

間質性肺炎の画像疫学に関する検討

上甲 剛^{1*} 丸山 雄一郎² 西村加奈子¹

我々は平成 16 年度報告書により、特発性間質性肺炎の疫学調査に関する研究を報告した。その後、研究を継続し follow-up の結果並びに有病率の標準化方法の検討を加え、最終的な有病率を確定した。対象は 2003 年 4 月から 2004 年 3 月にかけて低線量全肺 thin-section CT による肺癌検診を行った 1,045 例 (男性 721 例, 女性 324 例; 年齢 40-79 歳, 平均: 58 歳) とし, 2 名の放射線科医が読影を行い, IIPs, UIP, NSIP, unclassified のそれぞれのパターンを評価した。その結果, 調整有病率は UIP, NSIP, unclassified がそれぞれ 10 万人当たり 496, 368, 4,558 人となり, これまでに報告されているものの約 30-300 倍となった。

追跡可能な UIP 5 例, NSIP 5 例に対する 4-5 年の follow-up 評価では, 下葉 % involvement の経時的変化から早期像の推定を目的にそれぞれのパターンを検討した。検診時と follow-up 最終回において Wilcoxon signed-rank test を行ったところ, UIP は全例増加 (検診時平均 14%; follow-up 後平均 22%) し有意差が得られ ($p=0.027$), NSIP は一定の傾向を示さず (検診時平均 16%, follow-up 後平均 15%) 有意差はなかった。この follow-up 期間中急性増悪例は 1 例もなかった。一方, unclassified に関しては follow-up により下葉 % involvement の増加が見られた症例も多く, 数例については UIP, NSIP への変化が認められており, 間質性肺炎の早期像が確定できる可能性がある。下葉 % involvement が増加した症例に対して画像上の評価を行い早期像のパターンを検討した。

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

Takashi Johkoh¹, Yuichiro Maruyama², and Kanako Nishimura¹

¹Department of Medical Physics, Osaka University Graduate School of Medicine

²Department of Radiology, Koseiren Komoro Hospital

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 pneumonia and the second one is to detect early findings of idiopathic interstitial pneumonia. 1,045 people (721 male and 324 female, age range; 40-79, mean; 58 years old) were examined and two board certificated radiologists independently checked up whether there were following three abnormalities or not; UIP pattern, NSIP pattern, or unclassified IP. The prevalence of UIP, NSIP, and unclassified IP were 496, 368, and 4,558 per 100,000 people. This is about 30-300 times larger than conventional data. In addition, 51 patients (UIP pattern; $n=5$, NSIP pattern; $n=5$, unclassified; $n=41$) were performed follow-up CT scans (4-5 years) and we evaluated early patterns of IIPs (especially UIP and NSIP).

A. 研究目的

原因不明の間質性肺炎の有病率は未確定であり、本邦では 40 年前の間接写真の検診データによる人口 10 万人当たり 3-5 名¹⁾、米国では 10 年前の New Mexico の胸部 X 線像より人口 10 万人当たり 30-40 名とされている²⁾。治療薬の開発に向けての市場規模の把握や公的医療補助の規模の決定にあたって有病率を明らかにすることは重要である。本研究は CT 検診の画像により調査研究を行ったが、近年臨床の場に導入された multi-detector row CT (マルチスライス CT) は 2 mm 以下の thin-slice で 1 回息止め下に胸部 CT の撮影が可能で、低線量でも多列検出器による補間効果のため、微細な陰影の検出が可能である。

また微細な陰影の検出が可能である MDCT を用いるため、早期像の同定も可能と考えられる。UIP, NSIP pattern の follow-up からそれぞれの経過パターン、さらに unclassified の追跡後、UIP/NSIP probable パターンを示すものから早期病変の候補を抽出した。

本研究の目的は CT 検診 data から原因不明の間質性肺炎の有病率を明らかにすることと、早期像の同定を行うことである。

B. 研究方法

1. 有病率の算定

対象は平成 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 1,045 例 (男性 721 例, 女性 324 例; 年齢 40-79 歳, 平均: 58 歳) とした。撮影条件は 2.5 mm 厚, 2.5 mm 間隔, pitch 8, 8 mA/s, 120 kVp, standard algorithm, W.L. -700, W.W. 1,200 であった。

読影は胸部放射線診断医 2 名が独立して、UIP-like pattern (Fig. 1), NSIP like pattern (Fig. 2), unclassified pattern (Fig. 3) の 3 つのパターンを評価した。UIP と NSIP like pattern の CT 所見の特徴を Table 1 に示す^{3,4)}。Unclassified の診断基準は左右対称性、両側肺底優位、特異的な間質性変化がないという 3 つの条件を

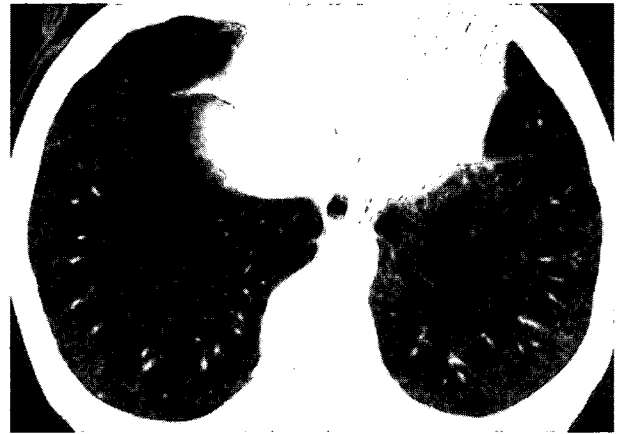


Fig. 1 UIP like pattern の例 (57 歳男性)
Low dose high-resolution CT shows reticular opacities and areas with ground-glass attenuation in the bilateral basal peripheral lung zones. Small amount of honeycombing is also seen.



Fig. 2 NSIP like pattern の例 (58 歳女性)
Areas with ground-glass attenuation are seen along bronchus in the bilateral lower lobes.



Fig. 3 unclassified pattern の例 (67 歳男性)
Small areas with ground-glass attenuation and linear opacities are scattered in bilateral basal peripheral areas. These findings have been still not compatible with those with any IIPs.

¹ 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座

² JA 長野厚生連小諸厚生総合病院臨床画像センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

Table 1 UIP/NSIP like pattern の CT 所見の特徴

UIP like pattern	
Findings of fibrosis: honeycombing, traction bronchiectasis and bronchiectasis, intralobuleticular opacities, irregular interfaces	
Ground-glass attenuation (usually in areas showing fibrosis)	
Peripheral and subpleural predominance	
Lower lung zone and posterior predominance	
NSIP like pattern	
Patchy ground-glass opacity	
Airspace consolidation	
Irregular reticular opacities	
Peribroncovascular and lower lung predominance	

Table 2 対象と日本人口との比較

特徴	研究対象		日本人口†	
	No.	%	No.	%
年齢				
40-49	210	20.1	18,059,983	37.4
50-59	408	39.0	14,189,778	29.4
60-69	298	28.5	10,062,697	20.9
70-79	129	12.3	5,937,001	12.3
性別				
女性	324	31.0	25,458,063	52.8
男性	721	69.0	22,791,396	47.2
喫煙状況				
非喫煙	452	43.3	28,654,246	59.4
過去喫煙	315	30.1	5,923,243	12.3
現在喫煙	278	26.6	13,671,970	28.3

† 昭和 60 年モデル人口

満たすことであった。また 2 名の読影者の一致率を χ^2 検定を用いて評価した。

対象の年齢、性別、喫煙の割合を日本人口と比較するために χ^2 乗検定を行ったところ、いずれも有意差が見られた。Table 2 にその比較を示す。そこで年齢⁵⁾、性別⁶⁾、喫煙状況⁶⁾ の日本人口への標準化をそれぞれ行うため直接法⁷⁾ を用いて調整有病率を算定した。

2. follow-up, 早期像の同定

追跡可能な UIP like 5 例、NSIP like 5 例、unclassified 41 例について 3-5 年の follow-up を行った。読影は 1. と同様の 2 名の放射線科医が行い、下葉%involvement を評価した。UIP/NSIP の経時的変化は、検診時と follow-up 最終回において Wilcoxon signed-rank test を行い、経過パターンの相違を調べた。一方、unclassified では follow 後下葉 % involvement が増加、probable UIP/NSIP への変化が見られた症例について検診時 CT 像を再評価し、間質性肺炎の早期像の検討を行った。

C. 研究結果

1. 有病率の算定

2 名の読影者の一致率の結果は $\kappa=0.963$ となり、ほぼ完璧な一致であった。1,045 例中 UIP pattern 7 例、NSIP pattern 6 例、unclassified 56 例であり、直接法による標準化の結果の調整有病率は 10 万人当たり UIP pattern 496 例、NSIP pattern 368 例、unclassified pattern 4,558 例となった。

2. follow-up, 早期像の同定

UIP/NSIP pattern の経時的変化については、UIP pattern は初回の下葉 % involvement が平均 14% (5-25%)、follow up 後平均 22% (15-30%) で全例増加した。また、初回と最終回における Wilcoxon signed-rank test では有意差が得られ ($p=0.027$)、明らかな増加パターンを示した。一方で NSIP pattern は初回の下葉 % involvement が平均 16% (10-30%)、follow up 後平均 15% (10-20%) で、初回と最終回における Wilcoxon signed-rank test では有意差がなく一定の傾向を示さないことが分かった。

Unclassified 41 例のうち、下葉 % involvement 増加例は 9 例 (22%)、減少は 5 例 (12%)、一定が 27 例 (66%) であり、UIP probable 出現例が 4 例、NSIP probable 出現例が 2 例見られた。下葉 % involvement の増加例と UIP/NSIP probable 出現例の検診時と follow 後の CT 像を比較検討したところ、UIP probable の早期像には左右差、non-segmental、胸膜直下に横に拡がるという特徴があり、NSIP probable の早期像には左右差なし、気道周囲のすりガラス状陰影という特徴が見られた。

D. 考察・結論

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約 30-300 倍と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、今回報告した有病率は UIP pattern、NSIP pattern、unclassified 症例の 4-5 年の follow の結果と有病率の標準化の検討を加えたものであり、より信頼性の高い有病率であると考えられる。UIP/NSIP の follow ではその経過パターンに相違が見られ、特に UIP は全例で % involvement が増加した。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可能性もあるが、follow 期間中に % involvement が増加する例が 41 例中 9 例あり、特に UIP/NSIP probable と考えられる変化が出現した例は 6 例あった。それぞれの早期像を再検討した結果、両者には傾向が見られた。

対象集団は任意で集まった人間ドック受診者であるため、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り有病率が比較的大きく推定された可能性がある。しかし、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ったと考えられる。本研究の問題点としてはサンプルの少なさが挙げられる。CT を媒介とした大規模調査は実際には困難であるが、特に follow を継続できた症例は少なく、今後更に症例を増やし follow の継続を行うことで、今回得られた早期像の傾向の信頼性を高め今後の診断に生かすことが期待される。

E. 参考文献

- 1) M. Murao, R. Mikami, T. Takishima, actual condition survey in Japan in 1976. 1977 ; 250-261.
 - 2) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994 ; 150 : 967-972.
 - 3) Lynch DA, Godwin DJ, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 172 : 4888-493.
 - 4) Johkoh T, Müller NL, Colby TV, et al. Non-Specific Interstitial Pneumonia : Correlation between Thin-Section CT Findings and Pathologic Subgroups in 55 patients. Radiology 2002 ; 225 : 199-204.
 - 5) Statistics Bureau : Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications.
 - 6) National nutrition survey for 2003 : Health, Labor and Welfare Ministry.
 - 7) Marcello Pagano, Kimberlee Gauvreau, biostatistics initiation, 2003
- 1) M. Murao, R. Mikami, T. Takishima, actual con-

臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査 2006

大野 彰二 中屋 孝清 坂東 政司 杉山幸比古*

平成 18 年の特発性間質性肺炎・臨床調査個人票を用いて全国疫学調査を行った。難病センターのホームページでは 4,166 例の特定疾患医療受給者が登録され、受給者から推定される本邦の有病率は 10 万対 3.26 であった。4,166 例中、全国 31 府県より集められた 1831 例 (新規 770/更新 1,061) の個人票が対象となった。特発性肺線維症 (IPF) が 1,540 例 (84.1%)、非特異性間質性肺炎 (NSIP) が 201 例 (11%)、両者で全体の 95% を占めていた。そのため IPF と NSIP で対比検討した。IPF は重症度が高い臨床診断群であり、NSIP も組織診が 28% にとどまり、臨床診断例が多い群となった。男女比は IPF で 1.8 対 1、NSIP で 0.95 対 1 であり、IPF で男性優位であった。発症年齢は IPF が 64 歳、NSIP が 62 歳とほぼ同じであった。臨床所見も両者でほぼ同様であったが、運動時の呼吸困難・ばち指・拡散障害・中下肺野陰影分布・蜂巣肺・抗核抗体の陽性率に有意差を認めた。薬物治療は NSIP で有意に高率に施行され、IPF に比べて PaO₂ や HRCT の悪化が有意に低率で、HRCT 所見の改善が有意に高率であった。重症度の改善も NSIP で 21%、IPF で 13% と有意差を認めた。

公費負担を目的とした個人調査票の解析のため対象症例のほとんどが IPF の重症度 III、IV に相当する患者であり、実際の特発性間質性肺炎の有病率はこの数倍に相当するものと考えられる。また昨年引き続き疫学調査を行ったが、IPF の調査内容は昨年とほぼ同じ傾向であり、この調査による実態把握の普遍性が確認できた。

Nationwide epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias 2006 using clinical personal records

Shoji Ohno, Takakiyo Nakaya, Masashi Bando, and Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

A nationwide epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in 2006 was conducted using clinical personal records. According to data from Japan Intractable Diseases Information Center, 4,166 patients with IIPs were covered by public insurance. The prevalence of IIPs in Japan was estimated to be 3.26 per 100,000. The records of 1,831 patients (new: 770, updated: 1061) were collected. Of 1,831 patients, 1,540 (84.1%) had idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and 201 (11%) had nonspecific interstitial pneumonia (NSIP); therefore records were investigated about the comparison between IPF and NSIP. Almost IPF was clinically diagnosed and classified at severity level of III or IV. Only 28% of patients with NSIP was diagnosed by surgical lung biopsy, therefore almost NSIP also clinically diagnosed.

More patients were men in IPF, but there was no gender difference in NSIP. The mean age of patients with IPF and NSIP at disease onset were 64 years and 62 years, respectively. Clinical findings were similar between both diseases, but there were significant difference in the frequency about dyspnea on exertion, finger clubbing, diffusion capacity impairment, subpleural lung lesions, honey-combing and antinuclear antibody in patients with NSIP. Drug therapy was performed in more patients with NSIP than IPF. The progression of hypoxemia and HRCT findings was significantly less frequent and the improvement of HRCT findings was significantly more frequent in NSIP than IPF. The improvement of disease severity were found in 21% of NSIP and 13% of IPF.

Most of the IIPs analyzed cases were corresponded to IPF severity level of III or IV, because the analysis focused on those covered by public insurance. The true prevalence of IIPs in Japan may be much higher than 3.29 per 100,000.

These results of investigation about IPF was similar with those in last year and we confirmed the universal validity in epidemiological survey of IIPs using clinical personal records.

はじめに

昨年、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の全国疫学調査を行い報告した^{1,2)}。特定疾患医療受給者証を交付するために使用される臨床個人調査票を用いて行ったが、全国規模としては初めてのものであった。特定疾患の医療受給という性格上、重症の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) が主たる対象となったが、その実態が把握できた。本年はその2年目となるが、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) の登録症例が増加したため、IPF との比較を中心に同様の調査を行った。

対象と方法

対象は、全国の医療機関で IIPs と診断された患者のうち、2006 年の特定疾患医療受給者証の交付対象となる患者である。特定疾患医療受給は各都道府県別に審査が行われるため、都道府県別に臨床個人調査票が集計され、さらに厚生労働省健康局疾病対策課に集められる。厚生労働省でそれらの臨床個人調査票がデータベース化され、そのデータベースをもとに解析を行った。そのデータベースはすでに個人の特定ができない

ように配慮され、また当大学の倫理委員会においてもその使用に関する許可をえた。

解析内容は臨床個人調査票のデータが全てであるため、新規例では発症年齢、喫煙歴、粉塵吸入歴、診断方法、病型、重症度分類、各主要症状の頻度、呼吸機能障害の頻度、画像所見、血清マーカー、各種抗体、気管支肺胞洗浄所見、薬物治療内容などを解析項目とした。また更新例では、病型、重症度、薬物治療内容、病状の改善・進行、重症度の変化、総合臨床診断の変化などを検討した。

結 果

回収できた個人票は全国 31 府県から新規 770 例、更新 1,061 例の計 1,831 例分であった。また、難病センターのホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>) では IIPs に対する特定疾患医療受給者交付数が年次別、都道府県別に公表されており、2006 年の全国交付件数は 4,166 例であった (図 1)。2006 年の全国の人口が 127,788,743 人であったことより特定疾患医療受給からみた IIPs の有病率は人口 10 万人対 3.26 であった。都道府県別では図 2 に示すように西日本で有病率が高い傾向であった。

集計できた個人票は 4,166 例中 1,831 例で、全体の

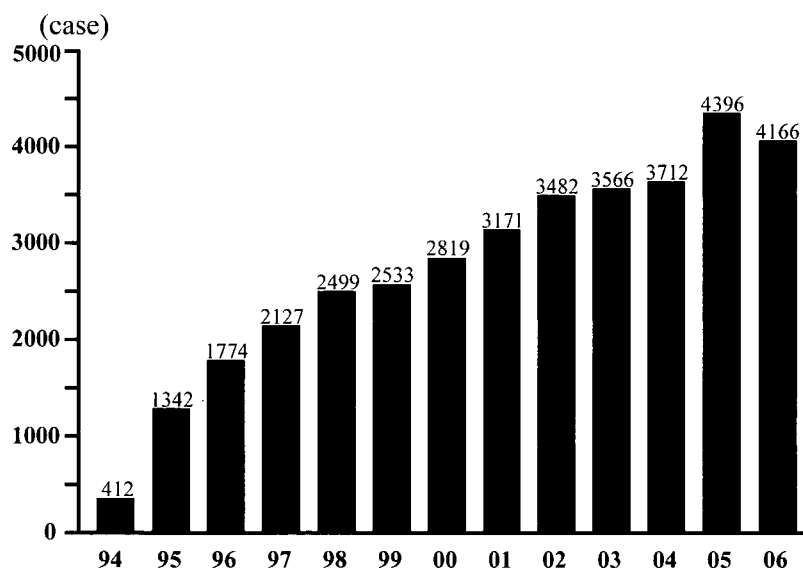


図 1 特発性間質性肺炎における特定疾患医療受給者証交付数の年次推移：難病センター 2007 年 3 月 31 日現在

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

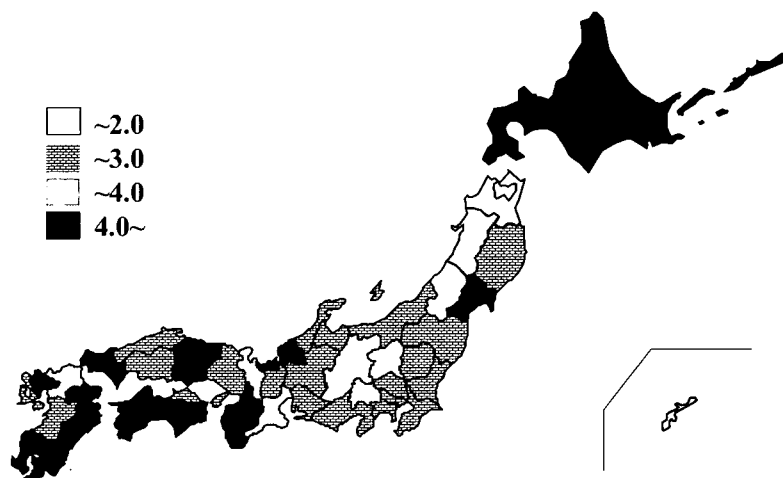


図2 平成18年における特発性間質性肺炎の特定疾患医療受給者証交付数の都道府県分布：人口10万対の有病率

表1 特発性間質性肺炎の総合臨床診断の内訳と臨床診断の変更

Clinical diagnosis	Case		Altered
	New	updated	
IPF	641	899	185 (20.6%)
NSIP	76	125	27 (21.6%)
COP	10	8	3 (37.5%)
AIP	23	7	2 (28.6%)
DIP	1	7	3 (42.9%)
RBILD	1	0	0
LIP	2	5	0
Others	10	10	7
unknown	6	0	0
Total	770	1061	227 (21.3%)

44%にあたる症例の解析が可能であった。IIPsの病型ではIPF症例が新規641例，更新899例の計1,540例(84.1%)で最も多く，次いで，NSIPが201例(新規76/更新125例)となっていた(表1)。更新例では総合臨床診断の変化が解析できるが，1061例の更新例中227例(21.3%)が変化していた。そのなかで最終的にIPFとなったのが185例，NSIPが27例であった。以下の解析はIPFとNSIPの対比で行った。

IPFは男性998例，女性542例で男女比は1.8:1であった。診断方法は新規641例で解析可能で病理所見のあるものは57例(8.9%)で，なしが510例(79.6%)，記載なしが74例(11.5%)であった。TBLBは97例(15.1%)，BALは151例(23.6%)で施行されていた。重症度分類は新規例ではI度50例/II度27例/III度189例/IV度353例，更新例ではI度94例/II度61例/III度229例/IV度420例であった。すなわち比較的重症の臨床診断IPFが主たる解析対象となっていた。

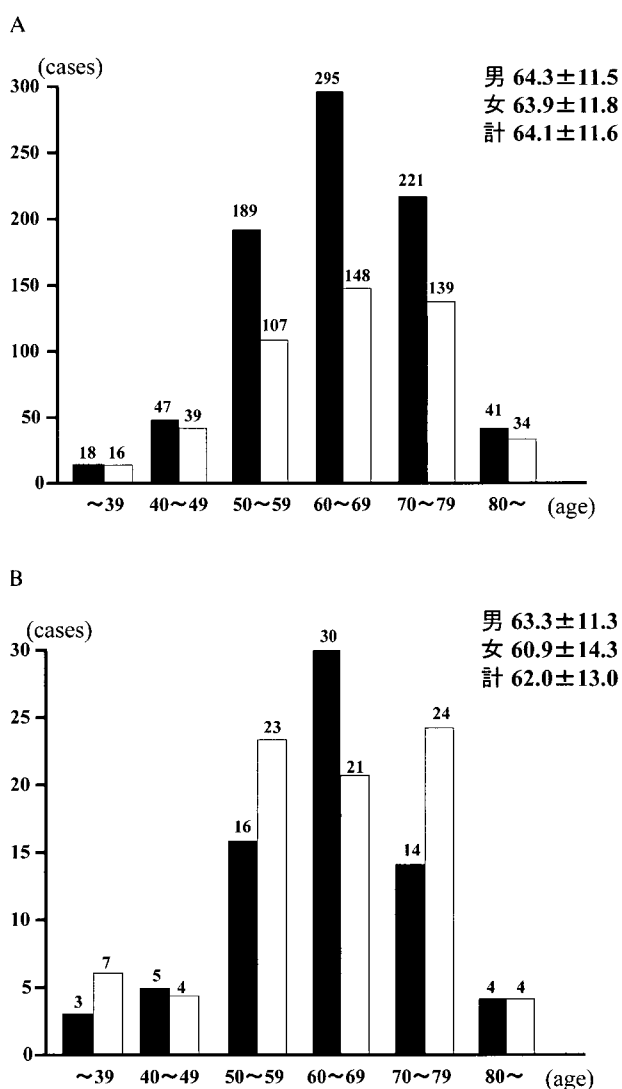


図3 発症時年齢分布
A：特発性肺線維症(■：男性998例，□：女性542例)，B：非特異性間質性肺炎(■：男性98例，□：女性103例)

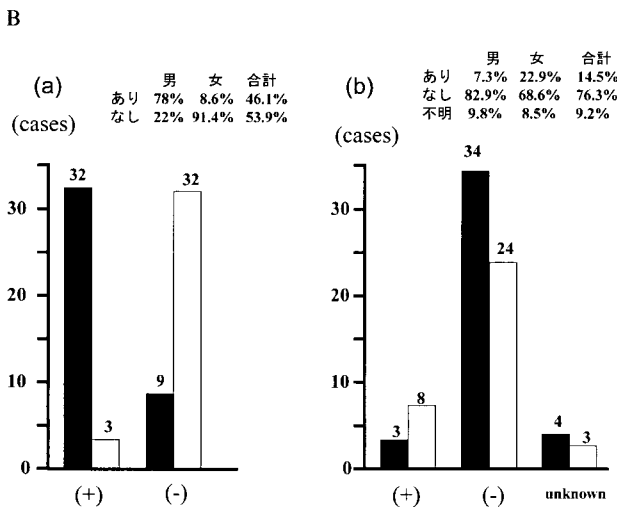
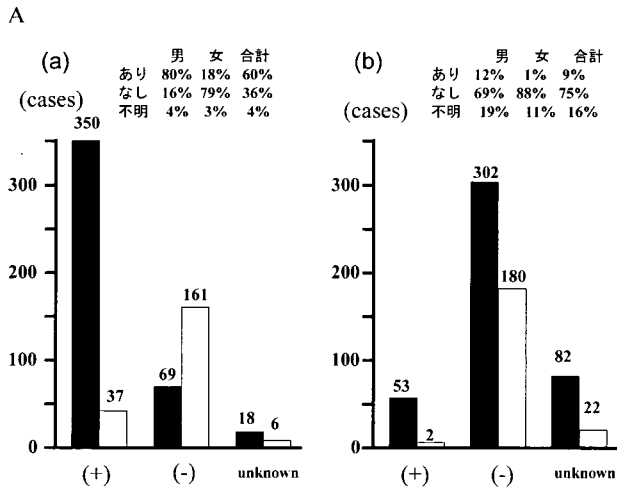


図4 新規例の吸入歴 (■: 男性, □: 女性)
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎, a) 喫煙歴, b) 粉塵吸入歴

一方 NSIP は男性 98 例, 女性 103 例で男女比は 0.95:1 であった。診断方法は新規 76 例で解析可能で病理所見のあるものは 21 例 (27.6%) であり, なしが 50 例 (65.8%), 記載なしが 5 例 (6.6%) であった。TBLB は 21 例 (27.6%), BAL は 43 例 (56.6%) で施行されていた。重症度分類 I/II/III/IV 度は, 新規例では 7/1/34/31 例, 更新例では 30/13/40/30 例であった。すなわち NSIP は組織診断群ではなく, 臨床診断されたものが主たる解析対象となっていた。

発症年齢分布は図 3 に示すように IPF と NSIP で殆ど差はなく, 喫煙歴 (新規例のみ), 粉塵吸入歴 (新規例のみ) は図 4 に示すよう IPF で喫煙率がやや高率であり粉塵吸入歴では NSIP がやや高率であった。主要症状 (新規例のみ) の比較では, ばち指の陽性率に

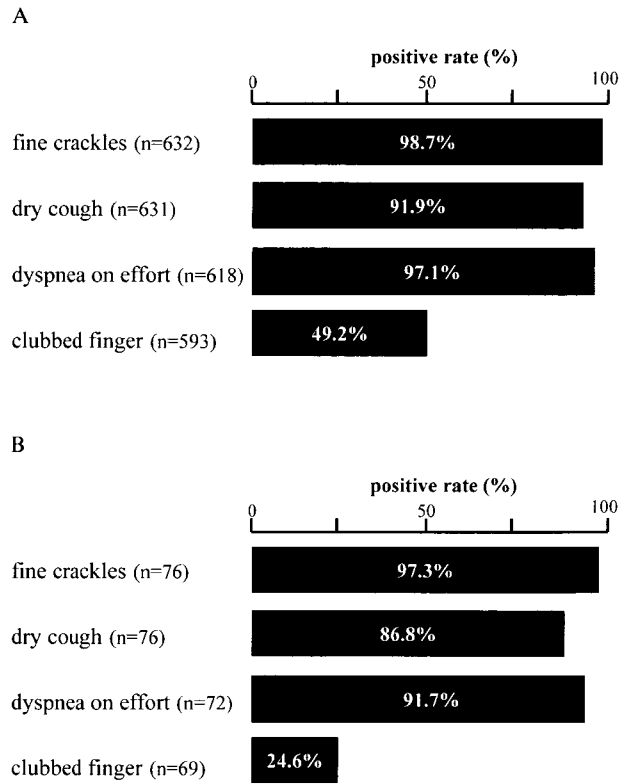


図5 新規例の主要症状
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

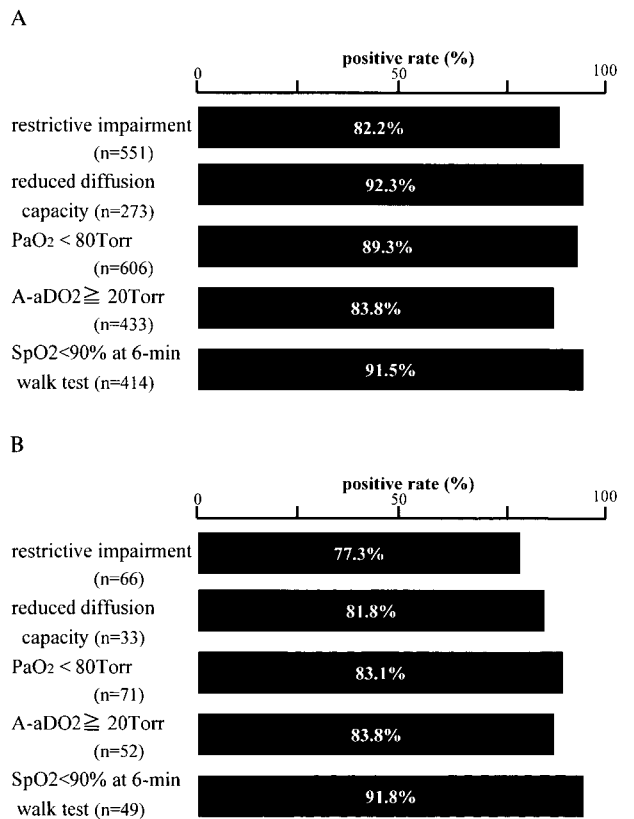


図6 新規例の呼吸機能
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

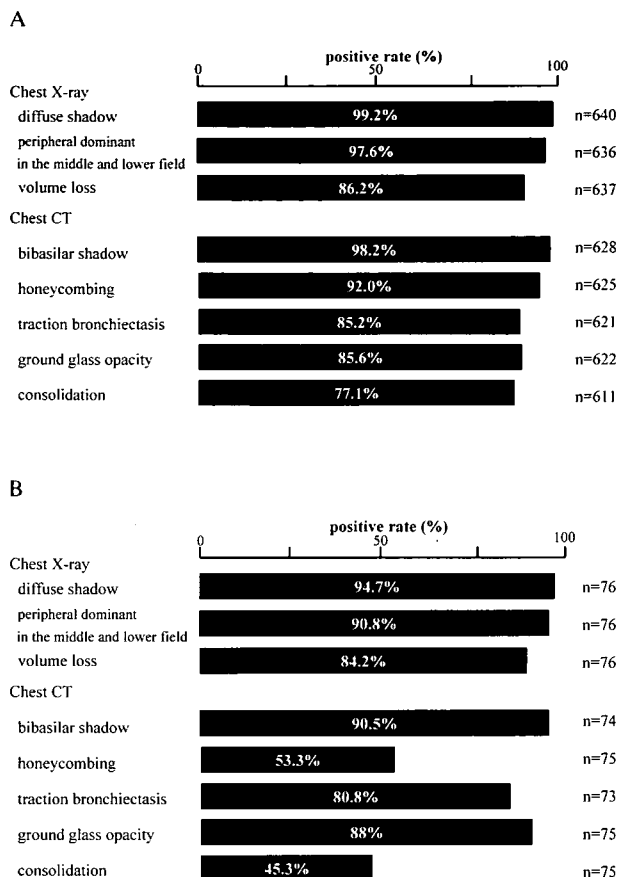


図7 新規例の胸部画像所見
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

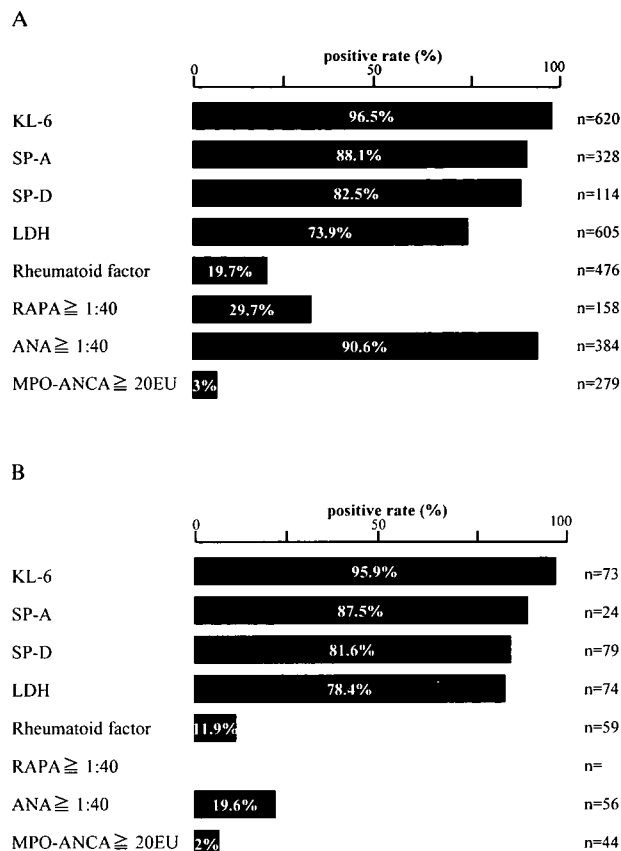


図8 新規例の血清学的検査
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

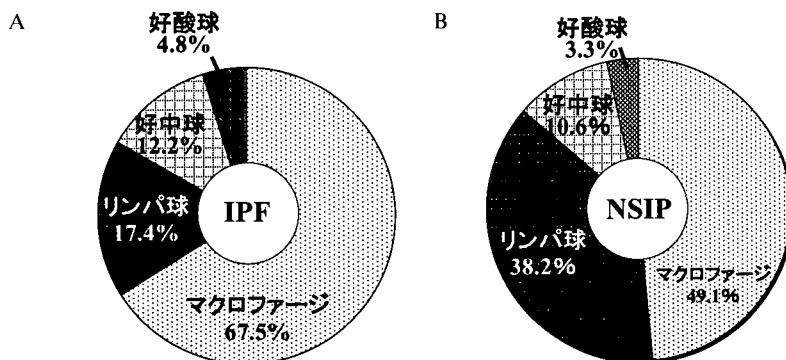


図9 気管支肺胞洗浄液細胞分画
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

有意差を認め、NSIPで低率であった(図5)。呼吸機能(新規例のみ)では、拡散障害の陽性率に有意差を認めた(図6)。胸部X画像所見(新規例のみ)では中下肺野外側優位、HRCT所見では胸膜直下肺底部の陰影分布・蜂巣肺・牽引性気管支拡張・浸潤影に有意差を認め、NSIPでは浸潤影が有意に高率であった(図7)。血清学的検査(新規例のみ)では抗核抗体の40倍以上

を陽性にした場合NSIPで有意に低率であった。RAPAの測定はNSIPではほとんど行われていなかった(図8)。気管支肺胞洗浄の細胞分画所見の比較では、NSIPでリンパ球分画が38.2%と増加していた(図9)。

薬物治療の状況ではIPFでは新規641例中315例(49.1%)に、更新899例中564例(66.1%)に何らかの

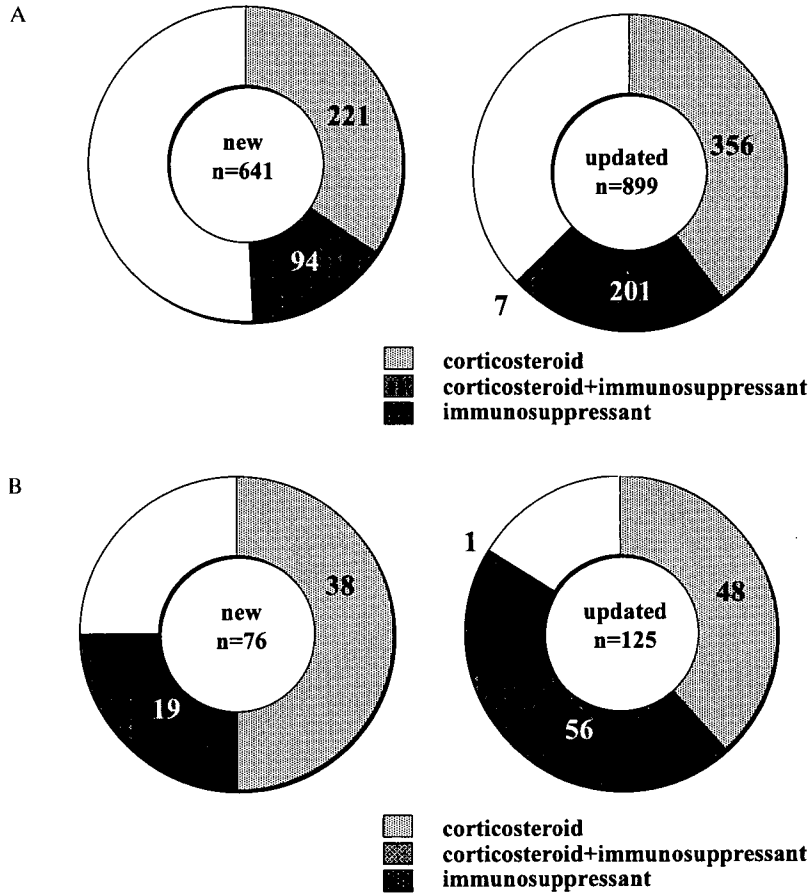


図 10 薬物治療状況
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

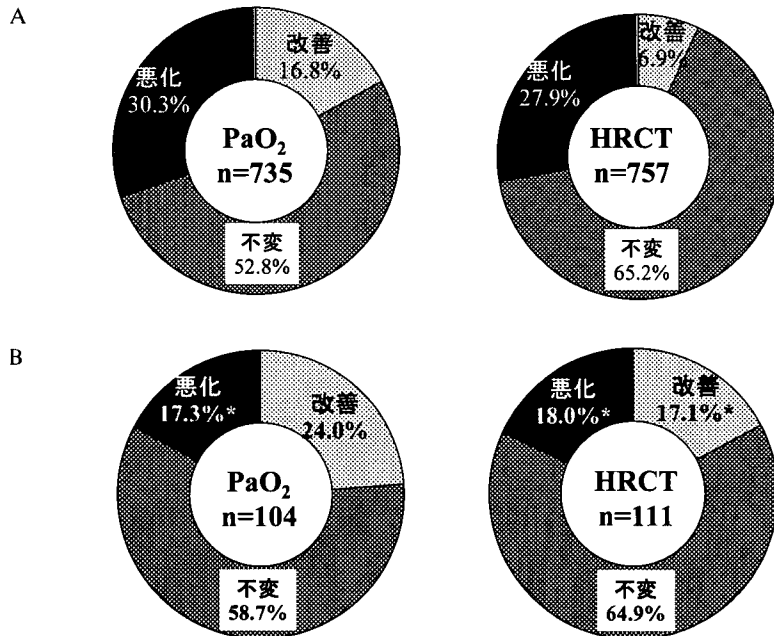


図 11 更新例の病状の改善/進行
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

表2 更新例における重症度の変化
A: 特異性肺線維症

2006 \ 2005	I	II	III	IV
I (n=85)	60%	18	15	7
II (n=57)	12	47%	32	9
III (n=197)	4	7	71%	19
IV (n=366)	1	3	25	70%

B: 非特異性間質性肺炎

2006 \ 2005	I	II	III	IV
I (n=29)	55%	21	17	7
II (n=12)	17	33%	8	42
III (n=37)	11	8	73%	8
IV (n=27)	0	0	44	56%

薬物治療が行われていた。NSIP では新規例 76 例中 57 例 (75%), 更新 125 例中 105 例 (84%) で薬物治療が行われ、NSIP で有意に高率であった。薬物治療の内訳では、副腎皮質ステロイド単独使用が最も多く、NSIP では更新例での免疫抑制薬併用率が高い傾向であった (図 10)。

更新例では病状の改善/進行が評価できるが、NSIP では IPF に比べて PaO₂ の悪化が有意に低率で、HRCT 所見の改善と悪化に有意差を認めた (図 11)。それらを総合的に重症度の変化としてみると IPF では 13.3% の症例で重症度の改善が認められたが、NSIP では 21% の症例に改善が認められ、有意に高率であった (表 2A,B)。IPF 症例のうち重症度の改善が認められた症例の治療内容では免疫抑制薬の併用は 28% であり、図 10 に示す更新全体の治療状況のなかで積極的に併用していることはなかった。

考 察

昨年臨床個人調査票を用いた全国調査を行い報告したが^{1,2)}、本年はその 2 年目にあたる。本年の IIPs に対する特定疾患医療受給者証交付件数は全国で 4,166 例にとどまり 1994 年に本制度が施行されて以来、初めて前年を下回った。これらの受給者数から算出される IIPs の有病率も人口 10 万人対 3.26 と減少していることになった。このことは IIPs の発症率が減少し、死亡率が高くなっていることを意味するものではないと考える。IIPs の主たる病型である IPF は諸外国の報告でも発症率は増加しており^{3,4)}、また IPF に対する有効な治療法はないものの、疾患の管理自体は以前よりは改善されているものと思われる。それでは特定疾患の認定が厳しくなり、本来認定されない重症度 I・II 度の症例の登録が少なくなった可能性もあるが、今年の症例でも昨年同様に I・II 度の症例は同程度含まれている。したがって可能性を考えると、全国の医師が重症度 III 度以上 IIPs と診断した場合に特定疾患の認定を行っていない、あるいは IIPs の診断が十分にできていないことが原因と考えざるをえない。本疾患の認知啓蒙が大切かもしれない。また有病率 3.26/10 万という数字も、軽症の IIPs や肺癌合併の IIPs などはこちらの対象になっていないことを考慮すると実際の有病率はその数倍はあると予想される。

本年回収できた臨床個人調査票は 1,831 例で、特定疾患受給者全体の 44% にあたり、昨年よりも数多くの症例の解析が可能であった。IIPs の内訳では IPF が 1,540 例で全体の 84.1% を占め昨年同様であったが、それに次いで NSIP が 201 例で 11% であった。IPF は昨年同様に臨床診断 IPF が主体で重症度が高い症例群であった。それらの症例の症状や検査所見、画像所見、薬物療法などの実態は昨年同様の結果であり、昨年分析した結果の普遍性・妥当性が確認できた。一方 NSIP は本年初めて 200 例を超える症例が集積できたため IPF と対比して詳細に検討した。まず診断面では、本来 IPF 以外の IIPs は外科的肺生検による組織診断が必須であるにもかかわらず^{5,6)}、NSIP の組織診断率は 28% にとどまっていた。おそらく NSIP の多くは、画像所見で蜂巣肺所見を欠き、BAL でリンパ球分画が多いことを根拠に臨床診断されていることが予想された。特定疾患受給の対象となるものは IPF の III 度以上に相当する NSIP であるため、fibrotic NSIP

がその対象となることが予測される。Fibrotic NSIP と IPF を総称して fibrotic IIP として取り扱う傾向もあり⁷⁾、臨床個人調査票からみた両者の臨床所見の違いは今回の調査でも顕著ではなかった。しかし、治療反応性を期待して NSIP では高率に薬物治療されている実態があり、IPF に比べて有意に血液ガスの悪化が少なく、画像所見の改善が高率で悪化が少ないことが把握できた。

今回の調査を通じて2つの問題点がある。昨年も指摘したことではあるが、特定疾患医療受給者証の交付対象は本来 IPF の重症度 III 度以上に相当する IIPs に限られるはずであるが、本年も IPF では I・II 度の症例が 232 例 (16%) 含まれている点である。都道府県で統一して III 度以上に相当する IIPs に限定すべきかと考える。また、NSIP の組織診断率が低いことに代表されるように IPF 以外の IIPs での組織診断率の向上が望まれる。ガイドラインでは臨床診断 IPF 以外の IIPs の診断は専門施設で行われることを推奨しているが⁵⁾、呼吸器専門医・専門施設の少なさがその一因であることは否めない。更新例で 20% を超える症例で臨床診断の変化が認められているが、それらのことが改善・徹底されれば、その数字は少なくなるであろう。

参考文献

1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨

床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査。厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班 平成 18 年度研究報告書 2007; 46-54.

2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査。日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.

3) Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al: Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-816.

4) Gribbin J, Hubbard RB, Jeune IL, et al: Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Thorax* 2006; 61: 980-985.

5) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き。南江堂, 東京, 2004.

6) American Thoracic Society, European Respiratory Society: ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

7) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia; The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.

特発性間質性肺炎患者の前向き WEB 登録の経過報告

海老名雅仁** 貫和 敏博*

特発性間質性肺炎患者の全臨床経過を把握する目的に、専門施設を中心とした前向き WEB 登録の経過をまとめた。エントリーの開始は 2006 年 4 月であるが登録患者としては 2006 年 4 月以降に各臨床施設の外来あるいは入院にて診察している特発性間質性肺炎患者である。特発性肺線維症患者以外はすべて外科的肺生検あるいは病理解剖で組織診断がつけられている患者に限られている。今回は 2008 年 1 月までにエントリーされているものをまとめ、29 施設から 293 症例の結果の途中経過を示した。今後さらにその臨床データの推移、治療の効果、予後等が判明されていくことが期待される。

Whole Clinical Course of Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias ; Prospective Study using WEB

Masahito Ebina, and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine

To observe the whole clinical course of patients with idiopathic interstitial pneumonias, prospective study using WEB has been performed by 29 facilities specialized in these complicated diseases. By Jan 2008, 293 patients who have been followed up with or without treatment after definite diagnosis as idiopathic interstitial pneumonias were registered. The data on their backgrounds and the whole clinical course are going to be kept entered every year.

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

施設名	2005年	2006年	2007年	総計
01 東北大学病院	2	5	32	39
02 公立陶生病院	1	22	45	68
03 天理よろづ相談所病院	0	31	25	56
07 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	1	3	2	6
08 浜松医科大学	0	7	2	9
09 広島大学大学院医歯薬学総合研究科	0	4	0	4
10 札幌医科大学医学部	0	22	6	28
15 東京医科歯科大学	0	2	0	2
16 東京医科大学病院	0	6	15	21
17 獨協医科大学	0	1	0	1
20 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	0	0	10	10
22 名古屋大学医学部附属病院	0	1	6	7
24 九州大学大学院医学研究院	0	4	0	4
27 福島県立医科大学	0	0	14	14
28 日本医科大学付属病院	0	0	1	1
29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	0	19	4	23
総計	4	127	162	293

・集計は年度ごとに行っています。

図1 施設別エントリー数

疾患	IPF		NSIP		その他		(未入力)		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
エントリー数	205	70.0%	60	20.5%	9	3.1%	19	6.5%	293	100.0%

※AIP, COP, DIP, RBLID, LIPはその他としてまとめています。

図2 疾患別エントリー数

	1年未満		1～3年		3～5年		5年以上		(未入力)		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
エントリー数	31	10.6%	90	30.7%	69	23.5%	99	33.8%	4	1.4%	293	100.0%

- ・発症日は以下のルールで計算しております。
 年のみ入力されているデータ: yyyy年1月1日
 年と月が入力されているデータ: yyyy年mm月1日
- ・発症年が記載されていないものは、未入力としています。

図3 発症からエントリーまでの年月

調査項目	診断名	IPF		NSIP		その他		(未入力)		計
		205例		60例		9例		19例		293例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
性別	男	156	76.1%	25	41.7%	5	55.6%	11	57.9%	197
	女	49	23.9%	35	58.3%	4	44.4%	8	42.1%	96
年齢	-60	39	19.0%	21	35.0%	4	44.4%	8	42.1%	72
	61 - 65	43	21.0%	16	26.7%	3	33.3%	5	26.3%	67
	66 - 70	47	22.9%	12	20.0%	0	0.0%	1	5.3%	60
	71 - 75	48	23.4%	7	11.7%	1	11.1%	4	21.1%	60
	76 -	26	12.7%	4	6.7%	1	11.1%	1	5.3%	32
	(未入力)	2	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2
発症年齢	50歳以上	190	92.7%	47	78.3%	7	77.8%	16	84.2%	260
	50歳以下	11	5.4%	11	18.3%	2	22.2%	3	15.8%	27
	(未入力)	4	2.0%	2	3.3%	0	0.0%	0	0.0%	6
家族歴	あり	18	8.8%	3	5.0%	1	11.1%	4	21.1%	26
	なし	163	79.5%	56	93.3%	8	88.9%	14	73.7%	241
	不明	22	10.7%	1	1.7%	0	0.0%	0	0.0%	23
	(未入力)	2	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	5.3%	3
喫煙歴	現喫煙者	35	17.1%	3	5.0%	1	11.1%	2	10.5%	41
	非喫煙者	59	28.8%	32	53.3%	4	44.4%	7	36.8%	102
	元喫煙者	106	51.7%	25	41.7%	4	44.4%	6	31.6%	141
	(未入力)	5	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	4	21.1%	9
合併症	COPD	5	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	5
	糖尿病	21	10.2%	2	3.3%	1	11.1%	0	0.0%	24
	肺癌	5	2.4%	3	5.0%	0	0.0%	1	5.3%	9
	なし	133	64.9%	47	78.3%	8	88.9%	14	73.7%	202
	その他	26	12.7%	6	10.0%	0	0.0%	2	10.5%	34
(未入力)	15	7.3%	2	3.3%	0	0.0%	2	10.5%	19	
重症度	I度	85	41.5%	21	35.0%	3	33.3%	1	5.3%	110
	II度	27	13.2%	13	21.7%	0	0.0%	3	15.8%	43
	III度	46	22.4%	17	28.3%	3	33.3%	0	0.0%	66
	VI度	27	13.2%	8	13.3%	0	0.0%	0	0.0%	35
	(未入力)	20	9.8%	1	1.7%	3	33.3%	15	78.9%	39

図4 患者背景

治療歴	診断名	IPF		NSIP		その他		(未入力)		計 293例
		205例 例数	%	60例 例数	%	9例 例数	%	19例 例数	%	
ステロイド治療	あり	55	26.8%	47	78.3%	9	100.0%	0	0.0%	111
	なし	132	64.4%	10	16.7%	0	0.0%	2	10.5%	144
	(未入力)	18	8.8%	3	5.0%	0	0.0%	17	89.5%	38
パルス治療	あり	24	11.7%	20	33.3%	6	66.7%	0	0.0%	50
	なし	153	74.6%	35	58.3%	3	33.3%	2	10.5%	193
	(未入力)	28	13.7%	5	8.3%	0	0.0%	17	89.5%	50
免疫抑制剤による治療	あり	46	22.4%	29	48.3%	1	11.1%	0	0.0%	76
	なし	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	(未入力)	159	77.6%	31	51.7%	8	88.9%	19	100.0%	217
その他の薬剤の処方	あり	46	22.4%	5	8.3%	1	11.1%	0	0.0%	52
	なし	145	70.7%	50	83.3%	6	66.7%	2	10.5%	203
	(未入力)	14	6.8%	5	8.3%	2	22.2%	17	89.5%	38
在宅酸素療法	あり	37	18.0%	6	10.0%	1	11.1%	0	0.0%	44
	なし	159	77.6%	51	85.0%	7	77.8%	2	10.5%	219
	(未入力)	9	4.4%	3	5.0%	1	11.1%	17	89.5%	30

図5 治療内容 (疾患別) —登録時—

調査項目	診断名	IPF		NSIP		その他		(未入力)		計 293例
		205例 例数	%	60例 例数	%	9例 例数	%	19例 例数	%	
%VC	80<	103	50.2%	15	25.0%	2	22.2%	4	21.1%	124
	65 - 80	48	23.4%	21	35.0%	4	44.4%	0	0.0%	73
	50 - 64	27	13.2%	16	26.7%	2	22.2%	1	5.3%	46
	<50	19	9.3%	4	6.7%	1	11.1%	0	0.0%	24
	(未入力)	8	3.9%	4	6.7%	0	0.0%	14	73.7%	26
%DLco	80<	18	8.8%	8	13.3%	1	11.1%	1	5.3%	28
	65 - 80	29	14.1%	15	25.0%	2	22.2%	2	10.5%	48
	50 - 64	50	24.4%	5	8.3%	1	11.1%	2	10.5%	58
	<50	74	36.1%	21	35.0%	2	22.2%	0	0.0%	97
	(未入力)	34	16.6%	11	18.3%	3	33.3%	14	73.7%	62
安静時PaO2	80≤	85	41.5%	31	51.7%	3	33.3%	3	15.8%	122
	70 - 79	52	25.4%	14	23.3%	4	44.4%	1	5.3%	71
	60 - 69	22	10.7%	8	13.3%	2	22.2%	0	0.0%	32
	<60	12	5.9%	2	3.3%	0	0.0%	0	0.0%	14
	(未入力)	34	16.6%	5	8.3%	0	0.0%	15	78.9%	54
AaDO2	40<	18	8.8%	2	3.3%	1	11.1%	0	0.0%	21
	30 - 40	22	10.7%	6	10.0%	0	0.0%	0	0.0%	28
	20 - 30	38	18.5%	18	30.0%	4	44.4%	1	5.3%	61
	<20	69	33.7%	27	45.0%	2	22.2%	2	10.5%	100
	(未入力)	58	28.3%	7	11.7%	2	22.2%	16	84.2%	83
労作時低酸素血症 (6分間歩行時の SpO2:90%未満)	あり	98	47.8%	28	46.7%	3	33.3%	2	10.5%	131
	なし	82	40.0%	29	48.3%	4	44.4%	2	10.5%	117
	(未入力)	25	12.2%	3	5.0%	2	22.2%	15	78.9%	45

・%VC, %Dlco, 安静時PaCO2については、平成18年度報告書と同じ区分けの仕方をしています。
(例:80<, 65 - 80, 50 - 64, <50等)

・AaDO2については、今回集計のデータから適当であると思われる区分けを致しました。

図6 肺機能検査—登録時—

診断名 調査項目	IPF 205例		NSIP 60例		その他 9例		(未入力) 19例		計 293例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	
KL-6上昇	あり	164	80.0%	56	93.3%	6	66.7%	4	21.1%	230
	なし	31	15.1%	2	3.3%	3	33.3%	1	5.3%	37
	不明	1	0.5%	1	1.7%	0	0.0%	0	0.0%	2
	(未入力)	9	4.4%	1	1.7%	0	0.0%	14	73.7%	24
SP-D上昇	あり	124	60.5%	38	63.3%	5	55.6%	3	15.8%	170
	なし	37	18.0%	5	8.3%	1	11.1%	1	5.3%	44
	不明	41	20.0%	16	26.7%	3	33.3%	0	0.0%	60
	(未入力)	3	1.5%	1	1.7%	0	0.0%	15	78.9%	19
SP-A上昇	あり	49	23.9%	21	35.0%	1	11.1%	1	5.3%	72
	なし	13	6.3%	2	3.3%	0	0.0%	0	0.0%	15
	不明	139	67.8%	35	58.3%	6	66.7%	3	15.8%	183
	(未入力)	4	2.0%	2	3.3%	2	22.2%	15	78.9%	23
LDH上昇	あり	83	40.5%	29	48.3%	3	33.3%	2	10.5%	117
	なし	113	55.1%	25	41.7%	6	66.7%	2	10.5%	146
	不明	0	0.0%	2	3.3%	0	0.0%	0	0.0%	2
	(未入力)	9	4.4%	4	6.7%	0	0.0%	15	78.9%	28

※データはすべて登録時のものです。

図7 血清マーカーの変化—登録時—

	PATID 施設名	患者背景		死亡年月日(西暦)	発症から死亡までの期間(年)	死亡原因	死亡原因その他の場合
		性別 診断名	年齢 発症年月日				
1	THKEM5206559 01 東北大学病院	男 NSIP	68 2003年1月	2006年10月23日	3.8	原疾患の悪化	
2	THKONH4893758 01 東北大学病院	男 IPF	72 2004年1月	2004年8月27日	0.7	急性増悪	
3	THKONH5006452 01 東北大学病院	男 IPF	46 2000年4月	2002年2月22日	1.9	急性増悪	
4	THKOO3164886 01 東北大学病院	男 NSIP	82 2000年1月	2006年3月11日	6.2	肺癌死	
5	THKOO4705013 01 東北大学病院	男 IPF	61 2002年12月	2007年7月26日	4.6	急性増悪	
6	THKOO4706074 01 東北大学病院	女 IPF	69 2000年3月	2005年3月11日	5.0	原疾患の悪化	
7	THKOO4770015 01 東北大学病院	男 IPF	54 2002年12月	2004年3月2日	1.3	急性増悪	
8	THKOO4820071 01 東北大学病院	男 IPF	59 2000年8月	2004年8月6日	4.0	急性増悪	
9	THKOSE4490627 01 東北大学病院	女 IPF	69 2001年7月	2005年2月13日	3.6	原疾患の悪化	
10	THKOSE4517216 01 東北大学病院	男 IPF	57 2001年12月	2007年4月30日	5.4	原疾患の悪化	
11	THKOSE4662059 01 東北大学病院	男 IPF	69 2000年	2004年4月22日	4.3	原疾患の悪化	
12	THKOSE4686617 01 東北大学病院	男 IPF	61 1997年	2007年2月27日	10.2	原疾患の悪化	
13	THKOSE4919168 01 東北大学病院	男 IPF	62 2004年6月	2006年3月19日	1.8	原疾患の悪化	
14	2903360 02 公立陶生病院	男 IPF	69 2004年	2007年8月13日	3.6	原疾患の悪化	
15	2903681 02 公立陶生病院	男 IPF	72 2003年4月	2007年8月12日	4.4	急性増悪	
16	3007581 02 公立陶生病院	男 IPF	66 2000年	2007年9月13日	7.7	急性増悪	
17	tosei1532837 02 公立陶生病院	男 IPF	63 1998年8月	2007年9月13日	9.1	急性増悪	初発症状からは8年11ヶ月 自覚症状出現からの年月はうまく記載 できません。

図8 予後の調査

	PATID 施設名	患者背景		死亡年月日(西暦)	発症から死亡までの期間(年)	死亡原因	死亡原因その他の場合
		性別 診断名	年齢 発症年月日				
18	tenri21 03 天理よろづ相談所病院	女 IPF	75 2001年12月	2006年7月31日	4.7	その他	感染(真菌?)
19	hamai02 08 浜松医科大学	男 IPF	61 1997年4月	2007年2月23日	9.9	肺癌死	
20	hamai08 08 浜松医科大学	男 その他	62 2005年7月	2005年9月26日	0.2	原疾患の悪化	
21	SMU21 10 札幌医科大学医学部	男 NSIP	61 1992年	2006年9月14日	14.7	急性増悪	
22	01 17 獨協医科大学	女 IPF	78 2003年1月	2006年11月7日	3.8	原疾患の悪化	
23	02134703 20 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	男 NSIP	63 2005年1月	2007年10月3日	2.8	急性増悪	
24	KAGO02 29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	男 IPF	47 2006年6月	2007年7月11日	1.1	急性増悪	
25	KAGO07 29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	女 NSIP	65 1999年4月	(未入力)	-	その他	転居のためフォローアップ不能となった 2007年8月
26	KAGO09 29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	女 IPF	62 1999年4月	2007年9月1日	8.4	急性増悪	
27	KAGO10 29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	女 NSIP	66 2004年2月	2007年8月19日	3.5	その他	心筋梗塞
28	KAGO18 29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	男 IPF	58 1999年10月	2007年9月14日	8.0	急性増悪	

発症から死亡までの期間の算出には「死亡年月日」と「発症年月日」の値を用いました。
 発症年月日は以下のルールで計算しております。
 年のみ入力されているデータ: yyyy年1月1日
 年と月が入力されているデータ: yyyy年mm月1日

図8 つづき

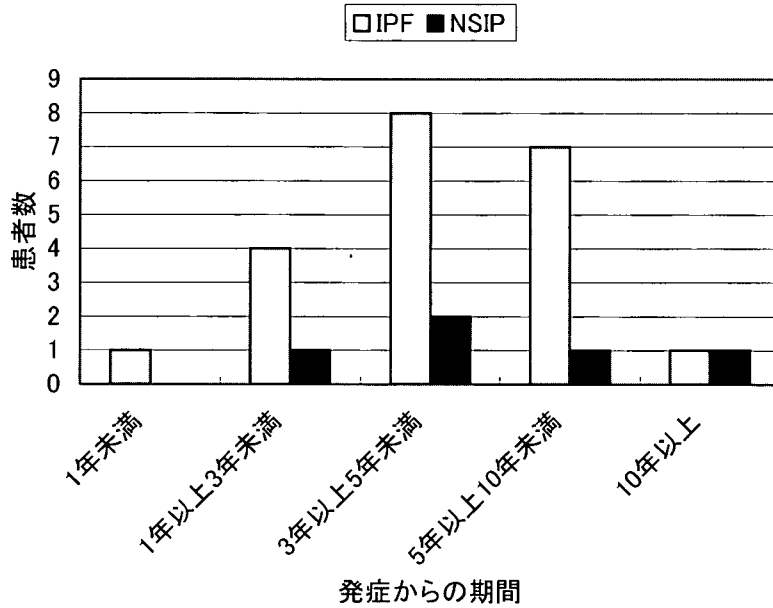


図9 発症から死亡までの年月

死因	急性増悪		原疾患の悪化		肺癌死		その他		(未入力)		計 例数
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
発症割合	13	48.1%	10	37.0%	2	7.4%	2	7.4%	0	0.0%	27

※死亡が記録された被験者を母集団とします。

図10 急性増悪の発症割合

調査項目	時期	登録時		登録後1年目		登録後2年目		被験者内変化 (1年目-登録時)		被験者内変化 (2年目-1年目)		被験者内変化 (2年目-登録時)	
		例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD	例数	Mean ± SD
%VC	例数	267		45		5		44		4		5	
	Mean ± SD	79.3 ± 22.6		76.3 ± 16.6		83.2 ± 17.1		-1.3 ± 13.0		3.3 ± 3.4		-2.8 ± 6.3	
	Median	77.6		74.3		86.1		-1.2		2.3		-1.5	
	max	151.9		121.3		100.0		34.4		8.2		2.7	
	min	10.5		45.0		62.0		-51.6		0.4		-13.5	
%Dlco	例数	231		36		4		36		2		3	
	Mean ± SD	55.7 ± 21.8		66.0 ± 20.1		62.7 ± 21.5		0.3 ± 14.7		1.3 ± 15.4		1.5 ± 15.2	
	Median	57.2		69.5		56.7		-1.9		1.3		-5.0	
	Max	124.0		99.2		93.6		45.3		12.2		18.9	
	Min	12.6		15.7		43.7		-29.0		-9.6		-9.3	
安静時PaO2	例数	239		43		4		42		3		4	
	Mean ± SD	80.2 ± 12.6		73.6 ± 13.8		82.0 ± 16.0		-3.3 ± 13.0		0.0 ± 12.1		-1.5 ± 10.7	
	Median	80.4		75.5		87.9		-1.6		1.2		-2.1	
	Max	111.8		106.1		93.4		24.9		11.4		12.2	
	Min	38.9		41.1		59.0		-39.0		-12.7		-14.0	
AADo2	例数	210		42		4		39		3		4	
	Mean ± SD	22.0 ± 15.1		28.9 ± 20.0		28.4 ± 25.1		3.8 ± 18.4		6.5 ± 15.9		11.1 ± 14.9	
	Median	20.7		28.1		19.8		0.8		2.4		5.6	
	Max	118.4		112.0		65.0		76.0		24.0		33.0	
	Min	0.0		0.0		9.2		-21.0		-7.0		0.0	

図11 肺機能の経時変化