

## 住居関連過敏性肺炎の原因抗原検索の試み

研究分担者 吉澤靖之 東京医科歯科大学 呼吸器内科

**研究要旨** 本邦において住居環境が原因の過敏性肺炎の大部分が *Trichosporon asahii* や *T. mucoides* による夏型過敏性肺炎 (Summer-type hypersensitivity pneumonitis, SHP) である。一方、住居関連過敏性肺炎 (Home-related hypersensitivity pneumonitis, HRHP) についての原因抗原・臨床像等のまとまった報告はなく診断法を含め不明な点が多い。今回、当院において経験した HRHP 症例において BALF より *Trichosporon DNA*、他の真菌 DNA の検出を試みたところ、*T. asahii* や *T. mucoides* 以外の真菌 DNA が検出され HRHP の原因抗原である可能性が示唆された。

### 共同研究者

鶴浦康司<sup>1)</sup>、宮崎泰成<sup>1)</sup>、大谷義夫<sup>1)</sup>  
稲瀬直彦<sup>1)</sup>、杉田 隆<sup>2)</sup>

- 1) 明治薬科大学 微生物学教室
- 2) 東京医科歯科大学 呼吸器内科

### A. 研究目的

近年、職業関連過敏性肺炎に対して住居や通常の生活環境関連の過敏性肺炎が注目を集めるようになってきておりその診断には問診、環境調査、HRCT 画像、抗原回避陽性 (住環境から離れたりして症状が改善)・帰宅誘発試験陽性 (患者への帰宅により症状の出現や悪化など) 等が重要である。本邦においては大部分が *T. asahi* や *T. mucoides* による SHP であるが、一方で抗トリコスポロン特異抗体が証明されない一群、HRHP をしばしば経験する。このような HRHP についての報告は少なく、真菌を初めとする多種類の抗原が入手困難であるため免疫学的検査や吸入誘発試験等行うことが出来ず原因抗原の同定ができないことが多い。HRHP 症例の BALF において *Trichosporon DNA* あるいは他の真菌 DNA の検出することは有意義と考えたため、当院で経験した症例において BALF 中の真菌 DNA の同定を試みた。

### B. 研究方法

**対象** 1999年1月から2008年12月の間に当科で経験した HRHP ならびに SHP のうち BAL を施行し BALF の細胞成分が保存されていた 17 例と対象として膠原病肺症例を 8 例、計 25 例を対象とした。その際、HRHP 対象の基準案として従来急性・慢性過敏性肺炎の診断基準を元に免疫学的検査の項目を除いて修正した案を作成し、それを元に症例を選択した。

**方法** BALF 細胞成分より DNA 抽出し過去の報告を参考に作製した各真菌特異的プライマーを用いて PCR をかけ、陽性と出た PCR 産物をクローニング、シーケンスし同定した。

### C. 研究結果

トリコスポロン属特異的プライマーを用いての PCR では膠原病肺症例 1 例を除き全てで陽性あり、そのうち、HRHP 症例 4 例においてのみ現在シーケンスを行ったところ、*Trichosporon japonicum* が 1 サンプルより、*Cryptococcus uzbekistanensis* が 4 サンプルより検出された。また、*Fusarium napiforme* 特異的プライマーを用いての PCR では急性 SHP・急性 HRHP 各 1 例において陽性であった。他のプライマーを用いての PCR では全てのサンプルにおいて陰性であった。

#### D. 考 察

*Trichosporon* 属は不完全酵母の1種で *Cryptococcus* 属とともに担子菌に類縁関係を持ち、系統発生的にも血清学的にも近縁であり今回のようにトリコスポロン属特異的プライマーでPCRをかけると一部の *Cryptococcus* も検出し陽性となり得る。従来より過敏性肺炎の原因抗原に関しては良質な抗原がないこと、感度のいい抗体検査がないこと等から同定が難しいことも多い。今回の検討はこれまでとは別のアプローチにより原因抗原を検索できないかという試みで開始したが、検出された菌を原因抗原として確定させるためにはやはり免疫学的検査、吸入誘発試験等を行う事が重要と考える。また、

課題としてコンタミネーションを防ぐためには特異的プライマーを使うことやクローンの数を増やすことが必要と考える。

#### E. 結 論

*T. asahii* や *T. mucoides* 以外の真菌 DNA が検出され HRHP の原因抗原である可能性が示唆された。

#### G. 研究発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録 なし

## 住居関連過敏性肺炎の原因抗原検索の試み

鶴浦 康司<sup>1</sup> 宮崎 泰成<sup>1</sup> 大谷 義夫<sup>1</sup> 稲瀬 直彦<sup>1</sup>  
杉田 隆<sup>2</sup> 吉澤 靖之<sup>1\*</sup>

本邦において住居環境が原因の過敏性肺炎(住居関連過敏性肺炎, home-related hypersensitivity pneumonitis, HRHP)の大部分が *Trichosporon asahii* (*T. asahii*) や *T. mucoides* による夏型過敏性肺炎 (summer-type hypersensitivity pneumonitis, SHP) である。しかし, SHP 以外の HRHP についての原因抗原・臨床像等のまとまった報告はなく診断法を含め不明な点が多い。今回, 当院において経験した HRHP 症例において BALF より *Trichosporon* DNA, 他の真菌 DNA の検出を試みたところ, *T. asahii* や *T. mucoides* 以外の真菌 DNA が検出され HRHP の原因抗原である可能性が示唆された。

### The identification of the responsible antigen for home-related hypersensitivity pneumonitis (HRHP)

Koji Unoura<sup>1</sup>, Yasunari Miyazaki<sup>1</sup>, Yoshio Ohtani<sup>1</sup>, Naohiko Inase<sup>1</sup>  
Takashi Sugita<sup>2</sup>, Yasuyuki Yoshizawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> The Department of Microbiology, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

The majority of home-related hypersensitivity pneumonitis which occur in home environments is summer-type hypersensitivity pneumonitis (SHP) caused by *Trichosporon asahii* or *T. mucoides*. Little is known about home-related hypersensitivity pneumonitis (HRHP) other than SHP regarding the etiological agents and clinical features. As the definite diagnostic procedures have not been established in HRHP, we are trying to detect the etiological agent DNA in the cellular components of BALF from the patients with HRHP using molecular biology. We found fungi DNA except for *Trichosporon asahii* or *T. mucoides*. These agents might be responsible antigens for HRHP.



## はじめに

過敏性肺炎は家屋のカビ、鳥の糞、羽毛などの抗原を反復吸入することによって、肺にアレルギー反応を引き起こし発症するアレルギー性肺炎であり、原因抗原として種々の真菌の報告（SHP・農夫肺・加湿器肺・マッシュルーム作業肺など）が散見される<sup>1)</sup>。また、近年、職業関連過敏性肺炎以外に、環境が原因の疾患として住居環境関連の過敏性肺炎（HRHP）が注目を集めている<sup>2)</sup>。その診断には問診、環境調査、HRCT 画像、抗原回避による病状の改善（住環境から離れることにより症状が改善する）、および帰宅誘発試験陽性（帰宅による症状の再現や悪化など）が重要である。本邦においては HRHP の大部分が *T. asahii* や *T. mucoides* による SHP であるが、抗トリコスポロン特異抗体が証明されない一群の HRHP もしばしば経験する。このような HRHP は潜在的には多いと考えられるが報告は少ない。これは真菌を始めとする多種類の抗原入手が困難であり免疫学的検査や吸入誘発試験等を行うことが難しいため、原因抗原の同定

ができない、つまり診断方法に問題があると考えられる。そこで新しい診断方法の確立のために HRHP 症例の BALF 中において *Trichosporon* DNA あるいは他の真菌 DNA の検出を試みた。

## HRHP の症例の報告例の検討

これまでの HRHP 症例報告中における原因抗原の確定根拠を文献的に検討した（表 1）。吸入誘発試験等は未施行例が含まれるが、抗体検査は全例施行され、すべて陽性であった。抗体検査が陽性であるということは抗原に対して感作されていることを意味し、発症しているとは限らないが、特発性間質性肺炎（Idiopathic interstitial pneumonias, IIPs）と誤診されている中の過敏性肺炎をひろい上げることができ、その後環境調査など原因追及をすすめるきっかけとなる点も有用性の一つと考えられる<sup>2)</sup>。しかし、抗体検査は感度・特異度の問題、偽陽性・偽陰性が少なからず問題となる。そこで次項で我々の施設での特異抗体検査の精度を検討した。

表 1 原因抗原

急性過敏性肺炎	文献	沈降抗体	環境培養	環境誘発	抗原吸入誘発	抗原回避
<i>Aspergillus niger</i>	Miyazaki et al. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004.	○	○	○	○	○
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Enriquez-Matas A et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007.	○	○	○	未施行	○
<i>Candida spp.</i>	Suda T et al. Chest. 1995.	○	△	○	○	未施行
<i>Fusarium napiforme</i>	Lee SK et al. Allergy. 2000.	○	○	○	未施行	○
<i>Humicola fuscoatra</i>	Kita T et al. Respiriology. 2003.	○	○	○	○	○
<i>Penicillium corylophilum</i>	Lee YM et al. J Korean Med Sci. 2005.	○	○	○	未施行	○
<i>Penicillium expansum</i>	Park HS et al. Clin Exp Allergy. 1994.	○	○	未施行	未施行	○
<i>Peziza domiciliana</i>	Wright RS et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999.	○	○	○	未施行	○
慢性過敏性肺炎						
<i>Aspergillus niger</i>	Miwa S et al. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2002.	○	○	○	△	○
<i>Candida albicans</i>	Ando M et al. Chest. 1994.	○	△	○	○	○
<i>Penicillium corylophilum</i>	Ohnishi Tet al. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2002.	○	○	未施行	未施行	○

1：東京医科歯科大学 呼吸器内科

2：明治薬科大学 微生物学教室

\* 研究分担者

## 特異抗体検査

まず当院における過去の症例の血清の *T. asahii* IgG 抗体 (ELISA) のデータを示す (図 1) コントロールとして膠原病肺患者の血清抗体価を検討に使用した。ここでの HRHP は広義のものであり SHP も含めた。HRHP 対象の基準案として従来の急性・慢性過敏性肺炎の診断基準を元に免疫学的検査の項目を除いて修正した案を作成し症例を選択した (表 3・4)。急性・慢性ともに、ROC 曲線より IgG 抗体価のカットオフ値を O.D 値 0.29 と設定した際に感度・特異度ともに最適値が得られた。しかし特異度はいずれも 93.5% と良好な値に対して、感度は低く急性で 76.9%、特に慢性では 43.7% と低値であった。従来より抗体検査陰性が疾患を除

外するものではないとされているが<sup>3)</sup>、感度が低い原因の一つとして *T. asahii* 以外の真菌抗原の存在の可能性も考えられた。また、図 2 に示す ROC 曲線において血清・BAL の各抗 *T. asahii* IgG・IgA 抗体はいずれも慢性のほうが AUC が低く検査の区別能が劣っていることがわかる。

## BALF 細胞成分よりの真菌 DNA 検出

### 対象と方法

1999 年 1 月から 2008 年 12 月の間に当科で経験した HRHP ならびに SHP のうち BAL を施行し BALF の細胞成分が保存されていた 17 例および対照として膠原病肺症例を 8 例、計 25 例を対象とした (表 2)。

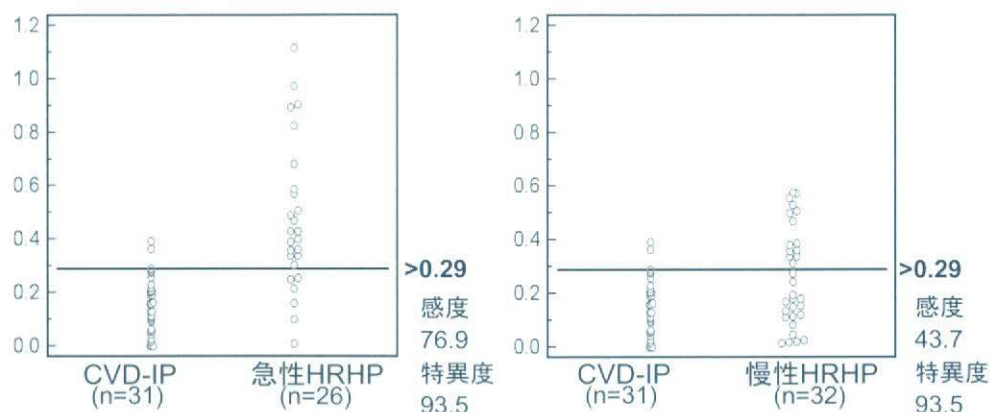


図 1 抗体価 血清 抗 *T. asahii* IgG

表 3 HRHP (急性) 診断の基準案

- a. 臨床像  
臨床症状・所見 1) ~ 4) のうち 2 つ以上と、検査所見 1) ~ 4) のうち 1) を含む 2 つ以上の項目を同時に満足するもの
1. 臨床症状・所見
    - 1) せき、2) 息切れ、3) 発熱、4) 捻髪音ないし小水疱性ラ音
  2. 検査所見
    - 1) 胸部 X 線像にてびまん性散在性粒状陰影 (またはスリガラス状)
    - 2) 拘束性換気能障害
    - 3) 血沈値亢進、好中球増多、CRP 陽性のいずれか一つ
    - 4) PaO<sub>2</sub> の低下 (安静時あるいは運動後)
- b. 発症環境 以下うちいずれか 1 つを満足するもの
- 1) 夏型過敏性肺炎は夏期 (5~10 月) に、高温多湿の住宅で起こる
  - 2) 空調肺、加湿器肺はこれらの機器の使用と関連して起こる
  - 3) 有機塵埃抗原に曝露される環境での生活歴
- c. 誘発  
環境曝露による臨床像の再現

表 4 HRHP (慢性) 診断の基準案

1. 環境誘発あるいは抗原回避試験で陽性
2. 組織学的に線維化が観察される (肉芽種の有無は問わない)
3. HRCT で線維化所見と honeycomb が観察される
4. 肺機能の拘束障害が 1 年以上にわたって進行性である
5. 過敏性肺炎に関連した症状が 6 ヶ月以上続く

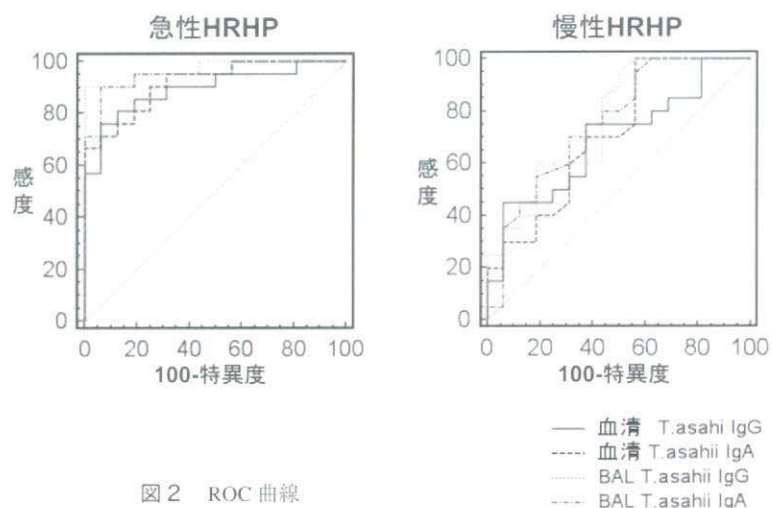


図2 ROC 曲線

まず、BALF 細胞成分より DNA 抽出し過去の報告を参考に作製した各真菌特異的プライマー（表5）を用いて PCR をかけ、陽性と出た PCR 産物をクローニング、シーケンスし同定した。

## 結 果

トリコスポロン属特異的プライマーを用いた PCR では膠原病肺症例 1 例を除き全てで陽性であった(図3)。そのうち、HRHP 症例 4 例においてシーケンスを行った。*Trichosporon japonicum* が 1 サンプルより、*Cryptococcus uzbekistanensis* が 4 サンプルより検出された(1 サンプルにおいて重複)。また、*Fusarium napiforme* 特異的プライマーを用いた PCR では急性 SHP・急性 HRHP 各 1 例において陽性であった。表4にある他のプライマーを用いた PCR では全てのサンプルにおいて陰性であった。

## 考 察

*Trichosporon* 属は不完全酵母の1種で *Cryptococcus* 属とともに担子菌に類縁関係を持ち、系統発生的にも血清学的にも近縁であり、今回のようにトリコスポロン属特異的プライマーで PCR をかけると一部の *Cryptococcus* も検出し陽性となった。今回の検討において HRHP の BALF より *T. asahii*、*T. mucoides* 以外の真菌 DNA が検出され、抗原となっている可能性が示唆された。従来、過敏性肺炎の原因抗原同定の手段としては環境調

表2 対 象

SHP	急性	7
	慢性	2 ( R 1 / I 1 )
HRHP	急性	2
	慢性	6 ( R 1 / I 5 )
膠原病肺		8 ( RA 4 / SjS 2 / DM 2 )
合計		25

R; 再燃症状軽減型 I; 潜在性発症型

表5 プライマーリスト

*Acremonium chrysogenum*  
*Aspergillus fumigatus*  
*Aspergillus niger*  
*Fusarium napiforme*  
*Humicola fuscoatra*  
*Penicillium corylophilum*  
*Pezizia domiciliana*  
*Trichosporon*



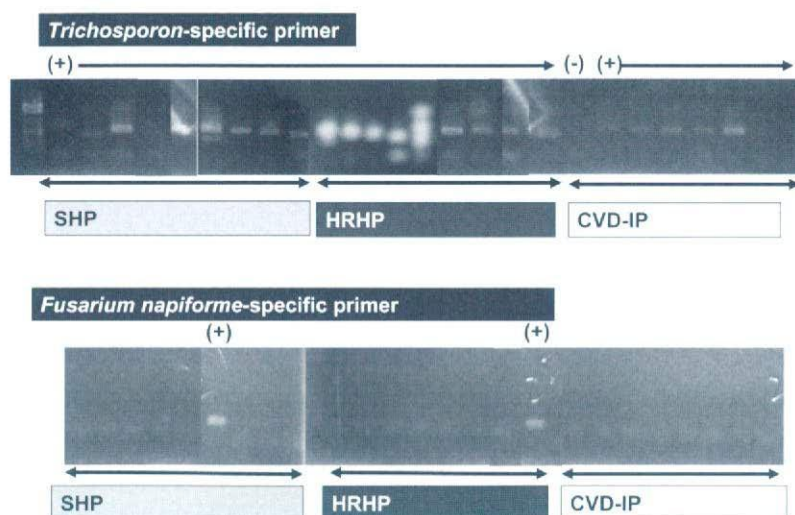


図3 PCR 結果

査・培養検査を行い疑わしい菌に対する免疫学的検査を施行し、さらに抗原吸入誘発試験を行うというプロセスが行われる<sup>4)</sup>。しかし、実際にはそのような診断プロセスは良質な抗原がないこと、感度のいい抗体検査がないことより難しいことも多く、報告によっては問診や検査からの原因抗原の同定は症例全体の約25%にすぎなかった<sup>5)</sup>。今回は別のアプローチにより原因抗原を検索できないかという試みで開始した。今後は症例を増やし、候補となる抗原リストを確立する必要がある。さらに、BALFより検出された菌を原因抗原として確定させるためにはやはり精度のいい免疫学的検査（特異抗体，リンパ球刺激試験）も必要となってくる。

抗トリコスポロン特異抗体が陰性でもHRHPという疾患概念を念頭に入れ詳細な問診，環境調査，HRCT画像，抗原回避・帰宅誘発試験などを行う事が重要でIIPsに隠れた過敏性肺炎をひろい上げていくことが重要と考えた。

#### 参考文献

- 1) Yoshizawa Y. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2006; 95: 1004-12.
- 2) Jacobs RL, Andrews CP, Coalson JJ. Hypersensitivity pneumonitis: beyond classic occupational disease-changing concepts of diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95: 115-28
- 3) Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 661-70.
- 4) 須田隆文 千田金吾 住宅関連過敏性肺炎（夏型以外），日本胸部臨床（0385-3667）64巻7号
- 5) Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 812-6.

# 臨床病態研究



## 急速に進行する間質性肺炎にたいする臨床病理学的検討

研究協力者 小倉 高志 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

**研究要旨** 早期に外科的肺生検を施行しえた急速進行性の間質性肺炎症例 18 例の臨床像や病理学的特徴を retrospective に解析した膠原病関連の間質性肺炎が 5 例含まれていた。症状発現から生検までは平均  $34 \pm 7$  日。生検前の P/F 比の平均は  $287 \pm 52$  であった。diffuse alveolar damage pattern (DAD) と明らかに診断しえず、organizing pneumonia pattern (OP) とするには肺胞壁傷害が強い病理学的特徴を有するものを acute lung injury pattern (ALI) と定義して分類すると、DAD 8 例、OP 1 例、ALI 9 例であった。DAD の 8 例中 3 例が急性期に死亡したが、OP と ALI は全例生存した。結語 急速進行性の間質性肺炎において病理組織学的に ALI に分類される症例は比較的予後が良いと推測された。

### 共同研究者

松嶋 敦<sup>1)</sup>、馬場 智尚<sup>1)</sup>、椎原 淳<sup>1)</sup>  
篠原 岳<sup>1)</sup>、遠藤 高広<sup>1)</sup>、十河 容子<sup>1)</sup>  
高橋 宏<sup>1)</sup>、矢澤 卓也<sup>2)</sup>、河端 美則<sup>3)</sup>  
酒井 文和<sup>4)</sup>、武村 民子<sup>5)</sup>

- 1) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学
- 3) 埼玉県立循環器呼吸器病センター病理部
- 4) 埼玉医科大学国際医療センター放射線科
- 5) 日本赤十字社医療センター病理部

### A. 研究目的

急速に進行する間質性肺炎の病理像には、diffuse alveolar damage pattern (DAD) と明らかに診断しえず、organizing pneumonia pattern (OP) とするには肺胞壁障害が強く、一見 non-specific interstitial pneumonia pattern (NSIP) に似た病理像を示す一群が存在する。今回我々はこのような特徴を示した一群を acute lung injury pattern (ALI) として分類し、DAD や OP と共に、その組織学的特徴と臨床的特徴を retrospective に検討した。

### B. 研究方法

1996 年 6 月から 2008 年 7 月までに本施設で治療した急性発症の間質性肺炎 (① 症状出現から生検まで 2 ヶ月以内、② 間質性肺炎の既往がない、③ 外科的肺生検例) について、カルテを基に患者背景、治療、予後を retrospective に調査した。

・病理組織学的分類は、びまん性肺疾患の病理診断に経験豊富な 2 人の病理医が、臨床情報なしで、それぞれが独立に診断して最終的に合意した。病理診断は、DAD、OP、NSIP パターンについては、ATS/ERS statement に従った。

DAD と明らかに診断しえず、OP とするには肺胞壁の組織障害(上皮剥離、基底膜破壊、肺胞壁の浮腫、炎症細胞浸潤)が強い病変で、一見 NSIP/P (cellular>fibrosing) 的な病理像を示す一群の病理学的用語として、ALI と分類した。

### C. 研究結果

急性発症の間質性肺炎 18 例の内訳は、男性 11 例、女性 7 例。平均年齢は 62 歳。症状発現から生検まで： $34 \pm 7$  日。特発性 18 例、膠原病関連 5 例(皮膚筋炎 3 例 amyopathic DM 1 例)、SjS 1 例、SLE 1 例)。生検前の P/F 比—平均  $287 \pm 52$ 。組織パターンは、DAD 8 例、OP 1 例、ALI 9 例。

4例に既存の限局性線維化病変(+)全例ステロイド投与, 6例は免疫抑制剤が併用した。DADの8例中3例が急性期に死亡したが, OPとALIは全例生存した。

#### D. 考 察

Katzensteinは, RPIPの病理像をacute lung injury patternと概括的に記載して, 大きくDADパターンとOPパターンとに分類した。他にDADとOP双方の病理学的特徴を有する病変や小さくて評価困難な場合ALIと病理診断することを認めた。DADやOP以外のRPIPの病理像については, まだ検討が少なく, この病理像を示す症例の臨床像を明らかにすることは重要である。KatzensteinはALIパターンをDADとBOOPを包括するものとして用いているが, 今回我々は

DADと明らかに診断しえず, OPとするには肺胞壁の組織傷害(上皮剥離, 基底膜破壊, 肺胞壁の浮腫, 炎症細胞浸潤)が強い病変に対してALIパターンと分類した。

#### E. 結 論

急速進行性の間質性肺炎において約1/2の症例は, 病理組織学的にALIパターンに分類される。ALIパターンの症例は比較的予後が良いと推測された。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# 急速に進行する間質性肺炎に対する臨床病理学的検討

小倉 高志<sup>1\*</sup> 松嶋 敦<sup>1</sup> 馬場 智尚<sup>1</sup> 椎原 淳<sup>1</sup>  
篠原 岳<sup>1</sup> 遠藤 高広<sup>1</sup> 橋場 容子<sup>1</sup> 高橋 宏<sup>1</sup>  
矢澤 卓也<sup>2</sup> 酒井 文和<sup>3</sup> 武村 民子<sup>4</sup> 河端 美則<sup>5</sup>

【背景】急速に進行する間質性肺炎の病理像には、diffuse alveolar damage pattern (DAD) や organizing pneumonia pattern (OP) と明らかに診断できない一群があり、それらについてはこれまで明確に定義なされていない。

【目的】急性に進行する間質性肺炎において病理学的に DAD や OP と厳密に分類されない症例の臨床病理像を明らかにすること。

【方法】早期に外科的肺生検を施行しえた急速進行性の間質性肺炎症例 18 例の臨床像や病理学的特徴を retrospective に解析した。

【結果】男性 12 例、女性 6 例、患者の平均年齢は  $62.4 \pm 9.4$  歳であった。膠原病関連の間質性肺炎が 5 例含まれていた。症状発現から生検までは平均  $34 \pm 7$  日。生検前の P/F 比の平均は  $287 \pm 52$  であった。diffuse alveolar damage pattern (DAD) と明らかに診断しえず、organizing pneumonia pattern (OP) とするには肺胞壁傷害が強い病理学的特徴を有するものを acute lung injury pattern (ALI) と定義して分類すると、DAD 8 例、OP 1 例、ALI 9 例であった。全症例中 4 例に既存の限局性線維化病変を認めた。全例ステロイドで治療され、6 例は免疫抑制剤が併用された。DAD の 8 例中 3 例が急性期に死亡したが、OP と ALI は全例生存した。

【結語】急速進行性の間質性肺炎において病理組織学的に ALI に分類される症例は比較的予後が良いと推測された。

## Pathologic patterns and clinical features of rapidly progressive interstitial pneumonia

Takashi Ogura<sup>1</sup>, Atsushi Matsushima<sup>1</sup>, Tomohisa Baba<sup>1</sup>, Jun Shiihara<sup>1</sup>  
Takeshi Shinohara<sup>1</sup>, Takahiro Endo<sup>1</sup>, Yoko Sogo<sup>1</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>1</sup>  
Takuya Yazawa<sup>2</sup>, Fumikazu Sakai<sup>3</sup>, Tamiko Takemura<sup>4</sup>, Yoshinori Kawabata<sup>5</sup>

1) Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

2) Department of Pathobiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

3) Department of Diagnostic Radiology, Saitama Medical University International Medical Center

4) Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

5) Division of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

Pathologic pattern of rapidly progressive interstitial pneumonia (RPIP) other than diffuse alveolar damage pattern (DAD) and organizing pneumonia pattern (OP) has not well been defined. We reviewed the clinical records and pathological findings of 18 consecutive patients with RPIP who underwent surgical lung biopsy (SLB). (Results) Patients were 12 males and 6 females with average of 62 years. 5 cases had collagen vascular disease. The mean time from onset of symptoms to SLB was  $34 \pm 7$  days. The mean P/F ratio was  $287 \pm 52$ . No patients clinically had evidence of IP before the onset of RPIPs. Pathologically, 8 showed DAD, 1 OP, and 9 acute lung injury pattern (ALI) characterized by intermediate features between DAD and OP. All were treated with steroid, and six with additional immunosuppressive agents. 15 patients survived and 3 with DAD died. The patients with OP and ALI were alive. (Conclusion) ALI is a pathologic pattern of RPIPs which has a favorable prognosis.



表1 DADパターン症例の臨床的背景

case	age (y/o)	sex	primary illness	Days to surgical biopsy	P/F	therapy	hospital death
DAD 1	69	M	No	15	149	PSL	Yes
DAD 2	59	M	No	15	212	PSL	No
DAD 3	67	F	No	36	304	PSL, CyA, IVCY	Yes
DAD 4	68	M	No	8	203	PSL, CyA	No
DAD 5	62	M	No	28	253	PSL	No
DAD 6	56	M	amyopathic DM	35	376	PSL, FK506	Yes
DAD 7	73	M	No	20	194	PSL, FK506	No
DAD 8	64	F	SjS	14	311	PSL	No

## 背景・目的

急速に進行する間質性肺炎 (Rapidly progressive interstitial pneumonia: RPIP) の病理像には, diffuse alveolar damage pattern (DAD) と明らかに診断しえず, organizing pneumonia pattern (OP) とするには肺胞壁障害が強く, かつ non-specific interstitial pneumonia pattern (NSIP) に類似した分布と均質な時相の病理像を示す一群が存在する。今回我々はこのような特徴を示した一群を acute lung injury pattern (ALI) として分類し, DAD や OP と共に, その組織学的特徴と臨床的特徴を retrospective に検討した。

## 方 法

1996年6月から2008年7月までに本施設で治療したRPIP(①症状出現から生検まで2ヶ月以内, ②間質性肺炎の既往がない, ③外科的肺生検例)について, カルテを基に患者背景, 治療, 予後を retrospective に調査した。病理組織学的分類は, びまん性肺疾患の病理診断に経験豊富な2人の病理医が, 臨床情報なしで, それぞれが独立に診断して最終的に合意した。病理診断は, DAD, OP, NSIPパターンについては, ATS/ERS statement に従った<sup>1)</sup>。DAD と明らかに診断しえず, OP とするには肺胞壁の組織傷害(上皮剥離, 基底膜破壊, 肺胞壁の浮腫, 炎症細胞浸潤)が強い病変で, 一見 NSIP/P (cellular>fibrosing) 的な病理像を示す一群の病理学的用語として, Katzenstein に準じて ALIパターン (ALI/P) と分類した。

## 結 果

検討しえたRPIP18例の内訳は, 男性11例, 女性7例。平均年齢は62歳。症状発現から生検までの平均期間は34±7日であった。特発性症例は18例で, 膠原病関連症例は5例(皮膚筋炎3例 amyopathic DM 1例), SjS 1例, SLE 1例)で認めた。生検前のP/F比一平均 287±52。組織パターンは, DAD を8例, OP を1例, ALI を9例に認めた。4例に既存の限局性線維化病変を認めた。表1にDADパターン症例の臨床的背景を, 表2にALI・OPパターン症例の臨床的背景を示す。全例ステロイド投与, 6例は免疫抑制剤が併用した。DADの8例中3例が急性期に死亡したが, OP と ALI は全例生存した。DADパターン症例3のCT写真を図1に, 病理像を図2に示す。ALIパターン症例4のCT写真を図3に, 病理像を図4に示す。ALIパターン症例7のCT写真を図5に, 病理像を図6に示す。

## 考 察

Katzenstein は, RPIP の病理像を acute lung injury pattern と包括的に記載して, DADパターンとOPパターンとに分類した。他にDADとOP双方の病理学的特徴を有する病変や小さくて評価困難な場合にALIと病理診断することを認めた<sup>2)</sup>。しかしながらRPIPの病理像には, DADパターンと明らかに診断しえず, OP/P や NSIP/P に似た病理像を示すも肺胞壁傷害(上皮剥離, 基底膜破壊, 肺胞壁の浮腫, 炎症細胞浸潤)が強い一群が存在することが明らかになり, 我々はALI/Pと分類した。NSIP

1: 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

2: 横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学

3: 埼玉医科大学国際医療センター放射線科

4: 日本赤十字社医療センター病理部

5: 埼玉県立循環器呼吸器病センター病理部科

\* 研究協力者

表2 ALI・OPパターン症例の臨床的背景

case	age (y/o)	sex	primary illness	Days to surgical biopsy	P/F	therapy	hospital death
ALI 1	76	M	No	50	337	PSL	No
ALI 2	66	M	DM	60	300	PSL	No
ALI 3	48	F	DM	60	295	PSL, CyA	No
ALI 4	62	F	No	22	265	PSL, CyA	No
ALI 5	61	M	No	25	290	PSL, CyA	No
ALI 6	65	M	No	45	304	PSL, FK507	No
ALI 7	53	M	No	39	292	PSL, CyA, IVCY	No
ALI 8	41	F	SLE	60	362	PSL, IVCY	No
ALI 9	69	F	No	47	297	PSL, CyA	No
OP 1	77	F	No	27	286	PSL	No

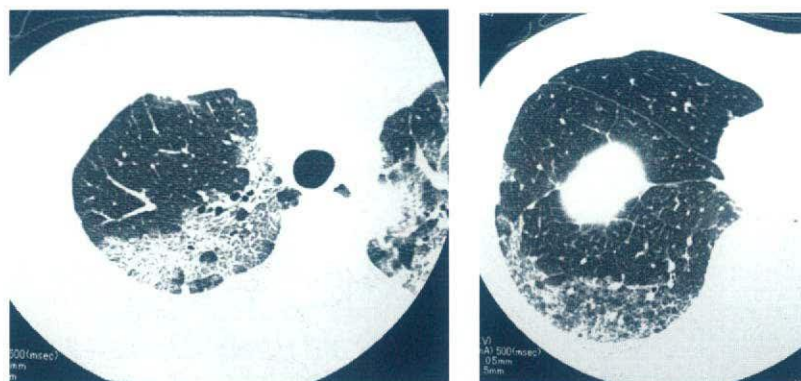


図1 症例3 DADパターン症例の胸部HRCT像

a. 右上葉の胸部HRCT像 b. 右下葉の胸部HRCT像  
胸膜下・背側を中心に、すりガラス性陰影 (crazing pavement appearance) を認める。

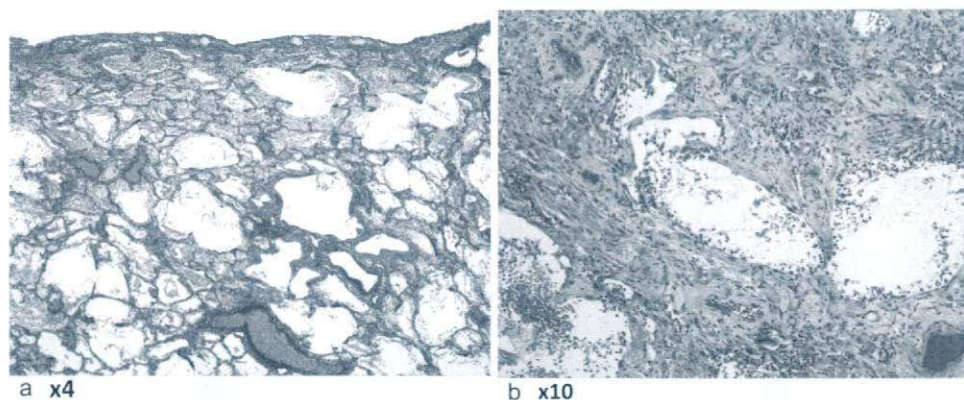


図2 症例3 DADパターン(器質化期)の病理像

a. 小葉全体に広範な肺胞傷害がみられ、とくに肺胞管の拡張とその内面に膜様器質化がみられる。(EvG, x 4).  
b. 肺胞管を中心とする膜様器質化がみられ、上皮の消失や単核細胞浸潤がみられる。(HE, x10)



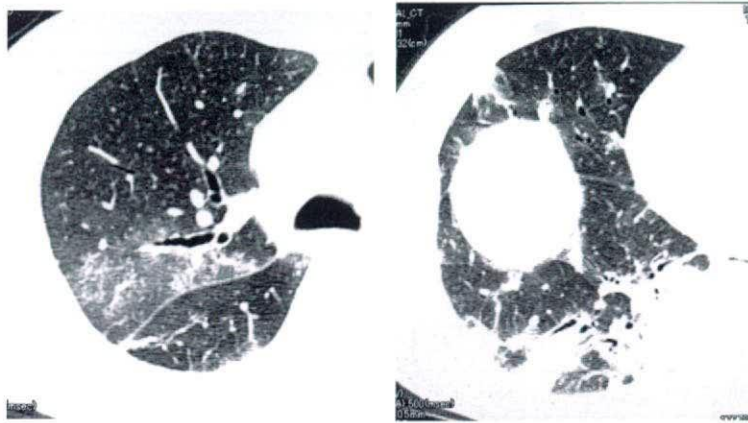


図3 症例4 ALIパターン症例の胸部HRCT像

- a. 右上葉の胸部HRCT像 胸膜下と気管支血管周囲にすりガラス性陰影を認める。
- b. 右下葉の胸部HRCT像 気管支血管周囲に浸潤影を認める。その周辺にはすりガラス性陰影も認める。

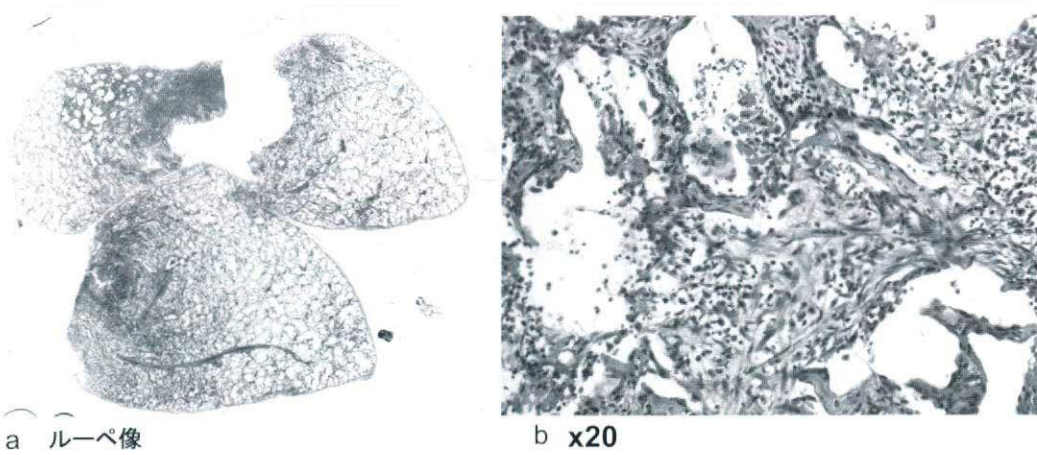


図4 症例4 ALIパターンの病理像

- a. 小葉全体に時相の比較的均質な急性の間質病変（ルーベ像）
- b. 肺胞壁の浮腫、単核細胞浸潤がみられ、肺胞壁の破壊と肺胞上皮の剥離、線維芽細胞増殖が見られる。本来の肺胞構造が一部で破綻している。（HE, x 20）

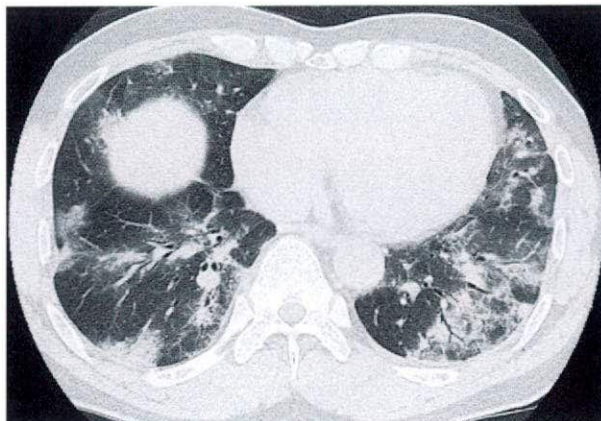


図5 症例7 ALIパターン症例の胸部HRCT像

両側の下葉胸部HRCT像  
気管支血管周囲に浸潤影を認める。その周辺にはすりガラス性陰影も認める。



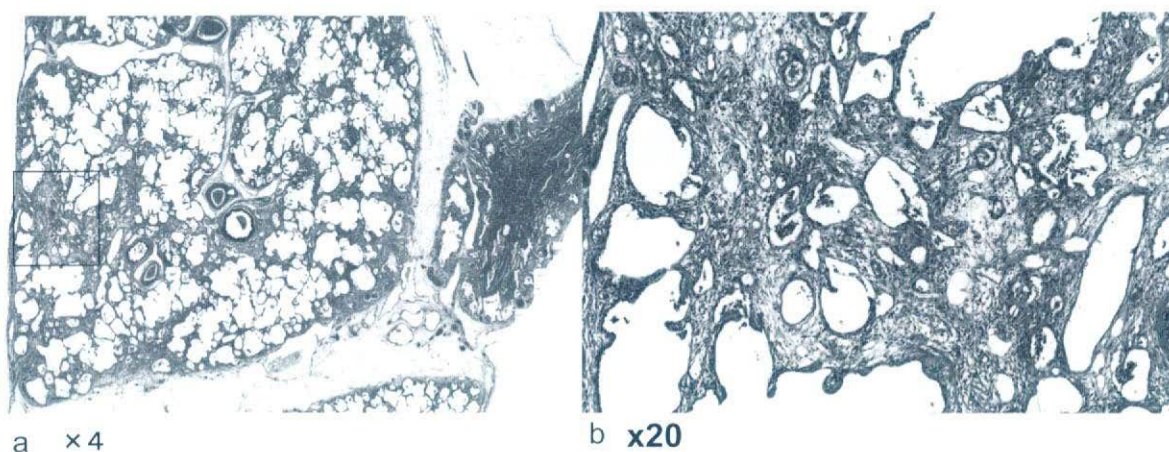


図6 症例7 ALIパターンの病理像

- a. 小葉全体に広がる比較的均質な間質性病変で、ところどころ複数の肺胞を破壊する線維化巣（四角の部分）がみられる。(x 4)  
 b. 肺胞構造が不明瞭となり、肺胞壁の破壊、単核細胞浸潤、線維芽細胞増殖が見られる。(HE, x 20)（四角の部分）

は基本的には慢性・亜急性の経過をとる間質性肺炎の病理像であり、特に最近の報告では限定した病理パターンに使用される傾向にある<sup>3)</sup>。DADやOP以外のRPIPの病理像については、まだ検討が少なく<sup>4)</sup>、我々が提唱するALI/Pの病理像を示す症例の臨床像を明らかにすることは重要である。

当科におけるRPIPにおいて約1/2の症例は、病理組織学的にALIパターンに分類された。ALIパターンの症例は、DADパターン症例とは違い全例が在院時の死亡はなく比較的予後が良いと推測された。

#### 参考文献

- 1) Travis WD, King Jr. TE: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 277-304
- 2) Katzenstein A-LA. Acute lung injury patterns: Diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In Katzenstein and Askin's *Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. Fourth edition. Philadelphia, WB Saunders. 2006; 48-80.
- 3) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ;177 (12) :1338-47.
- 4) Katoh O, Ohishi T, Ikuta N, Kawabata Y, *et al.* A Rapidly Progressive Case of Interstitial Pneumonia *Internal Medicine* 1995. 34: 388-392.

## 慢性間質性肺炎患者の急性増悪の臨床的検討に関する研究

研究分担者 棟方 充 福島県立医科大学 呼吸器内科 教授

**研究要旨** 間質性肺炎急性増悪は、その慢性経過中に急速な呼吸不全状態を引き起こす予後不良な病態であるが、その臨床的特徴についてはまだよく知られていない。そこで、我々は当科に入院した慢性間質性肺炎（CIP）急性増悪症例の臨床的な特徴を検討した。42 症例の CIP 患者の経過中 54 回の急性増悪が認められ、CIP を特発性肺線維症（IPF）、IPF 以外の特発性間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎（CVD-IP）の 3 群に分類したところ、CVD-IP で発症時の年齢が若く女性優位であったが重症度に差はなく、発症後の予後も 3 群とも同様に不良であった。急性増悪の誘因として、先行する上気道感染症、ステロイドの減量、抗癌剤による化学療法や放射線療法などが特定されたが、誘因による予後の差はみられなかった。治療としてほぼ全例でステロイドパルス療法が施行され、エンドキサンパルス療法や好中球エラスターゼ阻害剤も併用されたが治療による予後の差はなかった。以上の結果より、間質性肺炎急性増悪は、IPF 以外の CIP においても稀でなく、抗炎症薬や免疫抑制剤による治療の効果は期待できず予後不良であり、有用な治療の開発が望まれる。

### A. 研究目的

間質性肺炎急性増悪の臨床的特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

2000-2008 年に当科に入院した CIP 患者で急性増悪の基準を満たした症例に対し、CIP の種類、HRCT 所見、治療に関して retrospective に臨床的検討を行った。CIP の種類としては IPF、IPF 以外の特発性間質性肺炎（IIP）、膠原病関連間質性肺炎（CVD-IP）の 3 群に分類し、IPF は病理学的証明の有無に関わらず、ATS/ERS の診断基準を満たすものとした。HRCT 所見は、Akira らの報告に従い、1) Peripheral, 2) Multifocal, 3) Diffuse parenchymal opacification pattern の 3 群に分類。治療としては、1) mPSL-pulse, 2) Cyclophosphamide (CPA)-pulse, 3) Sivelestat (anti-neutrophil elastase inhibitor) のいずれかまたは複数を行った。

### C. 研究結果

計 42 例（54 回）の CIP 急性増悪が認められた（Table 1）。急性増悪発症時の年齢は平均 67 才であり、CVD-IP では IPF、IIP より女性が多く若かった。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> や CRP などの重症度に差はみられなかった（Figure 1）。急性増悪後 24 例が死亡し、MST は 7.1 ヶ月で 14 例は 30 日以内に死亡した。死因を確認し得た 23 例（31 回）では 30 日以内の死亡 14 例（14 回）中、急性呼吸不全 11 例、ショック、多臓器不全、肺炎それぞれ 1 例に対し、30 日以降の死亡 9 例（17 回）では急性呼吸 6 例、肺炎、CMV 感染症、肺癌がそれぞれ 1 例であった。急性増悪の誘因を検討し得た 40 例（51 回）では、先行する上気道感染と悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法がそれぞれ 9 例（9 回）、ステロイド減量が 8 例（8 回）、その他 2 例（2 回）であり、22 例（24 回）では明らかな誘因を特定できなかった。治療では、1 例を除く全例にステロイドパルス療法が行われ、エンドキサンパルス療法は 16 例、好中球エラスターゼ



阻害剤は17例に使用されていた。しかし、急性増悪の誘因や治療法は予後に影響を与えていなかった。更に、急性増悪発症時のHRCT所見を解析し得た41例(50回)の予後の検討では、Peripheral, Multifocal, Diffuse parenchymal opacification patternの3群間で差はみられなかったが、Peripheral patternはNon-peripheral pattern (Multifocal + Diffuse parenchymal opacification pattern)より予後が良好であった。

#### D. 考察

間質性肺炎急性増悪は、1993年KondohらがIPFの慢性経過中に両肺野に新たな浸潤影が出現する急速な呼吸不全状態として初めて報告した。IPF急性増悪は、“1ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、HRCTで蜂巢肺所見に加え、新たに生じたスリガラス陰影・浸潤影と同一条件下で10 torr以上のPaO<sub>2</sub>の低下の全てがみられる場合”と定義され、病理学的にはdiffuse alveolar damage (DAD)を呈し、初回急性増悪時の死亡率が約80%、改善例でも平均6ヶ月で死亡する予後不良な病態である。これまでの報告例のほとんどは本邦例であり、欧米では急性増悪の病態が認識されていなかったが、近年、その存在が徐々に認識されてつつある。Kimらは、病理学的に証明された147例のIPF症例2年間の急性増悪発症率を9.6%と報告し、IPFにおいて急性増悪は稀ではないことを示した。また、最近ではIPF以外の特発性間質性肺炎や膠原病に伴う間質性肺炎でもその慢性経過中に急性増悪が発症することが報告されているが、まだその詳細は不明である。今回、我々は当院に入院した間質性肺炎の急性増悪症例をretrospectiveに解析し、IPFのみではなくそれ以外のCIPでも急性増悪が発症することを確認し、更に、IPF、IPF以外の特発性間質性肺炎(IIP)、CVD-IPの3群間では急性増悪発症後の予後に差がみられないことを示した。Parkらは特発性NSIPの急性増悪はIPF急性増悪より明らかに予後が良好であることやCVD-IPでは関節リウマチで最も急性増悪が発症することを報告し、本研究と違いがみられるが、本研究症例では外科的肺生検例は少数でIPF

と臨床診断されなかったIPF症例がIIP群に含まれている可能性や、人種差など対象者の違いなどにより予後に差がみられなかったことも考えられる。CVD-IPでは、関節リウマチ以外の皮膚筋炎、多発性筋炎、強皮症、原発性シェーグレン症候群や成人スティル病にも急性増悪発症例があり、その予後を含め今後更に検討が必要である。急性増悪発症時のHRCT所見では、peripheral pattern症例が、multifocal patternとdiffuse parenchymal opacification patternを呈するNon-peripheral pattern症例より予後が良好であった。Akiraらは、IPF症例で同様の結果を報告しているが、今回の結果は、IPFのみではなくCIP急性増悪発症時のHRCT所見が、CIP急性増悪後の予後の予測に有用であることを示している。今後、更にCIP急性増悪の臨床的特徴や病態を明らかにすることが、この難治性病態の解決に有用と考えられる。

#### E. 結論

間質性肺炎急性増悪はIPF以外の間質性肺炎においても稀ではなく、従来の治療法の有効性は限られており、今度新たな画期的な治療法の開発が望まれる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 谷野功典, 王新涛, 佐藤俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 齋藤香恵, 福原敦朗, 齋藤純平, 石田卓, 別役智子, 棟方充. 特発性肺線維症における syndecan-4 の役割. 分子呼吸器病 13: 129-132, 2009.
- 2) Wang X, Ohtsuka Y, Kimura K, Kaji H, Saito J, Tanino Y, Ishida T, and Munakata M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and the development of coal workers' pneumoconiosis in Japan. Am J Ind Med 29: 1136-46, 2008.

##### 2. 学会発表

- 1) Tanino Y, Wang X, Sato S, Ishii T, Inokoshi Y, Nakagawa N, Saito K, Fukuhara A, Saito J, Ishida T, and Munakata M. SYNDECAN-4



- REGULATES TNF- $\alpha$ -INDUCED IL-8 EXPRESSION IN BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS. ATS international conference, Toronto, 2008.
- 2) Inokoshi Y, Tanino Y, Nakagawa N, Saito K, Sato S, Ishii T, Fukuhara A, Wang X, Sato Y, Saito J, Ishida T, and Munakata M. CLINICAL SIGNIFICANCE OF HYALURONAN IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA. ATS international conference, Toronto, 2008.
- 3) 仲川奈緒子, 谷野功典, 佐藤 俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 齊藤香恵, 福原敦朗, 齋藤純平, 石田 卓, 棟方 充. 当科における慢性間質性肺炎患者の急性増悪の臨床的検討. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.
- 4) 谷野功典, 王 新涛, 佐藤 俊, 石井妙子, 猪腰弥生, 仲川奈緒子, 齊藤香恵, 福原敦朗, 齊藤純平, 石田 卓, 棟方 充. Syndecan-4は気道上皮細胞においてTNF- $\alpha$ によるIL-8の発現を調節する. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.
- 5) 猪腰弥生, 谷野功典, 仲川奈緒子, 齊藤香恵, 福原敦朗, 佐藤 俊, 石井妙子, 王 新涛, 佐藤康子, 齊藤純平, 石田 卓, 棟方 充. ヒアルロン酸の間質性肺炎患者の臨床的な意義. 第48回日本呼吸器学会総会, 神戸, 2008.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他

## 慢性間質性肺炎患者の急性増悪の臨床的検討

谷野 功典 仲川奈緒子 猪腰 弥生 齋藤 香恵  
石井 妙子 佐藤 俊 福原 敦朗 二階堂雄文  
齋藤 純平 石田 卓 棟方 充\*

間質性肺炎急性増悪は、その慢性経過中に急速な呼吸不全状態を引き起こし非常に予後不良な病態であるが、その臨床的特徴についてはまだよく知られていない。そこで、我々は当科に入院した慢性間質性肺炎(CIP)急性増悪症例の臨床的な特徴を検討した。42症例のCIP患者の経過中、54回の急性増悪が認められ、CIPを特発性肺線維症(IPF)、IPF以外の特発性間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎(CVD-IP)の3群に分類したところ、CVD-IPで発症時の年齢が若く女性優位であったが重症度に差はなく、発症後の予後も3群とも同様に不良であった。急性増悪の誘因として、先行する上気道感染症、ステロイドの減量、抗癌剤による化学療法や放射線療法などが特定されたが、誘因による予後の差はみられなかった。治療としてほぼ全ての例でステロイドパルス療法が施行され、エンドキサンパルス療法や好中球エラスターゼ阻害剤も併用されたが、治療による予後の差はなかった。

以上の結果より、間質性肺炎急性増悪は、IPF以外のCIPにおいても稀でなく、抗炎症薬や免疫抑制剤による治療の効果は期待できず予後不良であると考えられる。

### Clinical Analysis of Acute Exacerbation in Patients with Chronic Interstitial Pneumonia

Yoshinori Tanino, Naoko Nakagawa, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito,  
Taeko Ishii, Suguru Sato, Atsuro Fukuhara, Takefumi Nikaido,  
Jyunpei Saito, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata.

*Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University*

Acute exacerbation (AE) of interstitial pneumonia (IP) is acute clinically significant deterioration of unidentified cause in patients with chronic interstitial pneumonia (CIP). Although AE of IP has been recently recognized, the precise clinical features of AE in CIP are not clarified in detail. To determine the clinical features of AE of IP, patients with CIP admitted in our hospital from 2000 to 2008 were retrospectively reviewed.

Among 42 patients (54 cases) with acute exacerbation of CIP identified in our hospital, patients with interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases (10 patients with 12 cases) were younger and female dominant compared to patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF; 13 patients with 18 cases) and idiopathic interstitial pneumonia other than IPF (19 patients with 24 cases), and there was no difference in survival among three CIP groups. Upper respiratory tract infection, tapering of steroid, and chemotherapy and/or radiation for malignant tumors were identified for possible causes of AE in patients with CIP. Intravenous corticosteroid pulse therapy was conducted for almost all cases, and intravenous cyclophosphamide pulse and neutrophils elastase inhibitor therapies were tried in about one-third of cases. However, causes of AE and therapeutic options did not affect survival in patients with AE.

These results show that significant number of AE in patients with CIP occurs during the period, and AE has a large impact on the prognosis of patients with CIP even with the intensive anti-inflammatory and immunosuppressive therapies.



## はじめに

間質性肺炎急性増悪は、間質性肺炎の慢性経過中に出現する急速な呼吸不全状態であり、特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪が、我が国で初めて報告され、現在“1ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、HRCTで蜂巢肺所見に加え、新たに生じたスリガラス陰影・浸潤影と同一条件下で10 torr以上のPaO<sub>2</sub>の低下の全てがみられる場合”と定義されている<sup>2)</sup>。急性増悪はIPFの予後を規定する重要な病態であるにもかかわらず、これまで欧米ではその概念すらも認められていなかったが、近年、ようやくその病態が認知されてきている。しかし、IPFを含めた慢性間質性肺炎 (CIP) の急性増悪の臨床的な特徴についてはまだその詳細は不明である。

本研究において、我々は当科に入院したCIP急性増悪の臨床的な特徴をretrospectiveに検討した。

## 対象と方法

2000-2008年に当科に入院したCIP患者で急性増悪の基準を満たした症例に対し、CIPの種類、HRCT所見、治療に関してretrospectiveに臨床的検討を行った。間質性肺炎急性増悪は1ヶ月以内に以下が出現した場合と定義した<sup>2,3)</sup>。1)呼吸困難の増悪、2)HRCTで両側の浸潤影またはスリガラス陰影、3)PaO<sub>2</sub>の10 torr以上の低下、またはPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300、4)その他の原因の除外 (感染症、左心不全、肺血栓塞栓症、気胸など)。CIPの種類としてはIPF、IPF以外の特発性間質性肺炎 (IIP)、膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP) の3群に分類し、IPFは病理学的証明の有無に関わらず、ATS/ERSの診断基準<sup>4)</sup>を満たすものとした。HRCT所見は、Akiraら<sup>5,6)</sup>の報告に従い、1)Peripheral、2)Multifocal、3)Diffuse parenchymal opacification patternの3群に分類。治療としては、1)mPSL-pulse、2)Cyclophosphamide (CPA)-pulse、3)Sivelestat (anti-neutrophil elastase inhibitor) のいずれかまたは複数を行った。

福島県立医科大学呼吸器内科

\* 研究分担者

## 結 果

計42例 (54回) のCIP急性増悪が認められた (Table 1)。急性増悪発症時の年齢は平均67才であり、CVD-IPではIPF、IIPより女性が多く若かった。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>やCRPなどの重症度に差はみられなかった (Figure 1)。急性増悪後24例が死亡し、MSTは7.1ヶ月で14例は30日以内に死亡した。死因を確認し得た23例 (31回) では30日以内の死亡14例 (14回) 中、急性呼吸不全11例、ショック、多臓器不全、肺炎それぞれ1例に対し、30日以降の死亡9例 (17回) では急性呼吸6例、肺炎、CMV感染症、肺癌がそれぞれ1例であった。急性増悪の誘因を検討し得た40例 (51回) では、先行する上気道感染と悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法がそれぞれ9例 (9回)、ステロイド減量が8例 (8回)、その他2例 (2回) であり、22例 (24回) では明らかな誘因を特定できなかった。治療では、1例を除く全例にステロイドパルス療法が行われ、エンドキサンパルス療法は16例、好中球エラストラーゼ阻害剤は17例に使用されていた。しかし、急性増悪の誘因や治療法は予後に影響を与えていなかった。更に、急性増悪発症時のHRCT所見を解析し得た41例 (50回) の予後の検討では (Table 2)、Peripheral, Multifocal, Diffuse parenchymal opacification patternの3群間で差はみられなかったが、Peripheral patternはNon-peripheral pattern (Multifocal + Diffuse parenchymal opacification pattern) より予後が良好であった (Figure 2)。

## 結論と考察

間質性肺炎急性増悪は、1993年KondohらがIPFの慢性経過中に両肺野に新たな浸潤影が出現する急速な呼吸不全状態として初めて報告した<sup>1)</sup>。IPF急性増悪は、“1ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、HRCTで蜂巢肺所見に加え、新たに生じたスリガラス陰影・浸潤影と同一条件下で10 torr以上のPaO<sub>2</sub>の低下の全てがみられる場合”と定義され<sup>2)</sup>、病理学的にはdiffuse alveolar damage (DAD)を呈し、初回急性増悪時の死亡率が約80%、改善例でも平均6ヶ月で死亡する予後不良な病態である。これまでの報告例のほとんどは本邦例であり、欧米では急