確認可能であった小葉中心性瘢痕 赤矢印: 細気管支との連続の認められなかった静脈周囲の辺縁性瘢痕 c)d) b) 背円部分の拡大。肺動脈 (青矢印) 周囲に 0.6 mm 大の線維化巣を認める。呼吸細気管支壁 (黒矢印) への連続性が認められる。細気管支壁の平滑筋が瘢痕内に連続している (青矢印)。

縁性: 瘢痕が小葉間隔壁, 胸膜, 静脈あるいは太い気管支・動脈周囲粗大間質に接するもの, 架橋性: 瘢痕が中心部と辺縁部にまたがるものとした。判定の妥当性を検討するため, 症例 CHP5 を用いて 50 ミクロン間隔の準連続切片を作成し, 3次元再構築ソフトウェア Voxblast (Solution Systems) を用いて分布域の立体構築を行った。

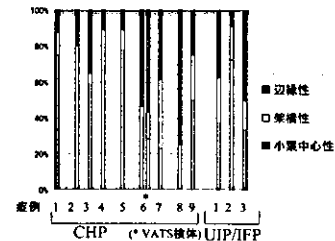


図4 CHP, UIP/IPF 剖検肺の線維化巣の小葉内分布

結果

肉眼所見; 肺葉の収縮・蜂巢肺が上葉優位の分布を明らかに示すものは9例中1例のみで下葉優位のものが多かった (図1)。2例において左肺優位の左右差を認めた。蜂巢肺の蜂巢径の大小には IPF/UIP と比較して特徴は認められなかった。

組織所見; 蜂巢肺におけるリンパ濾胞は CHP において, より著明に認められ, 時にリンパ球のびまん性浸潤を伴っていた。VATS, 剖検ともに, 類上皮細胞肉芽腫を認めた CHP 症例は1例も無かった。コレステリン肉芽腫は CHP (5/9 例), IPF/UIP (3/3 例) ともに認められた。

CHP5 例において剖検時に滲出期ないし器質化期の DAD の合併が認められた。CHP 9 例の剖検例いずれにおいても蜂巢肺の内腔面に好酸性・無構造な膜状



図5 CHP 剖検肺の線維化巣の3次元再構築像 (CHP 症例 5) A: 動脈, MB: 膜性細気管支, TB: 終末細気管支, RB: 呼吸細気管支, 水色の部分が線維化部分。線維化巣は呼吸細気管の肺泡道分岐部から粗大間質 (小葉辺縁部) に連続して認められる。

硝子化を認めた (図2)。この変化は VATS 材料 5 例中 1 例にも認められた。一方, IPF/UIP 3 例には認められなかった。

CHP の剖検・VATS 肺ともに小葉中心部の細気管支及び隣接肺胞の癒痕化、胸膜下・小葉辺縁の癒痕化、両者にまたがった架橋型の癒痕化を認めた (図 3)。抗体陽性例 (CHP 症例 1, 2, 3)、吸入負荷試験陽性例 (CHP 症例 1, 5) 濃厚な抗原暴露例 (CHP 症例 4) では小葉中心性の癒痕化が主体であった。IPF/UIP 症例でも小葉中心性、辺縁性、架橋型の線維化が認められ、辺縁性/架橋性の癒痕化を主体とするもの、小葉中心性の癒痕化を主体とするものの両者を認めた (図 4)。

CHP 症例 5 で立体再構築を行うと線維化巣の多くは数 mm 大の大きさであり、呼吸細気管の肺胞道分岐部から膜性細気管支周囲あるいは肺動脈周囲の粗大間質 (小葉辺縁部) に連続していた (図 5)。一平面では見かけ上孤立している小線維化巣も立体再構築を行うと呼吸細気管支と連続した線維化巣の一部分であった。

考 察

今回検索した 9 例の CHP の中で上葉優位の線維化を示した症例は 1 例のみで、多くは下葉優位の蜂巢肺を形成し、蜂巢の大きさも特徴がなく、IPF/UIP に似た肉眼像を呈していた。症例数は極めて限られているが過去に報告された CHP の剖検肺では、農夫肺 5 例のうち 4 例が上葉優位の線維化を示しており、いずれも星状ないし索状の線維化が主体で蜂巢肺の形成は明らかには認められず⁸⁾、今回の結果とは異なった肉眼所見であった。この違い説明の一つとして過去の報告例は急性型を取ることが多い農夫肺の慢性期所見であること、今回の検索例の多くが急性症状を欠いた鳥飼病であることが考えられた。

類上皮細胞肉芽腫の形成は急性型 HP の生検では 70% に認められる特徴的な所見であるが⁹⁾、今回検索した CHP 9 例中においては 1 例においても認められなかった。過去の CHP の報告でも急性増悪を伴わない慢性期には類上皮細胞肉芽腫が認められなかった⁸⁾。これは抗原暴露がない場合には類上皮細胞肉芽腫が約 6 ヶ月で吸収されるためと考えられる。また細気管支中心傾向のあるリンパ球浸潤⁴⁾も明らかには認められなかった。したがって従来考えられていた急性型 HP の組織学的特徴のみによっては CHP と IPF/UIP との鑑別は困難であると考えられた。

蜂巢肺内腔面の膜様硝子化は CHP に特徴的な所見

の一つであり、IPF/UIP との鑑別に有用な可能性が考えられた。この変化は抗原の再暴露などの増悪因子によって進行した病変部において滲出性変化が繰り返された病態を反映していると推測される。

小葉中心性の癒痕は CHP 剖検肺の全例に認められた。小葉中心性の癒痕は CHP の生検では約半数にししか認められなかったとされるが、この理由の一つとして検索領域の大きさが考えられる⁷⁾。比較的肺胞構造の保たれた部分で線維化巣の分布を半定量的に調べた結果では、CHP、IPF/UIP いずれの症例においても、小葉中心性、辺縁性、架橋型の癒痕が混在して見られたが、抗体陽性例、吸入負荷試験陽性例、濃厚な抗原暴露例と考えられる CHP の 5 例では小葉中心性の癒痕が主体であり、小葉中心性の癒痕が優位となる線維化の分布様式が CHP の特徴的な所見である可能性が考えられた。小葉中心性の癒痕が優位に認められた CHP 肺を三次元再構築した結果、一平面上では細気管支との連続性のない小葉辺縁性の線維化も小葉中心部の線維化と連続性を持つことが示された。これらの変化は急性型 HP の特徴の一つである細気管支-肺胞腔内の器質化⁴⁾が吸収されずに癒痕化したものと考えられる。

一方で、臨床的に IPF/UIP とされた症例の中でも小葉中心性の癒痕形成/線維化が優位に認められる症例があることは、これらの症例においても何らかの経気道性因子が原因となっている可能性を示唆している。臨床的に IPF/UIP とされた症例の線維化分布を検索し、小葉中心性の線維化が優位を占める症例の頻度を明らかにし、生活歴や免疫学的検査の再検討によってそれらの症例が CHP や塵肺である可能性について検討を加えていく必要性が考えられた。

参考文献

- 1) Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 1-10.
- 2) Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1988; 166: 189-208.
- 3) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:

- 604-10.
- 4) Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988 ; 12 : 514-8.
 - 5) Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982 ; 81 : 142-6.
 - 6) Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983 ; 110 : 275-89.
 - 7) Hayakawa H, Shirai M, Sato A, et al. Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2002 ; 7 : 359-64.
 - 8) Seal RM, Hapke EJ, Thomas GO, Meek JC, Hayes M. The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. *Thorax* 1968 ; 23 : 469-89.
 - 9) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000 ; 118 : 1382-9.

特発性肺線維症患者の健康関連 QOL および運動耐容能に 関与する諸指標の検討, および呼吸リハビリ テーションの効果について

谷口 博之^{1*} 近藤 康博¹ 木村 智樹¹ 西山 理¹ 加藤 景介¹
有菌 信一² 渡辺 文子² 小川 智也² 西村 浩一³

特発性肺線維症 (IPF) は慢性進行性の経過をたどる予後不良の疾患である。疾患の進行に伴い肺機能の悪化とともに呼吸困難の増悪や活動性の低下を引き起こす。今回,我々は次の研究を行なった。(研究 1) IPF 患者 41 人を対象に St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の日本語版を用い,健康関連 QOL に関連する要因を明らかにするために種々の生理学的因子の検討を行なった。ステップワイズ分析では BDI score のみが SGRQ の Total score の規定因子であり,他の因子はすべて除外された。呼吸困難は IPF 患者の健康関連 QOL を規定する最も重要な因子である。(研究 2) IPF 患者の運動耐容能が少なくとも一部は骨格筋の機能異常より規定されている可能性を検討した。ステップワイズ分析では肺活量と大腿四頭筋筋力は最大酸素摂取量の独立した予測因子であった大腿四頭筋筋力は IPF 患者の運動耐容能を規定する因子の一つであると結論される。(研究 3) IPF 患者に対する呼吸リハビリテーションの効果を検討した。呼吸リハビリテーションは主に 10 週間の運動療法により構成された。13 人の呼吸リハビリテーション群と 15 人のコントロール群を検討した。呼吸リハビリテーション群では 6 分間歩行距離と SGRQ の Total score の有意な改善を認めた。呼吸リハビリテーションは IPF 患者の運動耐容能と健康関連 QOL を改善すると結論される。

Evaluating factors contributing health-related quality of life and exercise capacity, and the effect of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Hiroyuki Taniguchi¹, Yasuhiro Kondoh¹, Tomoki Kimura¹, Osamu Nishiyama¹,
Keisuke Kato¹, Shin-ichi Arizono², Fumiko Watanabe²,
Tomoya Ogawa², and Koichi Nishimura³

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, 160
Nishioiwake-cho, Seto, Aichi 489 8642, Japan

²Department of Rehabilitation, Tosei General Hospital, Aichi, Japan

³Respiratory Division, Kyoto Katsura Hospital, Kyoto, Japan

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is generally considered to be a chronic progressive disease with significant mortality. As the disease progresses, patients become dyspnoeic and severely limited in their activity with deterioration in pulmonary function. We conducted three following studies. Study 1.: The purpose of this study was to apply the Japanese version of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) to 41 consecutive IPF patients and examined various physiological variables to identify factors that were correlated with the HRQOL. In stepwise multiple regression analysis, the BDI score was selected as the only factor significantly contributing to the total SGRQ score. As a result, dyspnoea was the most important factor determining HRQOL in IPF. Study 2.: We examined the hypothesis that exercise capacity of patients with IPF is, at least in part, determined by skeletal muscle dysfunction. In stepwise multiple regression analysis, vital capacity, and quadriceps force (QF) were independent predictors of $\dot{V}O_{2max}$. We conclude that QF is a predictor of exercise capacity in IPF. Measures that improve muscle function might improve exercise tolerance. Study 3.: The purpose of this study was to evaluate the effects of pulmonary rehabilitation in IPF. The pulmonary rehabilitation mainly consisted of 10 wk program of exercise training. Thirteen who completed the program and 15 in the control group were assessed. Significant improvements in 6-min walking distance and the total SGRQ score were observed in the rehabilitation group. As a result, pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and health-related quality of life in patients with IPF.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は慢性進行性の経過をたどる予後不良の疾患である。疾患の進行に伴い肺機能の悪化とともに呼吸困難の増悪や活動性の低下を引き起こす。今回、IPFを対象に 1) 健康関連QOL (Health Related Quality of Life; HRQOL) に関する因子の検討, 2) 運動耐容能に関する因子の検討, 3) 呼吸リハビリテーションの有用性の検討, を行なった。

研究目的

1) HRQOL に関する因子

近年種々の慢性疾患においては HRQOL を含む多面的な評価の重要性が指摘され, COPD では HRQOL に関する因子の研究が精力的に行われている¹⁾。IPF も慢性進行性の疾患であり, HRQOL 評価の重要性が認識されつつあるが, 十分な検討はなされていない²⁾。本邦における IPF 患者の HRQOL に関する因子を明らかにするため, 種々の生理学的因子との関係を検討した。

2) 運動耐容能に関する因子

COPD などの慢性疾患においては骨格筋の機能異常が注目され, 下肢筋力の低下は運動耐容能の低下を規定する因子の一つであることが示されている。IPF 患者における運動制限のメカニズムを明らかにするため, IPF 患者の運動耐容能低下が下肢筋力低下と関連すると仮定し, 検討を行なった。

3) 呼吸リハビリテーションの有用性

IPF 患者においても COPD と同様に進行性の肺機能低下と呼吸困難の悪化をきたし, それに起因する日常生活活動の制限からディコンディショニングが生じ, さらなる呼吸困難の悪化と運動耐容能の低下, HRQOL の低下という悪循環に陥ることが予測される。呼吸リハビリテーションは COPD においてはこの悪循環を断ち切る有効な医療介入のひとつと位置づけられているが, IPF に対する効果は未だ明らかではな

い。本研究では, IPF 患者の慢性管理における呼吸リハビリテーションの有用性を検討することを目的とし, 比較対照試験を行った。

研究方法

1) HRQOL に関する因子

2000年2月から2002年11月の間に公立陶生病院にて診断され, 研究参加に同意を得られた IPF 患者 41 例を検討した。不安定な心疾患や重度の脳血管障害や神経障害により歩行できない症例やエルゴメーターを施行できない症例は除外した。HRQOL は St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) の日本語版を用いて調査した³⁾。SGRQ の各質問はその質問の重みによって違った点数がつけられている。Symptoms, activity, impacts の3つのドメインにおいて0から100の点数が算出され, さらに総合的な点数が total として表される。点数が高いほど HRQOL が障害されているという結果となる。なお, 呼吸困難感 は baseline dyspnea index (BDI) を用いて評価した³⁾。また各症例とも, 肺機能検査, 動脈血液ガス分析などに加え, 運動耐容能の評価として心肺運動負荷試験による最大酸素摂取量測定も行なった。心肺運動負荷試験は CHEST 社製, CENTAURA-1 を用いて, 自転車エルゴメーターにより漸増運動負荷を行なった。負荷方法は厚生省呼吸不全班により作成された標準法⁴⁾ に従い, 運動負荷量を 0Watt から開始し, 1分間に 10 Watt ずつ増加させ, 症状限界まで検査を行った。

HRQOL と各生理学的因子との相関は, Pearson の相関係数を用い, $p < 0.05$ を有意とした。また HRQOL に最も強く影響する因子を明らかにするため, ステップワイズ分析を行った。

2) 運動耐容能に関する因子

対象患者は 1) と同様とした。各症例とも, バイタロパワー-KH101 を使用し, 口腔内圧の測定も行なった。測定は Black らの方法⁵⁾ に従い, 残気量位レベルから最大吸気を行った吸気圧 (P_Imax) と, また全肺気量位レベルから最大呼気を行った呼気圧 (P_Emax) をそれぞれ 3 回測定し, 最大値をとった。また, 大腿四頭筋力 (QF) は Cybex 350; Lumex 社を用い, 角速度 60 deg/sec における peak torque を測定した。握力 (HF) はスメドレー式握力計を用い, 左右それぞれ 3 回測定し, 最大値をとった。

¹ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科,

² 公立陶生病院 中央リハビリテーション部

³ 京都桂病院 呼吸器センター

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

運動耐容能と大腿四頭筋力, およびその他の各生理学的因子との相関は, Pearson の相関係数を用い, $p < 0.05$ を有意とした。また運動耐容能に最も強く影響する因子を明らかにするため, ステップワイズ分析を行った。

3) 呼吸リハビリテーションの有用性

1997年7月から2003年7月の間に公立陶生病院に通院中であったIPF患者で, 呼吸困難の症状を有し, 本研究にはいる3ヶ月以前より症状や薬物の変化がなく, 臨床安定している症例を選択した。これらの症例を対象に呼吸リハビリテーションを施行した。また同期間に, 10週間前後で評価可能であったIPF患者を選出し, 対照として比較した。なお, 本研究の参加に際しては, 十分な同意と協力が得られた症例を対象とした。不安定な心疾患や重度の脳血管障害や神経障害により歩行できない症例やエルゴメーターを施行できない症例は除外した。評価項目は, 肺機能検査, 動脈血液ガス分析, 呼吸困難, 呼吸筋力, 運動耐容能, HRQOLなどを評価した。なお, 運動耐容能としては6分間歩行距離(6MWD)を用いた。

呼吸リハビリテーションプログラムは1セッション1時間程度とした。内容はトレッドミルやエルゴメーターを用いた下肢の運動療法を主軸とし, 上下肢筋力訓練, 吸気筋トレーニングなども併用した。トレッドミルでは予測最大心拍数の80%を運動強度の指標とし, 傾斜角を増量させることで目標の運動強度を設定した。エルゴメーターは最大酸素摂取量の80%における負荷量を算出し, 運動強度を設定した。いずれも運動時間はwarming upとcool downを含め計15

分以上を目標とした。上下肢筋力訓練は重錘バンドおよび鉄アレイを用いた。吸気筋トレーニングはThresholdを用い, 最大吸気筋力の30%で設定し, 1回15分, 1日2回を指導した。また, 呼吸筋ストレッチ体操も併用し, 各パターンをそれぞれ4回ずつ・1日3回を指導した。それらは自宅においても継続するように指導した。

ベースライン, および10週間後の各生理学的測定値の比較には, WilcoxonのU検定を用い, 危険率5%未満を有意とした。

研究結果

1) HRQOLに関する因子

患者背景はTable 1に示す。平均年齢は64歳, %VCは平均76.6%, %DLcoは平均58.9%であった。Table 2にSGRQの各scoreを示す。Table 3にSGRQの各scoreと各生理学的因子との相関を示す。SGRQのTotal scoreはBDI scoreと強い相関を示し, TLC, DLco, PaO₂と弱い相関を示した。なお, 最大酸素摂取量とは有意な相関を示さなかった。また, ステップワイズ分析では, BDI scoreのみがSGRQのTotal scoreの規定因子であり, 他の因子はすべて除外された(Table 4)。

2) 運動耐容能に関する因子

Table 5に自転車エルゴメーターによる漸増運動負荷試験の結果を示す。最大酸素摂取量は予測値に対して46.0%と低下していた。呼吸筋力および四肢筋力の結果はTable 6に示す。吸気筋力(PImax)と握力

Table 1 Patient characteristics

	Mean ± SD	Range
Gender, M/F	35 / 6	
Age, yr	64 ± 9	39 - 84
Height, cm	161.0 ± 8.1	138 - 185
Weight, kg	60.5 ± 10.2	41.0 - 87.7
VC, L	2.5 ± 0.7	0.99 - 3.83
VC, % pred	76.6 ± 16.8	31.3 - 102.2
TLC, L	3.9 ± 1.0	1.74 - 5.47
TLC, % pred	77.7 ± 18.3	37.0 - 112.2
FEV ₁ , L	2.0 ± 0.5	0.8 - 2.9
FEV ₁ , % pred	83.3 ± 19.5	44.9 - 116.6
FEV ₁ / FVC, %	82.0 ± 6.6	67.0 - 95.4
DLco, mL/min/mmHg	10.6 ± 3.9	3.1 - 17.7
DLco, % pred	58.9 ± 20.4	18.2 - 108.0
PaO ₂ , mmHg	82.3 ± 14.2	45.4 - 111.0
PaCO ₂ , mmHg	37.5 ± 8.2	17.8 - 74.4
Peak $\dot{V}O_2$, mL/min	893 ± 314	453 - 1,572
The lowest SpO ₂ during exercise, %	86.2 ± 6.6	59.0 - 96.0
BDI score (0 - 12)*	9.1 ± 2.3	3 - 12

* possible score 0 - 12

Table 2 SGRQ score

	Score	Range
Symptoms	40.1±24.6	4.4 - 85.6
Activity	44.5±26.7	0 - 93.9
Impacts	28.9±19.8	0 - 77.0
Total	35.7±20.6	1.6 - 77.6

mean±SD

Table 3 Spearman's correlation coefficients between the score of the SGRQ and other variables

	Symptoms	Activity	Impacts	Total
VC, L	-0.35 ¶	-0.36 ¶	-0.15	-0.30
TLC, L	-0.48 ‡	-0.38 ¶	-0.21	-0.36 ¶
DLco, mL/min/mmHg	-0.32 ¶	-0.45 ‡	-0.27	-0.39 ¶
PaO ₂ , mmHg	-0.21	-0.48 ‡	-0.29	-0.37 ¶
PaCO ₂ , mmHg	-0.05	-0.08	-0.03	-0.02
Peak $\dot{V}O_2$, mL/min	-0.14	-0.30	-0.07	-0.19
The lowest SpO ₂ during exercise	-0.38 ¶	-0.48 ‡	-0.22	-0.37 ¶
BDI score	-0.55 †	-0.77*	-0.53 †	-0.69*

Single regression analysis by Pearson's correlation coefficients; r values are shown.

* p < 0.0001. † p < 0.001. ‡ p < 0.01. ¶ p < 0.05.

Table 4 Results of stepwise multiple regression analysis

	Symptoms	Activity	Impacts	Total
VC, L	-	-	-	-
TLC, L	0.18	-	-	-
DLco, mL/min/mmHg	-	-	-	-
PaO ₂ , mmHg	-	0.19	-	-
Peak $\dot{V}O_2$, mL/min	-	-	-	-
The lowest SpO ₂ during the exercise	-	-	-	-
BDI score	0.21	0.45	0.28	0.47
Cumulative R ²	0.39	0.64	0.28	0.47

All values listed represent the coefficient of determination (R²). Missing values indicate that independent variables were not statistically significant.

Table 5 Variables at Maximal Cycle Ergometer Test

$\dot{V}O_2$ max, mL/min	893 ± 314
$\dot{V}O_2$ max, % pred.	46.0 ± 13.1
Anaerobic threshold, mL/min	710 ± 210
Anaerobic threshold, % pred.	58.2 ± 14.7
Peak \dot{V}_T , mL	1364 ± 394
Peak \dot{V}_T /VC	0.55 ± 0.07
Peak \dot{V}_T /IC	0.87 ± 0.20
\dot{V}_E max, L/min	62.9 ± 20.0
\dot{V}_E max/MVV	0.82 ± 0.22
\dot{V}_E / $\dot{V}CO_2$ at end-exercise	60.2 ± 23.9
\dot{V}_E / $\dot{V}CO_2$ at the anaerobic threshold	51.2 ± 21.0
SpO ₂ at end-exercise	86.4 ± 6.6

Values are expressed as mean ± SD

Table 6 Respiratory and Peripheral Muscle Force

P _{lmax} , cm H ₂ O	96 ± 26
P _{lmax} , % pred.	94 ± 24
P _E max, cm H ₂ O	131 ± 37
P _E max, % pred.	68 ± 17
HF, N	32 ± 19
HF, % pred.	94 ± 57
QF, Nm	87 ± 28
QF, % pred.	65 ± 15

Values are expressed as mean ± SD.

Table 7 Pearson's Correlation Coefficients Between Peak Oxygen Uptake and Various Physiological Parameters

VC	0.79*
TLC	0.64*
DL _{co}	0.64*
P _{lmax}	NS
P _E max	0.48‡
HF	NS
QF	0.62*
PaO ₂ at rest	0.33†
SpO ₂ at end-exercise	NS
Peak \dot{V}_T/IC	NS
\dot{V}_E max/MVV	NS
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ at end-exercise	-0.45‡

Single regression analysis by Pearson's correlation coefficients; r values are shown.

* p < 0.0001. † p < 0.001. ‡ p < 0.01. †† p < 0.05.

Table 8 Results of Stepwise Multiple Regression Analysis

VC	0.52
QF	0.34
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ at end-exercise	-0.24
PaO ₂ at rest	—
Cumulative r ²	0.71

r values are shown except cumulative r²

Table 9 Baseline characteristics of the patients

	Control Group (n=15)	Rehabilitation Group(n=13)
Sex (M / F)	9 / 6	12 / 1
Age, yr	64.5 ± 9.1	68.1 ± 8.9
BMI, kg/m ²	22.9 ± 2.8	23.0 ± 3.8
FVC, L	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.4
FVC, % pred.	68.7 ± 19.5	66.1 ± 13.2
FEV1, L	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.2
FEV1, % pred.	78.3 ± 19.4	73.3 ± 15.0
FEV1/FVC, %	85.2 ± 6.1	78.8 ± 8.2
TLC, L	3.1 ± 1.0	3.2 ± 0.7
TLC, % pred.	66.6 ± 16.1	64.1 ± 13.1
DL _{co} , %	48.6 ± 16.7	59.4 ± 16.7
PaO ₂ , mmHg	83.0 ± 12.3	79.8 ± 11.5
PaCO ₂ , mmHg	39.5 ± 6.0	33.6 ± 6.5 *
6MWD, m	476 ± 128	385 ± 116
BDI score	8.4 ± 1.5	6.7 ± 1.4 †
SGRQ score		
Symptoms	38.0 ± 25.8	56.4 ± 22.3
Activity	50.4 ± 26.2	64.7 ± 17.1
Impacts	29.9 ± 23.7	39.7 ± 17.6
Total	37.8 ± 22.7	50.2 ± 16.3

*p < 0.05, † p < 0.01 compared to the control group. Values are mean ± SD

Table 10 The effects of pulmonary rehabilitation program at 10 weeks

Variables	Absolute Values		Difference between Groups in Change from Baseline (95% C.I.)
	Control Group (n=15)	Rehabilitation Group (n=13)	
FVC, L	2.0±0.8	2.1±0.4	0.03 (-0.13 - 0.19)
FEV1, L	1.7±0.6	1.6±0.2	0.04 (-0.17 - 0.08)
TLC, L	3.3±1.0	3.3±0.6	0.03 (-0.18 - 0.24)
PaO ₂ , mmHg	75.2±5.4	79.5±9.7	5.5 (-5.0 - 16.0)
PaCO ₂ , mmHg	42.3±2.9	35.4±5.6	-1.0 (-5.8 - 3.9)
6MWD, m	472±130	427±84*	46.3 (8.3 - 84.4) §
BDI score	8.0±2.2	6.7±1.3	0.4 (-0.6 - 1.4)
SGRQ score			
Symptoms	40.6±21.2	53.4±25.8	-5.7 (-18.7 - 7.2)
Activity	54.0±22.6	62.5±16.9	-5.8 (-14.7 - 3.1)
Impacts	32.9±23.5	36.5±17.5	-6.2 (-12.8 - 0.3)
Total	40.9±20.7	47.3±17.4*	-6.1 (-11.7 - -0.5)‡

* p < 0.05 for the comparison with the baseline values.

‡p < 0.05, § p < 0.01 for the comparison of difference in change from baseline between the groups. Values are mean ± SD.

(HF) は正常であったが、呼吸筋力 (PEmax) と大腿四頭筋力 (QF) は低下していた。

最大酸素摂取量は VC, TLC, DLco, PEmax, QF, 安静時の PaO₂, 運動後の $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ と有意な相関を示した (Table 7)。ステップワイズ分析では、最大酸素摂取量の規定因子として VC, QF, 運動後の $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ が選択された (Table 8)。

3) 呼吸リハビリテーションの有用性

呼吸リハビリテーションプログラムを行ったリハ群は 13 例 (男性 12 例, 女性 1 例) であった。全症例において 10 週間後の評価が可能であった。同期間中に 10 週間前後の評価が可能であった群を対照群とした。対照群は 15 例 (男性 9 例, 女性 6 例) であった。両群の背景因子を Table 9 に示す。PaCO₂ と BDI Total Score は 2 群間に有意差を認めたが、それ以外の項目は 2 群間に有意差を認めなかった。

10 週間前後におけるリハ群と対照群の比較検討の結果を Table 10 に示す。肺機能、動脈血液ガス分析および BDI Total Score はリハ群、対照群ともに有意な変化は認めなかった。これに対し、6MWD および SGRQ の Total Score においては 10 週間前後で変化量に有意差を認めた。

考 察

1) HRQOL に関与する因子

SGRQ は COPD や気管支喘息、および気管支拡張症などで検証が行われた疾患特異的な HRQOL の

調査票であるが、近年 IPF やサルコイドーシスを含む間質性肺疾患においても使用可能との報告があり⁶⁾、今回は SGRQ を使用した。本研究では、SGRQ の total scores は TLC, DLco, PaO₂, 運動時の最低 SpO₂, BDI score と有意に相関し、なかでも BDI score との相関が最も強かった。COPD における研究では、HRQOL は運動耐容能および呼吸困難と有意に相関するが、安静時の PaO₂ との相関は弱いことが報告⁷⁾ されている。本研究において IPF 患者の HRQOL が運動耐容能とは相関せず、PaO₂ や運動時の最低 SpO₂ と相関したことは興味深い。IPF 患者では COPD に比べ運動時の低酸素血症はより顕著であり、酸素療法の HRQOL 改善効果に関しても、今後は COPD とは別途に検討する必要がある。また、ステップワイズ分析では、IPF 患者の HRQOL を規定する因子として呼吸困難のみが選択された。IPF 患者の HRQOL 改善のためには呼吸困難をいかにコントロールするかが重要な課題となろう⁷⁾。

2) 運動耐容能に関与する因子

本研究では、IPF 患者の下肢筋力が低下していることが示された。COPD では運動耐容能の低下に肺機能障害以外にこの下肢筋力低下が関与していることが知られている。ステップワイズ分析では IPF 患者においても下肢筋力は最大酸素摂取量の規定因子のひとつとなっていた。我々の知る限りでは本報告は IPF 患者における運動耐容能と下肢筋力との関係を明らかにしたはじめての報告である。IPF 患者で下肢筋力低下が生じる機序については明らかではない。ディコン

ディショニングや IPF の進行における炎症反応の影響など原因が考えられるが、今後の検討課題である。本研究の IPF 患者は軽度から中等度の肺機能障害であったため、重症な症例に我々の結果が適応できるかどうかは更なる検討を要するが、IPF 患者においては肺機能の評価とともに運動能力や下肢筋力を総合的に評価していくことが重要であると考えられた⁸⁾。

3) 呼吸リハビリテーションの有用性

呼吸リハビリテーションの効果に関しては COPD を対象に多数の検討がなされてきている。近年、COPD の骨格筋においては筋量の低下や筋力、筋持久力の低下、易疲労性などの機能異常が特に注目されている。このような骨格筋の機能異常には廃用に伴うディコンディショニング (身体機能の失調・低下) が主に関与するとされ、COPD のみならず心不全などの慢性疾患における運動耐容能の低下とも密接に関連していることが指摘されている。IPF において運動耐容能の低下と下肢筋力の低下が密接に関連していることは上述したが、本研究では IPF においても COPD と同様のプログラムが有用であると仮定し、検討を行った。

本研究において対照群と比較し、リハ群において 6 MWD を指標とした運動耐容能の改善が認められたことは、IPF に対しても COPD と同様の下肢トレーニングを主軸とした呼吸リハ・プログラムが有効であることを示唆している。また近年、呼吸リハビリテーションの効果判定としても HRQOL の評価が重要視されつつある。本研究においても対照群と比較してリハ群では 10 週間前後で SGRQ の Total Score は有意に改善し、IPF においても呼吸リハビリテーションによって HRQOL が改善することが示唆された。IPF にとって呼吸リハビリテーションは有用な治療手段の 1 つになり得ると考えられた。

本研究の問題点として、例数が少ないことが結果に影響した可能性は否定できない。COPD においては呼吸リハビリテーションによる呼吸困難改善効果が多く、多くの研究から証明されているにもかかわらず、本研究においては有意な改善は得られなかった。IPF では呼吸困難に関与する因子が COPD とは異なっていると

も考えられるが、対照群では呼吸困難は悪化している傾向にあり、例数が増加すれば、2 群間における呼吸困難の改善量に差が生じた可能性はある。今後も症例数を増やして検討する予定である。

参考文献

- 1) Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 785-790.
- 2) Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 284-294.
- 3) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea, contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
- 4) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究版編集: 呼吸不全 診断と治療のためのガイドライン 第 1 版. メディカルビュー社, 1999.
- 5) Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.
- 6) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 166: 1175-1182.
- 7) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005; 99: 408-414, 2005.
- 8) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Quadriceps Weakness is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2005, in press.

線維化性の特発性間質性肺炎 (IPF, fibrotic NSIP) における 画像病理所見と予後に関する研究 (中間解析結果)

井上 義一^{1*} 山本 暁¹ 蛇澤 晶² 山鳥 一郎³
審良 正則¹ 新井 徹¹ 望月 吉郎⁴ 佐藤 利雄³
藤田 結花⁵ 永田 忍彦⁶ 赤川志のぶ² 斉藤 泰明⁷
丸山 倫夫⁷ 斉藤 武文⁸ 江田 良輔⁹ 阿部 聖裕¹⁰
北田 清悟¹¹ 福島 一雄¹² 横崎 恭之¹³ 小橋陽一郎¹⁴
林 清二¹ 前田 優華¹ 小堂 直彦¹ 是枝 幸子¹
長井 苑子¹⁵ 北市 正則¹ 西村 一孝¹⁰ 坂谷 光則¹
(政策医療呼吸器ネットワーク)

線維化を来す特発性間質性肺炎 (IIPs) の中で IPF と Fibrotic NSIP (FNSIP) について、特に蜂巢肺 (HC) を認めない (HC-) IPF, HC を認める (HC+) FNSIP など非典型例について画像所見, 病理パターン, 予後との関係を検討した。対象は外科的肺生検で診断された線維化性の IIPs 127 例。病理で UIP パターンであった症例 (n=58) は FNSIP パターン (n=69) に比べ予後は有意に不良。画像で HC+ は HC- に比べ予後不良。画像で HC- であった症例の中で病理で UIP パターンであったものは FNSIP パターンであったものより予後は不良。しかし画像で HC+ であった症例の中では病理所見で予後の差はなかった。IIPs では HRCT で蜂巢肺の有無の確認が重要だが、画像で蜂巢肺を認めない場合は病理パターンが重要である。本研究は国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク共同研究を主体として行われた研究の中間報告である。

Prognostic Evaluation in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias

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

National Hospital Organization: Kinki-Cyuo Chest medical Center¹, Tokyo Hospital², Okayama Medical Center³, Himeji Medical center⁴, Dohoku Hospital⁵, Omuta Hospital⁶, Nishi-Niigata-Cyuo Hospital⁷, Ibaragi-Higashi Hospital⁸, Sanyo Hospital⁹, Ehime Hospital¹⁰, Toneyama-Hospital¹¹, Kumamoto-Saisyunso Hospital¹², Higashi-Hiroshima Medical center¹³, Tenri-Yorozu Hospital¹⁴, Kyoto University¹⁵

Idiopathic pulmonaru fibrosis (IPF) and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia (FNSIP) are common subsets in idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), which cause fibrotic changes in the lungs. Differential diagnosis is important There may be some difficulty in differential diagnosis from each other. High resolution computed tomography (HRCT) is useful tool for diagnosis. However some patients with IPF may show no honeycombing (HC-), and some with NSIP may have HC (HC+). In this study, we compared the findings of HRCT and prognosis of the patients with fibrosing IIPs (IPF and FNSIP). We retrospectively analysed clinical-radiological-pathological data from 131 patients with fibrosing IIPs {62 IPF, 69 FNSIP}, who were all diagnosed by surgical lung biopsy. The patients with IPF have worse prognosis than with fNSIP. The patients with HC have worse prognosis than without HC in HRCT. There was no prognostic difference in age or smoking. Existence of HC predicted worse prognosis in FNSIP. We conclude that fibrotic changes in pathology or radiology may predict survival of the patients.

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^{1),2),3),4),5)}。

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%, PaO₂ 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

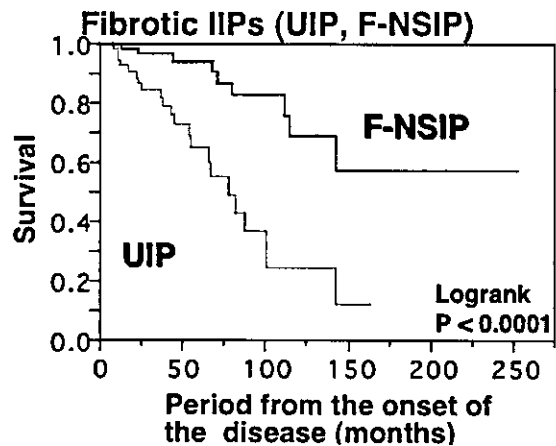


図 1 FNSIP パターンでは UIP パターンに比べ有意に予後は良好であった。

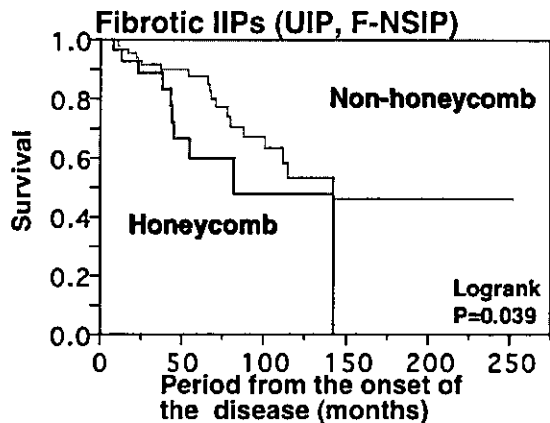


図2にHRCTで蜂巢肺のある症例では無い症例に比べ予後は良好であった。

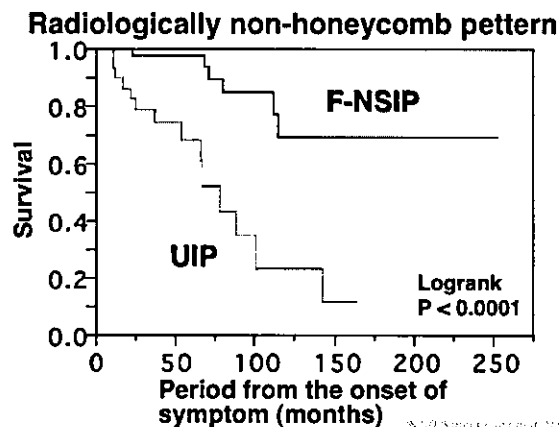


図5 蜂巢肺を認めない症例では、FNSIP患者でUIP患者に比べ予後は良好であった。

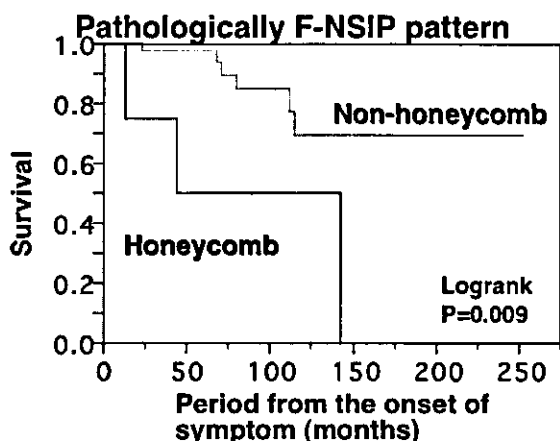


図3 FNSIPパターン症例では蜂巢肺のあるものはないものに比べ予後は不良であった。

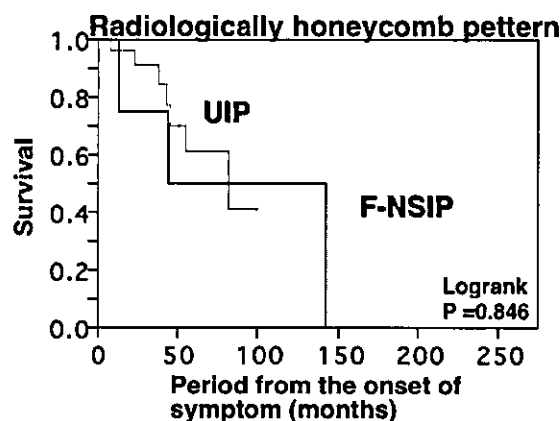


図6 蜂巢肺症例ではFNSIPパターンでもUIPパターンでも予後に差を認めなかった。

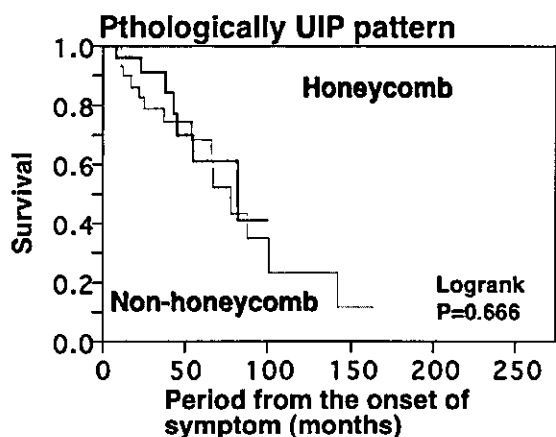


図4 UIPパターン症例では蜂巢肺を認めるものと認めないもの間で予後に有意差を認めなかった

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ら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.

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 彰二¹ 小林 晃¹ 坂東 政司¹ 杉山幸比古^{1*}
吾妻安良太^{2*} 工藤 翔二²

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 Ohno¹, Akira Kobayashi¹, Masashi Bando¹, Yukihiro Sugiyama¹
Arata Azuma², and Shoji Kudoh²

¹*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School*

²*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 PaO₂ at rest, desaturation of SpO₂ 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 PaO₂ 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¹⁾²⁾。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 PaO₂ ≥ 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 ₂
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 ₂ < 90%	%VC < 70%	重症度試案
I (PaO ₂ ≥ 80Torr)	●	●	I
	●	●	II
	●	●	III
II (80 > PaO ₂ ≥ 70)	●	●	II
	●	●	III
	●	●	IV
III (70 > PaO ₂ ≥ 60)	●	●	III
	●	●	IV
IV (60 > PaO ₂)			IV

対象と方法

日本医科大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³⁾、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)。

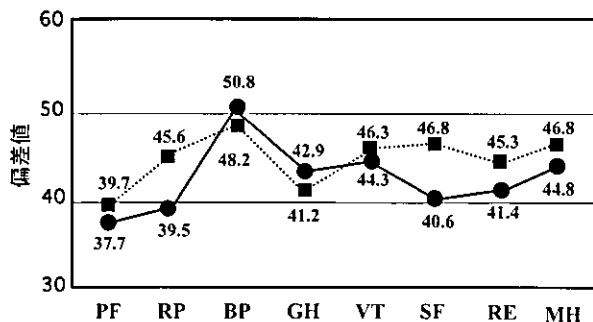


図1 IPF 症例における SF-36 の各スコア (国民標準に対する偏差値) (●: 自治医大, ■: 日本医大)

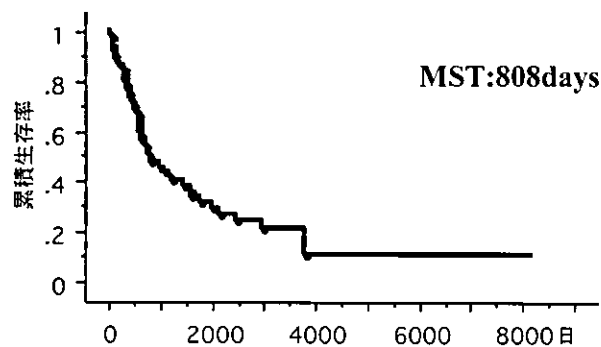


図2 全体の生存曲線

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