

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は慢性かつ進行性の経過をたどり、有効な治療法に乏しい、予後不良な疾患である。診断から 5 年以内に死亡することが多い^{1,4)}と考えられているが、長期生存する症例も実際の臨床では経験する。IPF 患者の予後予測因子については、これまでの報告では 6 ヶ月から 20 ヶ月の観察期間における検討が多く、vital capacity (VC), diffusing capacity of lung for carbon monoxide, predicted (%DLco), alveolar-arterial oxygen gradient (A-aDO₂) が独立した予後予測因子である⁵⁻⁷⁾との報告が多い。一方で、呼吸機能検査は IPF の予後予測因子とならないとの報告⁸⁾もある。また、呼吸機能検査以外の gallium-67 citrate (Ga⁶⁷ scan), Lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), 1-hour erythrocyte sedimentation rate (ESR)⁹⁾などの検査所見や発症年齢¹⁰⁾について検討した報告もあるが、これらについては予後予測因子とならないと報告されており、IPF の予後予測因子には今なお不明な点があると考えられる。今回、著者らは IPF と診断後 10 年以上生存する症例を対象として、患者背景や呼吸機能検査値について比較検討した。

対象と方法

当科にて IPF と診断された 47 例 (外科的肺生検 27 例, 臨床診断 20 例) を対象とした。47 例を IPF と診断されてから 10 年以上生存した群 (A 群), 10 年未満で死亡した群 (B 群), A 群と B 群いずれにも属さない群 (診断後 10 年未満の生存例; C 群) の 3 群に分けた。これらの 3 群間での患者背景 (診断時年齢, 性別, 観察期間, 喫煙歴, Brinkman Index) と呼吸機能検査 (VC, % VC, forced expiratory volume in one second (FEV_{1.0}), FEV_{1.0}/VC (FEV_{1.0}%), %DLco) について比較検討した。観察期間は IPF と診断された日から死亡日または生存例は 2005 年 12 月 1 日までとした。喫煙歴は never smoker, ex-smoker, current smoker に分けた。呼吸機能検査は

それぞれの項目について、IPF と診断時の検査値 (初回値) および初回値と最近の呼吸機能検査値の差を観察期間で除した観察期間あたりの変化 (経時的変化値) について検討した。なお、経時的変化値については、最低 6 ヶ月以上の間隔をあげて呼吸機能検査が実施されている症例のみを対象とした。

統計学的解析には、患者背景の診断時年齢, 性別, 観察期間, 喫煙歴, 呼吸機能検査の経時的変化値については Kruskal-Wallis test, 患者背景の Brinkman Index, 呼吸機能検査の初回値については一元配置分散分析で検討し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

当科にて IPF と診断された 47 例のうち、男性は 35 例, 女性は 12 例であった。対象 47 例の内訳は、A 群 5 例, B 群 26 例, C 群 16 例であった。3 群間での診断時年齢, 性別, 喫煙歴, Brinkman Index の各項目に有意差はなかった。しかし、A 群は他の群に比べ、診断時年齢が若い傾向があった (A 群 55.0 ± 9.0 歳, B 群 64.4 ± 4.7 歳, C 群 64.7 ± 9.1 歳, $P=0.0678$) (表 1)。

呼吸機能検査の初回値は、いずれも 3 群間で有意差はなかった (表 2)。また、C 群を除いた A 群と B 群との 2 群間での初回値の比較では、VC のみ有意差 ($P=0.0476$) が認められたが、他の検査項目において有意差はなかった。経時的変化値についての検討では、呼吸機能検査の各項目において 3 群間で有意差は認めなかった (表 3)。A 群と B 群の 2 群間での経時的変化値での比較においても、有意差を認める検査項目はなかった。

長期生存症例についての、重症度, 合併症, 治療歴, 現在の状況についてのまとめを表 4 に示す。症例 1, 2 は診断時、現在とも重症度は I 度であったが、症例 3-5 については最終もしくは現在の重症度は IV 度で、HOT が全例導入されていた。粉塵曝露については、症例 5 で自動車部品の研磨作業に従事したことがある以外は認めなかった。合併症は症例 2 で慢性閉塞性肺疾患, 症例 5 では糖尿病, 症例 4 では肺結核後遺症, 多発性脳梗塞, 前立腺癌, 抗好中球細胞質抗体関連腎炎, 心房細動, 糖

自治医科大学呼吸器内科

* 分担研究者

表 1 患者背景について

	合計	A 群	B 群	C 群	P-value
患者数(人)	47	5	26	16	
診断時年齢(歳)		55.0±9.0	64.7±9.1	64.4±4.7	0.0678
性別(男性:女性)	35:12	4:1	19:7	12:4	0.756
観察期間(月)(中央値)		135	20	62	
(平均値)		192.0±84.8	24.6±24.3	61.4±38.5	<0.01
喫煙歴					0.666
Never smokers	18	2	8	8	
Ex-smokers	18	2	11	5	
Current smokers	11	1	7	3	
Brinkman Index		534.0±517.4	497.3±505.5	463.4±640.2	0.964

平均値±標準偏差
Kruskal-Wallis test にて検定
Brinkman Index については一元配置分散分析

表 2 肺機能検査の初回値について

	A 群	B 群	C 群	P-value
患者数(人)	4	23	13	
VC (ml)	3040.0±1086.8	2255.2±794.9	2583.1±828.7	0.180
%VC (%)	86.7±27.5	78.5±20.3	85.9±19.0	0.519
FEV _{1.0} (ml)	2182.5±629.6	1790.4±538.9	2026.9±681.2	0.334
FEV _{1.0} % (%)	76.7±10.9	83.5±8.8	82.0±9.8	0.404
%DL _{co} (%)	54.3±12.7	54.6±19.9	62.4±18.3	0.499

平均値±標準偏差
一元配置分散分析

表 3 肺機能検査の観察期間(年)における経時的変化について

	A 群	B 群	C 群	P-value
患者数(人)	4	16	11	
VC (ml/年)	-60.2±25.6	286.3±1673.6	147.2±657.0	0.998
%VC (%/年)	-1.4±1.0	10.4±43.2	10.1±31.3	0.940
FEV _{1.0} (ml/年)	-37.4±34.5	112.1±915.9	265.4±808.5	0.908
FEV _{1.0} % (%/年)	0.04±0.4	-0.8±13.6	4.4±8.4	0.561
%DL _{co} (%/年)	-2.1±4.1	-5.0±17.8	0.5±8.8	0.190

初回と最終の検査値の差を観察期間(年)で除した
観察期間(年)あたりの検査値の変化であり、マイナスは減少を、プラスは増加を表す
最低 6 ヶ月以上の間隔をあけて肺機能検査が実施されている症例のみを検討対象とした

平均値±標準偏差
Kruskal-Wallis test にて検定

表 4 長期生存症例の重症度、合併症、治療歴、現在の状況について

症例	重症度	粉塵暴露歴	合併症	治療歴	現在あるいは観察期間終了時の状況
	上; 診断時 下; 現在もしくは観察期間終了時				
1	I I	なし	なし	エンバデール® キュバール® 200 μg×2	問題なし
2	I I	なし	慢性閉塞性肺疾患	無治療	問題なし
3	II IV	なし	なし	無治療	HOT (O ₂ 0.25 L/min)
4	III IV	なし	肺結核後遺症 多発性脳梗塞 前立腺癌 抗好中球細胞質抗体関連腎炎 心房細動 糖尿病	プレドニゾン 10mg クラリスロマイシン	HOT (O ₂ 7 L/min) 05年9月27日消化管穿孔 疑いで死亡
5	I IV	あり*	糖尿病	プレドニゾン 17.5mg クラリスロマイシン	HOT (O ₂ 4 L/min) 05年5月28日心肺停止で 緊急搬送され、死亡

*自動車部品の研磨作業に従事したことあり

尿病の合併を認めた。治療歴はステロイド療法3例、無治療2例であった。現在の状況は症例1, 2では原疾患は安定しているが、症例3は在宅酸素療法 (home oxygen therapy; HOT) 導入中、症例4, 5はそれぞれ消化管穿孔疑い、心肺停止といった原疾患の悪化以外の死因で死亡していた。

考 察

今回著者らは当科における IPF の長期生存例を対象として、患者背景や呼吸機能検査について比較検討した。本研究では、A 群と B 群との2群間において初回時の VC のみで有意差を認めた。それ以外の患者背景、呼吸機能検査の初回値、経時的変化値はいずれの項目も3群間で有意差は認めなかった。その理由の1つとして IPF の長期的な予後予測因子にはこれまで報告されているような短期的な予後予測因子以外にも種々の因子が関与している可能性が考えられる。その他の理由として、呼吸機能検査は呼吸困難などの臨床症状が進行した場合には施行が困難であり、IPF の重症度が重い症例では施行できなかった可能性が考えられる。また、有意差はなかったものの、A 群は診断時年齢が他の群に比べて若い傾向があり、診断が早いことで生存期間が伸びた可能性がある。Erbes R らは50歳未満の IPF は IPF 全体の平均生存期間よりも長いと報告している¹¹⁾が、Nadrous HF らは50歳未満の IPF と50歳以上の IPF では予後は同じであったと報告しており¹⁰⁾、発症年齢が予後予測因

子であるのか現時点でははっきりしていないと思われる。

A 群の患者背景の検討では、診断時から既に重症度が重い例や他の呼吸器疾患などの合併症を有する例もみられたことから、必ずしも軽症の IPF 患者のみが長期生存しうるとはいえないと思われた。死因については、いずれも原疾患の悪化以外であり、長期生存例では IPF の進展が予後に直接的に関わっていない可能性が示唆された。Panos RJ らは IPF の死亡原因としてその悪化による呼吸不全は38.7%と報告しており¹²⁾、原疾患の悪化以外の死因も多いと思われる。Tamm M らは免疫抑制剤を使用している発熱、呼吸器症状、胸部 X 線上浸潤影がみられた自己免疫性疾患や IPF 患者では使用していない患者と比較して気管支肺胞洗浄液中の抗酸菌、サイトメガロウイルス抗原 (Shell vial 法)、真菌、ニューモシスチスの陽性率が高いと報告している¹³⁾。IPF に対する免疫抑制剤投与が日和見感染をきたしやすいことを示しており、長期生存例に無治療例が2例含まれていることは興味深い結果と思われた。しかし、本研究では A 群が5例と少なく、長期生存例に共通の予後予測因子を推測するまでには至らなかった。IPF は heterogeneous な疾患とも考えられ、この中に予後の良い subgroup が存在する可能性もある。IPF の進展、予後を明らかにするために、数少ない IPF の長期生存例の蓄積を行い、今後も継続的な検討が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, *et al.*: Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-454.
- 2) 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.
- 3) BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, *et al.*: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 4) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, *et al.*: Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 5) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, *et al.*: Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639-644.
- 6) Latsi PI, Bois RM, Nicholson AG, *et al.*: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
- 7) Collard HR, King TE Jr, 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.
- 8) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, *et al.*: The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 9) Mura M, Belmonte G, Fanti S, *et al.*: Inflammatory activity is still present in the advanced stages of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 609-614.
- 10) Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, *et al.*: Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 37-40.
- 11) 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.
- 12) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, *et al.*: Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. 1990; 88: 396-404.
- 13) Tamm M, Traenkle P, Grilli B, *et al.*: Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001; 119: 838-843.

特発性間質性肺炎合併肺癌の臨床的検討

高橋 宏行¹ 滝澤 始^{1*} 河井 誠¹ 菊地 和彦¹
出崎 真志¹ 幸山 正¹ 大石 展也¹ 永田 泰自¹
高見 和孝¹ 城 大祐¹ 村山 芳武¹ 水口 英彦¹
長瀬 隆英¹ 石井 彰²

特発性間質性肺炎 (IIPs) には、肺癌が高頻度に合併することが知られている。IIPs 合併肺癌症例では、肺癌単独症例に比較し、治療などで種々の制限を受けることが多く、また肺癌治療の副作用としての IIP の増悪例もしばしば経験する。IIPs の合併が、非小細胞肺癌の治療や予後にどのような影響を与えているのかについて検討した。対象は、当院において 2000 年 6 月から 2002 年 12 月の間に経験した病理学的に診断された非小細胞肺癌症例を対象とし、IIPs 合併群と肺癌単独群の 2 群に分けて検討を行った。診断は厚生省臨床診断基準第 4 次改定に基づいた。IIPs 合併例 13 例、肺癌単独例 56 例が解析対象となった。発症年齢、性別に有意差はなかった。組織型で IIPs 群で扁平上皮癌が多い傾向があったが有意ではなかった。臨床病期にも差がなかったが、T2 例が IIPs 群で有意に多かった。治療のありなしの頻度に両群間に差はなかったが、stage I, II, IIIA での手術治療の頻度は IIPs 合併群で有意に低かった。また、IIIB, IV 期の化学療法を実施した頻度も IIPs 群で有意に低率であった。全体として、現在標準的とみなされる肺癌治療を実施した割合は、肺癌単独群で 84% であったのに対して IIPs 合併群で 23% と有意に低率であった。治療による有害事象では Grade 3 以上の肺毒が IIPs 合併群で有意に高率であった。生命予後では、解析可能だった III 期で中央生存期間が肺癌単独群で 19.3 ヶ月なのに比較して IIPs 合併群では 5.9 ヶ月と不良であった。

Studies on the clinical characteristics of lung cancer patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)

Hiroyuki Takahashi, Hajime Takizawa, Makoto Kawai, Kazuhiko Kikuchi,
Masashi Desaki, Tadashi Kohyama, Naoya Ohishi, Taiji Nagata,
Kazutaka Takami, Daisuke Jo, Yoshitake Murayama, Hidehiko Mizuguchi,
Takahide Nagase and Akira Ishii

The Department of Respiratory Medicine and Laboratory Medicine, University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

We performed a retrospective analysis about the treatment and its outcomes for primary lung cancer associated with IIPs in our department.

Standard surgical treatment among stage I, II and IIIA cases was performed in 43% of IIPs-associated patients whereas 86% of patients with lung cancer alone were received surgery ($p=0.033$). Combination chemotherapy was performed in 33% of IIPs-lung cancer group as compared with lung cancer alone (79%, $p=0.04213$) in stage III and IV. Pulmonary toxicity by anti-cancer therapy occurred more frequently among IIPs-lung cancer group than lung cancer alone (56% vs. 6%, $p<0.0012$). Survival curve after the diagnosis of lung cancer showed that cases with IIPs and lung cancer might have poorer outcomes than those with lung cancer alone.

It was demonstrated that standard anti-cancer therapy was less frequently performed among patients with lung cancer associated IIPs, and may cause poorer outcomes.

はじめに

特発性間質性肺炎合併肺癌は、特発性間質性肺炎の重要な合併症として高率に認められ、その予後決定因子のひとつである。近年分子標的薬ゲフィチニブによる急性肺傷害が問題となり、その病態に関心が集まっている。まず、肺癌の診断については、その早期発見の困難さや組織生検におけるリスクなどが問題となる。また、診断確定後も、肺機能障害や手術後の急性増悪、また化学療法における肺傷害の危険から治療方針決定に苦慮することが経験される。当科に受診した症例を対象にこれらの諸問題について検討した結果を報告する。

対象と方法

当院において、2000年6月から2002年12月の間に経験した、病理学的に診断された非小細胞肺癌症例を対象とし、IIPs 合併群と肺癌単独群の2群に分けて検討を行った。診断は厚生省臨床診断基準第4次改定に基づいた^{1,2)}。倫理面の配慮として、後ろ向きの観察研究で、患者特定が出来ないようにコード化して行った。

結 果

1. 患者背景：IIPs 合併例 13 例，肺癌単独例 56 例が解析対象となった。発症年齢，性別に有意差はなかった。組織型で IIPs 群で扁平上皮癌が多い傾向があったが有意ではなかった（表 1）。臨床病期にも差がなかったが，T2 例が IIPs 群で有意に多かった（表 2）。
2. 治療内容の比較検討：治療のありなしの頻度に両群間に差はなかったが，stage I, II, IIIA での手術治療の頻度は IIPs 合併群で有意に低かった（図 1）。また，IIIB, IV 期の

化学療法を実施した頻度も IIPs 群で有意に低率であった（図 2）。全体として，現在標準的のみなされる肺癌治療を実施した割合は，肺癌単独群で 84% あったのに対して IIPs 合併群で 23% と有意に低率であった。

3. 治療による有害事象：Grade 3 以上の肺毒性が，肺癌単独例で 6% であったのに対して，IIPs 合併群では 56% と有意に高率であった ($p < 0.0012$)。肺毒性の内訳は，手術後 2 例（IIPs の急性増悪，うち 1 例はステロイドパルス療法などの集中治療にかかわらず死亡），放射線療法後の悪化 2 例及び化学療法後の悪化が 1 例であった。
4. 生命予後では，解析可能だった III 期で中央生存期間が肺癌単独群で 19.3 ヶ月なのに比較して IIPs 合併群では 5.9 ヶ月と不良であった（図 3）。

考 案

特発性間質性肺炎合併肺癌は，特発性間質性肺炎の重要な合併症として高率に認められ，その予後決定因子のひとつである^{3,7)}。近年分子標的薬ゲフィチニブによる急性肺傷害が問題となり，その

表 1 IIPs 合併群 VS. 肺癌単独群の比較

Characteristics	Carcinoma with IIPs	Carcinoma only	P value
No. of patients	13	56	
Sex, No. (%)			0.37
Male	11 (85%)	41 (73%)	
Female	2 (15%)	15 (27%)	
Age at diagnosis of carcinoma (y)			0.23
Mean ± SD	66.4 ± 8.6	62.6 ± 10.5	
Range	52-83	28-81	
Type of carcinoma, No. (%)			0.21
Adenocarcinoma	5 (38%)	34 (61%)	
Squamous cell	7 (54%)	14 (25%)	
Large undifferentiated	0 (0%)	3 (5%)	
1 (8%)		5 (9%)	
Stage, No. (%)			0.1
IA	0 (0%)	8 (14%)	
IB	4 (31%)	5 (9%)	
IIB	0 (0%)	5 (9%)	
IIIA	3 (23%)	5 (9%)	
IIIB	3 (23%)	13 (23%)	
IV	3 (23%)	20 (36%)	

1 東京大学医学部呼吸器内科

2 同 検査部

* 分担研究者

表2 IIPs 合併群 VS. 肺癌単独群の病期

Characteristics	Carcinoma with IIPs	Carcinoma only	P value
No. of patients	13	56	
TNM No. (%)			
T1	1 (8%)	10 (18%)	0.049
T2	9 (69%)	14 (25%)	
T3	1 (8%)	6 (11%)	
T4	2 (15%)	24 (43%)	
TX	0 (0%)	2 (3%)	
N0	5 (38%)	21 (37%)	0.91
N1	1 (8%)	7 (13%)	
N2	3 (23%)	9 (16%)	
N3	4 (31%)	19 (34%)	
M0	10 (77%)	36 (64%)	0.38
M1	2 (23%)	20 (36%)	
Location of carcinoma, No. (%)			0.3
Upper	5 (38%)	24 (43%)	
Middle/Lingular	1 (8%)	13 (23%)	
Lower	7 (54%)	19 (34%)	

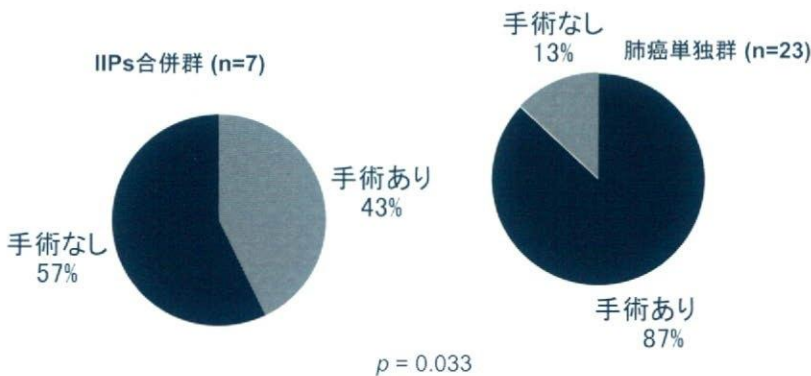


図1 IIPs 合併肺癌と肺癌単独群の外科治療の実施率前者で有意に低率であった。

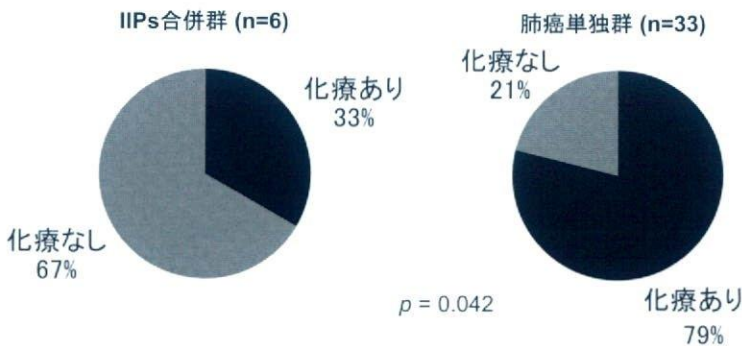


図2 IIPs 合併肺癌と肺癌単独群の化学療法実施率前者で有意に低率であった。

病態に関心が集まっている。まず、肺癌の診断については、その早期発見の困難さや組織生検におけるリスクなどが問題となる。また、診断確定後も、肺機能障害や手術後の急性増悪、また化学療法における肺傷害の危険から治療方針決定に苦慮することが経験される。

今年度は、当科に受診した症例を対象に、とくに肺癌の治療選択や合併症に及ぼす影響を中心に、これらの諸問題について検討した結果を報告した。

従来から³⁻⁷⁾、IPF 合併肺癌は、高齢、男性に多いとの報告が多い。今回の検討でも、IIPs 合併群では男性 85% なのに対して女性では 15% であった。

また、年齢は、IIPs 合併群で平均 66.4 歳に対し肺癌単独群 平均 62.6 歳であった。組織型では従来一定の傾向がないとされてきたが、最近 IPF 合併群では、扁平上皮癌の割合が多い傾向との報告がある。われわれの検討結果でも、IIPs 合併群での扁平上皮癌は 54% なのに比して、肺癌単独群では 25% であった（統計学的有意差はなし）。次に、治療法の実施頻度は、単独群の同様の臨床病期で比較したにもかかわらず、有意に低く（図 1, 2）、結果としていわゆる肺癌の標準的治療の実施が困難とされる症例が多かったことがうかがえた。

実際、肺毒性の点では、IPF 合併群では、手術後の肺合併症の頻度が高く、予後も悪いと報告されている。今回の検討でも、治療後肺毒性が IIPs 合併群で 56% と高率であり、肺癌単独群 6% に比較して有意に高かった。

多種類の治療法が必要な stage II-III の症例では、IIPs の合併による治療法の制限や肺合併症の増加などで、予後が大きく異なる可能性がある。

Stage IIIA, IIIB

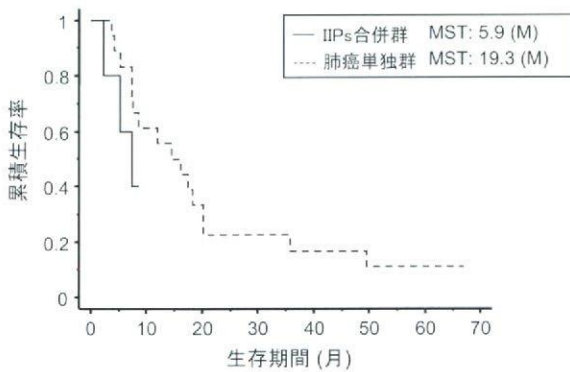


図3 IIPs 合併群 VS. 肺癌単独群における生存期間 (Kaplan-Meier 解析)
有意差は検討できなかったが、IIPs 合併肺癌は肺癌単独群に比べ予後が悪いことが示唆された。

今回は観察期間や症例数の関係で有意差は見られなかったが、中央生存期間が単独群の約 1/3 と予後不良なことが推定された (図 3)。

結 論

非小細胞肺癌の治療法や予後に関し、自験例をもとに IIPs 合併群と肺癌単独群とで比較検討を行った。

1. IIPs 合併群 (A) では、手術療法及び化学療法の施行が敬遠される傾向があり、肺癌単独群 (B) と有意な差が認められた。(手術; A vs. B = 43% vs. 86%, $p=0.033$, 化療; A vs. B = 33% vs. 79%, $p=0.042$)
2. IIPs 合併群では、治療に伴う肺毒性の出現頻度も有意に増加していた。(A vs. B = 56% vs. 6%, $p<0.0012$)
3. 非小細胞肺癌 III 期において、肺癌単独群に比較し、IIPs 合併群の生存期間が短い傾向が認められた。

今後、IIPs 合併肺癌の至適治療法について、予後との関連を含めたより詳細な検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161: 646-664. 2000
- 2) 工藤翔二: 特発性間質性肺炎 (IIP) の第 4 次臨床診断基準改訂について. 厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成 12 年度研究報告書, 83-83, 2001.
- 4) Aubry, M. C., Myers, J. L., Douglas, W. W., Tazelaar, H. D., Washington Stephens, T. L., Hartman, T. E., Deschamps, C., and Pankratz, V. S. (2002). Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Mayo Clin Proc 77, 763-770.
- 5) Kawasaki, H., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., and Nishiwaki, Y. (2002). Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. J Surg Oncol 81, 33-37.
- 6) Kumar, P., Goldstraw, P., Yamada, K., Nicholson, A. G., Wells, A. U., Hansell, D. M., Dubois, R. M., and Ladas, G. (2003). Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 125, 1321-1327.
- 7) Bouros, D., Hatzakis, K., Labrakis, H., and Zeibecoglou, K. (2002). Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. Chest 121, 1278-1289.

喫煙関連間質性肺疾患は、可逆性病変か？

—治療抵抗性であった2例での検討—

大谷 秀雄¹ 下野 暢隆¹ 佐藤 長人¹ 須谷 顕尚¹
小林 国彦¹ 永田 真¹ 萩原 弘一¹ 金沢 実^{1*}
金子 公一² 清水 禎彦³ 岡 輝明⁴

1例は54歳男性、Brinkman index (BI) 1200の喫煙歴あり、51歳時より呼吸困難が出現、臨床的にDIPを疑い精査目的にて入院。1ヶ月の禁煙で陰影は改善傾向にあったが、一部残存したため胸腔鏡下肺生検を施行、組織上はUIPを示唆する所見と一部にDIP like reactionが混在し、非定型的ながらもUIPと診断。その後禁煙のみで観察中であるが緩徐にのう胞病変は悪化している。第2例は57歳男性、BI 740の喫煙歴あり、50歳時より咳嗽、呼吸困難が出現、臨床経過、組織所見よりRB-ILDと診断。その後禁煙でいったん陰影の改善をみたが、再び呼吸困難と陰影は悪化。順次PSL、CyA治療を開始されたが線維化は悪化している。2例ともに重喫煙歴があり禁煙で一時的な改善が認められ発症に喫煙の関与が考えられたが、その後は再び増悪傾向にある。2例ともに現在の基準では組織、画像、臨床経過ともに複数の特徴を有しており、喫煙関連間質性肺疾患の病態を考える上で示唆に富む例と考えられたため考察を加え報告する。

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) については厚生科学びまん性肺疾患調査研究班の第4次改定が行われ、原因不明の間質性肺炎の総称として新しい分類が提唱された¹⁾。その中で IIPs は7つの病型に分類されているが、症例の中には複数の病型の特徴を有し分類困難な症例も経験され、こうした症例での扱いについては議論の余地が残されている。

喫煙は、線維化・気腫化・癌化など、喫煙に対する感受性の遺伝的多様性を背景に様々な肺疾患を引き起こす可能性が示唆されているが、詳細についてはいまだ明らかにされていない。今回、亜急性/可逆性の経過と慢性/進行性の経過の2相性の病態を示し特定の病型への分類が困難でその発症に喫煙が強く関与したと考えられた2症例を経験したため、臨床経過を報告し喫煙関連間質性肺疾患の病態についての考察を行う。

症例 1 54歳, 男性

主 訴: 咳嗽, 労作時呼吸困難

既往歴: 特記事項なし

社会歴: ペルー国籍 (40歳までペルー在住)

生活歴: 喫煙 30本/日 X40年 (14歳から喫煙)

現病歴: 2002年頃より、乾性咳嗽と労作時の呼吸困難を自覚するようになった。2003年8月近医で胸部X線異常を指摘され、当院紹介入院となった。入院時現症: 身長164cm, 体重49kg, 体温36.7℃, 手指にパチ指あり, 呼吸音: 両側肺底部に吸気終末に fine crackles を聴取

血液・生化学検査所見: WBC7590/μl (好中球66%, リンパ球20%, 好酸球6%), Hb14.7g/dl, AST20IU/l, ALT28IU/l, LDH223IU/l, CRP0.4mg/dl, KL-61150U/ml, SP-D147ng/ml, ANA40.5, PR3-ANCA<10EU, MPO-ANCA<10EU

呼吸機能検査: VC4.78L (134%), FEV_{1.0}3.39L (116%), DLco75.2%, PaO₂73.8Torr, A-aDO₂

1. 埼玉医科大学 呼吸器内科
 2. 同 呼吸器外科
 3. 同 第2病理
 4. 公立学校共済組合関東中央病院 病理科
- * 分担研究者

23.4Torr

BALF 所見: 総細胞数 2.7×10^5 /mL, マクロファージ74%, 好酸球7.4%, 好中球0.6%, リンパ球18.0% (CD4/CD8 1.0)

胸部X線: 両側びまん性に小粒状陰影・網状陰影あり

胸部CT: 両肺上葉に強い気腫性変化あり, 中下葉の胸膜直下に非区域性的スリガラス陰影を認めるも蜂巢肺はなし

臨床経過: 禁煙1ヶ月の経過で自覚症状, 画像所見の著明な改善を認めた (図1)。しかし, 陰影の一部は残存したため VATS を施行。UIP を示唆する所見と DIP-like reaction が混在した所見が認められた (図2)。その後, 禁煙のみで経過観察を続けているが, 2年経過で再び自覚症状, 画像所見ともに悪化傾向にある (図3)。

症例 2 57歳, 男性

主 訴: 咳嗽, 労作時呼吸困難

既往歴: 特記事項なし

生活歴: 喫煙 30本/日 X25年

現病歴: 1998年頃より、乾性咳嗽と労作時呼吸困難が出現。症状は進行性に増悪傾向にあり。1999年、近医受診した際、胸部X線異常陰影を認めたため、精査加療目的にて近医へ入院となった。

入院時現症: 身長171cm, 体重75kg, 体温35.9℃, 手指にパチ指あり, 呼吸音: 両側肺底部に吸気終末に fine crackles を聴取

血液・生化学検査所見: WBC6600/μl (好中球64%, リンパ球23%, 好酸球4%), Hb15.2g/dl, AST22IU/l, ALT22IU/l, LDH268IU/l, CRP1.2mg/dl, ANA<20,

呼吸機能検査: VC3.78L (92%), FEV_{1.0}3.14L (116%), DLco49.3%, PaO₂79.4Torr, A-aDO₂14.6Torr

BALF 所見: 総細胞数 5.4×10^5 /mL, マクロファージ67.2%, 好酸球8.9%, 好中球0.3%, リンパ球20.7% (CD4/CD8 2.6)

胸部X線: 両側びまん性に小粒状陰影・網状陰影あり

胸部CT: 両肺上葉に強い気腫性変化あり, 下葉の胸膜直下に非区域性的スリガラス陰影を認めるも蜂巢肺は明らかではない

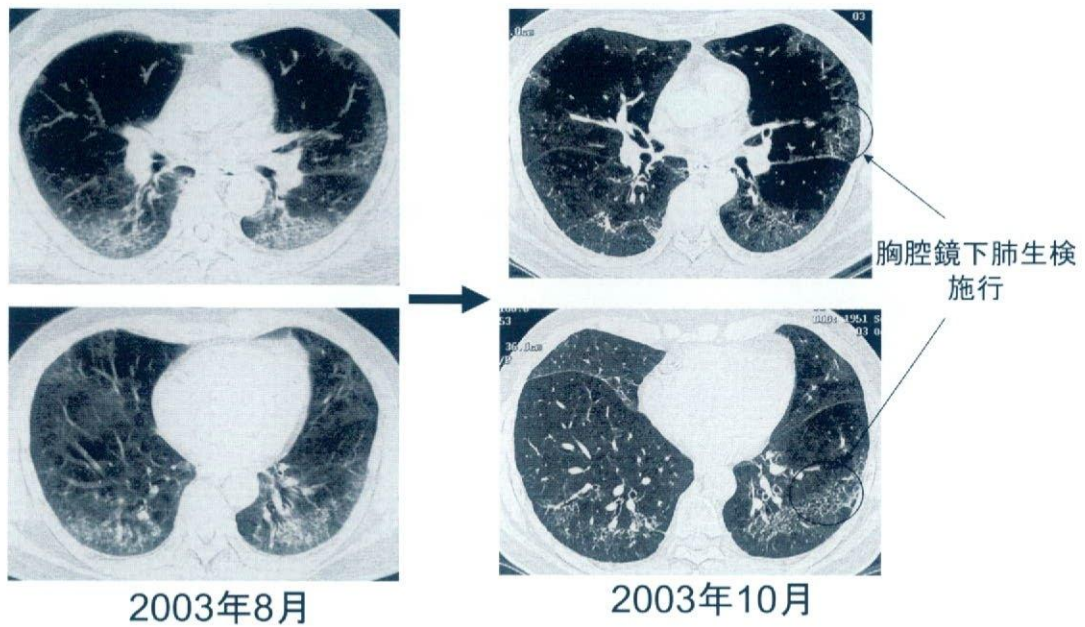


図1 禁煙前後での胸部CT所見の比較
胸膜下の非区域性スリガラス陰影は禁煙により著明に改善している

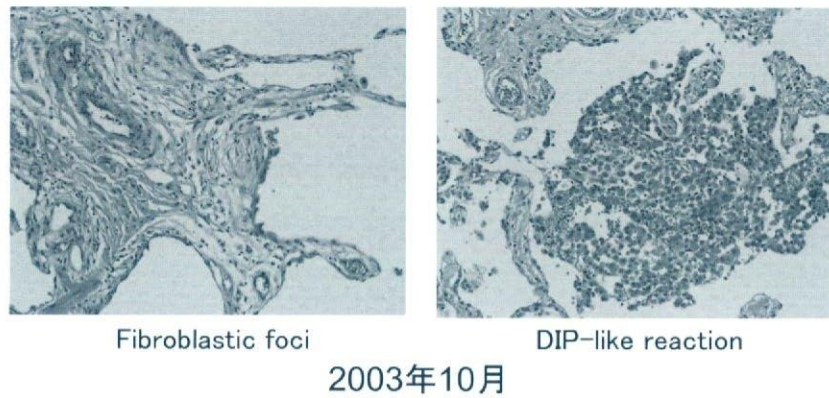
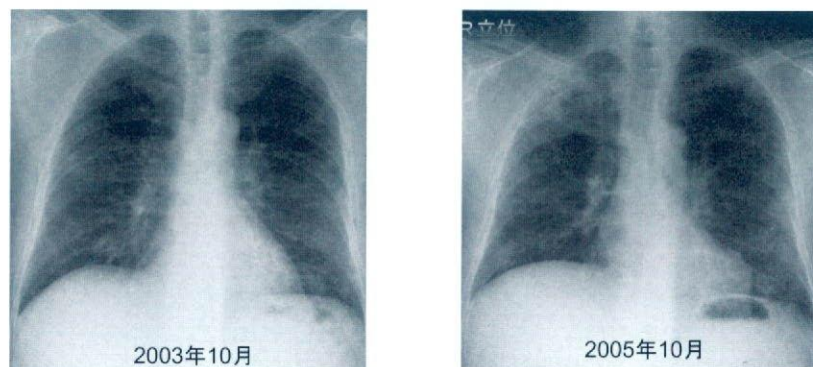


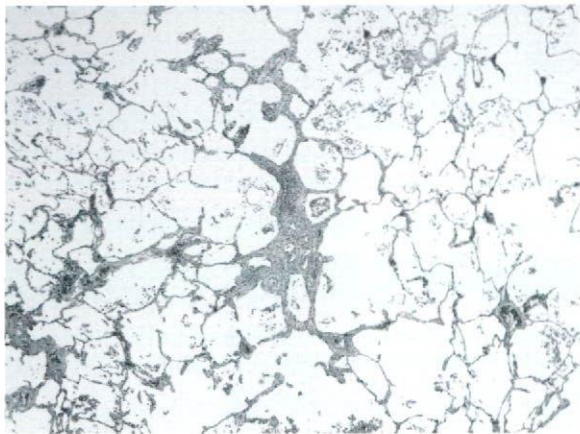
図2 左S6の病理組織所見
UIPを示唆する病変と、一部にDIP-like reactionが混在している



VC	4.78L (134%)	VC	3.99L (112%)
FEV1.0	3.39L (116%)	FEV1.0	3.13L (109%)
DLco	17.2 (75.2%)	DLco	11.1 (49.9%)
PaO2	73.8 Torr	PaO2	64.5 Torr
A-aDO2	23.4 Torr	A-aDO2	39.0 Torr

図3 その後の経過
禁煙を続けているが、2年の経過でX線所見、呼吸機能ともに悪化傾向にある

臨床経過：入院後 VATS を施行。組織所見で細気管支周囲間質のリンパ球浸潤と線維性肥厚が認められ、この時点では RB-ILD と診断した(図4)。禁煙のみの経過で自覚症状、画像所見ともに一時軽快していた(図5)。しかし、その後約2年の経過で呼吸不全、画像所見は悪化したため、2000年再度入院。プレドニゾロンによる治療を開始したが進行性の経過変わらなかった。2001年より、シクロスポリンを導入。進行の時間経過は緩徐となったものの増悪傾向は変わらなかった。2003年より当院で経過観察中であるが、画像上広範囲に蜂巢



1999年10月

図4 右S6の病理組織所見
細気管支周囲の細胞浸潤と線維性肥厚を認める

肺の所見を認め低O₂血症著明であり在宅酸素療法を施行した。2005年、肺がんの合併が発見されたが、治療が困難なためそのまま経過観察中である。

考 察

症例1は、強い気腫性的変化とともに、間質性肺疾患として臨床的に DIP に類似した特徴的所見と UIP に類似した特徴的な所見を併せもった症例である。重喫煙歴以外は、間質性肺疾患としての明らかな原因は指摘できず、IIPs の範疇に入る例と考えられるが、特定の病型に分類することが困難な症例である。症例2は、同様に気腫性変化とともに、当初は細気管支病変が中心で RB-ILD と診断された症例である。その後の経過では蜂巢肺が明らかとなり、治療抵抗性の経過を示し、UIP として所見が進行して、さらに肺がんの合併も認めている。2例ともに、重喫煙歴があり喫煙以外には明らかな原因がないことと徹底した禁煙のみで病変が一時改善した経過より、発症に喫煙が強く関連していることが示唆される。喫煙関連肺障害は喫煙に対する感受性の多様性を背景に様々な表現型をとるが²⁾、可逆性/亜急性の病態は炎症が主体で不可逆性/慢性の病態は組織の破壊と異常修復が主

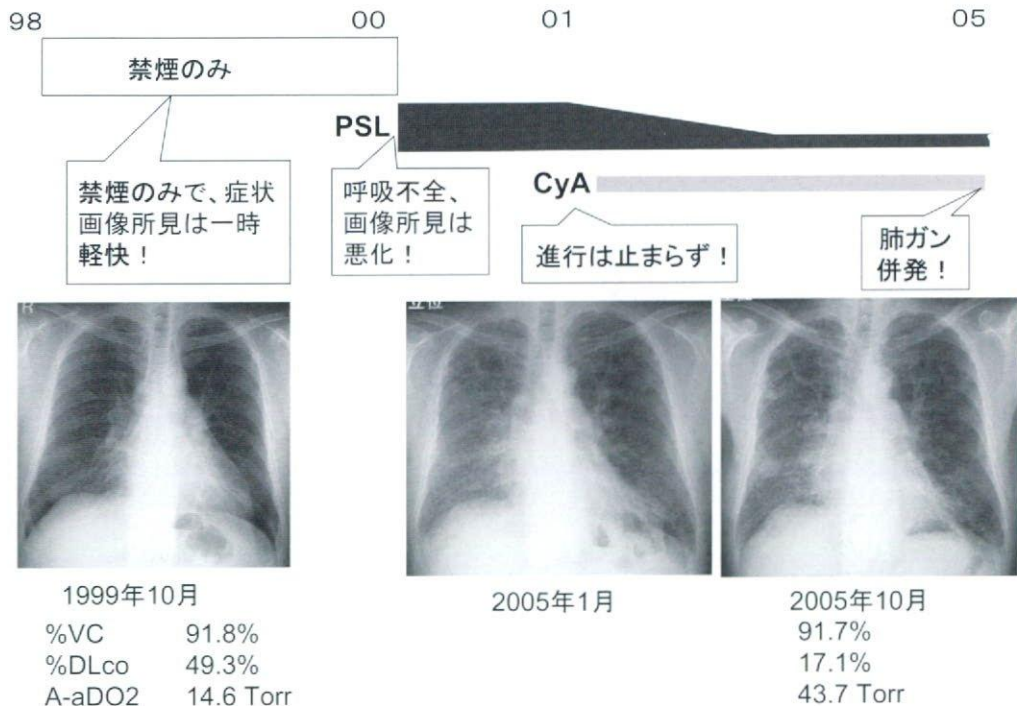


図5 症例2の臨床経過

体と考えられ、その結果今回提示したような2相性の病態を示したと考えられる。IIPsの中で、RB-ILDやDIPは特に喫煙との関連が強いとされているが、UIPでも喫煙者の頻度が高く、喫煙がその発症や増悪因子となっている可能性が示唆されている³⁾。今回経験したような症例では、“原因不明”の間質性肺炎としてIIPsの特定の病型に当てはめるより、むしろ“喫煙関連間質性肺疾患”として独立した疾患として考えたほうが理解しやすい。今後、喫煙に関わる肺病変については、症例を積み重ねた更なる検討が必要と考えられる。

結 語

喫煙が発症に強く関与したと考えられる非特異的な間質性肺炎の2例を報告した。2例ともに、禁煙のみで改善する可逆性の病態と気腫化を伴う進行性の病態を併せ持ち、特定の間質性肺炎に分類することができなかった。間質性肺疾患をはじめとして、喫煙に関わる肺病変の更なる解明が必要と考えられる。

謝 辞

症例2について、当初診療を担当しVATS組織標本(図5)とCT写真(図4)を提供いただいた防衛医科大学校内科 小林英夫先生、防衛医科大学検査部玉井誠一先生、相田真介先生に深謝致します。

参考文献

- 1) 日本呼吸器病学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き. 南江堂 東京 2004
- 2) 青木 薫, 吉村邦彦. 喫煙感受性遺伝子と呼吸器疾患. 呼吸 20 (10) : 2001
- 3) O'Donnell WJ, Kradin RL, Evins AE *et al.* A 52-years-old woman with recurrent episodes of atypical pneumonia. N Eng J Med 351: 2004

肺癌合併特発性間質性肺炎の治療の現状

深水 玲子 井上 義一* 新井 徹 久保 昭仁
川口 知哉 大塚 淳司 高藤 淳 高田 實
河原 正明 小塚 健倫 審良 正則 山本 暁
北市 正則 林 清二 坂谷 光則

特発性間質性肺炎 (IIPs) に肺癌は合併しやすいが、その場合更に予後は悪くなるばかりか、治療により間質性肺炎が悪化し致命的な転帰をとる可能性もある。また IIPs 合併肺癌の治療に関する一定の見解はない。IIPs 合併肺癌症例における、治療の適応と管理に関して問題点と限界を明らかにするため、当院で IIPs 経過観察中に肺癌が発生した症例、もしくは肺癌診断時に IIPs の合併を認めた症例計 89 例について、後ろ向きに治療と予後について検討した。89 例を同時期に当院内科を受診した IIPs 非合併肺癌症例 2468 例と比較したところ、IIPs 合併群は高齢であったが ($p=0.03$)、性別、PS、組織型に有意差を認めなかった。III 期 IV 期の非小細胞肺癌では IIPs 合併例で IIPs 非合併例に比べて予後不良であった。内科的治療対象となる III、IV 期の PS0 ~ 2 の症例 ($n=57$) の生存期間は、化学療法群 ($n=46$, MST319 日) と BSC 群で ($n=11$, MST370 日) で有意差なし。同様に、放射線療法に関しても、有り ($n=13$, MST319 日)、無し ($n=43$, MST331 日) で有意差を認めなかった。今回の解析では非小細胞肺癌合併 IIPs に対する化学療法、放射線療法は生存に寄与しないと考えられ、今後の前向きの検討が必要と思われた。

TREATMENTS OF LUNG CANCER COMPLICATED WITH IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Fukamizu R, Inoue Y, Arai T, Kubo A
Kawaguchi T, Ohtsuka J, Takafuji J, Takada M
Kawahara M, Kozuka K, Akira M, Yamamoto
S, Kitaichi M, Hayashi S, Sakatani M

National Hospital Organization: Kinki-Chuo Chest medical Center, Osaka Japan

We retrospectively analyzed the effect of chemotherapy or radiotherapy on the survival of patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIPs) complicated with lung cancer (LC with IIPs; $n=89$). There was no significant difference of gender, performance status, or pathological type of LC, but age (LC with IIPs was older), between LC-IP and LC without IIPs ($n=2468$). The prognosis of LC with IIPs (non-small cell lung cancer, stage III and IV) was significantly worse compared with LC without IIPs.

The survival of stage III or IV with PS 0, 1, or 2 ($n=57$) was analyzed, and there was no significant different survival between the patients under chemotherapy ($n=46$), radiotherapy, and best supportive therapy. Prospective study is necessary to find how to effectively treat the patients with LC with IIPs, especially non-small cell carcinoma, stage III and IV.

はじめに

特発性間質性肺炎 (IIPs) は経過中高率に肺癌を発症する事が知られており, IIPs を合併した肺癌に対する放射線療法や化学療法が, 間質性肺炎を悪化させ, 時に致命的な転帰をとるという報告も多く認められる. しかし, IIPs に合併した肺癌の治療と予後に関するまとまった報告はなく, 本邦でもリスクは認識されているものの, 各々の施設において抗癌治療の適応に差がある現状である. また, 肺癌を先に診断された症例の中にも IPF が 1.4 ~ 9.1% 合併するとされているが, 近年, 肺癌診療の場でも新規抗癌剤や gefitinib の登場で, 薬剤性肺炎を生じ易い基礎疾患としての間質性肺炎が広く認知されるようになり, その臨床的リスクに対する関心が高まっている^{1,2)}. IIPs 合併肺癌症例における治療の現状と予後を検討し, 治療の適応と管理に関して問題点と限界を明らかにする.

対象および方法

1995 年から 2004 年までの診療録から, 間質性肺炎 (臨床診断) に肺癌 (病理学的診断) を合併した症例 112 例を選び出した. 病歴から, 塵肺や膠原病の合併, 薬剤性肺炎等の IIPs として不適当な症例を除外した後, 臨床情報を伏せた状態で画像診断医 3 名 (放射線科医 2 名, 呼吸器専門医 1 名) が, 独立して胸部 Xp と CT (原則 HRCT) を読影した. honeycomb, GGO 等の画像所見の有無を診断した上で, 画像パターンを分類し 2 名以上の所見の一致で総合診断とした. 意見の対立した症例は, 臨床情報を加味した上で再検討の討議を行い, consensus diagnosis を導き, IIPs とは思われない患者は除外した. その結果, 臨床及び画像的に再評価しなおかつ IIPs と診断された肺癌合併症例は 89 例であった. 今回その 89 例について, 後ろ向きに治療と予後について検討した.

結 果

症例は 89 例 (男性 79 例, 47 ~ 85 歳: 平均年齢 69 歳, 喫煙者 88 例). 組織型は, 腺癌 39 例, 扁平上皮癌 33 例, 大細胞癌 5 例, 小細胞肺癌 11 例, 分類不能 1 例で, 病期は I 期 17 例, II 期 3 例, III 期 39 例, IV 期 29 例であった. 肺癌に対する初回治療は, best supportive care (BSC) 19 例, 化学療法 36 例, 放射線療法 4 例, 化学療法と放射線療法 12 例, 手術 17 例, 手術と化学療法 4 例, その他 1 例であった. 放射線療法は根治的または対照的治療目的で, 胸部に線量 40Gy 以上の照射を受けた症例としている. IIPs 合併肺癌の first-line の化学療法は, 表 1 に示す通りである. GEM, CPT-11, AMR は, first-line においては投与されていなかった. 初回化学療法の奏効率は 31% (16/52) であった. 同時期に当院内科を受診した IIPs 非合併肺癌症例 2468 例と比較し, IIPs 合併群は高齢であったが ($p=0.03$), 性別, PS, 組織型に有意差を認めなかった.

表 1 IIPs 合併肺癌の 1st-line chemotherapy.

	n=52
CBDCA+PTX	20
CBDCA+VP-16	12
CDDP+VP-16	5
CDDP+VNR	4
CDDP+VNR+MMC	2
VNR	4
other chemoTx.	5

CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel
VP-16: etoposide, VNR: vinorelbine, MMC: mitomycin C

内科的治療対象となる III, IV 期の非手術例に対して Kaplan-Meire 法による生存分析を行った結果, IIPs 合併肺癌 (n=68, MST 9.7 ヶ月) は, 非合併肺癌 (n=1438, MST 12.4 ヶ月) よりも予後不良であった (Log-rank test $p<0.05$). また III, IV 期の組織型による比較では, 小細胞肺癌では有意差はないが, 非小細胞肺癌では IIPs 合併肺癌は非合併肺癌と比べ有意に予後不良であった (図 1). 次に, 治療毎に検討した結果, BSC を受けたグループは

国立病院機構: 近畿中央胸部疾患センター

* 分担研究者

IIPs 合併と非合併で予後の差は認められなかったが、化学療法を受けたグループで有意に IIPs 合併群の生存期間が短く、放射線療法では IIPs 群が予後不良の傾向を認めた(図2)。以上から、IIPs 合併肺癌は非小細胞肺癌で生命予後が悪く、また積極的な抗癌治療(化学療法、放射線療法)を受けた症例の予後が不良であると考えられた。

次に、IIPs 合併肺癌症例の中で、小細胞癌、手術例、及び PS 不良例 (PS 3, 4) を除外した非小細胞肺癌合併 IIPs の III, IV 期 (n=51) において、BSC 群と積極的抗癌治療群との生命予後を検討した。IIPs 合併小細胞肺癌は全例化学療法を受けていたため、今回の解析からは除外している。化学療法群(n=39, MST 9.3 ヶ月)、BSC 群(n=9, MST 12.3 ヶ

月)で有意差なし。同様に、放射線療法に関しても、有り(n=12, MST 10.2 ヶ月)と BSC で有意差を認めず、IIPs 合併非小細胞肺癌において積極的抗癌治療は生命予後を改善しなかった(図3)。

積極的抗癌治療を受けた群と BSC 群との治療前の予後因子の比較では、年齢や性別、PS、呼吸機能(%FVC, FEV₁%)では有意差がないものの、PaO₂は BSC 群が低い傾向を認めた(p<0.1)。

考察と結論

肺癌は現在の内科的治療では(LDの小細胞肺癌を除いて)根治不可能と考えられており、治療による benefit と副作用の risk を考慮した上で、延効

果の認められる治療を適切に適切すべきであるが、今回の我々の検討では、化学療法、放射線療法ともに IIPs 合併肺癌の生命予後に寄与しないという結果であった。BSC 群では IIPs 合併、非合併で予後に有意差がないため、抗癌治療の成績が悪い原因として、治療による副作用の影響や IIPs 合併肺癌が治療抵抗性である可能性が示唆された。しかし、治療抵抗性は、IIPs 合併非小細胞肺癌に対する初回化学療法の奏効率が、一般的な統計と遜色なく否定的であった。そのため、治療に伴う IIPs の増悪などの有害事象が IIPs 合併肺癌の生命予後に関与したと考える方が妥当であろう。IIPs に対する放射線治療の後、高率に急性増悪を生じたという報告はあるが³⁾、同様に化学療法における IIPs (IPF) の急性増悪の報告を評価する事は難しい³⁾。その理由は、治療中に急性増悪の診断基準を満たしても、担癌状態、かつ抗癌剤に伴った骨髄抑制等による不良な全身状態のため、気管支鏡などの侵襲的検査や精査が行われず、臨床的に癌性リンパ管

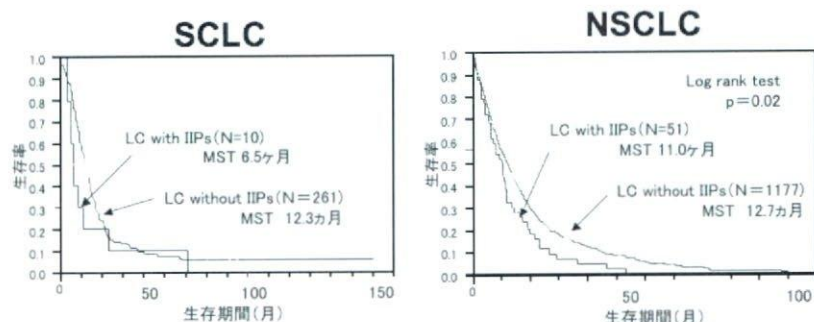


図1 III, IV 期の肺癌の組織型による生存分析。SCLC において有意差はないが、NSCLC では IIPs 合併肺癌は非合併肺癌より有意に予後不良であった。

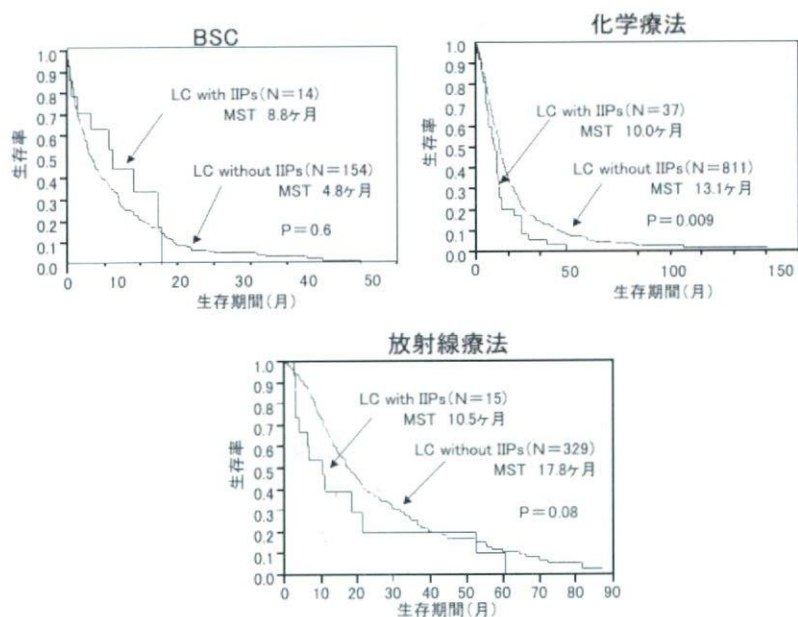


図2 治療による生存曲線の比較(III・IV期)。BSC 群と放射線療法群では生存期間に有意差を認めなかったが、化学療法群では IIPs 合併肺癌の方が非合併肺癌より有意に生存期間が短く、放射線治療群では生存が短い傾向があった。

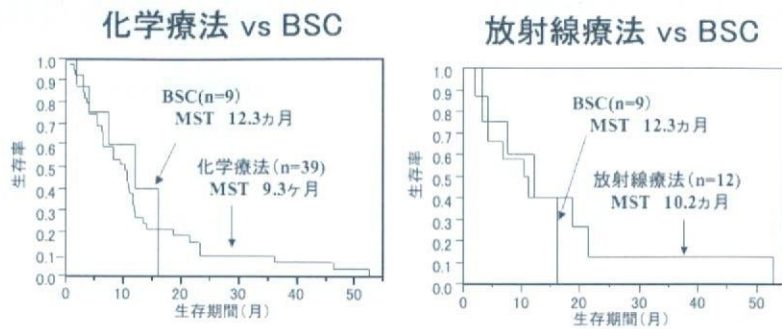


図3 IIPs 合併Ⅲ・Ⅳ期非小細胞肺癌 (PS 0～2) の生存分析。化学療法、放射線療法ともに、BSC と比べ予後に有意差を認めず。

症や心不全、感染症等との鑑別が不可能な症例が多く含まれるという問題のためであろう。また、抗癌剤は多々開発されており、投与の組み合わせや用法、用量、及び前治療や併用治療に、症例や施設毎の差がある事も、放射線治療より診断や解析を複雑にさせる要因であろう。しかし、抗癌剤による急性肺障害の報告は多々あり、化学療法がIIPsの急性増悪の誘引になる可能性は十分考えられる。今回はretrospectiveなstudyであり、投与された抗癌剤のregimenが多様で、フォロー期間もばらつきがあるため、予後に影響した因子の解析は次の検討課題とした。

組織型毎の解析では、非小細胞肺癌における積極的抗癌治療の延命効果は認められなかった。非小細胞肺癌に対する一般的な抗癌剤の延命効果は、現在の新規抗癌剤を含むregimenで、MST2～3ヶ月の延長で示される報告が多いが、非小細胞肺癌合併IIPs患者では化学療法のbenefitがriskを上回る可能性は低いと考えられた。しかしながら、小細胞肺癌に関しては、IIPs合併症例が少なく全例積極的治療を受けていたため、今回は治療毎の解析の対象から除外しているが、IIPs非合併肺癌と比して予後に差がない点から、積極的治療による延命効果が期待できるかもしれない。

肺癌はIIPsに高率に合併し、その予後を左右する事は確かであり、今後IIPs合併肺癌に対する抗癌治療の有効性、安全性について更に調査することが望ましく、治療適応の是非についての議論が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Danson S, Blackhall F, *et al.* Interstitial lung disease in lung cancer: separating disease progression from treatment effects. *Drug Saf* 2005; 28:103-13
- 2) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, *et al.* Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361:137-9
- 3) 竹中圭, 吉村明修, ほか. 特発性間質性肺炎合併肺癌における肺癌治療に伴うIIP急性増悪の検討. *肺癌* 1999; 39: 955-61
- 4) 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.
- 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 tomography 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(IPF)における健康関連 quality of life(HRQL)の評価 — a cross-sectional and longitudinal study —

富岡 洋海^{1*} 岩崎 博信¹ 今中 一文² 橋本 公夫³

日本人特発性肺線維症 (IPF) 患者の健康関連 quality of life (HRQL) について、一般的 HRQL 質問票である SF-36 を用いた横断的、経時的研究を行った。46 人の IPF 患者が初回の調査に参加し、そのうち 32 人が longitudinal study として、1 年以上の間隔をおいて、再調査を完了した。患者は、同時に血清 KL-6、肺機能検査、高分解能 CT (HRCT) と 6 分間歩行試験を含む臨床検査を受けた。IPF 患者の HRQL は、国民標準値と比較し、すべての領域で有意な低下を認めた。SF-36 Physical Component Score と 6 分間歩行距離、Mental Component Score と %VC との間で、有意な相関を認めた。1 年以上の経過観察によって、HRQL の physical 面で有意な悪化を認めた。経時変化において、Mental Component Score の変化と、%VC、6 分間歩行距離とその最低 SaO₂ の変化との間で、有意な相関を認めた。HRQL は臨床的評価によっては完全には推定されない領域を評価しており、IPF 患者のルーチンの評価に組み込むべきである。

Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis — Cross-sectional and longitudinal study —

Hiromi Tomioka¹, Kazufumi Imanaka², Kimio Hashimoto³, and Hironobu Iwasaki¹

1) Department of Respiratory Medicine

2) Department of Radiology

3) Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center.

Aim: To validate the cross-sectional and longitudinal use of the Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36) for measuring health-related quality of life (HRQL) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods:** Forty-six patients with IPF participated in the initial cross-sectional study and 32 patients completed the follow up study. Patients were administered the SF-36 Japanese test version and concomitantly underwent laboratory tests including KL-6, pulmonary function tests, high-resolution CT and the 6-min walking test. Those who were available more than one year later underwent these studies under the same conditions. **Results:** Patients with IPF had significantly lower scores in both physical and psychological functioning when compared with the general population. Significant correlation was observed between the Mental Component Score and vital capacity as a percent of predicted (Pearson's coefficients $r=0.30$, $P < 0.05$), the Physical Component Score and the 6-min-walk distance ($r=0.50$, $P < 0.001$). In the longitudinal study, the physical aspects of quality of life deteriorated significantly over time. Changes in the Mental Component Score were significantly correlated with those of vital capacity as a percent of predicted ($r=0.58$, $P < 0.001$), 6-min-walk distance ($r=0.43$, $P < 0.05$), and lowest SaO₂ during the walk ($r=0.39$, $P < 0.05$). **Conclusions:** Patients with IPF had significantly impaired HRQL in both physical and psychological functioning. This disease clearly decreased the physical aspects of quality of life over time. HRQL instruments should be incorporated into routine evaluations of patients with IPF, since they measure dimensions not fully estimated by clinical assessment.

研究目的

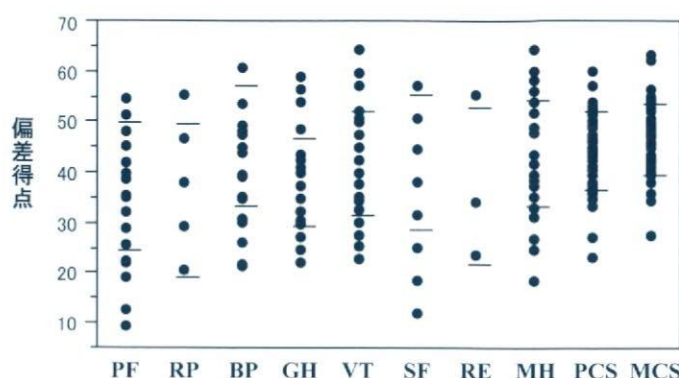
難治性慢性呼吸器疾患である IPF では、他の慢性呼吸器疾患である気管支喘息や COPD と比べ、HRQL についての検討が充分なされていない。そこで、本研究では、1) IPF 患者の HRQL について国民標準値との比較検討、2) IPF 患者の HRQL と臨床的なパラメーターとの相関についての検討、3) IPF 患者の HRQL の経時的変化についての検討、4) IPF 患者の HRQL の経時的変化と臨床的なパラメーターの変化との相関についての検討、を目的とした。

研究方法

重篤な合併症のない 80 歳未満の IPF 患者を対象に、外来での症状安定期に、SF-36 質問票、血清 KL-6、胸部 HRCT、肺機能検査 (%VC, %DLco)、6 分間歩行試験を行い、1 年以上生存した患者には、同じ条件でこれらの再評価を行った。対象症例からは全例インフォームドコンセントをとった。

研究結果

初回の cross-sectional study には 46 例(男:女=32:14, 年齢 55 ~ 79 歳, 7 例は在宅酸素療法施行中)が参加した。IPF 患者は、国民標準値と比較し、physical, psychological の両面で有意な HRQL の低下を認めた(図)。HRQL と臨床的なパラメーターとの相関について検討では、SF-36 Physical Component Score と 6 分間歩行距離 (Pearson's coefficients $r=0.50$, $P < 0.001$), Mental Component Score と %VC ($r=0.30$, $P < 0.05$) との間で、有意な相関を認めた(表 1)。1 年以上の経過観察によって、HRQL の有意な悪化が、physical function, body pain, Physical Component



Abbreviations: PF, physical function; RP, role-physical; BP, bodily pain; GH, general health; VT, vitality; SF, social functioning; RE, role-emotional; MH, mental health; PCS, Physical Component Score; MCS, Mental Component Score.

図 SF-36 の各ドメインの偏差得点とサマリースコア (Mean ± SD)

表 1 SF-36 サマリースコアと臨床的パラメーターとの相関 (Pearson's correlation coefficients (r), n=46)

	Physical Component Score	Mental Component Score
血清 KL-6 (U/ml)	0.03	0.11
肺機能検査		
VC (% of predicted)	0.16	0.30*
DLco (% of predicted)	0.09	0.09
6 分間歩行試験		
距離 (m)	0.50 †	0.09
SaO ₂ 最低値 (%)	0.09	0.22
High-resolution CT スコア		
Ground-glass score	0.10	0.03
Reticular score	-0.12	-0.13

* $P < 0.05$. † $P < 0.001$.

Score で認められた。経時的変化において、Mental Component Score の変化と %VC の変化 ($r=0.58$, $P < 0.001$), 6 分間歩行試験での距離の変化 ($r=0.43$, $P < 0.05$) と最低 SaO₂ の変化 ($r=0.39$, $P < 0.05$) との間で、有意な相関を認めた(表 2)。

考 察

本研究は、IPF 患者の HRQL の経時的変化を追ったはじめてのものであり、その HRQL が国民標準値と比較し有意な低下を示しており、さらに経過で、その physical 面での有意な悪化が認められた。いくつかの臨床的パラメーターが HRQL と、またその経時的変化との相関を認めたが、それらは、わずかであり、またその相関も比較的弱いものであり、HRCT での評価を含めた臨床的パラメーターでは、これらの HRQL ならびにその経時的変化の推定は

1 西神戸医療センター呼吸器科

2 同 放射線科

3 同 病理科

* 分担研究者

表2 SF-36 サマリースコアの変化と臨床的パラメーターの変化との相関 (Pearson's correlation coefficients (r), n=32)

	Δ Physical Component Score	Δ Mental Component Score
Δ血清 KL-6 (U/ml)	0.12	-0.01
肺機能検査		
Δ VC (% of predicted)	-0.08	0.58 †
Δ DLco (% of predicted)	0.22	0.24
6分間歩行試験		
Δ距離 (m)	0.13	0.43*
Δ SaO ₂ 最低値 (%)	0.06	0.39*
High-resolution CT スコア		
Δ Ground-glass score	0.08	-0.25
Δ Reticular score	-0.11	-0.20

*P < 0.05, † P < 0.001.

不十分であると考えられた。

IPF 患者の HRQL については、いくつかの横断的研究がなされているが¹⁷⁾、COPD や気管支喘息などの慢性呼吸器疾患と比較すれば、きわめてわずかであり、さらには、経時の変化を検討した報告はまだなされていない。今回の検討では、まず横断的研究で、他の報告と同じように、IPF 患者は、physical, psychological の両面で有意な HRQL の低下を認めた。さらに、経時的研究で、IPF 患者の HRQL が、特に physical 面での明らかな悪化を認めたが、これは、今回使用した SF-36 が IPF の HRQL の経時的評価においても、COPD や気管支喘息同様に、有用であることを示している。とくに、physical function の悪化が著しかったが、このドメインが COPD 患者同様に、IPF 患者においても最も基本的な health component であると考えられた。また、HRQL の経時的検討では、患者が病気をどのように受け入れていくか、についての情報も与えてくれるが、本検討で示された、psychological なドメインが横断的研究では国民標準値と比べ有意な低下を示したにもかかわらず、経過では有意な悪化を認めなかったことは、個々の IPF 患者の HRQL についての評価が経過で変化してきていることを示唆している。

HRQL が IPF 患者の管理において重要なアウトカムのひとつであることから、我々は HRQL ならびにその経時の変化と相関する臨床的パラメーターについて検索した。IPF の診断、経過観察において中心的な役割を持つ HRCT での評価や、IPF を含む間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 も検討した

が、これらでは IPF 患者の HRQL の障害とその経過を予測するには有用ではないと考えられた。肺機能、運動肺機能は COPD 同様に、IPF 患者の HRQL の評価に有用と考えられたが、これらの相関も比較的弱いものであった。よって HRQL は臨床的評価によっては完全には推定されない領域を評価しており、IPF 患者のルーチンの評価に組み込むべきであると思われた。

結 論

IPF 患者では、HRQL の physical, psychological の両面で明らかに低下を認め、さらには経過によって physical 面が悪化していった。HRQL は臨床的評価によっては完全には推定されない領域を評価しており、IPF 患者のルーチンの評価に組み込むべきである。

参考文献

- 1) Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1175-1182.
- 2) Vries JD, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used? *Respir. Med.* 2000; 94: 273-278.
- 3) Martinez TY, Pereira CAC, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JAB. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627-1632.
- 4) Martinez JAB, Martinez TY, Galhardo FPL, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: CR405-410.
- 5) Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001; 56: