

背景

本邦のサルコイドーシス(以下サ症)患者のうち約10%の患者がステロイド剤(以下ス剤)の全身投与の適応となるが¹⁾、一般にス剤の減量に伴い再発する症例も多くその予後は必ずしも良好ではない²⁾。こうしたス剤適応例のうち、治療を行っても十分な効果が得られず機能障害が残存する症例があり、こうした症例は治療抵抗性サ症として特に注目する必要がある。今回全国の主要なサ症治療施設に対して治療抵抗性サ症についてのアンケート調査を行いその実態を調査した。

方法

サルコイドーシス学会評議員の施設を中心に全国22施設(呼吸器科17, 眼科2, 循環器科2, 皮膚科1)から回答を得た。アンケートは一般的な質問によるアンケートと症例のケースカードからなっており、対象症例のある場合は最大5症例のケースカードを記入してもらった。質問は現在経過観察中のサ症患者数と治療抵抗性サ症の数、代替治療の有無などであった。治療抵抗性サ症のうち身体障害者基準を満たす症例と満たさない症例を区別して記入してもらった。またケースカードは年齢、性別に加え治療抵抗性となった経緯や治療対象臓器、代替治療についての情報を記入してもらった。

結果

1. 治療抵抗性サ症の頻度

経過観察中の患者数2044例に対して治療後何らかの機能障害が残存した症例は183例で9%であった。こうした症例が治療抵抗性サ症に相当すると考えられる。9%のうち2.5%程度が身体障害者基準に相当する機能障害であった。また呼吸器科、眼科、皮膚科などがこうした治療抵抗性サ症の頻度が0-

17%であったのに対し、循環器科ではその頻度が69%であり、そのほとんどがペースメーカーやICDの植え込み症例であった。

2. ステロイド剤以外の治療の頻度(21施設, 2044名の集計)

1) メントリキサート	6施設, 126名
2) ミノサイクリン等抗菌剤	3施設, 74名
3) エンドキサン	2施設, 2名
4) シクロスポリン	1施設, 3名
5) その他	2施設, 5名(リザベン, アザチオプリン)

3. 治療抵抗性サ症の症例の概要

- 1) 症例数 72例 (男性 33名, 女性 38名, 不明 1名)
- 2) 平均年齢 55 ± 16歳
- 3) 症例提供施設 17施設(呼吸器科12, 眼科2, 循環器科2, 皮膚科1)
- 4) 治療抵抗性に至った経緯
 - A. 臓器病変の活動性が高くス剤を使用した効果がなく自覚所見が持続・進行する例 13例
 - B. ス剤で一旦改善するが減量とともに再増悪(他臓器の増悪含め)しス剤が減量できない例 16例
 - C. ス剤や補助的な治療である程度目的臓器症状は改善したが日常生活に大きな障害を残した症例(高度視力低下, ペースメーカー植え込み例など) 40例
 - D. すでに進行してしまっておりス剤を投与しても全く反応しなかった例(肺の線維化症例など) 2例
- 5) 治療対象となった臓器障害の内訳(図1)
- 6) 一般患者と治療抵抗性サ症患者の比較(表1)

考案

治療抵抗性サ症患者はス剤治療を全身的におこなってもなお何らかの機能障害を残してしまう症例と考えられる。今回アンケートに協力していただいた施設は日本でサ症患者を多数診療している主要施設であり重症・難治性のサ症患者が集積していると考えられる。したがってこうした症例の概要を網羅できたと考える。今回の実態調査ではこれらの症例

¹⁾ 国立病院機構西別府病院内科

²⁾ JR東京総合病院呼吸器内科

³⁾ 浜松医科大学医学部第2内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

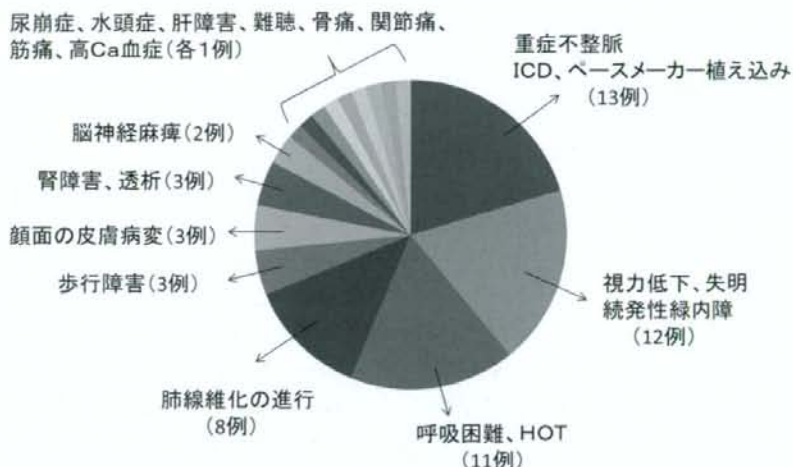


図1

表1

	一般患者群*	治療抵抗性症例	有意差
症例数	305	71	
男女比	1:1.7	1:1.3	N.S
平均年齢	47.8	56.2	P<0.01
	罹患臓器	治療対象臓器	
肺	84.4%	32.4%	
眼	63.3%	25.4%	
心臓	10.9%	18.3%	N.S
その他	37.2%	23.9%	

*一般患者群は平成17年度に行った全国集計調査のデータを使用した。

は一般に高齢であり男女差はなかった。治療抵抗性となった症例の経過について検討した結果、治療を行ってある程度改善したが、ADLを傷害する臓器障害が残存したケースが多かった。すなわち薬剤がある程度効果があったもののその後の維持療法や臓器障害の進行といった点で問題があった症例が多いことを示している。また罹患臓器では心臓病変で治療抵抗性症例の割合が相対的に高かった。特に重症不整脈に対してペースメーカーやICDの植え込み症例が多くこれらの症例はすべて身体障害者基準を満たす最重症症例であった。一般に外国症例では呼吸器系の治療抵抗性症例が多く進行例に対して肺移植

を検討される症例も少なくない³⁾。一方本邦では治療対象臓器の構成が異なっており、肺外臓器病変特に心臓病変や眼病変の比重がかなり大きかった。しかし本邦においても呼吸器系病変が全体的な症例数としては最も多く重要な臓器障害であることには変わりがなかった。特に問題となるのは画像的に線維化が進行する症例であり、こうした症例にどの時点で、どの程度の積極的な治療を行うべきかについては十分に再検討する必要があると考えられた。

治療抵抗性サ症の代替療法としては海外では免疫抑制剤やシクロスポリンなどが使用されることが多い⁴⁻⁶⁾。今回の実態調査では本邦における代替療法

としてはメソトリキサートによる治療が最も多かった(21施設中6施設)。またミノサイクリン等の抗菌剤が次に多かった(21施設中3施設)。しかし代替療法を行った施設は21施設中7施設にすぎず、専門的な施設においてもまだこれらの治療がス剤に代替する治療として普及しているとはいえない。今後さらなる実績の積み上げが必要であると考えられる。

結 語

治療抵抗性サルコイドーシス症例について全国調査を行った。これまで難治性サルコイドーシスや遷延性サルコイドーシスとして検討されてきた症例を治療抵抗性サルコイドーシスとして一括して取り扱いそれらの症例への対応を考えていく基礎的なデータを得た。

謝 辞

ご協力いただきました下記施設と個人に深謝いたします。

NHO松本病院、横浜市立大学眼科、岩手医大3内、浜松医大2内、京都中央診療所、東京医科歯科大呼吸器内科、立花暉夫先生、幸野メディカルクリニック、九州大呼吸器内科、熊本市市民病院呼吸器内科、関西医大皮膚科、大道内科・呼吸器科クリニック、大分大3内、大分大2内、大分大1内、福井医大呼吸器内科、慈恵医大呼吸器内科、NHO東京病院、熊本大呼吸器内科、札幌医大3内、東北大呼吸器内

科、帝京大溝口病院4内、愛知医大呼吸器アレルギー内科(順不同)

文 献

- 1) Sugisaki K, Yamaguchi T, Nagai S, et al. Clinical characteristics of 195 Japanese sarcoidosis patients treated with oral corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:222-226.
- 2) Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:19-20.
- 3) Milman N, Burton C, Andersen CB, et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis: outcome in a series of seven consecutive patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:222-228.
- 4) Baughman RP, Low EE. Alternative to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:853-864.
- 5) Muller-Quernheim J, Kienast K, Pfeifer S, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathiopurine/ prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14: 1117-1122.
- 6) Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with Cyclosporin A. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1371-1376.

サルコイドーシスの新診断基準による 臨床調査個人票（案）の作成

山口 哲生^{1*} 杉崎 勝教^{2*} 千田 金吾^{3**} 石原 麻美⁴ 森本紳一郎⁵
岡本 祐之⁶ 折津 愈⁷ 四十坊典晴⁸ 立花 暉夫⁹

新しく策定されたサルコイドーシスの診断基準では、基本的に2つ以上の臓器の病変が診断に必要とされている。また従来どおり組織診断群に臨床診断群を加えた。臓器別診断の手引きは呼吸器系、眼、心臓、皮膚、神経・筋およびその他の臓器について作成されている。今回、この新しい診断基準で難病の臨床調査個人票を作成したので提案する。

A new clinical data sheet form for the new diagnosis criteria of sarcoidosis — A proposal —

Tetsuo Yamaguchi¹, Katsunori Sugisaki², Kingo Chida³, Mami Ishihara⁴, Shin-ichiro Morimoto⁵,
Hiroyuki Okamoto⁶, Masaru Oritsu⁷, Noriharu Shijubo⁸, and Teruo Tachibana⁹

¹Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

²Department of Internal Medicine, National Nishibeppu Hospital

³Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

⁴Department of Ophthalmology, Yokohama City Univ. School of Medicine

⁵Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

⁶Department of Dermatology, Kansai Medical University

⁷Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

⁸Department of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

⁹Department of Internal Medicine, Aizenbashi Hospital

New diagnosis criteria of sarcoidosis in Japan fundamentally requires more than one organ involvement for the diagnosis of sarcoidosis. The new criteria contain the clinical and histological diagnosis groups as well as the prior diagnosis criteria. Clinical presentation of organs is divided into respiratory system, eye, heart, skin, neuro-muscular system and other organs. Here we propose a new clinical data sheet form for the new diagnosis criteria of sarcoidosis in Japan.

¹ JR 東京総合病院呼吸器内科

² 国立病院機構西別府病院内科

³ 浜松医科大学第2内科

⁴ 横浜市立大学医学部眼科

⁵ 藤田保健衛生大学医学部循環器内科

⁶ 関西医科大学皮膚科

⁷ 日赤医療センター呼吸器内科

⁸ JR 札幌鉄道病院呼吸器内科

⁹ 愛染橋病院内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

7 サルコイドーシス 臨床調査個人票 (案) (1.新規)

フリガナ			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日 生	(満 歳)
氏 名	郵便番号		電 話 ()		出 生 都 道 府 県		発病時在住都道府県	
住 所	1.昭和 2.平成 年 月 (満 歳)		初診年月日		1.昭和 2.平成 年 月 日		保険種別	
発病年月	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老							
身体障害者 手 帳	1.あり (等級 級) 2.なし		介 護 認 定		1.要介護 (要介護度) 2.要支援 3.なし			
生活状況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他 ()) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)							
受診状況 (最近6か月)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 (/月) 4.往診あり 5.入院なし 6.その他 ()							
発症と経過 (具体的に記述)								
最近6か月の経過 1.治癒 2.軽快 3.不変 4.徐々に悪化 5.急速に悪化 6.その他 ()								
血縁者の発病 1.あり (患者との関係) 2.なし 3.不明								
喫 煙 歴 1. 喫煙者 (本/日) 2. 既喫煙者 3. 非喫煙者								
発 見 動 機 1.健康診断 2.自覚症状 3.他疾患受診中 4.その他 () 5.不明								
自 覚 症 状 1.全身倦怠感 2.息切れ 3.痛み (部位 ;) 4.咳 5.発熱 6.眼症状 7.その他 ()								
生 検	いずれかの臓器にサルコイド肉芽腫がある。 1.はい 2.いいえ 3.未検 1. はい の場合 ; 肉芽腫が認められた組織 (肺・リンパ節・皮膚・心臓・骨・その他 ()) 第1臓器生検年月 ; (昭和・平成・西暦 年 月) 第2臓器生検年月 ; (昭和・平成・西暦 年 月)							
全身反応を示す検査所見	1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) 1.あり (年 月) 2.なし 3.未検 2) 血清ACE活性高値 1.あり (年 月) (ACE活性 ; [正常値<]) 2.なし 3.未検 3) ツベルクリン反応陰性 1.あり (年 月) 2.なし 3.未検 4) Gallium-67 citrate シンチグラムにおける著明な集積所見 集積部位 () 1.あり (年 月) 2.なし 3.未検 5) 気管支肺胞洗浄液検査でリンパ球増加またはCD4/CD8比増加 1.あり (年 月) 2.なし 3.未検 (参考 ; リンパ球比率は、非喫煙者30%以上、喫煙者10%以上、CD4/CD8比 3.5 以上を増加の基準とする。) 6) 血清あるいは尿中カルシウム高値 1.あり (年 月) 2.なし 3.未検 血清カルシウム値 (), アルブミン値 () (注 ; 上記6項目中2項目以上を認める場合に、全身反応を示す検査所見陽性とする)							
呼吸器病変	1) 両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) がある 1. はい (年 月) 2. いいえ 3. 未検 2) 胸部単純X線写真で肺野にサルコイドーシスに特徴的な所見がある 1. はい (年 月) 2. いいえ 3. 未検 3) 胸部CT像で肺野にサルコイドーシスに特徴的な所見がある 1. はい (年 月) 2. いいえ 3. 未検 4) 気管支鏡でサルコイドーシスに特徴的な所見がある 1. はい (年 月) 2. いいえ 3. 未検 診断にあたっては、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006」を参照する (別紙参照) (注 ; 1) ~4) のいずれかの所見がみられ、かつ他疾患が除外される場合に呼吸器病変を強く示唆する臨床所見陽性とする。)							
眼病変	1) 肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節) 1.あり 2.なし 3.不明 2) 隅角結節または TENT 状周辺虹彩前癒着 1.あり 2.なし 3.不明 3) 塊状硝子体混濁 (雪玉状、数珠状) 1.あり 2.なし 3.不明 4) 網膜血管周囲炎 (主に静脈) および血管周囲結 1.あり 2.なし 3.不明 5) 多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣 1.あり 2.なし 3.不明 6) 視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫 1.あり 2.なし 3.不明 (年 月) (注 ; 上記6項目中2項目の所見がみられ、かつ他疾患が除外される場合に眼病変を強く示唆する臨床所見陽性とする。)							
皮膚病変	1) サルコイドーシスと考えられる皮膚所見がある 1. はい (年 月) (①結節型 ②局面型 ③びまん浸潤型 ④皮下型 ⑤その他の皮膚サルコイド ⑥瘰癧浸潤 ⑦結節性紅斑 ⑧不明型) 2. いいえ 2) 組織生検の有無 1. 組織生検あり (サルコイド肉芽腫 あり・なし) 2. 組織生検なし 注) 皮膚の組織検査でサルコイド肉芽腫が証明され、かつ他疾患が除外された場合のみ本症を強く示唆する臨床所見陽性とする。 (年 月) は、当文書記載時に6ヶ月以上経過している場合にはかならず記載のこと							

心臓病変	(1)主徴候 (a)高度房室ブロック (b)心室中隔基部の菲薄化 (c) Gallium-67 citrate シンチグラムでの心臓への異常集積 (d)左室収縮不全(左室駆出率50%未満)	1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検
	(2)副徴候 (a)心電図異常:心室不整脈(心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波のいずれかの所見 (b)心エコー図:局所的な左室壁運動異常あるいは形態異常(心室瘤、心室壁肥厚) (c)核医学検査:心筋血流シンチグラム(thallium-201 chloride あるいは technetium-99m methoxyisobutylisonitrile, technetium-99m tetrofosmin)での灌流異常 (d) Gadolinium 造影 MRIにおける心筋の遅延造影所見 (e)心内膜心筋生検:中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞浸潤	1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検 1.あり(年 月) 2.なし 3.未検
神経・筋病変	1.サルコイドーシスの神経病変を強く示唆する臨床所見 (ありの場合の内容:)	1.あり(年 月) 2.なし 3.不明
	2.サルコイドーシスの筋病変を強く示唆する臨床所見 (ありの場合の内容:) 診断にあたっては、「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006」を参照する。(別紙参照)	1.あり(年 月) 2.なし 3.不明
その他の臓器病変	以下の臓器、組織にサルコイドーシス病変を強く示唆する臨床所見がある場合に、○印をつけ、内容を記載する。 1.表在リンパ節(前斜角筋リンパ節、鎖骨上窩リンパ節、その他の表在リンパ節) 2.深部リンパ節(縦隔リンパ節、腹腔内リンパ節) 3.肝臓 4.脾臓 5.骨髄 6.腎臓 7.消化管 8.膵臓 9.胆道 10.甲状腺 11.耳下腺・顎下腺 12.涙腺 13.上気道 14.骨 15.関節 16.生殖器 内容記載() (年 月)	
鑑別診断	以下の疾患の除外 1.除外できる 2.除外できない 全身・呼吸器:1悪性リンパ腫 2.結核 3.肺がん 4.ベリリウム肺 5.じん肺 6.過敏性肺炎 7.ウェグナー肉芽腫症 8.アミロイドーシス 9.他のリンパ増殖性疾患 10.異物、癌などによるサルコイド局所反応 眼:11.結核 12.ヘルペス性ブドウ膜炎 13. HTLV-1 関連ブドウ膜炎 14. ポスナーシュロスマン症候群 15.ベーチェット病 16.眼内悪性リンパ腫 心臓:17.巨細胞性心筋炎 皮膚:18.環状肉芽腫 19. Annular elastolytic giant cell granuloma 20.リポイド顆粒死 21. Melkerson-Rosenthal 症候群 22. 顔面播種状粟粒性狼瘡 23. 酒さ 24.皮膚悪性リンパ腫 神経・筋:その他の神経・筋疾患	
主治医の診断	1. (① ② ③) 2. 3. いずれかに○をつけ、()内を記載する。 1. 組織診断群:①2つ以上の臓器()にサルコイド肉芽腫が認められる。 ②1つの臓器()にサルコイド肉芽腫が認められ、かつ、全身反応を示す検査項目の2項目以上が陽性。 ③1つの臓器()にサルコイド肉芽腫が認められ、他の臓器()にサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見が陽性) 2. 臨床診断群:サルコイド肉芽腫は証明されていないが、全身反応を示す検査項目の2項目以上が陽性で、かつ2臓器以上()においてサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見が陽性。) 3. 疑診群:サルコイドーシスが疑われるが、上記の診断基準を満たさない。	
治療薬の必要性・種類		
医療上の問題点		
医療機関名		
医療機関所在地		
医師の氏名		
電話番号 ()		
記載年月日:平成 年 月 日		
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載) 症状が悪化したことを医師が確認した年月日 平成 年 月 日		
特定疾患登録者証交付年月日 平成 年 月 日		

胸部画像・気管支鏡所見

1. 胸部X線所見
 - 1) 上肺野優位でびまん性の分布をとる肺野陰影、粒状影、斑状影が主体
 - 2) 気管支血管周囲間質の不規則陰影と肥厚
 - 3) 進行すると上肺野を中心に肺野の収縮を伴う線維化病変をきたす
2. CT/HRCT所見
 - 1) 肺野陰影は小粒状影、気管支血管周囲間質の肥厚像が多く見られ、局所的な収縮も伴う粒状影はリンパ路に沿って分布することを反映し、小葉中心部にも小葉辺縁部（胸膜、小葉間隔壁、気管支肺動脈に接して）にも見られる
 - 2) 結節影、塊状影、均等影も頻度は少ないが見られる。胸水はまれである。進行し線維化した病変が定型的な蜂窩肺を示すことは少なく、牽引性気管支拡張を伴う収縮した均等影となることが多い
3. 気管支鏡所見
 - 1) 網目状毛細血管怒張（network formation）
 - 2) 小結節
 - 3) 気管支狭窄

神経・筋所見

1. 無症候性
2. 症候性
 - 2-1 中枢神経
 - a. 実質内肉芽腫性病変
 - a-1 限局性腫瘍病変
 - a-2 びまん性散在性肉芽腫性病変
 - a-3 脊髄病変
 - b. 髄膜病変
 - b-1 髄膜炎・髄膜脳炎
 - b-2 肥厚性肉芽腫性硬膜炎
 - c. 水頭症
 - d. 血管病変
 - d-1 血管炎（精神症状、錐体路症状、記憶力症状、痴呆など）
 - d-2 脳室周囲白質病変（精神症状、痴呆など）
 - d-3 静脈洞血栓症（偽性脳腫瘍など）
 - e. 脳症
 - 2-2 末梢神経
 - a. 脳神経麻痺
 - a-1 顔面神経麻痺
 - a-2 舌咽・迷走神経障害
 - a-3 聴神経障害
 - a-4 視神経障害
 - a-5 三叉神経障害
 - a-6 嗅神経障害
 - a-7 その他の脳神経の障害
 - b. 脊髄神経麻痺
 - b-1 多発性単神経炎
 - b-2 多発神経炎
 - b-3 単神経麻痺
 - b-4 その他の障害：神経根障害、馬尾症候群など
 - 2-3 筋
 - a. 急性～亜急性筋炎型
 - b. 慢性ミオパチー
 - c. 腫瘍型ミオパチー

各 個 研 究

I. 特発性間質性肺炎

(1) 臨床・病理・画像診断・検査に関する研究

成人発症の家族性特発性肺線維症と 非家族性特発性肺線維症の臨床像の比較

馬場 智尚 小倉 高志* 椎原 淳 松嶋 敦 関根 朗雅
土屋 典子 榎本 崇宏 篠原 岳 遠藤 高広 十河 容子
西平 隆一 小松 茂 加藤 晃史 萩原 恵里 高橋 宏

背景：特発性肺線維症は稀に家族性に発症する。外科的肺生検にて診断した家族性の特発性肺線維症の臨床像、予後は明らかではない。

方法：親子・同胞に一人以上の間質性肺炎の家族歴がある特発性間質性肺炎の症例を後ろ向きに検討した。33例の家族性の特発性間質性肺炎が認められた(女性:18例, 男性:15例)。33例のうち22例で外科的肺生検がなされ、病理診断は19例がUIP, 2例がNSIP, 1例がRBであった。外科的肺生検にて診断した19例の家族性特発性肺線維症と84例の非家族性特発性肺線維症の臨床像を比較した。

結果：家族性特発性肺線維症では非家族性に比べ喫煙歴が有意に低かった(26% versus 76%, $p<0.01$)。家族性では女性の比率が非家族性に比べて高かった(63% versus 23%, $p<0.01$)。発症年齢の中央値は両者で差がみられなかった(62歳 versus 64歳, $p=0.53$)。外科的生検前の総肺気量、肺活量、1秒量、拡散能は両者で有意差を認めなかった。中央生存期間は家族性で51.9ヶ月、非家族性で71.2ヶ月であったが、両者に有意差を認めなかった。

結論：女性、非喫煙者が家族性特発性肺線維症では非家族性に比べて多かった。予後は家族性、非家族性で差を認めなかった。

Comparison of Clinical Features between Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis and non-Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis

T. Baba, T. Ogura, J. Shiihara, A. Matsushima, A. Sekine, N. Tsuchiya, T. Enomoto, T. Shinohara,
T. Endo, Y. Sogo, R. Nishihira, S. Komatsu, T. Kato, E. Hagiwara, and H. Takahashi

Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Rationale: Familial idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) occasionally occurs. The clinical features and prognosis of surgical proven familial IPF were not well understood.

Methods: We retrospectively examined idiopathic interstitial pneumonia (IIP) patients with one or more cases of interstitial pneumonia among first-degree family members. Thirty-three individuals were identified (18 female, 15 male). Among 33 patients, 22 underwent surgical lung biopsy, showing 19 as usual interstitial pneumonia (UIP), two as nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), and one as respiratory bronchiolitis (RB). We reviewed clinical characteristics of surgical proven familial IPF/UIP ($n=19$) and non-familial IPF/UIP ($n=84$).

Results: A history of smoking was significantly lower in patients with familial IPF/UIP than in non-familial (26% versus 76%, $p<0.01$), and female was significantly more predominant in patients with familial IPF/UIP than in non-familial (63% versus 23%, $p<0.01$). The median age of disease onset was not statistically different (62 year old versus 64 year old, $p=0.53$). Total lung capacity, vital capacity, forced expiratory volume in one second and diffusion capacity were not different between two groups. The median survival time was 51.9 months in familial IPF/UIP and 71.2 months in non-familial IPF/UIP ($p=0.12$).

Conclusion: Female and non-smoker were more predominant in patients with surgical proven familial IPF/UIP than in non-familial IPF/UIP. The prognosis of familial and non-familial IPF/UIP was not statistically different.

【背景・目的】

特発性肺線維症は原因不明の予後不良の進行性疾患である。特発性肺線維症の多くは孤発性に出現するが、2～20%の特発性肺線維症に肺線維症の家族歴がみられ、常染色体優生遺伝と考えられている¹⁾²⁾。非生検例を含めた家族性の特発性肺線維症の臨床像の報告が今までされているが³⁾⁴⁾、外科的肺生検にて診断した家族性の特発性肺線維症の臨床像、予後は明らかではない。今回、外科的生検にて診断した家族性の特発性肺線維症の臨床像を検討し、非家族性の症例と比較した。

【方 法】

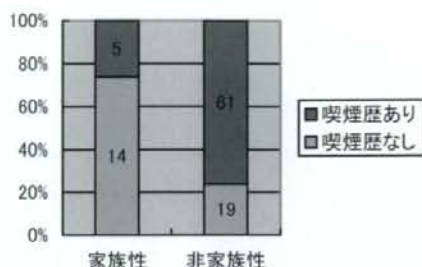
親子・同胞に一人以上の間質性肺炎の家族歴がある特発性間質性肺炎の症例を後ろ向きに検討した。33例の家族性の特発性間質性肺炎が認められた(女性:18例, 男性:15例)。33例のうち22例で外科的肺生検がなされ、病理診断は19例がUIP, 2例がNSIP, 1例がRBであった(表1)。外科的肺生検にて診断した19例の家族性特発性肺線維症と84例の非家族性特発性肺線維症の臨床像を比較した。

(表1) 家族性のある特発性間質性肺炎

性別	男性	15例	
	女性	18例	
診断	外科的生検あり	22例	
		UIP	19例
		NSIP	2例
		RB	1例
	外科的生検なし	11例	
		IPF	7例
		non-IPF	4例

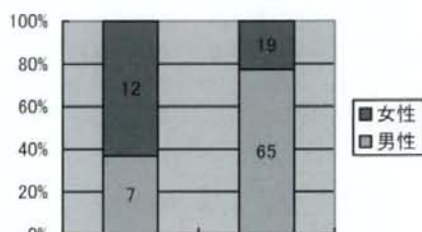
【結 果】

喫煙歴を有する症例は、家族性特発性肺線維症では26%、非家族性では76%であり、カイ2乗検定では有意差がみられた($p<0.01$)(グラフ1)。



(グラフ1) 外科生検にて診断した特発性肺線維症の喫煙歴

性別は、家族性では女性の比率が非家族性に比べて高かった(63% versus 23%, $p<0.01$)(グラフ2)。



(グラフ2) 外科生検にて診断した特発性肺線維症の性別

発症年齢の中央値は両者で差がみられなかった(62歳 versus 64歳, $p=0.53$)。外科的生検前の総肺気量、肺活量、1秒量、拡散能は両者で有意差を認めなかった。(表2)

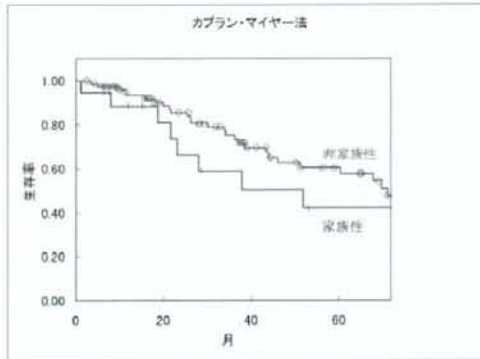
(表2) 臨床検査データ、呼吸機能の比較

	家族性	非家族性	
(臨床検査)			
LDH*	251	227	* $p=0.013$
KL-6	1278	1058	
SP-D	261	219	
(呼吸機能)			
%TLC	83.8	78.2	
%VC	78.5	79.3	
%FEV _{1.0}	91.8	89.8	
%DLCO	78.0	69.4	
%DLCO/VA*	110	93.4	* $p=0.016$
paO ₂	81.5	81.3	
paCO ₂	41.7	41.5	

神奈川県立循環器呼吸器病センター

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

中央生存期間は家族性で51.9ヶ月、非家族性で71.2ヶ月であったが、両者に有意差を認めなかった(グラフ3)。



(グラフ3) 家族性、非家族性間質性肺炎の生存曲線

【考 察】

今回の検討では、家族性特発性肺線維症では非家族性に比べて非喫煙者が多かった。喫煙は特発性肺線維症の発症の危険因子となるが⁹⁾、家族例では喫煙という危険因子がなくても、線維化をきたしやすい遺伝的な素因があるものと推測された。予後に関しては、Lee HLらの報告では、家族性で悪い傾向があるが有意差がみられないといわれており(中央生存期間が家族性で2.41年、非家族性で2.78年)⁹⁾、今回も、同様の結果であった。

家族性の特発性肺線維症の原因として、protein C、テロメラーゼの異常が知られている¹⁰⁾。今後、これらを含めた遺伝子学的な探索を行う必要があると考えられた。

謝辞：本症例の病理診断につきまして御教示下さいました日本赤十字医療センター 病理部 武村民子先生に深謝致します。

【参考文献】

- 1) Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:345-9.
- 2) Loyd JE. Pulmonary fibrosis in families. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:Suppl:S47-S50.
- 3) Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143-6.
- 4) Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2005;127:2034-2041
- 5) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):242-8.
- 6) Thomas AQ, Lane K, Phillips J III, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322-8.
- 7) MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA 3rd, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Armanios*. *N Engl J Med*. 2007 Mar 29;356(13):1317-26.

バーチャルスライドを使用した肺線維症の病理診断 アルゴリズムの開発とそれを使用した組織所見・診断の ばらつきの検討と予後因子および治療効果予測因子の同定

福岡 順也^{1*} 林 龍二² 田中 伴典¹ 清水 重喜³
一門 和哉⁴ 近藤 康博⁵ 谷口 博之⁶

慢性間質性肺炎における病理診断は、病態機序の推測や、組織パターンの決定が患者の予後や治療方針を反映するため、重要であるが、診断困難な症例が多く、呼吸器病理を専門とする病理医の間でも診断が一致しないことがある。また一般病理医の多くが診断に困難を感じるエリアでもある。当該研究は慢性間質性肺炎、特に肺線維症の病理診断の標準化に向け、バーチャルスライドを使用して所見のスコア化に基づき診断アルゴリズムを構築し、従来の病理診断との診断/所見の一致を比較する。同時に欧米の呼吸器病理医と本邦の呼吸器病理医・一般病理医における所見、診断の一致および、患者臨床情報と得られた診断および所見の相関につき統計学的検討を行い、診断、治療を規定する組織所見的マーカーの同定を行う。間質性肺炎の診断標準化へ向けた足がかりが出来ると期待される。本研究期間では、診断ソフトウェアの作製を終了した。

Development of a pathological diagnostic algorithm for pulmonary fibrosis and study of the dispersion of histological findings and diagnosis, identification of the prognostic factor and predictive factor of therapeutic effect

Junya Fukuoka¹, Ryuji Hayashi², Tomonori Tanaka¹, Shigeki Shimizu³,
Kazuya Ichikado⁴, Yasuhiro Kondo⁵, and Hiroyuki Taniguchi⁶

¹Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

²First Department of Internal Medicine, University of Toyama

³Clinical Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

⁴Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

⁵Department of Respiratory Medicine and Allergy, Toxsei General Hospital

Pathological diagnosis in chronic interstitial pneumonia is important for deciding direction of treatment and prognosis of the patient, which is done based on the observation of histological pattern and speculated etiology solely based on the histology. However, there are quite a few numbers of challenging cases which eventually may end up with disagreed conclusions between observers. This disagreement can be seen even among the pathologists who are specialized for lung diseases. Therefore it is also an area what general surgical pathologists feel difficulties for their diagnoses. The present study has been designed to compare agreement between ordinary pathological assessment and the one using digitally scanned slides along with the application to score each necessary pathological findings. At the same time, the agreement among US/EU pulmonary pathologists, Japanese pulmonary pathologists, Japanese and general surgical pathologists will also be calculated. It also can have high potential to find out which factor is the most predictive biomarker of patients' survival and/or therapeutic effect.

The study is expected to contribute to standardize the pathological diagnosis in this otherwise complex area. In this year, we have finished composing the diagnostic application.

はじめに

びまん性肺疾患の病理診断は一般の病理診断の中で、最終診断を下せないという点で他の疾患とは少し違った側面を持っていると言える。その理由の一つに、種々の病態が全く異なる疾患が、類似した組織反応を有するために、臨床背景や、放射線画像などの知識がないと正しい診断を導きにくいことが挙げられる。この事実を受け、こと特発性間質性肺炎では、病理診断はパターンに記載に留め、臨床と画像の所見とのコンセンサスから最終的な診断を行うことが、2002年のATS/ERSガイドラインにて示された¹⁾。慢性間質性肺炎における病理診断は、病態機序の推測や、組織パターンの決定が患者の予後や治療方針を反映するため重要であるが、診断困難な症例が多く、呼吸器病理を専門とする病理医の間でも診断が一致しないことがある(2)。また上述の理由からも、一般病理医の多くが診断に困難を感じるエリアである。今回我々は、慢性間質性肺炎、特に予後不良疾患である特発性肺線維症の病理診断の標準化に向け、病理スライドをデジタル化して観察するバーチャルスライドを使用し、指定した組織所見のスコア化に基づく診断を行い、従来の病理標本スライドガラスを顕微鏡にて検鏡する診断との間における診断および/所見の一致につき比較検討することを考えた。また、同時に、予後および診断を決定付ける重要な所見とそうでない所見を可能な限り分離し、一般病理医でも呼吸器専門病理医と遜色の無い診断を下せるシステムの構築を目標とする。

材料と方法

1. バーチャルスライド

バーチャルスライドは、病理スライドを完全な画像データとして取り込むことで、ディスプレイ上での自在な移動・拡大縮小が可能になるシステムであ

る²⁾。

本邦では、平成18年度から、厚生労働省のがん診療連携拠点病院に対する遠隔画像診断支援事業として、拠点病院へのバーチャルスライドの導入補助が行われ、約100施設にバーチャルスライドが導入された。これにより日本は、世界有数のバーチャルスライド大国となっており、今後の病理学に大きな変革の波を起こすと考えられる。

バーチャルスライドでは、スライド全体を任意の倍率でスキャン、画像処理によりそれらの画像を補正・結合して一枚のスライドデータとして保存することにより、希望の画像を素早くサンプリングすることが可能となっている。対象は異なるものの、標本を操作する感覚は米Google社のGoogle earthに近いものがある。

現在では、基本的に類似した機能を有する機種が、国内外のメーカーより複数が販売されている。今回我々は種々あるシステムのうち、オリンパスVS100を使用して診断システムの構築を行った(図1a)。

現時点では、厚生労働省はバーチャルスライドを利用した病理診断を保険診療の対象と認めてはいない。この理由として実際のスライドと解像度にギャップがある、など未だ埋められていない問題点があることが指摘されているが、今後、実臨床にこのシステムが導入されることに何ら疑いは無い。

バーチャルスライドの使用にともない、画像データベースの構築が可能となるが、この実用例として、日本呼吸器学会や臨床細胞学会、また海外では米国カナダ病理学会のホームページ上で行われている。バーチャルスライドで取り込んだ様々な疾患のプレバートを閲覧できる教育システムが挙げられる。これは、病理医の診断精度を向上し、標準化を目指す目的で構築されているが、同時に実際にプレバートを観察することの少ない、臨床医のスキルアップにもつながっている。日本呼吸器学会のホームページ上にも同様の取り組みが行われており、当施設から典型例と思われるびまん性肺疾患の画像データを提供している(<http://jrs-vs.umin.jp/>)(図1b)。

2. 取得する組織所見リストの作成

標準を特発性肺線維症に当てていることより、UIPパターンか否かの判定を行うことを目標とし、

¹ 富山大学附属病院病理部

² 富山大学医学部第一内科

³ 名古屋市立大学病態病理学

⁴ 済生会熊本病院呼吸器科

⁵ 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

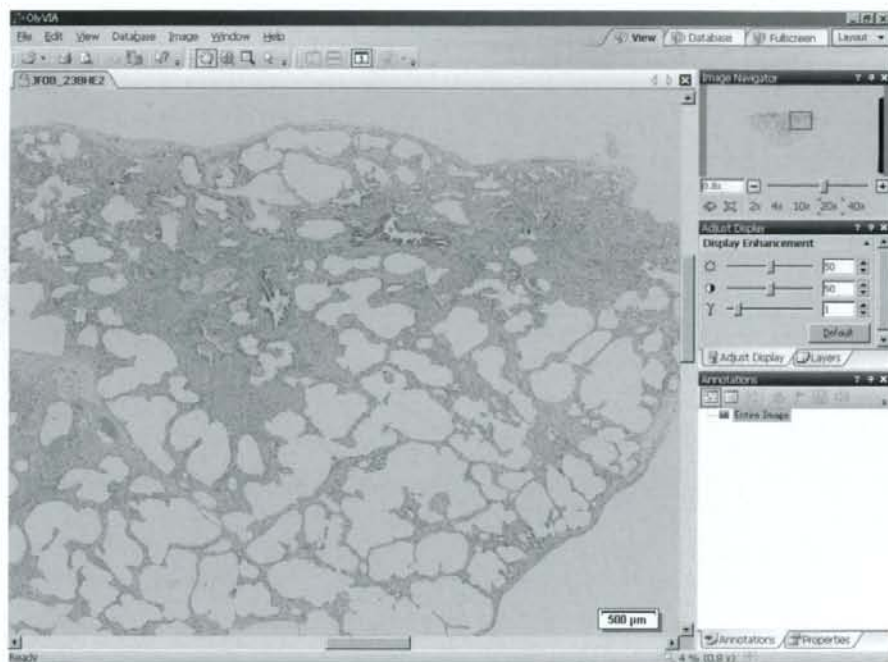


図 1a



図 1b

Table 1 検討する組織所見リスト

UIP pattern vs. non-UIPの診断根拠として:		
Dense collagenous fibrosis	Honeycombing	patchy distribution
cellular interstitial infiltration	peripheral accentuation	destruction of lung architecture
fibroblastic foci	adjacent normal lung	smooth muscle hyperplasia
air way centered (bronchiolocentric) lesions		
病態機序が推測できる可能性のある所見:		
Pleuritis (acute or chronic)	Lymphoid follicle with germinal center	Bronchiolar lesions (small air way disease)
Airspace macrophages non-RB type	Granuloma	
急性増悪の予測となりうる所見:		
Areas of acute lung injury	OP focus (Masson body)	squamous cell metaplasia
その他の所見:		
Vascular wall thickening	Tissue eosinophilia	Emphysema
Proteinosis-like reaction	squamous metaplasia	traction bronchiolectasia
Airspace RB-like macrophages		

その診断に比較的重要な意味をもつと考えられる組織所見を順にリストした³⁾。更に、病態機序を推測できる可能性のある所見^{4,5)}、予後を決める可能性がある急性増悪の予測となりうる所見、および、その他UIPパターンに比較的高頻度に見られながらその臨床的意義の不明瞭な所見を挙げた⁶⁾ (Table1)。

3. 診断パネルの選定

欧米の著名な呼吸器病理医と本邦の呼吸器を専門とする病理専門医、呼吸器を専門としない病理専門医の参加を依頼した。現在、以下の各氏の内諾を得ている。

欧米の呼吸器病理医として、Thomas V. Colby (Mayo Clinic), Kevin O. Leslie (Mayo Clinic), Henry D. Tazelaar (Mayo Clinic), William D. Travis (MSKCC), Andrew Churg (UBC), Philip T. Cagle (Methodist, UT), Elisabeth Brambilla (CHU), Keith Kerr (Aberdeen Univ), Tim Allen (UT)

本邦の呼吸器を専門とする病理専門医 (敬称略) と

して、北市正則 (近畿中央胸部疾患センター)、武村民子 (日赤医療センター)、河端美則 (埼玉循呼センター)、蛇沢晶 (東京病院)、岡輝明 (関東中央病院)、山鳥一郎 (岡山医療センター)、福田 悠 (日本医大)、小橋楊一郎 (天理よろづ病院)、著者 (富山大学) 本邦の呼吸器を専門としない病理専門医 (敬称略) として、石澤伸 (富山大学)

4. ソフトウェアのデザイン・構築

診断ソフトウェアは、一画面ごとに一つの所見を取得する形をとった (図2a)。各ページには、スコアする所見の典型像と、variant、および混同される可能性のある異なった所見の画像を載せた (図2b)。

これにより、特に呼吸器を専門としない病理医がスコア時に参照できるものと考えた。実際の診断には全所見を取得、スコア化する必要はないので、スキップすることも選択肢として加えた。スコアした所見の代表的な組織像を添付しないと次のページに進むことが出来ないようにした。Segmentごとにス

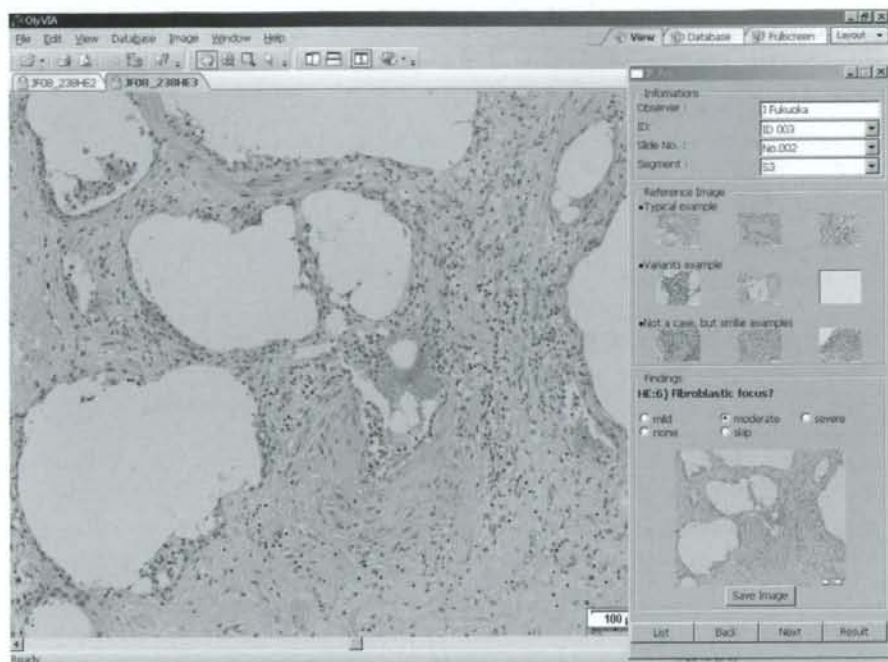


図 2a

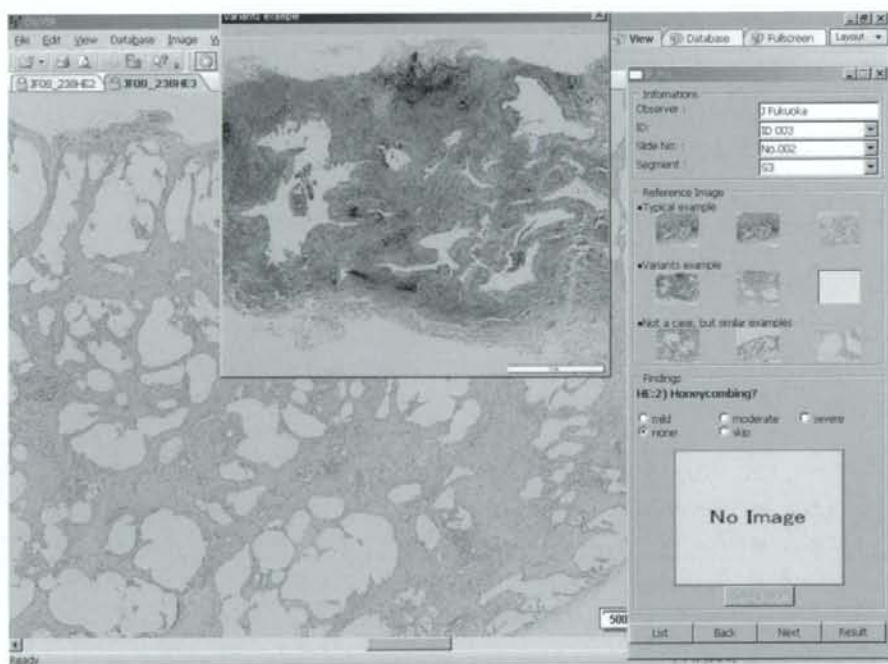


図 2b

コアをとるが、すべてを同一のページに一覧できるようにした(図2c)。本邦と欧米にてスコア化に温度差があると思われる弾性線維染色による観察を検討項目に加えた。HE染色を用いて全ての所見につきスコアを取った後に診断のページに移ると、自身の全所見におけるスコアと取得した画像のthumbnailがリストされ、それを確認して病理診断を行うこととした。診断には、ATS/ERSのIIPsの7つの組織パターンを含めた¹⁾、NSIPにおいては、cellular NSIP, fibrosing NSIP, cellular and fibrosing NSIP¹⁰⁾の3つの項目とした。診断には確診度として、definite, probable, possibleの三段階からの選択を行うこととした。その後、病態として、特発性肺線維症か、過敏性肺臓炎、膠原病関連性病変及びその他、の選択項目を入れ、その他の際には、考えられる機序を空欄に埋めてもらう手順とした。Segmentごとに診断を行い、最後に全てを総括した診断のページへと進む形をとった(図2d)。

診断ソフトウェアの構築は株式会社・ソリューションが行った。

5. 症例の選択

選択基準として、①3年以上経過観察され既に予後が判明しており、②病理検体を採取する前にIPFが鑑別に挙げられた、線維化を伴う肺病変、を満たす50症例選択することとした。症例提供施設としては、倫理委員会にて研究的病理検討を行う旨の承認がおりており、患者から同意書の採取されている2施設(公立陶生病院、済生会熊本病院)とした。

臨床情報において検討する項目として年齢、性別、主訴、家族歴、既往歴、薬歴、喫煙歴、飲酒歴、職業歴、臨床診断、clubbingの有無、他の全身症状(眼、皮膚、リンパ節、心)、膠原病関連症状の有無、CTにおける診断、肺機能、動脈血液ガス、肺泡洗浄液、既往治療の有無、生化学的データ、膠原病関連性各種自己抗体、KL-6、SP-Dを挙げた。

5. 従来方法での病理診断

パネリストに各VATS症例の全HE(2-3枚)と各症例1枚程度のEVG染色スライドを送付し、重要と考える組織所見の列記と組織診断および考えられるetiologyにつき入力に依頼する。

6. 統計学的処理

各症例の診断、segment毎の診断、各所見について各々診断の一致率を計算する。(nested kappa coefficient法)次に、診断、各所見毎に治療効果との関連を計算する。治療効果および予後との関連を診断および所見毎に計算する。

考察、今後のプランと問題点

本年度の研究期間では、診断ソフトウェアの作成までが終了しているが、データの取得は行われていない。次年度の研究期間においてこれらを終了し、データの統計解析とディスカッションを行う必要がある。

まず行うべきこととして、症例の選定が挙げられる。次に、それらのHEスライドと弾性線維染色スライドの確保とバーチャルスライドへのスキャンを行う必要がある。これらのスライドを各病理医に回覧し、従来方法での診断、所見の取得を行う必要がある。更に、バーチャルスライドと診断ソフトウェアを使用した検討とスコア取得を各病理医に依頼する必要がある。なお、採取データにおける統計解析には富山大学医学部情報統計医学講座の折笠秀樹教授の協力を得る。

当該研究の発展型として、診断補助ソフトウェアの開発が挙げられる。当該研究ではいずれの所見に高い一致率がみられ、いずれの所見、もしくは診断そのものが臨床で大きな意味をもつか、の算出が可能であり、それを利用して診断標準化を行う診断補助システムの構築が現実的となる。将来的な診断補助ソフトウェアは、所見を取得・スコア化すると、過去データと付き合わせることで、可能性の高い診断と機序を順位付けしたリストを算出するものとなることが予想される。

得た情報を元に統計解析を行う。診断や所見の一致率や診断の根拠として重要と考えられる所見の同定が行われる。

問題点として、再度、臨床・画像・病理による最終的なコンセンサス診断を行う必要性があげられる。症例収集時の診断は単独もしくは少数の病理医の診断に基づくものであるが、これが最終的な解答としてふさわしくない可能性が充分に考えられる。また、経過観察中に膠原病などが出現もしくは顕在

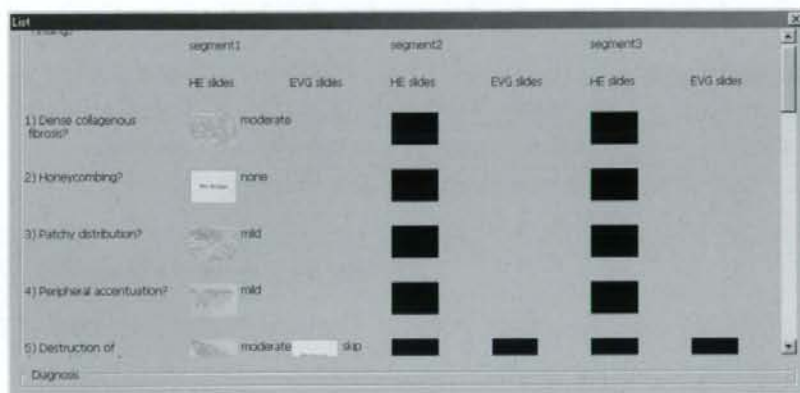


図 2c

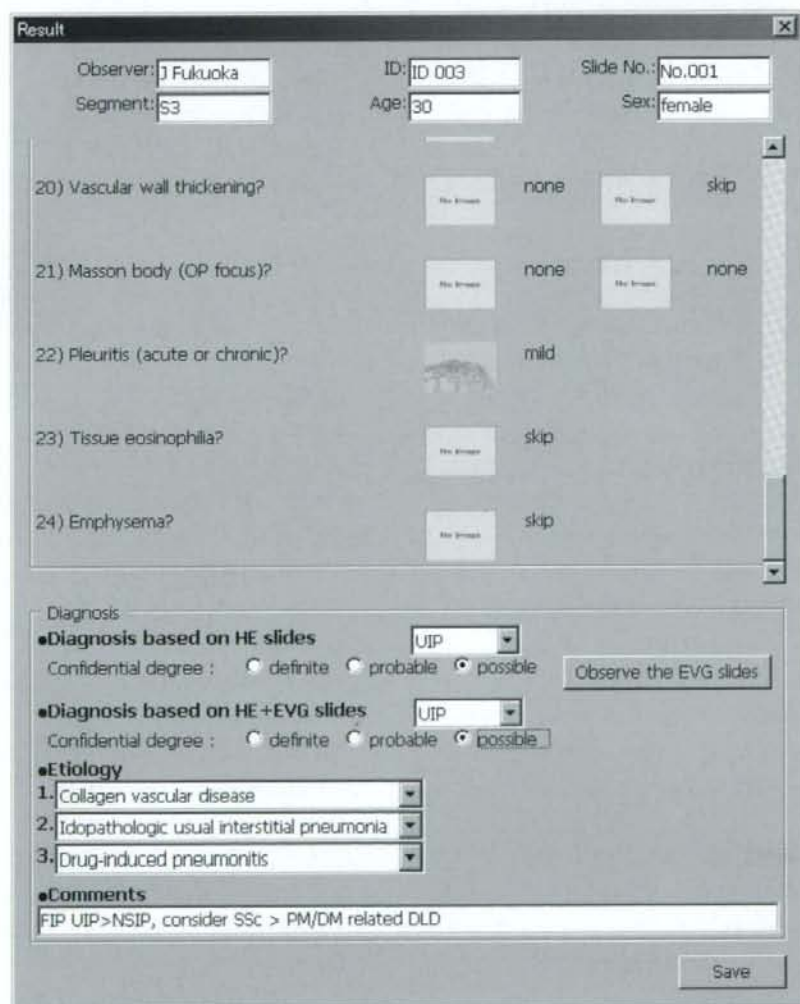


図 2d

化することも考えられる。さらに、慢性過敏性肺臓炎に関しては、全症例にて鳥抗原や他の抗原同定を行うことが出来るわけではない。またそれら抗原の存在が慢性過敏性肺臓炎の診断を決定付けるものであるかどうかの結論も出ていないと考えられる。

これらを考慮に入れ、再度CRPのコンセンサス診断を行う必要があるか否かにつきdiscussionする必要がある。その際には、最終診断を行うパネリストの設定などが大きな問題点となる。標準化を目指すプロジェクトでは、極力バイアスのかからない方法を選択すべきであろう。

参考文献

- 1) Travis. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 2) 鈴木健介, 石澤伸, 江頭玲子, 齋藤勝彦, 福岡順也. 【呼吸器疾患の臨床検査up to date】肺の病理診断 バーチャルスライドと病理診断 臨床・教育・研究への応用 *日本胸部臨床* 2008.11 2008;67:S214-S221.
- 3) Flaherty KR, Colby TV, Travis WD *et al.* Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1410-1415.
- 4) Tansey D, Wells AU, Colby TV *et al.* Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-596.
- 5) Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:201-208.
- 6) Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, Talmadge E, King J. Diffuse parenchymal lung diseases. In King DW ed. *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract*. Washington, DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology, 2002;49-231.