

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	SD	例数	SD	例数	SD	例数	SD	例数	SD	例数	SD
%VC	Mean	79.3	22.6	76.3	16.6	83.2	17.1	-1.3	13.0	3.3	3.4	-2.8	6.3
	± SD	± 22.6	± 16.6	± 17.1	± 13.0	± 3.4	± 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	Mean	55.7	21.8	66.0	20.1	62.7	21.5	0.3	14.7	1.3	15.4	1.5	15.2
	± SD	± 21.8	± 20.1	± 21.5	± 14.7	± 15.4	± 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	Mean	80.2	12.6	73.6	13.8	82.0	16.0	-3.3	13.0	0.0	12.1	-1.5	10.7
	± SD	± 12.6	± 13.8	± 16.0	± 13.0	± 12.1	± 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	Mean	22.0	15.1	28.9	20.0	28.4	25.1	3.8	18.4	6.5	15.9	11.1	14.9
	± SD	± 15.1	± 20.0	± 25.1	± 18.4	± 15.9	± 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

時期	登録時		登録後1年目		登録後2年目	
	293例		59例		13例	
低酸素血症	例数	%	例数	%	例数	%
あり	131	44.7%	28	47.5%	5	38.5%
なし	117	39.9%	23	39.0%	3	23.1%
(未入力)	45	15.4%	8	13.6%	5	38.5%

図 12 労作時低酸素血症 (6 分間歩行時の SpO₂: 90% 未満) の経時変化

調査項目	時期	登録時			登録後1年目		登録後2年目	
		293例			59例		13例	
		例数	%		例数	%	例数	%
肺膜直下肺底部の陰影分布	あり	249	85.0%	改善	10	16.9%	1	7.7%
	なし	18	6.1%	悪化	16	27.1%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	30	50.8%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
蜂巣肺	あり	146	49.8%	改善	1	1.7%	0	0.0%
	なし	121	41.3%	悪化	10	16.9%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	44	74.6%	10	76.9%
				(未入力)	4	6.8%	3	23.1%
牽引性気管支・細気管支拡張	あり	196	66.9%	改善	3	5.1%	1	7.7%
	なし	70	23.9%	悪化	11	18.6%	0	0.0%
	(未入力)	27	9.2%	不変	42	71.2%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
すりガラス陰影	あり	226	77.1%	改善	13	22.0%	0	0.0%
	なし	41	14.0%	悪化	11	18.6%	0	0.0%
	(未入力)	26	8.9%	不変	32	54.2%	11	84.6%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%
浸潤影(コンソリデーション)	あり	80	27.3%	改善	13	22.0%	1	7.7%
	なし	185	63.1%	悪化	8	13.6%	0	0.0%
	(未入力)	28	9.6%	不変	35	59.3%	10	76.9%
				(未入力)	3	5.1%	2	15.4%

図 13 HRCT 画像所見経時変化

重症度	時期	登録時		登録後1年目		登録後2年目	
		293例		59例		13例	
		例数	%	例数	%	例数	%
I 度		110	37.5%	19	32.2%	6	10.2%
II 度		43	14.7%	11	18.6%	0	0.0%
III 度		66	22.5%	8	13.6%	3	5.1%
IV 度		35	11.9%	18	30.5%	2	3.4%
(未入力)		39	13.3%	3	5.1%	2	3.4%

図 14 重症度の経時変化

特発性肺線維症の急性増悪に関する 2 次アンケート 調査の解析結果報告

谷口 博之^{1***} 海老名雅仁^{2***} 田口 善夫^{3***}
菅 守隆^{4**} 井上 義一^{5**} 貫和 敏博^{2*}

特発性肺線維症診療の専門家を有する施設で診断された急性増悪症例のアンケート調査により、診断基準試案の妥当性、治療法、予後の検討を行った。80 例中、64 例 (80%) の症例が IPF の診断平均 3.7 年後に急性増悪を発症した。残りの 16 例 (20%) の症例は、急性増悪発症時に IPF の診断がなされた。急性増悪診断試案は、IPF の経過中に、(a) 1 カ月以内の呼吸困難の悪化、(b) HRCT 上、蜂巣肺所見と新たに加わるすりガラス陰影、(c) 同一条件下での PaO₂ 10 mmHg 以上の悪化、(d) 肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺血栓塞栓症、心不全といった他の原因の除外、であるが、(a)、(b)、(c)、(d) の陽性率はそれぞれ 95.0%、83.3%、57.7%、72.3% であった。77 例 (97.4%) がステロイドパルス療法を施行され 55 例 (57.7%) がシクロスポリンを投与された。抗凝固療法、PMX 療法、エラスターゼ阻害薬療法は、それぞれ、14 例 (21.9%)、6 例 (7.7%)、34 例 (42.5%) に施行された。急性増悪後の中間生存期間は 1.31 (0.39-2.24) ヶ月であった。急性増悪時 P/F が 200 以上の症例は 200 未満の症例よりも有意に予後良好であった。極めて予後不良な本病態について更なる検討が必要である。

A Questionnaire Survey of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

Hiroyuki Taniguchi¹, Masahito Ebina², Yoshio Taguchi³, Moritaka Suga⁴,
Yoshikazu Inoue⁵, and Toshihiro Nukiwa²

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

²Respiratory Medicine and Translational Research Clinic, Tohoku University Hospital

³Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

⁴Department Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

⁵National Hospital Organization : Kinki-Chyuo Chest Medical Center

To investigate the validity of newly proposed diagnostic criteria, therapies, and prognosis for acute exacerbation of IPF, 80 patients with acute exacerbation in centers having expertise in IPF clinics were studied by using a questionnaire survey. Sixty four patients (80%) experienced acute exacerbation after 3.7±4.2 years from a initial diagnosis of IPF, whereas sixteen patients (20%) presented with acute exacerbation as a first manifestation. The proposed criteria of IPF-AE is as follows ; during chronic course of IPF, (a) acute worsening of dyspnea within a month, (b) bibasilar honeycombing with newly developing ground glass attenuation and/or consolidation on HRCT scans, (c) deterioration of PaO₂ more than 10 mmHg under same condition, (d) exclusion of other known causes of exacerbation, such as pulmonary infection, pneumothorax, malignancy, pulmonary thromboembolism, and heart failure. The rates of fulfilling the criteria of (a), (b), (c), and (d) were 95.0%, 83.3%, 57.7%, and 72.3%, respectively. Seventy six cases (97.4%) were treated with steroid pulse therapy, and forty five cases (57.7%) were treated with cyclosporin. Anticoagulant therapy, PMX treatment and sivelestat therapy were performed on 14 cases (21.9%), 6 cases (7.7%), and 34 cases (42.5%), respectively. Prognosis of acute exacerbation was extremely poor with median survival time of 1.31 (0.39-2.24) months. Patients with P/F of more than 200 had better survival than those with P/F less than 200. There is a need for a better understanding of this grave condition.

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪¹⁻³⁾ は、ひとたび発症すると極めて予後不良である。近年、この病態の概念は国際的にも広まり、IPF 患者の死因として大きな位置を占めることが認識されるようになってきている⁴⁾⁵⁾。この病態の診断基準に関しては、既に平成 15 年度研究報告書に新しい診断基準として改訂試案⁶⁾ が提出され、2004 年に出版された「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」⁷⁾ にも示されているが、未だ試案のままにとどまっている。本邦の診断基準改訂案の妥当性を検証することが重要と考えられる。

今回、特発性肺線維症急性増悪の症例経験が多い 8 施設にアンケート調査を行い、診断基準の妥当性、治療法、予後などについての検討を行った。

対象と方法

以前、田口らの報告した「WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告」⁸⁾ では 37 施設中 23 施設から 296 例が集積された。今回は症例数の多い 8 施設の 2000 年 1 月から 2007 年の 12 月までの全症例についてアンケート形式にて、以下のようなさらに踏み込んだ 2 次調査を施行した。

① IPF 急性増悪例の患者背景、② 本邦の急性増悪の診断基準改定案の遵守率 (感染症の除外診断や trigger, また、診断時の BAL や肺機能検査、本邦で重要視されている間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の施行頻度についても調査)、③ 急性増悪に対する新規治療 (エラスターゼ阻害薬、抗凝固療法、PMX 療法など) や、非侵襲的陽圧換気法 (NPPV) を含む呼吸管理方法、④ 予後と予後因子、を調査した。

結 果

A 患者背景

症例登録施設は 8 施設 (表 1) であり、登録症例は 80 例 (男性 63 例, 女性 17 例) であった。急性増悪の発症年齢は 69.7 ± 8.9 歳 (49 歳-89 歳) であった。急性増悪前に IPF の確定診断がついていた症例は 64 例 (80.0%) であり、そのうち分けは外科的肺生検による IPF/UIP 診断例が 17/80 例 (21.3%), 外科的肺生検を行っていない臨床診断による IPF 診断例が 47/80 例 (58.8%) であった。外科的肺生検もしくは臨床診断による IPF 診断から急性増悪発症までの期間は平均 3.7 ± 4.2 年であった。その一方で、80 例中の 16 例 (20.0%) に関しては IPF としての慢性経過のはっきりしない、いわば初診時 IPF 急性増悪症例であった。喫煙歴に関しては Current smoker 10 例, Ex-smoker 47 例, Never smoker 22 例, 不明 1 例であった。喫煙歴を有した 57 例の喫煙指数は 642 ± 481 本/日×年であった。呼吸困難出現から急性増悪の診断までの平均期間は 8.2 ± 8.5 日であった。急性増悪時の $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (P/F 比) は平均 178.2 ± 76.9 であり、200 以上 300 未満は 30/80 例 (37.5%), 200 未満の重症呼吸不全は 36/80 例 (45.0%) であった。急性増悪の原因として考えられる要因としては肺切除術が 0 例, 全身麻酔が 1 例, TBLB が 1 例, BAL が 2 例, ステロイドなどの治療減量が 4 例であった。急性増悪の直前までの IPF に対する維持治療としてはステロイド内服が 23/80 例 (28.8%), サイクロスポリン A が 10/79 例 (12.7%), シクロホスファミドが 3/79 例 (3.8%), アザチオプリンが 4/79 例 (5.1%) であった。また在宅酸素療法は 28/75 例 (37.3%) に導入されていた。

B IPF 急性増悪の診断基準改定案の陽性率

IPF 急性増悪症例として収集された症例ではあるが、これらの症例が本邦の IPF 急性増悪の診断基準改定案の各項目を満たしているかを集計した。質問表にて「はい/いいえ/不明」のうち「はい」と回答された割合を図 1 に示す。それによると、「一ヶ月以内に呼吸困難の増強がある」76/80 例 (95.0%), 「HRCT 所見で蜂巢肺所見がある」67/76 例 (85.9%), 「HRCT 所見で新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影がある」65/78 例 (83.3%), 「同一条件下で PaO_2 10 torr 以上の低下がある」45/78 例 (57.7%), 「明らかな肺感染症を除外できる」(74.4%) (58 例/78 例), 「明らかな気胸を除外でき

¹ 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

² 東北大学病院遺伝子呼吸器内科

³ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

⁴ 済生会熊本病院呼吸器内科

⁵ NHO 近畿中央胸部疾患センター

* 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 分担研究者

*** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1 症例登録施設

公立陶生病院	呼吸器・アレルギー内科
札幌医科大学医学部附属病院	第三内科
天理よろづ相談所病院	呼吸器内科
国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター
虎ノ門病院	呼吸器科
獨協医科大学	呼吸器・アレルギー内科
浜松医科大学附属病院	第二内科
東北大学病院	遺伝子・呼吸器内科



図1 本邦のIPF急性増悪の診断基準改定案 各項目「はい」と回答された割合

表2 急性増悪前と急性増悪時の血清学的検査値データ

	n	急性増悪前	急性増悪時	p value*
KL-6(U/ml)	54	1523 ± 1102	2023 ± 1169	0.0001
SP-A(ng/ml)	17	109.5 ± 54.4	148.0 ± 57.0	0.0113
SP-D(ng/ml)	44	311.9 ± 175.1	500 ± 361	0.0005
CRP(mg/dl)	50	0.94 ± 1.08	13.6 ± 39.1	<0.0001
LDH/上限値(%)	48	120.1 ± 39.8	178.4 ± 63.4	<0.0001

*Wilcoxon 検定

る」80/80例 (100%), 「明らかな悪性腫瘍を除外できる」80/80例 (100%), 「明らかな肺塞栓を除外できる」72/79例 (91.1%), 「明らかな心不全を除外できる」69/79例 (87.3%) という結果であった。

急性増悪の診断時に評価された検査としては胸部レントゲンが75/76例 (98.7%), 血液ガス検査が73/75例 (97.3%) と高頻度に施行されており、次いでHRCTが61/71例 (85.9%), 胸部単純CTが58/70例 (82.9%) であった。その一方でBALは19/80例 (23.8%), 肺機能検査は10/80例 (12.5%) にとどまっていた。施行頻度は症例の重症度によるところよりもむしろ、施設間

でのばらつきに規定されることが大きかった。

近年、本邦で重要視されている間質性肺炎マーカーであるKL-6, SP-D, SP-Aについて、急性増悪時に評価されていた症例はそれぞれ78/80例 (97.5%), 62/80例 (77.5%), 23/80例 (28.8%) であった。これらのうち急性増悪以前にも評価されていて、急性増悪時と以前のデータの比較が可能であった症例はそれぞれ54/80例 (67.5%), 44/80例 (55.0%), 17/80例 (21.3%) であった。表2に示すようにいずれのマーカーとも急性増悪時には急性増悪以前に比べて有意な上昇が確認された。また、データ収集可能であったCRPとLDH

(LDH 測定値/LDH 施設内上限値) についても 50/80 例 (62.5%) と 48/80 例 (60.0%) が解析可能であり, 急性増悪前に比較して急性増悪時では有意な上昇が認められた。心不全の指標として用いられる BNP は急性増悪時に 35/80 例 (43.8%) が評価されており, 平均は 178 ± 276 pg/ml であった。BNP が 100 pg/ml 以上の高値を呈する例は 12/80 例 (15.0%) 認められた。D グライマーは施行されていた 29/80 例 (36.3%) の評価では平均 6.6 ± 7.7 μ g/ml とやはり高値を示していた。

C 急性増悪に対する治療

ステロイドパルス治療が 76/78 例 (97.4%), パルス以外のステロイド治療が 66/79 例 (83.5%), サイクロスポリン A が 45/78 例 (57.7%), シクロホスファミドパルスが 11/79 例 (13.9%), シクロホスファミド内服が 2/79 例 (2.5%), 大量ガンマグロブリン療法が 5/77 例 (6.5%), シベレスタットナトリウムが 34/80 例 (42.5%), 抗血小板/抗凝固療法が 14/64 例 (21.9%), ポリミキシン B カラムによるエンドトキシン吸着療法が 6/78 例 (7.7%) に行われていた。

急性増悪に対する人工呼吸管理は非侵襲的陽圧換気 (NPPV) が全体の 28/80 例 (35%), 挿管人工呼吸管理が 13/78 例 (16.7%) に施行されており, これらのいずれかの人工呼吸管理を施行された症例は全体の 33/80 例 (41.3%) であった。NPPV 使用は平均 13.4 ± 12.9 日間, 挿管人工呼吸管理は平均 9.8 ± 7.8 日間であり, いずれかの呼吸管理を要した症例については total の人工呼吸管理は平均 15.2 ± 13.4 日間であった。

D 予後と予後因子

全例の解析にて, 急性増悪診断より 3ヶ月までの転帰は生存 33/80 例 (41.3%), 死亡 47/80 例 (58.8%) であった。最終の転帰では, IPF の急性増悪にて死亡 42/80 例 (52.5%), IPF の急性増悪をのりきったが, 後の異なる急性増悪にて死亡 8/80 例 (10.0%), IPF の急性増悪をのりきったが, 呼吸不全にて死亡 7/80 例 (8.8%), 肺癌の合併による死亡 1/80 例 (1.3%), その他の疾患による死亡 5/80 例 (6.3%) であった。Kaplan-Meier 法による急性増悪発症時からの生存曲線 (図 2) では全体の MST (median survival time) は 1.31 (0.39-2.24) ヶ月であった。予め IPF 確定診断がなされていて急性増悪をきたした症例と, いわゆる初診時 IPF の急性増悪症例について Logrank 検定にて解析したところ, 生存曲線に差を認めなかった (図 3)。また, 今回の検討ではステロイドや免疫抑制剤治療の有無に

よる予後への影響は認められなかった。急性増悪診断時の P/F 比が 200 以上/未満での 2 群間比較では Logrank 検定による解析にて 200 未満の重症呼吸不全群は有意に予後不良であった (図 4)。

人工呼吸管理を使用した症例の転帰について解析

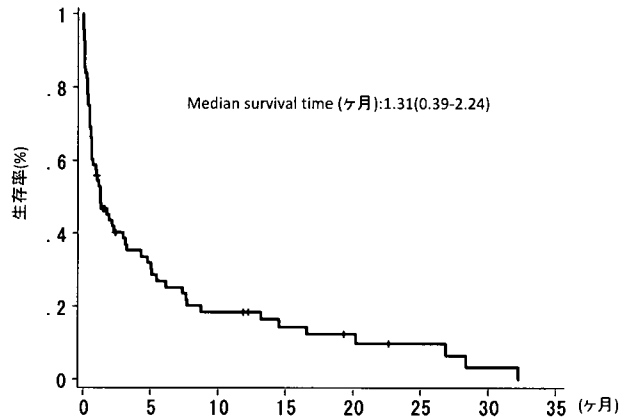


図 2 全症例の急性増悪後からの生存曲線 (n=72)

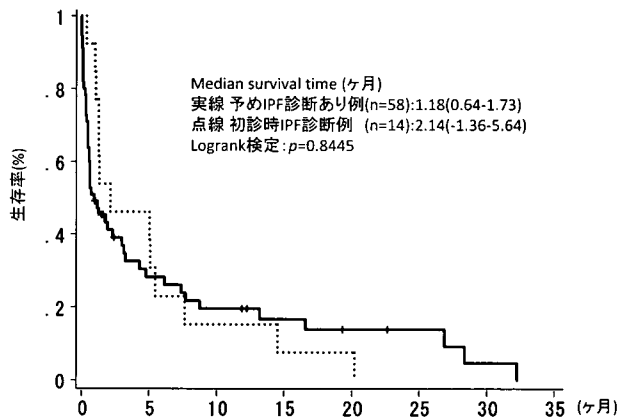


図 3 急性増悪後からの生存曲線 予め IPF 診断例と初診時 IPF 診断例

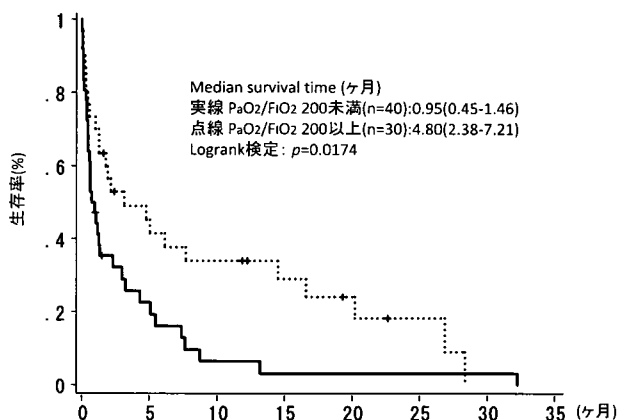


図 4 急性増悪後からの生存曲線 急性増悪時の PaO₂/FiO₂ 200 未満/以上

すると、NPPV使用28例中21例(75.0%)は死亡、7例(25.0%)は急性増悪をのりきり救命し得た。一方、挿管人工呼吸管理を要した症例13例中12例(92.3%)は急性増悪にて死亡し、残りの1例(7.7%)は救命されていた。

考 察

本邦を代表する施設にて急性増悪と診断される症例の実態調査から、診断基準改定案の妥当性を評価した。診断基準改定案の各項目別に集計したところ、全9項目の平均では83.1%の陽性率であり、総合的には本邦の診断基準改定案は概ね妥当であろうと考えられた。各項目別の詳細な検討では、ガス交換障害の基準「同一条件下でPaO₂ 10 torr以上の低下がある」が57.7%と最低であった一方、除外診断の項目「気胸を除外できる」「悪性腫瘍を除外できる」は100%満たされており各項目間に差が認められた。PaO₂の低下については、直近の前値が不明なことが多いため陽性率が低いと思われ、今後、ガス交換基準妥当性についての検討が必要であろう。「HRCT所見で蜂巣肺所見がある」「HRCT所見で新たに生じたすりガラス影・浸潤影がある」を満たす症例はそれぞれ85.9%、83.3%と比較的高値であり、本病態の診断においてHRCTが普及している事実が確認された。気胸と悪性腫瘍以外の除外診断の項目「明らかな肺感染症を除外できる」「明らかな肺塞栓を除外できる」「明らかな心不全を除外できる」の満足度は74.4%、91.1%、87.3%であった。それぞれの除外診断に対してどこまでの精密検査を追及するか、すなわちBALやウイルス感染の評価、肺動脈造影、右心カテーテル検査などの侵襲度の高い検査まで行うのか、IPF急性増悪症例における日常臨床での厳密な除外診断の困難さが影響した結果と思われる。またデータは示していないが、これら感染症、肺塞栓、心不全の除外診断の項目の満足度については各施設間でのばらつきが目立った。

急性増悪前にIPFの診断がなされておらず、それまでの臨床経過がはっきりしない初診時にIPF急性増悪と診断し得る症例をしばしば経験することがある。今回の調査では、このような初診時IPF急性増悪症例は全体の20%を占めていたことが分かった。初診時IPF急性増悪症例の重症度については予めIPFの診断がはっきりしていて、急性増悪を起こした症例に比

して大差の無いものであった。

保険適応となり一般臨床でも間質性肺炎マーカーとして評価されるようになったKL-6、SP-D、SP-Aであるが⁹⁾¹⁰⁾、IPFの急性増悪におけるそれらの意義についてはまだ十分検討されていない。今回の検討では、KL-6は急性増悪時にほぼ全例(97.5%)に評価されており、間質性肺炎の日常診療において広く普及していることがうかがえた。また、急性増悪前に比し急性増悪時には、これらいずれのマーカーも有意な上昇をしていたが、その機序や臨床的意義についての検討は今後の課題と考えられる。

急性増悪の治療におけるシベスタットナトリウム、抗血小板/抗凝固療法、エンドトキシン吸着療法などの新規治療戦略については、有効性を示す報告が散見されるが¹¹⁻¹³⁾、今回は症例数が不十分なため評価不能であった。元来、この病態に関しての症例集積は安易ではなく、また臨床背景や重症度のばらつきが大きくなるため、新規治療戦略については可能であれば多施設での比較試験により客観的な有用性評価が望まれる。

近年、I型呼吸不全に応用されているNPPV¹⁴⁾は今回の検討では約3分の1の症例に使用されていた。NPPV使用症例の救命率は25%であった。一方、本病態に対する挿管人工呼吸管理の成績は厳しいもので、その救命成功率は7.7%であった。今後、このようなデータをもとに挿管人工呼吸管理の適応は慎重に検討すべきであろう。

種々の治療の試みにも関わらず、急性増悪の予後はMST 1.3カ月と極めて予後不良であった。いわゆる初診時IPFの急性増悪症例が、予めIPF確定診断がなされていて急性増悪をきたした症例と予後に差を認めなかったが、急性増悪診断時のP/F比が200以上/未満の比較検討で、200未満の重症呼吸不全群は有意に予後不良であったことから、急性増悪時の急性呼吸不全の重症度が予後に影響を与えることを示している。今後、急性増悪による急性呼吸不全が軽度の時期に早期に診断し治療介入する意義について検討する必要がある。

本邦では診断基準が改定試案にとどまっているIPFの急性増悪であるが、今回の調査をもとに、さらには国際的にも認知されるような診断基準の完成が期待される。また、急性増悪時のガス交換障害の程度や間質性肺炎マーカーなど、有用な予後指標の検討や

的確な呼吸管理法や新規治療戦略の開発が重要と考
える。

参考文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 2) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during the phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 3) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821-826.
- 4) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 5) Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.
- 6) 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成 15 年度研究報告書. 2004: 114-119.
- 7) 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編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京: 南江堂, 2004.
- 8) 田口善夫, 海老名雅仁, 菅 守隆ほか. WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班, 平成 18 年度研究報告書. 2007: 39-45.
- 9) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1680-1684.
- 10) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
- 11) 中村万里, 小倉高志, 宮沢直幹ほか. 高度呼吸不全を呈した特発性肺線維症急性増悪におけるシベスタットナトリウム使用成績と予後因子の検討. *日本呼吸器学会誌* 2007; 45: 455-459.
- 12) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-1482.
- 13) Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45: 1033-1038.
- 14) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 18-25.

ガイドライン策定およびその準備

【平成 18 年度】

『サルコイドーシス診断基準と診断の手引き-2006』の 概要と運用について

杉崎 勝教^{1*} 折津 愈^{2*}

新しく策定されたサルコイドーシスの診断基準本文は総論、診断基準及び臓器別診断の手引き 3 つの部分からなっている。また本文のほかに本文の内容を簡潔にまとめた要約が付属している。新しい診断基準では基本的に二つの臓器の病変が診断に必要としている。また従来通り組織診断群に加えて臨床診断群が加えられた。臓器別診断の手引きは呼吸器系、眼、心臓、皮膚、神経筋及びその他の臓器について作成されている。今後はこの診断基準を利用して新規症例の診断がなされることが望まれる。

Outline of Diagnosis Standard and Guideline for Sarcoidosis-2006 and its operation

Katsunori Sugisaki¹, and Masaru Oritu²

¹*Department of Internal Medicine, National Nishibeppu Hospital*

²*Department of Respiratory Disease, Japanese Red Cross Medical Center*

New diagnosis standard for sarcoidosis in Japan contains three parts which are introduction, diagnostic criteria and clinical presentation of each organ involvement. In addition, the summary that concisely brings the content of the text is attached. Basically, two organ involvements are necessary for diagnosis of sarcoidosis. Sarcoidosis is also diagnosed clinically, in addition to histological sarcoidosis. Clinical presentation of each organ involvement contains those for respiratory system, eye, heart, skin, neuro-muscular system and other organs. It is hoped that a new diagnosis standard will be used by a new case in the future.

1991年に策定されて以来日本で使用されてきたサルコイドーシスの診断基準が改定され『サルコイドーシス診断基準と診断の手引き-2006』として作成された。新しい診断基準は本文と要約からなり、要約についてはすでに公開された¹⁾。続いて本文も公開される予定である。診断基準の本文は3つの部分からなっており第1部は総論でサルコイドーシスについての概念、臨床所見、病理組織所見、臨床病型、本診断基準の妥当性などについてのべられている。第2部は診断基準でこれは表1に示した。すでに要約で公開されたように2臓器以上に病変が認められる場合という基本的な考え方に立ち、組織診断群に加え臨床診断群を従来通り採用して幅広い症例について診断ができるようにした。ただし検査所見については従来から用いられてきた診断基準に比べその役割を限定したものとし、ATS/ERS/WASOGのstatement²⁾に矛盾しないものとした。第3部は各臓器別病変、すなわち呼吸器系病変、眼病変、心病変、皮膚病変、神経筋病変、その他の臓器病変についての診断の手引きである。これらの診断の手引きは各臓器においてサルコイドーシスによる病変が存在することを強く示唆する臨床所見をまとめたものである。またこの内容については各臓器別の専門委員が各専門学会の同意を得た上で作成したものである。

以上の新たに策定された『サルコイドーシス診断基準と診断の手引き-2006』はいくつかの点で従来使用されてきた本邦の診断基準と異なっているが要約すると以下のような相違点がある。

1) 検査項目が従来の6項目中2項目(血清リゾ

チームと血清 γ グロブリン値)が削除され新たに2項目(両側肺門リンパ節腫脹と血清または尿中カルシウム高値)が加わった。

2) 検査項目における陽性の判定が従来はツベルクリン反応陰性か血清ACE値増加を含む3項目であったのに対し、全6項目中2項目以上となった。

3) 各臓器別診断の手引きがすべての臓器について作成された。

4) サルコイドーシスの診断は基本的に2臓器以上にわたって所見をもつことによって診断され、かつ組織所見のない臨床診断群はさらに検査所見2項目以上を満たす必要があるとした。ただし組織診断群では1臓器プラス検査所見陽性でしっかりとした組織所見があれば組織診断群として認めることとした。

5) 総論部分として我が国におけるサルコイドーシスの概要を記載した。

6) 各項目の記述の根拠となった主要な論文を記載した。

今回策定され順次公開されるこのあたらしいサルコイドーシスの診断基準を利用して今後の新しい症例の診断がなされることが望まれる。

文 献

- 1) サルコイドーシス診断基準と診断のてびき-2006 要約 日サ学会誌 2006; 26: 77-82.
- 2) James DG, Semenzato G ed. Statement on Sarcoidosis Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis1999; 16: 148-173.

¹ 国立病院機構西別府病院内科

² 日赤医療センター呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

図1 診断基準

サルコイドーシスの診断は組織診断群と臨床診断群に分け下記の基準に従って診断する。

1. 組織診断群

一臓器に組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、かつ、下記 1)~3) のいずれかの所見がみられる場合を組織診断群とする。

- 1) 他の臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める。
- 2) 他の臓器で「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」がある。
- 3) 表1に示す検査所見6項目中2項目以上を認める。

表1. 全身反応を示す検査所見

- (1) 両側肺門リンパ節腫脹
- (2) 血清 ACE 活性高値
- (3) ツベルクリン反応陰性
- (4) Gallium-67 citrate シンチグラフィーにおける著明な集積所見
- (5) 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球増加または CD4/CD8 比高値
- (6) 血清あるいは尿中カルシウム高値

2. 臨床診断群

組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は証明されていないが、2つ以上の臓器において「サルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見」があり、かつ上記の表1に示した全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上を認めた場合を臨床診断群とする。

3. 除外診断 (神経・筋病変では鑑別診断)

他疾患を十分に除外することが必要である。除外項目については各臓器病変の診断の手引きを参照し検討する。

【平成 19 年度】

サルコイドーシス重症度分類 (試案)

折津 愈^{1*} 千田 金吾^{2*} 杉崎 勝教^{3*}

従来のサルコイドーシスにおける重症度分類案は機能障害を中心とした分類であったが、今回われわれは治療効果と機能障害の両側面からの重症度分類を検討した。すなわち治療効果を治療反応性サルコイドーシスと治療抵抗性サルコイドーシスに分け、これに軽い機能障害から身障者認定基準までの範囲を含めた重症度分類を提案した。

The disease severity classification plan in sarcoidosis

Masaru Oritsu¹, Kingo Chida², and Katsunori Sugisaki³

¹*Department of Respiratory Medicine Japanese Red Cross Medical Center*

²*Second Division, Department of Internal Medicine Hamamatsu University School of Medicine*

³*Department on Internal Medicine National Nishibeppu Hospital*

Up to this time, the disease severity classification in sarcoidosis was mainly functional disorder.

We examined severity classification from curative effect and functional disorder. We divided curative effect into two types ; treatment reactivity sarcoidosis and treatment resistance sarcoidosis.

We tried disease severity classification in sarcoidosis from matched two types and functional disorder.

はじめに

サルコイドーシスの重症度分類については、平成10年に厚生省特定疾患呼吸器系調査班ーびまん性肺疾患分科会から表1のように提案されている。この重症度分類案は、視覚障害、心臓機能障害、呼吸機能障害を中心に分類されており、各々を1級から5級までに分けて指数を設け、2臓器以上の場合には重複する障害の合計指数によって分類されている。この重症度分類は大変貴重な提案であるが、残念ながら案のまま経過している。そこで今回我々は、試案ではあるが新しい重症度分類を提案することにしたい。

サルコイドーシス重症度分類の問題点

サルコイドーシスの重症度分類を検討するとき、機能障害を中心に身体障害認定基準に基づき分類される傾向にあるが、日本のサルコイドーシスは、身障者認定基準を満たす、いわゆる重症サルコイドーシスの症例は少数であることを考慮する必要がある。またサルコイドーシスは、治療の第一選択薬であるステロイド剤が比較的有効なことが多く、ステロイド剤長期投与により機能障害が重症化することなく持続している症例もあり、このような症例を重症度分類としてどのように扱うかが問題となる。また手術やペースメーカー装着で症状がまったく安定した場合もその扱いが課題となる。すなわち従来の機能障害中心の重症度分類に、治療効果を含めて重症度分類を考慮する必要がある。

遷延性、難治性、重症サ症

従来サルコイドーシスの重症度の表現として遷延性、難治性、重症サルコイドーシスが使用されてきた。しかしこれらの呼称については共通の定義はなく、各施設によって若干のニュアンスが異なるのが実態である。そこでサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会評議員の先生方を中心にアンケート調査を実施し、これ

らの呼称がどのような見解で使用されているかについて厚生労働科学研究ー難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班の一環として調査した。結果を表2に示す。その結果30%前後に共通の認識があったが、その他種々な回答を得た。一方このアンケートを依頼したサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会評議員の大部分は専門として呼吸器内科を中心とした内科であり、全身臓器疾患であるサルコイドーシスにおいて他科すなわち眼科、循環器内科、神経内科などの意見が十分反映されていないことに配慮しなければならない。表3に西山らが発表した神経内科医とサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会員との「遷延性の期間」についてのアンケートの結果を示す。これによると呼吸器内科が中心のサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会員の遷延性とする病変持続期間は約1年～3年であり、神経学会員のそれは6ヶ月～1年が多くのご認識である。その他難治性や重症の内容についても日本語の持つイメージが各々異なり、種々の回答が得られている。

以上のことから、サルコイドーシスにおける遷延性、難治性、重症性の定義を各臓器別に共通のものにすることは極めて困難であることが考えられた。

重症度分類を考慮した治療効果

上述したような見解から遷延性、難治性、重症性に変えてサルコイドーシスの治療を中心とした経過において次のように呼称することを提案したい。

治療反応性サルコイドーシス

病変に対してステロイドホルモン剤全身投与やその他の治療(注)が有効なサルコイドーシス
(注) ステロイド剤以外の免疫抑制剤、抗菌剤、ペースメーカー、手術など……

治療抵抗性サルコイドーシス

いずれの治療も無効で、病変が改善しないサルコイドーシス

新サルコイドーシス重症度分類の提案

従来のサルコイドーシス重症度分類は、身障者認定基準を念頭に機能障害により分類されてきている。し

¹ 日赤医療センター

² 浜松医科大学

³ 国立病院機構西別府病院

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1 サルコイドーシスの重症度分類案

3 : 36

呼吸器科 第3巻 第1号

表1 サルコイドーシスの重症度分類案

	視覚障害	心臓機能障害				呼吸器機能障害	その他・臓器の機能障害 (臓器別身障者分類による)
		心室性期外収縮 (Lown分類)	房室ブロック	左室駆出率	NYHA		
一級	両眼の視力(万国式視力表によって測ったものをいい、屈折異常のある者については、矯正視力について測ったものをいう。以下同じ。)の和が0.01以下のもの	4b あるいは 5	25%未満	IV	呼吸器の機能の障害により自己の身の日常生活活動が極度に制限されるもの PaO ₂ 59以下 指数 20以下	
二級	1. 両眼の視力の和が0.02以上0.04以下のもの 2. 両眼の視野がそれぞれ10度以内でかつ両眼による視野について視能率による損失率が95%以上のもの	4a	Ⅱ度(Mobitz型)あるいはⅢ度(上記でペースメーカーを植え込んだ例を含む)	25%以上 35%未満	Ⅲ	呼吸器の機能の障害により自己の身の日常生活活動が著しく制限されるもの PaO ₂ 60～69 指数 20～30	
三級	1. 両眼の視力の和が0.05以上0.08以下のもの 2. 両眼の視野がそれぞれ10度以内でかつ両眼による視野について視能率による損失率が90%以上のもの	2 あるいは 3	Ⅱ度(Wenkebach型)	35%以上 45%未満	Ⅱ	呼吸器の機能の障害により家庭内での日常生活活動が著しく制限されるもの PaO ₂ 70～79 指数 30～40	
四級	1. 両眼の視力の和が0.09以上0.12以下のもの 2. 両眼の視野がそれぞれ10度以内のもの	1	Ⅰ度	45%以上 55%未満	Ⅰ	呼吸器の機能の障害により社会での日常生活活動が著しく制限されるもの PaO ₂ 80以上 指数 40～50	
五級	1. 両眼の視力の和が0.13以上0.20以下のもの 2. 両眼による視野の2分の1以上が欠けているもの	0	55%以上	Ⅰ	BHLと肺野に病巣があるが、呼吸器機能障害の少ないもの	

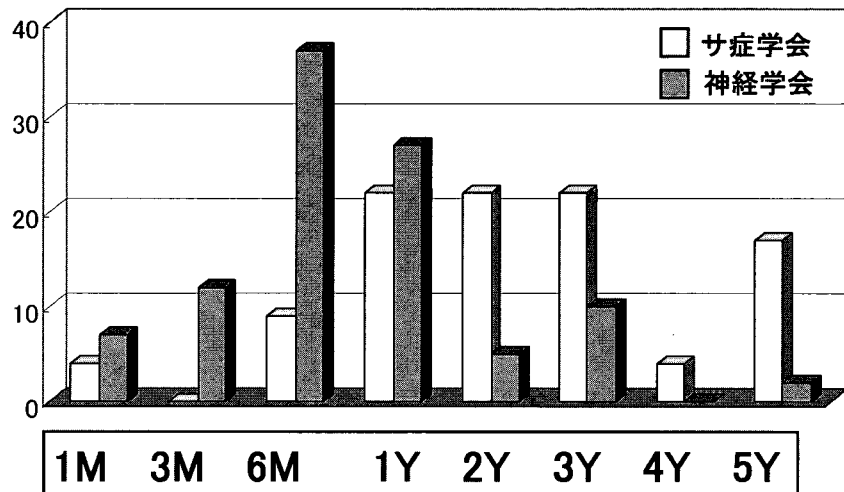
(1)障害等級の認定法 2つ以上の障害が重複する場合の障害等級は、重複する障害の合計指数に応じて、次のように認定する。		(2)合計指数の算定方法 合計指数は、次の等級別指数表により各々の障害臓器の該当する等級の指数を合計したものとす。	
合計指数	認定等級	認定等級	合計指数
18以上	1 級	1 級	18
11～17	2 級	2 級	11
7～10	3 級	3 級	7
4～6	4 級	4 級	4
2～3	5 級	5 級	2

(文献¹⁾より引用)

表2 アンケート実施 平成19年9月 126通送付, 47通回答 (回答率37.3%)

① 遷延性サ症の定義について	
症状ならびに所見は認めるが、これらが3年以上増悪することなく継続するサ症	17(人)
若年者を除外すれば3年以上はかなり多い	1
5年以上	1
特に意見なし	3
遷延性肺サ症など臓器名を入れる	1
症状ならびに所見は認めるが、これらがステロイドホルモンの全身投与を行うことなく、3年以上増悪せずに継続するサ症	1
症状、所見が3年以上継続するサ症	2
学問的には5年以上必要と考えます。	1
少しずつ肺野病変等が進行する症例もある(ステロイド治療は要しないが)	1
治療介入の有無とは関係なく、ということですね。次の②は単に遷延性と考えると良い	1
サ症の所見は80%が2年以内に改善することから2年以上でも良いかもしれませんが	1
3年以上増悪せずに継続するサ症増悪でなく、改善	1
治療の有無に関わらずか?、無治療で でしょうか?	1
①、②、③は一方が他方を含むことがあっても良いとする 定義の仕方が変わってきますが、それでよいと思います。	1
3年以上増悪→改善	1
期間は2年?	1
再燃もあり	1
増悪するものは②以下に入れるのか?	1
②との差別のポイントは無治療でということか?	1
4~5年程度が良いのでは	1
良いと思うが、または遷延性	1
4年以上としています	1
無治療下で3年以上	1
遷延性という症状が悪いイメージを持つが、眼科で消炎剤のみの点眼(ステロイドなし)を受けている患者も遷延性となるのか? またBHLのみ(BHLが3年以上続く患者は多くないと思えますが)で変化のない患者も遷延性という症状が重いイメージを抱く	1
② 難治性サ症の定義	
ステロイドホルモンまたはその他の免疫抑制剤および抗生剤が必要な症状、検査所見が持続し、進行は抑えられているが薬剤の減量が困難なサ症	12(人)
特になし	2
期間の記入は不要か?	1
心筋サ症は3~5年かかる	1
治療に関わらず進行する場合も加える	1
原因菌が判明したので検討を要する	1
抗生剤は世界的に容認されているサ症治療薬ではないので、免疫抑制剤など	1
その他の...とした方がよいのでは?	1
難治性肺サ症など臓器名を入れる	1
これを重症サ症にした方がよい	1
ステロイドホルモンの内服投与を含め、あらゆる治療を行っても自覚症状、検査所見が持続し、薬剤の減量中止が困難なサ症	1
ステロイドホルモン、免疫抑制剤と同等に「抗生剤」を位置づけているのはいかがかとおもいます。「免疫抑制剤等」として抗生剤ははずした方がよいのでは	1
治療薬剤の減量が困難なサ症	1
※点眼のみ必要なサ症を入れるか? 付記した方がよい	1
治療はステロイド内服が必ずあり、その他を加えた場合になると考えます。	1
ある程度までは減量できて中止出来ない症例もある(中止すると増悪)	1
進行が抑えられるのなら、難治性ではないと思う。むしろ③の内容が難治性であり	1
その中でも特に重度の臓器障害をきたしている症例と「重症」とするのが分かりやすい	1
薬剤の減量のみではなく、全身性のステロイドホルモンまたは免疫抑制剤の投与を中止することが不可能な症例も含めては?	1
薬剤投与によって進行は抑えられているが....	1
抗生剤のみで治療していても「難治性」となるのでしょうか?	1
免疫抗生剤→免疫抗生薬	1
進行は抑えられているが、寛解に至らない、あるいは減量により増悪をみる	1
②、③は一緒にしてもよいのでは?	1
追加で 薬剤を減量すると症状等の悪化をみるサ症	1
薬剤の減量が困難とあるが、もう少し具体的な文が必要	1
病変が3年以上持続し、改善、悪化を繰り返す、治療継続が必要なサ症	1
治療依存性を付記	1
「抗生剤が必要な」というところの説明が少し必要	1
③ 重症サ症	
ステロイドホルモンその他の免疫抑制剤、抗生剤の投与にも関わらず、症状、検査所見が増悪し、視力障害、肺機能低下など生活不自由な重い臓器障害を呈するサ症	13(人)
検査所見が像悪し...に「改善せず」を迫る方がよい	1
心不全を加える	1
心臓機能低下を加える	1
全身性疾患とした他臓器疾患の合併があること	1
このグループを作って医療費の補助を手厚くする必要がある	1
特に意見なし	2
臓器の機能障害を元とする重症肺サ症ならO2吸入を持続的に要するなど	1
これを難治性サ症にした方がよい	1
ステロイドホルモンその他の治療が必要で、かつ高度の視力障害、肺機能低下などADL低下をきたす臓器障害を有するサ症	1
ペースメーカーが入って普通の生活が出来ているサ症、顔面にひどい皮疹のあるサ症などどうするかは付記した方がよい	1
検査所見が増悪するのは「難治性」で機能低下が重症なのではないでしょうか。すると重症とする判断が必要となるでしょうか	1
臓器不全が固定し、治療しない場合もあるのでは?	1
神経、筋障害、心臓機能低下を加える	1
障害の程度の評価が必要。身体障害者の評価が相応可能か、現在のサ症の活動性とは一致しない場合がある。障害が残っているだけの状態	1
症状、検査所見が増悪し...を外した方がよい	1
治療継続に関わらず、病変が持続し、介助が必要な生活不自由を示すサ症	1
重症サ症についてはステロイド投与前に判断すべき	1
「抗生剤が必要な」というところの説明が少し必要	1

表3 神経・筋病変：遷延性の定義



かし今回サルコイドーシスの治療効果を治療反応性と治療抵抗性に分け、これに機能障害を加えた新しい重症度分類を提案したい。すなわち

<p>重症度 I 無治療または局所治療で機能障害がないもの</p> <p>重症度 II 治療反応性サ症で、機能障害のないもの</p> <p>重症度 III 治療反応性サ症で、機能障害を認めるが、その程度が身障者認定基準を満たさないもの</p> <p>重症度 IV 治療と関係なく、身障者認定基準を満たすもの</p>

いものはないか

- ④ 前述した重症度分類ごとの日本における症例数を把握すること
- ⑤ 共通の重症度分類にするために各臓器ごとの学会およびサルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会で検討する必要がある

おわりに

この重症度分類案は、治療効果と機能障害を組み合わせたものである。治療を要するが軽い機能障害が持続する症例を公費負担の対象とすることが重要であり、この考えを念頭に各方面からのさらなる検討が必要と考える。

新サルコイドーシス重症度分類の今後の課題

以下の点を検討する必要がある。

- ① 治療反応性の判断をいつの時期にするか。3ヶ月かまたは6ヶ月が妥当か
- ② 各臓器ごとの、身障者認定基準を満たさない軽い機能障害の内容はどのようなものであるか。また病初期の段階で将来重篤な機能障害につながる所見があるかの検討
- ③ 多臓器疾患で、多彩な経過を示すサルコイドーシスにおいてこの重症度分類にあてはまらない

付 記

この重症度分類に関する研究は、以下の先生方との共同研究である。

- 石原麻美 (眼科・横浜市立大学)
- 森本紳一郎 (心臓・藤田保健衛生大学)
- 西山和利 (神経・杏林大学)
- 千田金吾 (浜松医科大学)
- 杉崎勝教 (国立病院機構西別府病院)
- 折津愈 (日赤医療センター)

間質性肺炎合併局所進行肺癌の治療

水口 正義¹ 田中 栄作¹ 井上 哲郎¹ 櫻本 稔¹
谷澤 公伸¹ 橋本 成修¹ 加持 雄介¹ 野間 恵之²
小橋陽一郎³ 田口 善夫^{1*}

(目的) 根治が期待できる局所進行肺癌の IP 合併例に対する当院における治療の現状をレトロスペクティブに検討することを目的に本研究を行った。(方法) 1999 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までに当院入院となった IP 合併局所進行肺癌患者 48 人を対象とした。放射線照射や薬剤によると思われる IP は除外した。IP 悪化は胸部 CT 上明らかな陰影の増悪を認め、感染症などが否定できる場合とした。(結果) BSC を除いた 35 人に対して行われた治療は化学療法単独 19 人、放射線療法単独 9 人、放射線化学療法 7 人であった。治療を行った 35 人中 7 人 (20.0%) が IP 悪化で死亡した。化学療法単独では 19 人中 6 人で IP の悪化がみられ、4 人 (21.1%) が IP 増悪で死亡した。根治的放射線照射を行った 10 人中 3 人で IP の悪化がみられ、3 人 (30.0%) すべてが死亡した。また根治的放射線照射を行って死亡した 3 人中 2 人には照射後肺癌再燃に対して化学療法が施行されており、これが IP 悪化の直接的原因であった可能性が否定できない。(結語) IP 合併局所進行肺癌は治療による IP 増悪死が 20.0% であることから、患者に対して十分な治療リスクの説明を行い同意が得られれば、厳重な経過観察のもと積極的治療を行うことも一つの選択肢であると思われた。

Treatment for locally advanced lung cancer with interstitial pneumonia (IP)

Masayoshi Minakuchi¹, Eisaku Tanaka¹, Tetsuro Inoue¹, Minoru Sakuramoto¹,
Kiminobu Tanizawa¹, Seishu Hashimoto¹, Yusuke Kaji¹, Satoshi Noma²,
Yoichiro Kobashi³, and Yoshio Taguchi¹

¹Department of respiratory medicine,

²Department of radiology,

³Department of pathology, Tenri hospital

Objectives: The aim of the present study is to investigate outcomes of chemotherapy or thoracic radiotherapy in locally advanced lung cancer patients with IP.

Methods: Retrospectively, 48 locally advanced lung cancer patients with IP that had been diagnosed at our hospital in the period between January 1, 1999, and December 31, 2005, were evaluated. We used the medical records to collect data about these patients. Exacerbation of IP was defined as newly developing diffuse pulmonary infiltrations on thoracic CT and absence of apparent infectious agents and heart failure.

Results: Thirty five patients, except for 13 patients treated with best supportive care alone, was divided into three groups, such as chemotherapy alone ($N=19$), thoracic radiotherapy alone ($N=9$), and radiochemotherapy ($N=7$). Seven of 35 (20%) patients died of exacerbation of IP. Six of nineteen patients treated with chemotherapy alone developed deterioration of IP. Finally, 4 (21.1%) of them was dead. Three of 10 (30%) patients treated with radical radiotherapy died of exacerbation of IP. However, 2 of them received chemotherapy for more than five months to treat relapsed lung cancer after radiotherapy. This suggests that chemotherapy may cause exacerbation of IP.

Conclusion: These results suggest that chemotherapy or radiotherapy for locally advanced lung cancer patients with IP is feasible if they comprehend and consent the risks involved with these treatments.

1 はじめに

間質性肺炎 (IP) 合併肺癌は肺癌治療により IP の悪化をまねき、致命的結果に至ることがある。しかし IP 増悪に至らない症例もみられ、治療前に IP 増悪を予測できないことから治療法選択に医師、患者ともに難渋することが多い。

当院では IP の急性増悪を多数経験しており、その低い救命率¹⁾を考慮すると、高齢者や PS 不良例では治療によるリスクが高いと判断し積極的な肺癌治療は行わない方針をとっている。ただ根治が期待できる局所進行切除不能非小細胞癌や局在型小細胞癌についてははっきり方針を打ち出せていないのが現実である。今回我々は、当院での IP 合併局所進展型肺癌治療の現状をレトロスペクティブに検討したので報告する。

2 方法

1999 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までに当院呼吸器内科および呼吸器外科に入院となった肺癌患者 1,619 人の診療録をレトロスペクティブに検討した。

胸部 CT 検査で IP の存在が確認され、放射線や薬剤によると考えられる IP を除外した肺癌患者は 141

人 (8.7%) で、そのうち切除不能局所進行非小細胞肺癌患者および局在型小細胞肺癌患者 48 人を対象とした。

IP 悪化は胸部 CT 検査で明らかに陰影の増強が認められ、感染症や心不全などが否定できる場合とした²⁾³⁾。

3 結果

表 1 は IP 合併局所進行肺癌患者の選択された治療とその人数を示しています。切除不能局所進行非小細

表 1 IP 合併局所進行肺癌の治療

切除不能局所進行非小細胞肺癌 (N=36)	
化学療法	13
放射線化学療法	2
放射線療法	9
根治	3
姑息的・对症	6
BSC	12
局在型小細胞肺癌 (N=12)	
化学療法	6
放射線化学療法	5
BSC	1

BSC : best supportive care

表 2 IP 合併局所進行肺癌患者の特徴

	化学療法	放射線療法	放射線化学療法
患者(人)	19	9	7
年齢(歳)	68	73	69
男/女(人)	19/0	7/2	6/1
CT所見UIP	6	3	1
not UIP	13	6	6
KL-6 (U/ml)	1005	580	871
%VC (%)	88.5 *	96.7	124.2 *
PS 0	10	1	5
1	7	6	2
2	1	1	0
3	1	1	0

¹⁾ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

²⁾ 同 放射線部

³⁾ 同 臨床病理部医学研究所

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

胞肺癌患者では、化学療法 13 人、放射線化学療法が 2 人、放射線療法単独が 9 人で、根治目的が 3 人、対症的照射が 6 人、BSC は 12 人であった。局在型小細胞肺癌患者では、化学療法が 6 人、放射線化学療法が 5 人、BSC が 1 人という結果であった。以降 IP 合併局所進行肺癌患者のうち BSC を除く 24 人について詳細に検討した。また今回の研究の目的は、治療による IP の悪化に着目していることもあり、非小細胞肺癌と小細胞肺癌とを分けて検討するのではなく治療の違いにより検討することにした。

IP 合併局所進行肺癌患者を治療により 3 群に分けてその特徴を比較した (表 2)。患者数は化学療法単独が 19 人、放射線療法単独が 9 人、放射線化学療法が 7 人であった。平均年齢は放射線療法で 74 歳とやや高かったが、3 群間で有意差はなし。男女比はどの群も男性が多く、CT 所見では UIP パターンが化学療法で 6 人、放射線療法で 3 人、放射線化学療法で 1 人という結果であった。Not UIP パターンはそれぞれ 13 人、6 人、6 人という結果であった。いずれも群間で有意差はなかった。KL-6 については化学療法群でやや高い傾向があったが、3 群間で有意差はなかった。%VC は化学療法群で放射線化学療法群と比較して有意に低いという結果であった。PS についてはどの群も 0、1 と良好な患者が多くみられた。

化学療法単独による IP 悪化につて、ファーストラインの化学療法のメニューと IP 悪化、IP による死亡の人数を検討した (表 3)。ビノレルビン単剤投与の 8 人中 3 人が IP の悪化を認め、そのうち 2 人が死亡した。カルボプラチンとパクリタキセル併用では投与された患者 1 人が IP 増悪し、死亡した。ほかカルボプラチンとエトポシドを併用した患者 2 人が IP 増悪し、1 人が死亡した。

化学療法単独による IP 悪化例の経過を示す (図 1)。① はビノレルビン単剤投与中に IP が悪化し、ステロイド剤等の集中的治療により一旦 IP は改善した。その後 BSC となり、IP の再悪化はなかったもの

表 3 化学療法による IP 悪化

First lineのメニュー	19人	IP悪化 6人	IP死 4人
VNR alone	8	3	2
CBDCA+TXL	1	1	1
CDDP+TXT	1		
CDDP+VNR	1		
CBDCA+VNR	1		
CDDP+VNR+MMC	1		
CDDP+VP-16	3		
CBDCA+VP-16	2	2	1
CBDCA+CDDP+VP-16	1		

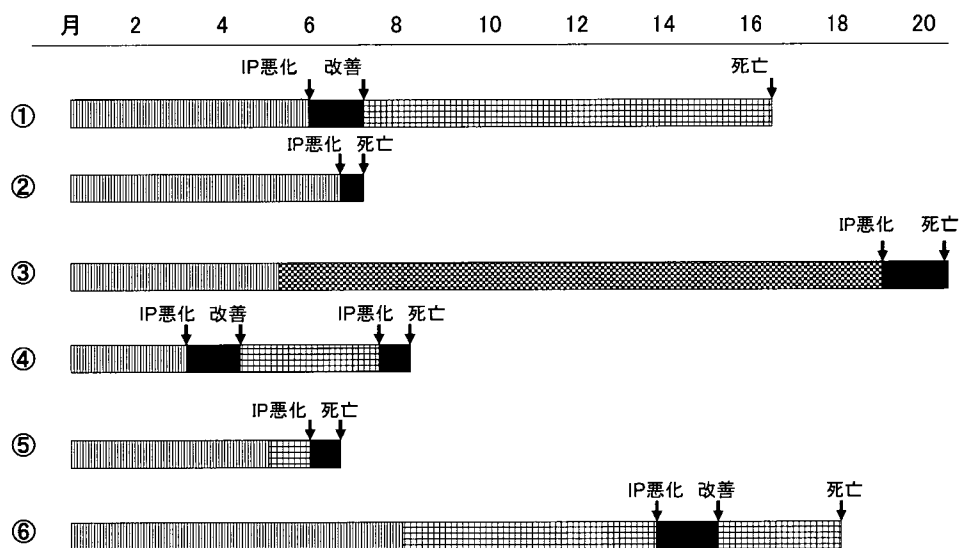


図 1 化学療法 IP 悪化例の経過

- ①～⑥は症例番号。
- ▨ ファーストライン化学療法の期間
- ▨ セカンドライン以降の化学療法の期間
- IP 悪化から改善または死亡までの期間
- ▨ 癌に対する無治療期間