

TABLE 1 Clinical Data of Patients with CIP

	Total	IPF	IIP	CVD-IP	P value
Subjects (n)	42	13	19	10	
Cases (n)	54	18 (33%)	24 (44%)	12 (22%)	
Age (yrs)	67.2 ± 1.3	66.5 ± 2.3	70.0 ± 1.2	62.5 ± 3.7*	P < 0.05
Gender (M/F)	39/14	14/3	20/4	5/7†	P < 0.05
Smoking (N/E/C)	15/34/3	2/13/2	6/17/0	7†/4/1	P < 0.05
PaO ₂ /FI _O ₂	201.5 ± 11.2	203.5 ± 21.5	207.6 ± 14.9	193.5 ± 24.1	NS
WBC (/ μ L)	10810 ± 740	10700 ± 947	10187 ± 976	12162 ± 2293	NS
CRP (mg/dl)	5.2 ± 0.7	5.1 ± 1.3	5.9 ± 1.1	4.0 ± 1.1	NS
ESR (mm/hr)	36 ± 5	26 ± 9	39 ± 8	38 ± 9	NS
LDH (U/ml)	404 ± 21	353 ± 27	403 ± 26	478 ± 60	NS
KL-6 (U/ml)	2299 ± 222	2221 ± 298	2695 ± 415	1649 ± 286	NS
SP-A (ng/ml)	768.7 ± 349.7	603.0 ± 492.8	1303.4 ± 812.9	256.7 ± 154.3	NS
SP-D (ng/ml)	343.9 ± 32.3	389.0 ± 60.5	353.4 ± 44.7	262.5 ± 68.0	NS

Patients with CVD-IP include rheumatoid arthritis (n=2), polymyositis (n=2), dermatomyositis (n=2), primary Sjögren syndrome (n=2), scleroderma (n=1), and adult Still disease (n=1). * P < 0.05 vs IIP group, † P < 0.05 vs IPF group

TABLE 2 Finding for the Three Classes of HRCT Patterns

	Peripheral	Multifocal	Diffuse	P value
Subjects (n)	10	17	21	
Cases (n)	10	18	22	
IPF (n)	4	5	9	
IIP (n)	3	9	10	
CVD-IP (n)	3	4	3	
LDH (U/ml)	395 ± 46	433 ± 44	379 ± 30	NS
KL-6 (U/ml)	1852 ± 334	2510 ± 501	2413 ± 319	NS
SP-A (ng/ml)	296.8 ± 143.6	1068.9 ± 838.9	799.1 ± 690.2	NS
SP-D (ng/ml)	249.8 ± 64.7	300.6 ± 53.6	410.9 ± 50.7	NS

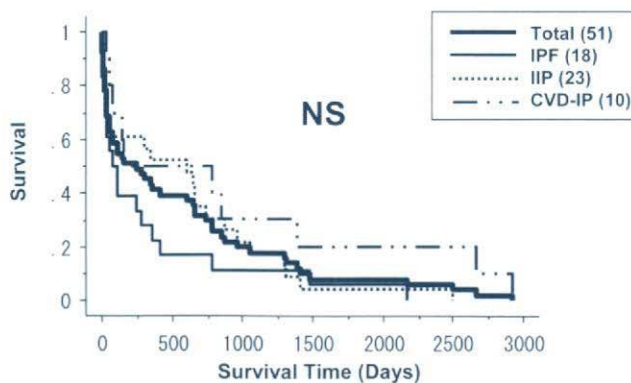


Figure 1 Relationship between Survival and Type of CIP. There is no difference in survival among three CIP groups.

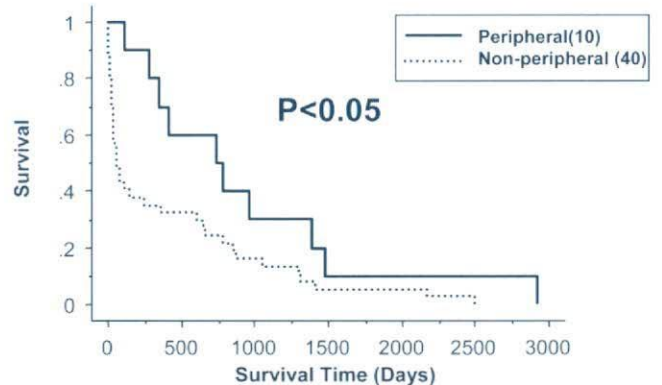


Figure 2 Relationship between Survival and HRCT Patterns. Survival is significantly better in patients with peripheral pattern on HRCT than in patients with non-peripheral pattern.

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⁷⁾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^{3,8,9)}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³⁾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イ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^{5,6)}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し、今回予後改善効果がみられなかったステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法、好中球エラスターゼ阻害剤に代わる画期的な治療の開発が望まれる。

参考文献

- 1) Kondoh Y *et al.*, Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Analysis of Clinical and Pathologic Findings in Three Cases. *Chest*. 103: 1808-12, 1993.
- 2) 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, 2004.
- 3) Park I *et al.*, Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 132: 214-20, 2007.
- 4) 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.
- 5) Akira M *et al.*, CT Findings during Phase of Accelerated Deterioration in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*, 168: 79-83, 1997.
- 6) Akira M *et al.*, Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 372-78, 2008.
- 7) Kim DS *et al.*, Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Frequency and Clinical Features. *Eur Respir J*, 27: 143-150, 2006.
- 8) Parambil JG *et al.*, Interstitial Lung Disease in Primary Sjogren Syndrome. *Chest*. 130: 1489-95, 2006.
- 9) 成瀬代士久, 他. 急速に呼吸不全が進行した原発性シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 44: 721-726, 2006.

膠原病関連間質性肺炎急性増悪に関する臨床的検討

研究協力者 田口善夫 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

研究要旨

【背景】特発性肺線維症（IPF）急性増悪について徐々に世界的に認知されつつあるが、膠原病関連間質性肺炎（CVD-IP）の急性増悪の臨床像についての報告は少ない。

【目的】CVD-IP 急性増悪の臨床像を特発性間質性肺炎急性増悪と比較検討する。

【方法】2005年1月から2008年4月の間にCVD-IP、IPFおよびIPFを除く特発性間質性肺炎（IIPs）のうち急性増悪と診断した症例について、その臨床像と予後についてレトロスペクティブにカルテ検索による検討を行った。

【結果】間質性肺炎急性増悪の診断を満たしたものは、CVD-IP8例、IPF5例、IIPs26例の計39例であった。CVD-IPにおいて女性・非喫煙者が有意に多かった。膠原病の内訳は慢性関節リウマチ（RA）6例、ANCA関連血管炎1例、ベーチェット病1例であった。急性増悪時、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratioはCVD-IPが有意に高く、その他KL-6、SP-Dを含む血清学的検査には有意差は認めなかった。治療内容について3群間に差は認めなかった。30日・90日死亡率および死亡例での急性増悪からの生存期間は3群間に有意差を認めなかった。Kaplan-Meier生存曲線にてCVD-IPはIPFより有意に予後良好であり（ $p=0.028$ ）、IPFを除くIIPsの予後と有意差を認めなかった（ $p=0.401$ ）。

【結論】CVD-IP急性増悪は、IPFに比し有意に予後良好である一方、IPFを除くIIPsの予後とは有意差を認めない。

共同研究者

橋本 成修¹⁾、田中 栄作¹⁾、水口 正義¹⁾
羽白 高¹⁾、安田 武洋¹⁾、佐藤栄三郎¹⁾
加持 雄介¹⁾、池添 浩平¹⁾、福永健太郎¹⁾
野間 恵之²⁾、小橋陽一郎³⁾

- 1) 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科
- 2) 同放射線部
- 3) 同病理部

A. 研究目的

膠原病に合併した間質性肺炎急性増悪の臨床像を特発性間質性肺炎急性増悪と比較検討する。

B. 研究方法

対象は2005年1月から2008年4月の間にCVD-IP、IPFおよびIPFを除く特発性間質性肺炎

（IIPs）で急性増悪と診断された症例とした。急性増悪の診断基準は、Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 636-643で示されたIPF急性増悪の診断基準に準じて行い、5項目全てを満たしたものをdefinite、4項目を満たしものをsuspectedとした。急性増悪前の患者背景、治療内容、急性増悪時の各検査値（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio、KL-6、SP-D、SP-A、LDH、CRP、WBC）、30日・90日生存率、急性増悪時の治療内容、予後について、レトロスペクティブに検討した。全ての値は平均±標準偏差で示した。Categorical dataの比較についてPearson's χ^2 testもしくはFisher exact testを、Continuous dataの比較について分散分析・多重比較もしくはKruskal-Wallis testを施行した。生存について、Kaplan-Meier生存曲線で示し、log-rank testを施行した。P値<0.05を統計学的に有意と

した。

C. 研究結果

2005年1月から2008年4月に間質性肺炎急性増悪の診断基準を満たしたものは、IPF 5例、IIPs 31例、CVD-IP 8例の計39例であった。平均年齢はIPF 70.4 ± 8.3歳、IIPs 71.2 ± 7.4歳、CVD-IP 72.9 ± 5.6歳 ($p = 0.677$)であった。性別について、IPFは全例男性、IIPsは男性21名、女性5名、CVD-IPは男性3名、女性5名とCVD-IPで女性が有意に多かった ($p = 0.018$)。喫煙歴は、既喫煙者がIPF 5例、IIPs 18例、CVD-IP 2例とCVD-IPに有意に少なかった ($p = 0.046$)。膠原病の内訳は、慢性関節リウマチ (RA) 6例、ANCA関連血管炎1例、ベーチェット病1例であった。急性増悪の診断について、definiteはIPF 0例、IIPs 2例、CVD-IP 2例、suspectedはIPF 5例、IIPs 29例、CVD-IP 6例であった ($p = 0.226$)。急性増悪発症前の治療の有無について、既治療例はIPF 2例、IIPs 13例、CVD-IP 6例、無治療例はIPF 3例、IIPs 18例、CVD-IP 2例であった ($p = 0.248$)。治療内容について、ステロイドはIPF 1例、IIPs 11例、CVD-IP 4例 ($p = 0.549$)、免疫抑制剤はIPF 2例、IIPs 11例、CVD-IP 2例であった ($p = 0.677$)。急性増悪前に在宅酸素 (HOT) を受けていたものは、IPF 3例、IIPs 10例、CVD-IP 0例であった ($p = 0.052$)。

急性増悪発症時の検査値について、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratioのみIPF 78.6 ± 47.0 mmHg、IPFを除くIIPs 150.9 ± 85.6 mmHg、CVD-IP 225.0 ± 63.9 mmHgと3群間に有意差を認め ($p = 0.012$)、IPFに比しCVD-IPが有意に高かった ($p = 0.006$)、その他、KL-6、SP-D、SP-A、LDH、CRP、WBCいずれも有意差を認めなかった。急性増悪時の治療内容について、ステロイドパルスはIPF 5例、IIPs 24例、CVD-IP 8例、シクロフォスファミドパルスはIPF 2例、IIPs 12例、CVD-IP 6例、シベレスタットナトリウムはIPF 2例、IIPs 7例、CVD-IP 2例で、いずれも有意差を認めなかった。人工呼吸管理を施行したものはIPF 3例、IIPs 13例、CVD-IP 3例であった ($p = 0.714$)。IIPsの1例を除く、18例は非侵襲的陽圧呼吸管理 (NPPV)

であった。抗生剤を使用したものは、IPF 5例、IIPs 17例、CVD-IP 4例であった ($p = 0.168$)。30日及び90日死亡率は、IPFではともに80%、IIPsでは34.6%、57.7%、CVD-IPでは25.0%、37.5%で有意差を認めなかった。死亡例での急性増悪からの生存期間は、IPF 31.2 ± 57.6日、IPFを除くIIPs 86.9 ± 150日、CVD-IP 305 ± 497とややCVD-IPが長い傾向にあるも有意差を認めなかった ($p = 0.235$)。

IPF、IPFを除くIIPs及びCVD-IPのKaplan-Meier生存曲線は、IPFとIPFを除くIIPsとの間 ($p = 0.031$)、IPFとCVD-IPとの間 ($p = 0.028$)に有意差を認め、IPFを除くIIPsとCVD-IPとの間には有意差を認めなかった ($p = 0.401$)。

D. 考案

今回われわれは、CVD-IP急性増悪の臨床像について、IPFおよびIPFを除くIIPsと比較検討した。30日・90日死亡率や、死亡例での急性増悪発症からの生存期間では3群間に有意差を認めなかった。一方、急性増悪発症後の生存曲線において、CVD-IPおよびIPFを除くIIPsは、IPFに比し有意に予後良好であることから、明らかなhoney combを呈さないIIPsの中にはf-NSIPなど様々な病態が混在している可能性も考えられる。

IPF急性増悪が世界的にも認知されつつある中で、ParkらがIPF以外の間質性肺炎急性増悪について報告している。Idiopathic-NSIP (I-NSIP) 6例、CVD-IP 4例 (RA3例、SSc1例)の急性増悪について、I-NSIPでは6例中4例が生存しており、中央値24ヶ月生存を確認されており、一方CVD-IPはRA-UIP 3例も全例死亡し、またSSc 1例も外科的肺生検施行翌日に急性増悪を発症し死亡している。少数での評価ではあるが、I-NSIPは今まで報告されているIPF急性増悪よりも予後良好であり、またCVD-IP (特にRA-UIP)は予後不良である可能性を述べており、本研究とはやや異なる結果であった。本研究では、急性増悪発症時の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratioに3群間に差があることから、発症前の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratioや呼吸機能など、急性増悪発症前の重症度の点に差があっ

た可能性は否定できない。また Park らの報告では、急性増悪前の治療歴 (HOT を含む) や呼吸機能検査についての全体としての評価はなされているが 2 群間での比較はなされておらず、急性増悪前の重症度の差については不明である。

最後に、本研究は少数での検討であり、多施設間の大規模かつ前向きな検討が今後必要であると考えられる。

E. 結 論

CVD-IP 急性増悪は、IPF に比し有意に予後良好である一方、IPF を除く IIPs の予後とは有意差を認めなかった。

G. 研究発表

1. 誌上発表

- 1) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 馬庭 厚, 谷澤公伸, 竹田知史, 岡元昌樹, 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 野間恵之, 田口善夫: 巨大プラを呈した Cryptogenic organizing pneumonia の 1 例. 日呼吸会誌 2006; 44: 517-521
- 2) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 馬庭 厚, 谷澤公伸, 竹田知史, 岡元昌樹, 小橋陽一郎, 弓場吉哲, 野間恵之, 吉澤靖之, 大谷義夫, 田口善夫: 鳥関連慢性過敏性肺炎 8 例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2006; 44: 550-555
- 3) 田口善夫: シクロスポリン A. 医学のあゆみ 2006; 218: 761-763
- 4) 田口善夫, 野間恵之, 小橋陽一郎: TBLB と VATS. 日内会誌 2006; 95: 998-1003
- 5) 田口善夫: びまん性肺疾患. 呼吸 2006; 25: 785-790
- 6) 田口善夫: 間質性肺炎はどのように分類さ

れるか. Medicina 2007; 44: 286-294

- 7) 田口善夫: 特発性肺線維症 (IPF/UIP). Medicina 2007; 44: 292-294
- 8) 田口善夫: 特発性間質性肺炎に合併する肺がん治療の現状. 呼吸器科 2008; 14: 121-125
- 9) 田口善夫: 特発性肺線維症の多くは慢性過敏性肺炎か. 呼と循 2008; 56: 1021-1026
- 10) 田口善夫: 急性間質性肺炎. 日本臨床 呼吸器症候群 I 2008; 382-384

2. 学会発表

- 1) 水口正義, 田中栄作, 井上哲郎, 櫻本 稔, 前田勇司, 谷澤公伸, 橋本成修, 加持雄介, 田口善夫: 間質性肺炎 (IP) 合併局所進行肺癌の治療について. 第 47 回日本肺癌学会総会 2006. 12. 14 (横浜)
- 2) 田口善夫 (天理よろづ相談所病院呼吸器内科), 海老名雅仁 (東北大学), 井上義一 (NHO 近畿呼吸器疾患センター), 谷口博之 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科), 菅 守隆 (済生会熊本病院呼吸器内科), 貫和敏博 (東北大学): WEB 登録による IPF 急性増悪の検討. 第 48 回日本呼吸器学会総会 2008. 6. 15

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

膠原病関連間質性肺炎急性増悪に関する臨床的検討

橋本 成修¹ 田中 栄作¹ 水口 正義¹ 羽白 高¹
安田 武洋¹ 佐藤栄三郎¹ 加持 雄介¹ 池添 浩平¹
福永健太郎¹ 野間 恵之² 小橋陽一郎³ 田口 善夫^{1*}

【背景】特発性肺線維症 (IPF) 急性増悪について徐々に世界的に認知されつつあるが、膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP) の急性増悪の臨床像についての報告は少ない。

【目的】CVD-IP 急性増悪の臨床像を特発性間質性肺炎急性増悪と比較検討する。

【方法】2005年1月から2008年4月の間にCVD-IP, IPFおよびIPFを除く特発性間質性肺炎 (IIPs) のうち急性増悪と診断した症例について、その臨床像と予後についてレトロスペクティブにカルテ検索による検討を行った。

【結果】間質性肺炎急性増悪の診断を満たしたものは、CVD-IP8例, IPF5例, IIPs26例の計39例であった。CVD-IPにおいて女性・非喫煙者が有意に多かった。膠原病の内訳は慢性関節リウマチ (RA) 6例, ANCA 関連血管炎1例, ベーチェット病1例であった。急性増悪時, PaO₂/FiO₂ ratioはCVD-IPが有意に高く, その他KL-6, SP-Dを含む血清学的検査には有意差は認めなかった。治療内容について3群間に差は認めなかった。30日・90日死亡率および死亡例での急性増悪からの生存期間は3群間に有意差を認めなかった。Kaplan-Meier生存曲線にてCVD-IPはIPFより有意に予後良好であり (p = 0.028), IPFを除くIIPsの予後と有意差を認めなかった (p = 0.401)。

【結論】CVD-IP 急性増悪は, IPFに比し有意に予後良好である一方, IPFを除くIIPsの予後とは有意差を認めない。

Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia associated with Collagen Vascular Disease

Seishu Hashimoto¹, Eisaku Tanaka¹, Masayoshi Minakuchi¹, Takashi Hajiro¹,
Takehiro Yasuda¹, Eizaburo Satoh¹, Yusuke Kaji¹, Kohei Ikezoe¹,
Kentaro Fukunaga¹, Satoshi Noma², Yoichiro Kobashi³, Yoshio Taguchi¹

1) Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

2) Department of Radiology, Tenri Hospital

3) Department of Pathology, Tenri Hospital

Background: Acute exacerbation of idiopathic interstitial fibrosis (IPF) is recently recognized in the world gradually. However acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP) is not obviously known. **Objectives:** To compare clinical features and prognosis of acute exacerbation of CVD-IP with those of idiopathic interstitial pneumonias. **Methods:** From January 2005 to April 2008, we analyzed about clinical features and prognosis of acute exacerbation of CVD-IP, IPF and interstitial pneumonias except for IPF (IIPs) retrospectively. **Results:** Acute exacerbation was diagnosed in 39 patients who included 8 patients with CVD-IP, 5 patients with IPF and 26 patients with IIPs. In CVD-IP group, female and non-smoker were significantly more than IPF group and IIPs group. In CVD-IP group, 6 patients with rheumatoid arthritis, one patient with vasculitis associated anti-neutrophil cytoplasmic antibody and one patient with Behcet's disease were included. At acute exacerbation, PaO₂/FiO₂ ratio of CVD-IP group was highest among three groups. Mortality within 30 days and 90 days and the duration between acute exacerbation and death were not significantly different among three groups. Patients in CVD-IP group survived significantly longer than those in IPF group (p = 0.028), but no significant difference in survival was found between CVD-IP group and IIPs group (p = 0.401). **Conclusions:** The prognosis of patients with acute exacerbation of CVD-IP is better than in those with acute exacerbation of IPF. In contrast, the prognosis is similar in those with acute exacerbation of CVD-IP and IIPs.

背景

特発性肺線維症 (IPF) 急性増悪は、IPF の慢性経過中に新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態であり、わが国で提唱された疾患概念である¹⁾。世界的にも 2007 年に Perspective として IPF 急性増悪についての概要が示され²⁾、予後不良な病態であることが徐々に認知されつつある^{3,4)}。それに伴い、IPF 以外の間質性肺炎急性増悪も注目されるようになり、Park らは IPF 以外の特発性間質性肺炎 (I-NSIP) と膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP) の臨床的特徴について報告している⁶⁾。I-NSIP 急性増悪は、報告されている IPF の急性増悪に比し予後は良好であり、一方、CVD-IP (主に RA-UIP) は予後不良であると報告している。しかしながら、少数での報告であり、また、他に CVD-IP 急性増悪の臨床像についての報告は少なく不明な点が多い。そこで、今回われわれは膠原病に合併した間質性肺炎急性増悪の臨床像を特発性間質性肺炎急性増悪と比較検討した。

方法

対象は 2005 年 1 月から 2008 年 4 月の間に CVD-IP、IPF および IPF を除く特発性間質性肺炎 (IIPs) で急性増悪と診断された症例とした。急性増悪の診断基準は、Table 1 に示す IPF 急性増悪の診断基準に準じて行い²⁾、5 項目全てを満たしたものを definite、4 項目を満たしものを suspected とした。急性増悪前の患者背景、治療内容、急性増悪時の各検査値 (PaO₂/FiO₂ ratio, KL-6, SP-D, SP-A, LDH, CRP, WBC)、30 日・90 日生存率、急性増悪時の治療内容、予後について、レトロスペクティブに検討した。全ての値は平均 ± 標準偏差で示した。Categorical data の比較について Pearson's χ^2 test もしくは Fisher exact test を、Continuous data の

TABLE 1 DIAGNOSIS OF ACUTE EXACERBATION

Diagnostic Criteria

- ① Previous or concurrent diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis
- ② Unexplained worsening or development of dyspnea within 30 days
- ③ High-resolution computed tomography with new bilateral ground-glass abnormality and/or consolidation superimposed on a background reticular or honeycomb pattern consistent with usual interstitial pneumonia pattern
- ④ No evidence of pulmonary infection by endotracheal aspirate or bronchoalveolar lavage
- ⑤ Exclusion of alternative causes, including the following:
 - Left heart failure
 - Pulmonary embolism
 - Identifiable cause of acute lung injury

Am J Respir Crit Care Med Vol 176. pp636-643, 2007

比較について分散分析・多重比較もしくは Kruskal-Wallis test を施行した。生存について、Kaplan-Meier 生存曲線で示し、log-rank test を施行した。P 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。なお、本研究はレトロスペクティブな検討であるため、インフォームドコンセントは施行していない。

結果

2005 年 1 月から 2008 年 4 月に間質性肺炎急性増悪の診断基準を満たしたものは、IPF 5 例、IIPs 26 例、CVD-IP 8 例の計 39 例であった。患者背景は Table 2 の通りである。平均年齢は IPF 70.4 ± 8.3 歳、IIPs 71.2 ± 7.4 歳、CVD-IP 72.9 ± 5.6 歳 (p = 0.677) であった。性別について、IPF は全例男性、IIPs は男性 21 名、女性 5 名、CVD-IP は男性 3 名、女性 5 名と CVD-IP で女性が有意に多かった (p = 0.018)。喫煙歴は、既喫煙者が IPF 5 例、IIPs 18 例、CVD-IP 2 例と CVD-IP に有意に少なかった (p = 0.046)。膠原病の内訳は、慢性関節リウマチ (RA) 6 例、ANCA 関連血管炎 1 例、ベーチェット病 1 例であった。急性増悪の診断について、definite は IPF 0 例、IIPs 2 例、CVD-IP 2 例、suspected は IPF 5 例、IIPs 29 例、CVD-IP 6 例であった (p = 0.226)。急性増悪発症前の治療の有無について、既治療例は IPF 2 例、IIPs 11 例、CVD-IP 6 例、無治療例は IPF 3 例、IIPs 15 例、CVD-IP 2 例であった (p = 0.248)。治療内容について、ステロイドは IPF 1 例、IIPs 11 例、CVD-IP 4 例 (p = 0.549)、免疫抑制剤は IPF 2 例、IIPs 11 例、CVD-IP 2 例であった (p = 0.677)。急性増

1: 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

2: 同 放射線部

3: 同 病理部

* 研究協力者

悪前に在宅酸素（HOT）を受けていたものは、IPF 3例、IIPs 10例、CVD-IP 0例であった（ $p = 0.052$ ）。

急性増悪発症時の検査値について、 PaO_2/FiO_2 ratioのみ IPF 78.6 ± 47.0 mmHg, IIPs 150.9 ± 85.6 mmHg, CVD-IP 225.0 ± 63.9 mmHgと3群間に有意差を認め（ $p = 0.012$ ）、IPFに比しCVD-IPが有意に高かった（ $p = 0.006$ ）、その他、KL-6, SP-D, SP-A, LDH, CRP, WBCいずれも有意差を認めなかった（Table 3）。急性増悪時の治療内容について（Table 4）、ステロイドパルスはIPF 5例、IIPs 24例、CVD-IP 8例、シクロフォスファミドパルスはIPF 2例、IIPs 12例、CVD-IP 6例、シベレスタットナトリウムはIPF 2例、IIPs 7例、CVD-IP 2例で、いずれも有意差を認めなかった。人工呼吸管理を施行したものはIPF 3例、IIPs 13例、CVD-IP 3例であった（ $p = 0.714$ ）。IIPsの1例を除く、18例は非侵襲的陽圧呼吸管理（NPPV）であった。抗生剤を使用したものは、IPF 5例、IIPs 17例、CVD-IP

4例であった（ $p = 0.168$ ）。30日及び90日死亡率は、IPFではともに80%、IIPsでは34.6%、57.7%、CVD-IPでは25.0%、37.5%で有意差を認めなかった（Table 4）。死亡例での急性増悪からの生存期間は、IPF 31.2 ± 57.6 日、IIPs 86.9 ± 150 日、CVD-IP 305 ± 497 日とややCVD-IPが長い傾向にあるも有意差を認めなかった（ $p = 0.235$ ）。

IPF, IIPs及びCVD-IPのKaplan-Meier生存曲線はFigure 1の通りで、IPFとIIPsとの間（ $p = 0.031$ ）、IPFとCVD-IPとの間（ $p = 0.028$ ）に有意差を認め、IIPsとCVD-IPの間には有意差を認めなかった（ $p = 0.401$ ）。

考 案

今回われわれは、CVD-IP急性増悪の臨床像について、IPFおよびIPFを除くIIPsと比較検討した。30日・90日死亡率や、死亡例での急性増悪発症か

TABLE 2 CHARACTERISTICS

	IPF n = 5	IIPs n = 26	CVD-IP n = 8	Total n = 39	p value
Age, yr					
Mean±SD	74.0 ± 8.3	71.2 ± 7.4	72.9 ± 5.6	71.9 ± 7.1	0.677
Range	66 - 84	53 - 86	62 - 78	53 - 86	
Sex					
Male/Female	5/0	21/5	3/5	29/10	0.018*
Smoking					
Current/former/never	0/5/0	0/18/7	0/2/6	0/25/13	0.046*
pack-years	76.6 ± 53	41.8 ± 39	7.7 ± 20	40 ± 42	0.015*
Diagnosis of AEx					
definite/suspected	0/5	2/24	2/6	4/35	0.226
Previous treatment					
Corticosteroid	2	11	6	19	0.248
Cytotoxic drug	1	11	4	16	0.549
CSA/EDX/AZP	2	11	2	15	0.677
CSA/EDX/AZP	2/0/0	11/0/0	0/1/1	13/1/1	
HOT	3	10	0	13	0.052

* $p < 0.05$

TABLE 3 LABORATORY DATA

	IPF n = 5	IIPs n = 26	CVD-IP n = 8	Total n = 39	p value
PaO_2/FiO_2 ratio, mm Hg	78.6 ± 47.0	150.9 ± 85.6	225.0 ± 63.9	157.0 ± 87.3	0.012*
KL-6	1370 ± 1152	1454 ± 1262	927 ± 382	1345 ± 1129	0.489
SP-D	327 ± 181	358 ± 286	207 ± 64	310 ± 225	0.606
LDH	362 ± 114	397 ± 163	382 ± 127	388 ± 145	0.933
CRP	8.7 ± 5.2	10.7 ± 9.2	7.3 ± 5.5	9.6 ± 8.0	0.705
WBC	8560 ± 3620	12850 ± 4050	12310 ± 6170	12120 ± 4660	0.178

* $p < 0.05$

TABLE 4 OUTCOME AND TREATMENT

	IPF n = 5	IIPs n = 26	CVD-IP n = 8	Total n = 39	p value
Mortality %					
at discharge	80.0	69.2	37.5	64.1	0.191
at 30 days	80.0	34.6	25.0	38.5	0.110
at 90 days	80.0	57.7	37.5	56.4	0.315
at 180 days	100.0	65.4	37.5	64.1	0.071
Duration between the AEx and death					
	31.2 ± 57.6	86.9 ± 150	305 ± 497	120 ± 255	0.235
Treatment					
High dose corticosteroid	5	24	8	37	0.590
IVCY	2	12	6	20	0.312
Sivelestat	2	7	2	11	0.817
Respirator	3	13	3	19	0.714
NPPV/IPPV	3/0	12/1	3/0	18/1	
Antibiotics	5	17	4	26	0.168

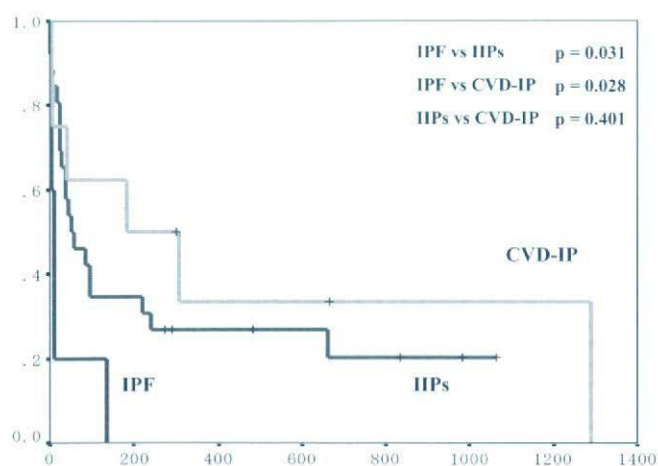


Figure 1 Comparison of Kaplan-Meier survival curves of all subjects

らの生存期間では3群間に有意差を認めなかった。一方、急性増悪発症後の生存曲線において、CVD-IPおよびIPFを除くIIPsは、IPFに比し有意に予後良好であることから、明らかなhoney combを呈さないIIPsの中にはf-NSIPなど様々な病態が混在している可能性も考えられる。

IPF急性増悪が世界的にも認知されつつある中で^{2,3)}、ParkらがIPF以外の間質性肺炎急性増悪について報告している⁶⁾。Idiopathic-NSIP (I-NSIP) 6例、CVD-IP 4例 (RA3例, SSc1例)の急性増悪について、I-NSIPでは6例中4例が生存しており、中央値24ヶ月生存を確認されており、一方CVD-IP

はRA-UIP 3例も全例死亡し、またSSc 1例も外科的肺生検施行翌日に急性増悪を発症し死亡している。少数での評価ではあるが、I-NSIPは今まで報告されているIPF急性増悪よりも予後良好であり、またCVD-IP (特にRA-UIP)は予後不良である可能性を述べており、本研究とはやや異なる結果であった。本研究では、急性増悪発症時のPaO₂/FiO₂ ratioに3群間に差があることから、発症前のPaO₂/FiO₂ ratioや呼吸機能など、急性増悪発症前の重症度の点に差があった可能性は否定できない。またParkらの報告では、急性増悪前の治療歴(HOTを含む)や呼吸機能検査についての全体としての評価はなされているが2群間での比較はなされておらず、急性増悪前の重症度の差については不明である。

今回、急性増悪の診断基準を、2007年に発表されたPerspectiveに基づいて行っているが²⁾、Table 1で示した④のような気管内吸引・気管支肺胞洗浄(BAL)ができないケースもあり、本検討でもBALが施行していたのは39例中4例(10.3%)であった。臨床的にどの程度ならBALが可能であるのか、あるいはやめるべきなのかという明確な基準もなく今後検討を要する問題と考える。

最後に、本研究は少数での検討であり、多施設間の大規模かつ前向きな検討が今後必要であると考える。

結 論

CVD-IP 急性増悪は、IPF に比し有意に予後良好である一方、IPF を除く IIPs の予後とは有意差を認めなかった。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Harold R Collard, Bethany B. Moore, Kevin R Flaherty, *et al.* Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-643.
- 3) D. S. Kim, J. H. Park, J. S. Lee, A. G. Nicholson and T. Colby. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-150.
- 4) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
- 5) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 6) I-Nae Park, Dong Soon Kim, Tae Sun Shim, *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-220.

特発性肺線維症急性増悪に対する ステロイド療法後の血清マーカーの推移と予後に関する研究

研究協力者 石井芳樹 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 教授

研究要旨

【目的】特発性肺線維症（IPF）の急性増悪治療において、血清マーカーである KL-6, SP-D, SP-A を測定し、治療効果判定や予後の指標となりうるか否か検討した。

【方法】対象は 2001 年から 2008 年に IPF と診断され急性増悪を来し、ステロイド治療が行われた症例で血清 KL-6, SP-D および SP-A が経時的に測定されている患者。

【結果】KL-6 の上昇は、急性増悪治療開始後 8 週間において生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった。一方、SP-D と SP-A は、生存群では治療開始後 2-4 週間で低下を認めたが、死亡群では改善を認めなかった。

【結論】血清 SP-D 値や SP-A 値はステロイド薬などの治療による予後を反映し、治療により 2 週間程度で速やかに低下する症例では、急性増悪治療の予後がよい可能性が示唆された。

共同研究者

武政 聡浩, 鎌田 綾, 藤本 栄

林 ゆめ子

獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科

A. 研究目的

特発性肺線維症（IPF）の検出や診断の血清マーカーには Klebs von den Lungen (KL-6) やサーファクタント蛋白 surfactant protein (SP) である SP-D, SP-A が知られている。そして、これらは生命予後の指標となると報告されてきた。これら血清マーカーを治療効果の指標とした場合、治療経過中に KL-6, SP-D, SP-A 値の推移に乖離がみられることが経験される。その治療効果および予後に対する意義については結論が得られていない。そこで、IPF の急性増悪（AEx）例で副腎皮質ステロイド薬などにより加療された症例を対象に、血清マーカーの推移を解析し予後との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は IPF と診断され、2001 年から 2008 年に

かけて AEx を呈しステロイド治療を施行した症例で血清マーカーである KL-6, SP-D, SP-A を経時的に測定している患者とした。IPF の診断は、呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 に基づいた。また、急性増悪の診断は、厚生省特定疾患調査研究班によって作成された基準を参照した。急性増悪時の治療方法は、呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 を参照した。

各統計数値の有意差の検定には① Fisher's exact probability test, ② Paired t-test, ③ F-test, ④ Unpaired t-test を適宜使用した。

C. 研究結果

生存群 18 例（男性 16 例, 女性 2 例, 73.4 ± 9.4 歳）、死亡群 13 例（男性 10 例, 女性 3 例, 平均 72.1 ± 10.4 歳）で、両群間の性別, 年齢, 喫煙歴, 急性増悪前のプレドニン使用者数, 在宅酸素療法施行の患者数には有意差を認めなかった。

KL-6 の上昇は、急性増悪治療開始後 8 週間まで生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった。

SP-D は、生存群では急性増悪治療開始後 2-4 週間で低下を認めた。死亡群では治療開始後 1 週間まで上昇する傾向があり、その後も有意な改善を認めなかった。

SP-A は、生存群では急性増悪治療開始後 2 週間から速やかに改善を示したが、死亡群では有意な改善を認めず上昇が遷延化した。

D. 考 察

IPF における血清マーカー (KL-6, SP-D および SP-A) は、予後予測因子として有用性が認められている。今回、我々は、AEx を呈した IPF 患者に対してステロイド治療を行い、その効果判定や予後における血清マーカー測定の有用性を検討した。

AEx を呈した IPF 患者にステロイド治療を行った場合、生存群では SP-D や SP-A が治療開始後 2-4 週間で低下したが、死亡群では改善を認めなかった。SP-D と SP-A を比較すると、SP-A の方がより速やかに改善してくる傾向を認めた。KL-6 については、死亡群と生存群で差を認めなかった。

KL-6 の分子量は 200 kDa 以上で、SP-D は 43 kDa, SP-A は 28 ~ 36 kDa とされる。分子量の

小さい方が肺胞腔から循環血液内に移動しやすいと考えられ、SP-D や SP-A が病態に応じた速やかな変動を示した可能性がある。

CT 所見による検討では、SP-D と SP-A はスリガラス陰影を呈する胞隔炎の程度と相関があり、線維化を示す蜂巢肺の広がりとは相関しないとしている。今回の SP-D と SP-A の改善と予後との相関は、治療による胞隔炎の改善が反映された可能性も考えられた。

E. 結 論

血清 SP-D 値や SP-A 値は、急性増悪に対する副腎皮質ステロイド治療に対する予後を反映するマーカーとなる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表 な し
2. 学会発表 な し

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む.)

1. 特許取得 な し
2. 実用新案登録 な し
3. その他 な し

特発性肺線維症急性増悪に対する ステロイド療法後の血清マーカーの推移と予後

武政 聡浩 林 ゆめ子 石井 芳樹*

【目的】 特発性肺線維症（IPF）の急性増悪治療において、血清マーカーである KL-6, SP-D, SP-A を測定し、治療効果判定や予後の指標となりうるか否か検討した。

【方法】 対象は 2001 年から 2008 年に IPF と診断され急性増悪を来し、ステロイド治療が行われた症例で血清 KL-6, SP-D および SP-A が経時的に測定されている患者。

【結果】 KL-6 の上昇は、急性増悪治療開始後 8 週間において生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった。一方、SP-D と SP-A は、生存群では治療開始後 2-4 週間で低下を認めたが、死亡群では改善を認めなかった。

【結論】 血清 SP-D 値や SP-A 値はステロイド薬などの治療による予後を反映し、治療により 2 週間程度で速やかに低下する症例では、急性増悪治療の予後がよい可能性が示唆された。

Serum KL-6 and surfactant proteins A and D as prognostic markers in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after treatment with glucocorticoid

Akihiro Takemasa, Yumeko Hayashi, Yoshiki Ishii

Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University School of Medicine

OBJECTIVE: The present study was conducted to determine if serum Klebs von den Lungen (KL)-6, surfactant protein D (SP-D) and surfactant protein A (SP-A) levels are associated with clinical outcome of patients with acute exacerbation (AEx) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) after treatment with steroids.

METHODS: Serum KL-6, SP-D, and SP-A levels as prognostic biomarkers were measured over time in 31 patients with AEx of IPF (18 were survivors and 13 were non-survivors). Changes of biomarkers were compared between the survival group and the non-survival group before treatment and up to 8 or 12 weeks after treatment.

RESULTS: There was no significant difference in serum KL-6 levels between the two groups during the whole period. Serum SP-D and SP-A improved from 2 to 4 weeks after treatment in the survival group. In contrast, these biomarkers did not improve in the non-survival group during the whole period.

CONCLUSIONS: These findings suggested that prognosis may be better if serum SP-D and SP-A levels improved from 2 to 4 weeks after treatment. Serum SP-D and SP-A levels appeared to correlate with the prognosis in AEx of IPF after treatment with steroids.

目 的

特発性肺線維症 (IPF) の検出や診断の血清マーカーには Klebs von den Lungen (KL-6) やサーファクタント蛋白 surfactant protein (SP) である SP-D, SP-A が知られている。そして、これらは生命予後の指標となると報告されてきた^{1,3)}。これら血清マーカーを治療効果の指標とした場合、治療経過中に KL-6, SP-D, SP-A 値の推移に乖離がみられることが経験される。その治療効果および予後に対する意義については結論が得られていない。そこで、IPF の急性増悪 (AEx) 例で副腎皮質ステロイド薬などにより加療された症例を対象に、血清マーカーの推移を解析し予後との関連を検討した。

対 象

対象は IPF と診断され、2001 年から 2008 年にかけて AEx を呈しステロイド治療を施行した症例で血清マーカーである KL-6, SP-D, SP-A を経時的に測定している患者とした。IPF の診断は、呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 に基づいた⁴⁾。また、急性増悪の診断は、厚生省特定疾患調査研究班によって作成された基準を参照した⁵⁾。急性増悪時の治療方法は、呼吸器学会による IIPs 診断と治療の手引き 2004 を参照した⁴⁾。

各統計数値の有意差の検定には① Fisher's exact probability test, ② Paired t-test, ③ F-test, ④ Unpaired t-test を適宜使用した。

結 果

生存群 18 例 (男性 16 例, 女性 2 例, 73.4 ± 9.4 歳), 死亡群 13 例 (男性 10 例, 女性 3 例, 平均 72.1 ± 10.4 歳) で、両群間の性別, 年齢, 喫煙歴, 急性増悪前のプレドニン使用者数, 在宅酸素療法施行の患者数には有意差を認めなかった。

KL-6 の上昇は、急性増悪治療開始後 8 週間まで生存群と死亡群の両群間に有意差を認めなかった (Figure 1)。

SP-D は、生存群では急性増悪治療開始後 2-4 週間で低下を認めた。死亡群では治療開始後 1 週間まで上昇する傾向があり、その後も有意な改善を認めなかった (Figure 2)。

SP-A は、生存群では急性増悪治療開始後 2 週間から速やかに改善を示したが、死亡群では有意な改善を認めず上昇が遷延化した (Figure 3)。

考 察

IPF における血清マーカー (KL-6, SP-D および SP-A) は、予後予測因子として有用性が認められている^{1,3)}。今回、我々は、AEx を呈した IPF 患者に対してステロイド治療を行い、その効果判定や予後における血清マーカー測定の有用性を検討した。

AEx を呈した IPF 患者にステロイド治療を行った場合、生存群では SP-D や SP-A が治療開始後 2-4 週間で低下したが、死亡群では改善を認めなかった。SP-D と SP-A を比較すると、SP-A の方がより速やかに改善してくる傾向を認めた。KL-6 については、死亡群と生存群で差を認めなかった。

KL-6 の分子量は 200 kDa 以上で、SP-D は 43 kDa, SP-A は 28 ~ 36 kDa とされる。分子量の小さい方が肺腔から循環血液内に移動しやすいと考えられ、SP-D や SP-A が病態に応じた速やかな変動を示した可能性がある。

CT 所見による検討では³⁾、SP-D と SP-A はスリガラス陰影を呈する胞隔炎の程度と相関があり、線維化を示す蜂巢肺の広がりとは相関しないとしている³⁾。今回の SP-D と SP-A の改善と予後との相関は、治療による胞隔炎の改善が反映された可能性も考えられた。

結 論

血清 SP-D 値や SP-A 値は、急性増悪に対する副腎皮質ステロイド治療に対する予後を反映するマーカーとなる可能性が示唆された。

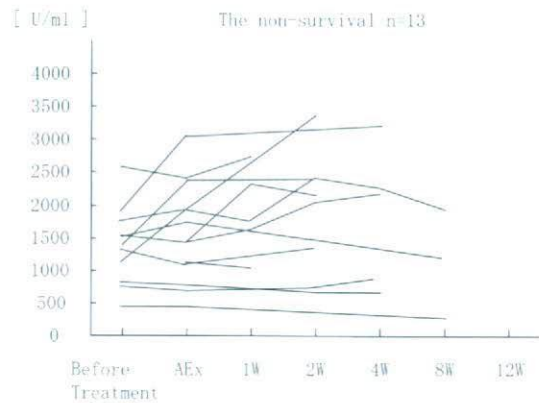
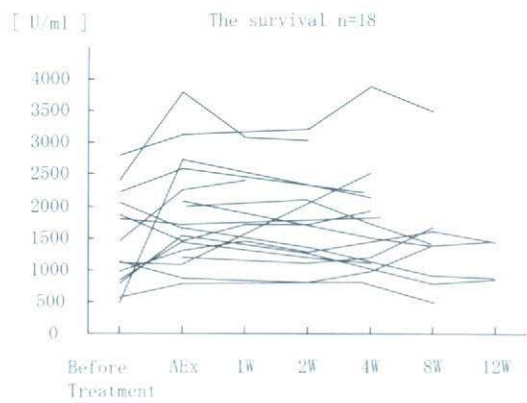


Figure 1 Time course of KL-6 in the survival (A), the non-survival (B), and consolidated data (C).

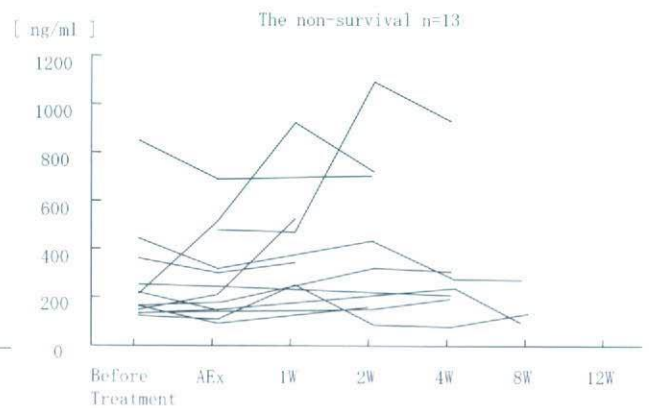
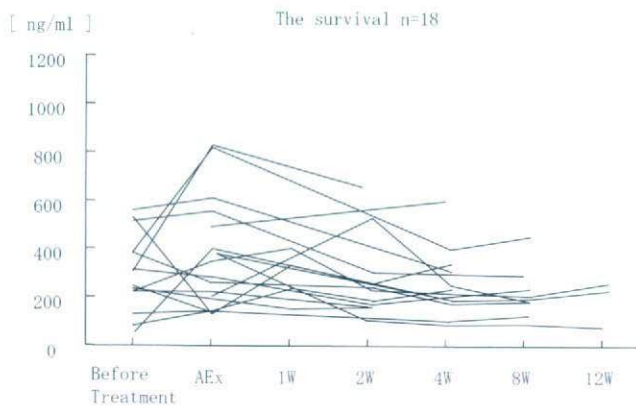
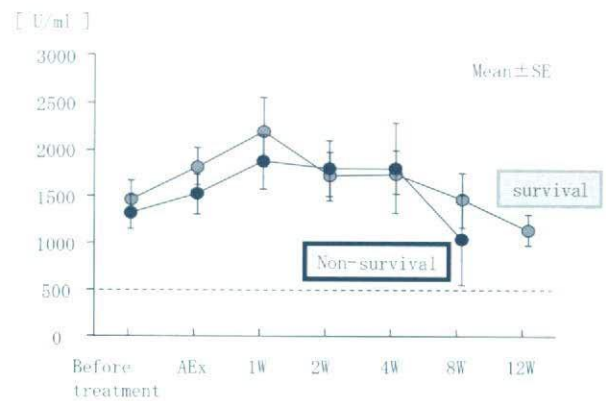
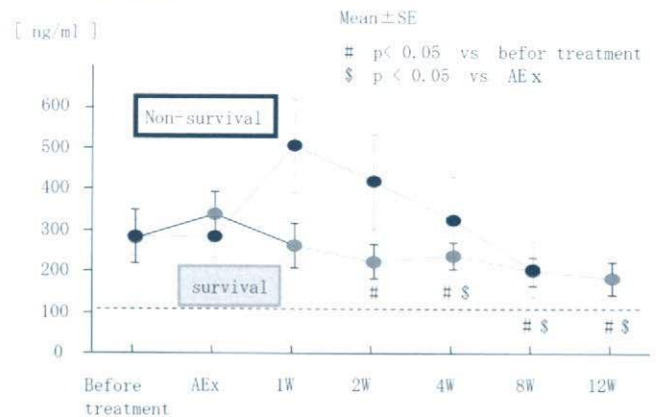


Figure 2 Time course of SP-D in the survival (A), the non-survival (B), and consolidated data (C).



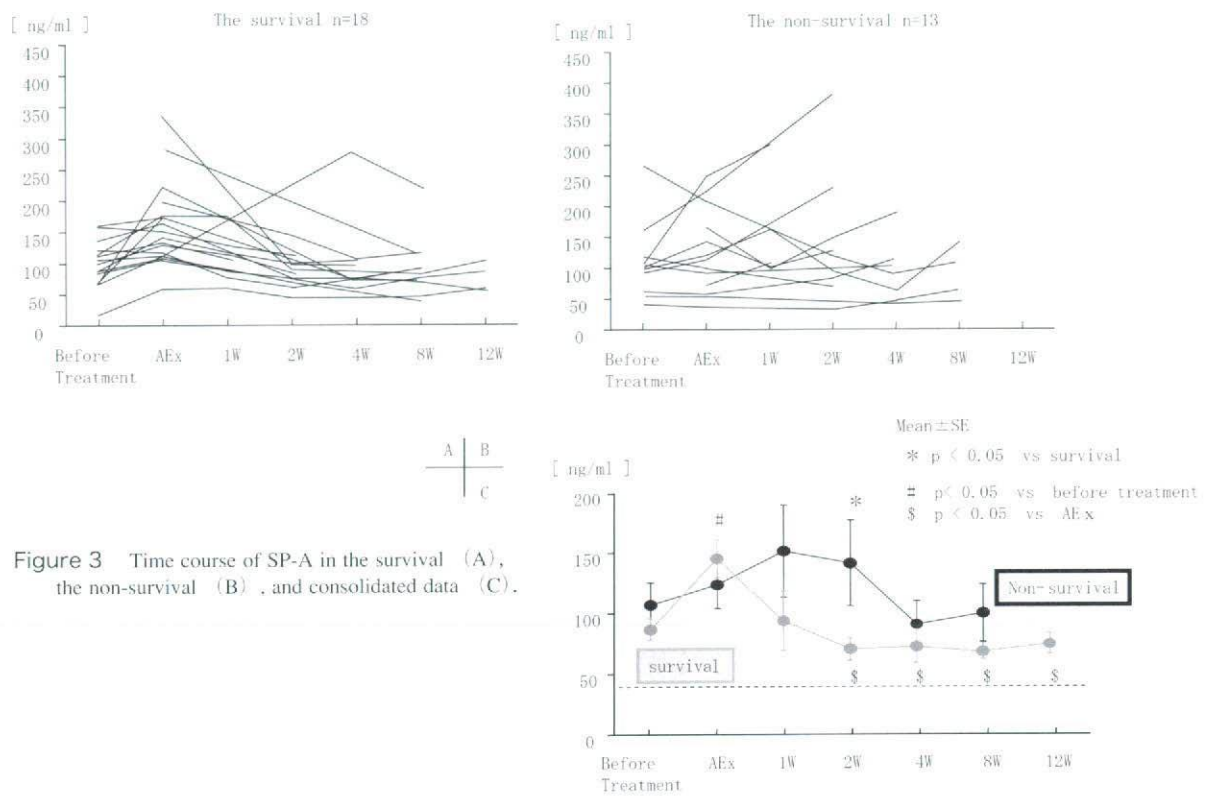


Figure 3 Time course of SP-A in the survival (A), the non-survival (B), and consolidated data (C).

参考文献

- 1) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. 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.
- 2) Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002; 19: 439-446.
- 3) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1680-1684.
- 4) 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.
- 5) 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.

肉眼的血性 BAL（気管支肺胞洗浄）液回収例の原因と予後の解析

研究協力者 富井啓介 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

研究要旨

【目的】 気管支肺胞洗浄にて回収液が肉眼的に血性となる原因疾患およびその臨床像を明らかにし適切な治療法を検討する。方法：2005年3月から2008年10月までに当科で気管支肺胞洗浄（BAL）を施行し血性液を回収した27例について検討を行った。

【結果】 男性19例，女性8例で平均年齢は63.2歳であった。原因疾患として，細菌性肺炎，薬剤性肺炎をはじめとした多彩な疾患が含まれていた。自己免疫疾患との関連が疑われたのは27例中4例に過ぎなかった。16例が軽快，11例が死亡し，治療として11例にステロイドパルスが，7例にステロイドパルスおよび免疫抑制剤の併用がなされた。9例にはいずれも投与されなかったにも関わらず全例軽快していた。

【考察】 DAHの原因疾患は多岐にわたり，治療として一般的とされるステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与は各々の症例に際し原因疾患を考えたうえで適応をよく検討する必要がある。

共同研究者

村瀬 公彦・櫻井 綾子・立川 良
原田 有香・竹嶋 好・林 三千雄
西村 尚志・石原 享介

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

A. 研究目的

びまん性肺胞出血（Diffuse Alveolar Hemorrhage: DAH）は，画像検査におけるびまん性肺陰影の存在とその病変部位に対する気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）にて血性液を回収することにより診断される¹⁾。しかしあくまでも臨床的に規定される病態であってその原因疾患，病理像はさまざまであることが推測されるが，これまでのところ詳細な臨床的解析の報告はあまりない。今回我々は BAL にて回収液が肉眼的に血性となった当院での症例において，原因疾患およびその臨床像を明らかにし治療法の妥当性につき臨床的検討を行った。

B. 研究方法

2005年3月より2008年10月までの期間に当科で BAL を行った245例のうち血性液を回収した27症例を対象とした。BAL は気管支鏡下に生理食塩水30mlにて病変部位を5回洗浄する方法を用いた。病歴より① BAL 液が洗浄回数を重ねるごとに血性が濃くなったこと②胸部 CT 写真で2葉以上にまたがるびまん性の肺陰影が存在し局所からの出血が否定できること，の条件を満たす症例を対象とした。各症例について年齢・性別・原因疾患・治療・予後などの因子を検討した。

C. 研究結果

対象となった27症例の平均年齢は63.2歳，性別は男性18例，女性は9例であった。全例が入院中の症例であった。原因疾患は感染症11例（41%），薬剤性肺障害4例（15%），膠原病もしくは自己免疫疾患4例（15%），間質性肺炎2例（7%），心原性肺水腫2例（7%），特発性器質化肺炎（Cryptogenic organizing pneumonia: COP）1

例(4%), antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)陰性の血管炎症候群1例(4%), 原因不明2例(7%)であり多彩な疾患群が含まれていた。感染症11例の内訳は細菌性肺炎7例, 真菌性肺炎2例, 異型肺炎1例, ニューモシスチス肺炎1例であり, 膠原病もしくは自己免疫疾患4例の内訳は Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連血管炎2例, Systemic lupus erythematoses (SLE) 1例, Goodpasture 症候群1例であった。先行する呼吸器症状としては, 27例中15例に呼吸困難, 7例に血痰, 3例に咳, 3例に胸痛を認めたが5例に関しては呼吸器症状を全く伴わず胸部異常陰影にて偶然に病変を指摘されていた。

治療については, DAH に対し11例にステロイドパルス投与が, さらに7例にステロイドパルスおよび免疫抑制剤の併用がなされ, 残りの9例には両者とも投与されていなかった。予後については軽快が16例・死亡が11例でありステロイドパルス・免疫抑制剤投与の両者とも施行しなかった9例は全例軽快していた。

各症例の胸部CT写真の病変所見においては, スリガラス陰影を主体とするもの, consolidationを主体とするもの, 間質性陰影を主体とするもの, これらいずれもが合わさったものなど陰影の所見も多彩であった。前述のようにBAL施行時の呼吸状態が悪い症例が多く, 病理組織検体を採取することができたのは剖検例の3例のみであり, その病変所見はいずれも diffuse alveolar damage (DAD) パターンであった。

D. 考察

DAHは肺胞腔内に血液が充満することによっておこる病態であるが, 発症すると呼吸状態の急速な悪化を来し重篤な状態に陥ることが多い。実際には, 画像検査でのびまん性肺陰影の出現と気管支鏡検査にて病変に向けてBALを施行し洗浄回数を重ねる度に徐々に濃くなる血性洗浄液を得ることにて確定診断を得る^{2,3)}。

DAHはSLEやANCA関連血管炎症候群などの自己免疫疾患を背景とする毛細血管炎の一症状として出現するという文献が多く一般的にその

ように認識されているが^{4,5)}, 今回の我々の検討では自己免疫疾患との関連が疑われたDAH症例は27例中4例に過ぎず, その他は多彩な疾患であった。角川らは, DAH10症例の検討において原因疾患は様々であると我々と同様の報告をしており⁶⁾, 石田らやSpeckらはこうしたことを踏まえ同様の症例群をびまん性肺胞出血症候群(diffuse alveolar hemorrhage syndrome)という概念で報告している^{1,7)}。

DAHの先行症状においては, 今回の検討では27例中22例で発症時より呼吸困難・血痰などの呼吸器症状を有していたが, 残りの5例に関しては呼吸器症状を有していなかった。DAHの約3分の1の症例で血痰・咯血を認めず, 胸部画像検査にて初めて異常を指摘されるという症例は珍しくない²⁾。よって, DAHを合併症として持つことが報告されている疾患を持つ患者においては呼吸器症状が無くとも常に肺病変の検索を怠らないようにすることが重要であると考えられる。

DAHに対する治療については前述したようにDAHが自己免疫疾患の一症状として出現すると認識されているからか, ステロイドパルス・免疫抑制剤の投与が行われていることが多い。しかし, 今回の検討では27例中9例に対して上記の両者とも施行されていなかったがこの9例に関しては全例が軽快していたためDAHに対し必ずしもステロイドパルス・免疫抑制剤が必要ではないと考える。

DAH症例において画像所見特にhigh resolution computed tomography (HRCT)の所見はその原因疾患を探るうえで重要である。今回の検討では大葉性肺炎を疑うようなconsolidationを主体とする症例や全ての要素が入り混じった症例も存在しており画像所見だけでDAHに至っているかどうかを判断することは極めて困難であることが示唆された。

DAHの病理所見については, ①肺胞隔壁およびそこを走行する毛細血管炎への好中球の浸潤を主体としそこからの肺胞腔内への出血を示す'pulmonary capillaritis pattern' ②肺胞隔壁が全く破壊されず肺胞内への出血のみ認められる

'Bland pulmonary hemorrhage pattern'そして③肺胞隔壁の浮腫・硝子膜の形成に肺胞腔内への出血を伴う'DAD pattern'の3つに分類される^{12,8,9)}。GreenらはDAHは如何なる機序に因ろうとも肺胞構造が破壊され肺胞腔内に出血が起これば認められるものであると主張している。さらに彼らは、DAH症例の肺生検の病理学的所見としてpulmonary capillaritisの頻度が最も高くこれらが自己免疫疾患と関連が深いため、DAHが自己免疫疾患の1症状であるという固定概念が生まれ、誤った診断や治療に至ってしまうと警告している¹⁰⁾。

E. 結 論

DAH症例の原因疾患は多岐にわたり、画像所見・経過も症例によって大きく異なっていた。DAHは一般的に自己免疫疾患の一症状として認識されているが、びまん性に肺胞腔内が血液で充満されれば起こる病態であり治療において必ずしもステロイドパルス・免疫抑制剤が必要ではない症例も多いことが判明した。詳しい病歴を聴取し諸検査の結果を統合し臨床的にDAHの原因を追求したうえで治療法を決定することが必要である。

参考文献

- 1) Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-17.
- 2) Fontenot AP, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: King TE Jr, Schwarz MI ed. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. Canada: Hamilton, 2003; 632-56.
- 3) Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25: 583-92.
- 4) Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*

1997; 76: 192-202.

- 5) Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
- 6) 角川 智, 迎 寛, 川畑 優, 他. びまん性肺胞出血10例の検討. *気管支学*; 2003; 25: 85-89.
- 7) 石田 一, 積 玲, 井上 健, 他. びまん性肺胞出血症候群の臨床的検討 (予後を中心として). *日呼吸会誌* 2003; 41: 851-6.
- 8) Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1112-25.
- 9) Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, et al. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 309-19.
- 10) Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110: 1305-16.

G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
第48回日本呼吸器学会学術講演会 2008/6/15-17, 神戸
肉眼的血性BAL(気管支肺胞洗浄)液回収例の原因と予後の解析.

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

肉眼的血性 BAL（気管支肺胞洗浄）液回収例の原因と予後の解析

村瀬 公彦 富井 啓介* 櫻井 綾子 立川 良
原田 有香 竹嶋 好 林 三千雄 西村 尚志
石原 享介

【目的】 気管支肺胞洗浄にて回収液が肉眼的に血性となる原因疾患およびその臨床像を明らかにし適切な治療法を検討する。

【方法】 2005年3月から2008年10月までに当科で気管支肺胞洗浄（BAL）を施行し血性液を回収した27例について検討を行った。

【結果】 男性19例、女性8例で平均年齢は63.2歳であった。原因疾患として、細菌性肺炎、薬剤性肺炎をはじめとした多彩な疾患が含まれていた。自己免疫疾患との関連が疑われたのは27例中4例に過ぎなかった。16例が軽快、11例が死亡し、治療として11例にステロイドパルスが、7例にステロイドパルスおよび免疫抑制剤の併用がなされた。9例にはいずれも投与されなかったにも関わらず全例軽快していた。

【考察】 DAHの原因疾患は多岐にわたり、治療として一般的とされるステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与は各々の症例に際し原因疾患を考えたいうえで適応をよく検討する必要がある。

Causes and prognosis of cases with bloody bronchoalveolar lavage (BAL) fluids

Kimihiko Murase, Keisuke Tomii, Ayako Sakurai, Ryo Tachikawa,
Yuka Harada, Yoshimi Takeshima, Michio Hayashi, Takashi Nishimura
Kyosuke Ishihara

Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

Objectives: In order to clarify clinical features and appropriate treatments of patients which present bloody bronchoalveolar lavage (BAL) fluids, we reviewed the cases with bloody BAL fluids which we encountered in our hospital.

Methods: The clinical features of 27 cases with bloody BAL fluids between March 2005 and October 2008 in our hospital were analyzed.

Results: Nineteen were male, eight were female and the average age was 63.2 years. Primary diseases were various kinds of disease such as bacterial pneumonia and drug induced lung injury. Only 4 cases had the background of autoimmune diseases. Sixteen cases improved and eleven cases died. Eleven cases were treated with pulse therapy of methylprednisolone, seven cases were treated with pulse therapy of methylprednisolone and immunosuppressant agents. All 9 cases that were not treated with either of them improved.

Conclusion: A large variety of disease causes bloody BAL fluid. Although pulse therapy using methylprednisolone and immunosuppressant agents is common treatment for diffuse alveolar hemorrhage (DAH), the indications should be determined according to the primary diseases.