

理している施設が48.4%でしていない施設が32.2%である。さらにこのアンケート調査に続き、予防的治療の有効性に関する調査がなされた(3, 4)。その結果、術前の要因分析からは増悪群でSP-D(高)とVC(低)に統計的な有意差が見出された。多変量解析結果からは喫煙指数が危険因子に上げられた。術式の影響としては切除範囲・麻酔時間・手術時間などが推定され、多変量解析結果から開胸手術は急性増悪の危険因子であることが示された。予防薬の有効性の検証からはステロイドやマクロライドによる予防効果は期待できないという結果であった。

このようなアンケート調査の解釈の困難さとしては、施設間の差が把握し得ないことが上げられる。例えば術中管理を工夫している施設では間質性肺炎を多少認めても手術に踏み切る積極的な方針を立てているであろうし、逆に特に管理をしないと答えた施設ではできる限り間質性肺炎合併症例の手術をしていない傾向もあるだろう。こうした観点からすると単一専門施設における症例のみをまとめた詳細な調査は重要である。こうした報告は当該研究班以外にも見出すことができる(5, 6)。

札幌医大第2外科中島等から報告された肺癌手術症例760例中間質性肺病変を伴った肺癌手術58例の検討(5)からは、間質性肺炎合併肺癌手術後の急性増悪発症は5例(8.6%)であった。その全症例とも組織はUIPパターンを呈し、治療の甲斐なく死亡している。発症の予測因子は術前の%DLcoがあげられたものの、SPDやKL-6,術式には有意差をみとめなかった。興味深いことに間質性肺炎合併例は術後急性増悪を免れても5年以内に間質性肺炎の増悪で死亡していた。

東北大加齢医学研究所呼吸器再建学(呼吸器外科)の千田等の報告(6)によると肺癌摘出術を受けた1148患者中15例(1.3%)が術後ARDSに、そのうち11例が死亡していた。ARDSへ進行した15例中11例は術前に間質性陰影であったがその10例は限局性であった。術前CTを再検討しえた834症例中10.9%に間質性陰影(びまん性1.8%, 限局性9.1%)があり、術前に間質性陰影のあった8.8%に、なかった症例には0.4%に術後ARDSが発症していた。

これらの報告からUIPパターン、喫煙歴、VC、%DLcoなどが危険予測因子として上げられるであろうが、CT上陰影が軽微である症例でも急性増悪

が発症した結果は今後の多くの課題を喚起する。

## B. 抗がん剤による薬剤性肺炎と既存間質性肺炎の悪化

多くの抗がん剤には細胞毒性があり、その副作用として間質性肺炎が上げられていないものはない。また当初間質性肺炎の治療薬としても期待されたEGFR阻害薬による薬剤性肺障害は、特に日本人で多い可能性も指摘され、間質性肺炎がある症例には投与すべきでないとされている。まったく間質性肺炎がない症例や僅かな蜂巣病変をもつ患者にも急激な悪化を認めえることは、これらの薬剤の市販後調査からも明らかになりつつある。これらの症例を検討して、投与前の胸部HRCTや間質性肺炎マーカーの測定などの基本的な検討をされていないために、薬剤性肺障害発症時の診断が困難な症例が稀でない、という驚くべき現状である。とくに腫瘍外科や呼吸器外科担当症例にそのような傾向を認める。私たちが策定する間質性肺炎合併肺癌の治療指針は、このような基礎的なことも含める必要がある。

現状に関する最新のアンケート調査は別個次項に掲載する。

## C. 放射線肺炎および照射後の既存間質性肺炎の悪化

放射線治療中に発症する間質性肺炎に関しては一般にステロイド治療が効果的であり、重症化する症例はまれである。放射線治療医もその点であり危機感を抱いていない。しかし、照射終了後に徐々に発症する症例などは診断が遅れてより重症化しやすい印象がある。この診断はやはり呼吸器内科主治医ということになる。

## 今後の方針

これらのアンケート調査・既報告論文の紹介による間質性肺炎合併肺癌の危険性(発症率・危険因子・遠隔予後規定因子等)の発症頻度などを記載することによって、医療側から患者側への情報提供に役立つことも考慮するが、むしろ発症の予防、早期診断、早期治療といった前向きな姿勢が重要であると考えられる。

将来的には発症機序の解明も試みたい。そこには

間質性肺炎の病態に加え、腫瘍免疫、すなわち宿主側の免疫環境と腫瘍からの免疫回避、あるいは炎症の活性化などからみた、増悪機序の解明も必要であろう。

## 引用論文

1. 水口正義, 他. 間質性肺炎合併進行肺癌患者のレトロスペクティブな検討. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成18年度研究報告書 pp66-70, 2007.
2. 宮本篤, 他. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者外科手術に関する実態調査. びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成19年度研究報告書 pp62-66, 2008.
3. 吉村邦彦, 他. IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性および安全性 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成20年度研究報告書, 2009.
4. 宮本篤, 他. IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関するアンケート調査. 第79回間質性肺疾患研究会討議録 pp56-67, 2009
5. 中島慎治, 他. 間質性肺病変を伴った肺癌手術58例の検討～非合併例との比較および急性増悪因子について～. 第79回間質性肺疾患研究会討議録 pp68-79, 2009
6. Chida M, et al. Subclinical idiopathic pulmonary fibrosis is also a risk factor of postoperative acute respiratory distress syndrome following thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34:878-81, 2008.

## 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と 治療関連急性増悪に関する実態調査

弦間 昭彦\* 峯岸 裕司

特発性間質性肺炎には、高頻度に肺癌が合併し、肺癌の最も一般的な合併症の一つでもある。一方で、特発性間質性肺炎合併肺癌に対する抗がん治療を行う上で、治療に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、重要な問題として認識されている。特に進行期肺癌の場合、化学療法の効果は限定的であり、治療に関連した急性増悪のリスクがあっても特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対して化学療法が予後に寄与できるのか、については一定の見解はない。実際の治療関連急性増悪の発症率、症例や抗悪性腫瘍薬の選択についてもエビデンスが乏しく、臨床の現場では、その指針となる研究報告が望まれている。我々は、本病態を有する症例に対して、具体的にどのような抗悪性腫瘍薬が使用されているのか、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は実際どの程度なのか、を明らかにすること、さらには、治療戦略の一つとして、安全性が高く、有効性のある化学療法レジメンの候補を検証することを目的に実態調査を計画した。びまん性肺疾患に関する調査研究班の分担者および協力者の所属施設に対して、特発性間質性肺炎合併進行肺癌の初回化学療法の実施状況についてアンケート調査を行った。全国19施設より396症例の化学療法レジメンと急性増悪の有無について回答が得られた。このなかで治療関連急性増悪と診断されたのが、52例(13.1%)であった。頻用されていた化学療法レジメンでは、カルボプラチン+パクリタキセル、プラチナ製剤+エトポシドが各々、140例(35.4%)、120例(30.3%)であった。急性増悪の発症率は、それぞれ8.6%、5.8%であった。その他、ビノレルビン、ドセタキセルの使用頻度が比較的高率であった。本検討から、使用実績、急性増悪の発症頻度および肺癌に対する有効性を考慮するとカルボプラチン+パクリタキセルおよびプラチナ製剤+エトポシド併用療法が特発性間質性肺炎合併肺癌の初回化学療法の有力な候補レジメンと考えられた。今後、レジメンを上記に絞って追加調査を行い、治療適応、急性増悪の危険因子の検討を行う。

### **Current status of chemotherapy for lung cancer with idiopathic pulmonary pneumonias:**

### **National survey on chemotherapy-related acute exacerbation of IIPs**

Akihiko Gemma

*Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Infection and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo*

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are one of the most common complications in patients with lung cancer. In lung cancer patients with IIP, the most serious toxicity is acute exacerbation of IIP caused by anticancer treatment in Japan. However, there has been no consensus and no evidence presented, regarding optimal treatment for advanced lung cancer with IIP. We conducted national survey by the questionnaire and got answers for 396 patients from 19 institutions. Our survey showed that 52 of the 396 patients had chemotherapy-related acute exacerbation and most of chemotherapy regimens were paclitaxel (PTX) in combination with carboplatin (CBDCA) or etoposide (ETOP) in combination with platinum agents. We considered that CBDCA+PTX or platinum agents+ETOP could be candidate regimens for treatment of lung cancer patients with IIP. We plan detail additional survey about treatment effect and risk factor of acute exacerbation.

## はじめに

特発性間質性肺炎 Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs)は、高率に肺癌を合併することが知られている。特に本症の中で最も頻度の高い特発性肺線維症 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)では10～30%に肺癌を合併し、その相対リスクは7～14倍とされている[1-5]。Kawasakiらは、肺癌切除例を検討し、その7.5%にIPFを合併していたと報告している[6]。このため、肺癌治療の現場では、間質性肺炎は最もポピュラーな合併症の一つと認識されている。しかしながら、治療に関連した急性増悪が高頻度に認められるため、間質性肺病変の存在は、肺癌治療の制限因子となっている。特に進行期肺癌の場合、化学療法の効果は限定的であり、治療に関連した急性増悪のリスクがあっても特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法が予後に寄与できるのか、については一定の見解はない。また、適切な患者選択や急性増悪の危険因子についても指針となる報告はほとんどない。これまでの報告では、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は、10-20%とされている[7-10]が、いずれも単一施設からの少数例の報告である。実際の治療関連急性増悪の発症率、適切な治療適応や抗悪性腫瘍薬の選択についてもエビデンスが乏しく、臨床の現場では、その指針となる研究報告が望まれている。

## 対象と方法

平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班参加施設に対してアンケート形式で実態調査を行った。特発性間質性肺炎を合併する進行期または術後再発肺癌症例で、かつ全身化学療法が施行された者を調査対象とした。調査項目は、1)初回化学療法のレジメン 2)化学療法関連急性増悪の有無(レジメン別)であった。“特発性”の定義は、「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」(2004年)に準じた。また、“化学療法関連”の定義は、明確な根拠はこれまで示されていないが、当院での経験から抗悪性腫瘍薬投与最終日より3か月以内の発症とした。

日本医科大学 内科学講座 呼吸器感染腫瘍部門  
\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

図1. 初回化学療法レジメン別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Regimen	N	AE (N)	%
CBDCA+PTX	140	12	8.6
CBDCA+ETP	82	3	3.7
CDDP+ETP	38	4	10.5
VNR alone	30	8	26.7
CDDP+UFT	17	5	29.4
CBDCA+VNR	10	0	0
CDDP+VNR	9	2	22.2
DOC alone	7	1	14.3
CBDCA+DOC	6	4	66.7
CDDP+DOC	6	1	16.7
Gefitinib	6	1	16.7
Others	51	10	19.6
Total	396	52	13.1

AE: acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias  
CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel,  
ETP: etoposide, VNR: vinorelbine, DOC: docetaxel

## 結 果

19施設から、計396症例について回答が得られた。化学療法に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、52症例(13.1%)に認められた。図1に化学療法レジメン別症例数と急性増悪数を示す。カルボプラチン+パクリタキセル療法が最も使用頻度が高く、140症例で行われていた。次いで、プラチナ製剤+エトポシド療法の使用頻度が高く、合わせて全体の約7割を占めていた。各レジメン別の急性増悪発症頻度は、カルボプラチン+パクリタキセル療法で8.6%、プラチナ製剤+エトポシド療法で5.8%であり、比較的使用頻度の高かったビノレルビンまたはドセタキセルを含むレジメンでは、それぞれ19.6%、31.6%であった(図2)。薬剤性肺障害で問題となったゲフィチニブは、少数例であるが使用されており、6例中5例とやはり高率に急性増悪が認められていた。

## 考 察

今回、初めて全国規模で特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の実態調査を行うことができた。化学療法に関係すると思われる急性増悪の発症率は、13%とこれまでの単一施設からの報告のほ

図2. 初回化学療法の抗悪性腫瘍薬別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Drugs *	N	AE (N)	%
PTX contain	146	18	12.3
ETP contain	124	7	5.6
VNR contain	51	10	19.6
DOC contain	19	6	31.6
GEM contain	6	1	16.7
CPT11 contain	2	1	50
VDS contain	17	1	5.9
Gefitinib	6	5	83.3

\*; プラチナ製剤を含む2剤/3剤併用療法と単剤療法の合計

AE; acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

PTX; paclitaxel, ETP; etoposide, VNR; vinorelbine,

DOC; docetaxel, GEM; gemcitabine, CPT11; irinotecan

VDS; vindesine

ぼ中間値であり、実地臨床での印象に近いものであったと思われる。頻用されていたレジメンは、非小細胞肺癌の標準治療であるCBDCA+PTX、小細胞肺癌の標準治療であるプラチナ製剤+ETOPであり、これらは、急性増悪の発症率からみても他のレジメンに比較して安全性が高いように思われた。以上より、使用経験の豊富さと安全性、期待できる治療効果から、上記2レジメンが特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する標準的化学療法の有力な候補レジメンになると考えられる。しかしながら、小細胞肺癌においては、無治療での予後、治療への反応性から急性増悪のリスクがあっても化学療法による恩恵を受けられる可能性が非常に高いと言えるが、進行非小細胞肺癌においては、治療効果は限定的であり、リスクを担保できるだけの恩恵が得られるかは、意見の分かれるところである。急性増悪の危険因子の探索や適切な治療適応/患者選択の条件については、今後、検証が必要な課題である。最終的には、認容性を確認する前向き臨床試験が必要であると考えられるが、その前段階として、検討対象を候補2レジメンに限定して、臨床背景因子、間質性肺炎の病型/重症度、臨床検査値や予後といった詳細な追加調査を予定している。

## 参考文献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowits M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 35 : 496-499, 1980
- 2) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA King TE Jr: Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: caused and assessment. *Am J Med* 88 : 396-404, 1990
- 3) Hubbard R, Ven A, Lewis S, et al: Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. Population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 5-8, 2000
- 4) Park JS, Kim DS, Shim TS, et al: Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 17: 1216-1219, 2001
- 5) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 646-664, 2000
- 6) Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al: Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Oncol* 76 : 53-57, 2001
- 7) 竹中圭(坪井病院), 吉村明修, 岡野哲也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌における肺癌治療に伴うIIP急性増悪の検討: 肺癌, 39巻7号 Page955-962(1999)
- 8) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌に対する肺癌治療後IIP急性増悪症例の臨床的検討: 肺癌, 41巻4号 Page281-286(2001)
- 9) 磯部和順, 秦美暢, 杉野圭史, 佐野剛, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討: 肺癌, 47巻7号 Page849-854 (2007)
- 10) 近藤康博, 西山理, 市川元司, 他. 間質性肺炎の急性増悪との関連から: 肺癌, 48巻6号 Page732-736 (2008)

## ④ IIPs「診断と治療の手引き」の改訂準備部会(本間 栄)

## 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き第2版 - 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂準備部会 -

氏名(所属): 本間 栄<sup>1</sup>, 高橋 弘毅<sup>2</sup>, 海老名雅仁<sup>3</sup>, 稲瀬 直彦<sup>4</sup>, 吾妻安良太<sup>5</sup>,  
 福田 悠<sup>6</sup>, 萩原 弘一<sup>7</sup>, 酒井 文和<sup>8</sup>, 千田 金吾<sup>9</sup>, 井上 義一<sup>10</sup>,  
 谷口 博之<sup>11</sup>, 福岡 順也<sup>12</sup>, 長谷川好規<sup>13</sup>, 田口 善夫<sup>14</sup>, 上甲 剛<sup>15</sup>,  
 坂東 政司<sup>16</sup>, 杉山幸比古<sup>16</sup>

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科<sup>1</sup>  
 東北大学大学院医学研究科呼吸器病態学分野<sup>3</sup>  
 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科<sup>5</sup>  
 埼玉医科大学医学部呼吸器内科<sup>7</sup>  
 浜松医科大学第2内科<sup>9</sup>  
 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科<sup>11</sup>  
 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科<sup>13</sup>  
 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科<sup>15</sup>

札幌医科大学第三内科<sup>2</sup>  
 東京医科歯科大学呼吸器内科<sup>4</sup>  
 日本医科大学解析人体病理学<sup>6</sup>  
 埼玉医科大学国際医療センター放射線科<sup>8</sup>  
 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター<sup>10</sup>  
 富山大学附属病院外科病理学講座<sup>12</sup>  
 天理よろづ相談所病院呼吸器内科<sup>14</sup>  
 自治医科大学呼吸器内科<sup>16</sup>

### 研究要旨

この「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」は、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が、今日における特発性間質性肺炎の正しい理解を進め、臨床における診断・治療の指針となるよう、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班との共同で作成した物である。初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、特に最近の治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期の改訂版発行を目指す。本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

### A. 研究目的

#### 改訂主旨

初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、とくにこれまでの治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期(2010年末)の改訂版発行を目指す。改訂規模は小規模とし、初版同様「手引き」として刊行する。治療については、NAC(N-アセチルシステイン)およびピルフェニドン(ピレスパ)の情報充実を図る。またCsA(シクロスポリン)、急性増悪(PMX, Sivelestat), 肺高血圧症(Bosentan, Sildenafil), IIPs合併肺癌の治療指針についても追加する。米国胸部疾患学会(ATS)のガイドラインについては、参考には

するが、本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

### B. 研究方法

#### 読者対象について

- 1) 一般内科医の診断の助けとなる: 今改訂において、一般内科医が特発性間質性肺炎診療のアウトラインがわかる項目を新設する。
- 2) 呼吸器科医で特発性間質性肺炎が専門でない医師: 呼吸器診療を専門としているが特発性間質性肺炎は専門でなく、しかし地方医療機関等で特発性間質性肺炎患者を診療しなければならない医師

がとくに診断(鑑別診断)について勉強できる内容がある。

3)特発性間質性肺炎診療のエキスパート：とくに治療においてはエキスパートが学べる内容とする。

#### 執筆・レビュー体制について

執筆者:原案を元に各項目の執筆者を決定した(表1)。

レビューワー：初版同様各項目にレビューワー2名程度を設ける。

#### 画像について

画像診断については初版内容から大きな変更はせず、ATSとERSのガイドラインのリファレンスを解説として加える程度の小改訂とする。

#### 病理について

鑑別診断を充実化し、典型例の提示やバーチャルスライドによる支援システムの紹介を加える程度の小改訂とする。

各論の病理写真は初版ではモノクロとなっているが、改訂版ではカラーとする。また病理写真自体は、初版のよいものはそのまま残し、初版よりよいものがある場合には差し替える方針とした。

#### 治療面での改訂

NACは日本での治療結果を盛り込み、またピレスパについては現在の薬剤情報はそのまま詳しく掲載する。

PMXは「IV-1-B. IPFの急性増悪」の項目に、またPH(Bosentan, Sildenafil)および合併肺癌は「III-5. 合併症の対策とその管理」の項目にそれぞれ記載する。

#### 一般内科医向け項目の追加

一般内科医(非呼吸器専門医)向けに、診療のアウトラインが簡潔に分かる項目を新たに追加することとした。新規項目には、①治療のアウトライン(概要)と治療の候補が分かるフローチャート、②一般内科医が専門医に送る際の判断基準、③専門医の機能、の3要素を盛り込めこととした。

#### その他-全体的な事柄、今後の課題について

病型別に予後の情報が記載できれば記載する。

#### 改訂手順について

本書の著作権は日本呼吸器学会にあり、本文・図表はそのまま流用してもよいことを確認した。ただし、事前に初版執筆者には、改訂版発行と著作権について説明した手紙を送付する。

#### 今後のスケジュール

2010年2月末日 原稿締切(執筆者)  
2010年3月19日 第2回合同会議(原稿のブラッシュアップ作業、レビューワーへの依頼内容の検討)  
2010年3月末 レビューワーへの査読依頼  
2010年4月末 執筆者への原稿修正依頼  
2010年5月末日 最終原稿締切(執筆者)  
2010年7月上~中旬 初校出校・校閲  
2010年9月初~中旬 再校出校・校閲  
2010年10月 印刷・製本  
2010年11月 刊行

#### **B. 健康危険情報**

因果関係のある有害事象なし。

#### **C. 研究発表**

##### 1. 論文発表

- (1). Sugino K, Kobayashi M, Iwata M, Gocho K, Kaburaki K, Muramatsu Y, Ishida F, Miyazaki T, Sato D, Sakaguchi M, Sano G, Kusano E, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Takagi K, Homma S: Successful treatment with pneumonectomy for pulmonary mycobacterium abscessus infection. Intern Med, 48:459-63, 2009
- (2). Sugino K, Kobayashi M, Sato D, Sakaguchi M, Sano G, Kusano E, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Marked improvement after long-term sildenafil therapy for secondary pulmonary arterial hypertension: A report of two cases. 東邦医学会誌, 56:227-233, 2009
- (3). Sekiya K, Sugino K, Hojo T, Ishida H, Sano G, Isobe K, Kimura K, Taniguchi M, Akiyama K, Homma S: Clinical evaluation of severe asthma attacks requiring tracheal intubation and mechanical ventilation. Allergol Int 58: 289-294, 2009
- (4). Sugino K, Gocho K, Ota H, Kobayashi M, Sano G, Isobe K, Takai Y, Shibuya K, Izumi H, Kuraishi Y, Shibuya K, Homma S: Miliary tuberculosis associated with chronic neutrophilic leukemia. Intern Med, 48:1283-1287, 2009
- (5). Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K: Cyclosporin A treatment in

- acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med, 49:109-115, 2010
- (6). Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. Respirology, 15:88-92, 2010
2. 学会発表
1. K Sugino, C Hasegawa, G Sano, M Iwata, T Ito, T Arita, K Gocho, K Kaburaki, S Yamakoshi, F Ishida, T Miyazaki, D Sato, S Sakaguchi, E Kusano, K Isobe, S Sakamoto, Y Takai, K Shibuya, K Takagi, S Homma: Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis associated with sequelae of pulmonary tuberculosis. The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology Tokyo, Japan, 2009.5
2. Takai Y, Yamashiro Y, Sato D, Sano G, Sugino K, Sakaguchi M, Isobe K, Sakamoto S, Homma S: Cephalometric assessment of craniofacial morphology in Japanese male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. 2009 APSS USA, 2009.6
3. K. Suzuki, K. Tomizawa, T. Nagao, S. Kobayashi, E. Muso, W. Yumura, T. Sasaki, O. Hotta, Y. Harabuchi, S. Homma, Y. Yamanishi, M Nishii, D. Jayne, N. Rasmussen, T. Nakayama, H. Hashimoto : Risk Epitopes of MPO-ANCA in Patients with MPA in Japan. 14 th International Vasculitis & ANCA Workshop, Copenhagen, Denmark, 2009.6
- D. 知的財産権の出願・登録**
- なし.



## ⑤急性増悪部会(田口善夫)

天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口 善夫
東北大学遺伝子呼吸器内科	海老名雅仁
独協医科大学呼吸器アレルギー	石井 芳樹
東邦大学医学部呼吸器内科	本間 栄
浜松医科大学第二内科	千田 金吾
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口 博之

急性増悪分科会として今後検討を行う項目として下記の検討課題を実行，ないし検討予定としている。

### 1) WEB登録による急性増悪の実態調査

貫和班から開始したHIPsのWEB登録において経年的実態調査情報を入手し，急性増悪の頻度，予後，病態による急性増悪の頻度など様々な情報を入手することが可能である。しかしながら現在WEB登録の進捗状況は極めて不良であり，今後は経過登録を積極的に推し進めて，前記目標を達成する。

### 2) WEB登録症例におけるインフルエンザ感染と急性増悪に検する検討

(企画：公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科  
谷口博之 先生)

世界的な新型インフルエンザ流行ではARDSを生じる症例も報告される。一方，特発性間質性肺炎での急性増悪が臨床的に問題となっている。また両者の関連については明らかにはされていない。

WEB登録患者における急性増悪症例についてインフルエンザ迅速検査を施行するとともに期間中急性増悪した症例についてアンケート調査を実施し，臨床病態をあきらかにする。

### 3) Multiplex PCR法を用いたIPF急性増悪におけるウイルス感染の関与の検索

(企画：獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科  
石井芳樹 先生)

IPF急性増悪のトリガーとしてウィルスなどの気道感染が重要と考えられるが，病原体を同定することは困難な場合が多い。Multiplex PCR法は，細菌や非定型病原体のほか多種類のウィルスを同時に少量の検体から検索しうる方法であり，培養や抗体診断に比較して感度がよい。今回，IPF急性増悪におけるウィルスをはじめとする病原体の関与を知るため，急性増悪時に得られた検体を用いてMultiplex PCR法で行い病原体を検索する。本検討では石井先生にプロトコール作成の中心となっただき，前向きでの検討をおこないたい。

### 4) 急性増悪にたいするマクロライド，カルボシステイン予防効果についての検討

(企画：東邦大学呼吸器内科 本間 栄 先生)

急性増悪発症後の予後はPMXを用いた血液浄化療法を用いても極めて不良であり，多くのIPFにおいて終末期に急性増悪をきたすことが知られている。この急性増悪についての治療目線を変えて，予防という観点からCOPDで効果のあるとされるマクロライド，カルボシステインについて前向きでの検討を試みる価値はあるものと考えられる。今後本間先生を中心にプロトコール作成に向けての検討を考える予定である。

⑥膠原病肺病部会(千田金吾)

IIPsのうちUCTD所見に合致しない  
「nonUCTD-NSIP」と合致する「UCTD-NSIP」の  
臨床的背景の相違についての全国集計

千田 金吾 須田 隆文  
浜松医科大学内科学第二講座

undifferentiated connective tissue disease (UCTD)の診断基準には問題点がある。Kinderらの報告した「膠原病に関連した症状」13項目と「全身の炎症所見，血液検査」6項目に関するアンケートでは，体重減少，逆流性食道炎，血沈の3つが50%未満の指示にとどまった。また抗核抗体に関しては抗体価，リウマチ因子に関しては定量してある値を規定することが必要であるという意見があった。この基準に従って現在全国集計を解析中である。

**Nationwide survey of patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) in those with idiopathic non-specific interstitial pneumonia (idiopathic NSIP) by our diagnostic criteria for UCTD**

Kingo Chida, Takafumi Suda

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

The criteria for UCTD remain controversial. To conduct a nationwide survey for patients with UCTD in those with idiopathic NSIP, we carried out questionnaires about the criteria by Kinder. As a result, the items of bodyweight loss or reflux esophagitis or erythrocyte sedimentation rate should be excluded from the criteria by Kinder. Now the analysis of nationwide survey is ongoing.

膠原病は、多彩な徴候と症状により特徴づけられるが、明確な診断が不可能な、初期段階を含めた結合組織病に対して、近年UCTDという概念が提唱されており、その由来は、1980年LeRoyらが提起したundifferentiated connective tissue syndrome(UCTS)にさかのぼる。Kinderらは、特発性間質性肺炎75例のうちUCTDの診断基準に合致するものは28例(37%)であった。このうち18例に組織診があり、このうち15例(83%)でUCTDの診断基準を満たしたという。

そこで始めにKinderらの提唱したUCTDの診断基準について、班会議参加36施設に対してアンケートをおこなった。その結果は

膠原病に関連した症状	採用率(アンダーラインは50%未満)
1. レイノー現象	100%
2. 関節痛・多発関節腫脹	100%
3. 日光過敏	83%
4. <u>体重減少</u>	39%
5. 朝のこわばり	94%
6. 乾燥症状	89%
7. 嚥下困難	50%
8. 繰り返す発熱	61%
9. <u>逆流性食道炎</u>	39%
10. 皮疹	94%
11. 口腔内潰瘍	72%
12. 脱毛	72%
13. 筋力低下	100%
血液検査	
1. 抗核抗体	100%
2. RA因子	100%
3. 抗Scl-70抗体	94%
4. 抗SS-A,あるいは抗SS-B抗体	94%
5. 抗Jo-1抗体	94%
6. <u>血沈(正常の2倍), CRP</u>	39%

であった。

抗核抗体については、力価を規定する必要があるの

では？、リウマチ因子については定性では問題があるのではないかと、抗CCP抗体の追加は？などのコメントがあった。

現在、特発性NSIP診断例において、UCTDの所見に合致するもの「UCTD-NSIP」と、UCTD所見に合致しない「nonUCTD-NSIP」の臨床的背景、経過などの相違について比較検討を、全国規模で行なっており集計中である。本研究によりNSIP所見を呈する疾患群と膠原病の関係があきらかになると期待される。後ろ向きの検討であるが、多施設共同研究であるため施設間のバイアスは比較的少ないものとなることが期待される。2007年と2008年に診断された症例を採用し、外科的肺生検所見の診断は各誤施設でされたものを尊重することとした。当科における検討は本論文集の別項を参照のこと。

本研究への参加施設は以下のとおりである。

浜松医科大学内科学第二講座

千田 金吾, 須田 隆文

札幌医科大学内科学第三講座

高橋 弘毅

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態分野

海老名雅仁

自治医科大学内科学講座呼吸器内科部門

杉山幸比古, 坂東 政司

東京医科歯科大学医学部呼吸器内科

稲瀬 直彦

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門

吾妻安良太

東邦大学医学部内科学講座

本間 栄

虎ノ門病院呼吸器センター内科

岸 一馬

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

小倉 高志

公立陶生病院呼吸器アレルギー内科

谷口 博之

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

田口 善夫

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

井上 義一

徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科分野

西岡 安彦

国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

望月 吉郎

済生会熊本病院呼吸器センター

菅 守隆

## ⑦慢性過敏性肺炎部会(稲瀬直彦)

## 慢性過敏性肺炎の全国疫学調査

本邦では慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が1999年に報告されたが、その後10年間に報告例が増加し、臨床像が変化していることが予想される。今回、慢性過敏性肺炎の全国疫学調査を計画した。対象は過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例で、原因抗原、症状、身体所見、検査成績(KL-6, SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後についてアンケートにより調査した。10施設から165例が集積され、内訳は鳥関連86例、夏型33例、家関連26例、加湿器肺2例、イソシアネート誘起性1例、その他17例であった。

## A. 研究目的

慢性過敏性肺炎は、急性過敏性肺炎と比較して発熱を伴わずに潜在性に発症することがあり診断は時に困難である。画像および病理所見としてNSIPあるいはUIPパターンを示すことが多く、十分な鑑別が行われないままに特発性間質性肺炎と診断されることが多い。本邦では以前に慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が行われ1999年に結果が報告された。この報告では36例(夏型10例、家関連5例、イソシアネート誘起性5例、鳥飼病7例、農夫肺7例、その他5例)が集積されたが、その後の10年間に報告例も増加し原因別疾患分布も変化していることが予想される。今回、慢性過敏性肺炎部会の研究として慢性過敏性肺炎の全国疫学調査を実施した。

## B. 研究方法

初年度の対象はびまん性肺疾患に関する調査研究班員であり、調査票を配布し、過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎について、原因抗原、症状、身体所見、検査成績(KL-6, SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後について調査した。

## C. 研究結果

10施設(京都大学、東邦大学、公立陶生病院、広島大学、浜松医科大学、帝京大学、徳島大学、福島

県立医科大学、神奈川県立循環器呼吸器病センター、東京医科歯科大学)から計165例について調査票が回収された。原因抗原別診断名は、鳥関連86例(52%)、夏型33例(20%)、夏型以外の家関連26例(16%)、加湿器肺2例(1%)、イソシアネート誘起性(塗装工肺)1例(1%)、その他17例(10%)であった。夏型以外の家関連過敏性肺炎の原因抗原は、*Aspergillus*, *Alternaria*, *Cephalosporium*, *Candida*であった。診断において104例に胸腔鏡下肺生検が施行された。

## D. 考 察

前回の調査では夏型、家関連、イソシアネート誘起性、鳥飼病、農夫肺がまんべんなく含まれていたが、今回の調査では鳥関連過敏性肺炎の割合が増加し、約半数を占めるに至った。Mayo Clinicからの報告でも、肺線維化を認める過敏性肺炎(慢性過敏性肺炎)の原因抗原の50%が鳥抗原とされており、鳥抗原は肺線維化を来しやすいことも予想される。一方、今回は農夫肺の症例が集積されなかったが、農夫肺は岩手県や北海道など発症地域が偏在しており、これらの地域を網羅する調査が必要と思われる。イソシアネート誘起性(塗装工肺)の報告は、職場環境の整備などの影響もあり報告例が減っていると思われる。特に慢性例はごく限られていると思われる。

外科的肺生検により慢性過敏性肺炎と診断された症例も増加した。急性例と比較して、慢性過敏性肺炎の病理組織では類上皮細胞性肉芽腫を認めない場合が多く診断が容易でないが、近年の肺病理学の進

歩が診断に寄与したと思われる。

#### **E. 結 論**

全国10施設から165例の慢性過敏性肺炎症例を集積した。鳥関連過敏性肺炎が52%と多く、夏型過敏性肺炎が20%、夏型以外の家関連過敏性肺炎が16%であった。

**F. 健康危険情報**：なし

**G. 研究発表**：なし

**H. 知的財産権の出願・登録**：なし

## ⑧在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)

特発性肺線維症に対する酸素療法・リハビリテーションの  
アンケート調査の解析結果報告

研究協力者 谷口博之  
公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 部長

特発性肺線維症(IPF)診療の専門施設を対象としたアンケート調査により、IPFに対する長期酸素療法(LTOT)と呼吸リハビリテーションの意識・実態調査を行った。全施設でIPFに対してLTOTは有用と考えられており、使用されていた。6分間歩行テストは全15施設で行われていたが、施行方法は施設間でばらつきがあった。IPFに対する呼吸リハビリテーションは9施設で行われているがIPFに特化した呼吸リハビリテーションプログラムを設けている施設はなかった。肺高血圧の評価のための右心カテーテル検査を行っているのは1施設のみであった。

## A. 研究目的

本邦のIPF診療において、LTOTや呼吸リハビリテーションがどのように実施されているのかを調査すること。

## B. 研究方法

びまん性肺疾患に関する調査研究班の班員および研究協力員の施設においてIPFに対するLTOT・呼吸リハビリテーションに関するアンケート方式の調査をした。

## C. 研究結果

データ解析した14施設に通院中のIPF患者は合計794人(4～200人)であり、1施設当たりの平均56.6人であった。全15施設にてIPFにLTOTは有効と認識されており、全施設においてIPFにLTOTが導入されていた。リハビリテーション実施状況では、外来リハビリテーションを行っていない施設でも入院リハビリテーションは行っている施設が複数みられた。IPF用に特化したプログラムを設けている施設はなく、他の慢性呼吸不全患者と同一のリハビリテーションが行われていた。心臓に関する評価では非侵襲的である心電図検査と心臓超音波検査はほぼ全施設で施行されていたが、右心カテーテル検査は1施設で施行されており、一般的には施行されていなかった。

## D. 考案

本邦ではIPFに対してLTOTが普及しており、その導入基準は他の慢性呼吸不全とほぼ同様と考えられている。呼吸リハビリテーションの有用性は認識されているが、その普及は必ずしも十分とはいえない。肺高血圧の評価のための右心カテーテル検査を行っているのは限定的な施設のみであった。

## E. 結論

本邦を代表する施設を対象にアンケートを用いて、IPFに対するLTOT・リハビリテーションの現状を調査した。

## F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

## 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：なし

## ⑨画像部会(酒井文和)

# 蜂巢肺, UIP/IPF の画像診断基準の標準化に向けての実態調査, 教育用図譜の刊行

今回改訂の予定されているATS/ERS/JRSの特発性間質性肺炎に関する consensus statement では, UIP/IPF の診断に関して, 蜂巢肺などの画像所見が重要視される. しかし, 蜂巢肺は, 診断医間の診断基準のばらつきや相違が大きい. 今回の研究では, 診断医各個人の蜂巢肺診断基準の相違を把握し, 診断基準の標準化に向けての教育用図譜の発刊を企画した. またUIP/IPF の診断基準の妥当性を目的として調査研究事業を企画した.

### A 研究目的

蜂巢肺の各研究者の診断基準の一致度を検討し, 不一致の原因を検討し, 蜂巢肺の診断基準の標準化に向けての検討の基礎資料とする.

### B 研究方法

20名の胸部放射線診断医, 10名のびまん性肺疾患を専門領域とする呼吸器内科医合計30名から各個人が蜂巢肺と考えるHRCT画像, 非典型的であるが蜂巢肺と思われるHRCT画像, 蜂巢肺とは考えにくいHRCT画像各1枚を提出していただき data base とした. なおデータ集積に際して患者個人情報削除した. 本研究計画はm埼玉医大国際医療センターIRBの許可を得た.

これらのHRCT画像から, 条件不良などの不適切画像, 上葉の病変などを除外した80画像を用いて以下の読影実験をおこなった. 画像評価者は, 5名の間質性肺炎の診断に熟達した放射線診断医であり, 5ポイントスケール(5: definite honeycomb, 4: probably definite, 3: possible honeycomb, 2: probably not honeycomb, 1: definitely not honeycomb)で蜂巢肺の可能性を評価した. 同時にUIPの可能性を5ポイントスケールで評価した.

### C 研究結果

5名のびまん性肺疾患に関するエキスパートの評価結果のみ解析ができ, その他のデータは現在評価中ないしデータの解析中である.

5名の評価者の一致率はカップ解析で $\kappa=0.42$ であり, 4, 5と1, 2を一括した3段階評価では, 0.60. とさほど高いものではなかった. 不一致の原因は, 牽引性気管支拡張の集合, 肺気腫を伴う間質性肺炎における大型の嚢胞を含む構造破壊部位, UIP パターンの間質性肺炎で, ごく軽度の蜂巢肺を示す例の解釈にあったと思われる.

### D 考 察

蜂巢肺は, 診断医個人個人での診断基準が大きく異なることが, 知られている. 今回の調査の結果からは, 牽引性気管支拡張の集合, おそらく喫煙に関連すると思われる構造破壊の高度な気腫合併間質性肺炎, 軽度のUIPパターンを示す例でのごく軽度の嚢胞性病変などの解釈にあったと思われる. 蜂巢肺は, 診断医間の不一致が多く, UIP 診断に際して consensus なしに蜂巢肺の有無に大きく頼ることは, 問題があると考えられ, 適切なCRP診断が必須と考えられる.

### E 結 論

蜂巢肺の診断の一致率はさほどよいものではなかった.

### F 今後の検討

上記30名の胸部画像診断医, 胸部を専門にしない放射線専門医5名, レジデント5名, 海外の胸部放射線診断医8名など48名で再度読影実験を予定し

ている。UIP/IPF症例についても症例を集積し、同様の読影実験を行う予定である。

## G 研究発表

今後論文化を予定。なお典型的症例を用いて、間

質性肺炎の診断にできない画像診断医のための教育用図譜を刊行する予定。

びまん性肺疾患調査研究班画像部会、呼吸器学会びまん性疾患部会、胸部放射線研究会の協力を受けた。



## サルコイドーシス部門(千田金吾)

# サルコイドーシス部門報告

千田 金吾 須田 隆文 乾 直輝  
浜松医科大学内科学第二講座

今年度は以下の検討を行なった.

- 1) 全国の実態調査のまとめ
  - ・ 難治性サルコイドーシス
  - ・ 代替治療の実態調査と抗菌薬療法の位置付け
  - ・ ステロイド療法(適応, 投与期間について)
- 2) サルコイドーシスの臨床調査個人票の改訂
- 3) 診断基準の英文化
- 4) 病因論の総括的議論

## Report from sarcoidosis division

Kingo Chida, Takafumi Suda, Naoki Inui

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

This year we conducted the following items:

- 1) Nationwide survey of intractable sarcoidosis, alternative therapy, indication of steroids
- 2) Registry of sarcoidosis that is newly diagnosed
- 3) Guideline development in English
- 4) The etiologic discussion of sarcoidosis

サルコイドーシス部門では、日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と連携して、以下の項目について調査・研究を実施し、また2010年度の活動に向けての基礎資料を作成した。

#### 1) 全国の実態調査のまとめ

##### ・難治性サルコイドーシス

難治性サルコイドーシスについての定義については議論が多くあり、難治性／重症、慢性／病変遷延性、機能障害例、をどこまで斟酌するか定まっていない。このためまず、折津らを中心に重症度の分類の定義を目指した。呼吸器系は下記のようにほぼ終了。眼科、循環器については検討中である。

重症度分類は以下のごとくにする(案)。

重症度Ⅰ 無治療または局所治療で機能障害のないもの

重症度Ⅱ 治療が必要で機能障害のないもの

重症度Ⅲ 治療が必要で機能障害を認めるが身障者認定基準を満たさないもの

重症度Ⅳ 治療と関係なく身障者認定基準を満たすもの

今後の検討課題

##### ①各臓器の機能障害の設定(重症度Ⅲ)

肺(予測肺活量1秒率？、動脈血ガス？)

心臓(不整脈？、EF？)

眼(視力？、視野？)

神経(肢体不自由の障害程度？)

※この機能障害の設定は身体障害者基準の内容に準ずる。

##### ②この重症度分類の機能障害を設定した後、各分

科会を通じて全国にアンケート調査を行なう。これにより日本におけるサ症の重症度を把握する。

③このアンケートの中に治療内容も取り入れ、わが国の治療の実態も把握する。

##### ・代替治療の実態調査と抗菌薬療法の位置付け

これについては、後述の杉崎論文を参照のこと。

##### ・ステロイド療法(適応、投与期間について)

以前よりステロイド薬についてその適応は、慎重であることが強調されている。しかしながら治療開始の遅れにより、非可逆的な病変が進行する例が報告されるため、現状の各施設での実態を行なう。アンケート項目を現在検討中であり、2011年度に各施設に発送予定である。

#### 2) サルコイドーシスの臨床調査個人票の改訂

難治性疾患克服研究事業、びまん性肺疾患に関する調査研究班、平成20年度報告書90～90ページを参照のこと。

#### 3) 診断基準の英文化

現在、作成中である。

#### 4) 病因論の総括的議論

現時点では江石らによる *P.acnes* が有力であるとされるが、抗酸菌の関わりについての報告もある。抗TBGL(tuberculous glycolipid)やCD1分子の関与、クオンティフェロン<sup>®</sup>の検討などの結果も集積しつつある。このため病因論に焦点を置いた検討会を2010年度に予定している。

## A. 特発性間質性肺炎

# I. 重点項目

## (1) 疫学的研究