

# 間質性肺炎の遺伝子発現プロファイルの解析と臨床応用

谷脇 雅也 服部 登 石川 暢久 高野 淳 吉岡 宏治  
田中惣之輔 大下慎一郎 濱井 宏介 河野 修興\*

今回我々は間質性肺炎における遺伝子的特徴を知ることが目的に、疾患肺から抽出した mRNA を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その上で、間質性肺炎の疾患間に遺伝子的差異を見出せるかを検証し、更に治療標的分子や新規診断マーカーを同定することを試みた。臨床病理学的に診断された特発性間質性肺炎 (IPF/UIP)7 症例、非特異的間質性肺炎 (NSIP)4 症例、慢性過敏性肺炎 (CHP)9 症例の患者の肺生検検体を用いてマイクロアレイを施行し、まずこれらの間質性肺炎症例において正常肺に対して高レベルに発現上昇する遺伝子群を多数同定した。これらの発現上昇遺伝子群は、間質性肺炎の遺伝子的特徴が示されており、病態の解明に有用な情報であると考え解析した。さらに、発現上昇遺伝子には膜、分泌蛋白をコードする遺伝子が多数含まれており、間質性肺炎の有望なマーカーあるいは治療標的となりうる遺伝子と考えられ、その発現を Real-time PCR 法により確認した。次に、UIP と NSIP、UIP と CHP 間でクラスター解析を行い、UIP と CHP 間で発現に差異を認める遺伝子群を同定した。これら遺伝子群はそれぞれの疾患の遺伝子的特徴を示していると考えられ、鑑別診断における有望なマーカー候補となりうる可能性があると思われる。

## Analysis of gene expression profile in interstitial pneumonias

Masaya Taniwaki, Noboru Hattori, Nobuhisa Ishikawa, Atushi Takano, Kouji Yoshioka,  
Sonosuke Tanaka, Shinichirou Ooshimo, Kousuke Hamai, and Nobuoki Kohno

*Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

To reveal the genetic characteristics of interstitial pneumonias, genome wide microarray analysis was performed using mRNA extracted from lung specimens of various interstitial pneumonias. Seven cases with usual interstitial pneumonia (IPF/UIP), 4 cases with non specific interstitial pneumonia (NSIP), and 9 cases with chronic hypersensitivity pneumonia (CHP) were included, and all cases were clinicopathologically diagnosed. Comparing with the expression patterns in normal lungs, many genes up-regulated in the lungs of interstitial pneumonias were identified. Among them, a decent number of genes coding membrane proteins and secreted proteins, which may become a promising marker or therapeutic target in interstitial pneumonia, were included. Elevated expression in a number of these genes was confirmed by the Real-time PCR method. Next, the gene cluster comparison analyses were performed between UIP and NSIP, or CHP, and the cluster that admitted the difference in expression between UIP and CHP was identified.

## 背 景

間質性肺炎、とくに肺線維症(UIP/IPF)はステロイド、免疫抑制剤などの治療を行っても、生存期間中央値が2.5-5年と予後不良の疾患である(1,2)。しかし、間質性肺炎の分子学的な病態生理はいまだほとんど解明されていない(3)。また、家のカビ、細菌などを含んだ塵や埃、化学物質などが原因となるアレルギー性疾患である、慢性過敏性肺臓炎(CHP)も臨床像がUIP/IPFと類似する疾患であり(4)、本研究の対象疾患に含めた。

間質性肺炎の診断および治療成績を向上するため、間質性肺炎の分子学的な病態を解明し、分子学的な分類を行い、新規診断マーカー、治療標的分子を同定することを研究目的とした。そのため、間質性肺炎に対するマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。

## 対象と方法

2003年から2008年までに広島大学病院でVATS肺生検を施行した、慢性過敏性肺臓炎(CHP)9症例、通常型間質性肺炎(UIP)7症例、非特異的間質性肺炎(NSIP)4症例を対象とし、それぞれの肺生検組織よりmRNAを抽出したのち、マイクロアレイによる約40000遺伝子に対する網羅的遺伝子発現解析を施行した。コントロールとしては、normal lung polyA RNAを用いた。

マイクロアレイはMORITEX社に外注して行い、まず、得られた発現情報より発現上昇遺伝子として、コントロールと比較し20症例中9症例以上で10倍以上の発現上昇を認める約1000遺伝子に注目した。これら発現上昇遺伝子の機能的分類を、the NIH DAVID online tools (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/home.jsp>)を用いて行い、所属するpathwayの解析をPANTHER Classification System (<http://www.pantherdb.org/>)を用いて行った。

また、発現上昇している遺伝子のうち、バイオインフォーマティクスによって膜、分泌タンパクと考えられる解析候補遺伝子のRNAレベルでの発現を、

Real time PCR法を用いて確認した。

さらに、UIPとCHP、UIPとNSIP間でのクラスター解析をM.EisenによるClusterおよびTreeViewのソフトを用いて行った(<http://rana.lbl.gov/eisen/>)。

## 結 果

### 1) 発現上昇遺伝子の機能的分類

Biological processによって分類すると、多い順にcell communication, multicellular organismal process, cell surface receptor linked signal transduction, G-protein coupled receptor protein signaling pathway, proteolysis, ion transport, biological adhesion, cell adhesion, cell-cell signaling, cation transportに属する遺伝子が多かった(図1)。

Cellular localizationによって分類すると、多い順にplasma membrane, plasma membrane part, extracellular region, extracellular region part, intrinsic to plasma membrane, integral to plasma membrane, extracellular space, proteinaceous extracellular matrix, extracellular matrix, chromosome, pericentric regionに属する遺伝子が多かった(図2)。

Molecular functionによって分類すると、多い順にion binding, metal ion binding, cation binding, transition metal ion binding, zinc ion binding, transmembrane receptor activity, receptor binding, peptidase activity, rhodopsin-like receptor activity, endopeptidase activityに属する遺伝子が多かった(図3)。

### 2) 発現上昇遺伝子の属するPathway

多い順にWnt signaling pathway, Interleukin signaling pathway, TGF-beta signaling pathway, Metabotropic glutamate receptor group III pathway, Heterotrimeric G-protein signaling pathway-Gq alpha and Go, Angiogenesis, Ionotropic glutamate receptor pathway, Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway, GABA-B\_receptor\_II\_signaling, Endogenous\_cannabinoid\_signaling, Endothelin signaling pathwayに属する遺伝子が多かった(図4)。

### 3) Real time PCRによるマイクロアレイのvalidation

間質性肺炎において正常肺に対して発現上昇を認め、膜、分泌タンパクをコードする解析候補の5

広島大学大学院分子内科学

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

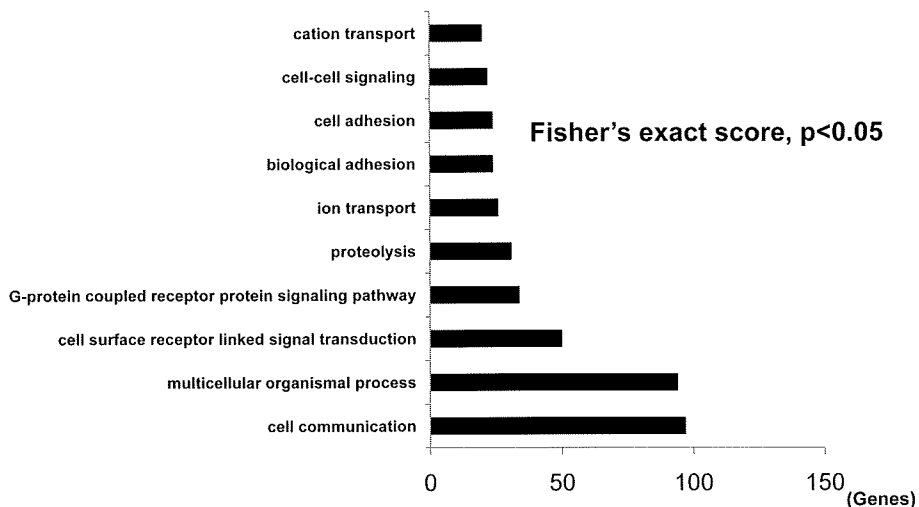


図1 Functional classification of up-regulated genes: Biological process

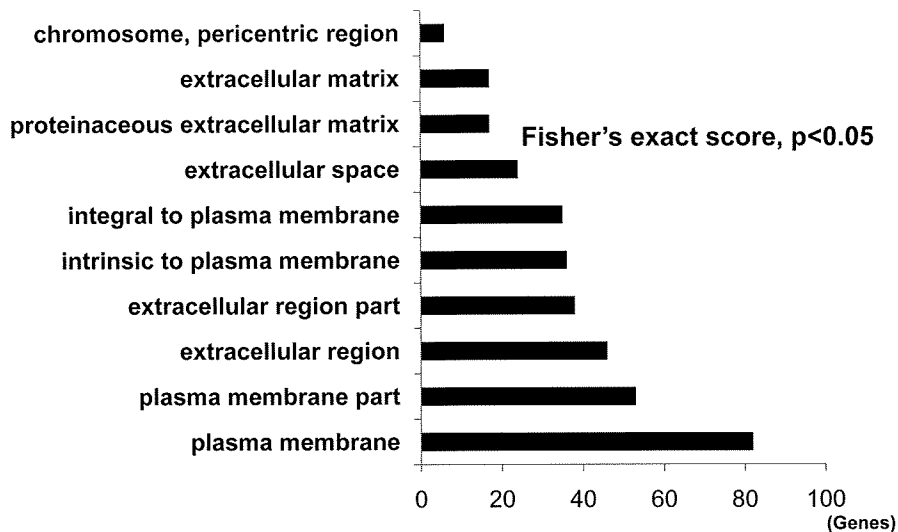


図2 Functional classification of up-regulated genes: Cellular localization

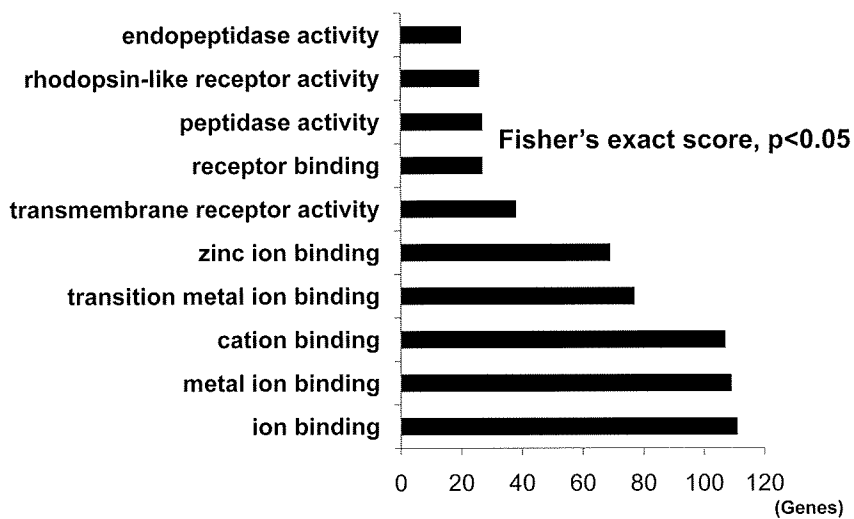


図3 Functional classification of up-regulated genes: Molecular function

| Pathway   | genes |
|---|-------|
| Wnt signaling pathway   | 8     |
| Interleukin signaling pathway   | 7     |
| TGF-beta signaling pathway  | 7     |
| Metabotropic glutamate receptor group III pathway                                 | 6     |
| Heterotrimeric G-protein signaling pathway-Gq alpha and Go alpha mediated pathway | 6     |
| Metabotropic glutamate receptor group II pathway                                  | 6     |
| Alzheimer disease-presenilin pathway  | 5     |
| Thyrotropin-releasing hormone receptor signaling pathway                          | 5     |
| Cadherin signaling pathway  | 5     |
| Heterotrimeric G-protein signaling pathway-Gi alpha and Gs alpha mediated pathway | 4     |
| Angiogenesis  | 3     |
| Ionotropic glutamate receptor pathway   | 3     |
| Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway                 | 3     |
| GABA-B_receptor_II_signaling  | 3     |
| Endogenous_cannabinoid_signaling  | 3     |
| Endothelin signaling pathway  | 3     |

図4 Pathways of up-regulated genes

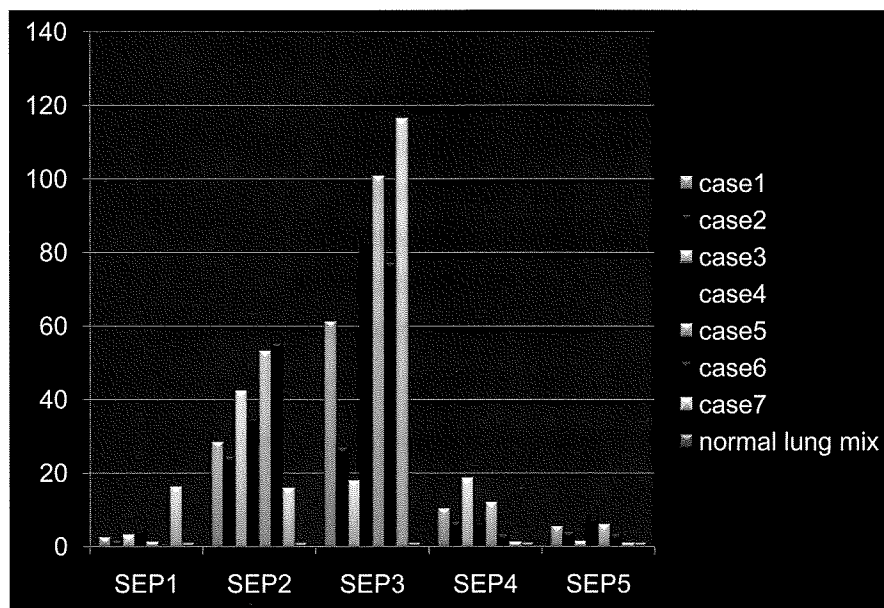


図5 Validation of up-regulated 5 genes coding membrane or secreted proteins by Real time PCR

遺伝子に対して、マイクロアレイに用いた7症例のRNAからRT-PCR(real time)を施行し、RNAレベルでの発現上昇を確認した(図5).

#### 4) クラスター解析

UIPとCHPは2186遺伝子によって分けられた(図6)。また、UIPとNSIPは252遺伝子によって分けられる傾向を認めたが、明確には分けられなかった(図7)。

#### 考 察

間質性肺炎に対するマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析によって、発現上昇遺伝子の特徴、活性化されている可能性のあるpathwayの種類を知り得た。それらは、間質性肺炎の分子学的病態を示しており、今後、これら遺伝子、pathwayの解析によって治療薬、診断マーカーの開発が可能であると考えられる。

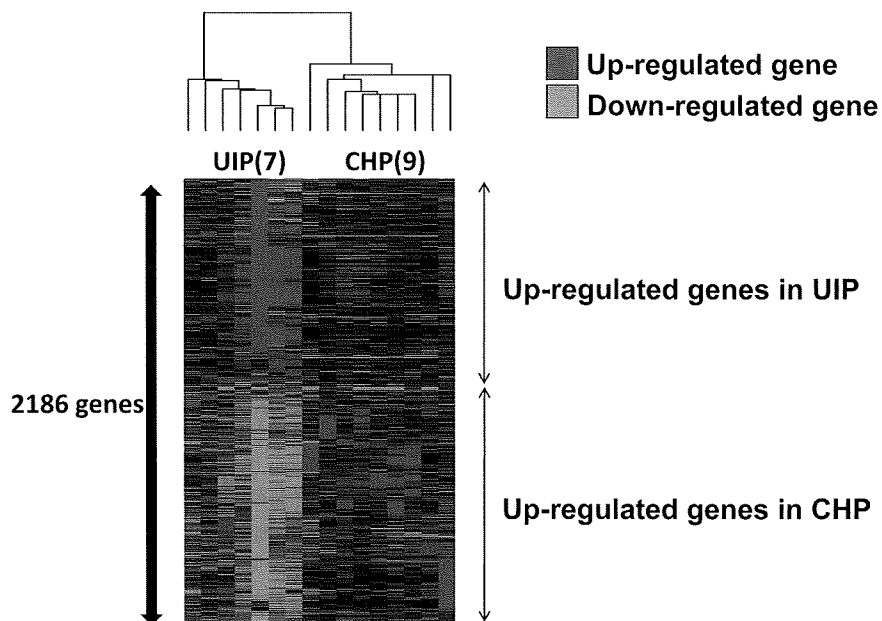


図6 Hierarchical clustering analysis: UIP vs CHP

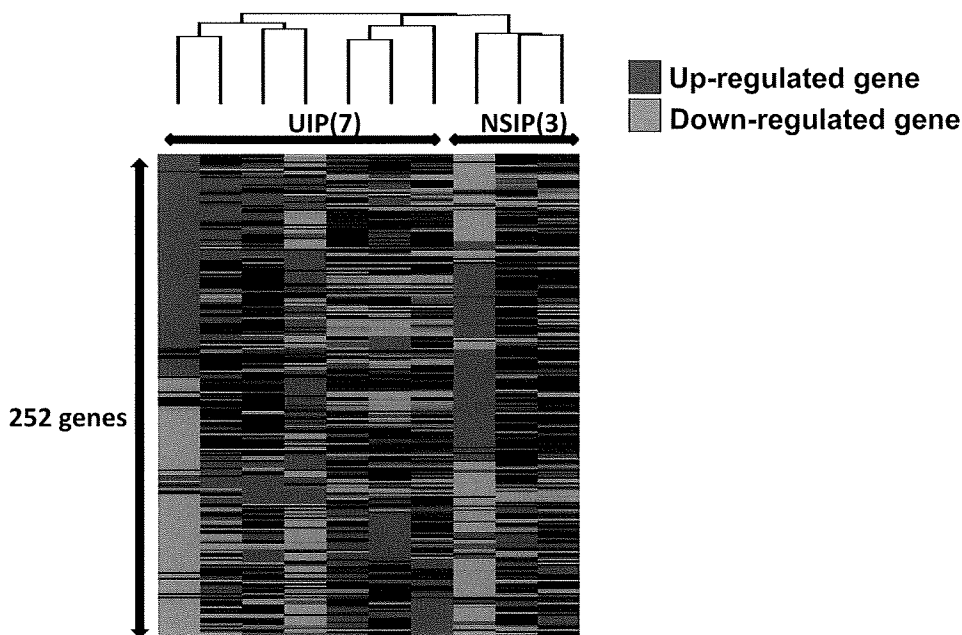


図7 Hierarchical clustering analysis: UIP vs NSIP

今回のマイクロアレイによって、新規の解析候補遺伝子が多数得られ、膜、分泌タンパクは間質性肺炎のマーカーとしての可能性と治療標的としての可能性の両者を秘めており、膜、分泌タンパク以外のタンパクは治療標的として考えている。特にその細胞内局在から有望な標的分子として膜、分泌タンパクに注目し、発現解析を施行した。今後、新規診断マーカーとしてELISAなどの系を構築し、それらを血清診断に用いたいと考えている。さらに、治療

標的分子に対しては、siRNAや低分子化合物による阻害などによる治療を臨床応用できるよう解析を進めていく予定である。

クラスター解析においては、UIPとCHPを分けうる遺伝子を多数認めた。これら遺伝子の解析によって、UIPとCHPの分子学的病態の把握、および鑑別マーカーの開発が可能であると考えている。UIPとNSIPは明確にクラスターで分けられなかったが、一部分ける遺伝子も存在しているため、同様にそれ

らの解析を進めていく予定である。

## 結 論

間質性肺炎に対する網羅的遺伝子発現解析によって、その分子学的病態を知ることができた。また、マーカー、治療標的として多数の解析候補遺伝子を得ることができたので、今後、解析を進めていく予定である。

## 参考文献

- 1) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP.: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199–203.
- 2) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 68: 531–537.
- 3) Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K, Aziz N, Kaminski N, Zlotnik A: Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 188–98.
- 4) Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14: 440–54.

# びまん性肺疾患の病態における 呼気凝縮液中の増殖因子測定の意義

大林 王司<sup>1</sup> 金 俊行<sup>1</sup> 小山ひかり<sup>1</sup>  
幸山 正<sup>2</sup> 山内 康宏<sup>2</sup> 滝澤 始<sup>1\*</sup>

特発性間質性肺炎の肺局所の病態を臨床的に把握することは、診断や治療管理上重要であるが、気管支内視鏡検査や肺生検は侵襲性があり、稀にこれらを契機として急性増悪がありうる。呼気凝縮液は気道被覆液の一部が呼気と共に回収されると推定され、最近では肺末梢の変化も反映しうるものとして注目される。そこで、びまん性肺疾患、特に特発性間質性肺炎を対象にして、呼気濃縮液(EBC)を採取し、その含有する各種因子、特に増殖因子を測定して、病態における意義を解明することを目的とした。健常ボランティア及びびまん性肺疾患患者において、当施設の倫理委員会の承認のもと、同意を得てR-tube(Respiratory Research Co, Charlottesville, VA)を用いて、呼気凝縮液採取を行った。従来のELISAの検出下限濃度より、高感度に検出可能なMUSTag法(Synthera Technologies, Tokyo, Japan)を用いてEBC内の微量なサイトカインや増殖因子を測定した。昨年度は気管支喘息患者との対比を主に検討した。本年度は、喫煙コントロールを加え検討した。各サイトカインなど各種変数と画像所見や呼吸機能検査、KL-6値などとの相関の検討、びまん性肺疾患とくにIIPsにおけるEBC中の増殖因子測定の実用性と意義について検討した。またNSIP症例・過敏性肺炎で画像・自覚症状の改善がEBCの低下に反映する症例を認め、EBCの治療モニターとしての可能性が予想された。

## **Airway growth factor expression measured by means of MUSTag method in exhaled breath condensate is useful tool for patients with interstitial lung disease.**

Ohji Ohbayashi<sup>1</sup>, Toshiyuki Kogane<sup>1</sup>, Hikari Koyama<sup>1</sup>,  
Tadashi Koyama<sup>2</sup>, Yasuhiro Yamanouchi<sup>2</sup>, Hajime Takizwa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine Mizonokuchi Hospital Teikyo University School of Medicine, Japan

<sup>2</sup>Tokyo university school of Medicine, Japan

Background: Measurement of inflammatory condition in exhaled breath condensate(EBC) is an easy and noninvasive diagnostic method. Therefore, the aim of this study was to estimate airway growth factor expression by means of MUSTag method in exhaled breath condensate.

Methods: In 16 patients with interstitial lung disease and 13 healthy non-smoker subjects, 5 healthy smoker subjects, IL-1a, IL-8, EGF, bFGF, HGF, and VEGF were measured in EBC by means of MUSTag method.

Results: For IPF patients, basic FGF score was higher than non-smoker. For the interstitial lung disease patients, both HGF and basic FGF had correlation to KL-6 and LDH score. The statistical significances were observed.

Conclusion: The levels of basic FGF were elevated in EBC patients with interstitial lung disease. These markers may suggest the control of the disease in those of patients with interstitial lung disease. We experienced the case of NSIP, according to improvement of symptom and VC score, VEGF, HGF and FGF level were controlled at same time.

## A. 研究目的

特発性間質性肺炎の肺局所の病態を臨床的に把握することは、診断や治療管理上重要であるが、気管支内視鏡検査や肺生検は侵襲性があり、稀にこれらを契機として急性増悪がありうる。呼気凝縮液は気道被覆液の一部が呼気と共に回収されると推定され、最近では肺末梢の変化も反映しうるものとして注目される。炎症性気道・肺疾患の病態の解明診断、治療、評価に際し気道・肺から直接情報を得ることが極めて重要である。従来までの、気道・肺の炎症の評価法には、剖検組織(死後症例)や気管支鏡下生検組織(侵襲的)を用いることが有用であるが、極めて専門性が高く、反復の検査が難しいこと、たとえ気管支洗浄液採取でさえ侵襲的であり、反復検査が難しい状況である。誘発喀痰採取は比較的侵襲的である。また反復検査が可能である。

今後 望まれる評価法とは非侵襲的で、繰り返し検査が行えるような検査法である。また新たな病態の評価、治療効果や治療による気道の反応、病状のモニター・治療法の検討、リアルタイムに情報が得られることなどである。注目される検査法に呼気ガス分析、呼気凝縮液が有望である。

通常、安静呼吸により採取が可能で特に患者負担なく、繰り返しの検査が可能である。採取時間は約5～10分と短い時間である。

そこで、びまん性肺疾患、特に特発性間質性肺炎を対象にして、呼気凝縮液(EBC)を採取し、その含有する各種因子、特に増殖因子を測定して、病態における意義を解明することを目的とした。またEBC sampleにより気道炎症を評価し、非侵襲的に病態の把握および治療のモニターを行うことが主たる目的である。

### 1: 検査法の確立

呼気凝縮液の採取法の検討

EBC sampleのサイトカイン・増殖因子の測定

EBC sampleの酸化ストレスマーカーの測定

### 2: 間質性肺疾患の患者のEBCを評価

### 3: 病勢評価(安定期・急性増悪期)、および治療

(ピルフェニドン・NAC療法など)に伴う効果の評価

上記の評価を行うことを課題とし、検討した。

## B. 研究方法

従来のELISAの検出下限濃度より、 $10^{-1} \sim 10^{-2}$ の濃度まで検出可能なMUSTag法(Synthera Technologies, Tokyo, Japan)を用いることにより、EBC内の微量なサイトカインを検出可能とした。健常成人における検討によって、EBCの採取量は、時間とともに増加すること。

またEBC採取は、呼吸回数に依存しないことがわかった。

MUSTag法では、健常人ではIL-1a, IL-8, EGF, VEGFは検出感度以下の例が多いが、一方でMUSTag法では、FGF, HGFは健常人でも測定可能であった。また、検出された個々のデータにおいては、採取時間に影響されないことなどがわかった。

今回の検査結果により、呼気凝縮液採取時間は、5分間で妥当と考えられた。

このよう健常人の基礎データをもとに、今回はEBC中のサイトカイン測定についてMUSTag法を用いサイトカイン測定を行い、測定項目としてはIL-1a, IL-8, EGF, FGF, HGF, VEGFを測定項目とした。R-tubeによる呼気凝縮液の採取を行い、R-tubeを用いて5分間の呼気凝縮液を採取した。

当院受診中のIIPsを対象とした。診断は厚生労働省特定疾患調査研究班第4次改定基準に準じた。健常者非喫煙者13例(男12・女1・年齢38.8)、健常喫煙者5例(男5・年齢32.5) IIP16例(男15, 女1, 年齢67.2), IPF14例, other2例。この中には同一患者で、複数回の測定例を含む。

## C. 結果

特発性間質性肺炎の呼気凝縮液を採取し増殖因子やサイトカインの測定が可能であることが分かった。健常者、特発性肺疾患、喘息患者らの各群間での有意差がないが、一定の傾向をみた。これは、以下の様な変動パターンで、喘息患者でより陽性に変動する傾向があり、測定値が健常者<特発性間質性肺炎<喘息を示すものにVEGF, HGF, basic FGFの検

<sup>1</sup> 帝京大学溝口病院第四内科

<sup>2</sup> 東京大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者



査項目があり、特発性間質性肺炎患者でより変動する傾向があり変数が健常者<喘息<特発性間質性肺炎の順に高くなるものとしてIL-1Ra, IL-8, EGFであった。今回の検討では気管支喘息症例を対象に含めず、非喫煙コントロールと喫煙コントロールを新たに追加検討した。特発性間質性肺炎の呼気凝縮液を採取し増殖因子や各種サイトカインの測定が可能であった。健常者において喫煙による有意な差は認めなかった。IPF患者では健常者に比べ高い傾向をみた。basicFGFは健常非喫煙者に比べ有意に高かった。測定値と臨床検査値の相関については、IPFではHGF,FGF,とKL-6,LDHとの間にそれぞれ正の相関を認めた。HGF,FGFは%VCと負の相関を認めた。自覚症状などの改善と一致して、EBC測定値が減少するものを認めており、治療効果の指標となり得る可能性が高い。

#### D. 考 察

高率に肺気腫・慢性気管支炎、咳喘息、逆流性食道炎など他疾患(これは間質性肺炎の原因ともされる報告あり)などを合併することが予想される。これら合併疾患に対する評価、健常喫煙者のEBCの測定も必要である。

気道粘膜には気道上皮被覆液が存在しておりさまざまな可溶性物質が含有される。気道には多くの分岐が存在しており、呼吸時に分岐部で乱流が発生する。この際に被覆液をエアロゾル化することで呼気中水蒸気とともに体外に呼出される。

呼吸は100%近い湿度であり冷却されると水滴となる。エアロゾル化された被覆液も水滴内へ移行する。

従って呼気凝縮液：EBCとは気道上皮被覆液を回収し、その含有物質を反映する方法と言い換えることができる。

ところが古典的には、気流が乱流になるか層流になるかは、"Reynolds' number" ( $RN=2r V / \mu$ ,  $V$ : 気流速度,  $r$ : 気道半径)により決まり、2000以上で乱流となるとされる。

すなわち、気道内径に比較して気流速度が速いほど乱流が発生しやすくなる。

末梢気道では気道の断面積の和が非常に大きくなり気流速度は低下するため、Reynolds numberは

2000以下となり、層流となる。そのため、EBCには、「末梢気道の情報を反映していない可能性がある。」との指摘もある。従来COPD,気管支喘息などでEBCが測定され、この報告が多い。一方でIPFでのEBC検証は不十分である。

最近では各種びまん性肺疾患でのEBCの報告が散見されはじめている。酸化ストレスマーカー、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and 8-isoprostaneはEBC中で上昇し重症度評価に有用との報告がある。

#### E. 結 論

現在のところ、EBC採取にあたり、golden standardな採取方法はないとされる。(Eur Respir J. 2005 Sep;26(3):523-48.)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and 8-isoprostaneはEBC中で上昇していた。しかしPFT値、pO<sub>2</sub> or BALF中細胞数との有意な相関は認めなかった。これら酸化ストレスの測定を行うことで、重症度評価に有用な可能性が報告されている。(Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Clin Invest.2006. May;36(5):362-7)

NSIP, 悪性疾患, 肺炎・COPD, othersなどn数を増やすことが必要で、より多くの疾患でEBCの検討を要する。ステロイド, 免疫抑制剤, 新規治療薬・ピルフェニドンなどの治療効果判定, 治療開始時期の決定に際し、また急性増悪の鑑別に有用なマーカーの同定や、各マーカーを複数組み合わせ、急性増悪の診断が可能となるか検討を要する。

気管支肺胞洗浄液の各種サイトカインの網羅的検証では、(小島ら, 帝京医学雑誌32巻1号2009年) MCP-1の増加は炎症細胞遊走を惹起, VEGFの低下は産生細胞である上皮細胞が損傷され, 産生障害を生じた結果を反映すると考えた。IL-1raは線維化病態を反映しIL-1の受容体を競合阻害し抗炎症作用を発揮するとされる。また現在慢性関節リウマチのanakinraとして臨床応用されている。治療開始時期の決定, 効果判定に有用である可能性がある。今後は例えば、極細気管支鏡を用い、EBCデータとの相関を比較検討したいと考える。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

Takizawa H,Ito K,Umeda A:Increased expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary

disease:Am J Respir Crit Care Med.2001;163(6):1476-83

Takizawa H:Bronchial epithelial cells in allergic reactions.:Curr Drug Targets Inflamm Allergy.2005 4(3):305-1

渡部真人, 小山ひかり, 大林王司, 松井克之, 吉田稔, 村川裕二, 滝澤始:最近経験した抗菌薬による薬剤性肺炎2例:平成20年5月10日 第179回日本呼吸器学会関東地会(東京)

大林王司, 小山ひかり, 大田健, 滝澤始:IPGA

問診票の検討・統計について:平成20年6月12日 第20回日本アレルギー学会(春季臨床大会)お台場・ホテル日航;

渡部真人, 小山ひかり, 大林王司, 松井克之, 吉田稔, 村川裕二, 滝澤始, 藤野昇三:レクチゾールによる薬剤性肺炎:平成20年7月19日第125回日本呼吸器内視鏡学会(東京)

大林王司, 小山ひかり, 幸山正, 山内康宏, 大田健, 滝澤始

中等症以上の気管支喘息患者におけるモンテルカストの臨床的有用性とその気道炎症病態に及ぼす効果の検討:平成20年11月27日 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会(東京)

特発性間質性肺炎と気管支喘息患者症例の各種増殖因子測定の意義:平成21年5月28日 第32回日本呼吸器内視鏡学会(東京)

金俊行, 大林王司, 幸山正, 山内康宏, 小山ひかり, 滝澤始:小山ひかり:閉塞性肺疾患, 気管支の異常,small airway disease:日本臨床呼吸器症候群 I 603-6 2008年

# 特発性肺線維症における日米重症度分類の比較

杉野 圭史 伊藤 貴史 村松 陽子 佐藤 敬太 坂本 晋 本間 栄\*

【目的】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の日米重症度分類で乖離を認める症例に関して、臨床的特徴を明らかにする。

【対象および方法】過去6年間で当科に入院したIPF患者40例中、本邦の重症度分類<sup>1)</sup>でI度かつ米国の重症度分類<sup>2)</sup>でmildであったA群(n=12例)と、重症度I度でありながらmoderateあるいはsevereであったB群(10例)の2群に分けて、臨床、画像、予後を比較検討した。さらにA群と重症度I度かつsevereであったC群(6例)との2群についても同様に比較検討した。

【結果】本邦の重症度I度22例における米国の重症度はmild/moderate/severe: 12/4/6例で乖離が認められた。一方、重症度III度の9例はmoderate/severe: 2/7例、IV度の7例はいずれもsevereと判定され、乖離は認められなかった。性別、年齢はA群(M/F: 9/3例, 72.2 ± 6.8歳), B群(M/F: 8/2例, 72.0 ± 5.1歳), C群(M/F: 6/0例, 71.2 ± 6.4歳)で3群間に年齢の差はみられなかった。B群は、A群に比べて有意にLowest SpO<sub>2</sub> (91.6 ± 3.8% vs 87.7 ± 3.3%, P=0.02)が低値, ΔSpO<sub>2</sub> (4.2 ± 2.7% vs 8.2 ± 4.1%, P=0.01)が高値, %DLco (63.5 ± 12.8% vs 39.8 ± 15.4%, P=0.0008)が低値であった。さらにC群は、A群に比べて有意にHugh-Jones score (1.8 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.4, P=0.004), 推定収縮期肺動脈圧 (27.4 ± 6.6 mmHg vs 39.7 ± 13.6 mmHg, P=0.02), ΔSpO<sub>2</sub> (4.2 ± 2.7% vs 8.3 ± 3.7%, P=0.01), Borg scale (2.2 ± 1.8 vs 4.5 ± 2.7, P=0.04), GGO score (7.7 ± 2.1 vs 12.6 ± 3.5, P=0.003)が高値, %FVC (83.8 ± 10.0% vs 62.3 ± 14.0%, P=0.001), %DLco (63.5 ± 12.8% vs 30.6 ± 9.5%, P<0.0001)が低値であった。A群とB群の予後に有意差は認められなかったが、C群ではA群に比して有意に予後不良であった(24.0 ± 16.2月 vs 15.3 ± 11.5月; P=0.04)。

【結論】本邦の重症度I度に相当する症例の中には、米国分類の中等〜重症例も多く含まれており、今後、重症度の分類基準の再考が必要と考えられる。

## Comparison of the clinical features in idiopathic pulmonary fibrosis by the disease severity between Japan and U.S.A.

Keishi Sugino, Takafumi Ito, Yoko Muramatsu, Keita Sato, Susumu Sakamoto and Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

Objectives: The aim of this study was to compare the clinical characteristics in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) according to the disease severity between the criteria of the Japanese Respiratory Society (JRS) and U.S.A.

Patients and Methods: We conducted a retrospective study of 40 patients with IPF between June 2003 and June 2009. We classified the patients into 3 groups as follows; Group A (disease severity of stage I by JRS corresponding to mild by U.S.A., n=12), group B (disease severity of stage I by JRS corresponding to moderate or severe by U.S.A., n=10), and group C (severity of stage I by JRS corresponding to severe by U.S.A., n=6). We compared demographic, spirometric, 6-min walk test (6MWT), estimated systolic pulmonary arterial pressure (esPAP), and survival rates in each groups.

Results: The disease severity of stage I by JRS criteria consisted of the following grade by U.S.A. criteria: mild, 12 cases; moderate, 4 cases; severe, 6 cases, whereas the disease severity of stage III (n=9) corresponded to 2 cases of moderate and 7 cases of severe, and that of stage IV (n=7) was severe in all. The mean age was not significantly different between group A (9 males, 3 females; 72.2 ± 6.8 yrs), group B (8 males, 2 females; 72.0 ± 5.1 yrs), and group C (6 males; 71.2 ± 6.4 yrs), respectively. Group B showed more severe impairments in 6-minute walking test (6MWT) and pulmonary function than those in group A as follows; lowest SpO<sub>2</sub> during 6MWT (91.6 ± 3.8% vs 87.7 ± 3.3%; P=0.02), ΔSpO<sub>2</sub> during 6MWT (4.2 ± 2.7% vs 8.2 ± 4.1%; P=0.01), and percentage of predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (%DLco) (63.5 ± 12.8% vs 39.8 ± 15.4%, P=0.0008). Group C revealed more severe impairments in Hugh-Jones score, 6MWT, pulmonary function, chest CT fibrosis score, and esPAP than those in group A as follows; Hugh-Jones score (1.8 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.4, P=0.004), ΔSpO<sub>2</sub> during 6MWT (4.2 ± 2.7% vs 8.3 ± 3.7%; P=0.01), Borg scale during 6MWT (2.2 ± 1.8 vs 4.5 ± 2.7, P=0.04), percentage of predicted forced vital capacity (%FVC) (83.8 ± 10.0% vs 62.3 ± 14.0%, P=0.001), %DLco (63.5 ± 12.8% vs 30.6 ± 9.5%, P<0.0001), and chest CT fibrosis score (ground glass opacity score) (7.7 ± 2.1 vs 12.6 ± 3.5, p=0.003). Survival rate in group C was significantly worse than that in group A.

Conclusions: This study demonstrated that the disease severity of stage I according to JRS criteria included moderate or severe grade by U.S.A. criteria. We should make a revision of the disease severity in IPF by adding the results of pulmonary function such as %FVC and/or %DLco.

緒 言

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、繰り返す肺傷害と異常な創傷治癒の結果として線維化が進行していくと想定されている<sup>3)</sup>。本邦では2004年に刊行された「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」<sup>1)</sup>に基づくと、HRCTで肺底部、胸膜直下優位に数層の数mmから10 mm大の嚢胞状構造が集まった蜂巣肺の所見が得られ、①50歳以上、②穏徐な発症、③3ヵ月以上の経過、④両側肺野の捻髪音の4項目中3項目以上を満たせば、肺生検を行わなくとも典型的なIPFとして臨床診断される。また、IPFでは、安静時の動脈血ガスが正常であっても、労作時の酸素分圧、酸素飽和度の低下が特徴であることから、安静時の動脈血ガスならびに6分間歩行試験におけるdesaturationの有無を組み込んだ重症度分類が提言されている。一方、予後に関して、6分間歩行試験でdesaturationをきたす症例<sup>4)</sup>、最大努力の歩行距離が短い症例<sup>5)</sup>に加えて、一定の観察期間(6~12ヶ月)でFVCや%DLcoが漸減していく症例<sup>6) 7)</sup>などは予後不良であることが報告されてきた。さらに最近では、肺高血圧や気腫を伴うIPF症例においても予後が不良であるとする報告が散見されるようになった<sup>8) 9)</sup>。しかしながら、本邦の重症度分類では、重症度I度で労作時desaturationの有無が問われておらず、予後不良の重症度が看過されている。そこで今回、%FVCや%DLcoが考慮されている米国の重症度分類と本邦の重症度分類で乖離を認める症例に関して、臨床的

特徴ならびに本邦における現状の重症度分類の問題点を明らかにする。

対象および方法

2003年6月から2009年6月までの6年間に、当科に入院したIPF患者40例を対象に、日本の重症度分類<sup>1)</sup>(Table 1)でI度かつ米国の重症度分類<sup>2)</sup>(Table 2)でmildであったA群と、重症度I度でありながらmoderateあるいはsevereであったB群の2群に分けて、臨床、画像、予後をretrospectiveに比較検討した。さらにA群と重症度I度かつsevereであったC群との2群についても同様に比較検討した。なお、臨床的IPFの診断基準については厚生労働省びまん性肺疾患研究班第4次診断基準に準じ診断した。画像所見に関しては、両側の肺葉ごとにhoneycombing(HC)とground glass opacity(GGO)の程度を数値化し検討した<sup>10)</sup>。また判定は放射線科医1人、呼吸器内科医2人の同意によった。呼吸機能検査はCHEST社製のChestac-33を使用し、拡散能は1回呼吸法で測定した。推定収縮期肺動脈圧(estimated systolic pulmonary arterial pressure; esPAP)の測定は、全例HOT導入前の室内気吸入下で経胸壁心臓超音波を用いて行われ、安静時のesPAPが35mmHgを超えるものを肺高血圧(pulmonary arterial hypertension; PH)と診断した<sup>11)</sup>。2群間の比較にはstudent t-test, Mann-Whitney U検定を用い、2変数間の相関はPearsonの相関係数を用いた。また生存率はKaplan-Meier法で算出し、その有意差検定にはlog rank test

Table 1 Disease Severity in IPF by JRS Classification

| Disease severity | PaO <sub>2</sub> at rest | SpO <sub>2</sub> during a 6-minute walk test |
|------------------|--------------------------|--|
| I                | 80 Torr ≤                |  |
| II               | 70 Torr ≤ and < 80 Torr  | Less than 90%, classified as stage III       |
| III              | 60 Torr ≤ and < 70 Torr  | Less than 90%, classified as stage IV        |
| IV               | < 60 Torr                | Measurement is not required                  |

Table 2 Disease Severity in IPF by U.S.A. Classification

- ✓ %FVC < 65%
- ✓ Desaturation with exertion (SpO<sub>2</sub> < 88% on room air)
- ✓ %DLco ≤ 50%
- Mild impairment=none of the 3 features
- Moderate impairment=any one of the feature
- Severe impairment=2 or 3 of the features

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

Table 3 Comparison of Disease Severity Classification in IPF between Japan and U.S.A.

(n=40)

| Japan<br>U.S.A | I  | II | III | IV |
|----------------|----|----|-----|----|
| mild           | 12 | 1  | 0   | 0  |
| moderate       | 4  | 0  | 2   | 0  |
| severe         | 6  | 1  | 7   | 7  |

Table 4 Patient Characteristics

|   | Group A (n=12) | Group B (n=10) | Group C (n=6) | P value |
|---|----------------|----------------|---------------|---------|
| Age                                       | 72.2±6.8       | 72.0±5.1       | 71.2±6.4      | N.S.    |
| Sex (Male/Female)                         | 9/3            | 8/2            | 6/0           | N.S.    |
| Smoking Index                             | 467±611        | 503±365        | 550±409       | N.S.    |
| Smoking History<br>(Current/Former/Never) | 2/7/3          | 4/4/2          | 2/3/1         | N.S.    |
| DOE (Hugh-Jones)                          | 1.8±0.6        | 2.3±0.8        | 2.8±0.4       | 0.004*  |
| PaO <sub>2</sub> at rest (Torr)           | 87.0±7.8       | 93.0±9.3       | 88.3±5.8      | N.S.    |
| A-aDO <sub>2</sub>                        | 13.6±6.8       | 7.0±10.1       | 9.9±8.5       | N.S.    |
| KL-6 (U/ml)                               | 1138±754       | 1453±549       | 1472±559      | N.S.    |
| SP-D (ng/ml)                              | 256±160        | 244±142        | 293±158       | N.S.    |

(\*Group A vs Group C)

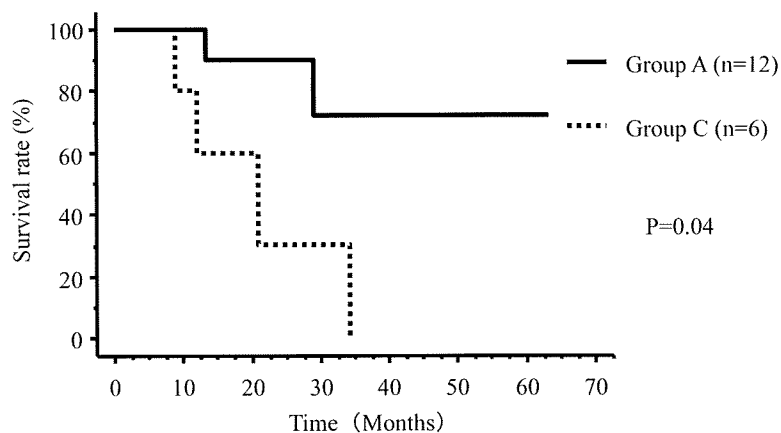
を用いた。成績は平均値±標準偏差で示し、有意差水準を5%未満とした。なお統計解析ソフトはStat View®5.0 (米国SAS Institute Inc.)を使用した。

## 結 果

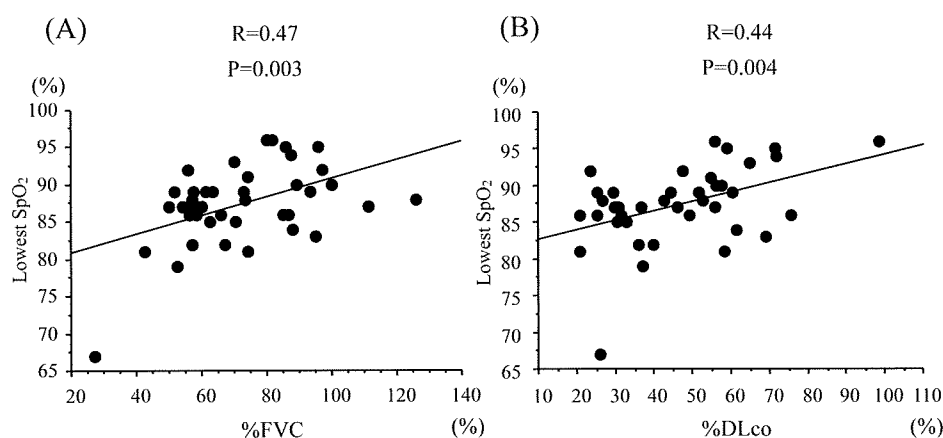
2003年6月から2009年6月までの6年間に、当科に入院したIPF患者は40例のうち、本邦の重症度I度22例における米国の重症度はmild/moderate/severe: 12/4/6例で、A群が12例、B群が10例(45.5%)、C群が6例(27.3%)で乖離が認められた。一方、重症度III度の9例はmoderate/severe: 2/7例、IV度の7例はいずれもsevereと判定され、乖離は認められなかった (Table 3)。患者背景では、性別、年齢はA群 (M/F: 9/3例, 72.2±6.8歳), B群 (M/F: 8/2例, 72.0±5.1歳), C群 (M/F: 6/0例, 71.2±6.4歳)で差はみ

られなかった。さらに喫煙歴, smoking index, 安静時の動脈血酸素分圧, 肺胞気動脈血酸素分圧較差, KL-6, SP-Dにも差はみられなかったが、臨床症状では、労作時呼吸困難がA群に比べてC群で有意に強かった (Hugh-Jones I/II/III度: 3/8/1例 vs 0/1/5例, p=0.004) (Table 4)。

A群とB群の比較では、呼吸機能検査において、%FVC (83.9±10.0% vs 81.5±28.1%, p=0.79), %DLco (63.5±12.8% vs 39.8±15.4%, p=0.0008)で、%DLcoがB群で有意に低下していた。6分間歩行試験では、B群で有意に最低SpO<sub>2</sub>値が低く (91.6±3.8% vs 87.7±3.3%, p=0.02), ΔSpO<sub>2</sub>が高かった (4.2±2.7% vs 8.2±4.1%, p=0.01)。胸部CTでは、B群で有意にground glass opacity (GGO)が多く認められたが (7.7±2.1 vs 10.9±3.8, p=0.02), honeycombing (HC)に差はなかった。また、esPAPに差は認められなかつ



**Figure 1:** Survival curve in 2 groups of IPF patients. Solid line; group A (severity of stage I corresponding to mild, n=12), Dotted line; group C (severity of stage I corresponding to severe, n=6). Survival rate in group C was significantly decreased than that in group A (24.0 ± 16.2 months vs. 15.3 ± 11.5 months;  $P=0.04$ ).

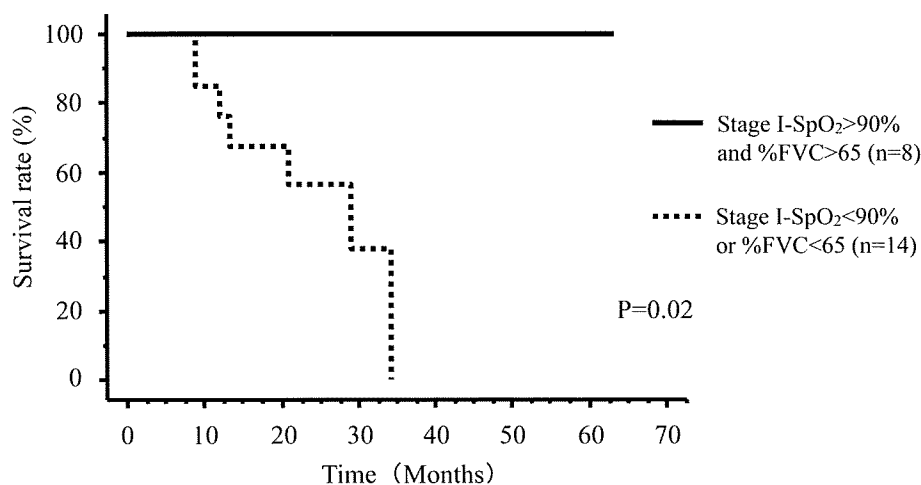


**Figure 2:** Correlation coefficients between lowest SpO<sub>2</sub> and %FVC (A), and %DLco (B). (A):  $r=0.47$ ;  $p=0.003$ , (B):  $r=0.44$ ;  $p=0.004$ .

た ( $27.4 \pm 6.6$  mmHg vs  $33.9 \pm 13.8$  mmHg,  $P=0.16$ ). 予後は両群で統計学的に有意差は認められなかったが、B群で予後不良の傾向にあった ( $24.0 \pm 16.2$  月 vs  $17.0 \pm 10.9$  月;  $P=0.08$ ).

次にA群とC群の比較では、呼吸機能検査において、%FVC ( $83.8 \pm 10.0\%$  vs  $62.3 \pm 14.0\%$ ,  $P=0.001$ ), %DLco ( $63.5 \pm 12.8\%$  vs  $30.6 \pm 9.5\%$ ,  $P<0.0001$ )が、いずれもC群で有意に低下していた。6分間歩行試験では、C群で有意に $\Delta$ SpO<sub>2</sub>が高く ( $4.2 \pm 2.7\%$  vs  $8.3 \pm 3.7\%$ ,  $p=0.01$ ), Borg scaleも高かった ( $2.2 \pm 1.8$  vs  $4.5 \pm 2.7$ ,  $p=0.04$ )。胸部CTでは、C群で有意にGGOが多く認められたが ( $7.7 \pm 2.1$  vs  $12.6 \pm 3.5$ ,  $p=0.003$ ), HCに差はなかった。また、esPAPはC群で有意に高かった ( $27.4 \pm 6.6$  mmHg vs  $39.7 \pm 13.6$  mmHg,  $P=0.02$ )。予後はC群で有意に予後不良であった ( $24.0 \pm 16.2$  月 vs  $15.3 \pm 11.5$  月;

$P=0.04$ ) (Figure 1)。重症度I度の症例が moderate および severe と判断された根拠としては、 moderate の4例中2例は歩行時の desaturation が存在し、残りの2例は%DLco<50%であった。次に severe の6例中4例は%FVC<65%+%DLco<50%、残りの2例は歩行時の desaturation+%DLco<50%であった。歩行時の desaturation と呼吸機能との関係においては、Lowest SpO<sub>2</sub> と%FVC、%DLcoの間には有意な正の相関が認められた ( $r=0.47$ ,  $p=0.003$ ,  $r=0.44$ ,  $p=0.004$ ) (Figure 2)。そこで、現状の重症度I度で歩行時の desaturation の有無別に分けると、有意差は認められなかったが、歩行時の desaturation あるいは%FVC<65%の有無別に分けると、生存期間に有意差が認められた ( $25.6 \pm 19.3$  月 vs  $18.1 \pm 10.1$  月;  $P=0.02$ ) (Figure 3)。



**Figure 3:** Survival curve in 2 groups of IPF patients with stage I (n=22). Solid line; severity of stage I with SpO<sub>2</sub>>90% and %FVC>65 (n=8), Dotted line; severity of stage I with SpO<sub>2</sub><90% or %FVC<65 (n=14). There was significant difference between 2 groups in survival rate (25.6 ± 19.3 months vs. 18.1 ± 10.1 months; P=0.02).

## 考 察

近年、6分間歩行試験で desaturation (SpO<sub>2</sub><88%) をきたす症例<sup>1)</sup>、最大努力の歩行距離が短い症例<sup>5)</sup>に加えて、6~12ヶ月の観察期間でFVCが10%以上、%DLcoが15%以上減少する症例<sup>6) 7)</sup>などは予後不良であることが明らかになってきた。さらに最近では、肺高血圧や気腫を伴うIPF症例においても予後が不良であるとする報告が散見されるようになった<sup>8) 9)</sup>。したがってこれら多くのパラメーターを用いることによって、多様な特徴を有するIPFの重症度をできるだけ正確に評価していく必要があると考えられる。しかしながら、本邦の重症度分類では、重症度I度で労作時 desaturationの有無が問われておらず、予後不良の重症例が看過されている。そこで今回、%FVCや%DLcoが考慮されている米国の重症度分類と本邦の重症度分類で乖離を認める症例に関して検討したところ、重症度I度の症例の中に重症例が約30%も含まれており、その予後も不良であったことから、本邦における現状の重症度分類の問題点が明らかとなった。また、厚生労働省の特定疾患認定における医療費助成の面においても、重症度IIIおよびIV度に該当する症例が助成されるものであり、今回の結果のように重症度I、II度でありながら、重症な呼吸機能低下を示す症例に適應されていないのが現状である。さらに治療面においても最近、抗線維化剤であるピルフェニドンの有効性が示されたが<sup>12)</sup>、層別解析では比較的軽症例において、

自覚症状、FVC変化率、無増悪生存期間の延長等の点でその有効性が示唆されている。そこで、本検討では現状の重症度分類のすべての重症度に歩行時の desaturation あるいは%FVC<65%の有無を考慮した基準を設けることにより、予後をより良く反映した適切な重症度に修正することが可能であった。以上のことより、現在用いられている重症度分類の特徴である日常診療のうえでより簡便かつ実用的である点を重視しつつ、ピルフェニドンのような効果が期待される新規治療薬のより早期からの導入を目的とした医療費助成が受けられるように、IPFにおける重症度判定基準の改定を行うことが望まれる。

## 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) Shah NR, Noble P, Jackson RM, et al: A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 167-174.
- 3) Gross TJ, Hunninghake GW: Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 517-525.
- 4) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al: Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-664.

- 5) Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-809.
- 6) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al: Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
- 7) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-537.
- 8) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al: Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650-656.
- 9) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-15.
- 10) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al: Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-983.
- 11) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al: Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-2399.
- 12) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2009; Dec 8. [Epub ahead of print]



# ATS-ERS02 診断基準によるリンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia(LIP))のCT所見.

上甲 剛\*

目的: ATS-ERS 02 consensus classification では, LIP はリンパ球が高度に肺胞隔壁へ浸潤した病態と定義された. 従来 LIP と診断されたものの多くは, diffuse lymphoid hyperplasia (DLH) と別扱いせざるを得なくなった. 本研究の目的は新分類に即した LIP の CT 像を解析することである.

対象と方法:

外科的生検で従来診断基準で診断された 15 例の LIP を対象とした. ATS/ERS consensus classification に従って再検討すると, 6 例(女性 4 例, 男性 2 例, 平均年齢 54 歳)は LIP, 残りの 9 例(女性 8 例, 男性 1 例, 平均年齢 59 歳)は DLH であった.

結果:

下肺野優位の分布 (n=5) と蜂巢肺 (n=2) は LIP のみで見られた. 嚢胞, 小葉間隔壁肥厚, 気管支血管束肥厚, 小葉中心性粒状影は DLH (各々, n=7, 8, 8, 9) の方が LIP (各々 n=2, 1, 0, 2) より多く見られた (p<0.01). すりガラス影は全例に見られた.

結論:

ATS-ERS02 基準による LIP の CT 像の特徴は下肺野優位のすりガラス影であり, cellular NSIP との鑑別が問題となる.

## CT findings of lymphocytic interstitial pneumonia revisited.

Takeshi Johkoh, M.D., Ph.D.

*Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid and Association of Public School Teachers*

OBJECTIVES: ATS/ERS international Multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias (ATS-ERS consensus classification) defined lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) as the diseases with extensive alveolar septal infiltration of mature lymphocytes, and excluded the cases with predominant involvement to other interstitium than alveolar septa as diffuse lymphoid hyperplasia (DLH). The objective of this study was to describe CT findings of LIP diagnosed with the definition of ATS/ERS consensus classification.

Patients and Methods

Fifteen cases, which were previously diagnosed as LIP by surgical biopsy, were enrolled in this study. Based on the definition of ATS/ERS consensus classification, six cases were finally diagnosed as LIP (4 female, 2 male, mean age; 54 years old) and remaining 9 (8 female, 1 male, mean age; 59 years old) were diagnosed as DLH. CT findings of LIP were compared with those of DLH.

Results

Lower lobe predominance and honeycombing was seen just in the cases with LIP (n=5, and 2, respectively) and not found in those with DLH. Cyst, thickening of interlobular septa, thickening of bronchovascular bundles, and centrilobular nodules were significantly more common in the patients with DLH (n=7, 8, 8, and 9, respectively) than in those with LIP (n=2, 1, 0, and 2 respectively) (Mann-Whitney U test, p<0.01). Areas with ground-glass attenuation were seen in all patients.

Conclusion:

Many cases previously diagnosed as LIP were classified as diffuse lymphoid hyperplasia. Characteristic CT findings of LIP were lower lobe predominance and areas with ground-glass attenuation.

## A. 研究目的

Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) は、そもそも病理学的に定義された診断名であり(1)、臨床症状は呼吸困難、咳等非特異的である。LIP はしばしば膠原病のような自己免疫疾患やAIDSを含む免疫不全を伴う(2)。当初Liebowらにより、LIPは病理学的にpolyclonalなリンパ系細胞が肺の間質にびまん性に浸潤するものと定義された(1)。Liebowらは、病変が波及する間質を肺胞隔壁に限ってはならず、小葉間隔壁や気管支血管束などいわゆる広義の間質も含まれていた。

2002年に発表された原因不明の間質性肺炎に関するATS-ERS consensus reportではLIPが従来のリンパ増殖性肺疾患に属するとの考えから1転して、間質性肺炎の1種であるというconceptの元、肺胞隔壁への細胞浸潤が主体のものに限ることとした(3)。このようにLIPを定義することにより、従来LIPに含まれていたいわゆる広義間質への細胞浸潤が主体ないし、肺胞隔壁への浸潤と同等なものは、病理診断名であるdiffuse lymphoid hyperplasia(DLH)として区別をせざるをえなくなった。またこのことは以前の2002年のLIPの検討は(4, 5)、DLHを含めたものであり、再検討の必要性を示唆した。そこで本検討の目的は、ATS-ERS02 consensus classificationの定義によるLIPのCT像を、DLHとの比較を通して再検討することである。

## B. 研究方法

1988年から2009年末までに外科的生検により以前の診断基準でLIPと診断された症例が3施設に15例見られた。この15例の組織所見を2002年に発表された原因不明の間質性肺炎に関するATS-ERS consensus reportに照らして、現在のLIPの診断基準に合致するかどうかを検討した。今回のLIPの病理診断基準は全ての標本において細胞浸潤の見られた間質の90%以上が肺胞隔壁であるものとした。その結果6例はLIPと診断され、残りの9例はDLHとしてLIPから除外した。LIP6例のうち、4例は女性

公立学校共済組合近畿中央病院・放射線科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

であり、2例は男性であり、平均年齢は54歳であった。うち3例は原因不明であり、残り3例はSjögren症候群を合併していた。9例のDLHのうち、8例は女性で残り1例は男性であり、平均年齢59歳であった。2例は原因不明で、4例はSjögren症候群残り2例はCastleman病を合併していた。

2名の胸部放射線診断専門が肺のthin-section CT像を独立して評価した。3例においては経過のthin-section CTが得られ、併せて評価された。最終評価結果は両者の合意によった。2名の観察者は、すりガラス影、浸潤影、嚢胞、小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚、結節影、と蜂巢肺の有無と広がりをも初回CTで評価した。その後、経過のCTでの所見の変化も評価された。

統計学的解析には、読影者間の所見の取り方の再現性評価にはkappa検定が用いられ、LIPとDLHの各異常所見の出現頻度の違いの評価にはカイ2乗検定が用いられた。

## C. 研究結果

表1に2名の読影者の所見の取り方の再現性を示す。両者の所見の取り方は $\kappa=0.6-1$ と良好な再現性を示した。

表2に初回CTにおけるLIPとDLHのCT所見の

表1. 読影者間の再現性

| CT findings                           | kappa-values |
|---------------------------------------|--------------|
| GGA                                   | 1            |
| Consolidation                         | 0.85         |
| Cyst                                  | 0.72         |
| Septal thickening                     | 0.86         |
| Thickening of bronchovascular bundles | 0.73         |
| Centrilobular nodules                 | 0.60         |
| Honeycombing                          | 1            |

表2. 初回CT所見

| CT findings                | LIP (n=6) | DLH (n=9) | p-values |
|----------------------------|-----------|-----------|----------|
| Lower pred.                | 5         | 0         | 0.0008   |
| GGA                        | 6         | 9         | 1        |
| Consolidation              | 3         | 3         | 0.13     |
| Cyst                       | 3         | 7         | 0.37     |
| Septal thickening          | 1         | 8         | 0.02     |
| Bronchovascular Thickening | 0         | 8         | 0.004    |
| Centrilobular nodules      | 2         | 9         | 0.2      |
| Honeycombing               | 1         | 0         | 0.8      |

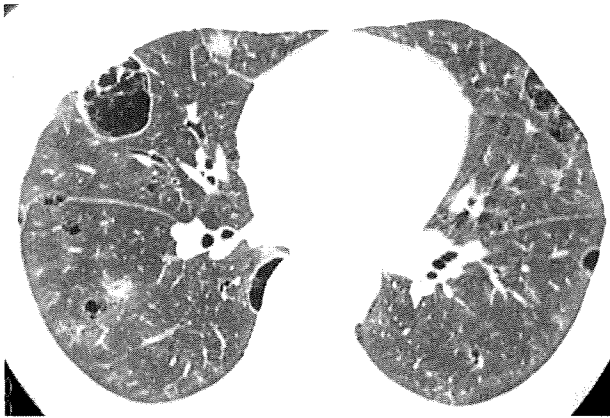


図1A 中肺野では嚢胞と小葉中心性粒状影、不整形結節を認める。

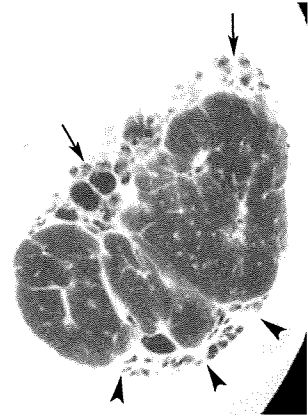


図1C 3年後元すりガラス影のあった場所に蜂巣肺が出現している。

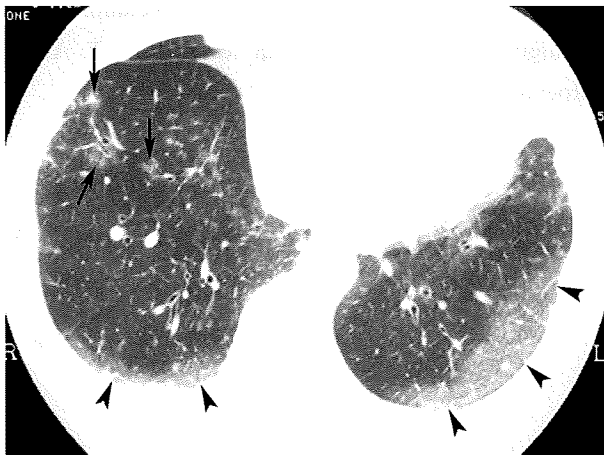


図1B 病変は下肺野に強く、胸膜直下にすりガラス影 (矢頭) が非区域性に広がる。小葉中心性粒状影も見られる (矢印)。



図2 下肺野気管支に沿って扇形にすりガラス影が広がり、一部蜂巣肺がみられる。

出現頻度を示す。LIPによく見られた所見は下肺野優位の分布とすりガラス影であった(図1A,B)。下肺野優位の分布はDLHに比べるとLIPで統計学的に有意にみられ( $P=0.0008$ )、一方小葉間隔壁の肥厚( $P=0.02$ )と気管支血管束肥厚( $P=0.004$ )はDLHでLIPに比べて優位に多くみられた。初回CTではLIPの1例のみが蜂巣肺を示した(図2)。

経過のCTでは全例で、すりガラス影と浸潤影は減少した。2例では初回CTのすりガラス影と浸潤影の部位から蜂巣肺が生じた(図1B,C)。

#### D. 考 察

今回の検討で新診断基準に基づいて診断されたLIPの特徴的なCT像は、下肺野優位の分布とすりガラス影であった。LIPは蜂巣肺と嚢胞を示すこともある。一方DLHは小葉間隔壁の肥厚と気管支血

管束肥厚といったいわゆる広義間質の肥厚を伴うことが多い。従って新しい診断基準で診断されたLIPはnonspecific interstitial pneumonia(NSIP)に類似し、リンパ増殖性肺疾患から間質性肺炎に再分類されたこともうなずける(3)。

この研究には3つの大きな限界点がある。まずこの研究は後ろ向き研究である。次に、症例数がまだ少ない。最後にLIPとcellular NSIPを鑑別する基準はあいまいである。2002年のATS-ERS consensus reportにも、以前にLIPと診断された症例の中に現在はcellular NSIPと診断する方が適当なものがあると記載されている(2)。そこで、LIPとcellular NSIPを肺動脈壁への浸潤細胞の量で識別する基準をつくる必要があるであろう。

## E. 結 論

肺胞隔壁へのリンパ系細胞の浸潤が主体なものをLIPとするATS-ERS 02 consensus report に基づいて診断されたLIPは間質性肺炎の1型と考えられ、CT像では下肺野優位の分布とすりガラス影を特徴とする。つまり、新基準で診断されたLIPはcellular NSIPに類似する。

## (文 献)

- 1) Liebow A, Charington C. Diffuse pulmonary hyporeticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin N Am* 1973; 57: 809-843.
- 2) Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19: 178-185.
- 3) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
- 4) Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999; 212: 567-572.
- 5) Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *Am J Roentgenol*. 1999; 173(1): 71-74