

そして SpO<sub>2</sub>, 脈拍を確認した。呼吸機能として%肺活量(%VC), %肺拡散能(%DLco), 末梢酸素飽和度(PaO<sub>2</sub>)を, 間質性肺炎の活動性を示す血液マーカーとしてKL-6とSP-Dを, また肺高血圧の指標として推定右心室圧(RVsysP)の各々と6分間歩行距離の関連について検討した。

#### ② 6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>と各臨床所見との関連性の検討

同様に, 対象となった症例の初診時および治療開始前後などの6分間歩行時に測定した。6分間歩行直後に前額部に装着された反射式センサーを用いたパルスオキシメーターにてSpO<sub>2</sub>を記録した。6分間歩行直後のSpO<sub>2</sub>と呼吸機能として%VC, %DLco, PaO<sub>2</sub>, KL-6, SP-D, RVsysPの各々との関連について検討した。

#### ④ 前額部センサーと手指センサーの比較

レイノー現象を有するSSc患者4例において前額部センサーと手指センサーを比較した。6分間歩行時および終了3分後までにパルスオキシメーターにてSpO<sub>2</sub>, 脈拍を確認した。

パルスオキシメーターは2台使用し, 2つのセンサーを同時に取り付け, 作業療法士が直接観察した。SpO<sub>2</sub>の測定は手指センサーおよび反射式センサーである前額面に装着するセンサーを同時に使用した。

使用機器はNONIN社製バームサットおよびオニックス(スター・プロダクト株式会社)とした(図1)。

#### 4) 統計解析

統計解析は統計ソフトJMPにて, 二変量の解析および重回帰分析を行った。

### C. 結果

#### ① 6分間歩行距離と各臨床所見との関連性

#### の検討

6分間歩行距離は二変量の解析により, %DLcoと正の相関, RVsysPや年齢と負の相関が示された(図2)。6分間歩行距離を規定する重回帰式は次のように算出された。6分間歩行距離=2.15\*%DLco - 1.84\*RVsysP - 1.98\*年齢 + 527.3 (R<sup>2</sup>乗=0.50, %DLco : p = 0.0006, RVsysP : p=0.0056, 年齢:p=0.0176) (図3)。

病型別では, dcSScにおいて, 6分間歩行距離=2.60\*%DLco - 2.82\*TSS - 6.21\*罹病期間 - 1.84\*年齢 (R<sup>2</sup>乗=0.47, %DLco : p=0.0018, TSS:p=0.04, 罹病期間 : p=0.021, 年齢:p=0.046)と, %DLco, TSS, 罹病期間および年齢との関連性が高かった。lcSScにおいては, 6分間歩行距離=0.49\*%DLco - 3.13\*RVsysP + 1.02\*%VC - 3.20\*年齢 (R<sup>2</sup>乗=0.64, %DLco : p=0.58, RVsysP : p=0.0002, %VC : p=0.20, 年齢:p=0.021)とRVsysPや年齢との関連性があった。

#### ② 肺病変の治療前後における6分間歩行距離

肺高血圧症の治療に対しては, ポセタン投与前, 投与2週後と4週後に7症例に対して測定した結果を図4に示す。投与前と比較して投与後2週後・4週後とも6分間歩行距離は有意に延長していた。続いて間質性肺炎に対しては, シクロフォスファミドパルス療法前, 3クール時(3ヶ月後)と6クール時(6ヶ月後)に17症例に対して測定した結果を図5に示す。投与前と比較して3クール時・6クール時とも6分間歩行距離は有意に延長していた。

#### ③ 6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>と各臨床所見との関連性の検討

6分間歩行直後のSpO<sub>2</sub>は二変量の解析により, %DLcoは正の相関, RVsysPとSP-Dは負

の相関が示された(図6)。6分間歩行直後のSpO<sub>2</sub>の重回帰式は次のようであった。SpO<sub>2</sub>=0.17\*%DLco-0.18\*RVsysP-0.021\*SP-D+94.0(R<sup>2</sup>乗=0.64, %DLco:p=0.0062, RVsysP:p=0.019, SP-D:p=0.012)(図7)。

④臨床検査と6分間歩行距離・6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>と各臨床所見との関連性の検討

対象を臨床検査により肺病変の有無から4群に分け、さらに6分間歩行距離の正常と低下、そして6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>の正常と低下について分類分けした(図8)。その結果、肺病変のみられる群において6分間歩行距離が正常な症例の中にも、前額面でのSpO<sub>2</sub>が低下した症例が少なからず認められた。これらの症例は、その後高頻度にボセンタンやシクロフォスファミドパルス療法などの治療を要した。

⑤前額部センサーと手指センサーの比較

レイノー現象のみられるSSc4例で6分間歩行時の前額部センサーと手指センサーによるSpO<sub>2</sub>を比較した。図9に6分間歩行時および終了3分後までの前額部センサーと手指センサーによるSpO<sub>2</sub>の経時的変化を示す。4例中3例において手指センサーでは歩行中のエラーがみられ、経時的経過の記録は不可能であった。また、エラーがみられなかった1例の値も前額部センサーの結果より5程度の低い値を示していた。

## D. 考察

SScの肺病変である肺線維症と肺高血圧症はSScの主な死因であり、その重症度や進行の評価は重要である。6分間歩行距離は、肺拡散能や推定右心室圧との相関が高く、よく知られているように肺高血圧症の有用な評価

指標となることが再確認できた。さらに前額面でのSpO<sub>2</sub>測定は肺拡散能や推定右心室圧の他に間質性肺炎の活動性の指標であるSP-Dとの負の相関もみられ、肺高血圧症のみでなく間質性肺炎の重症度も反映する可能性が示された。また6分間歩行距離がそれほど低下していなかった症例の中に、6分間歩行直後に前額面でのSpO<sub>2</sub>が低下する症例が少なからず認められた。これらの症例はその後間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス療法や肺高血圧症に対するボセンタン投与などの積極的治療を要したことから、6分間歩行距離の低下がみられない早期の肺線維症や肺高血圧症をスクリーニングするうえで6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>測定が有用かもしれない。今後、個々の症例で治療前後など経時的な変動を追跡する予定である。

今回使用したパルスオキシメーターの前額部に添付する型式の反射式のセンサーは、1988年に報告され使用されてきた(4)。手指の脈波の微弱な症例に有用であり、レイノー現象など末梢循環障害がみられるSSc患者には有用なセンサーと考えられた。事実、今回4症例における手指センサーとの比較においても手指センサーにおいてエラーが生じて6分間歩行時のリスク管理が難しかった症例においても測定可能であった。

これまで我々はSSc患者のリハビリテーションが、皮膚硬化による手指機能や顔の表情について有効であることを報告してきた(5, 6)。しかしSScの肺合併症に対してのリハビリテーションの有効性については確立に至っていない。リハビリテーションは呼吸機能を維持していくために大切な役割の1つである。しかしリハビリテーションの領域では、呼吸器リハビリテーションとして閉塞性肺疾患を

主体に実施されているが、間質性肺炎など主として拘束性障害とされている症状に対しては十分に確立したセラピーが行われているわけでない(7)。肺病変に対するリハビリテーションの有用性について、我々は、運動後のSpO<sub>2</sub>低下などについてリスク管理をしながら実施することによりADLを向上することを症例報告により紹介したが(8)、今後は多くの事例にて効果を検討していく必要がある。今回求めた6分間歩行距離や直後のSpO<sub>2</sub>測定の重回帰式を基礎として肺病変を合併したSSc患者に運動療法や呼吸法・ADL指導を施行し、その効果を検証していくことも必要と考える。

## E. 結論

6分間歩行直後の前額面でのSpO<sub>2</sub>の測定が、SScにおける呼吸機能の評価に有用である可能性が示唆された。

今後、個々の症例において経時的に測定して検討していくことが重要と考えられた。

## F. 文献

- 1) Steen VD et al: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis: Arthritis Rheum 37, 1283-1289, 1994
- 2) Proudman SM et al: Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment, Internal Medicine Journal 37: 485- 494, 2007
- 3) Beretta L et al: Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis,

Rheumatology 46, 296-301, 2007

- 4) Cheng EY et al: Forehead pulse oximetry compared with finger pulse oximetry and arterial blood gas measurement, J Clin Monit 4, 223-226, 1988
- 5) Mugii N, Hasegawa M et al: The Efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis, J Rheumatol, 33, 1586 - 1592, 2006
- 6) 麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成18年度総括・分担研究報告書: 224-232, 2006
- 7) 橋本健一, 石井幸雄: 間質性肺炎患者における生活指導, 呼吸器ケア 2:866- 874, 2004
- 8) 麦井直樹, 他: 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション, 総合リハ 30: 563- 566, 2002

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第43回日本作業療法学会(予定)

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 6分間歩行テストの対象群のプロフィール

項目	
性別	女性 70 例, 男性 23 例
平均年齢	57.5 歳
病型	dcSSc 48 例, lcSSc 45 例
平均 m-TSS	15 点
肺病変	間質性肺炎のみ 37 例 (CT+%VC75%以下または%DLco70%以下)
	肺高血圧症のみ 22 例 (RVsysP35mmHG 以上)
	間質性肺炎+肺高血圧症 17 例
	肺病変なし 17 例
抗核抗体	Topo- I 36 例 ACA 14 例 RNA-P 14 例

表2 前額面 SpO<sub>2</sub> 検討の対象群のプロフィール

項目	
性別	女性 34 例, 男性 8 例
平均年齢	60.2 歳
病型	dcSSc 17 例, lcSSc 25 例
平均 m-TSS	12.8 点
肺病変	間質性肺炎のみ 19 例 (CT+%VC75%以下または%DLco70%以下)
	肺高血圧症のみ 13 例 (RVsysP35mmHG 以上)
	間質性肺炎+肺高血圧症 6 例
	肺病変なし 4 例
抗核抗体	Topo- I 14 例 ACA 13 例 RNA-P 4 例



図1 使用機器

前額部に添付する型式で使用する反射式センサーを使用可能なパルスオキシメーター（NONIN社製パームサット、スター・プロダクト株式会社）と装着場面

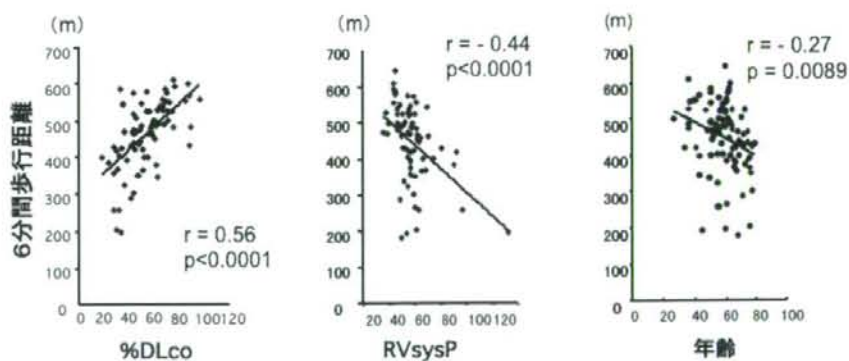


図2 6分間歩行距離と各臨床所見との関連性（二変量の解析による相関）

左図は%DLcoと6分間歩行距離の関係、中央はRVsysPと6分間歩行距離の関係、右図は年齢と6分間歩行距離の関係を示す

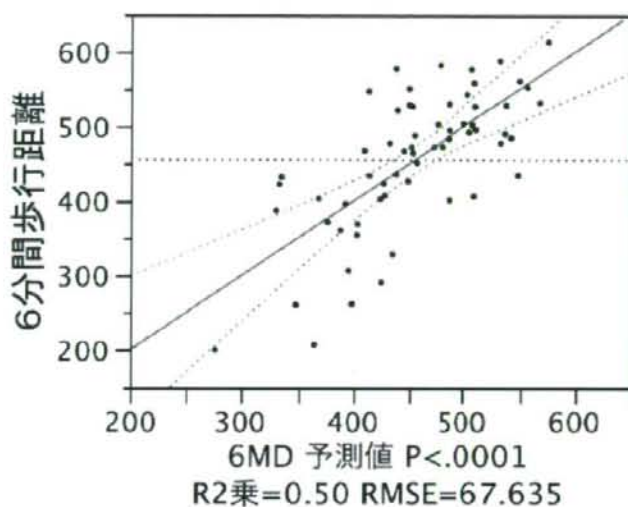


図3 重回帰分析による6分間歩行距離と各臨床所見との関連性

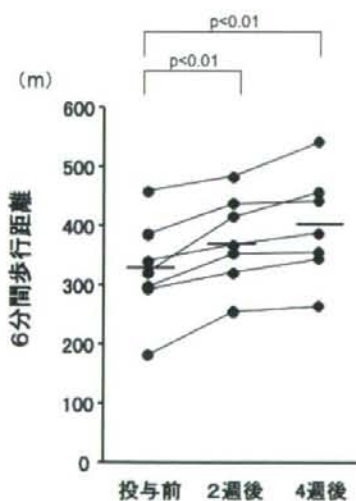


図4 ボセンタン投与前および投与後2週後と4週後の6分間歩行距離の測定結果

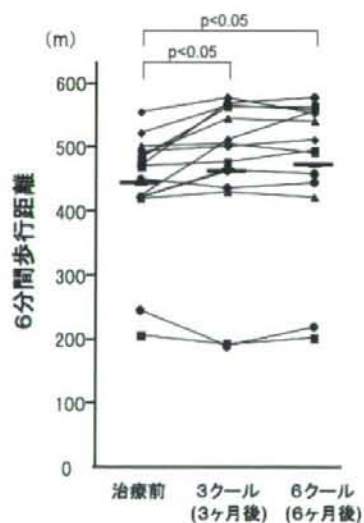


図5 シクロフォスファミドパルス療法前および3クール時と6クール時の6分間歩行距離の測定結果

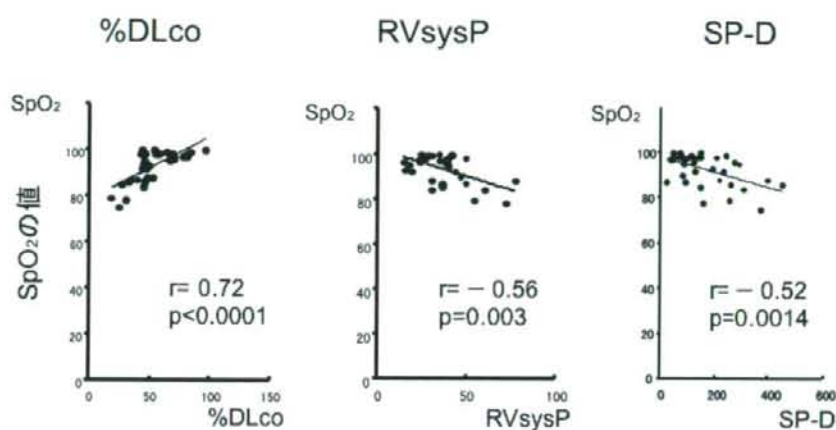


図6 6分間歩行直後の前額面での SpO<sub>2</sub>と各臨床所見との関連性(二変量の解析による相関)  
 左図は%DLcoと前額面での SpO<sub>2</sub>の関係, 中央は RVsysPと前額面での SpO<sub>2</sub>の関係,  
 右図は SP-Dと前額面での SpO<sub>2</sub>の関係を示す

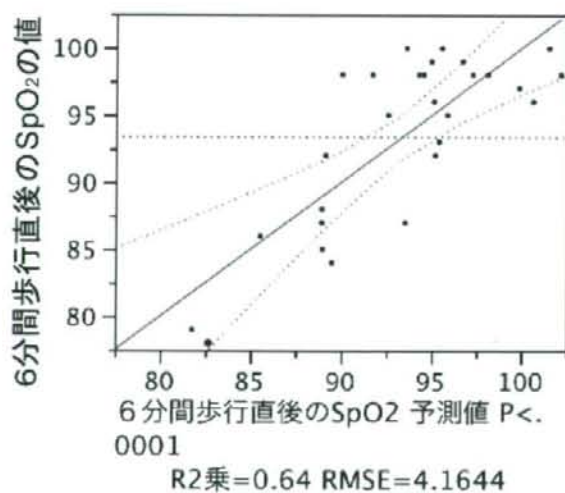


図7 重回帰分析による6分間歩行直後の前額面での SpO<sub>2</sub>と各臨床所見との関連性

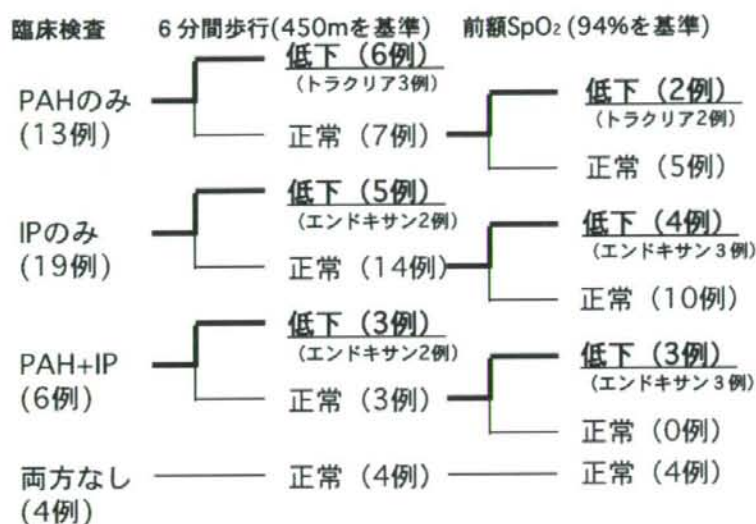


図8 臨床検査と6分間歩行距離・6分間歩行直後の前額面での SpO<sub>2</sub> と各臨床所見との関連性の検討

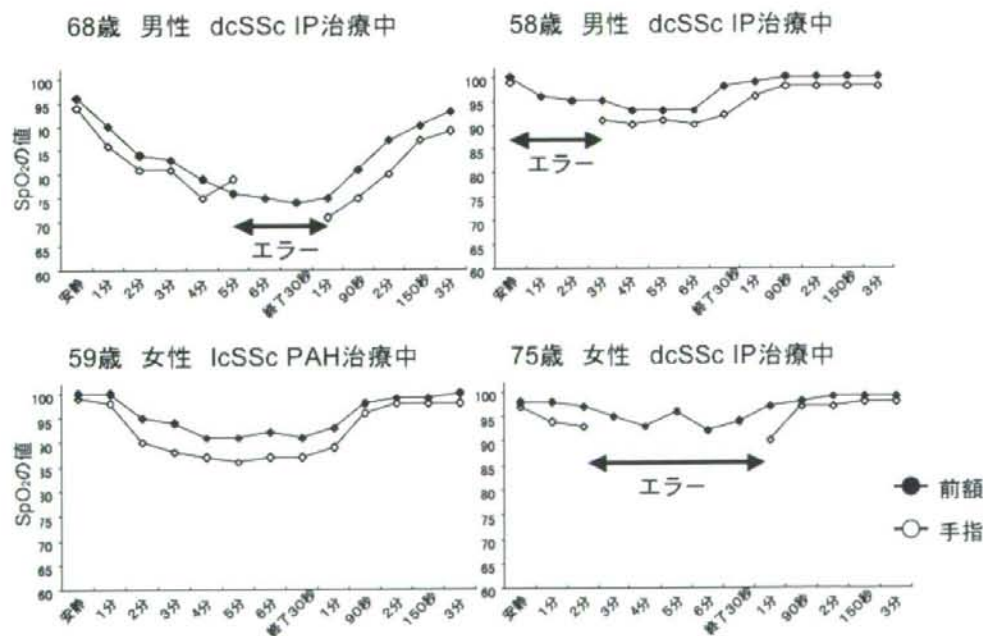


図9 6分間歩行時および終了3分後までの前額部センサーと手指センサーによる SpO<sub>2</sub> の経時的変化



## 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

### 分担研究報告書

## 全身性強皮症における下部消化管通過機能の定量化法の考案

研究協力者 中嶋憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系・核医学 准教授

協力者 稲木杏吏 金沢大学大学院バイオトレーサ診療学

### 研究要旨

核医学的手法による消化管通過は生理的な食物の腸管内動態を検討するためには適した方法である。小腸と大腸の通過に関しても食物通過をシンチグラフィにより得ることができるが、これまで適切な定量法がなかった。そこで、下部消化管の画像から食物の局在により荷重を行う、intestinal transit score を考案した。本報告では、その可能性について、パイロットスタディを行い、方法の妥当性を検討した。全身性強皮症においては、消化管機能の低下がみられる症例があるが、これらの症例への適応できる可能性が示された。

### A. 研究目的

全身性強皮症の患者においては消化管の機能障害の頻度は高く、定量的な解析方法が求められてきた。本事業の研究班報告でも示してきたように、食道と胃の機能障害を検出できる方法として食道および胃排出シンチグラフィによる定量を施行してきたが、特に下部消化管については、適切な定量パラメータの設定が難しく実用化されているものはない。そこで、本研究の目的は、下部消化管の定量法を検討し、その妥当性を検討することである。

### B. 研究対象と方法

#### 下部消化管のシンチグラフィ

Tc-99m DTPA 約 10-20MBq を用い、Racol(大塚

製薬, 経腸栄養剤 1kcal/ml)200ml を飲用した。最初の嚥下時には、既報のとおり、一回あたり Tc-99m DTPA 約 10MBq を用い、Racol(大塚製薬, 経腸栄養剤 1kcal/ml)を 7-10ml, 合図と共に一回で嚥下し食道シンチグラフィとしての解析を行った。

次いで、腹部左前斜位像、60分以降は前面像を胃から骨盤部までを含む範囲で撮像した。この画像に関心領域(ROI)を設定して、カウントを計算した。収集時間は、60分までは従来の胃通過時間測定と同様に、直後、10、20、30、45、60分、それ以後は3時間、24時間(必要に応じて5-6時間)の撮像を行った。待ち時間の間、被験者は横にならないように坐位の安静状態を保ち、以後は通常の生活に従って院内で過ごし、予定された時間にシンチカメラによる撮像を行った。

通過状態を定量化するために、以下の予備的検討を行った。

#### 1) アイントープの通過の最先端を見る方法

この方法では、空腸の上部と回盲部付近は同定できるものの、特に小腸内の通過が解剖学的複雑さのために判定できなかった。

#### 2) 消化管のカウントの荷重による方法

消化管への ROI 設定法として、(a) 胃、小腸上部、小腸下部、上行結腸、結腸肝彎曲部、横行結腸、結腸脾彎曲部、下行結腸、S 状結腸～直腸に設定する方法と、(b) 胃、小腸上部、小腸下部、上行結腸、横行結腸、下行結腸～直腸に設定する方法の2種類の検討を行ったが実用性から後者を選択した。ただし、小腸については厳密な解剖学的位置が決定できないことから、小腸全体の領域に対して、およそ左上半部を小腸近位部、右下半部の回盲部までを小腸遠位部として便宜的に分割した。さらに、回盲部を0点として近位をマイナス、遠位をプラスとなるように、以下のような荷重係数をつけて、総合計を求めた。

$$\text{intestinal transit score} = \sum (\text{ROI カウント} \times \text{荷重係数})$$

ただし、荷重係数は、胃-3、小腸上部-2、小腸下部-1、回盲部0、上行結腸+1、横行結腸+2、下行結腸以下+3とした。(図1)

対象は全身性強皮症 14 症例(男 2 例, 女 12 例)である。

### C. 研究成果

パイロットスタディとして、消化管通過検査を行ったうち、代表的な症例への適用例を示す。

図2は、加重係数の適応例である。本例ではこ

の時点では、横行結腸が上部小腸と重なるが、結腸に移行しない早期の画像では、小腸に分離して ROI を設定することができた。

症例。58 歳女性。経時的に得られた画像では、飲用直後には胃、十二指腸を中心にカウントが見られる(図3)。その後、1時間で胃集積カウントは約 26%にまで減少し、指数関数近似による半減時間は 28 分と正常である。その後、3時間では下部小腸に、翌日には上行から横行結腸に食物の移行が認められる。この経時的な移動を、カウント分布を示すグラフとして図4に示した。

この症例における intestinal transit score は

直後:-3.0

1 時間:-2.1

3 時間:-1.0

24 時間:+1.9

であった。本症例はほぼ正常の通過状態と想定された。

### D. 考察

全身性強皮症において消化管病変の合併頻度は高いが、食道の蠕動運動異常と逆流性食道炎は、食道シンチグラフィと QUEST 問診スコアによって評価できる可能性があることが示されてきた。また、胃排出の異常についても、すでに SSc 患者を対象にして、症状おおよび重症度との相関があることを報告してきた[1-2]。また、胃排出に関しては、消化管手術の術式と合わせて、通過の定量化ができたことを示してきた[3]。

そこで、今回の検討ではさらに発展させて、下部消化管に適用できる荷重係数法を考案した。本法の利点は、正確に消化管の解剖学的位置関係が

同定できない場合でも、全体の通過をスコア化できることである。

今回の検討は未だ基礎的検討の段階であり、今後のいくつかの検討事項がある。

- 1) 本法の検者間・検者内の再現性が保たれるか
- 2) 加重係数が適正であるか
- 3) 撮像のタイミングをどのように設定するか
- 4) 流動食での通過時間で検討したが、固形食ではどのような影響がでるか。
- 5) 排便時のカウントの減少と分布の変化が定量に影響するか
- 6) Intestinal transit score の各時間における正常範囲の決定
- 7) SSc における消化管機能異常を的確に診断できるか

今後、これらの点にさらに検討を加える予定である。

## E. 結論

全身性強皮症の患者において食道シンチグラフィに引き続いて、胃排出、下部消化管までの通過を定量できる方法を考案した。今後、精度検証を含めて、その有用性について検討を行う予定である。

## F. 文献

1. Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, Sato S, Takehara K, Tonami N. The diagnostic value of oesophageal transit scintigraphy for evaluating the

severity of oesophageal complications in systemic sclerosis. *Nucl Med Commun.* 2004; 25: 375-381

2. Nakajima K, Kawano M, Hasegawa M, Takehara K, Michigishi T, Tonami N. Esophageal and gastric dysfunction in systemic sclerosis: role of scintigraphy for evaluating severity of complication. *J Nucl Med* 2005; 46: 18P [abstract]

3. Nakajima K, Kawano M, Kinami S, Fujimura T, Miwa K, Tonami N. Dual-radionuclide simultaneous gastric emptying and bile transit study after gastric surgery with double-tract reconstruction. *Ann Nucl Med.* 2005; 19:185-191

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日本核医学会中部地方会

中嶋 憲一、平松孝司、若林大志、稲木杏吏、中村文音、絹谷清剛、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦。内視鏡にて確認された逆流性食道炎と食道シンチグラフィとの関連:全身性強皮症における検討。2008年7月12日、福井

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

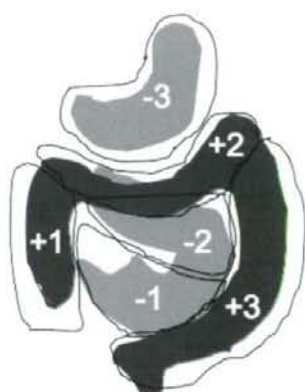
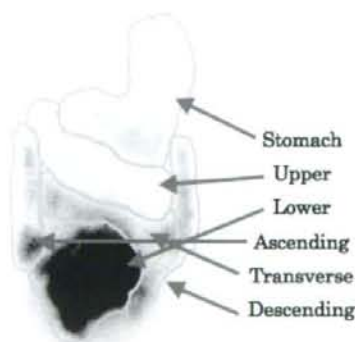


図1 消化管への ROI の設定と荷重係数

- 腸管の通過状態を一変数で定量化するために各部位毎に係数を設定

Weighting Factor

Stomach	-3
Upper small intestine	-2
Lower small intestine	-1
Ascending colon	1
Transverse colon	2
Descending colon~ Rectum	3



	Counts	Retention Rate	Weighting Factor	Score
Stomach	172835	3%	-3	-0.09
Upper	73203	1%	-2	-0.02
Lower	5488817	87%	-1	-0.87
Ascending	199936	3%	1	0.03
Transverse	178620	3%	2	0.06
Descending	178704	3%	3	0.09
Intestinal Transit Score =				-0.8

図2 加重係数の適用方法

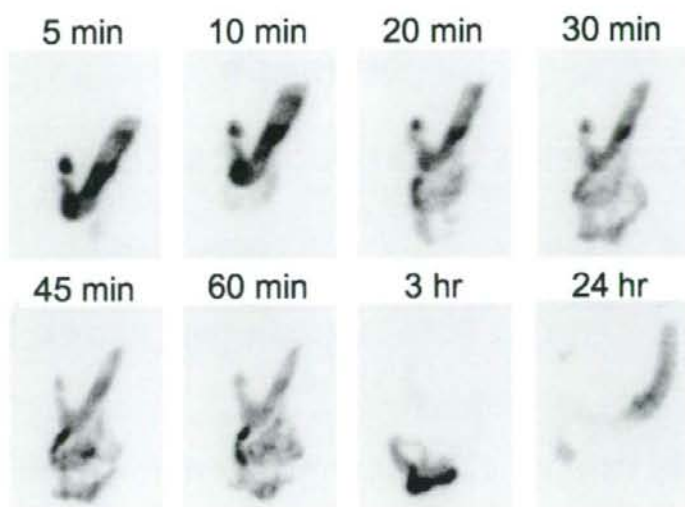


図3 消化管通過の経時的画像

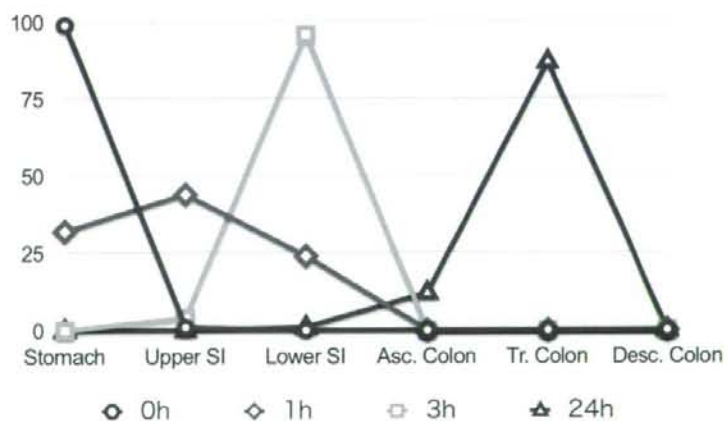


図4 消化管の各領域への経時的カウント分布 (Transit score: 直後, -3.0; 1時間, -2.1, 3時間, -1.0; 24時間, +1.9)。縦軸は最大値を100%として示す。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

強皮症と多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺炎の比較検討

研究協力者	安井正英	金沢市立病院呼吸器科医長
研究分担者	長谷川 稔	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
協力者	竹原和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

膠原病に合併した間質性肺炎(IP)は、特発性間質性肺炎の病理学的分類を引用し、様々な検討が行われている。しかし、膠原病ごとに異なる病態を有しており、合併するIPにも特有の病態があると考えられる。そこで、今回強皮症(SSc)と多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)に合併したIP患者を臨床的に比較し、それぞれ特有の病態があるかどうか検討を行なった。SSc-IPでは、気管支肺胞洗浄液(BALF)細胞所見はほぼ正常で、胸部CTでは均一なNSIPパターンが主体であった。一方、PM/DM-IPでは、BALF中CD8陽性リンパ球比率の上昇と胸部CTでは気管支血管周囲束を主体としたNSIPパターンが主体であった。SScとPM/DMは、それぞれ特徴的なIPを認め、病態が異なっていることが示唆された。

A. 研究目的

強皮症(systemic scleroderma, SSc)を始めとする膠原病(collagen vascular disease, CVD)において、間質性肺炎(interstitial pneumonia, IP)は予後にも影響する重要な合併症である。CVD-IPに関しては、特発性間質性肺炎の病理学的分類を引用し様々な検討が行われている。SSc-IPについては、かつてはusual interstitial pneumonia (UIP)が多いとされていたが、近年はnonspecific interstitial pneumonia (NSIP)で多くをしめることが報告されてきている[1]。CVDの中でSScの次にIPの合併頻度が高い、多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)においても、同様にNSIPが多くをしめている[2]。しかし、全身的にはCVDごとに異なる病態を示し、治療や

予後も様々であることから、合併するIPも固有の病態があるものと推測される。そこで、今回CVDの中でIP合併頻度が高いSScとPM/DMに合併したIP患者におけるIPを臨床的に比較し、それぞれ特有の病態を有するかどうか検討を行なった。さらに、SSc、PM/DMそれぞれに関して自己抗体別にIPの病態に差があるかどうかの検討も行なった。

B. 研究方法

1. 対象患者

金沢大学医学部附属病院において精査が行われたSSc-IP 51例(男性18例女性33例、平均年齢55±12歳)およびPM/DM-IP 18例(男性5例女性13例、平均年齢56±7歳)を対象とし、比較検討した。

SSc-IP 51例を抗体別に抗トポイソメラーゼ1抗体陽性(Topo1)群 31例,抗セントロメア抗体陽性(ACA)群 7例および抗体陰性群13例に分類し比較検討した。

PM/DM18例を抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体陽性 9例と陰性 9例に分類し比較検討した。

## 2. 検討項目

### 1) 血清マーカー

IP診断時に,血清マーカー(KL-6, SP-D, SP-A)を測定した。

### 2) 呼吸機能検査

IP診断時に,フローボリューム,肺気量分画および拡散能測定を行い,それぞれの予測値に対するパーセント値を算出した。

### 3) 気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)細胞所見

陰影のある亜区域気管支において,生理的食塩水50mlで3回洗浄を行い,各fractionごとに回収して細胞数,細胞分画およびCD4/CD8比を測定した。各群の比較には,3回目のBALF細胞所見を用いた。

### 4) 胸部CTパターン(図1A, 図1B)

胸部CTの陰影から,cellular NSIP(cNSIP)パターン;スリガラス影(grand glass opacity, GGO)主体で牽引性気管支拡張像(traction bronchoectasia, TBE)がない, fibrotic NSIP(fNSIP)パターン(スリガラス影とTBEがある), UIPパターン(蜂窩肺がある)に区分した。さらに,陰影の分布が気管支血管束周囲に目立つ bronchovascular bundle (BVB)パターンとBVBに目立たないhomogenous (Homo)パターンに分類した。

## 3. 倫理的配慮

本研究は,各症例ごとに事前同意を取得し,データ解析も倫理的配慮を十分に行なった。

## C. 研究結果

### 1. SSc群とPM/DM群の比較

#### 1) 血清マーカーの比較(図2)

両群ともすべての血清マーカー値がカットオフ値以上であった。SP-DおよびSP-AではSSc群とPM/DM群に有意差は認められなかった。KL-6に関しては,SSc群(中央値655 IU/ml)がPM/DM群(1030 IU/ml)に比べ有意に低値であった。

#### 2) 呼吸機能検査値の比較(図3A, 図3B)

SSc群に比べPM/DM群は,%VC,%RV,%TLC,%DLcoおよび%DLco/VAのいずれも有意に低値を認めた。なお,SSc群では,%DLco以外の値は80%以上であった。

#### 3) BALF細胞所見の比較(図4)

SSc群に比べPM/DM群では,リンパ球比率の有意な高値およびCD4/CD8比の有意な低値を認めた。なお,SSc群では,細胞分画およびCD4/CD8比は正常範囲内であった。

#### 4) 胸部CTパターンの比較(図5)

SSc群とPM/DM群の胸部CTパターンには有意差を認めた。cNSIPとfNSIPを合わせ,BVBパターンとHomoパターンに分類すると,SSc群ではHomoパターン,PM/DM群ではBVBパターンが多く認められた。

### 2. 自己抗体別のSSc-IPの比較

Topo1群,ACA群および抗体陰性群に分類し同様の検討を行なったが,すべての検査項目で各群間には有意差は認められなかった。

### 3. 抗ARS抗体の有無によるPM/DM-IPの比較

抗ARS抗体陽性群と陰性群に分類し同様の検討を

行なったが、すべての検査項目で群間に有意差は認められなかった。

## D. 考案

SScおよびPM/DMいずれの群においてもNSIPパターンが主体であった。しかし、SSc群はBALF細胞所見は正常範囲で、胸部CTはHomoパターンであったの対し、PM/DM群ではBALF中CD8陽性リンパ球が増加し、胸部CTはBVBパターンが主体であった。さらに、SSc-IPあるいはPM/DM-IPを自己抗体別に分類しても、差は認められなかった。したがって、SSc-IPおよびPM/DM-IPはそれぞれ特徴的なIPの病態を有していると考えられた。すなわち、SSc-IPおよびPM/DM-IPはいずれもNSIPとして分類されるが、両者は大きく異なっていると考えられた。

Bourosら[1]は、SSc-IP 80例の外科的肺生検を検討し、NSIP 62例(78%)、UIP 6例、end stage lung 6例であったことを報告している。今回我々が胸部CTパターンから分類したSSc群でも、NSIPが約9割をしめUIPは1割であった結果は、彼らの病理学的評価とほぼ同様であると考えられる。ただし、彼らの報告では、NSIP 62例中15例がcellular NSIP、47例がfibrotic NSIPとなっている。今回の我々の検討は胸部CTパターンのみに基づく分類であり、CT所見のみからNSIPをcellular typeとfibrotic typeに分類することには限界があり、BALF細胞所見も正常だった症例が多いことから、fibrotic typeをcellularに入れている可能性が考えられる。また、SSc-IPのBALF細胞所見に関しては、健康者に比べリンパ球、好中球あるいは好酸球が増加していると報告されている。しかし、いずれの報告でも健康者との差はごくわずかであり、ほぼ正常所見に近い[3,4]。ただし、多くの施設では、すべ

てのBALFをあわせて細胞分画を評価しているが、我々はBALFを3つのfractionごとに評価し、肺野領域成分としfraction 3のみを解析に用いていることから、一概には比較できないのかもしれない。我々のBALF解析法によれば、SSc-IPの多くの症例においてBALF細胞所見はほぼ正常であると考えている。したがって、SSc-IPの特徴としては、BALF細胞所見がほぼ正常なNSIPとまとめられる。

一方、PM/DM-IPに関しては、Douglasら[2]は、PM/DM-IP 22例の外科的肺生検を検討し、NSIP 18例(82%) UIP 1例、cryptogenic organizing pneumonia 1例、diffuse alveolar damage 1例であったことを報告している。今回我々が胸部CTパターンから分類したPM/DM群でも、UIPはみられず全例NSIPパターンであった結果は、ほぼ同様であると考えられる。また、PM/DM-IPのBALF所見に関しては、リンパ球比率の増加とCD4/CD8比の低下が特徴であることが報告されている[5,6]。我々の結果も全く同様であった。したがって、PM/DM-IPの特徴としては、CD8リンパ球の増加が著明なNSIPとまとめることができる。

今回我々は、胸部CTパターンを大きくHomoパターンとBVBパターンに分類した。SSc-IP、PM/DM-IPそれぞれのCT所見に関する報告は多いが、両者を比較検討し、相違点を述べた報告はみられない。それぞれある程度特徴的なイメージはあるが、陰影の性状を細かく分類し解析すると両者の相違点が逆にわかりにくくなるかもしれない。今後より明確な読影基準を設定した上で解析する必要があるが、CTパターンの違いがSSc-IPとPM/DM-IPの異なる病態を反映していることが推測される。

SScおよびPM/DMは、皮膚組織所見も全く異なる病態である。それと同様に、合併するIPも異なっ



いることが今回の研究結果から示唆された。SScは皮膚と同様肺間質の線維化が主体であり、PM/DMは皮膚および筋組織と同様肺間質の著明なリンパ球浸潤が主体となっていることが推測される。この推測が正しければ、特発性間質性肺炎、特にNSIPをSScとPM/DMの視点から分類することが有用かもしれない。さらに、膠原病の視点から特発性間質性肺炎を分類することで、適切な治療方針および予後の推測に参考になるかもしれない、改めて膠原病ごとに合併するIPの特徴的な所見を整理することが重要であると考えられる。

## E. 結論

強皮症と多発性筋炎/皮膚筋炎では、それぞれ特有の間質性肺炎を認め、病態が異なっていることが示唆された。

## F. 文献

1. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 : 1581-1586
2. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 : 1182-1185
3. Witt C, Borges AC, John M, et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis : bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-640
4. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al.

Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1474-1482

5. Kourakata H, Takada T, Suzuki E, et al. Flow cytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/ dermatomyositis with interstitial pneumonia. *Respirology* 1999; 4: 223-228
6. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2001; 21: 89-93

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第48回日本呼吸器学会総会

## H. 知的所有権の出願・登録

なし

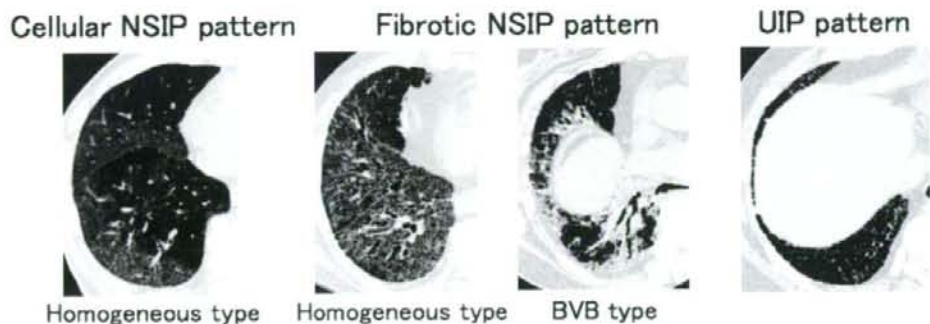


図 1A. 強皮症群の胸部 CT パターン

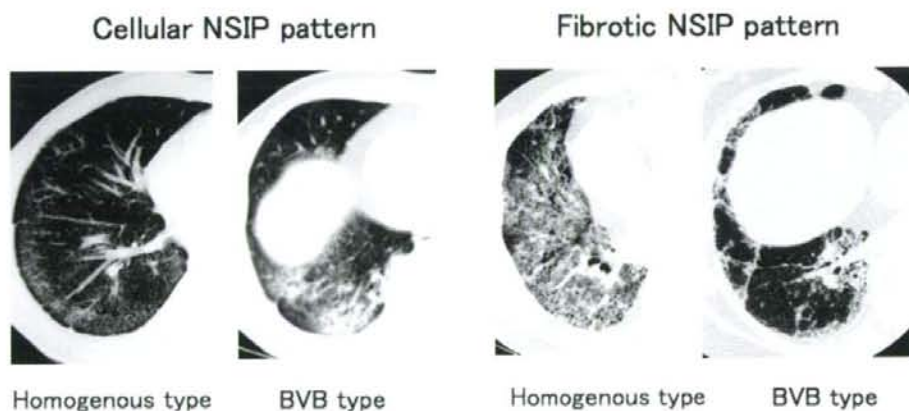


図 1B. 多発性筋炎/皮膚筋炎群の胸部 CT パターン

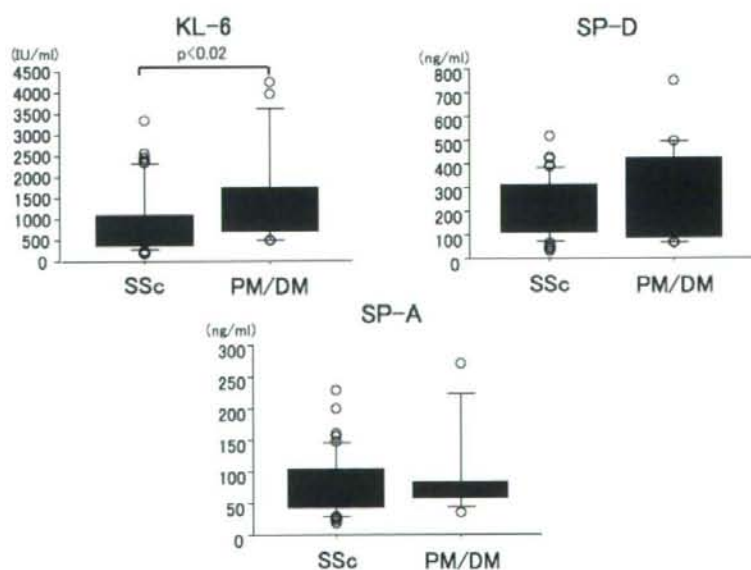


図 2. 強皮症群と多発性筋炎/皮膚筋炎群の血清マーカーの比較

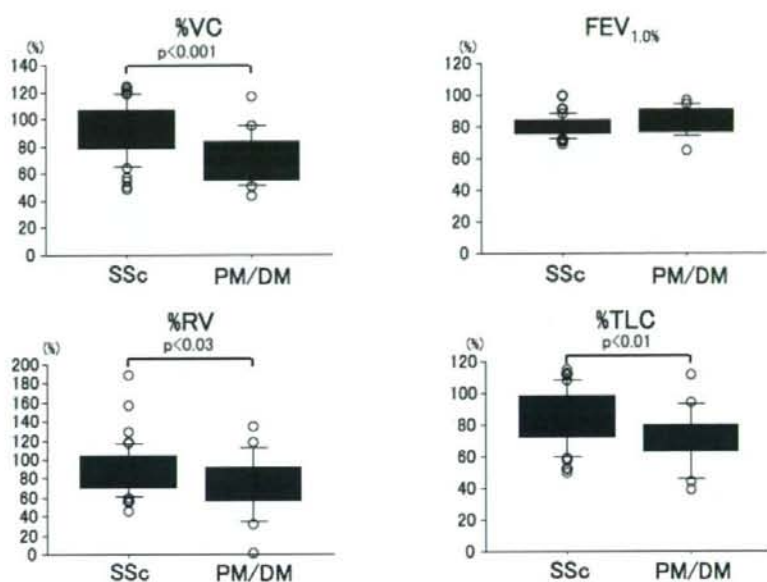


図 3A. 強皮症群と多発性筋炎/皮膚筋炎群の呼吸機能検査の比較

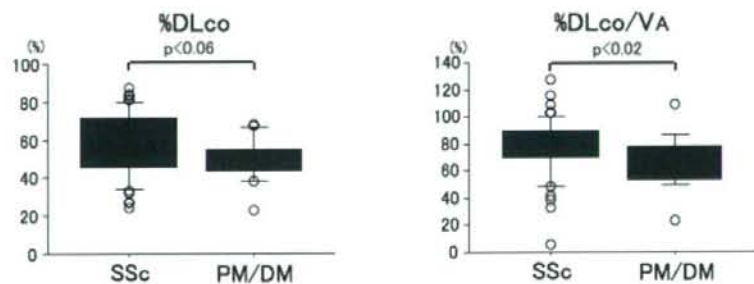


図 3B. 強皮症群と多発性筋炎/皮膚筋炎群の呼吸機能検査の比較

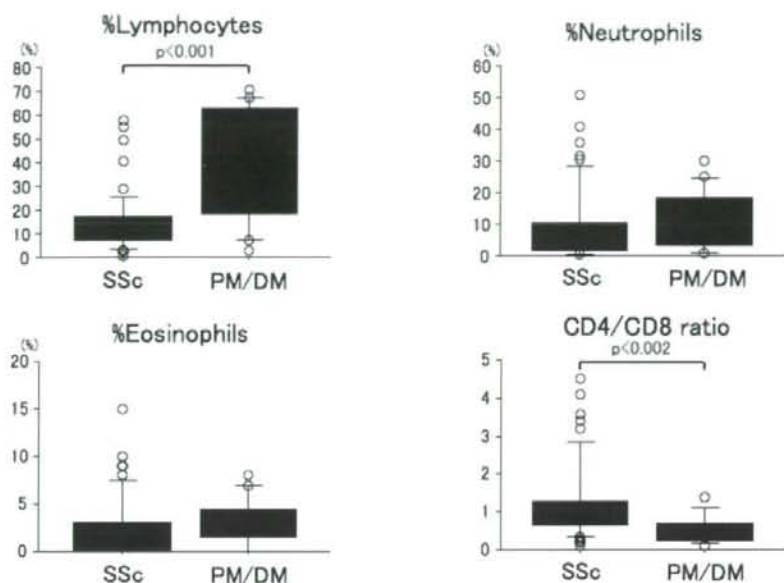


図4. 強皮症群と多発性筋炎/皮膚筋炎群のBALF細胞所見の比較

	cNSIP (Homo)	cNSIP (BVB)	fNSIP (Homo)	fNSIP (BVB)	UIP	
SSc	21	0	24	1	5	51
PM/DM	3	2	1	12	0	18
	24	2	25	13	5	p<0.001

	NSIP (Homo)	NSIP (BVB)	UIP	
SSc	45	1	5	51
PM/DM	4	14	0	18
	49	15	5	p<0.001

図5. 強皮症群と多発性筋炎/皮膚筋炎群の胸部CTパターンの比較